

Aus dem Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg

Abteilung für Innere Medizin - Kardiologie

## **DISSERTATION**

### **Inzidenz der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis in Abhängigkeit von Aktivität und Therapiestrategie**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lejla Tukulj Selimovic

Aus Tuzla, Bosnien und Herzegowina

Datum der Promotion: 04. März 2022

---

# Inhalt

Tabellenverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	7
Vorwort.....	10
Abstrakt.....	11
Abstract.....	13
1. Einleitung.....	15
2. Hypothese und Zielsetzungen der Arbeit .....	23
3. Methodik .....	24
3.1. Studienkohorte .....	24
3.2. Charakterisierung der Studienkohorte.....	24
3.3. Kontrollgruppe .....	25
3.4. Anamnestische Datenerhebung und klinische Befunderhebung.....	25
3.5. Technische Untersuchungen.....	27
3.5.1. Laboruntersuchungen .....	27
3.5.2. Apparative Untersuchungen.....	28
3.5.3. Diagnosestellung der HI .....	28
3.6. Statistische Analyse .....	32
4. Ergebnisse.....	33
4.1. Vergleichbarkeit der baseline-Daten der Längsschnittstudie mit der Querschnittstudie aus 2010.....	33
4.1.1. RA-Kohorte und loss to follow-up Patienten.....	33
4.1.2. Kontrollgruppe und loss to follow-up Kontrollpersonen.....	34
4.2. Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Endpunkte aus 2015 zwischen der Studienkohorte und der Kontrollgruppe.....	34
4.3. Vergleich der Baseline und 5-Jahres-Daten der RA-Kohorte.....	36
4.3.1. RA-Daten und kardiovaskuläres Risiko.....	36
4.3.2. Prävalenzen, kumulative Inzidenzen und Inzidenzraten der kardiovaskulären Endpunkte in der Studienkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe .....	37
4.4. Prävalenz kardiovaskulärer Endpunkte im 5-Jahres-Verlauf von Patienten mit HFpEF und in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität bei Studienbeginn .....	39
4.5. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Endpunkte und neue HI .....	43
4.6. Risikofaktoren für Tod und Todesursachen.....	44
4.7. Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Endpunkten, insbesondere der HI, und der verschiedenen Therapien.....	48

---

4.8. Logistische Regressionsanalysen prädiktiver Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte, neuer HI und Tod im Beobachtungszeitraum .....	49
5. Diskussion .....	51
Literatur.....	61
Anhang.....	72
Eidesstattliche Versicherung.....	85
Lebenslauf .....	86
Danksagung.....	88

---

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Definition der HI mit reduzierter, geringgradig reduzierter und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion.....	31
<b>Tabelle 2:</b> Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Endpunkte aus 2015 zwischen der Studienkohorte und der Kontrollgruppe .....	36
<b>Tabelle 3:</b> Vergleich der RA-Daten und des kardiovaskulären Risikoscores der Studienkohorte aus 2010 und 2015 .....	37
<b>Tabelle 4:</b> Kumulative Inzidenzen und Inzidenzraten der kardiovaskulären Endpunkte in der Studienkohorte .....	38
<b>Tabelle 5:</b> Standardisierte Inzidenzraten (SIR) und relative Risikoraten (RR) der kardiovaskulären Endpunkte in 2015 .....	39
<b>Tabelle 6:</b> Vergleich der Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte in der RA-Kohorte die zur Baseline eine HFpEF hatten mit denen die keine HFpEF hatten .....	40
<b>Tabelle 7:</b> Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte in der Studienkohorte in Abhängigkeit vom DAS-28 $\geq$ 2,6 in 2010 .....	41
<b>Tabelle 8:</b> Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte bei RA-Patienten mittel- und hochgradiger Krankheitsaktivität (DAS-28 $\geq$ 3,2) in 2010 .....	42
<b>Tabelle 9:</b> Risikofaktoren für die Entstehung von kardiovaskulären Endpunkten (CVEP) in der Studienkohorte, Darstellung nur signifikanter Ergebnisse .....	44
<b>Tabelle 10:</b> Risikofaktoren für die Entstehung einer neuen HI bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, Darstellung nur der signifikanten Ergebnisse.....	44
<b>Tabelle 11:</b> Die Verteilung der Todesursachen nach Therapiegruppen.....	45
<b>Tabelle 12:</b> Risikofaktoren für Tod: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren, der RA-Daten und der kardiovaskulären Endpunkte aus 2010 zwischen den Patienten die bis 2015 Verstorben sind und der die nicht verstorben sind; Darstellung nur der signifikanten Ergebnisse. ....	47
<b>Tabelle 13:</b> Vergleich der Prävalenz der kardiovaskulären Endpunkte (CVEP) in den Therapiegruppen in 2010 und 2015.....	48
<b>Tabelle 14:</b> Vergleich der Prävalenz der HI in den Therapiegruppen in 2010 und 2015 .....	48
<b>Tabelle 15:</b> Logistische Regressionsanalyse zu Einflussfaktoren für das Erreichen der kardiovaskulären Endpunkte in 2015 .....	49
<b>Tabelle 16:</b> Logistische Regressionsanalyse zu Einflussfaktoren für Versterben in 2015 ....	50
<b>Tabelle 17:</b> Vergleich relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren, kardiovaskulärer Endpunkte und der RA-Daten aus 2010 zwischen der Querschnittstudienkohorte mit der follow-up Längsschnittstudienkohorte .....	72

---

<b>Tabelle 18:</b> Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren, kardiovaskulären Endpunkte und RA-Daten aus 2010 zwischen der loss to follow-up und der follow-up Studienkohorte.	73
<b>Tabelle 19:</b> Vergleichbarkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Endpunkte aus 2010 der Kontrollgruppe der Querschnittstudie aus 2010 mit der Kontrollgruppe der follow-up Längsschnittstudie 2015 .....	74
<b>Tabelle 20:</b> Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Endpunkte aus 2010 zwischen der loss to follow-up und der follow-up Kontrollgruppe .....	75
<b>Tabelle 21:</b> Kumulative Inzidenzen und Inzidenzraten der kardiovaskulären Endpunkte in der Kontrollgruppe.....	75
<b>Tabelle 22:</b> Vergleich der Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte in der Kontrollgruppe die zur Baseline eine HFpEF hatten mit denen die keine HFpEF hatten .....	76
<b>Tabelle 23:</b> Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte bei RA-Patienten mit mittelschwerer funktioneller Einschränkung (HAQ>2) in 2010.....	76
<b>Tabelle 24:</b> Die ACR-EULAR-Kriterien 2010 für die Diagnose der Rheumatoiden Arthritis..	77
<b>Tabelle 25:</b> Funktionsfragebogen Hannover (FFbH).....	78
<b>Tabelle 26:</b> Health Assessment Questionnaire (HAQ).....	79
<b>Tabelle 27:</b> Patientenfragebogen .....	81

---

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Formen der chronischen HI und Gegenstand dieser Leitlinie,.....	29
<b>Abbildung 2:</b> Darstellung der Baseline-RA-Gruppe: in der aktuellen Längsschnittstudie konnten von der Baseline aus 2010 84,4 % der Patienten nachverfolgt werden.....	33
<b>Abbildung 3:</b> Baseline-Kontrollgruppe: in der follow-up Studie konnten 89,60% der Kontrollpersonen aus 2010 nachverfolgt werden.....	34
<b>Abbildung 4:</b> Vergleich der Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte in der Studienkohorte und der Kontrollgruppe in 2015 .....	35
<b>Abbildung 5:</b> Relative Risikorate (RR) der kardiovaskulären Endpunkte in 2015 .....	38
<b>Abbildung 6:</b> Prävalenz der häufigsten kardiovaskulären Endpunkte in der RA Gruppe im follow-up die zur Baseline eine HFpEF hatten im Vergleich zu den übrigen RA-Patienten .....	40
<b>Abbildung 7:</b> Prävalenz der häufigsten kardiovaskulären Endpunkte bei RA-Patienten im follow-up die zum Studienbeginn eine anhaltende Krankheitsaktivität aufwiesen .....	41
<b>Abbildung 8:</b> Prävalenz der kardiovaskulären Endpunkte in 2015 bei Patienten die bei Studienbeginn eine mittel- und hochgradige Krankheitsaktivität hatten. Darstellung der Häufigsten Endpunkte.....	42
<b>Abbildung 9:</b> Verteilung der Todesursachen.....	45
<b>Abbildung 10:</b> Zehnjahres-Risiko einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (100). Cholesterin in mmol/l; HDL in mmol/l.....	84

---

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin umwandelndes Enzym, Angiotensin Converting Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AMI	Akuter Myokardinfarkt
APS	Angina Pectoris Symptomatik
ASS	Aspirin
bDMARD	Biologisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CKD	Chronische Nierenerkrankung
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung, Chronic Obstructive Lung Disease
CRP	C-Reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament,
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
CV	kardiovaskulär
CVEP	Kardiovaskuläre Endpunkte
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
DAS-28	Krankheitsaktivitäts-Score 28, Disease Activity Score 28
DMARD	Krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament, Disease-modifying anti-rheumatic drug
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESC	European Society of Cardiology
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
ESV	Endsystolisches Volumen
EULAR	European League Against Rheumatism
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
g	Gramm
GC	Glucocorticoid
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAQ	Health Assessment Questionnaire

---

HbA1c	Hämoglobin A1c
HI	Herzinsuffizienz
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit geringgradig reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Heart Failure with mid-range reduced Ejection Fraction
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HLA	Human-Leukozyten-Antigen
IL-6	Interleukin 6
IQR	Interquartilsabstand, interquartile range
IVSD	interventrikuläre Septumbreite
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVM	Linksventrikuläre Masse
MCH	mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten, mean corpuscular hemoglobine
MCHC	mittlere Hämoglobin-Konzentration der Erythrozyten, mean corpuscular hemoglobine concentration
MCV	mittleres Zellvolumen der Erythrozyten, mean corpuscular volume
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminales Fragment des B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OR	Chancenverhältnis, odds ratio
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PWD	Breite der Hinterwand
RA	Rheumatoide Arthritis
RR	Relatives Risiko, risk ratio

---



---

SD	Standarddeviation
RWT	Relative Wanddicke
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha
TNFi	Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha Inhibitor
VHF	Vorhofflimmern

---

# Vorwort

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden bis jetzt nicht veröffentlicht.

---

# Abstrakt

## Inzidenz der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis in Abhängigkeit von Aktivität und Therapiestrategie

### Einleitung

Eine initiale Querschnittsuntersuchung unserer Rheumatoide Arthritis (RA) - Kohorte aus 2010 ergab eine überraschend hohe Prävalenz der Herzinsuffizienz (HI) mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) bei RA-Patienten von 24%, definiert nach den Kriterien der ESC von 2008. Wichtige assoziierte Risikofaktoren waren dabei neben Alter und Hypertonus eine persistierende chronische Entzündung und Krankheitsaktivität der RA, unabhängig von der angewandten antirheumatischen Therapie. Ziel der vorliegenden Längsschnittuntersuchung dieser Kohorte über weitere fünf Jahre ist die Ermittlung der Inzidenzraten der HI mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion und anderer kardiovaskulärer Ereignisse, sowie die Auswirkung dieser und anderer Risikofaktoren auf die Mortalität in der RA-Kohorte.

### Methodik

Prospektive fünf-Jahres-Verlauf-Kohortenstudie. Von initial 157 RA-Patienten konnten 134 (85,4%) und von initial 77 Kontrollpersonen konnten 69 (89,6%) über fünf Jahre nachverfolgt und ausgewertet werden. Einschlusskriterien waren Volljährigkeit, diagnostizierte Rheumatoide Arthritis gemäß der ACR/EULAR Klassifikation und schriftliche Einverständniserklärung. Ein Ethik-Votum der Landesärztekammer Brandenburg lag vor. Die Datenerhebung erfolgte mit standardisierten Fragebögen, serologischen Untersuchungen und transthorakaler Echokardiographie.

### Ergebnisse

Insgesamt fünf neu diagnostizierte Fälle einer HI ergaben eine kumulative Inzidenz von 3,7% beziehungsweise eine jährliche Inzidenzrate von 7,46/1000 RA-Patienten. Die Prävalenz der HFpEF ist in 2015 mit 18,5% vs. 7,2% ( $p=0,0343$ ) in der RA-Kohorte weiterhin signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

RA-Patienten mit jeglicher persistierender Krankheitsaktivität ( $DAS-28 \geq 2,6$ ) hatten ein fünffach höheres Risiko für eine HFpEF (RR 4,9, 95%CI 1,5-16,0,  $p=0,0015$ ) als Patienten in Remission. RA-Patienten mit initial mittelgradiger und hoher Krankheitsaktivität ( $DAS-28 > 3,2$ ) wiesen sogar ein siebenfach höheres Risiko für eine HI (RR 7,0, 95%CI 2,4-20,5,  $p=0,0050$ ) auf.

---

Die jährliche Gesamtmortalitätsrate in der RA-Gruppe war mit 22,39 pro 1000 Patienten zweifach höher als die Gesamtmortalität in Deutschland mit 11 pro 1000 Einwohner in 2015. Der zusätzliche Nachweis einer HFpEF führt bei RA-Patienten zum Anstieg der jährlichen Mortalitätsrate von 15 auf 50 pro 1000 RA-Patienten.

Die Analyse der verwendeten Therapien ergab keine Assoziationen zu vermehrten kardiovaskulären Endpunkten oder Todesfällen.

### **Schlussfolgerung**

Die fünf-Jahres-Verlaufsstudie bestätigte persistierende hohe Prävalenz und Inzidenzraten der HFpEF, für welche persistierende Krankheitsaktivität der RA ein hohes Risiko darstellt.

Die im Vergleich zur alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollgruppe verdoppelte Gesamtmortalitätsrate der RA-Patienten erhöht sich bei gleichzeitiger HFpEF auf das fünffache.

---

# Abstract

## Incidence of heart failure in patients with rheumatoid arthritis in relation to disease activity and therapy

### Introduction

In 2010, an initial cross-sectional analysis in our rheumatoid arthritis (RA) cohort revealed a surprisingly high prevalence of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in 24% of cases according to 2008 ESC guidelines. Associated risk factors were identified to be persistent inflammatory RA activity despite anti-inflammatory treatment, as well as age and hypertension. The goal of this study is to provide long term observational data in this cohort for another 5 years and define incidence rates of HFpEF and other cardiovascular events as well as the effect of these risk factors on mortality of RA patients.

### Method

Prospective, 5-year longitudinal observational study. Altogether 134/177 RA-patients and 69/77 healthy age- and sex-matched healthy controls (85.4% and 89.6% respectively) could be followed up after 5 years. Inclusion criteria were: adults, RA diagnosed according to ACR/EULAR classification criteria and written informed consent. An ethical vote of the Brandenburg Medical Council was obtained. Data collection was performed using standardized questionnaires, serological analyses and transthoracic echocardiography.

### Results

Heart failure was newly diagnosed in five cases resulting in 3,7% cumulative incidence corresponding to a yearly incidence rate of 7,46/1000 RA-patients. Prevalence of HFpEF is still significantly elevated in RA vs. healthy volunteers (18.5% vs. 7.2%,  $p=0.0343$ ) in the 2015 analysis.

RA-patients exhibiting any persistent inflammatory disease activity ( $DAS28 \geq 2.6$ ) showed a five-fold increased risk for HFpEF as compared to patients in remission (RR 4.9, 95%CI 1.5-16.0,  $p=0.0015$ ). RA-patients with moderate to high disease activity ( $DAS28 > 3.2$ ) exhibited an even seven-fold increased risk for heart failure (RR 7.0, 95%CI 2.4-20.5,  $p=0.0050$ ).

Yearly accumulated mortality rate in the RA-cohort as compared to the general population was increased by two-fold (22.39/1000 vs. 11/1000 respectively). When including the diagnosis of HFpEF, the yearly mortality rate in RA-patients increased from 15 to 50/1000 RA-patients.

---

The analysis of therapy regimen showed no association with increased cardiovascular end points or death.

### **Conclusion**

Our 5-year-follow-up study confirms a persistently elevated prevalence and incidence rate of HFpEF and persistent disease activity of RA as associated risk factor. Compared to age- and sex-matched controls, the overall mortality rate is doubled in RA-patients and even increased five-fold in case HFpEF exists as co-morbidity.

---

# 1. Einleitung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung mit schubweisem Verlauf. Typische klinische Manifestation ist eine symmetrische Polyarthrit bei möglicher Beteiligung auch innerer Organe (2) (3). Die Prävalenz der RA in den Industriestaaten beträgt 0,5-1,0% der Erwachsenen mit einer jährlichen Inzidenz von 5-50 neuen Fällen pro 100 000 Einwohner (4). Die Synovialis, welche die Gelenkkapsel auskleidet und Synovialflüssigkeit (Synovia) produziert, ist die erste Struktur, die vom Entzündungsprozess befallen wird (5). Die folgenden pathophysiologischen Mechanismen führen unter Beteiligung des adaptiven Immunsystems (T-Zellen, B-Zellen, Dendritische Zellen), regulierender Zytokine (wie beispielsweise Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ )), proliferierender Synovialfibroblasten sowie aktivierter Osteoklasten zur Pannusbildung und schließlich Knorpel- und Knochendestruktion (5). Die systemische Inflammation verursacht, insbesondere bei Krankheitsverläufen mit Nachweis von Rheumafaktoren (RF) und/oder Antikörpern gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (CCP), multiple Organbeteiligungen mit Rheumaknotenbildung, Perikarditis, Lungenfibrose und kardiovaskulären Folgeerkrankungen (2) (4) (6). Die Lebensqualität der RA-Patienten ist durch chronische Schmerzen, allgemeine Abgeschlagenheit/Fatigue, Funktionseinschränkungen des Körpers und resultierende krankheitsbedingte ökonomische Belastungen erheblich beeinträchtigt (7).

Die genaue Auslösung der RA ist noch nicht völlig verstanden. Aktuelle Hypothesen gehen davon aus, dass sowohl genetische Prädisposition als auch Umweltfaktoren zur Krankheitsentstehung beitragen (8). Als prädisponierende Faktoren werden zum Beispiel Zigarettenkonsum (9), virale (Epstein-Barr Virus, Parvovirus) und bakterielle Infektionen (Proteus, Mycoplasma) (5) (10), Subfertilität der Frauen und die postpartale Zeit nach der ersten Schwangerschaft (10) diskutiert, während verschiedene genetische Faktoren bis zu 50-60% zur Entstehung der RA beitragen (2). Insbesondere die HLA-DRB1 Genotypen scheinen die Empfänglichkeit für die RA, aber auch die Schwere des Krankheitsverlaufes der RA zu beeinflussen (10). Die Gene für HLA-DRB1 befinden sich auf dem Chromosom 6, welches zahlreiche Immunprozesse beeinflusst, unter anderem die Produktion vom Tumornekrosefaktor (TNF) (10). Personen, die HLA-DRB1 positiv sind und gleichzeitig Raucher sind, weisen besonderes hohe Inzidenzraten einer RA auf (2).

Es besteht eine vermehrte Assoziation der RA mit kardiovaskulären Erkrankungen wie koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkten, chronischer HI, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und zerebrovaskulären Ereignissen (11) (12) (13) (14) (15). Zum Beispiel

---

wurde in einer großen Meta-Analyse nachgewiesen, dass die RA-Patienten ein 48% höheres Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten, insbesondere ein 68% höheres Risiko für einen akuten Myokardinfarkt und 41% höheres Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben (16). Laut einer in 2005 veröffentlichten Studie der Mayo Clinic, USA, werden RA-Patienten signifikant häufiger wegen akuter Myokardinfarkte hospitalisiert, haben häufiger stumme Myokardinfarkte und geben seltener an, Angina pectoris zu haben (17).

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weisen RA-Patienten eine um 50% erhöhte Mortalität auf, welche vor allem durch vermehrte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse bedingt ist (18) (19) (20). Trotz der fallenden Mortalitätsraten in der Allgemeinbevölkerung in den letzten 50 Jahren, ist die Mortalität der RA-Patienten gleichgeblieben, wodurch der Unterschied zwischen der Mortalität der RA-Patienten und der Allgemeinbevölkerung noch größer geworden ist (21). Die Wahrscheinlichkeit, dass sie unerkannte Myokardinfarkte haben und an plötzlichem Tod versterben, ist doppelt so hoch. Laut dieser Studie werden sie auch seltener einer koronaren Bypass Operationen unterzogen (17).

Eine wichtige und in ihrer Häufigkeit und den Konsequenzen lange unterschätzte kardiovaskuläre Komorbidität der RA-Patienten ist die chronische HI, insbesondere die HI mit erhaltener linksventrikuläre Ejektionsfraktion (HFpEF). Für die Allgemeinbevölkerung wird die Prävalenz zwischen 2,4% und 5,5% (22) (23) angegeben, sowie ein daraus resultierendes bis zu 4-fach höheres kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko dieser Personen (24). Für RA-Patienten wird ein zweifach höheres Risiko einer HFpEF im Vergleich zu alters- und geschlechtsadjustierter Normalbevölkerung angegeben (13) (25). Die erhöhte Inzidenz der HFpEF trägt zur erhöhten kardiovaskulären Mortalität der RA-Patienten bei (26). In Echokardiographie-Studien wurde bei RA-Patienten nachgewiesen, dass sich subklinische Veränderungen der diastolischen Funktion in einem fünf-Jahres-Zeitraum schneller entwickeln als bei der Allgemeinbevölkerung (27).

Überrepräsentierte traditionelle kardiovaskulären Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen und positive kardiovaskuläre Familienanamnese tragen zur erhöhten kardiovaskulären Komorbidität der RA bei, können sie aber nicht allein erklären (28) (29) (30). Die zunehmende Datenlage unterstützt vielmehr die Hypothese, dass die RA selbst ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist. So fällt in einer wichtigen Studie von de Rincon et al. aus 2001 in den USA das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei RA-Patienten nach Adjustierung für sämtliche traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren nur leicht von 3,96 auf 3,17 (31). In einer weiteren Studie wurde das kardiovaskuläre Risiko bei



---

RA als vergleichbar mit dem kardiovaskulären Risiko bei Diabetes mellitus Typ 2 bemessen (32).

Interessanterweise finden sich bei RA-Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen erhöhte Konzentrationen des hochsensitiven kardialen Troponins (HS-cTnT) und des N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), welche zudem eine positive Korrelation mit erhöhten Werten des C-reaktiven Proteins (CrP) sowie erhöhter Krankheitsaktivität der RA (DAS28-CRP-Score) aufweisen (33).

Bei RA-Patienten wurden erhöhte Werte des CRPs und der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität in Verbindung gebracht (34). Vor allem wurde dies bei seropositiven (RF oder Antikörper gegen CCP positiv) RA-Patienten beschrieben (35). Die zehn-Jahres Verlaufsstudie von Goodson NJ et al. aus dem Jahre 2005 ergab bei seropositiven RA-Patienten, die ein  $\text{CrP} \geq 5 \text{mg/ml}$  im Vergleich zu denen die ein  $\text{CrP} \leq 4 \text{mg/ml}$  hatten, ein RR für kardiovaskuläre Mortalität von 7,4 (95%CI 1.7-32.2), wohingegen in der seronegativen Gruppe das RR für kardiovaskuläre Mortalität 1,5 (95%CI 0.5 -4.5) war (35). Gonzales-Gay et al. haben in 2007 bei HLA-DRB1\*0404 Epitop positiven RA-Patienten ein erhöhtes Risiko (RR 6,65) für kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu den restlichen RA-Patienten beschrieben (34). Da dieses Allel auch mit hoher Krankheitsaktivität korreliert (36), könnte das erhöhte kardiovaskuläre Risiko auf die Entzündungsaktivität zurückgeführt werden.

