



Ergänzungsdokumentation AGIL-CV zur Erfassung kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren bei RA-Patienten unter Adalimumab-Behandlung in der klinischen Routine

Amendement I (vom 06.03.2012) zum Beobachtungsplan AGIL GER 08-05 (17. Mai 2010)

Diese nicht-interventionelle Studie wird unter Einhaltung dieses Beobachtungsplans durchgeführt. 




Inhaltsverzeichnis

1	ÄNDERUNGEN AM BEOBACHTUNGSPLAN.....	4
1.1	Einleitung	4
1.2	Rationale	5
1.3	Fragestellung.....	5
1.5	Selektionskriterien Arzt AGIL-CV	6
1.6	Ablauf der Langzeitdokumentation AGIL-CV	6
1.7	Beschreibung der Studienaktivitäten	8
1.8	CV-Risikomodell Berechnung.....	9
1.9	Fallzahlschätzung.....	10
1.10	Biometrisches Konzept AGIL-CV.....	11
1.11	Zeitpunkte der statistischen Analyse	11
1.12	Literatur.....	12



Abkürzungen und Definitionen

Erweiterung der Liste der Abkürzungen zu AGIL:

dcrit	Kritische Differenz
ESCCA	EULAR Standing Committee for Clinical Affairs
EULAR	European League Against Rheumatism
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LOCF	Last observation carried forward
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation

1 Änderungen am Beobachtungsplan

1.1 Einleitung

Einleitung AGIL-CV in Ergänzung zu AGIL:

Amendement I beschreibt die Erhebung und Analyse von kardiovaskulären und metabolischen Risikoparametern bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die im Rahmen einer Zusatzdokumentation zu der NIS AGIL durchgeführt werden.

Bei RA-Patienten sind kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöht. Außerdem ist die Mehrzahl der vorzeitigen Todesfälle bei RA-Patienten auf eine kardiovaskuläre Erkrankung zurückzuführen (1), (2). RA-Patienten weisen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf, welches sowohl auf eine höhere Prävalenz von traditionellen Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen) (3) als auch auf die zugrundeliegende systemische Entzündung zurückgeführt werden kann, die bei der Entstehung und Beschleunigung von Arteriosklerose eine zentrale Rolle spielen (4). Entzündungsmarker sind unabhängig mit kardiovaskulärer Sterblichkeit assoziiert (5). Die systemische Entzündung ist vielleicht sogar der Schlüsselprozess, der zu Herzinfarkt und vorzeitigem Tod führt (6). RA ist ebenfalls mit einem pro-atherogenen Lipidprofil assoziiert: Es finden sich niedrige Blutspiegel von High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, die zu einem ungünstigen Cholesterinquotienten (Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin) führen (7), (8). Grundsätzlich ist das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von RA-Patienten mit demjenigen von Type 2-Diabetikern vergleichbar (9). Daher sollte eine RA-Erkrankung als ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen werden, der Anlass zu entsprechenden regelmäßigen Untersuchungen und einem kardiovaskulärem Risikomanagement sein sollte (1).

Da TNF- α eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von entzündlichen Prozessen spielt, kann mit der Hemmung dieses Zytokins in den entzündlichen Prozess der Arteriosklerose eingegriffen werden. Studien zeigen, dass eine früh eingesetzte wirksame Therapie mit einem verringerten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist (6), (10), (11).

Der ständige Ausschuss für Clinical Affairs der European League Against Rheumatism ([EULAR], ESCCA) hat daher evidenzbasierte Empfehlungen für das kardiovas-

kuläres Risikomanagement bei RA-Patienten herausgegeben, die die Bedeutung von adäquater Kontrolle der Krankheitsaktivität und jährliche Untersuchungen zur Evaluierung des kardiovaskulären Risikostatus hervorheben (1).

Rheumatologen, die diese Empfehlung in der ärztlichen Routine umsetzen, können mit dieser Dokumentation das kardiovaskuläre und metabolische Risiko ihrer RA-Patienten in der klinischen Routine erfassen.

