

Aus der Abteilung für Kardiologie
des Immanuel Klinikums Bernau/Herzzentrum Brandenburg

DISSERTATION

Prävalenz und Risikofaktoren systolischer und diastolischer
Herzinsuffizienz bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter
Berücksichtigung von Krankheitsschwere und Therapieform

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michael Gottwald

aus Berlin

Datum der Promotion: 11.12.2015

INHALT

1. Abstrakt.....	3
2. Einleitung	13
3. Methodik.....	25
3.1 Rekrutierung der RA-Kohorte.....	25
3.2 Charakterisierung der RA-Kohorte	27
3.3 Rekrutierung der Kontrollgruppe	28
3.4 Anamnestische Datenerhebung und klinische Befunderhebung ..	28
3.5 Technische Untersuchungen	30
3.5.1 Laboruntersuchungen.....	30
3.5.2 Apparative Untersuchungen	31
3.6 Diagnosestellung der Herzinsuffizienz	37
3.7 Statistische Analyse	40
4. Ergebnisse.....	41
4.1 Epidemiologische Daten, CV-Risikofaktoren, Komorbiditäten	41
4.2 Prävalenz der Herzinsuffizienz	45
4.3 Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz	48
4.4 Echokardiografische Veränderungen bei Patienten mit RA.....	53
4.5 Echokardiografisches Strain Imaging.....	54
4.6 Multiple logistische Regressionsanalyse	57
5. Diskussion	58
6. Limitierung	63
7. Zusammenfassung.....	65
8. Literatur	66
9. Anhang	72
10. Lebenslauf	87
11. Publikationsliste.....	89
12. Danksagung	92
13. Eidesstattliche Versicherung	93

1. Abstrakt

Prävalenz und Risikofaktoren systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter Berücksichtigung von Krankheitsschwere und Therapieform

von

Michael Gottwald

Hintergrund: Patienten mit Rheumatoider Arthritis weisen ein erhöhtes Risiko einer Herzinsuffizienz auf, wobei die diastolische Verlaufsform mit normaler Ejektionsfraktion (HFNEF) der vorherrschende Typ ist. Während traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren bei RA-Patienten überrepräsentiert sind, scheint auch die chronische Entzündung selbst ein zusätzlicher unabhängiger Risikofaktor zu sein. Die Angaben zur Prävalenz der Herzinsuffizienz variieren erheblich zwischen bislang untersuchten RA-Kohorten, was durch unterschiedliche diagnostische Standards und möglicherweise Unterschätzung der diastolischen Herzinsuffizienz begünstigt wird.

Ziel der Studie ist die Bestimmung der Prävalenz der Herzinsuffizienz gemäß der ESC Kriterien sowie ihrer Risikofaktoren in einer unselektierten kommunalen RA-Kohorte sowie einer alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollgruppe.

Methodik: Für die vorliegende Querschnittsstudie erfolgte eine konsekutive, unselektierte Rekrutierung aller 157 Patienten mit bekannter Rheumatoider Arthritis, die sich innerhalb eines bestimmten Zeitraums in einer rheumatologischen Versorgungsambulanz vorstellten (68% weiblich, 61±13Jahre). Es erfolgte die Herzinsuffizienzdiagnostik nach den ESC-2008-Kriterien und der Vergleich der Prävalenzen und echokardiografischen Ergebnisse mit einer nach Alter und Geschlecht adjustierten Kontrollgruppe (n=77).

Ergebnisse: Es wurde eine hohe Rate an Herzinsuffizienzen bei RA-Patienten gefunden (24%). Hauptsächlich handelt es sich um diastolische Herzinsuffizienzen (Diastolic Heartfailure with Normal Ejection Fraction – HFNEF, 23%). Der Globale longitudinale Strain (GLS) war bei den RA-Patienten signifikant reduziert.