Bei RA-Patienten mit erhöhter Krankheitsaktivität wurde ein erhöhtes Risiko für chronische HI (37) (38) (13), Myokardinfarkte (39) (40) und zerebrale Insulte (39) nachgewiesen. Andererseits haben RA-Patienten, die in Remission sind, ein kardiovaskuläres Risiko, das vergleichbar mit dem der non-RA-Patienten ist (41).

Dies unterstützt die im letzten Jahrzehnt aufgekommene Hypothese, dass die chronische Entzündung selbst eine wichtige Grundlage, sowohl der akzelerierten Atherosklerose (42) als auch der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei der RA darstellt. Systemische inflammatorische Faktoren wie IL-6, TNF- $\alpha$ - und CRP werden in verschiedenen Arbeiten als Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen bei der Allgemeinbevölkerung beschrieben (43) (44), haben aber auch in der Pathogenese der RA eine wichtige Rolle.

Eine mögliche Erklärung, wie die chronische systemische Entzündung bei RA-Patienten das vaskuläre Risiko erhöhen könnte, geben Sattar et al. in ihrer Arbeit aus 2009 (45). Vom primären Entzündungsort der RA, der Synovialis, würden Zytokine (u.a. TNF- $\alpha$ , IL6) in die systemische Zirkulation sezerniert, von wo aus sie die Funktion von anderem entfernten Gewebe, wie z.B. Fettgewebe, Leber, Skelettmuskel und vaskuläres Endothelium verändern

---

und proatherogene Veränderungen wie Insulinresistenz, Dyslipidämie, prothrombotische Effekte, pro-Oxidativen Stress und Endotheldysfunktion verursachen können (45). In vergleichenden Untersuchungen instabiler atherosklerotischer Plaques und entzündeter rheumatoider Synovialis ließen sich ähnliche systemische und lokale Prozesse nachweisen: Aktivierung der T- und Mast-Zellen, Produktion von TNF- $\alpha$  und IL-6, Anstieg der extrazellulären Matrix-degradierende Metalloproteinasen und erhöhte Expression der Leukozyten-bindenden Moleküle (46).

In der Arbeit von Ku IA et al. wird auf die Ähnlichkeiten der inflammatorischen Wege in der Atherosklerose und der RA hingewiesen und unterstellt, dass die chronische Inflammation das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei RA-Patienten erhöhe und dass dieses Risiko durch bessere Suppression der systemischen Inflammation reduziert werden könnte (47).

Die Querschnittstudie, der in der vorliegenden Arbeit nachverfolgten RA-Kohorte aus 2010 (37), ergab eine überraschend hohe Prävalenz HFpEF bei RA-Patienten von 24% im Vergleich zu 6% in einer alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien wurde die Prävalenz HFpEF prospektiv und unter strikter Anwendung der ESC-Kriterien aus 2008 erhoben. Während sich der Typ bisheriger Basistherapie ohne Einfluss auf die Prävalenz der HI zeigte, wurde nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und arteriellen Hypertonus eine starke Assoziation mit erhöhter Krankheitsaktivität, Krankheitsdauer, aber auch erhöhter serologischer Entzündungsaktivität über zwei Jahre nachgewiesen (37). Die Pathophysiologie der HFpEF ist immer noch unklar. In der 2014 publizierten Arbeit von Gladden J et al. werden drei mögliche und einander nicht ausschließende pathophysiologische Wege der Entstehung HFpEF beschrieben (47).

Der erste mögliche Ansatz beinhaltet gemäß der Autoren einen hypertrophischen Umbau des Myokards und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Die Druckbelastung, Erkrankungen des Klappenapparats und arterielle Hypertonie implizieren eine chronisch erhöhte Nachlast mit hypertrophischem Umbau welche sich letztlich mit systolischer und diastolischer Dysfunktion manifestiert. Die meisten Patienten mit HFpEF weisen auch eine arterielle Hypertonie auf (95). In unserer Ausgangsstudie aus 2010 war die arterielle Hypertonie, neben dem Alter und der persistierenden Krankheitsaktivität, auch ein signifikanter Risikofaktor für die HFpEF (36). Die Therapie der arteriellen Hypertonie verhindert die Entstehung einer HI, HFpEF inbegriffen, was diese Annahme unterstützt (95). Da aber gemäß der Autoren der Grad der Hypertrophie schlecht mit der Entstehung und der Schwere der HFpEF korreliert und konventionelle neurohumorale Antagonisten nicht signifikant den Progress einer bereits bestehenden HFpEF beeinflussen, wurde vermutet, dass andere

---

Faktoren mit dem hypertrophischen Umbau und der RAAS-Aktivierung entweder interagieren oder wichtiger in der Entstehung der HFpEF sein könnten.

Der zweite mögliche Ansatz, der die Pathophysiologie der Entstehung HFpEF erklären könnte, ist laut der Autoren die Multimorbidität (47). Es wird spekuliert, dass die HFpEF nur eine Kulmination der individuellen Effekte der Komorbiditäten auf die kardiovaskuläre Struktur und Funktion sein könnte. Gemäß den Autoren sei die kardiovaskuläre Struktur und Funktion bei HFpEF, nach Adjustierung für kumulative Belastung durch Komorbiditäten, mehr beeinträchtigt als bei Personen ohne HI und die Patienten mit HFpEF hätten eine schlechtere Prognose. So könnten Interaktionen zwischen Alter und verschiedenen Komorbiditäten sowie zwischen den verschiedenen Komorbiditäten selbst ein wichtiger Aspekt sein (47).

Ein dritter und neuer pathophysiologischer Erklärungsansatz zur Entstehung der HFpEF sei laut Gladden et al (47) eine koronare mikrovaskuläre Entzündung. In der 2019 veröffentlichten Arbeit von D. Michels da Silva et al. wird auf die inflammatorische und molekulare Pathogenese der HI allgemein und auch der HFpEF eingegangen (50). Die Autoren beschreiben Ähnlichkeiten bei Entstehung und der Progress der HFpEF und der ischämischen HI. Durch mechanischen Stress, verursacht durch Druck- und Volumenbelastung, wird das Angiotensin II freigesetzt, welches die Mobilisation der Ly6C<sup>higt</sup>-Monozyten aus dem Knochenmark und der Milz in das Myokard stimuliert. Dem folge eine immunologische Kaskade mit Infiltration des Myokards durch M1 Makrophagen, Sezernierung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, Differenzierung zu M2 Makrophagen und zur durch TNF-β stimulierter Fibrose (51). Die Ineffizienz der aktuellen HFpEF Therapie, vor allem der RAAS-Inhibition in der Behandlung der HFpEF lässt die Autoren vermuten, dass die HFpEF sich in der Pathophysiologie von der ischämischen HI unterscheidet. Weiterführende Untersuchungen von Biopsien des Endokards und der Signalwege ergaben, dass die diastolische Funktion in der HFpEF durch interstitielle myokardiale Fibrose, Hypertrophie und Steifigkeit der Kardiomyozyten und kapilläre Rarefizierung charakterisiert ist. Die Autoren schreiben eine wichtige Rolle in der Entstehung der genannten Veränderungen dem myokardialen zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP) - Proteinkinase G (PKG) Signalweg zu. Physiologisch aktivieren Nitrit Oxid (NO) und das natriuretische Peptid die Guanilatzyklase, welche dann cGMP generiert. Das cGMP aktiviert die PKG, welche dann mehrere Proteine phosphoryliert, das zytoplasmatische Kalzium reguliert, dadurch die myokardiale Kontraktilität kontrolliert, die Hypertrophie inhibiert und durch die Phosphorylierung des Troponin I und Titins die linksventrikuläre Relaxation und Compliance stimuliert. Das Titin ist ein Strukturprotein des Sarkomers, welches in zwei Isoformen vorkommt, und zwar in der Isoform N2BA, die größer und kompatibler ist, und die Isoform N2B, die kleiner und steifer ist. Die PKG reduziert laut den Autoren die Steifigkeit des Titins durch

---

die Phosphorylierung. Die Steifigkeit der Kardiomyozyten hängt laut den Autoren dann von der Expression der zwei Isoformen des Titins und dem Grad der Phosphorylierung ab. Laut der Arbeit ist bei der HFpEF die Hypophosphorylierung weit ausgeprägter als bei der HFrEF, wodurch die Steifigkeit der Kardiomyozyten erhöht ist. Laut den Autoren sind die Ursachen für die Hypophosphorylierung eine reduzierte PKG Aktivität und erniedrigtes cGMP, die durch erhöhte mikrovaskuläre Inflammation und oxidativen Stress runterreguliert werden. Ständiger mechanische Stress und systemische Inflammation erhöhen laut den Autoren die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in Myokardzellen und kardialen Endothelzellen. Die ROS binden das NO, reduzieren somit seine Bioverfügbarkeit und regulieren den Signalweg NO-cGMP-PKG runter. Zudem können laut den Autoren die erhöhten ROS über das TNF- $\beta$  die Fibrose direkt über die Fibroblasten und Myofibroblasten stimulieren. Aufgrund dessen vermuten die Autoren, dass Komorbiditäten die mit systemischer endothelialer Inflammation einhergehen die treibende Kraft für die Entstehung und Progression der HFpEF sind (47).

Zur medikamentösen Therapie der RA stehen entsprechend der Leitlinie zur „Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD))“ (52) neben Glukokortikoiden konventionelle (synthetische) DMARDs und biologische DMARDs zur Verfügung. Konventionelle DMARDs sind zum einen durch konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) wie Methotrexat (MTX), Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin und zum anderen durch zielgerichtete synthetische DMARDs (tsDMARDs) wie die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib vertreten. Die Gruppe der biologischen DMARDs (bDMARDs) besteht aus TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, TNFi (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab) und bDMARDs mit sonstigem Wirkmechanismus (IL-6-Rezeptor-Inhibitoren: Sarilumab und Tocilizumab, anti-CD20: Rituximab und anti-CTLA-4: Abatacept) (52).

Die initiale Therapie besteht nach wie vor aus MTX. Glukokortikoide können ergänzend über einen begrenzten Zeitraum gegeben werden. Als Alternative zu MTX stehen bei Kontraindikationen Leflunomid und Sulfasalazin zur Verfügung. Wenn 3 Monate nach Therapiebeginn keine Verbesserung besteht oder nach 6 Monaten das Ziel (Remission) nicht erreicht wird, sollte die Therapie laut der Leitlinienempfehlung angepasst werden. Als mögliche Prädiktoren für eine schlechte Prognose wurden folgende Parameter identifiziert: nach einer csDMARD-Therapie weiter bestehende, moderate oder hohe Krankheitsaktivität gemäß akzeptierter Indizes, hohe Akute-Phase-Reaktion, hohe Anzahl geschwollener Gelenke, Nachweis von RF und/oder anti-CCP-AK, initial hoher DAS28-Score, Nachweis von frühen Erosionen und Versagen von  $\geq 2$  csDMARDs (52).

---

Bei Fehlen ungünstiger prognostischer Faktoren und moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination aus mehreren csDMARDs eingesetzt werden.

Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARDs (in der Regel aufgrund des Zulassungsstatus MTX) mit einem bDMARD oder einem tsDMARD eingesetzt werden. Unter den bDMARDs sind die TNFi eine große Gruppe von Medikamenten. Die HI im NYHA Stadium III und IV ist unter anderem eine Kontraindikation für die Therapie mit TNFi (53).

In der 2018 veröffentlichten Arbeit von Kotyla wird die Rolle des TNF- $\alpha$  bei RA und bei der HI analysiert (102). Bei beiden Erkrankungen korreliert die Höhe des TNF- $\alpha$  mit der jeweiligen Krankheitsaktivität, wobei für den Autor unklar blieb, ob TNF- $\alpha$  in der Entstehung beider Krankheiten die gleiche Rolle spielt.

Bei der RA spielt TNF- $\alpha$  zusammen mit anderen proinflammatorischen Zytokinen eine zentrale Rolle in der Immunreaktion und die Inhibition dieser Zytokine führt zur Reduktion der Krankheitsaktivität bei den meisten Patienten. Bei der RA wird TNF im extrakardialen Gewebe synthetisiert und höhere Werte der Zytokine korrelieren mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität. In der Synovia werden proinflammatorische Zytokine, unter anderem auch TNF- $\alpha$  synthetisiert. Eine weitere Quelle des TNF- $\alpha$  bei der RA sind durch das Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) stimulierte Makrophagen, welche die Synovia infiltrieren und dort TNF- $\alpha$  produzieren, lokal zur Gelenkschädigung führen und über die systemische Wirkung die Herzfunktion beeinflussen (102).

Bei der HI ist die Rolle des TNF- $\alpha$  als nicht so eindeutig beschrieben und hänge von der Quelle des TNF- $\alpha$  ab. Mehrere Hypothesen verweisen auf unterschiedliche Quellen bei den verschiedenen Formen der HI (102). Die erste Hypothese unterstellt, dass in der HI das Herz die wichtigste Quelle des TNF- $\alpha$  sei, abhängig vom Grad der Insuffizienz. In einer zweiten Hypothese wird angenommen, dass im Rahmen geringgradiger systemischer Entzündungen, wie bei Adipositas, Diabetes und Hypertension, extrakardiales Gewebe die wichtigste Quelle des vermehrten TNF- $\alpha$  ist. Eine dritte Hypothese nimmt an, dass die Quelle des TNF- $\alpha$  bei HI ein Arm der Immunreaktion ist und dass das TNF- $\alpha$  vorwiegend in peripherem Gewebe, welches an der Immunreaktion beteiligt ist, synthetisiert wird, z.B. in der RA in der Synovia und in immunkompetenten Zellen. Oxidativer Stress und generalisierte Hypoxie können auch peripheres Gewebe dazu stimulieren, TNF- $\alpha$  zu synthetisieren (102).

Trotz der ähnlich hohen Werte des TNF- $\alpha$  bei RA und HI, bestehen unterschiedliche Funktionen des TNF- $\alpha$  bei beiden Krankheiten. Bei der HI, wird das TNF vom geschwächten Herzen synthetisiert und spielt vermutlich eine gewisse kompensatorische Rolle in der

---

Stabilisierung der Herzfunktion. Es gibt zwei Rezeptoren für das TNF- $\alpha$ , welche unterschiedliche Rollen in der Homöostase des Herzens spielen. Die Signalisierung über das TNFR1 scheint schädliche Effekte und die Signalisierung über das TNFR2 kardioprotektive Effekte zu vermitteln. Die Effekte der TNF Stimulation hängen hierbei von der Expression der TNFR1 und TNFR2 ab. Patienten mit HFpEF weisen eine höhere Expression der TNFR2 auf als Patienten mit HFrEF, was eine direkte kardioprotektive Funktion des TNFR2 suggeriert. An welchen Rezeptor das Zytokin bindet, scheint vor allem von der Konzentration des Zytokins abzuhängen. Geringgradige Immunreaktionen (in denen TNF- $\alpha$  in Rahmen von systemischen Immunreaktionen synthetisiert wird) tragen vor allem zur Verbesserung der Herzfunktion bei. In einigen Studien wurde beobachtet, dass nach Gaben von TNF-Inhibitoren (TNFi) aus noch unbekanntem Grund die TNF- $\alpha$  Werte im Blut anstiegen. Das könnte eine mögliche Erklärung für den toxischen Effekt der TNFi erklären. Laut Autoren könnten die TNFi auch eine „reverse Signalisierung“ vermitteln, indem das TNF- $\alpha$ , welches auf den Kardiomyozyten des geschwächten Herzens exprimiert wird, als Rezeptoren für den TNFi dienen und diese dann den toxischen Effekt von den Zytokinen potenzieren. Bei der RA wird das TNF- $\alpha$  nur in den Synovialzellen exprimiert, so dass gemäß den Autoren dieser Effekt bei der RA keine Rolle spielt (102).

---

## 2. Hypothese und Zielsetzungen der Arbeit

Die Querschnittstudie, die in der vorliegenden Arbeit nachverfolgt wurde, RA-Kohorte aus 2010 (37), ergab eine überraschend hohe Prävalenz HFpEF bei RA-Patienten von 24% im Vergleich zu 6% in einer alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien wurde die Prävalenz HFpEF prospektiv und unter strikter Anwendung der ESC-Kriterien aus 2008 erhoben. Während sich der Typ bisheriger Basistherapie ohne Einfluss auf die Prävalenz der HI zeigte, wurde nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und arteriellen Hypertonus eine starke Assoziation mit erhöhter Krankheitsaktivität, Krankheitsdauer, aber auch erhöhter serologischer Entzündungsaktivität über zwei Jahre nachgewiesen (37).

Gegenstand der vorliegenden prospektiven Kohortenstudien mit 5-Jahres Follow-up der initialen Querschnittskohorte ist die Ermittlung:

- der Inzidenz HFpEF in einer unselektierten bevölkerungsnahen RA-Kohorte, sowie
- der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität in Abhängigkeit vorbestehender HFpEF und anderer Risikofaktoren.

Sekundäre Fragestellungen betreffen insbesondere den

- Einfluss verschiedener Therapietypen, sowie der
- chronischen Entzündung, als auch
- Krankheitsaktivität und Krankheitsschwere auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität der RA-Patienten.

---

## 3. Methodik

### 3.1. Studienkohorte

Die Studienkohorte basiert auf den vom Rheumazentrum Nord-Brandenburg in Bernau prospektiv und konsekutiv rekrutierten 157 Teilnehmern einer Querschnittsstudie in 2010. Alleinige Einschlusskriterien waren das vollendete 18. Lebensjahr, das Vorliegen einer RA gemäß der aktuellen ACR/EULAR Klassifikation (48) (Tabelle 24) sowie eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und Datenspeicherung nach fristgerechter Aufklärung. Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Ärztekammer Brandenburg angemeldet und erhielt von dieser ein positives Votum.

Für die prospektive Längsschnittstudie dieser Kohorte wurden die gleichen Einschlusskriterien verwendet, erneut ein Ethikvotum sowie das erneute schriftliche Einverständnis zur weiteren Studienteilnahme und Datenspeicherung eingeholt. Insgesamt konnten von den initial 157 Patienten mit bekannter Rheumatoider 134 Patienten (85,4%) über fünf Jahre nachverfolgt werden.

Diese Patienten stellten sich 2015 in der rheumatologischen Studienambulanz am Standort Bernau zur rheumatologischen sowie zur kardiovaskulären Reevaluation in unserem Herzzentrum vor.

### 3.2. Charakterisierung der Studienkohorte

Wie in der Querschnittsstudie beinhaltet die epidemiologische Charakterisierung Alter, Geschlecht, gemessene Körpergröße, gemessenes Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), und Body-Surface Area (BSA).

Zur RA wurde anhand des Jahres der Diagnosestellung die aktuelle gesicherte Krankheitsdauer berechnet. Die aktuelle Krankheitsaktivität der RA wurde mit dem Disease-Activity-Score-28 (DAS28) (49) berechnet. Dieser erfasst die Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit von 28 definierten Gelenken, die Patienteneinschätzung der allgemeinen Krankheitsaktivität auf einer Visuellen Analogskala (0=kein Schmerz, 100=stärkster Schmerz) und die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) in mm/h. Nach ACR/EULAR definiert ein DAS28 < 2,6 eine Remission, DAS28 2.6 – 3.2 geringe Aktivität, DAS28 3.3 – 5.1 moderate Aktivität und ein DAS28 > 5,1 hohe Krankheitsaktivität. Als Indikatoren eines schweren Krankheitsverlaufes wurden zusätzlich das Vorhandensein



---

radiologisch-nachweisbarer Knochenerosionen sowie von sichtbaren Rheumaknoten erfasst. Die Beschreibung der aktuellen Funktionskapazität erfolgte mit dem Funktionsfragebogen Hannover (50) (FFbH, siehe Tabelle 25) sowie parallel mit dem Health Assessment Questionnaire (50) (HAQ, siehe Tabelle 26). Von allen Patienten wurde erneut die aktuelle rheumatologische Therapie nach den Gruppen Glucocorticoide (GC), nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und krankheitsmodifizierenden Medikamente (DMARD) erfasst. Die Gruppe der DMARDs wurde auf die Gruppe der csDMARDs (Methotrexat (MTX), Cyclosporin A, Hydroxychloroquin, Leflunomid, Sulfasalazin, Azathioprin) und der b DMARDs unterteilt. Die Gruppe der bDMARDs wurde weiter auf die Gruppe der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab) und andere bDMARDs (Tocilizumab, Rituximab, Abatacept) unterteilt. Zudem wurden Dauertherapien mit kardiovaskulärer Bedeutung (Beta-Blocker, Angiotensin-Hemmer, Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE) Inhibitoren, Calciumantagonisten, Digitoxin, Antikoagulanzen, Diuretika, Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer (CSE-Hemmer), Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Allopurinol, orale Antidiabetika, Insulin) erneut aufgenommen.

### **3.3. Kontrollgruppe**

Die initiale Kontrollgruppe der Querschnittstudie wurde alters- und geschlechtsadjustiert aus Mitarbeitern einer benachbarten Behörde (Landratsamt) sowie aus berenteten früheren Mitarbeitern unseres Klinikums rekrutiert. Die Rekrutierung der 77 Personen erfolgte im Verhältnis 2:1 und verblindet zu jeglichen Informationen bzgl. vorhandener Komorbiditäten und kardiovaskulärer Risikofaktoren. Einziges Einschlusskriterium war neben passendem Alter und Geschlecht die fristgerechte Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und Datenerhebung/ Datenspeicherung. Einziges Ausschlusskriterium war das Vorhandensein einer ärztlich diagnostizierten rheumatischen Gelenkerkrankung. Für die aktuelle Längsschnittstudie konnten nach erneuter Aufklärung und Einverständniserklärung 69 der initial 77 Personen (89,6%) nachverfolgt werden.

### **3.4. Anamnestische Datenerhebung und klinische Befunderhebung**

In der Verlaufsstudie erhielten, wie bereits in der Querschnittstudie, alle Studienteilnehmer den identischen standardisierten Fragebogen, weiterentwickelt aus dem WHO-Fragebogen nach Rose (51) zur Ermittlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (wie arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Raucheranamnese), bestehender kardiovaskulärer

---

Komorbidität (koronare Herzkrankheit, Z.n. akutem Myokardinfarkt, Z.n. Stent/ACVB, TIA/Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit), Zusatzfragen zur Einschätzung vorhandener Symptome und möglicher Differentialdiagnosen. Der detaillierte Fragebogen ist im Anhang (Tabelle 27) enthalten.

Wie in der Querschnittstudie ergaben sich einige Risikofaktoren aus der Kombination anamnestischer Daten und aktueller Messwerte. Andererseits konnte die Dauer fortbestehender Risikofaktoren, wie die der arteriellen Hypertonie oder Diabetes mellitus, anhand bereits erhobener Daten berechnet werden.

Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie wurde durch das Vorhandensein verordneter antihypertensiver Medikation, die Anamnese eines vorbestehenden aber nicht therapierten Blutdrucks mit dokumentierten Messungen oder aktuell mindestens zwei Ruhewerten von  $\geq 140$ mmHg systolisch und  $\geq 90$ mmHg diastolisch an verschiedenen Tagen, gemäß der Leitlinien ESC/ESH 2018 (52) definiert. Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus wurde durch die Anwendung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika oder durch Vorliegen eines HbA1c  $>6.0\%$  definiert. Eine Hyperlipidämie wurde durch Nachweis von nüchtern gemessenen Triglyceriden  $>2,3$ mmol/l oder Gesamt-Cholesterin  $>5,2$ mmol/l definiert.