1.2 Rationale

Rationale der AGIL-CV und Zielüberlegungen in Ergänzung zu AGIL:

In dieser Ergänzungsdokumentation sollen kardiovaskuläre und metabolische Risikoparameter bei RA-Patienten vor dem Beginn einer Adalimumab-Behandlung unter Bedingungen der klinischen Routine erfasst werden. Weiterhin soll der Verlauf dieser Risikofaktoren sowie der Einfluss der Krankheitsaktivität auf diesen Verlauf während den 60 Monaten der Adalimumab-Behandlung regelmäßig dokumentiert werden.

1.3 Fragestellung

Beschreibung der Studienziele AGIL-CV in Ergänzung zu AGIL:

Die **primären Fragestellungen der AGIL-CV** sind

- Die Bestimmung von Ausgangswertveränderungen zu den Monaten 12, 24 und 60 nach Beginn der Adalimumab-Behandlung in den folgenden primären kardiovaskulären und metabolischen Parametern:
 - Laborchemische Blutparameter des Glukose- und Lipidstoffwechsels
 - Vitalparameter
 - Körpermaße.
- Der Vergleich von DAS28-Respondern und DAS28-Nonrespondern in Bezug auf die primären Parameter „laborchemische Blutparameter des Glukose- und Lipidstoffwechsels“ und „Vitalparameter“

- Die Bestimmung des Zeitpunkts und der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse im Verlauf der gesamten Dokumentation.

Die **sekundäre Fragestellung** bezieht sich auf die Exploration des Einflusses der zum Ausgangswert erhobenen persönlichen Daten und familiären Vorerkrankungen auf die vorgenannten primären kardiovaskulären und metabolischen Parameter. Es wird das Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)-Risikomodell angewandt, um das individuelle Risiko und dessen Veränderungen über die Zeit zu ermitteln.

1.4 Anzahl der einzuschließenden Patienten AGIL-CV

Für die Fragestellung von AGIL-CV notwendige Patientenzahl in Ergänzung zu AGIL

Für die Evaluierung der kardiovaskulären und metabolischen Veränderungen sind mindestens N=300 RA Patienten in die Studie einzubinden. Hierbei wird die vorzeitige Beendigung der Therapie bei 50 % der Patienten bis zum Monat 60 berücksichtigt (siehe Kapitel 1.9).

1.5 Selektionskriterien Arzt AGIL-CV

Zusätzliche Selektionskriterien für die Durchführung von AGIL-CV:

Die Daten für die Zusatzdokumentation der kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren werden an ausgewählten Einrichtungen erhoben, in denen die Bestimmung des kardiovaskulären Risikoprofils zur täglichen Routine in der Überwachung von RA-Patienten gehört. Alle diese Einrichtungen nehmen an der NIS AGIL teil.

1.6 Ablauf der Langzeitdokumentation AGIL-CV

Zusätzliche Ergänzung für AGIL-CV:

Diese nicht-interventionelle Studie (**einschließliche Amendment I**) wird als einarmige, multizentrische, prospektive Kohortenstudie durchgeführt.

Tabelle 1 „Übersicht für den Arzt“ wird um die folgende untergeordnete Tabelle ergänzt, welche den Ablaufplan für die ärztliche Dokumentation für AGIL-CV darstellt.

Tabelle 1. Übersicht für den Arzt zur Erhebung von kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren

	Monat							
	0	3	6	12	24	36	48	60 ¹
Körpermaße (Gewicht, Größe, Taillen- und Hüftumfang) ²	X	X	X	X	X	X	X	X
Familiäre Vorerkrankungen (Diabetes, Adipositas, vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen)	X							
Tabakkonsum	X	X	X	X	X	X	X	X
Alkoholkonsum	X	X	X	X	X	X	X	X
Vitalparameter ³	X	X	X	X	X	X	X	X
Dokumentation kardiovaskulärer Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall)	X	X	X	X	X	X	X	X
Laborparameter (Nüchternzustand) ^{3,4}	X	X	X	X	X	X	X	X

¹ Monat 60 oder letzte Visite.

² Größe wird nur zum Monat 0 bestimmt.

³ Daten gehen in das SCORE-Risikomodell ein.