Persistierende RA-Aktivität (DAS28 \geq 2,6) war mit vorzeitigem Auftreten einer Herzinsuffizienz vergesellschaftet und zusammen mit der systemischen Entzündungsaktivität (ESR $>$ 16mm/h OR:5,4, 95%CI:2,1-16; CRP $>$ 10mg/l OR:2,6, 95%CI:0,8-8,0) und RA-Dauer $>$ 10 Jahre (OR:2,6, 95%CI:1,2-5,8) ein signifikanter Risikofaktor in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz war gleichermaßen in den verschiedenen Therapiegruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe erhöht (DMARDs 25%, TNF α -Inhibitor 22%, andere Biologika 27% vs. 6%).

Zusammenfassung: Die Bestätigung der RA-Aktivität (DAS28) und der systemischen Entzündungsaktivität (CRP, ESR) als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und unabhängig von der jeweiligen Basistherapie, ist wichtig für das Verständnis der Pathogenese und die Entwicklung zukünftiger Therapiestrategien. Die Bestätigung eines reduzierten GLS als signifikanten Risikofaktor für die Herzinsuffizienz suggeriert eine wichtige Rolle von fibrotischen subendokardialen Veränderungen bei der RA als Folge der systemischen Entzündungsaktivität und bereitet die Grundlage für eine diagnostische Bedeutung des Speckle Tracking Imaging bei RA-Patienten.

Prevalence and risk factors of systolic and diastolic heart failure in RA patients dependent on disease activity and treatment strategy

by

Michael Gottwald

Background: Risk of heart failure (HF) is increased in patients with Rheumatoid arthritis (RA) and the predominantly prevalent type is diastolic HF with normal ejection fraction (HFNEF). Traditional cardiovascular risk factors are overrepresented in RA but chronic inflammation seems to be an additional independent significant contributor to myocardial dysfunction. However, there is great variance in reported prevalence of HF in RA due to differing diagnostic standards and HFNEF is apparently underestimated.

Objective of this study is to determine prevalence of heart failure and its risk factors in a community-based RA-cohort compared to age- and gender-matched controls using the 2008 European Society of Cardiology (ESC) diagnostic guidelines.

Methods: In this prospective cross-sectional observational study on 157 patients with RA fulfilling ACR/EULAR criteria (68% female, age 61 ± 13 years) from our outpatient clinic, we performed a diagnostic workup for HF according to European Society of Cardiology (ESC) recommendations and compared prevalence of HF and structural echocardiographic changes to an age and gender matched control cohort (n=77).

Results: A surprisingly high rate of HF (24%) was found in RA patients, with mainly diastolic HF and normal ejection fraction (HFNEF 23%). The global longitudinal strain (GLS) was significantly reduced in RA patients with HFNEF. Persistent RA disease activity ($DAS28 \geq 2.6$) went along with premature HF and was a significant risk factor (OR:3.4, 95%CI:1.2-9.8) together with systemic inflammation ($ESR > 16$ mm/h OR:5.4, 95%CI:2.1-16; $CRP > 10$ mg/l OR:2.6, 95%CI:0.8-8.0) and RA-duration > 10 years (OR:2.6, 95%CI:1.2-5.8) in multivariate logistic regression analysis. The prevalence of HF was similarly increased in different treatment groups (DMARDs 25%, TNF α -Inhibitors 22%, other biologics 27%) compared to controls (6%).

Conclusion: Affirmation of RA-activity (DAS28) and systemic inflammation (CRP, ESR) as significant risk factors for HF irrespective of treatment is an important finding

for understanding disease pathology and developing further treatment strategies. Recognition of reduced GLS as a significant risk factor for HF suggests the role of fibrotic subendocardial changes in RA as consequence of systemic inflammation and provides evidence for speckle tracking imaging as diagnostic tool in RA patients.