In der Querschnittstudie aus 2010 wurde eine chronische Niereninsuffizienz (Stadium 3 und höher) durch vorliegende MDRD-GFR  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten definiert, wobei messbedingt die Stadien 1 (GFR $>90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und 2 (GFR $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) gemäß den damaligen Richtlinien nicht erfasst wurden. Bei damals nur einem vorliegenden Messwert mit MDRD-GFR  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, aber nachgewiesenem Strukturschaden der Nieren in der Sonographie (verringerte Organgröße, typische Parenchymveränderungen), wurde die chronische Niereninsuffizienz klassifiziert. Aktuell erfolgten zur besseren Vergleichbarkeit die laborchemischen Verlaufskontrollen der MDRD-GFR, obgleich inzwischen mit der GFR nach CKD-EPI eine bessere GFR-Schätzungsmethode Standard ist.

Für die Definition einer vorliegenden koronaren Herzkrankheit musste auch in der Verlaufsstudie mindestens eine Koronardiagnostik oder –Intervention/Operation durchgeführt worden sein. Der aktuelle oder frühere Nikotinabusus wurde in „*pack years*“ quantifiziert. Adipositas wurde definiert als ein *Body-Mass-Index* (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> nach WHO Richtlinie (53).

Mögliche Symptome einer HI wie Ruhe- und Belastungsdyspnoe wurden erneut gezielt erfragt und gemäß NYHA-Stadien kategorisiert. Nächtlicher Husten, Orthopnoe, Nykturie, aktuelle Angina pectoris-Symptomatik, Anzeichen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit,

---

Hospitalisierung aufgrund einer HI, COPD, Asthma bronchiale, bekanntes Schlafapnoe-Syndrom wurden ebenfalls systematisch erfasst. Für alle Patienten wurde der Risikoscore für kardiovaskuläre Mortalität erneut berechnet (52) (Abbildung 10, Anhang).

Bei den RA-Patienten aus der Studienkohorte erfolgte erneut die klinische Erfassung aktueller Blutdruck und Herzfrequenzwerte sowie eine klinische Untersuchung mit gezielter Suche nach Zeichen einer Herz- oder Lungenerkrankung, nach Strömungsgeräuschen über peripheren Gefäßen und nach peripheren Ödemen. Die Kontrollgruppe wurde in der Verlaufsstudie nicht erneut klinisch untersucht.

Die Erhebung der Daten über die in der Zwischenzeit verstorbenen Patienten erfolgte nach Einverständnis der Erben fremdanamnestisch über die zuständigen Hausärzte. Die Informationsqualität wurde durch ausgewertete Sterbeberichte gesichert.

## **3.5. Technische Untersuchungen**

### **3.5.1. Laboruntersuchungen**

Serologische Untersuchungen wurden im Rahmen der follow-up Studie in der Studienkohorte durchgeführt. Sie umfassten wie in der Querschnittstudie folgende Werte:

- N-terminales pro brain natriuretic peptide (NTproBNP, Referenzbereich Männer <194 pg/ml, Frauen < 222 pg/ml),
- Erythrozytensedimentationsrate nach einer Stunde (ESR nach einer Stunde, Referenzbereich unter dem 50-sten Lebensjahr Männer 3-15 mm, Frauen 6-20 mm, über dem 50-sten Lebensjahr bei Männern 3-20 mm und bei Frauen 6-30 mm),
- C-reaktives Protein (CRP, Referenzbereich <5 mg/l),
- Hämoglobin (Hb, Referenzbereich Männer 8,7-10,9 mmol/l, Frauen 7,5-9,9 mmol/l)
- Glomeruläre Filtrationsrate nach der Modification of Diet in Renal Disease- Formel (MDRD-GFR, Referenzbereich Männer 49-113 ml/min, Frauen 35-100 ml/min)
- Triglyceride (TG, Referenzbereich <2,31 mmol/l),
- Cholesterin (Referenzbereich <5,2 mmol/l),
- HDL-Cholesterin (HDL, Referenzbereich  $\geq 1,0$  mmol/l),
- LDL-Cholesterin berechnet (LDL, Referenzbereich <4,1 mmol/l),
- Quotient Cholesterin/HDL (Referenzbereich 0-5) und
- Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c, Referenzbereich 4,0-6,0%).

---

### 3.5.2. Apparative Untersuchungen

Die RA-Patienten, die aktuell ein NT-proBNP von >220 pg/ml hatten, erhielten eine zweidimensionale und Speckle-Tracking Echokardiografie unter Verwendung eines Vivid q Echokardiographie-Systems der Firma GE ( Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway).

Hierzu wurden mit den gleichen Untersuchungsprotokollen der Querschnittstudie alle Patienten in Linksseitenlage untersucht und alle Untersuchungen erfolgten ausschließlich durch einen/-e echokardiografisch erfahrenen/-e Kardiologen/-in nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (54) (55).

Beurteilt wurden im Einzelnen erneut die Untersuchungsqualität (1-3, 1 = gute Qualität), Rhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern), linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD), linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD), interventrikuläre Septumbreite (IVSD), Breite der Hinterwand (PWD), relative Wanddicke (RWT), linksventrikuläre Masse (LVM), LVM Index, linksventrikuläre Geometrie (normal, konzentrisch, exzentrisch, Remodeling), linker Vorhof -Diameter und Fläche, endsystolisches und enddiastolisches Volumen (ESV, EDV), linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson im Zwei- und Vierkammerblick, LVEDV-Index, Dezelerationszeit, E- und A-Welle, E/A-Ratio, Mitralklappen-, Trikuspidalklappen- und Aortenklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose (Dreigradeinteilung, wobei 1 für leichtgradig steht), E's, Eí, E', E/E', pulmonal arterieller Druck, linksventrikuläre diastolische Funktion. Der Linksventrikuläre Füllungsdruck wurde nichtinvasiv durch das mitrale E/e' septal-lateral Verhältnis ermittelt (54). Die Linksventrikuläre systolische Funktion wurde durch die Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion evaluiert:  $[(EDV - ESV) / EDV] \times 100 = EF (\%)$ .

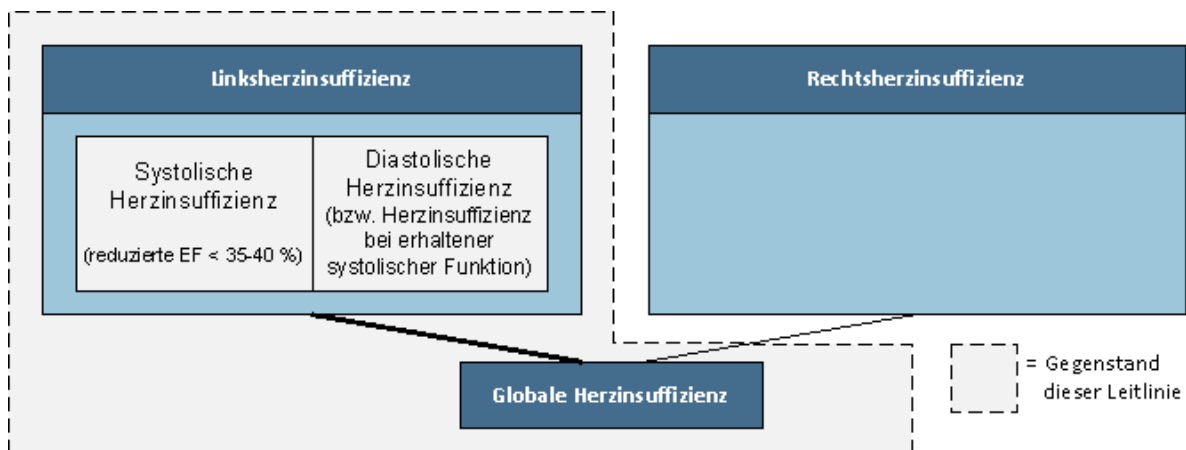
### 3.5.3. Diagnosestellung der HI

Aufgrund der European Society of Cardiology (ESC) Richtlinie zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen HI aus 2016 (63) wurden die aktuelle nationale Versorgungsleitlinie (NVL) erstellt. In der aktuellen NVL für die chronische HI, 2. Auflage, Version 3, die 2017 veröffentlicht wurde und zuletzt April 2018 bearbeitet wurde (1) wird die HI HF) pathophysiologisch als ein Zustand definiert in dem das „Herz nicht mehr in der Lage ist, den Organismus mit ausreichend Blut und damit mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- wie unter Belastungsbedingungen zu gewährleisten“ (56). Eine HI liegt klinisch vor, wenn „typische Symptome wie z. B. Dyspnoe, Müdigkeit (Leistungsminderung) und/oder Flüssigkeitsretention auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung bestehen“ (56). Laut der aktuellen NVL besteht „bei einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion eine objektivierbare kardiale Dysfunktion“ (1). Als

Standardmethode zur Bestimmung der LVEF wird in der aktuellen die Echokardiographie empfohlen (1).

In der aktuellen NVL werden unterschiedliche Formen der HI unterschieden (Abbildung 1). Neben der Linksherzinsuffizienz (HI der linken Herzhälfte) und der Rechtsherzinsuffizienz (HI der rechten Herzhälfte), wird bei der Differenzierung berücksichtigt, dass sich die HI bei der chronischen HI über einen längeren Zeitraum entwickeln kann oder bei der akuten HI durch ein plötzlich einsetzendes Ereignis auftreten kann (1).

**Abbildung 1:** Formen der chronischen HI und Gegenstand dieser Leitlinie,



Quelle: Übernahme der Originaldarstellung, Nationale Versorgungsleitlinie, 2. Ausgabe, Version 3, (1)

Weiter wird in der aktuellen NVL nach der Ursache der funktionellen Störung zwischen systolischer und diastolischer HI unterschieden (Abbildung 1). Bei der systolischen HI ist die Ursache der Unterversorgung eine krankhaft verminderte Pumpfunktion des Herzens, bzw. eine reduzierte LVEF. Bei der diastolischen HI ist die Unterversorgung durch eine gestörte Füllung des Herzens verursacht und die LVEF ist erhalten (1).

Ab der 2. Auflage der NVL aus 2017, basierend auf den ESC Leitlinie für aus 2016, werden die Bezeichnungen „systolische und diastolische“ HI durch die an der LVEF orientierenden Charakterisierung ersetzt, und zwar wird die HI auf die HI mit reduzierter LVEF (HFrEF), geringgradig reduzierter LVEF (HFmrEF) und erhaltener LVEF (HFpEF) aufgeteilt (57) (66), deren Definitionen in der

---

**Tabelle 1** dargestellt sind.

**Tabelle 1:** Definition der HFrEF, HFmrEF und HFpEF

<b>HFrEF</b>	<b>HFmrEF</b>	<b>HFpEF</b>
<b>Symptome+/- Zeichen*</b>	<b>Symptome+/- Zeichen*</b>	<b>Symptome+/- Zeichen*</b>
<b>LVEF&lt;40%</b>	<b>LVEF 40-49%</b>	<b>LVEF≥50%</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte natriuretische Peptide (BNP&gt;35 pg/ml und/oder NT-proBNP &gt; 125 pg/ml)</li> <li>• Echokardiographisch objektivierte strukturelle oder funktionelle Störung des linken Ventrikels</li> </ul>	
<b>*nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patienten unter Diuretika-Therapie</b>		

Quelle: Nationale Versorgungsleitlinie, Langfassung, 2. Ausgabe, Version 3, Übernahme der Originaldarstellung (1)

Die Diagnosestellung einer HI erfolgte in der Querschnittstudie aus 2010 gemäß der Richtlinie der ESC aus 2008, d.h. lag eine systolische HI, bzw. HFrEF dann vor, wenn klinische Symptome vorhanden waren, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) <50% war und das NT-proBNP erhöht war (58). Klinische Symptome bestanden aus Dyspnoe (NYHA-Stadium), Nykturie, Rasselgeräuschen der Lunge, 3.Herzton und Ödemen. Die Diagnose einer diastolischen HI, d.h. einer HFpEF, wurde gemäß ESC Richtlinie aus 2008 auf der Basis klinischer Symptome, eines erhöhten NT-proBNP, einer LVEF >50%, eines nicht dilatierten linken Ventrikels (LV-Masse-Index > 95 g/m<sup>2</sup> bei Frauen oder >115 g/m<sup>2</sup> bei Männern) und abnormaler Linkventrikulärer Funktion und Füllung (diastolischer Dysfunktion) gestellt. Eine diastolische Dysfunktion bestand, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt waren: E/e'-ratio >15, NTproBNP>220pg/ml und E/e'-ratio >8, NTproBNP>220pg/ml und Vorhofflimmern (59).

Dieser in 2010 angewendete Algorithmus nach Paulus entsprach zum damaligen Studienbeginn der gängigen ESC-Richtlinie aus 2008 (58) (59). Eine probatorische Anwendung der Modifikation dieser Richtlinien aus dem Jahre 2012 (60) fand in der Querschnittstudie retrospektiv probatorische Anwendung, führte jedoch zu einem überdurchschnittlich großen Anteil an HI und war mit den damals erhobenen Daten nicht kompatibel.

Im direkten Vergleich der Definition der diastolischen HI, d.h. einer HFpEF gemäß ESC Richtlinie aus 2008 mit der der aktuellen Definition der HFpEF in der 2. Auflage Nationalen Versorgungsleitlinie aus 2017, ergibt sich kein Unterschied und in dieser Arbeit werden entsprechend der aktuellen NVL die Bezeichnungen „systolische und diastolische“ HI mit den Bezeichnungen:

- HFrEF

- 
- HFmrEF
  - HFpEF ersetzt.

### **3.6. Statistische Analyse**

Die statistische Signifikanz von Unterschieden unabhängiger nichtparametrischer Variablen zwischen verschiedenen Gruppen (Studienkohorte vs. Kontrollgruppe, RA-Patienten mit HI versus RA-Patienten ohne HI) wurde mit dem Chi-Quadrat-Test oder Fisher's exact Test (für Stichproben  $<5$ ) ermittelt.

Die statistische Signifikanz von Unterschieden unabhängiger parametrischer Variablen zwischen verschiedenen Gruppen wurde mit dem Student t-Test berechnet.

Das statistische Signifikanzniveau wurde jeweils für ein  $p < 0,05$  festgelegt. Die Datenauswertung fand durch die Software MS Office Excel und SPSS statt.



---

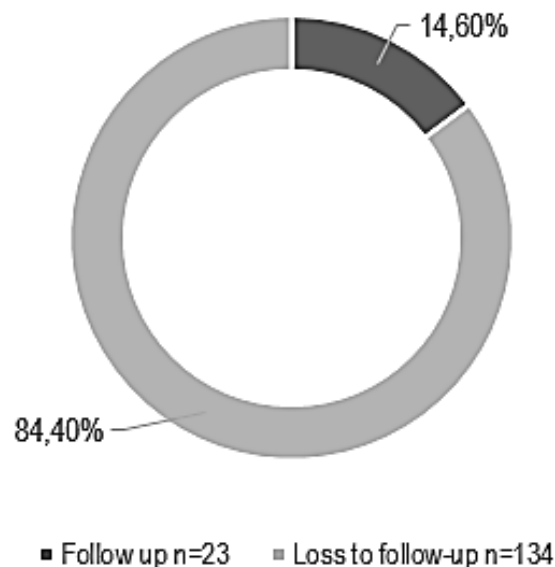
## 4. Ergebnisse

### 4.1. Vergleichbarkeit der baseline-Daten der Längsschnittstudie mit der Querschnittstudie aus 2010

#### 4.1.1. RA-Kohorte und loss to follow-up Patienten

Von der Querschnittstudienkohorte (n=157) aus 2010 konnten 85,4% (n=134) der RA-Patienten in die 5-Jahres-Längsschnittstudie eingeschlossen werden, 23 Patienten entgingen der Nachbeobachtung (Abbildung 2). Zur Analyse eines möglichen Einschluss-Bias erfolgte der Vergleich der epidemiologischen Daten, kardiovaskulären Risikofaktoren, kardiovaskulären Endpunkte und der RA-Daten samt Therapie aus der Querschnittstudie mit den baseline-Daten der Längsschnittstudie. Wie in der (Tabelle 17, Anhang) dargestellt, ergab sich hierbei kein signifikanter Unterschied.

**Abbildung 2:** Darstellung der Baseline-RA-Gruppe: in der aktuellen Längsschnittstudie konnten von der Baseline aus 2010 84,4 % der Patienten nachverfolgt werden.



Ein Vergleich der Daten der 23 für das follow-up verlorenen der RA-Patienten mit den baseline-Daten der Längsschnittkohorte (n=134) ergab jedoch ein signifikant höheres durchschnittliches Alter ( $65,9 \pm 12,8$  vs.  $59,7 \pm 12,9$  Jahre,  $p=0,0342$ ), eine signifikant höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie ( $78,3\%$  vs.  $52,2\%$ ,  $p=0,0201$ ), signifikant niedrigere durchschnittliche Hb-Werte ( $7,8 \pm 0,9$  vs.  $8,2 \pm 0,8$  mmol/l,  $p=0,0350$ ) und signifikant häufigere Glukokortikoidtherapie ( $78,3\%$  vs.  $56,0\%$ ,  $p=0,0448$ ). Die übrigen epidemiologischen Daten, kardiovaskulären Risikofaktoren, kardiovaskulären Endpunkte und RA-Daten der fehlenden

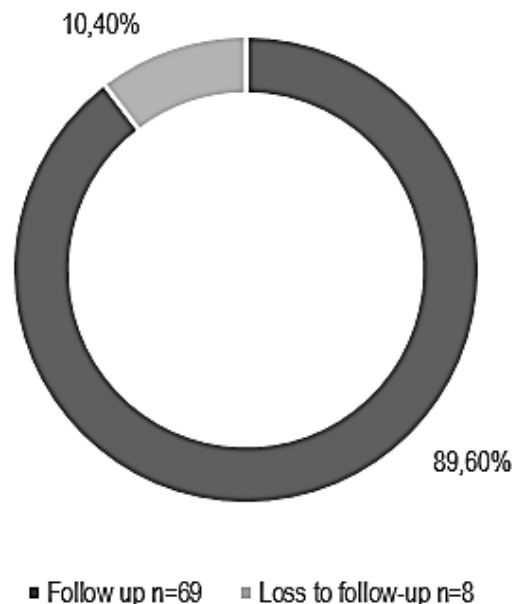
---

Patienten ergaben einen Trend zu häufigerem weiblichem Geschlecht sowie häufigerer HI bei allerdings fehlenden statistisch signifikanten Unterschieden zwischen beiden Gruppen (Tabelle 18, Anhang).

#### 4.1.2. Kontrollgruppe und loss to follow-up Kontrollpersonen

In die follow-up Studie konnten 89,6% (n=69) der Teilnehmer der Querschnittstudie (n=77) eingeschlossen werden (Abbildung 3). Zwischen den Baseline-Daten der fünfjährigen Studie nachverfolgbaren follow-up-Gruppe und der gesamten Kontrollgruppe der Querschnittstudie fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 19, Anhang) dargestellt.

**Abbildung 3:** Baseline-Kontrollgruppe: in der follow-up Studie konnten 89,60% der Kontrollpersonen aus 2010 nachverfolgt werden



Auch der Vergleich der Baseline-Daten der Kontrollgruppe der Längsschnittstudie mit den 8 Kontrollpersonen, die nicht nachverfolgt werden konnten, ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 20, Anhang).

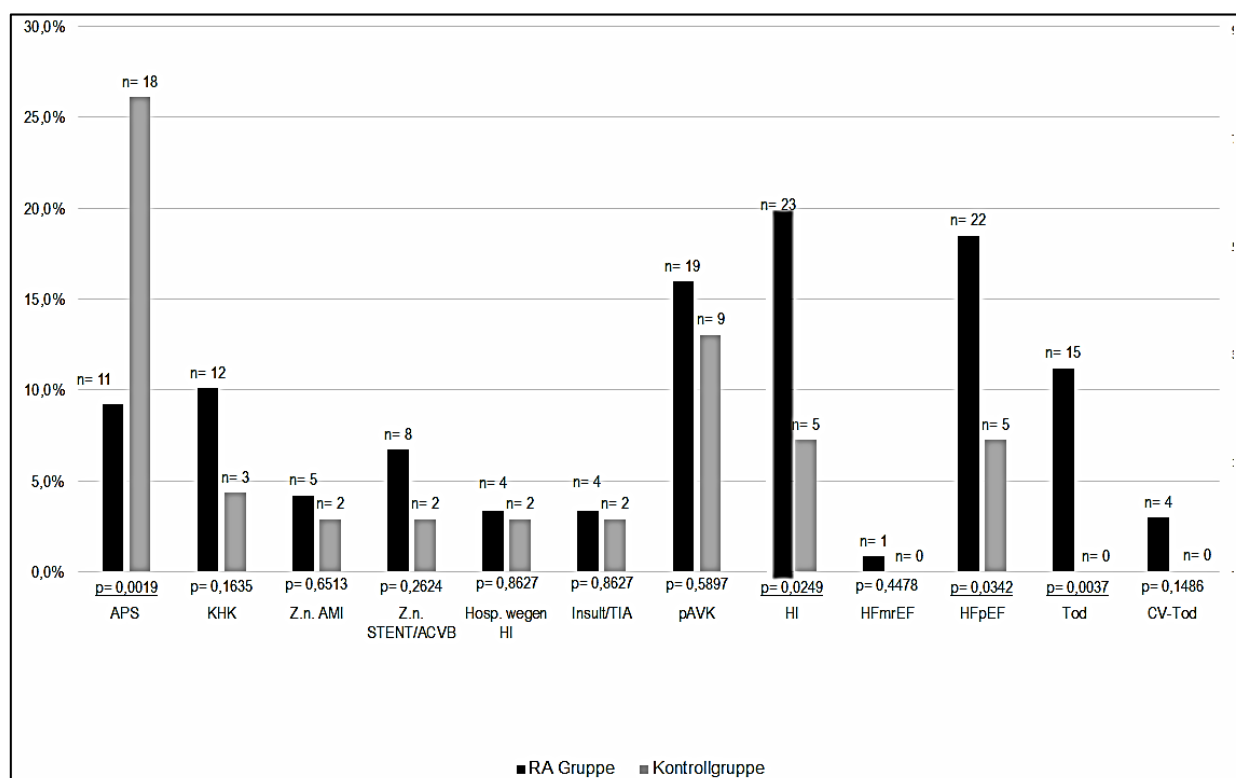
#### 4.2. Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Endpunkte aus 2015 zwischen der Studienkohorte und der Kontrollgruppe

Die Studienkohorte (n=134) und die alters- und geschlechtsadjustierte Kontrollgruppe (n=69) zeigten eine gute Übereinstimmung im durchschnittlichen Alter ( $63,0 \pm 12,2$  vs.  $63,7 \pm 11,7$  Jahre,  $p=0,7284$ ) und im Anteil des weiblichen Geschlechtes ( $64,9\%$  vs.  $69,6\%$ ,  $p=0,5094$ ). Die Studienkohorte hat einen signifikant höheren Body-Mass-Index ( $28,3 \pm 5,2$  vs.  $23,4 \pm 5,0$

kg/m<sup>2</sup>, p=0,0149) und einen signifikant höheren Anteil an aktiven Rauchern (34,5% vs. 18,8%, p=0,0225) mit signifikant mehr Packungsjahren (Median 23,5 vs. 15,2 Jahre, p=0,0183). Andererseits ist in der Kontrollgruppe die Prävalenz des Schlafapnoe-Syndroms signifikant höher (0% vs. 8,7%, p=0,0010).

Unter den kardiovaskulären Endpunkten ist die Prävalenz der HI (19,3% vs. 7,2%, p=0,0249), insbesondere der HI mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) mit (18,5% vs. 7,2%, p=0,0343) in der RA-Kohorte signifikant höher als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe ist hingegen die Prävalenz möglicher Angina pectoris (9,2% vs. 26,1%, p=0,0019) signifikant höher. Die Gesamt-Sterblichkeit ist in der RA-Kohorte signifikant höher (11,2% vs. 0%, p=0,0037), jedoch erreichte die ebenfalls höhere kardiovaskuläre Sterblichkeit (3% vs. 0%, p=0,1486) nicht das Signifikanzniveau (Abbildung 4, Tabelle 2).