⁴ Glukose (Serum oder Plasma), Lipidprofil (HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Triglyceride, CRP)



1.7 Beschreibung der Studienaktivitäten

Zu dokumentierenden Daten AGIL-CV in Ergänzung zu AGIL:

Basisuntersuchung (Monat 0) zur Erhebung von kardiovaskulären Risikofaktoren

Körpermaße

Gewicht, Größe

Tailen- und Hüftumfang (Bauchumfang 5 cm oberhalb der Spina iliaca anterior superior)

Familiäre Vorerkrankungen

Vorerkrankung der Eltern: Diabetes mellitus und Adipositas

Vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie

Tabak- und Alkoholkonsum

Tabakkonsum

Alkoholkonsum

Vitalparameter

Blutdruck (im Sitzen nach 3 Minuten Ruhe)

Puls (im Sitzen nach 3 Minuten Ruhe)

Laborparameter

Nüchtern-Glukose (Serum oder Plasma)

Nüchtern-Lipidprofil (HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Triglyceride)

CRP

Dokumentation kardiovaskulärer Ereignisse

Herzinfarkt

Schlaganfall

Verlaufsuntersuchungen (Monat 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60) zur Erhebung von kardiovaskulären Risikofaktoren

Körpermaße (außer Größe)

Vitalparameter

Laborparameter

Tabakkonsum

Dokumentation kardiovaskulärer Ereignisse

1.8 CV-Risikomodell Berechnung

Zusätzlich zu den in AGIL beschriebenen Erhebungsinstrumenten:

SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation): Das SCORE-Risikomodell wird zum Management von kardiovaskulären Erkrankungen in der europäischen klinischen Routine eingesetzt. Es erlaubt eine direkte Schätzung des absoluten 10-Jahres-Risikos einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung. Diese 10-Jahres-Risikokalkulation basiert auf der bedingten Wahrscheinlichkeit der kardiovaskulären Mortalität in den folgenden 10 Jahren, vorausgesetzt, dass der Patient bis zum Indexalter überlebt hat (13).

Die Schätzung basiert auf dem absoluten kardiovaskulären Risiko anstatt lediglich auf dem Risiko einer koronaren Herzerkrankung. Die folgenden Parameter werden zur Berechnung des Scores verwendet:

- Alter
- Geschlecht
- Derzeitig Raucher/Nichtraucher
- Systolischer/Diastolischer Blutdruck im Sitzen nach 3 Min. Ruhe
- Cholesterinquotient (Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin)

Das Gesamtrisiko einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung wird berechnet, indem zwei unterschiedliche Risikoschätzungen kombiniert werden:

- Koronare Herzerkrankung
- Nicht-koronare atherosklerotische Gefäßerkrankung

Diese Berechnung ergibt einen Score, der von einer Wahrscheinlichkeit von “<1%” zu “15% und mehr”, in den nächsten 10 Jahren eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden, reicht.

Für RA-Patienten sollten Risikomodelle modifiziert werden, indem ein Multiplikationsfaktor von 1,5 angewendet wird, falls ein Patient mindestens 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt (1):

- Krankheitsdauer von mehr als 10 Jahren
- Positiver RF oder positives Ergebnis für anti-CCP-Antikörper
- Präsenz bestimmter extra-artikulärer Manifestationen

1.9 Fallzahlschätzung

AGIL-CV Fallzahlschätzung in Ergänzung zu AGIL:

Die Fallzahlschätzung stützt sich auf veröffentlichte Daten zum Blutdruck von RA-Patienten (14):

Unter der Annahme eines alpha- und beta-Fehlers von jeweils 5% ergibt sich die folgende Mindestanzahl von RA-Patienten zu den Auswertzeitpunkten zu Monat 12, 24 und 60:

- N=128 Patienten sind notwendig, um für den systolischen Blutdruck einen mittleren Unterschied von 10 mmHg zu erkennen (bei einem mittleren systolischen Blutdruck von 128 mmHg bei einer Standardabweichung von 18 mmHg).
- N=136 Patienten sind notwendig, um für den diastolischen Blutdruck einen mittleren Unterschied von 5 mmHg zu erkennen (bei einem mittleren diastolischen Blutdruck von 74 mmHg bei einer Standardabweichung von 11 mmHg).