Abkürzungen

A	maximale spätdiastolische Geschwindigkeit über der Mitralklappe
Abb	Abbildung
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ACPA	siehe CCP-Ak
Ad	Dauer des artrialen Mitralklappen Flusses
APS	Angina pectoris-Symptomatik
Ard	Dauer des pulmonalvenösen systolischen Rückflusses
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ALAT	Alanin-Aminotransferase
b	Konstante der linksventrikulären Kammersteifheit
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
Chol	Cholesterin (Gesamtcholesterin)
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CRP	C-reaktives Protein
CSE	<i>Cholesterol Synthesis Enzyme</i>

CV	kardiovaskuläres Risiko
CYC	Cyclophosphamid
DAS 28	<i>Disease Activity Score 28</i>
Dezelerationszeit	Dezelerationszeit der E-Welle
DMARDs	<i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i> = Basistherapeutika
DT	Dezellerationszeit
E	maximale frühdiastolische Geschwindigkeit über der MK
e´	max. frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit (Gewebedoppler)
E/e´	LV Füllungsindex zur diastolischen Funktionsprüfung
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FiVC	Forcierte inspiratorische Vitalkapazität
FEV1	Forciertes Endexpiratorisches Volumen in 1 Sekunde
g	Gramm
GC	Glukokortikosteroid
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gluc	Glucose im Serum (Blutzucker)
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>

HFNEF	<i>Heart Failure with Normal Ejection Fraction</i>
HFREF	<i>Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HDA	<i>High DAS 28</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
hs-CRP	hochsensitiver CRP-Assay
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IL-6	Interleukin 6
IQR	<i>Interquartile Range</i>
IVSD	Intraventrikuläre Septumdicke in der Diastole
JAK-STAT	<i>Januskinase-Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
Krankh	Krankheit
Kumul	Kumulativ
LA	Linker Vorhof
LDA	<i>Low-DAS 28</i>
LDL	<i>Low-Density-Lipoproteine</i>
LAESD	Linksatrialer endsystolischer Diameter
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LV	Linker Ventrikel

LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDDI	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter Index
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (<i>Pressure</i>)
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDVI	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESDI	Linksventrikulärer endsystolischer Diameterindex
LVESVI	Linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex
LVMI	Linksventrikulärer Masseindex
m	männlich
MDA	<i>Medium DAS 28</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MK	Mitralklappe
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPCW	<i>mean pulmonary capillary wedge pressure</i>
MW	Mittelwert
NT-proBNP	N-terminales Fragment des B-Typ natriuretischen Peptids
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	<i>Odds ratio</i>

PA	Pulmonalarterieller Druck
pAVK	periphere Arterielle Verschußkrankheit
PDA	<i>Permanent Disease Activity</i>
PPV	<i>positive predictive value</i>
PWD	<i>posterior wall thickness at diastole</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
red	reduziert
REM-DAS	DAS 28 in Remission
RRdia	diastolischer Blutdruck
RRsys	systolischer Blutdruck
RWT	Relative Wanddicke
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
τ	Zeitkonstante der linksventrikulären Relaxation
TD	Gewebe Doppler
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
VC	Vitalkapazität