**Abbildung 4:** Vergleich der Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte in der Studienkohorte und der Kontrollgruppe in 2015



**Table 2:** Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Endpunkte aus 2015 zwischen der Studienkohorte und der Kontrollgruppe

	Studienkohorte, n=134	Kontrollgruppe, n=69	p
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren in 2015</b>			
Alter, Jahre, MW ± SD	63,02 ± 12,15	63,65 ± 11,74	0,7284
Weibliches Geschlecht	87 64,9%	48 69,6%	0,5094
BMI kg/m <sup>2</sup> , MW ± SD	28,34 ± 5,21	26,42 ± 4,97	<b>0,0149</b>
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	38 31,9%	11 16,9%	<b>0,0277</b>
arterieller Hypertonus	69 58,0%	30 43,5%	<b>0,0553</b>
Raucher	41 34,5%	13 18,8%	<b>0,0225</b>
Packungsjahre, Median (IQR)	23,55 (15-32)	15,16 (9,2-21,7)	<b>0,0183</b>
Diabetes mellitus Typ 2	12 10,1%	7 10,1%	0,9894
Hypercholesterinämie	39 32,8%	25 36,2%	0,6317
<b>Kardiovaskuläre Endpunkte</b>			
APS	11 9,2%	18 26,1%	<b>0,0019</b>
KHK	12 10,1%	3 4,3%	0,1635
Z.n. AMI	5 4,2%	2 2,9%	0,6513
Z.n. STENT/ACVB	8 6,7%	2 2,9%	0,2625
Hospitalisierung wegen HI	4 3,4%	2 2,9%	0,8628
Insult/TIA	4 3,4%	2 2,9%	0,8628
pAVK	19 16,0%	9 13,0%	0,5898
HI	23 19,3%	5 7,2%	<b>0,0249</b>
HFmrEF	1 0,8%	0 0,0%	0,4479
HFpEF	22 18,5%	5 7,2%	<b>0,0343</b>
Tod	15 11,2%	0 0,0%	<b>0,0037</b>
CV-Tod	4 3,0%	0 0,0%	0,1486

### 4.3. Vergleich der Baseline und 5-Jahres-Daten der RA-Kohorte

#### 4.3.1. RA-Daten und kardiovaskuläres Risiko

Im Vergleich zur Ausgangssituation weisen die RA-Patienten nach fünf Jahren eine erwartbar längere durchschnittliche RA-Dauer von 17,0±12,3 vs. 11,9±10,7 Jahren (p=0,0002) und einen signifikant höheren kardiovaskulären Risikoscore für die 10-Jahresmortalität an kardiovaskulären Ereignissen von 3% vs. 2% (p=0,015) auf. Demgegenüber ist der mediane DAS-28 nach fünf Jahren mit 2,4 vs. 2,7 signifikant niedriger (p=0,0275), mit einem signifikant kleineren Anteil an Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (18,5% vs. 29,9%, p=0,0361). Ebenfalls nahm die funktionelle Einschränkung durch die RA mit einem signifikant reduzierten medianen Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) von 0,75 vs. 1,19 (p=0,0004) ab, bei gleichzeitig signifikant geringerem Anteil der RA-Patienten mit moderater bis schwerer Funktionseinschränkung (12,3% vs. 23,9%, p=0,0213). Die Nutzung der csDMARDS und der Glukokortikoide ist jeweils signifikant um ca. 15% gefallen (p=0,0187),

dafür ist die Nutzung von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren ( $p=0,0320$ ) und anderer Biologika ( $p=0,0006$ ) im 5-Jahres-Verlauf signifikant um ca. 13% gestiegen (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Vergleich der RA-Daten und des kardiovaskulären Risikoscores der Studienkohorte aus 2010 und 2015

	Studienkohorte 2010	Studienkohorte 2015	<i>p</i>
<b>RA Daten</b>			
RA-Dauer, Jahre, MW $\pm$ SD	11,9 $\pm$ 10,7	17,0 $\pm$ 12,33	<b>0,0002</b>
RA-Dauer > 10 Jahre	56 41,8%	81 68,1%	<b>0,0000</b>
DAS-28, Median (IQR)	2,7 (1,8-3,4)	2,4 (1,73-2,98)	<b>0,0275</b>
DAS-28 >3,2	40 29,9%	22 18,5%	<b>0,0361</b>
DAS-28 $\geq$ 2,6	75 56,0%	52 43,7%	0,0516
HAQ, Median (IQR)	1,12 (0,71-1,9)	0,75 (0,12-1,62)	<b>0,0004</b>
HAQ>2	32 23,9%	15 12,6%	<b>0,0213</b>
FFb, Median (IQR)	73,6 (49,3-91,6)	75,0 (47,2-88,8)	0,7062
csDMARD Nutzung	115 85,8%	84 70,6%	<b>0,0187</b>
TNFi Nutzung	54 40,3%	64 53,8%	<b>0,0320</b>
TNFi Therapiedauer, Jahre, MW $\pm$ SD	12 $\pm$ 20,5	15,1 $\pm$ 22,3	0,2214
andere bDMARD Nutzung	24 17,9%	36 30,3%	<b>0,0006</b>
GC Nutzung	75 56,0%	49 41,2%	<b>0,0187</b>
GC Dosis, mg/dl, MW $\pm$ SD	3,1 $\pm$ 3,3	2,1 $\pm$ 3,1	<b>0,0200</b>
NSAR Nutzung	37 27,6%	26 21,8%	0,2919
<b>Kardiovaskulärer Risikoscore, Median (range)</b>	2 (0-19)	3 (0-20)	<b>0,0150</b>

#### 4.3.2. Prävalenzen, kumulative Inzidenzen und Inzidenzraten der kardiovaskulären Endpunkte in der Studienkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe

Für die Prävalenz kardiovaskulärer Endpunkte in der RA-Kohorte fanden sich im 5-Jahres-Verlauf keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4).

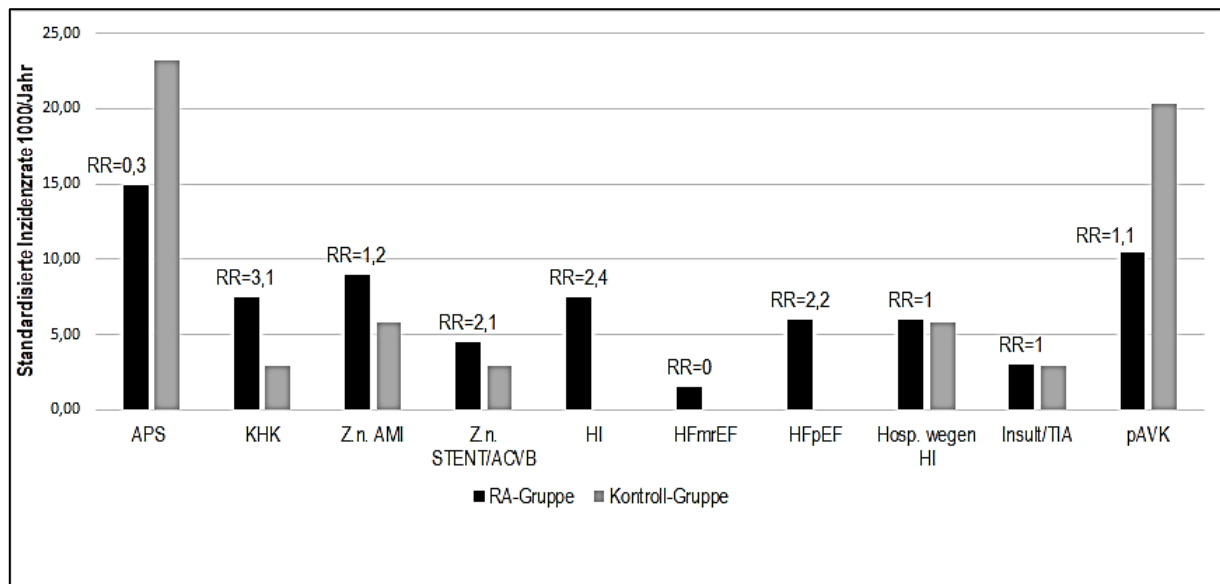
Im 5-Jahres-Verlauf gab es in der RA-Gruppe insgesamt 15 Todesfälle, davon waren 4 kardiovaskulärer Genese, was eine Gesamt-Mortalitätsrate von 22,39, bzw. eine kardiovaskuläre Mortalitätsrate von 5,97 pro Jahr und 1000 Patienten ergibt. Todesfälle wurden in der Kontrollgruppe nicht registriert (Tabelle 4, im Anhang Tabelle 21 ).

**Tabelle 4:** Kumulative Inzidenzen und Inzidenzraten der kardiovaskulären Endpunkte in der Studienkohorte

Kardiovaskuläre Endpunkte	2010		2015		p	Neue Fälle	Kumulative Inzidenz in 5 Jahren	Kumulative Inzidenz in 1 Jahr	Inzidenzrate 1000/Jahr
	n	%	n	%					
APS	21	15,7	11	9,2	0,1257	10	0,0746	0,0149	<b>14,93</b>
KHK	10	7,5	12	10,1	0,4621	5	0,0373	0,0075	<b>7,46</b>
Z.n. AMI	6	4,5	5	4,2	0,9149	6	0,0448	0,0090	<b>8,96</b>
Z.n. STENT/ACVB	7	5,2	8	6,7	0,6160	3	0,0224	0,0045	<b>4,48</b>
HI	29	21,6	23	19,3	0,6509	5	0,0373	0,0075	<b>7,46</b>
HFmrEF	1	0,7	1	0,8	0,9331	1	0,0075	0,0015	<b>1,49</b>
HFpEF	28	20,9	22	18,5	0,6328	4	0,0299	0,0060	<b>5,97</b>
Hospitalisierung wegen HI	5	3,7	4	3,4	0,8746	4	0,0299	0,0060	<b>5,97</b>
Insult/TIA	3	2,2	4	3,4	0,5886	2	0,0149	0,0030	<b>2,99</b>
pAVK	15	11,2	19	16,0	0,2684	7	0,0522	0,0104	<b>10,45</b>
CV-Tod	0	0	4	26,7		4	0,0299	0,0060	<b>5,97</b>
Tod	0	0	15	11,2		15	0,1119	0,0224	<b>22,39</b>

Es fand sich in der RA-Kohorte ein dreifach erhöhtes relatives Risiko für die koronare Herzerkrankung und ein zweifach erhöhtes relatives Risiko für die HFpEF (Tabelle 5, Abbildung 5).

**Abbildung 5:** Relative Risikoraten (RR) der kardiovaskulären Endpunkte in 2015



Für die RA-Kohorte ergab sich eine standardisierte Inzidenzrate für koronare Herzerkrankung von 2,57, mit einer standardisierten Inzidenzrate für akute Myokardinfarkte von 1,54 und STENT/ACVB von 1,54 (Tabelle 5).

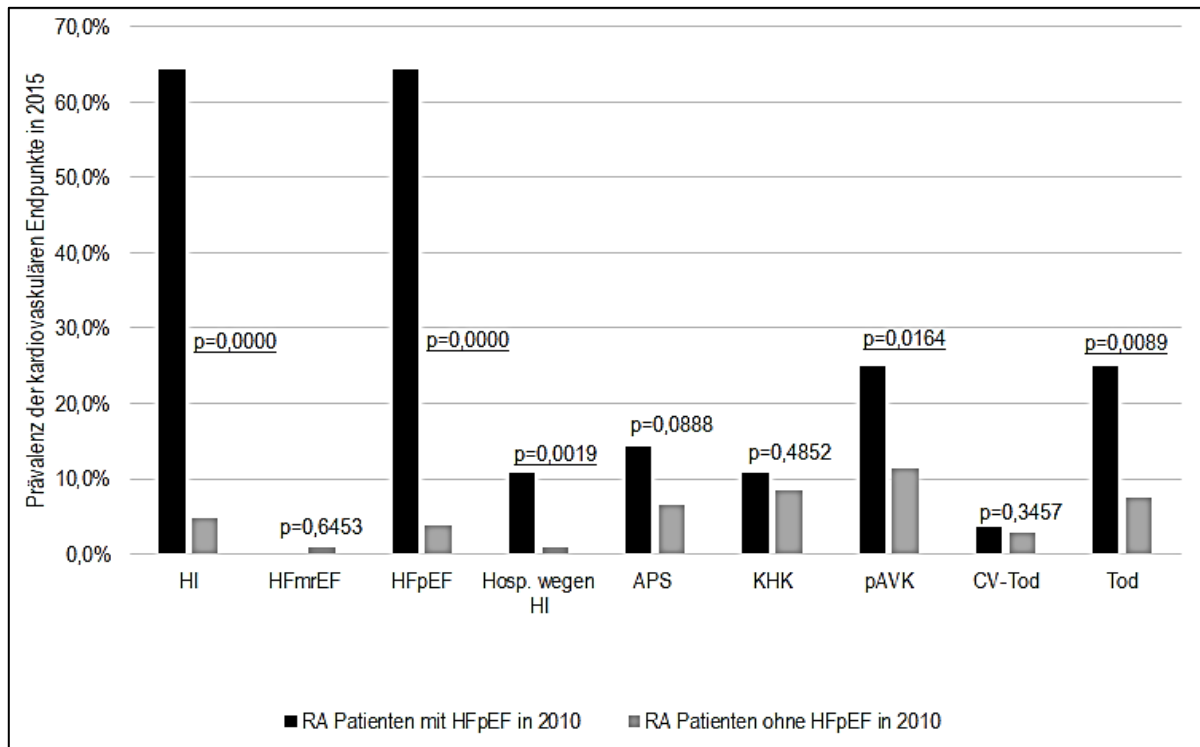
**Tabelle 5:** Standardisierte Inzidenzraten (SIR) und relative Risikoraten (RR) der kardiovaskulären Endpunkte in 2015

Kardiovaskuläre Endpunkte	RA-Gruppe (n=134)	Kontroll-Gruppe (n=69)	Inzidenzrate 1000/Jahr		SIR	p	RR	95%CI
	n	n	RA-Gruppe	Kontroll-Gruppe				
	APS	11	18	14,93				
KHK	12	2	7,46	2,90	2,57	0,1459	3,1	0,7-13,4
Z.n. AMI	5	2	8,96	5,80	1,54	1,0000	1,28	0,2-6,4
Z.n.STENT/ACVB	8	2	4,48	2,90	1,54	0,4999	2,1	0,4-9,4
HI	23	5	7,46	0,00		0,0559	2,4	0,9-5,6
HFmrEF	1	0	1,49	0,00		1,0000		
HFpEF	22	5	5,97	0,00		0,0819	2,2	0,8-5,7
Hospitalisierung wegen HI	4	2	5,97	5,80	1,03	1,0000	1	0,2-5,5
Insult/TIA	4	2	2,99	2,90	1,03	1,0000	1	0,2-5,5
pAVK	19	9	10,45	20,29	0,51	1,0000	1,1	0,5-2,2
CV-Tod	4	0	5,97	0,00		0,3017		
Tod	15	0	22,39	0,00		0,0029		

#### 4.4. Prävalenz kardiovaskulärer Endpunkte im 5-Jahres-Verlauf von Patienten mit HFpEF und in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität bei Studienbeginn

Die RA-Patienten, welche zu Baseline eine HFpEF aufweisen, wurden im Vergleich zu den übrigen RA-Patienten im Folgenden signifikant häufiger wegen einer HI hospitalisiert (10,7% vs. 0,9%,  $p=0,002$ ) und wiesen mit 25% vs. 7,5% ( $p=0,0089$ ) eine signifikant höhere Sterblichkeit im 5-jahres-Verlauf auf (Abbildung 1, Tabelle 6). Ergänzend hatten die zu Baseline herzinsuffizienten Patienten signifikant häufiger eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (25,0% vs. 11,3%,  $p=0,0165$ ).

**Abbildung 6:** Prävalenz der häufigsten kardiovaskulären Endpunkte in der RA Gruppe im follow-up die zur Baseline eine HFpEF hatten im Vergleich zu den übrigen RA-Patienten



**Tabelle 6:** Vergleich der Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte in der RA-Kohorte die zur Baseline eine HFpEF hatten mit denen die keine HFpEF hatten

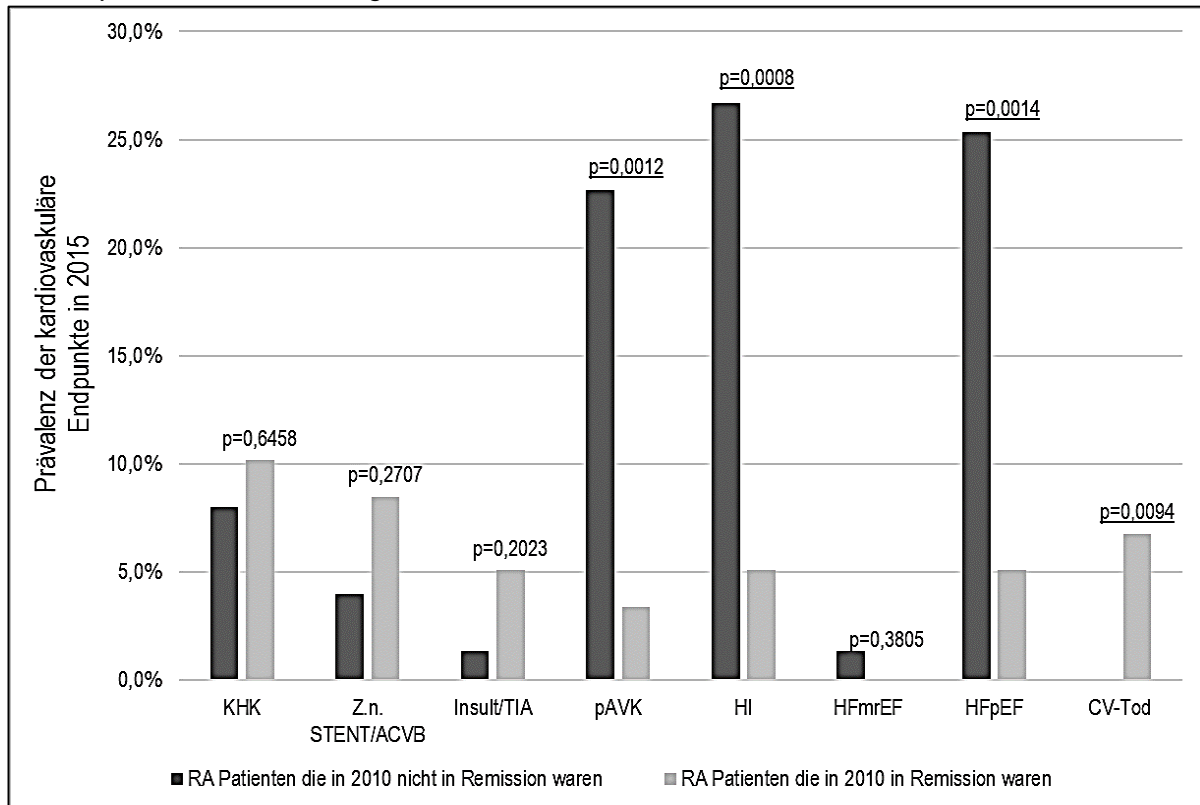
Kardiovaskuläre Endpunkte in 2015	HFpEF in 2010, n=28		keine HFpEF in 2010, n=106		p	RR	95% CI
	n	%	n	%			
HI	18	64,3	5	4,7	<b>0,0000</b>	13,62	5,5-33,4
HFmrEF	0	0,0	1	0,9	0,6454		
HFpEF	18	64,3	4	3,8	<b>0,0000</b>	17,03	6,26-46,32
Hospitalisierung wegen HI	3	10,7	1	0,9	<b>0,0020</b>	11,36	1,23-105,05
APS	4	14,3	7	6,6	0,0888		
KHK	3	10,7	9	8,5	0,4852		
Z.n. AMI	2	7,1	3	2,8	0,1834		
Z.n. STENT/ACVB	1	3,6	7	6,6	0,6955		
Insult/TIA	0	0,0	4	3,8	0,3505		
pAVK	7	25,0	12	11,3	<b>0,0165</b>	2,16	1,01-4,64
CV-Tod	1	3,6	3	2,8	0,3457		
Tod	7	25,0	8	7,5	<b>0,0089</b>	3,31	1,31-8,35

Auch in der Kontrollgruppe wiesen die Personen mit einer HFpEF zu Studienbeginn im 5-Jahres follow-up signifikant häufiger eine koronare Herzkrankheit (20,0% vs. 3,1%, p=0,0176), Z.n. akutem Myokardinfarkt (20,0% vs. 1,6%, p=0,0176) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (40,0% vs. 10,9%, p=0,0176) auf (Tabelle 22, im Anhang).



Die RA-Patienten, die zu Baseline anhaltende Krankheitsaktivität aufwiesen, hatten im follow-up ein fünffach höheres relatives Risiko für eine HI (Prävalenz 26,7% vs. 5,1%,  $p=0,0008$ ) bzw. HFpEF (Prävalenz 25,3% vs. 5,1%,  $p=0,0015$ ) sowie ein sechsfach höheres relatives Risiko für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (Prävalenz 22,7% vs. 3,4%,  $p=0,0013$ ) (Tabelle 11, Abbildung 7).

**Abbildung 7:** Prävalenz der häufigsten kardiovaskulären Endpunkte bei RA-Patienten im follow-up die zum Studienbeginn eine anhaltende Krankheitsaktivität aufwiesen

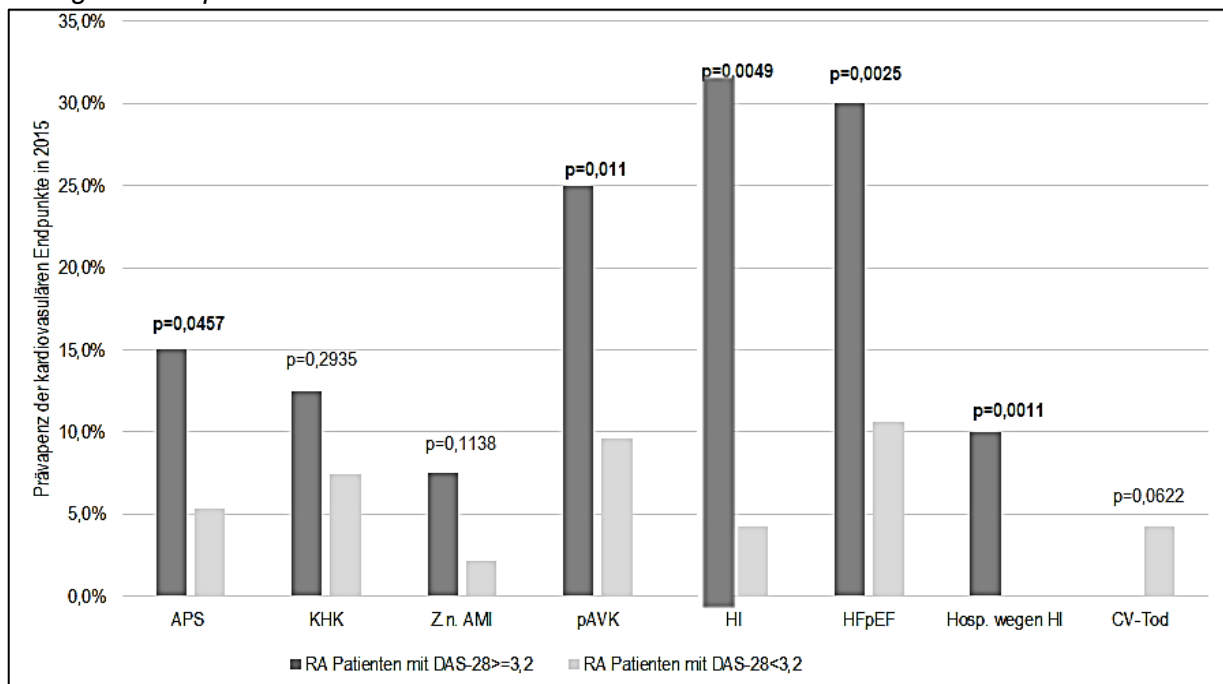


**Tabelle 7:** Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte in der Studienkohorte in Abhängigkeit vom DAS-28  $\geq 2,6$  in 2010

CVEP 2015	DAS-28 $\geq 2,6$		DAS-28 $< 2,6$		p	RR	95%CI
	n	%	n	%			
APS	6	8,0	5	8,5	0,9029		
KHK	6	8,0	6	10,2	0,6459		
Z.n. AMI	4	5,3	1	1,7	0,2790		
Z.n. STENT/ACVB	3	4,0	5	8,5	0,2708		
Insult/TIA	1	1,3	3	5,1	0,2024		
pAVK	17	22,7	2	3,4	<b>0,0013</b>	6,7	1,6-27,8
HI	20	26,7	3	5,1	<b>0,0008</b>	5,2	1,6-16,8
HFmrEF	1	1,3	0	0,0	0,3806		
HFpEF	19	25,3	3	5,1	<b>0,0015</b>	4,9	1,5-16,0
Hospitalisierung wegen HI	4	5,3	0	0,0	0,0742		
CV-Tod	0	0,0	4	6,8	0,0095		

Bei initial mittelgradiger und hoher Krankheitsaktivität (DAS-28 $\geq$ 3,2) bei Studienbeginn zeigte sich im Verlauf sogar ein siebenfach höheres relatives Risiko für HI (Prävalenz 30,8% vs. 4,3%, p=0,0059), ein fast dreifach höheres relatives Risiko für HFpEF (30,0% vs. 10,6%, p=0,0033) und Hospitalisierungen wegen HI (10% vs. 0%, p=0,0011), ein dreifach höheres relatives Risiko für Angina pectoris (Prävalenz 15,0% vs. 5,3%, p=0,0458), ein zweifach höheres relatives Risiko für periphere arterielle Verschlusskrankheit (Prävalenz 25,0% vs. 9,6%, p=0,0111) (Tabelle 8, Abbildung 8).