In Dokumentationen mit Adalimumab ist ein vorzeitiges Ausscheiden bei ca. 50% der Patienten bei einer Dokumentationsdauer von 60 Monaten beobachtet worden. Berücksichtigt man diese Rate, sind bei den oben genannten Schätzungen N=300 Patienten für die Beantwortung der primären Fragestellungen ausreichend.

1.10 Biometrisches Konzept AGIL-CV

Ergänzung um das biometrische Konzept zur AGIL-CV:

Mit Hilfe von schrittweisen Regressionsanalysen in Vorwärts- und Rückwärtstechnik werden zur Baseline alle Partialkorrelationen zwischen den primären Parametern und den übrigen Krankheits- und Patientenmerkmalen bestimmt. Mit diesen Regressionsanalysen werden zu den Monaten 12, 24 und 60 der Einfluss der Krankheits- und Patientenmerkmale auf die Veränderungen in jedem der primären Parameter geprüft. Hierbei wird insbesondere DAS28-Response (definiert als kritische Differenz [dcrit] von ≤ -1.8 Punkten, entsprechend einer Verbesserung von mindestens 1,8 Punkten im DAS28) bzw. DAS28-Nonresponse als codierte Variable eingesetzt.

Zusätzlich wird der beobachtete Unterschied in den primären Parametern zwischen DAS28-Respondern (Patienten mit dcrit von ≤ -1.8 zu 5 von 7 Visiten) und DAS28-Nonrespondern (dcrit > -1.8) mittels des allgemeinen linearen Modells geprüft. Fehlenden Daten werden hier durch Fortschreibung mit Hilfe der Last observation carried forward (LOCF)-Methode ersetzt.

1.11 Zeitpunkte der statistischen Analyse

Analysezeitpunkte AGIL-CV in Ergänzung zu AGIL:

Statistische Analysen für die primären Fragestellungen sind zu den Monaten 12, 24 und 60 vorgesehen. Für die sekundäre Fragestellung werden zu diesen Analysenzeiten alle vorherigen kardiovaskulären Ereignisse herangezogen.



1.12 Literatur

Die folgenden Referenzen werden der Liste hinzugefügt:

- (1) Peters, M.J.L., Symmons, D.P.M, Mcarey, D., et al. (2010). EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*; 69(2), 325-331.
- (2) Del Rincon, I.D., Williams, K., Stern, M.P., et al. (2001). High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*; 44(12), 2737-2745.
- (3) Han, C., Robinson, D.W.J., Hackett, M.V., et al. (2006). Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*; 63(11), 2167-2172.
- (4) Ross, R. (1999). Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*; 340(2), 115-126.
- (5) Maradit-Kremers, H., Nicola, P.J., Crowson, C.S., et al. (2005). Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*; 52(3), 722-732.
- (6) Dixon, W.G., Watson, K.D., Lunt, M., et al (2007). Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*; 56(9), 2905-2912.
- (7) Park, Y.B., Lee, S.K., Lee, W.K., (1999). Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*; 26(8), 1701-1704.
- (8) Vis, M., Nurmohamed, M. T., Wolbink, G., et al (2005). Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*; 32(2), 252-255.
- (9) Van Halm, V.P., Peters M.J., Voskuyl, A.E., et al. (2009). Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*; 68(9), 1395-1400.
- (10) Popa, C., Netea, M.G., Radstake, T. et al. (2005). Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; 64(2), 303-305.
- (11) Jacobsson, L.T., Turesson, C., Gulfe, A., et al. (2005). Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*; 32(7), 1213-1218.



- (12) Naranjo, A., Sokka, T., Descalzo, M.A., et al. (2008). Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Results from the QUEST-RA study. *Arth Res Ther*; 10(2), R30.
- (13) Conroy, R.M., Pyorala, K., Fitzgerald, A.P, et al. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe. The SCORE project. *EIR Heart J*; 24(11), 987-2003.
- (14) Mok CC, Ko GT, Ho LY, et al. (2011). Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Feb;63(2):195-202.