w

weiblich

2. Einleitung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung mit einer Prävalenz von 0,8 - 1% in der erwachsenen Bevölkerung.¹⁻² Hauptsächliches Kennzeichen der Erkrankung ist eine schubweise verlaufende symmetrische Polyarthritis mit sowohl schmerzhaften Gelenkschwellungen und akuten Funktionseinschränkungen durch Synovialitis und Pannusbildung, als auch progrediente erosive Knorpel- und Knochenschäden. Letztere führen im zeitlichen Verlauf häufig zu destruierenden und mutilierenden Gelenkveränderungen mit nachfolgend hohem Risiko körperlicher Behinderung, Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung.²⁻⁴ Als systemische Autoimmunerkrankung weist die RA, insbesondere bei seropositiven Verläufen (d.h. Nachweis von Rheumafaktoren und/oder Antikörpern gegen cyclisches citrulliniertes Peptid, CCP), zudem ein hohes Risiko extraartikulärer Manifestationen wie Rheumaknotenbildung, Perikarditis oder Lungenfibrose auf.^{5, 6} Prädisponierende genetische Faktoren wie HLA-DRB1 (*shared epitope*) und Mutationen der PTPN22 (*Lymphoid-Proteinphosphatase*), PADI4 (*Peptidylarginindeiminase*) oder des CTLA4 (T-Zell-Kostimulator) sind zu etwa 50% an der Krankheitsentstehung der RA beteiligt. Die andere Hälfte steuern epigenetische Faktoren wie Zigarettenrauchen, Umwelt- und Arbeitsbelastung durch Silikatstäube und andere, zum Teil noch nicht vollständig verstandene Faktoren, wie z.B. niedriger sozioökonomischer Status, bei.⁷ Der lokale und systemische Entzündungsprozess ist durch Beteiligung von proinflammatorischen Zytokinen wie dem Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α) und Interleukin-6 gekennzeichnet, sowie durch die Beteiligung aktivierter T- und B-Lymphozyten. Moderne Therapien mit sogenannten *Biologika* nutzen diese Erkenntnisse durch Einsatz von gezielt gegen Zellrezeptoren oder einzelne Zytokine gerichteten gentechnisch hergestellten therapeutischen Antikörpern und ähnliche Rezeptor-Fusionsproteine. Jüngst in die Therapie eingeführte sogenannte *small molecules* richten sich gegen intrazelluläre Botenstoffe des in nahezu allen Zellen des menschlichen Körpers vorhandenen JAK-STAT-Systems.

Seit der Einführung dieser sehr wirksamen Therapien kann ein großer Teil der Patienten schnell und noch vor Entwicklung von Gelenkdestruktionen in anhaltende klinische Remission oder mindestens ein Stadium mit nur geringer persistierender Krankheitsaktivität gebracht werden, was den weiteren Krankheitsverlauf der RA

deutlich positiv beeinflusst.⁸ Zeitgleich treten daher zunehmend die Fragen der Langzeitprognose der RA-Patienten in den Vordergrund wissenschaftlichen und klinischen Interesses. Wie später auch bei anderen Erkrankungen mit chronischer Entzündungsaktivität, wurde bereits vor mehr als 15 Jahren die Korrelation permanent erhöhter systemischer Entzündungsaktivität mit akzelerierter Atherosklerose und endothelialer Dysfunktion als wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) beschrieben.⁹⁻¹¹ In den Folgejahren gelang der Nachweis vermehrter kardiovaskulärer Morbidität, sowie 2-4 fach höherer Mortalität infolge überrepräsentierter Risikofaktoren und des daraus resultierenden gesteigerten kardiovaskulären Risikos im Vergleich zur Gesamtbevölkerung.¹²⁻¹⁴ (Tabelle 1)

Tabelle 1: Vergleich der Häufigkeit traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Gesamtbevölkerung und bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis sowie deren Kontrollgruppen.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Morbidität	Gesamtbevölkerung¹⁵	Kontrollgruppen 16-17	RA-Kohorten 13,18-20
KHK	w: 2,8 % m: 10,8 %	w: 2,2% m: 4,3%	gesamt: 42 - 52%
Schlaganfall	w: 1,8% m: 3,0%	w: 3,3% m: 2,7%	gesamt: 1,7%
Diabetes mellitus	w: 6,3% m: 9,3%	w: 8,2% m: 7,9%	gesamt: 4,0 - 23,2%
Arterielle Hypertonie	w: 40,2% m: 42,9%	w: 32,7% m: 34,1%	gesamt: 41,9 - 81,9%
Raucher	w: 21,3% m: 26,0%	w: 17,5% m: 21,2%	gesamt: 16 - 30%