**Abbildung 8:** Prävalenz der kardiovaskulären Endpunkte in 2015 bei Patienten die bei Studienbeginn eine mittel- und hochgradige Krankheitsaktivität hatten. Darstellung der Häufigsten Endpunkte.



**Tabelle 8:** Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte bei RA-Patienten mittel- und hochgradiger Krankheitsaktivität (DAS-28  $\geq$ 3,2) in 2010

Kardiovaskuläre Endpunkte in 2015	DAS-28 $\geq$ 3,2, n=40		DAS-28 $<$ 3,2, n=94		p	RR	95%CI
	n	%	n	%			
APS	6	15,0%	5	5,3%	<b>0,0458</b>	2,8	0,9-8,7
KHK	5	12,5%	7	7,4%	0,2936		
Z.n. AMI	3	7,5%	2	2,1%	0,1139		
Z.n. STENT/ACVB	2	5,0%	6	6,4%	0,8188		
Insult/TIA	1	2,5%	3	3,2%	0,8735		
pAVK	10	25,0%	9	9,6%	<b>0,0111</b>	2,6	1,1-5,9
HI	12	30,8%	4	4,3%	<b>0,0050</b>	7,0	2,4-20,5
HFmrEF	0	0,0%	1	1,1%	0,5294		
HFpEF	12	30,0%	10	10,6%	<b>0,0026</b>	2,8	1,3-5,9
Hospitalisierung wegen HI	4	10,0%	0	0,0%	0,0011		
CV-Tod	0	0,0%	4	4,3%	0,0623		

---

Andererseits wiesen alle Patienten, die an kardiovaskulären Todesursachen verstorben sind, zu Studienbeginn eine Remission der RA auf (siehe Tabelle 7).

Auch für einen reduzierten körperlichen Funktionsstatus wurde nachgewiesen, dass ein HAQ>2 zu Baseline mit höherer Prävalenz  $p=0,0387$ ) peripherer arterieller Verschlusskrankheit (25,0% vs. 10,8%,  $p=0,0136$ ) nach fünf Jahren assoziiert ist (Tabelle 23, im Anhang).

#### **4.5. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Endpunkte und neue HI**

Als assoziierte Risikofaktoren für die Entstehung von kardiovaskulären Endpunkten (Tabelle 9) gelten:

- Dauer des Diabetes mellitus länger als 10 Jahre (RR 7,8, 95%CI 0,8-65,5,  $p=0,0219$ ),
- Diabetes mellitus (RR 2,72, 95%CI 1,1-6,9,  $p=0,0189$ )
- Alter > 60 Jahre (RR 2,5, 95%CI 1,7-3,7,  $p=0,0000$ ) und Alter > 70 Jahre (RR 2,56, 95%CI 1,33-4,94,  $p=0,0016$ ),
- eine Dauer der arteriellen Hypertonie über 5 Jahre (RR 1,7, 95%CI 1,1-2,7,  $p=0,0294$ ),
- arterielle Hypertonie (RR 1,6, 95%CI 1,2-2,3,  $p=0,0015$ ) und
- ein BMI>25 kg/m<sup>2</sup> (RR 1,27, 95%CI 1,1-1,4,  $p=0,0110$ ).

Als RA-spezifische Risikofaktoren fanden sich weiterhin (Tabelle 9):

- eine RA-Dauer über 10 Jahre (RR 1,8, 95%CI 1,2-2,7,  $p=0,0027$ ),
- eine ESR größer als 16 mm/h in der 1. Stunde (RR 1,8, 95%CI 1,1-2,8,  $p=0,0139$ ) und
- eine funktionelle Einschränkung im Funktionsfragebogen Hannover auf FFb<80%, (RR 1,3, 95%CI 1,0-1,8,  $p=0,0492$ ).

Assoziierte Risikofaktoren einer im follow-up Zeitraum neu aufgetretenen HI (Tabelle 10) waren:

- ein Alter über 60 Jahre (RR 2,9, 95%CI 1,7-5,1,  $p=0,0113$ ) oder über 70 Jahre (RR 3,8, 95%CI 1,1-13,1,  $p=0,0468$ ) und
- eine RA-Dauer > 10 Jahren (RR 2,3, 95%CI 1,4-3,9,  $p=0,0393$ ).

**Tabelle 9:** Risikofaktoren für die Entstehung von kardiovaskulären Endpunkten (CVEP) in der Studienkohorte, Darstellung nur signifikanter Ergebnisse

Kardiovaskuläre Risikofaktoren in 2010	Mit CVEP in 2015, n=52		Ohne CVEP in 2015, n=82		p	RR	95% CI
	n	%	n	%			
Alter, Jahre, MW ± SD	65,73	± 10,34	55,80	± 12,93	<b>0,0000</b>		
Alter > 60 Jahre	35	67,3%	22	26,8%	<b>0,0000</b>	2,50	1,7-3,7
Alter > 70 Jahre	19	36,5%	11	13,4%	<b>0,0016</b>	2,56	1,33-4,94
BMI>25 kg/m <sup>2</sup>	46	88,5%	57	69,5%	<b>0,0110</b>	1,27	1,1-1,4
arterieller Hypertonus	36	69,2%	34	41,5%	<b>0,0015</b>	1,60	1,2-2,3
aHt Dauer > 5 Jahre	22	42,3%	20	24,4%	<b>0,0294</b>	1,73	1,1-2,7
Raucher	14	26,9%	37	45,1%	<b>0,0347</b>	0,56	0,34-0,93
Packungsjahre, Median (IQR)	23,15	(17,8-32,7)	14	(5-25,6)	<b>0,0209</b>		
Diabetes mellitus Typ 2	11	21,2%	6	7,3%	<b>0,0189</b>	2,72	1,07-6,9
DM Dauer > 10 Jahre	5	9,6%	1	1,2%	<b>0,0219</b>	7,88	0,8-65,5
CV Risiko-score, Median (range)	2	(0-19)	1	(0-17)	<b>0,0405</b>		
<b>RA-Daten in 2010</b>							
ESR >16 mm/h	24	46,2%	21	25,6%	<b>0,0139</b>	1,80	1,1-2,8
RA-Dauer > 10 Jahre	30	57,7%	26	31,7%	<b>0,0027</b>	1,81	1,2-2,7
FFb < 80%	35	67,3%	41	50,0%	<b>0,0492</b>	1,34	1,0-1,8
csDMARD Nutzung	40	76,9%	75	91,5%	<b>0,0186</b>	0,84	0,6-0,9

**Tabelle 10:** Risikofaktoren für die Entstehung einer neuen HI bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, Darstellung nur der signifikanten Ergebnisse.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren und RA-Daten in 2010	keine HI in 2015, n=96		neue HI in 2015, n=5		p	RR	95%CI
	n	%	n	%			
Alter, Jahre, MW ± SD	55,38	± 10,94	70,00	± 7,84	<b>0,0040</b>		
Alter>60 Jahre	26	27,1%	4	80,0%	<b>0,0113</b>	2,90	1,7-5,1
Alter>70 Jahre	10	10,4%	2	40,0%	<b>0,0468</b>	3,84	1,1-13,1
Raucher	45	46,9%	0	0%	<b>0,0402</b>		
Pack Years, Median (IQR)	15	(5,5-26,3)	0	(0-0)	<b>0,0052</b>		
RA-Dauer >10 Jahre	33	34,4%	4	80,0%	<b>0,0393</b>	2,32	1,4-3,9

#### 4.6. Risikofaktoren für Tod und Todesursachen

Die Zahl der Verstorbenen ist gering und verteilt sich gleichmäßig auf vier Gruppen. An kardiovaskulären Ursachen sind 26,7% (n=4), an Malignomen 27,7% (n=4), an Infektionen 20% (n=3) und an anderen Todesursachen 26,7% (n=4) verstorben (Abbildung 9). Insgesamt

waren 93,3% der Verstorbenen mit csDMARDs behandelt, ca. die Hälfte 53,3% mit bDMARDs und nur ein geringer Anteil 6,7% mit TNFi (Tabelle 11).

Abbildung 9: Verteilung der Todesursachen

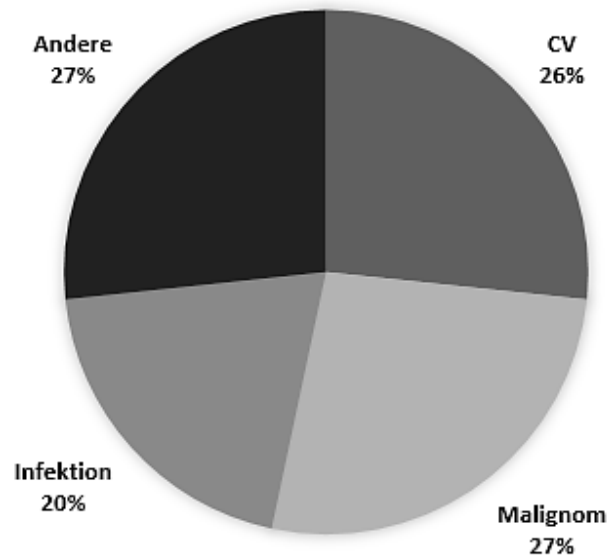


Table 11: Die Verteilung der Todesursachen nach Therapiegruppen

Therapiegruppe	Todesursache									
	Kardiovaskulär		Malignom		Infektion		andere		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	4	26,7	4	26,7	3	20	4	26,7	15	100
csDMARD	4	100	4	100	3	100	3	75	14	93,3
TNFi	1	25	0	0	0	0	0	0	1	6,7
andere bDMARDs	3	75	3	75	1	33,3	1	25	8	53,3

Die Analyse der Verstorbenen (n=15) ergab als assoziierte generelle Risikofaktoren:

- Vorhandensein eines Diabetes mellitus (RR 4,3, 95%CI 1,8-10, p=0,0006) und durchschnittliche Dauer des Diabetes mellitus > 5 Jahre (RR 9,4, 95%CI 3,2-27,3 p=0,0000) und > 10 Jahre (RR 7,8, 95%CI 1,7-35,7, p=0,0019), sowie ein HbA1c > 6% (RR 3,1, 95%CI 1,3-7,4, p=0,0163)
- COPD (RR 5,9, 95%CI 1,5-24, p= 0,0061),
- chronische Niereninsuffizienz mit eGFR<60 ml/min (RR 3,6, 95%CI 1,6-8,2, p=0,0039),
- Dauer der arteriellen Hypertonie > 5 (RR 2,2, 95%CI 1,3-3,6, p=0,0109) und > 10 (RR 2,8, 95%CI 1,2-6,7, p=0,0240) Jahre,
- NT-pro BNP Werte >220 pg/ml (RR 2,8, 95%CI 1,8-4,8, p= 0,0003)

- 
- Alter > 60 Jahre (RR 1,7, 95%CI 1,1-2,6, p=0,0453) und Alter > 70 Jahre (RR 2,8, 95%CI 1,6-5,3, p=0,0021) und
  - ein erhöhter kardiovaskulär Risiko-score für die 10-Jahresmortalität (p=0,0264).

RA-spezifische assoziierte Risikofaktoren für den Tod waren:

- CrP Werte > 10 (RR 3,4, 95%CI 1,2-10,1, p= 0,0184),
- Nutzung von bDMARDs (RR 3,3, 95%CI 1,5-6,5, p=0,0019)
- HAQ >2 (RR 2,22, 95%CI 1,2-4,2, p=0,0281),
- FFb < 90% (RR 1,4, 95%CI 1,2-1,5, p=0,0484) und < 80% (RR 1,5, 95%CI 1,3-2,1 p=0,0128), und
- Nutzung von Glukokortikoiden (RR 1,4, 95%CI 1,1-2,1, p=0,0471) und
- erhöhte ESR in 2. Stunde (p=0,0157).

Mit dem späteren Versterben assoziierte, zu Baseline bestehende kardiovaskuläre Komorbiditäten waren:

- Hospitalisierung wegen einer HI (RR 11,9, 95%CI 2,2-65,6, p=0,0003)
- Z.n. akutem Myokardinfarkt (RR 7,8, 95%CI 1,7-35,4, p=0,0019),
- HI (RR 3, 95%CI 1,5-5,6, p=0,0014) und
- HFpEF (RR 2,64, 95%CI 1,4-5,4, p=0,0045).

**Tabelle 12:** Risikofaktoren für Tod: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren, der RA-Daten und der kardiovaskulären Endpunkte aus 2010 zwischen den Patienten die bis 2015 Verstorben sind und der die nicht verstorben sind; Darstellung nur der signifikanten Ergebnisse.

	Follow up, n=119		Verstorbene, n=15		p	RR	95%CI
	n	%	n	%			
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren in 2010</b>							
Alter, Jahre, MW ± SD	58,45	± 12,01	69,20	± 16,06	<b>0,0021</b>		
Alter>60 Jahre	47	39,5%	10	66,7%	<b>0,0453</b>	1,68	1,11-2,57
Alter>70 Jahre	22	18,5%	8	53,3%	<b>0,0021</b>	2,88	1,56-5,29
aHt Dauer > 10 Jahre	14	11,8%	5	33,3%	<b>0,0240</b>	2,83	1,18-6,75
Diabetes mellitus Typ 2	11	9,2%	6,00	40,0%	<b>0,0006</b>	4,33	1,87-9,99
DM Dauer, Jahre, MW ± SD	0,60	± 2,41	5,67	± 8,37	<b>0,0000</b>		
DM Dauer > 5 Jahre	5	4,2%	6	40,0%	<b>0,0000</b>	9,52	3,31-27,3
DM Dauer > 10 Jahre	3	2,5%	3	20,0%	<b>0,0019</b>	7,93	1,75-35,7
HbA1c>6%	13	10,9%	5	33,3%	<b>0,0163</b>	3,05	1,26-7,36
COPD	4	3,4%	3	20,0%	<b>0,0061</b>	5,95	1,47-24,1
CKD/eGFR<60 ml/min	13	10,9%	6	40,0%	<b>0,0039</b>	3,66	1,63-8,18
ESR in 1. St, mm/h, MW ± SD	13,63	± 10,90	23,07	± 17,06	<b>0,0039</b>		
ESR in 2. St, mm/h, MW ± SD	29,24	± 18,83	42,47	± 25,93	<b>0,0157</b>		
CV Risiko-score, Median (range)	1,00	(0-19)	4,00	(1-17)	<b>0,0264</b>		
ntproBNP, pg/ml, MW±SD	173,3	± 242,2	873,5	± 966,44	<b>0,0000</b>		
ntproBNP>220	27	22,7%	10	66,7%	<b>0,0003</b>	2,93	1,8-4,78
<b>RA-Daten in 2010</b>							
CRP Median >10 mg/ml	9	7,6%	4	26,7%	<b>0,0184</b>	3,53	1,24-10,1
HAQ>2	25	21,0%	7	46,7%	<b>0,0281</b>	2,22	1,17-4,23
FFb, Median (IQR)	77,70	(50-91,6)	63,8	(22,2-72,2)	<b>0,0186</b>		
FFb < 80%	63	52,9%	13	86,7%	<b>0,0128</b>	1,64	1,26-2,13
TNFi Nutzung	52	43,7%	2	13,3%	<b>0,0238</b>	0,31	0,08-1,13
TNFi Th.-Dauer, Jahr, MW ± SD	13,11	± 21,19	1,47	± 4,68	<b>0,0363</b>		
andere bDMARD Nutzung	17	14,3%	7	46,7%	<b>0,0019</b>	3,26	1,63-6,56
GC Nutzung	63	52,9%	12	80,0%	<b>0,0471</b>	1,51	1,12-2,05
<b>Kardiovaskuläre Endpunkte</b>							
Kardiovaskuläre Endpunkte ≥1	42	35,3%	10	66,7%	<b>0,0187</b>	1,88	1,23-2,91
Z.n. AMI	3	2,5%	3	20,0%	<b>0,0019</b>	7,93	1,76-35,5
Hospitalisierung wegen HI	2	1,7%	3	20,0%	<b>0,0003</b>	11,9	2,16-65,6
HI	21	17,6%	8	53,3%	<b>0,0014</b>	3,02	1,64-5,57
HFmrEF	0	0,0%	1	6,7%	<b>0,0045</b>		
HFpEF	21	17,6%	7	46,7%	<b>0,0089</b>	2,64	1,36-5,15

## 4.7. Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Endpunkten, insbesondere der HI, und der verschiedenen Therapien

Der Vergleich verschiedener Therapieansätze der RA mit der Häufigkeit kardiovaskulärer Endpunkte und der HI ergab keine signifikanten Unterschiede, weder zu Baseline, noch im 5-Jahres-follow up (Tabelle 13, Tabelle 14).

**Tabelle 13:** Vergleich der Prävalenz der kardiovaskulären Endpunkte (CVEP) in den Therapiegruppen in 2010 und 2015

Therapiegruppen	2010				2015				p
	gesamt		Patienten mit CVEP		gesamt		Patienten mit CVEP		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
csDMARD	115	85,8	43	37,4	83	61,9	31	37,3	1,0000
csDMARD alleine	55	41,0	19	34,5	33	24,6	11	33,3	0,9203
TNFi	54	40,3	23	42,6	65	48,5	17	26,2	0,0792
TNFi alleine	12	9,0	6	50,0	23	17,2	11	47,8	0,8230
TNFi + csDMARD	42	31,3	17	40,5	27	20,1	8	29,6	0,4453
andere bDMARD	24	17,9	10	41,7	39	29,1	21	53,8	0,4389
andere bDMARD alleine	6	4,5	3	50,0	8	6,0	4	50,0	0,4795
andere b + csDMARDs	18	13,4	7	38,9	15	11,2	8	53,3	0,4938
andere b + TNFi	0	0	0	0	8	6,0	5	62,5	
andere b + TNFi + csDMARDs	0	0	0	0	8	6,0	4	50,0	
keineDMARDs (GC+NSAR)	1	0,7	1	100	1	0,7	0	0	

**Tabelle 14:** Vergleich der Prävalenz der HI in den Therapiegruppen in 2010 und 2015

	2010				2015				p
	gesamt		Patienten mit HI		gesamt		Patienten mit HI		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
csDMARD	11	85,8	24	20,9	83	61,9	13	15,7	0,3647
csDMARD alleine	55	41,0	12	21,8	33	24,6	6	18,2	0,8875
TNFi	54	40,3	10	18,5	65	48,5	5	7,7	0,0983
TNFi alleine	12	9,0	3	25,0	23	17,2	5	21,7	0,5711
TNFi + csDMARD	42	31,3	7	16,7	27	20,1	3	11,1	0,7292
andere bDMARD	24	17,9	7	29,2	39	29,1	9	23,1	0,7664
andere bDMARD alleine	6	4,5	2	33,3	8	6,0	3	37,5	0,6573
andere b + csDMARDs	18	13,4	5	27,8	15	11,2	3	20,0	0,6991
andere b + TNFi	0	0,0	0	0,0	8	6,0	0	0,0	
andere b+TNFi+csDMARDs	0	0,0	0	0,0	8	6,0	2	25,0	
keinDMARDs (GC+NSAR)	1	0,7	0	0,0	1	0,7	0	0,0	



#### 4.8. Logistische Regressionsanalysen prädiktiver Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte, neuer HI und Tod im Beobachtungszeitraum

Die wichtigsten mit der Entstehung von kardiovaskulären Endpunkten assoziierten Risikofaktoren in der Studienkohorte sind in der univariaten Analyse das Patientenalter, Hypertonus, RA-Dauer über 10 Jahre sowie erhöhte ESR.

In der multivariaten Analyse konnte nur für ein Alter >60 Jahre die Unabhängigkeit dieses Risikofaktors bewiesen werden (Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Logistische Regressionsanalyse zu Einflussfaktoren für das Erreichen der kardiovaskulären Endpunkte in 2015

Parameter (n = 134; angegeben ist die Risikogruppe)	Univariate Analyse		Multivariate Analyse (n = 134), volles Modell			
	OR	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert	
Alter [Jahre] (linear)	1,070	<0,001	1,020	0,960–1,084	0,523	
Alter > 60 Jahre in 2010	5,615	<0,001	2,157	0,477–9,764	0,318	
Arterielle Hypertonie in 2010	3,176	0,002	1,841	0,792–0,281	0,156	
RA-Dauer > 10 Jahre in 2010	2,937	0,003	2,094	0,926–4,737	0,076	
ESR > 16 mm/h in 2010	2,490	0,015	1,736	0,755–,994	0,194	
Parameter	Reduziertes Modell			Optimiertes Modell		
	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Alter > 60 Jahre in 2010	3,250	1,387-7,616	0,007	4,659	2,117-10,25	<0,001
Arterielle Hypertonie in 2010	1,947	0,852-4,450	0,114			
RA-Dauer > 10 Jahre in 2010	2,081	0,922-4,699	0,078	1,902	0,862-4,195	0,111
ESR > 16 mm/h in 2010	1,737	0,756–3,993	0,193			

Die geringe Anzahl neu aufgetretener HI ließ keine signifikanten Ergebnisse einer auf diesen Endpunkt zugeschnittenen logistischen Regressionsanalyse zu.

Für den Endpunkt Tod ergab die univariate Analyse mit der Hospitalisierung wegen einer HI, dem Nachweis einer HI und dem Nachweis eines Diabetes mellitus eine Reihe signifikanter Risikofaktoren (Tabelle 12). Nach der logistischen Regressionsanalyse bleiben sowohl Diabetes mellitus als auch eine Hospitalisierung unabhängige Risikofaktoren nach Adjustierung für den anderen möglichen Einflussfaktor HI. Die Ergebnisse sind jedoch bei sehr breiten 95%-Konfidenzintervallen vorsichtig zu interpretieren, da insgesamt der Anteil der gestorbenen Patienten in der analysierten Population nur n=15 (11,2 %) betrug (

**Tabelle 16).**

**Tabelle 16:** Logistische Regressionsanalyse zu Einflussfaktoren für Versterben in 2015

Parameter (n = 134; angegeben ist die Risikogruppe)	Univariate Analyse		Multivariate Analyse (n = 134) volles Modell			
	OR	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert	
<b>Diabetes mellitus in 2010</b>	6,545	0,002	6,470	1,730-24,20	0,006	
<b>HI in 2010</b>	5,333	0,003	3,429	0,972-12,10	0,055	
<b>Hospitalisierung wegen HI in 2010</b>	14,63	0,005	9,274	1,095-78,57	0,041	
Parameter	Reduziertes Modell			Optimiertes Modell		
	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
<b>Diabetes mellitus in 2010</b>	7,227	2,013-23,95	0,002	entspricht reduziertem Modell		
<b>Hosp. wegen HI in 2010</b>	17,20	2,325-127,2	0,005			

---

## 5. Diskussion

In der Studie wurde die Inzidenz der chronischen HI bei Patienten mit RA in Abhängigkeit von der Therapie und der Krankheitsaktivität ermittelt. Die chronische HI ist ein komplexes Syndrom, welches aufgrund der Unfähigkeit der Aufrechterhaltung des Blutflusses, wegen systolischer oder diastolischer Dysfunktion, entsteht. Studien indizieren, dass ca. 50% aller Patienten mit klinischer Diagnose einer HI eine HFpEF haben (65). Die pathophysiologischen Mechanismen der Entstehung der HFpEF sind nicht komplett verstanden, jedoch scheint die Inflammation ein wichtiger Mechanismus in der Entstehung, vor allem der HFpEF zu sein (47). Die RA ist eine chronische entzündliche Erkrankung mit erhöhtem Risiko für HI unabhängig von den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (26).

Zu Beginn der Langzeitstudie fand sich bei 23 der 134 konsekutiv rekrutierten RA-Patienten eine HI gemäß ESC-Kriterien von 2008 mit einer Punktprävalenz von 19,3%. Im Rahmen der 5-jährigen Nachverfolgung kamen fünf neu diagnostizierte Fälle einer HI hinzu, entsprechend einer kumulativen Inzidenz von 3,7% und einer jährlichen Inzidenzrate von 7,46/1000 RA-Patienten. Im Detail handelte es sich um eine neue HFmrEF (jährliche Inzidenzrate 1,49) und vier neuen HFpEF (jährliche Inzidenzrate 5,97). Acht der Patienten sind verstorben und gleichzeitig besserten sich unter Therapie drei Patienten, sodass die ursprünglichen diagnostischen Kriterien einer HI nicht mehr erfüllt waren und am Ende des Beobachtungszeitraums in der RA-Kohorte eine Punktprävalenz der HI von 19,3% bzw. HFpEF von 18,5% verzeichnet wurde.

Im selben Zeitraum trat in der Kontrollgruppe mit einer initialen Prävalenz der HI von 7% keine zusätzliche HI auf, allerdings persistierten auch alle initial diagnostizierten HI. Die jährlichen Inzidenzraten einer Hospitalisierung wegen HI, waren mit 6,0 in der Studienkohorte bzw. 5,8 pro 1000 Patienten in der Kontrollgruppe jedoch vergleichbar.

Im Vergleich zu unseren Ergebnissen wurden in einer Studie der Mayo Clinic zwischen 1995 und 2001 höhere jährliche Inzidenzraten für die HI von 19,9 bzw. 11,6 pro 1000 RA- bzw. nicht-RA-Personen ermittelt (25). Jedoch wurden mit der Definition einer HI gemäß der Framingham Heart Study aus dem Jahre 1993 (61) weniger strenge Kriterien der HI als in der vorliegenden Studie angewendet.

Die Häufigkeit anderer kardiovaskulärer Endpunkte in unserer RA-Kohorte wie überlebte Myokardinfarkte (4,2%) und Insulte/TIA (3,4%) entsprechen dagegen ziemlich genau den Ergebnissen einer Studie der National Bank of Rheumatic Diseases über die Risiken für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Krankheiten bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

---

und Osteoarthritis aus dem Jahre 1999, mit einer Myokardinfarktprävalenz bei RA-Patienten von 4,1%, Prävalenz von zerebrovaskulären Ereignissen von 3,0%, allerdings einer deutlich niedrigeren Prävalenz der HFpEF von 2,34% (14).

Die Inzidenzrate der Myokardinfarkte im Beobachtungszeitraum war mit 8,96 vs. 5,80 pro 1000 Patienten pro Jahr in der Studienkohorte deutlich höher als in der Kontrollgruppe (standardisierte Inzidenzrate 1,54). Vergleichsweise ist ein 38% höheres Myokardinfarkttrisiko für RA-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in einer taiwanesischen nationalen retrospektiven Kohorten-Studie aus dem Jahre 2013 vorbeschrieben (11).

Ferner wiesen die RA-Patienten in unserer Studie verglichen mit der Kontrollgruppe geringere jährliche Inzidenzraten von Angina pectoris Symptomatik auf (14,9 vs. 23,9 /1000 Personen), was im Einklang mit Veröffentlichungen von Gabriel et al. aus dem Jahre 2005 steht, nach der die RA-Patienten der Mayo-Clinic Kohorte seltener Angina pectoris äußerten, häufiger asymptotische Myokardinfarkte erlitten und häufiger an plötzlichem Herztod verstarben, als Patienten der Kontrollgruppe (17). Als mögliche Erklärung wird angenommen, dass RA- und nicht-RA-Patienten zwar in gleicher Häufigkeit Angina verspüren, Patienten und behandelnde Ärzte den angegebenen Schmerz aber häufiger als nicht-kardiogen, sondern rheumatisch einstufen. Als weitere Einflussfaktoren wurden u.a. individuell unterschiedliche Schmerzwahrnehmung oder die geänderte Balance zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen angegeben. Mazzone et al. beschrieben 2001 bei Patienten mit asymptotischer Ischämie eine höhere Produktion antiinflammatorischer Zytokine mit geringerer Expression von CD11b/CD18 Adhäsionsmolekülen auf Phagozyten, welche die Wahrnehmung von Schmerzen beeinflussen könnten (62).

Weiterhin wurden im Beobachtungszeitraum 15 Todesfälle ausschließlich in der RA Kohorte registriert (Gesamtmortalitätsrate 22,4 pro Jahr und 1000 Patienten), wovon vier Fälle nachgewiesen kardiovaskulärer Ursache waren (kardiovaskuläre Mortalitätsrate 6,0 pro Jahr und 1000 Patienten).

Die Gesamtmortalität der RA Patienten in unserer Studienkohorte ist doppelt so hoch wie die der Weltbank 2015 für Deutschland ausgewiesenen Gesamtmortalität von 11 pro 1000 Einwohner (63), steht jedoch im Einklang mit 5-Jahres-Analysen der UK General Practice Research Database aus 2003, welche für RA-Patienten eine 60% bis 70% höhere alters- und geschlechtsangepasste Gesamtmortalität ergab, als für Patienten ohne entzündliche Gelenkerkrankungen (18). Auch eine japanische Studie beschrieb im Jahre 2000 standardisierte Mortalitätsraten von 1,4 bis 1,9 bei RA-Patienten (64). Eine Reihe weiterer Arbeiten bestätigt die erhöhte Mortalität bei RA-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (18) (20) (26).

---

Auch wenn die systolische Pumpfunktion bei der in der RA-Kohorte dominierenden HFpEF erhalten ist, korreliert letztere mit einer erhöhten Mortalität (20) (26). Dieses Risiko bestätigte sich bei den Patienten, die bei Eintritt in unsere Studie bereits eine HFpEF aufwiesen. Von diesen verstarben 25% während der folgenden fünf Jahre, während die Mortalität der RA-Patienten ohne HI im selben Zeitraum 7,5% betrug. Dies entspricht jährlichen Mortalitätsraten von 50 vs. 15 pro 1000 Patienten pro Jahr bzw. einem dreifach höherem Mortalitätsrisiko (RR: 3,3 95%CI:1,3-8,4, p=0,089) einer HFpEF.

Diese Ergebnisse entsprachen den Mortalitätsraten bei HFpEF von 39,0 pro 1000 RA-Patienten pro Jahr vs. 29,2 pro 1000 Kontrollpatienten wie sie 2006 von Gabriel et al. für die Mayo-Kohorte publiziert wurden (26).

In diesem Zusammenhang sind jüngste Auswertungen des deutschen RABBIT Registers am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum interessant, die bei RA-Patienten eine deutliche Korrelation zwischen HI und dem Risiko, an einer schweren Infektion zu versterben nachweisen konnten (65). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Patienten mit chronischer HI im Vergleich zur Baseline eine hohe Krankheitsaktivität und erhöhte Entzündungswerte, trotz Therapie, haben. Das Infektionsrisiko ist neben anderen Risikofaktoren im Zusammenhang mit hoher Krankheitsaktivität und der Behandlung mit Kortison in höheren Dosen gegeben. Obwohl die Auswertungen der RABBIT-Daten gezeigt haben, dass die Anwendung von TNFi im Vergleich zu nicht-biologischen DMARDs mit einem 1,5 fach höherem Risiko für Infektionen einhergeht, kann durch Senkung der Krankheitsaktivität Kortison eingespart werden. Dadurch kann das Infektionsrisiko unter Biologika im Vergleich zur konventionellen Therapie geringer sein (66).

Bereits in unserer Ausgangsstudie aus 2010 wurden neben klassischen Risikofaktoren wie Alter und arterielle Hypertonie eine persistierende Krankheitsaktivität mit  $DAS_{28} \geq 2,6$  (OR 3,4, 95%CI 1,3-9,8), eine RA-Dauer >10 Jahre (OR 2,6, 95%CI 1,2-5,8), medianes CRP >10mg/l (OR 4,8, 95%CI 1,1-21) und ESR >16mm/h (OR 5,4, 95%CI 2,1-16) als unabhängige signifikante Risikofaktoren einer HI herausgearbeitet, unabhängig davon, ob biologische oder nicht- biologische DMARDs in der Therapie der RA benutzt wurden (37). In den aktuellen 5-Jahres-Verlaufsdaten bestätigten sich eine RA-Dauer >10 Jahre (RR 1,8, 95%CI 1,2-2,7, p=0,0027) und die ESR >16 mm/h (RR 1,8, 95%CI 1,1-2,8, p=0,0139) als Risikofaktoren für einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (Angina pectoris, koronare Herzkrankheit, Z.n. akutem Myokardinfarkt, HI, Hospitalisierung wegen einer HI, Insult/TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder kardiovaskulärer Tod). Die geringe Zahl neu aufgetretener HIen ließ keine diesbezügliche aussagekräftige Risikoanalyse zu und in der multivariaten Analyse blieb nach Adjustierung für die anderen möglichen Einflussfaktoren allein ein Alter > 60 Jahren als

---

unabhängiger Risikofaktor für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt nachweisbar (RR 4,7, 95%CI 2,1-10,3,  $p < 0,001$ ).

Eine RA-Krankheitsdauer über zehn Jahre wurde auch in anderen Publikationen als krankheitsspezifischer Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben (67) (68) (69) (37). Beispielhaft beschrieben Udayakumar et al. in 2007 bei asiatischen RA-Patienten ohne evidente kardiovaskuläre Krankheiten mit steigender Krankheitsdauer zunehmende, echokardiographisch nachweisbare diastolische Funktionsstörungen, welche als subklinische Beteiligung des Myokards in der Krankheitsprogression interpretiert wurden (69). Radovits et al. beschrieben 2010 eine überschießende Mortalität bei RA-Patienten nach 10-jähriger Krankheitsdauer (70).

Patienten, die bei Studieneintritt noch einen  $DAS-28 \geq 2,6$  hatten, wiesen ein fünffach höheres Risiko für eine HFpEF (RR 4,9, 95%CI 1,5-16,0,  $p = 0,0015$ ) im Vergleich zu denen, die bei Studieneintritt in Remission waren, auf. RA-Patienten mit initial mittelgradiger und hoher Krankheitsaktivität, bzw. einen  $DAS-28 > 3,2$  hatten sogar ein siebenfach höheres Risiko für eine HI (RR 7,0, 95%CI 2,4-20,5,  $p = 0,0050$ ). Im Gegensatz zu diesen Querschnittsdaten, aber auch zu anderen Publikationen (37) (38) (41) (71), konnte in dieser follow-up-Studie ein erhöhter DAS28 nicht mehr als Risikofaktor für die Entwicklung neuer HI herausgestellt werden. Dies ist zum einen in der geringen Zahl zusätzlich entstandener Hlen begründet, zum anderen fiel der mediane DAS-28 während des 5-jährigem follow-up signifikant von initial 2,7 (IQR 1,8-3,4) auf 2,4 (IQR 1,8-2,98,  $p = 0,0275$ ) ab mit zudem signifikant rückläufigem Anteil von Patienten mit persistierender moderater und hoher Krankheitsaktivität, d.h. einem  $DAS-28 > 3,2$  (29,9% vs. 18,5%,  $p = 0,0361$ ).

Gleichzeitig fiel der mediane Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), welcher mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko korreliert (72) (73), in der Studienkohorte zwischen 2010-2015 von 1,19 auf 0,75 ( $p = 0,0004$ ) bei signifikant rückläufigem Anteil von RA-Patienten mit einem HAQ  $> 2$  (23,9% vs. 12,3%,  $p = 0,0213$ ) aus. Wir interpretieren dies als Effekt der „treat to target“ Strategie in unserer Kohorte, welche mit einer Besserung des Funktionsstatus und Reduktion der Krankheitsaktivität der Patienten, möglicherweise auch zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos, im Verlauf des Beobachtungszeitraums geführt hat.

Eine erfolgreiche Kontrolle der RA-Aktivität ist in der Lage, das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren. Solomon et al. beschrieben 2015, dass durch die Reduktion des Clinical Disease Activity Index (CDAI) um zehn Punkte, das kardiovaskuläre Risiko um 21% reduziert wird (74). De Groot et al. berichteten im gleichen Jahr von einer Korrelation erhöhter Krankheitsaktivität im DAS28 mit vermehrter Endothelzellaktivierung (erhöhte sVCAM-1 und vWF-Spiegel) sowie

---

verminderter Elastizität der kleinen Arterien (SAE) als Ausdruck der Endotheldysfunktion und frühen kardiovaskulären Schädigung (75). Durch die Reduktion der Krankheitsaktivität konnte die Endothelfunktion verbessert werden, erreichte jedoch keine Normwerte (75). Zudem konnte in der Arbeit von Ahlers et al. aus 2020 bei RA Patienten, mit höherer Entzündungsaktivität, die mit CrP Werten gemessen wurde, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer HI nachgewiesen werden (82). Dies stützt zusammenfassend die Hypothese, dass das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei RA-Patienten nicht nur mit traditionellen Risikofaktoren erklärt werden kann, sondern auch die Schwere der RA und Krankheitsaktivität eine zusätzliche wichtige Rolle spielen.

In der fünf Jahres-follow-up Studie wurden dennoch auch die wichtigsten traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren der RA-Patienten gesucht und als solche ein Diabetes mellitus (RR 2,7, 95%CI 1,1-6,9, p=0,0189), Dauer des Diabetes >10 Jahre (RR 7,8, 95%CI 0,8-65,5, p=0,0219), ein Alter >60 (RR 2,5, 1,7-3,7, p=0000), arterielle Hypertonie (RR 1,6, 95%CI 1,1-2,7, p=0,0015), Dauer der arteriellen Hypertonie >5 Jahre (RR 1,7, 95%CI 1,1-2,7, p=0,0294) sowie ein erhöhter Body-Mass-Index, BMI>25 kg/m<sup>2</sup> (RR 1,2, 95%CI 1,1-1,4, p=0,011) identifiziert.

Die Studienkohorte hat im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant höheren durchschnittlichen Body Mass Index (28,3±5,2 vs. 23,4±5,0 kg/m<sup>2</sup>, p=0,0149), der entsprechend der WHO Klassifikation als Übergewicht eingestuft wird (53). Die Korrelation von Übergewicht mit dem kardiovaskulären Risiko ist aus der Framingham Heart Studie hinreichend bekannt (76) und gilt grundsätzlich auch für das kardiovaskuläre Risiko von RA-Patienten (30). Zusätzlich weisen RA-Patienten beim gleichen Body-Mass-Index mehr Körperfett als Kontrollpersonen auf (77), was zur Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos anhand der Body-Mass-Index-Werte führen kann (78).

Zusätzlich fanden sich in unserer Studienkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mehr Raucher (34,5% vs. 18,8%, p=0,0225) mit signifikant mehr Packungsjahren (Median 23,5 vs. 15,2 Jahre, p=0,0183). Dies steht im Einklang mit anderen Beobachtungen von vermehrtem Raucheranteil unter den RA-Patienten (30) (79). Dies erklärt sich zum Teil, dass Rauchen als Risikofaktor für die Entstehung einer Rheumatoiden Arthritis fungiert (80) (81). Darüber hinaus korreliert fortgesetztes Rauchen mit schwereren Verläufen der Rheumatoiden Arthritis (9) und einem resultierenden schlechteren Funktionsstatus (82).

Gemäß der Meta-Analyse der prospektiven Kohorten-Studie des CHANCES Konsortiums verdoppelt Rauchen das relative Risiko kardiovaskulärer Mortalität und verkürzt die Lebensdauer um 5 Jahre im Vergleich zu nie-Rauchern (83). Gleichwohl fand sich in unserer RA-Kohorte keine Assoziation des Raucherstatus mit kardiovaskulären Endpunkten. Dies war

---

überraschend und wird von uns als relatives Überwiegen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren interpretiert.

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie war in der Studienkohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht, jedoch nicht signifikant erhöht (58,0% vs. 43,5%,  $p=0,0553$ ). Zur Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie bei RA-Patienten findet sich generell eine inkonsistente Studienlage (78) (30). Wenn vorhanden, erwies sich eine arterielle Hypertonie in unserer Studie jedoch als signifikanter Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität (RR 1,6, 95%CI 1,2-2,3,  $p=0,0015$ ).

Ähnlich verhält es sich mit dem Diabetes mellitus, welcher sich trotz low-dose-Prednisolon-Therapie vieler RA-Patienten in der RA-Kohorte nicht häufiger fand, als in der Kontrollgruppe. Auch dies steht im Einklang mit anderen Studien (79). Gleichwohl gehörte der Diabetes mellitus zu den signifikanten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität (RR 2,72, 95%CI 1,1-6,9,  $p=0,0189$ ).

Die Prävalenz der Hypercholesterinämie unterschied sich nicht signifikant zwischen unserer Studienkohorte (32,8%) und der Kontrollgruppe (36,2%,  $p=0,6317$ ). Bei Verzicht auf differenzierte Subanalysen zu einzelnen Cholesterinfraktionen konnte kein signifikanter Einfluss der Hypercholesterinämie im Allgemeinen auf das Risiko einzelner kardiovaskulärer Endpunkte nachgewiesen werden.

Auch die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz in der Studienkohorte unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe, gleichwohl war sie ein signifikanter Risikofaktor für Mortalität (RR 3,6, 95%CI 1,6-8,2,  $p=0,0039$ ). Daoussis et al. korrelierten 2010 die Niereninsuffizienz bei RA-Patienten stark mit den klassischen kardiovaskulären Faktoren, wie Alter, Dyslipidämie und Diabetes, nicht aber mit der RA-Krankheitsaktivität, Krankheitsdauer oder der Nutzung nephrotoxischer Medikamente (84). Bei RA-Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, die mit TNFi behandelt wurden, konnte jedoch ein verzögerter Progress der renalen Funktionseinschränkung nachgewiesen werden, was zumindest einen partiellen Einfluss systemischer Inflammation auf die Verschlechterung der Nierenfunktion suggeriert (85). Während des 5-Jahres follow-up verstarben 15 Patienten, wofür HI (RR 3,0 95%CI 1,6-5,5), vor allem HI mit erforderlicher Hospitalisierung (RR 11,9, 95%CI 2,1-35,5,  $p=0,0003$ ) und früherer Myokardinfarkt (RR 7,9, 95%CI 1,7-35,5,  $p=0,0019$ ) die wichtigsten Risikofaktoren waren. Aber auch ein medianes CRP >10 mg/ml (RR 3,5, 95%CI 1,2-10,0,  $p=0,0184$ ) und ein reduzierter Funktionsscore mit HAQ >2 (RR 2,2, 95%CI 1,7-4,2,  $p=0,0281$ ) und FFb <80 (RR 1,64, 95%CI 1,2-2,1,  $p=0,0128$ ) waren rheumaspezifische Mortalitätsrisiken.



---

Als traditionelle Mortalitätsrisiken fanden sich langjähriger Diabetes mellitus mit Dauer >5 Jahren (RR 9,5 95%CI 3,3-27,4, p=0,0000) bzw. >10 Jahren (RR 7,9, 95%CI 1,7-35,8, p=0,0019), COPD (RR 5,9, 95%CI 1,4-24,0, p=0,0061), chronische Niereninsuffizienz (RR 3,6, 95%CI 1,6-8,1, p=0,0039) und ein Alter > 60 Jahre (RR 1,6, 95%CI 1,11-2,57, p=0,0453) bzw. >70 Jahre (RR 2,8, 95%CI 1,5-5,2, p=0,0021).

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit einer Vielzahl von Publikationen anderer Arbeitsgruppen. In der Arbeit von Tokoroyama et al. aus dem Jahre 2017 hat bei RA-Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren die chronischen Niereninsuffizienz signifikant mit dem Endpunkt Tod korreliert (HR 1,64, 95%CI 1,05-2,57) (86). In einer dänischen Studie wurden RA Patienten mit COPD und ohne COPD verglichen. Die Studie ergab ein Mortalitätsrisiko von 4,5% vs. 1,5% in 2-6 Monaten (RR 3, 95%CI 2,3-3,9) und 59,3% vs. 39,8% in 0,5-10 Jahren (RR 2,1, 95%CI 1,9-2,1) (87). Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und respiratorische Erkrankungen, so wie Demenz, Malignome und Diabetes mellitus korrelieren laut einer Studie aus Nebraska, USA u.a. mit erhöhter Mortalität der RA Patienten (88).

Dabei waren die Todesursachen in unserer 5-Jahres follow-up Studie in 26,7% kardiovaskulären Ursprungs. Malignome (26,7%), Infektionen (20%) und ungeklärte Todesursachen (26,7%) fanden sich genauso häufig. Die Analyse der Todesursachen in den unterschiedlichen Therapiegruppe ergab keinen signifikanten Unterschied, aufgrund dessen ist anzunehmen, dass in unserer Studienkohorte die Todesursachen nicht in Korrelation mit der angewendeten Therapie standen.

Kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen und Malignome sind auch die von anderen Studiengruppen am häufigsten berichteten Todesursachen, jedoch mit sehr variablen Anteilen. In einer niederländischen Studie aus 2017 in der die Mortalität einer RA Kohorte im Vergleich zur Allgemeinpopulation über 15 Jahre untersucht wurde, ergab, dass 32% der RA Patienten an kardiovaskulären Erkrankungen, 21% an Neoplasien und 12% an respiratorischen Erkrankungen verstarben. Infektionen kamen in der RA-Kohorte als Todesursache nicht signifikant häufiger vor (89). In einer schwedischen Studie aus 2011 waren bei RA-Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen mit 46% die häufigste Todesursache, gefolgt von Malignomen mit 29% und Infektionen mit 13% (19).