BMI (kg/m ²)	w: 27,6±5,2 m: 28,2±4,0	gesamt: 26,7±4,7	gesamt: 27 - 29,9
BMI ≥ 30kg/m ²	w: 28,1% m: 26,2%	w: 35,2% m: 33,7%	gesamt 13 - 49%
Hypercholesterinämie	w: 49,5% m: 50,5%		gesamt 64,7%
Gesamtcholesterin MW±SD (mg/dl)	w: 234,2±39,4 m: 227,7±37,7	gesamt: 205	
Gesamttriglyzeride MW±SD (mg/dl)	w: 132,5±77,3 m: 165±120,2	gesamt: 122 - 127±75	gesamt: 113±63
Medianes Hs-CRP (mg/l)	w: 1,4 m: 1,3	gesamt: 1,7	gesamt: 2,0

(m: männliche, w: weibliche Personen, wo in den Studien ausgewiesen)

Die erhöhte Mortalität bei RA ist vor allem durch Koronare Herzkrankheit sowie Herzinsuffizienz bedingt.²¹ Die vielfältigen Risikofaktoren für die vermehrte Ausprägung einer Herzinsuffizienz bei RA wurden von Giles²² beschrieben und sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Obgleich eine Reihe von traditionellen Risikofaktoren bei RA-Patienten gehäuft nachgewiesen werden konnten, scheinen diese nicht allein für die erhöhte Prävalenz von KHK und Herzinsuffizienz verantwortlich zu sein. Pathogenetische Modelle weisen der chronischen Entzündungsaktivität mit über längeren Zeitraum erhöhten Zytokinspiegeln eine wichtige Rolle, sowohl bei der Entwicklung der Gefäßatheromatose, als auch bei der Ausprägung von kardialen Strukturveränderungen bei RA zu.²² Letztere umfassen vorwiegend linksventrikuläre Hypertrophie, dilatierte Vorhöfe und pulmonal-arteriellen Hypertonus.²²

Tabelle 2: Risikofaktoren und Prädiktoren einer Herzinsuffizienz und deren Ausprägung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Giles, 2005²²

Risikofaktoren für Herzinsuffizienz		Überrepräsentiert bei Rheumatoider Arthritis
Klinische Risikofaktoren	KHK/akuter Myokardinfarkt	+++
	Herzklappenerkrankungen	+
	Interstitielle Lungenerkrankungen	+(+)
	Arterieller Hypertonus	+
	Nikotinabusus	+
	Adipositas	+
	Schlafapnoe-Syndrom	+
	Diabetes mellitus	-
Echokardiographische Prädiktoren	Diastolische Funktionsstörung	+++
	LV-Hypertrophie	+
	Asymptomatische LV-Dilatation	+
	Asymptomatische reduzierte LVEF	+/-
Biochemische Risikomarker	Inflammatorische Zytokine	+++
	Natriuretische Peptide	+
	Hyperhomocysteinämie	+
Medikamente	NSAR	++
Seltene Ursachen für eine Herzinsuffizienz	Myokardiale Knoten	+
	Restriktive Perikarditis	+(+)
	Koronare Arteriitis	+

Die zunehmende Wahrnehmung eines mit dem Risiko von Diabetes-Patienten vergleichbaren deutlich erhöhten kardiovaskulären Risikos bei RA auch durch die Fachgesellschaften, führte neben anderen Aufklärungs- und *Awareness*-Initiativen zur Empfehlung der regelmäßigen Anwendung eines kardiovaskulären Risikoscores (siehe

Anlage 1) für RA-Patienten durch die *European League Against Rheumatism* (EULAR).¹⁰ Neben traditionellen Faktoren wie Geschlecht, Nikotinabusus, systolischem Blutdruck und HDL/Cholesterin-Verhältnis werden in diesem Score konsequenterweise auch der Einfluss einer persistierenden chronischen Entzündung sowie der antirheumatischen Therapie berücksichtigt. Neuere adaptierte Versionen des Scores tragen dem Nachweis eines noch höheren Risikos, als ursprünglich vermutet (ermittelter Wert in Prozent multipliziert mit 1,5) Rechnung.