Die Patienten in der Studiedienkohorte wurden mit csDMARDs, bDMARDs, GC und NSARs einzeln oder in Kombinationen behandelt. In der Gruppe der bDMARDs wurde zudem auf die Untergruppe der Patienten die mit TNFi behandelt wurden unterteilt. Unter allen unterschiedlichen Therapiegruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied in den kardiovaskulären Endpunkten. Vor allem ergab sich in der Gruppe der Patienten die mit TNFi behandelt wurden kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der kardiovaskulären

---

Endpunkte und vor allem auch kein Unterschied in der Prävalenz der HI im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen. Daraus ergibt sich, dass die kardiovaskulären Endpunkte nicht von den angewendeten Therapiegruppen beeinflusst werden. In der Querschnittstudie aus 2010 gab es auch keine Korrelation der Prävalenz der HI mit der angewendeten Therapie (36). Die Nutzung konventioneller Basistherapien (csDMARDs 70,6% vs. 85,8%,  $p=0,0187$ ) und von Glukokortikoiden (41,2% vs. 56,0%,  $p=0,0187$ , durchschnittliche Dosis der Glukokortikoide  $2,13\pm 3,1$  vs.  $3,10\pm 3,3$  mg/dl,  $p=0,0200$ ) sind im 5-Jahres-Verlauf signifikant zurückgegangen, dafür ist die Anwendungshäufigkeit der TNFi (53,8% vs. 40,3%,  $p=0,0320$ ) und anderer Biologika (bDMARDs 30,3% vs. 17,9%,  $p=0,0006$ ) im follow-up Zeitraum signifikant gestiegen. Diese Entwicklung entspricht den jeweils gültigen Therapieempfehlungen des American College of Rheumatology aus dem Jahre 2008 (90) und dessen Update aus dem Jahre 2012 (91). Der mediane DAS-28 fiel während des 5-jährigen follow-up signifikant von initial 2,7 (IQR 1,8-3,4) auf 2,4 (IQR 1,8-2,98,  $p=0,0275$ ) ab mit zudem signifikant rückläufigem Anteil von Patienten mit persistierender moderater und hoher Krankheitsaktivität, d.h. einem  $\text{DAS-28} > 3,2$  (29,9% vs. 18,5%,  $p=0,0361$ ).

In der Arbeit von Ahlers et al. aus 2020 fanden die Autoren unter anderem, dass sie chronische Entzündung bei der RA ein Risikofaktor für die HI, vorwiegend HFpEF, ist, dass höhere CrP Werte mit einem höheren Risiko für HI korrelieren und dass die Therapie mit Methotrexat mit einem geringeren Risiko für HFpEF und HFrEF assoziiert ist (98). Auch andere Studiendaten zeigen, dass die Nutzung von csDMARDs das kardiovaskuläre Risiko senken können. So wird zum Beispiel eine Reduktion kardiovaskulärer Mortalität von 70% durch die Nutzung von Methotrexat beschrieben (93). Auch in einer aktuellen Meta-Analyse von Roubille et al. aus dem Jahre 2015 wurde eine Risikosenkung für alle kardiovaskulären Ereignisse durch Methotrexat nachgewiesen (94).

In der Arbeit von Al-Aly et al. (103) konnte nachgewiesen werden, dass die Gabe von TNFi bei RA Patienten nicht mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse korreliert, unabhängig davon, ob die RA Patienten eine Herzerkrankung hatten. Die Therapie mit TNFi hat mit reduziertem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse korreliert.

Die kardiovaskuläre Risikoreduktion durch bDMARDs bei RA Patienten wird u.a. in der QUEST-RA Studie beschrieben (95). In der o.g. Meta-Analyse, haben TNFi signifikant mit der Reduktion aller kardiovaskulärer Endpunkte korreliert (94) Bernatsky et al. fanden in einer Studie mit fast 42000 RA Patienten aus 2005 in Kanada, dass die Nutzung von DMARDs, vor allem die Nutzung von TNFi und Methotrexat, die Hospitalisierungsrate wegen HI signifikant senkt (99). Diese Beobachtungen wurden auch in der großen Studie von Listing et al. unterstützt (104). Vor allem konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass die Therapie

---

mit TNFi nicht der Verschlechterung einer bestehenden HI beiträgt. Da die TNFi bei mäßiger oder höhergradiger HI kontraindiziert sind, sind Studien an diesen Patienten ethisch fragwürdig und es bleibt unklar ob die Nutzung der TNFi unabhängig vom Grad der HI sicher sind. In einer kleinen Studie konnte bei RA Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion und ohne HI gezeigt werden, dass es bei RA Patienten die mit Infliximab behandelt zur Senkung der Biomarker für HI kam und die LFEV sich echokardiographisch unter der Therapie besserte (105).

Den Glukokortikoiden wird dagegen einerseits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, mit u.a. erhöhtem Risiko für Myokardinfarkte, Insulte und HI zugeschrieben (97), andererseits wird eine Reduktion des erhöhten kardiovaskulären Risikos durch die Glukokortikoidtherapie über die Senkung der Krankheitsaktivität angenommen (98).

In den aktuellen Empfehlungen der EULAR, wird bei RA empfohlen, die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) bei RA-Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Risikofaktoren mit besonderer Vorsicht zu nutzen (99).

Die chronische Entzündung wird als ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus in der Entstehung der HFpEF angenommen (47) und auch immunsuppressive Therapieansätze werden zunehmend geprüft, jedoch bis jetzt ohne Erfolg. In der in 2014 publizierte Arbeit von Wallace von Tassell (97) wurde in einer kleinen Studie bei Patienten mit HFpEF und erhöhtem CrP die mit den IL-1 Antagonisten Anakinra behandelt wurden eine Reduktion des CrPs und eine Verbesserung der maximalen Trainingskapazität beobachtet. Die Therapie der HFpEF ist aktuell noch empirisch und basiert auf Expertenmeinungen (65).

*Zusammenfassend ergab das 5-Jahres-follow-up der RA-Kohorte anhaltend hohe Prävalenzen einer HEpEF von 18,5% in der Studienkohorte vs. 7,2% in der Kontrollgruppe ( $p=0,0249$ ) mit einer Inzidenzrate von 5,97 pro 1000 Patienten und Jahr. RA-Patienten mit persistierender Krankheitsaktivität haben ein fünf- bis siebenfach höheres Risiko für eine HI.*

*Die Inzidenzraten für Myokardinfarkte (8,96 vs. 5,80 pro 1000 Patienten pro Jahr) und koronare Herzkrankheit (7,46 vs. 2,9) waren in der Studienkohorte deutlich höher als in der alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppe.*

*RA-Patienten wiesen eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zweifach höhere Gesamt-Mortalitätsrate von 22,39 pro 1000 Patienten pro Jahr auf.*

*RA-Patienten mit bereits nachweisbarer HFpEF haben eine fünffach höhere Gesamt-Mortalitätsrate von 50 pro 1000 Patienten pro Jahr als RA-Patienten ohne HI mit einer Gesamtmortalität von 15 pro 1000 Patienten pro Jahr.*

---

*Die Nutzung verschiedener Therapien in der Behandlung der RA wirkt sich nicht signifikant auf die Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte (inklusive Tod und HI) in den Therapiegruppen aus.*

---

## Literatur

1. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz-Langfassung, 2. Auflage. Version 3. [Online] 2017. [Zitat vom: 12. 08 2019.] [www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de](http://www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de).
2. **Gibofsky, A.** Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care.* 2012, 18, S. 13.
3. **Kommission für Qualitätssicherung, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.** Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh). *Qualitätssicherung in der Rheumatologie.* [Online] 2008. [Zitat vom: 21. 05 2017.] <http://dgrh.de/?id=1922>.
4. **Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW.** Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010, 376, S. 1094-108.
5. **McInnes IB, Schett G.** The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011, 365, S. 2205-1.
6. **Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL.** Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003, 62, S. 722-7.
7. **Bansback N, Marra CA, Finckh A, Anis A.** The economics of treatment in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009, 23, S. 83-92.
8. **Gibofsky A, Winchester RJ, Patarroyo M, Fotino M, Kunkel HG.** Disease associations of the Ia-like human alloantigens. Contrasting patterns in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 1978, 148, S. 1728-32.
9. **Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI.** Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2014, 15, S. 22279-95.
10. **Silman AJ, Pearson JE.** Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002, 4, S. S265-72.
11. **Chung WS, Lin CL, Peng CL, Chen YF, Lu CC, Sung FC, Kao CH.** Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial infarction--a nationwide retrospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2013, 168, S. 4750-4.

- 
12. **Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M.** Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013, 42, S. 131-5.
  13. **Mantel Ä, Holmqvist M, Andersson DC, Lund LH, Askling J.** Association Between Rheumatoid Arthritis and Risk of Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017, 69, S. 1275-1285.
  14. **Wolfe F, Freundlich B, Straus WL.** Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003, 30, S. 36-40.
  15. **Chuang YW, Yu MC, Lin CL, Yu TM, Shu KH, Huang ST, Kao CH.** Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2016, 115, S. 439-45.
  16. **Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D.** Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012, 71, S. 1524-9.
  17. **Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE.** Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, S. 402-11.
  18. **Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE.** All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol.* 2003, 30, S. 1196-202.
  19. **Kapetanovic MC, Lindqvist E, Geborek P, Saxne T, Eberhard K.** Long-term mortality rate in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Scand J Rheumatol.* 2011, 40, S. 433-8.
  20. **Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE.** Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, S. 722-32.
  21. **Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM 3rd, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE.** The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum.* 2007, 56, S. 3583-7.
  22. **Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Kottke TE, McCann HA, Bailey KR, Ballard DJ.** The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1993, 68, S. 1143-50.
  23. **Ni, H.** Prevalence of self-reported heart failure among US adults: results from the 1999 National Health Interview Survey. *Am Heart J.* 2003, 146, S. 121-8.

- 
24. **Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkilä J, Tilvis R.** Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med.* 1997, 241, S. 387-94.
25. **Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE.** The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, S. 412-20.
26. **Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE.** Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006, 54, S. 60-7.
27. **Davis JM 3rd, Lin G, Oh JK, Crowson CS, Achenbach SJ, Therneau TM, Matteson EL, Rodeheffer RJ, Gabriel SE.** Five-year changes in cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. *Int J Cardiol.* 2017, S0167-5273, S. 34189-4.
28. **del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A.** Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, S. 3413-23.
29. **Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA.** The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015, 10, S. e0117952.
30. **Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Gabriel SE.** Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 2008, 67, S. 64-9.
31. **del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A.** High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001, 44, S. 2737-45.
32. **Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, Visser M, Stehouwer CD, Dekker JM, Nijpels G, Heine R, Dijkmans BA, Nurmohamed MT.** Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009, 61, S. 1571-9.
33. **Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, Dieudé P, Borderie D, Lefevre G, Kahan A, Allanore Y.** Inflammation and disease activity are associated with high circulating cardiac

---

markers in rheumatoid arthritis independently of traditional cardiovascular risk factors. *J Rheumatol*. 2014, 41, S. 248-55.

34. **Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloo JA, Ollier WE, Martin J, Llorca J.** HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007, 57, S. 125-32.

35. **Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ.** Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005, 52, S. 2293-9.

36. **Seidl C, Koch U, Buhleier T, Frank R, Möller B, Markert E, Koller-Wagner G, Seifried E, Kaltwasser JP.** HLA-DRB1\*04 subtypes are associated with increased inflammatory activity in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997, 36, S. 941-4.

37. **Schau T, Gottwald M, Arbach O, Seifert M, Schöpp M, Neuß M, Butter C, Zänker M.** Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. *J Rheumatol*. 2015, 42, S. 2029-37.

38. **Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, Davis JM, Roger VL, Karon BL, Borgeson DD, Therneau TM, Rodeheffer RJ, Gabriel S.** Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010, 69, S. 1665-70.

39. **Navarro-Millán I, Yang S, DuVall SL, Chen L, Baddley J, Cannon GW, Delzell ES, Zhang J, Safford MM, Patkar NM, Mikuls TR, Singh JA, Curtis JR.** Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis*. 2016, 75, S. 341-7.

40. **Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S, Gerhold K, Richter A, Listing J, Strangfeld A.** Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016, 18, S. 183.

41. **Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, Crowson CS.** The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2016, 75, S. 560-5.

42. **Roubille C, Haraoui B.** Important issues at heart: cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013, 5, S. 163-5.



- 
43. **Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Tracy RP, Rubin SM, Harris TB, Pahor M.** Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study). *Am J Cardiol.* 2003, 92, S. 522-8.
44. **Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M.** Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation.* 2003, 108, S. 2317-22.
45. **Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB.** Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003, 108, S. 2957-63.
46. **Pasceri V, Yeh ET.** A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999, 100, S. 2124-6.
47. **Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P.** Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J.* 2009, 73, S. 977-85.
48. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T.** 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010, 62, S. 2569-81.
49. **Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, van Riel PL.** Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on ESR. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68, S. 954-60.
50. **Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Brückle W, Zeidler H.** Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire. *Z Rheumatol.* 1997, 56, S. 144-55.
51. **Rose GA, Blackburn H.** Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ.* 1968, 56, S. 1-188.
52. **F. Mahfoud, M. Böhm, C. M. Bongarth, R. Bosch, R. E. Schmieder, H. Schunkert, C. Stellbrink, P. Trenkwalder, O. Vonend, J. Weil, R. Kreutz.** Kommentar zu den Leitlinien (2018) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen
-

---

Gesellschaft für Hypertonie (ESH) für das Management der arteriellen Hypertonie. [Online] First Online 15.02.2019, 2019. [Zitat vom: 12. 08 2019.] <https://doi.org/10.1007/s00108-019-0576-9>.

53. **WHO**. Global Database on Body Mass Index. [Online] Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004. [Zitat vom: 11. 05 2017.] [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).

54. **Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A**. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 10, S. 165-93.

55. **Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ**. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005, 18, S. 1440-63.

56. **Hoppe UC, Erdmann E, Kommission Klinische Kardiologie**. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung. *Z Kardiol*. 2001, 90(3), S. 218-37.

57. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)**. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz-Kurzfassung. 2017, 2. Ausgabe. Version 2.

58. **Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K und (CPG), ESC Committee for Practice Guidelines**. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 ‡: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2008, 29, S. 2388–2442.

59. **Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL**. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007, 28, S. 2539-50.

- 
60. **McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the HFA. *Eur Heart J*. 2012.
61. **Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D.** The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993, 22(4 Suppl A), S. 6A-13A.
62. **Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I, Vezzoli M, Ottini E, Pacifici R, Zuccaro P, Falcone C.** Increased production of inflammatory cytokines in patients with silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001, 38 (7), S. 1895-901.
63. **Weltbank.** World Development Indicators Online (WDI) database. [Online] 2016. [Zitat vom: 14. 05 2017.] <http://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.CDRT.IN>.
64. **Nakajima A, Inoue E, Yamanaka H.** Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol*. 2010, 39, S. 360-7.
65. **Strangfeld A, Richter A, Meißner Y, Schneider M, Zänker M, Ochs W, Klopsch T, Zink A, Listing J.** RA-Patienten mit einer Herzinsuffizienz haben ein hohes Risiko, an einer schwerwiegenden Infektion zu versterben. *German Medical Science* . [Online] 2014. <https://doi.org/10.3205/14dgrh134>.
66. **RABBIT-Team am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum.** RABBIT - Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie. [Online] 12 2018. [Zitat vom: 27. 12 2018.] <http://www.biologika-register.de/home/ergebnisse/>.
67. **Kapetanovic MC, Lindqvist E, Simonsson M, Geborek P, Saxne T, Eberhardt K.** Prevalence and predictive factors of comorbidity in rheumatoid arthritis patients monitored prospectively from disease onset up to 20 years: lack of association between inflammation and cardiovascular disease. *Scand J Rheumatol*. 2010, 39, S. 353-9.
68. **Masuda H, Miyazaki T, Shimada K, Tamura N, Matsudaira R, Yoshihara T, Ohsaka H, Sai E, Matsumori R, Fukao K, Hiki M, Kume A, Kiyanagi T, Takasaki Y, Daida H.** Disease duration and severity impacts on long-term cardiovascular events in Japanese patients with rheumatoid arthritis. 2014, 64, S. 366-70.

- 
69. **Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C.** Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease. *Singapore Med J.* 2007, 48, S. 537-42.
70. **Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PL, Laan RF.** Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010, 62, S. 362-70.
71. **Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PL.** The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015, 74, S. 998-1003.
72. **Jovanović J, Stojanović M, Jovanović V, Dimić A, Božilov S, Stamenković B, Milenković S.** Influence of disease activity on functional capacity in patients with rheumatoid arthritis. *Vojnosanit Pregl.* 2015, 72, S. 21-5.
73. **Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Singh G, Yamanaka H.** Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term functional disability. *Ann Rheum Dis.* 2008, 67, S. 1153-8.
74. **Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, Hochberg MC, Tsao P, Greenberg JD.** Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular event. *Arthritis Rheumatol.* 2015, 67, S. 1449-55.
75. **de Groot L, Jager NA, Westra J, Smit AJ, Kallenberg CG, Posthumus MD, Bijl M.** Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology (Oxford).* 2015, 54, S. 1257-61.
76. **Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP.** Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983, 67, S. 968-77.
77. **Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Nevill AM, Douglas KM, Jamurtas A, van Zanten JJ, Labib M, Kitas GD.** Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2007, 66, S. 1316-21.
78. **Liao KP, Solomon DH.** Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013, 52, S. 45-52.
79. **Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC.** Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003, 11, S. 1303-7.

- 
80. **Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW.** Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med.* 2006, 119, S. 503.
81. **Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A.** Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014, 16, S. R61.
82. **Lu B, Rho YH, Cui J, Iannaccone CK, Frits ML, Karlson EW, Shadick NA.** Associations of smoking and alcohol consumption with disease activity and functional status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014, 41, S. 24-30.
83. **Mons U, Müezziner A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, de Groot L, Freedman ND, Jansen E, Kee F, Kromhout D, Kuulasmaa K, Laatikainen T, O'Doherty MG, Bueno-de-Mesquita B, Orfanos P, Peters A, van der Schouw YT, Wilsgaard, Wolk A.** Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ.* 2015, 20, S. 350:h1551.
84. **Daoussis D, Panoulas VF, Antonopoulos I, John H, Toms TE, Wong P, Nightingale P, Douglas KM, Kitis GD.** Cardiovascular risk factors and not disease activity, severity or therapy associate with renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69, S. 517-21.
85. **Kim HW, Lee CK, Cha HS, Choe JY, Park EJ, Kim J.** Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int.* 2015, 35, S. 727-34.
86. **Tokoroyama T, Ando M, Setoguchi K, Tsuchiya K, Nitta K.** Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2017, 1;32(12), S. 2035-2042.
87. **Hyltdgaard C, Bendstrup E, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Hilberg O, Ellingsen T.** Increased mortality among patients with rheumatoid arthritis and COPD: A population-based study. *Respir Med.* 2018, 140, S. 101-107.
88. **Comorbid conditions are associated with healthcare utilization, medical charges and mortality of patients with rheumatoid arthritis.** Han GM, Han XF. *Clin Rheumatol.* . 2016, 35(6), S. 1483-92.
89. **van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tjhuis GJ, Nurmohamed MT, van den Bos GA, Dekker J.** Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2017, 37(4), S. 487–493.

- 
90. **Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE.** American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2008, 59, S. 762–784.
91. **Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL Jr, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Saag KG.** 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012, 64, S. 625-3.
92. **van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE.** Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006, 8, S. R151.
93. **Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F.** Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002, 359, S. 1173-7.
94. **Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B.** The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015, 74, S. 480-9.
95. **Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, Combe B, Burmester GR, Devlin J, Ferraccioli G, Morelli A, Hoekstra M, Majdan M, Sadkiewicz S, Belmonte M, Holmqvist AC, Choy E, Tunc R, Dimic A, Bergman M, Toloza S, Pincus.** Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008, 10, S. R30.
96. **Del Porto F, Laganà B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, Podestà E, Mitterhofer AP, D'Amelio R.** 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, S. 1111-5.
97. **Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B.**
-

---

The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015, 74, S. 480-9.

98. **van Sijl AM, Boers M, Voskuyl AE, Nurmohamed MT.** Confounding by indication probably distorts the relationship between steroid use and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014, 9, S. e87965.

99. **Bonek K, Głuszko P.** Cardiovascular risk assessment in rheumatoid arthritis - controversies and the new approach. *Reumatologia*. 2016, 54, S. 128-35.

100. **Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM und group, SCORE project.** Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003, 24, S. 987-1003.

101. **RD, Mosteller.** Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987, 317, S. 1098.

## Anhang

**Tabelle 17:** Vergleich relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren, kardiovaskulärer Endpunkte und der RA-Daten aus 2010 zwischen der Querschnittstudienkohorte mit der follow-up Längsschnittstudienkohorte

	RA Kohorte 2010, n=157	RA Kohorte 2015, n=134	p
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren in 2010</b>			
Alter, Jahre $\pm$ SD	60,57 $\pm$ 13,02	59,66 $\pm$ 12,90	1,0000
Weibliches Geschlecht	106 67,5%	87 64,9%	0,6425
BMI, kg/m <sup>2</sup> , MW $\pm$ SD	28,89 $\pm$ 5,07	28,91 $\pm$ 5,18	0,9787
arterieller Hypertonus	88 56,1%	70 52,2%	0,5169
Raucher	56 35,7%	51 38,1%	0,6746
Diabetes mellitus Typ 2	21 13,4%	17 12,7%	0,8625
Hypercholesterinämie	38 24,2%	34 25,4%	0,8185
CKD/eGFR<60 ml/min	22 14,0%	19 14,2%	0,9694
CV Risc score, Median (range)	2,00 (0-19)	2,00 (0-19)	0,8643
<b>Kardiovaskuläre Endpunkte in 2010</b>			
APS	25 15,9%	21 15,7%	0,9534
KHK	12 7,6%	10 7,5%	0,9539
Z.n. AMI	8 5,1%	6 4,5%	0,8069
Z.n. STENT/ACVB	8 5,1%	7 5,2%	0,9608
Hospitalisierung wegen HI	6 3,8%	5 3,7%	0,9680
Insult/TIA	3 1,9%	3 2,2%	0,8451
pAVK	16 10,2%	15 11,2%	0,7831
HI	38 24,2%	29 21,6%	0,6063
HFmrEF	2 1,3%	1 0,7%	0,6583
HFpEF	36 22,9%	28 20,9%	0,6775
Tod		15 9,6%	
<b>RA-Daten in 2010</b>			
RA-Dauer > 10 Jahre	65 41,4%	56 41,8%	0,9466
DAS-28, Median (IQR)	2,70 (1,95-3,4)	2,70 (1,8-3,4)	0,9322
HAQ, Median (IQR)	1,12 (0,68-1,96)	1,19 (0,71-1,90)	0,9733
FFb, Median (IQR)	75,00 (47,2-91,6)	73,60 (49,3-91,6)	0,9903
csDMARD Nutzung	133 84,7%	115 85,8%	0,7916
TNFi Nutzung	63 40,1%	54 40,3%	0,9764
andere bDMARD Nutzung	26 16,6%	24 17,9%	0,7619



**Tabelle 18:** Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren, kardiovaskulären Endpunkte und RA-Daten aus 2010 zwischen der loss to follow-up und der follow-up Studienkohorte

	Loss to follow-up, n=23		Follow-up Studienkohorte, n=134		p
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren in 2010</b>					
Alter, Jahre, MW $\pm$ SD	65,87	$\pm$ 12,76	59,66	$\pm$ 12,90	0,0342
Weibliches Geschlecht	19	82,6%	87	64,9%	0,0955
BMI>30 kg/m <sup>2</sup>	7	30,4%	47	35,1%	0,6676
arterieller Hypertonus	18	78,3%	70	52,2%	0,0201
Raucher	5	21,7%	51	38,1%	0,1328
Diabetes mellitus Typ 2	4	17,4%	17	12,7%	0,5433
Hypercholesterinämie	4	17,4%	34	25,4%	0,4122
CKD/eGFR<60 ml/min	3	13,0%	19	14,2%	0,8912
CV Risc score, Median (range)	3	(0-10)	2	(0-19)	0,5390
<b>RA-Daten in 2010</b>					
RA Dauer >10 Jahre	9	39,1%	56	41,8%	0,8123
DAS-28, Median (IQR)	2,5	(2-3,5)	2,7	(1,8-3,4)	0,7642
HAQ, Median (IQR)	1,12	(0,62-2)	1,185	(0,72-1,9)	0,9055
csDMARD Nutzung	18	78,3%	115	85,8%	0,3552
TNFi Nutzung	9	39,1%	54	40,3%	0,9166
andere bDMARD Nutzung	2	8,7%	24	17,9%	0,2750
GC Nutzung	18	78,3%	75	56,0%	0,0448
<b>Kardiovaskuläre Endpunkte in 2010</b>					
APS	4	17,4%	21	15,7%	0,8363
KHK	2	8,7%	10	7,5%	0,8384
Z.n. AMI	2	8,7%	6	4,5%	0,3987
Z.n. STENT/ACVB	1	4,3%	7	5,2%	0,8610
Hospitalisierung wegen HI	1	4,3%	5	3,7%	0,8876
Insult/TIA	0	0,0%	3	2,2%	0,4719
pAVK	1	4,3%	15	11,2%	0,3191
HI	9	39,1%	29	21,6%	0,0712
HFmrEF	1	4,3%	1	0,7%	0,1567
HFpEF	8	34,8%	28	20,9%	0,1451

**Tabelle 19:** Vergleichbarkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Endpunkte aus 2010 der Kontrollgruppe der Querschnittstudie aus 2010 mit der Kontrollgruppe der follow-up Längsschnittstudie 2015

	Kontrollgruppe Querschnittstudie 2010, n=77	Kontrollgruppe Längsschnittstudie 2015, n=69	p
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren in 2010</b>			
Alter, Jahre, MW ± SD	57,3 ± 11,9	57,7 ± 11,7	0,8686
Weibliches Geschlecht	53 68,8%	48 69,6%	0,9243
BMI, kg/m <sup>2</sup> , MW ± SD	26,6 ± 4,5	26,6 ± 4,6	0,9375
arterieller Hypertonus	31 40,3%	27 39,1%	0,8902
Raucher	20 26,0%	17 24,6%	0,8542
Diabetes mellitus Typ 2	6 7,8%	5 7,2%	0,9016
Hypercholesterinämie	27 35,1%	23 33,3%	0,8272
CKD/eGFR<60 ml/min	4 5,2%	4 5,8%	0,8742
CV Riskoscore, Median (range)	2 (0-17)	2 (0-17)	0,9749
<b>Kardiovaskuläre Endpunkte in 2010</b>			
APS	18 23,4%	17 24,6%	0,8598
KHK	2 3,0%	2 2,9%	0,9121
Z.n. AMI	2 2,6%	2 2,9%	0,9121
Z.n. STENT/ACVB	1 1,3%	1 1,4%	0,9382
Hospitalisierung wegen HI	0 0,0%	0 0,0	
Insult/TIA	2 2,6%	1 1,4%	0,6282
pAVK	2 2,6%	2 2,9%	0,9121
HI	5 6,5%	5 7,2%	0,8585
HFmrEF	0 0,0	0 0,0%	
HFpEF	5 6,5%	5 7,2%	0,8585

**Tabelle 20:** Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Endpunkte aus 2010 zwischen der loss to follow-up und der follow-up Kontrollgruppe

	Kontrollgruppe Follow up, n=69		Kontrollgruppe Loss to follow-up, n=8		p
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren in 2010</b>					
Alter, Jahre, MW ± SD	57,7	± 11,9	54,5	± 12,2	0,4824
Weibliches Geschlecht	48	69,6%	5	62,5%	0,6877
BMI, kg/m <sup>2</sup> , MW ± SD	26,6	± 4,4	27,1	± 5,1	0,7409
arterieller Hypertonus	27	39,1%	4	50,0%	0,5590
Raucher	17	24,6%	3	37,5%	0,4389
Diabetes mellitus Typ 2	5	7,2%	1	12,5%	0,6054
Hypercholesterinämie	23	33,3%	4	50,0%	0,3563
CKD/eGFR<60 ml/min	4	5,8%	0	0,0	0,4908
CV Risikoscore, Median (range)	2	(0-17)	3	(0-6)	0,8924
<b>Kardiovaskuläre Endpunkte in 2010</b>					
APS	17	24,6%	1	12,5%	0,4492
KHK	2	2,9%	0	0,0	0,6310
Z.n. AMI	2	2,9%	0	0,0	0,6310
Z.n. STENT/ACVB	1	1,4%	0	0,0	0,7359
Hospitalisierung wegen HI	0	0,0	0	0,0	
Insult/TIA	1	1,4%	1	12,5%	0,0642
pAVK	2	2,9%	0	0,0	0,6310
HI	5	7,2%	0	0,0	0,4377
HFmrEF	0	0,0%	0	0,0	
HFpEF	5	7,2%	0	0,0	0,4377

**Tabelle 21:** Kumulative Inzidenzen und Inzidenzraten der kardiovaskulären Endpunkte in der Kontrollgruppe

Kardiovaskuläre Endpunkte	2010		2015		p	Neue Fälle	Kumulative Inzidenz in 5 Jahren	Kumulative Inzidenz in 1 Jahr	Inzidenzrate 1000/Jahr
	n	%	n	%					
APS	17	24,6	18	26,1	0,8463	8	0,1159	0,0232	<b>23,19</b>
KHK	2	2,9	2	3,3	0,6516	1	0,0145	0,0029	<b>2,90</b>
Z.n. AMI	2	2,9	2	2,9	1,0000	2	0,0290	0,0058	<b>5,80</b>
Z.n. STENT/ACVB	1	1,4	2	2,9	0,5627	1	0,0145	0,0029	<b>2,90</b>
HF	5	7,2	5	7,2	1,0000	0	0,0000	0,0000	<b>0,00</b>
HFmrEF	0	0,0	0	0,0		0	0,0000	0,0000	<b>0,00</b>
HFpEF	5	7,2	5	7,2	1,0000	0	0,0000	0,0000	<b>0,00</b>
Hospitalisierung wegen HI	0	0,0	2	2,9	0,1565	2	0,0290	0,0058	<b>5,80</b>
Insult/TIA	1	1,4	2	2,9	0,5627	1	0,0145	0,0029	<b>2,90</b>
pAVK	2	2,9	9	13,0	0,0278	7	0,1014	0,0203	<b>20,29</b>
Tod	0	0	0	0,0		0	0,0000	0,0000	<b>0,00</b>

**Tabelle 22:** Vergleich der Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte in der Kontrollgruppe die zur Baseline eine HFpEF hatten mit denen die keine HFpEF hatten

Kardiovaskuläre Endpunkte in 2015	HFpEF in 2010, n=5		keine HFpEF in 2010, n=64		p	RR	95% CI
	n	%	n	%			
HI	5	100,0	0	0,0			
HFmrEF	0	0,0	0	0,0			
HFpEF	5	100,0	0	0,0			
Hospitalisierung wegen HI	0	0,0	2	3,1			
APS	2	40,0	16	25,0	0,4153		
KHK	1	20,0	2	3,1	<b>0,0176</b>	1,6	0,5-4,9
Z.n. AMI	1	20,0	1	0,0	<b>0,0176</b>	12,4	0,9-170,0
Z.n. STENT/ACVB	0	0,0	2	3,1			
Insult/TIA	0	0,0	2	3,1			
pAVK	2	40,0	7	10,9	<b>0,0176</b>	3,5	1,0-12,8
CV-Tod	0	0,0	0	0,0			
Tod	0	0,0	0	0,0			

**Tabelle 23:** Prävalenzen der kardiovaskulären Endpunkte bei RA-Patienten mit mittelschwerer funktioneller Einschränkung (HAQ>2) in 2010

Kardiovakuläre Endpunkte in 2015	HAQ>2, n=32		HAQ<2, n=102		p	RR	95%CI
	n	%	n	%			
APS	2	6,3%	9	8,8%	0,8111		
KHK	1	3,1%	11	10,8%	0,2594		
Z.n. AMI	1	3,1%	4	3,9%	0,4662		
Z.n. STENT/ACVB	0	0,0%	8	7,8%	0,1332		
Insult/TIA	0	0,0%	4	3,9%	0,2981		
pAVK	8	25,0%	11	10,8%	<b>0,0136</b>	2,3	1,0-5,3
HI	8	25,0%	15	14,7%	0,0720		
HFmrEF	0	0,0%	1	1,0%	0,6082		
HFpEF	8	25,0%	14	13,7%	0,0508		
Hospitalisierung wegen HI	1	3,1%	3	2,9%	0,8436		
CV-Tod	1	3,1%	3	2,9%	0,3457		

**Tabelle 24:** Die ACR-EULAR-Kriterien 2010 für die Diagnose der Rheumatoiden Arthritis

Merkmal	Punkte
Gelenkbeteiligung	
1 großes Gelenk	0
2-10 große Gelenk	1
1-3 kleine Gelenk (mit oder ohne Einbeziehung großer Gelenke)	2
4-10 kleine Gelenke mit oder ohne Einbeziehung großer Gelenke)	3
>10 Gelenke (wenigstens 1 kleines Gelenk)	5
Serologie	
RF negativ und ACPA negativ	0
RF schwach positiv oder ACPA schwach positiv	2
RF hoch positiv oder ACPA hoch positiv	3
Akute Phase Proteine (wenigstens ein Parameter positiv)	
CRP normal und ESR normal	0
CRP erhöht oder ESR erhöht	1
Symptomdauer	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1
Summe der Kategorien A-D müssen ≥6/10 sein um eine RA zu diagnostizieren	

**Table 25: Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)**

	Ja = 2 Punkte	mit Mühe = 1 Punkt	Nein o. mit fremder Hilfe = 0 Punkte
Können Sie Brot streichen?			
Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?			
Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte?)			
Können Sie Wasserhähne aus- und zudrehen?			
Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?			
Können Sie einen mind. 10kg schweren Gegenstand (z.B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter wie tragen?			
Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?			
Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?			
Können Sie sich über dem Waschbecken die Haare waschen?			
Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?			
Können Sie 30min ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange)?			
Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?			
Können Sie Sie Strümpfe an- und ausziehen?			
Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhlaufheben?			
Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?			
Können Sie sich einen Wintermantel an – und Ausziehen?			
Können Sie ca. 100m schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?			
Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn, usw.) benutzen?			
Berechnung FFbH: Funktionskapazität in % = (Punkte x 100) / (2x Zahl der gültigen Antworten)			

**Tabelle 26: Health Assessment Questionnaire (HAQ)**

	Ohne jede Schwierigkeiten	Mit einigen Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Nicht dazu in der Lage
1. Ankleiden & Körperpflege				
Können Sie sich ankleiden, inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen?				
Können Sie sich die Haare waschen?				
2. Aufstehen				
Können Sie von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen?				
Können Sie sich n Bett legen und wieder aufstehen?				
3. Essen & Trinken				
Können Sie Fleisch schneiden?				
Können Sie eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen?				
Können Sie eine neue Milchtüte öffnen?				
4. Gehen				
Können Sie im Freien auf ebenem Gelände gehen?				
Können Sie fünf Treppenstufen hinaufsteigen?				
Bitte kreuzen Sie alle Hilfsmittel an, die Sie üblicherweise benutzen:				
<input type="checkbox"/> Hilfsmittel zum Anziehen (Knopfhaken, Reißverschlusshilfe, verlängerter Schuhlöffel)			<input type="checkbox"/> Gehwagen	
<input type="checkbox"/> Spezialstuhl und erhöhter Stuhl			<input type="checkbox"/> Krücken	
<input type="checkbox"/> Besondere Hilfsmittel beim Essen und trinken			<input type="checkbox"/> Rollstuhl	
<input type="checkbox"/> Stock			<input type="checkbox"/> Andere bitte angeben	
Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich Hilfe von einem anderen Menschen benötigen:				
<input type="checkbox"/> Ankleiden und Körperpflege			<input type="checkbox"/> Essen und Trinken	
<input type="checkbox"/> Aufstehen			<input type="checkbox"/> Gehen	
5. Hygiene				
Können Sie Ihren Körper von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?				
Können Sie in der Badewanne baden?				
Können Sie sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?				
7. Greifen				
Können Sie sich strecken und einen etwas 2 kg schweren Gegenstand (z.B. einen Beutel Kartoffeln) von einem knapp über				

Ihrem Kopf befindlichen Regal herunterholen?				
Können Sie sich bücken, um Kleidungsstücke vom Boden aufzuheben				
8. Andere Tätigkeiten				
Können Sie Besorgungen machen und einkaufen?				
Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?				
Können Sie Hausarbeiten verrichten, z.B. Staubsagen und Gartenarbeit?				
Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich Hilfe von einem anderen Menschen benötigen:				
Erhöhter Toilettensitz			Geräte mit langen Steilen im Badezimmer	
Badewannensitz			Schraubverschlussöffner für Gläser (die vorher schon geöffnet waren)	
Geräte mit langen Stielen zum Erreichen von Gegenständen			Badewannenstange bzw. -griff	
Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich Hilfe von einem anderen Menschen benötigen:				
Hygiene			Greifen	
Erreichen von Gegenständen			Andere Tätigkeit	
Berechnung HAQ= Summe der Punkte / 8				



**Tabelle 27: Patientenfragebogen**

**Fragebogen zur Langzeitauswertung der Studie zur  
Häufigkeit von Herzschwäche und anderen  
Herzkreislauferkrankungen bei Rheumapatienten und  
anderen gleichaltrigen Personen**

Bitte den vollständig ausgefüllten Fragebogen in beigefügtem frankierten Rückumschlag an folgende Adresse schicken:

**Immanuel Klinikum Bernau  
Herzzentrum Brandenburg  
Rheumatologische Ambulanz  
Ladeburgerstr. 17  
16321 Bernau**

**DATUM:**

**Name, Vorname:** \_\_\_\_\_ **Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_

**Bitte zutreffendes ankreuzen.**

1. Ist von Ihren Eltern jemand jünger als 65 Jahre an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall verstorben? 

NEIN	JA	1
------	----	---

Sind Sie aktueller Raucher? 

NEIN	JA	2
------	----	---

Wie viele Jahre rauchen Sie? ca. \_\_\_\_\_ 3

Wie viele Zigaretten durchschnittl. am Tag? \_\_\_\_\_ 4

Ist bei Ihnen vom Arzt die Diagnose eines Bluthochdrucks gestellt worden oder nahmen Sie früher oder jetzt blutdrucksenkende Tabletten? 

NEIN	JA	5
------	----	---

Sind bei Ihnen erhöhte Blutfette /Cholesterin) bekannt oder nahmen oder nehmen Sie Cholesterin-senkende Tabletten? 

NEIN	JA	6
------	----	---

Ist bei Ihnen eine Zuckerkrankheit/Diabetes mellitus festgestellt worden oder nehmen Sie Blutzucker-senkende Tabletten oder Insulin? 

NEIN	JA	7
------	----	---

Hatten Sie bisher einen von einem Arzt festgestellten:

....Schlaganfall oder 

NEIN	JA	8
------	----	---

...eine kurzzeitige Hirndurchblutungsstörung? 

NEIN	JA	9
------	----	---

Ist bei Ihnen vom Arzt eine Durchblutungsstörung der Beine festgestellt worden?	NEIN	JA	10
Ist bei Ihnen bereits vom Arzt die Diagnose eines Herzinfarktes gestellt worden	NEIN	JA	11a
Ist bei Ihnen bereits vom Arzt die Diagnose eines Koronarsyndroms gestellt worden?	NEIN	JA	11b
Sind bei Ihnen Stents oder Koronarbybässe gesetzt worden?	NEIN	JA	11c
Haben Sie jemals einen Schmerz oder ein Druckgefühl in Ihrer Brust verspürt?	NEIN	JA	12

**bei Nein (Bitte weiter mit Frage 5)**

<b>2.</b> Können Sie bitte die Stelle des Schmerzes oder Druckes angeben?			
oberes-mittleres Brustbein	NEIN	JA	13
unteres Brustbein	NEIN	JA	14
linke Thoraxhälfte	NEIN	JA	15
linker Arm,	NEIN	JA	16
woanders	NEIN	JA	17
<b>3.</b> Treten Beschwerden im Brustraum bei schnellem Gehen oder bergan Gehen auf?	NEIN	JA	18
Treten diese Beschwerden in Ruhe auf?	NEIN	JA	19
<b>4.</b> Fühlen Sie die Beschwerden auch an einer anderen Stelle?	NEIN	JA	20
Haben Sie jemals einen starken Brustschmerz verspürt, der ein halbe Stunde oder länger anhielt?	NEIN	JA	21
<b>5.</b> Bekommen Sie beim Laufen Schmerzen in Ihren Beinen? (gemeint sind nicht die Gelenke)	NEIN	JA	22
Beginnt der Schmerz jemals im Sitzen oder Stillstehen?	NEIN	JA	23
In welchem Teil des Beines trat der Schmerz auf?			
Der Schmerz umfasste die Oberschenkel.	NEIN	JA	24
Der Schmerz umfasst <u>nicht</u> die Oberschenkel.	NEIN	JA	25
Treten die Beschwerden beim:			
... schnellen Gehen oder	NEIN	JA	26
... bergan Gehen auf?	NEIN	JA	27
Treten die Beschwerden bei ruhigem Laufen auf ebener Erde auf?	NEIN	JA	28
Verschwundet der Schmerz während Sie laufen?	NEIN	JA	29

<b>6.</b>	Was tun Sie, wenn die Beschwerden beim Laufen auftreten?			
	Weiterlaufen / .....	NEIN	JA	30
	Verlangsamen oder Anhalten	NEIN	JA	31
	Wenn Sie still stehen bleiben, was passiert mit den Beschwerden?			
	...verschwinden	NEIN	JA	32
	....bleiben	NEIN	JA	33
<b>7.</b>	Verspüren Sie Luftnot bei Belastung /Laufen /Treppensteigen?	NEIN	JA	34
	Erst bei größerer Belastung (Treppensteigen)	NEIN	JA	35
	Bereits bei geringer Belastung (wenige Stufen, Gehen auf ebener Erde)	NEIN	JA	36
	Bereits in Ruhe.	NEIN	JA	37
	Nachts beim flachen Liegen.	NEIN	JA	38
	Haben die Beschwerden im letzten Jahr zugenommen?	NEIN	JA	39
	Haben sich die Beschwerden im letzten Jahr gebessert?	NEIN	JA	40
<b>8.a</b>	Müssen Sie nachts Aufstehen zum Wasser lassen?	NEIN	JA	41
	Wie oft? 1x	NEIN	JA	42
	2 und mehr als 2x	NEIN	JA	43
<b>8.</b>				
<b>b</b>	Haben Sie öfter geschwollene Knöchel- oder Unterschenkel?	NEIN	JA	44
	Über den gesamten Tag	NEIN	JA	45
	Nur abends nach langem Laufen.	NEIN	JA	46
	Haben die Beschwerden im letzten Jahr zugenommen?	NEIN	JA	47
	Haben sich die Beschwerden im letzten Jahr gebessert?	NEIN	JA	48
<b>8.c</b>	Mussten Sie wegen Knöchelschwellungen oder Belastungsluftnot in den letzten			
	4 Jahren einen Arzt aufsuchen?	NEIN	JA	49
	Mussten Sie wegen Herzschwäche oder Luftnot in den letzten			
	4 Jahren stationär in einem Krankenhaus aufgenommen werden?	NEIN	JA	50
	(COPD, Asthma bronchiale, Lungenfibrose) - zutreffendes bitte kennzeichnen			
<b>10.</b>	Leiden Sie an einem Schlaf-Apnoe-Syndrom	NEIN	JA	51
<b>11.</b>	Wie groß sind Sie? _____cm			52
<b>12.</b>	Wie viel wiegen Sie? _____kg			53

13. Würden Sie einer Folgeuntersuchung (Blutentnahme und ev. transthorakale Echokardiographie) zustimmen?

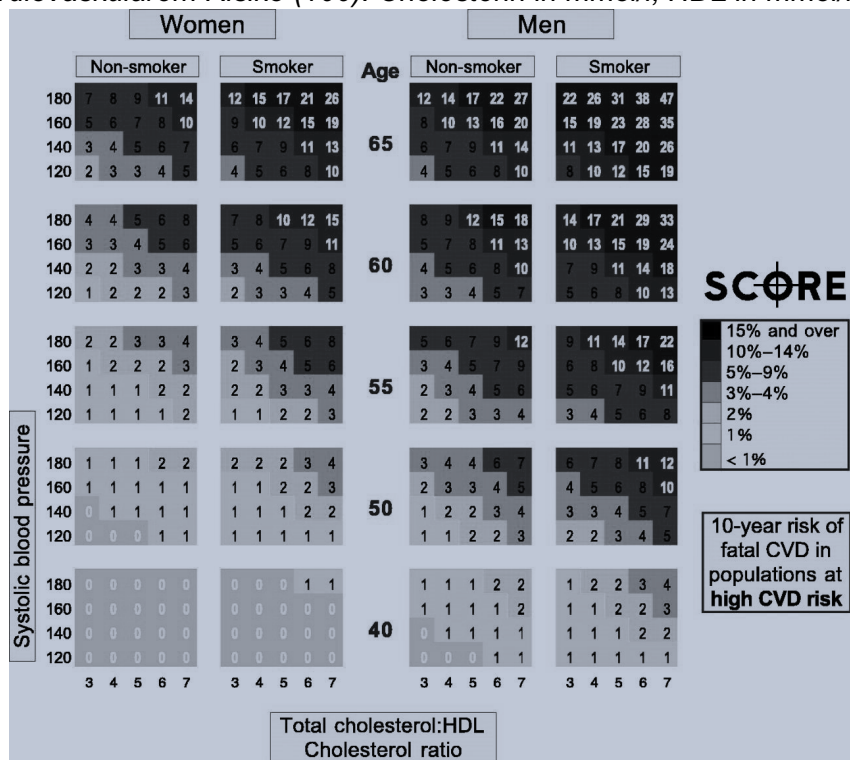
NEIN JA 54

14. Wie könnten wir Sie für eine eventuelle Folgeuntersuchung am besten erreichen?  
Über das Landesratamt Eberswalde?  
Falls nicht, bitte angeben wie:

NEIN JA 55

56

**Abbildung 10:** Zehnjahres-Risiko einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (100). Cholesterin in mmol/l; HDL in mmol/l



---

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lejla Tukulj Selimovic, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Inzidenz der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis in Abhängigkeit von Aktivität und Therapiestrategie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum, Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

## Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

---

---

---

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christian Butter, Chefarzt der Abteilung der Kardiologie, Immanuel Klinikum Bernau, Herzzentrum Brandenburg für die vielseitige Betreuung und kompetente Leitung bedanken.

Für die tatkräftige Unterstützung möchte ich mich auch bei meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. med. Thomas Schau †, Oberarzt in der Immanuel Klinikum Bernau, Herzzentrum Brandenburg bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Drittbetreuer Herrn Dr. med. Michael Zänker, Chefarzt der Abteilung der Inneren Medizin, Immanuel Klinikum Bernau, Herzzentrum Brandenburg, der durch kompetente Unterstützung und ständige Hilfsbereitschaft wesentlich zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen hat.

Ich danke herzlich Frau Dr. med. Maren Schöpp für die Durchführung der transthorakalen Echokardiographien.

Den Schwestern des Rheumazentrums Nord-Brandenburg in Bernau danke ich für die organisatorische Unterstützung.

Für das unendliche Verständnis und Aufmunterung danke ich besonders meinem Ehemann Ensar Tukulj.