Die Therapie der RA kann bei Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika und Glukokortikoiden zum erhöhten kardiovaskulären Risiko beitragen. Im Gegensatz hierzu ist eine erfolgreiche antiinflammatorische Therapie mit Methotrexat und/oder TNF α -Blockern nachgewiesenermaßen in der Lage, das erhöhte Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei RA auf das Risiko gleichaltrer Normalbevölkerung senken.^{18, 22-24} Neuere Therapieansätze wie B-Zell-Depletion und IL-6-Blockade können diesbezüglich noch nicht eindeutig bewertet werden. Auswirkungen der therapeutischen TNF-Blockade auf das Herzinsuffizienzrisiko bei RA, sowie auf die zugrundeliegenden myokardialen Strukturveränderungen, sind anhand der bisher verfügbaren Daten schwer zu bewerten. TNF α ist unabhängig vom Vorliegen einer RA sowohl am embryonalen *Modeling* myokardialer Strukturen als auch an späteren Anpassungsreaktionen des Myokards beteiligt.^{25, 26} Bei herzinsuffizienten Patienten finden sich eine erhöhte myokardiale TNF α -Expression im Myokard sowie erhöhte TNF α -Spiegel im Serum, deren oberes Quartil sich als stärkster Prädiktor kardiogener Mortalität erwies.²⁷ Während auf der Ebene von Tierversuchen und kleineren Fallstudien positive Effekte einer TNF α -Blockade auf myokardiale Veränderungen und klinischen Verlauf einer Herzinsuffizienz nachweisbar waren^{23, 28, 29}, scheiterten zwei große Multizenterstudien beim Versuch, für die TNF α -Blockade die Wirksamkeit bei Herzinsuffizienz zu beweisen.^{30, 31} Seither gelten Herzinsuffizienzstadien NYHA-III und -IV für TNF α -Blocker gemäß jeweiliger Fachinformationen (Stand 5/2014) als Kontraindikationen und es wird zu vermehrter Vorsicht oder Absetzen der Therapie bei neu auftretender oder sich verschlechternder Herzinsuffizienz geraten.^{30, 32} Mit Einschränkung durch diesen Indikations-Bias konnte in großen Studienkohorten unter anti-TNF α -Therapie zuletzt keine erhöhte Inzidenz klinisch manifester und stationär behandlungspflichtiger Herzinsuffizienz im Vergleich zu RA-Patienten mit anderen Therapien nachgewiesen werden.²⁴ Dabei ist zu beachten, dass bei alleiniger

klinischer Diagnosestellung zu geringe Prävalenzen und Inzidenzen der HI ermittelt werden können. Beispielsweise ergaben retrospektive Datenbankauswertungen von Wolfe et al.¹⁸ auf der Grundlage klinischer Zeichen und Symptome der Framingham Diagnosekriterien (Tabelle 3) eine Prävalenz der HI von nur 3,9%.

Tabelle 3: Framingham Diagnosekriterien für die Diagnose der Herzinsuffizienz. Zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz ist das Vorliegen von 2 Major-Kriterien oder 1 Major- und 2 Minor-Kriterien erforderlich.

Major Kriterien	Minor Kriterien
paroxysmale nächtliche Dyspnoe	beidseitige Knöchelödeme
obere Einflusstauung	nächtlicher Husten
pulmonale Rasselgeräusche	Luftnot bei leichter Belastung
radiologisch Kardiomegalie	Hepatomegalie
akutes Lungenödem	Pleuraerguss
dritter Herzton	Verlust der Vitalkapazität um mehr als 33%
zentralvenöser Druck >16cmH ₂ O	Herzfrequenz ≥ 120
Gewichtsverlust ≥ 4,5kg in 5 Tagen nach Beginn der Therapie mit Diuretika	
hepatojugulärer Reflux	

Bei retrospektiven Studien ist jedoch eine Differenzierung der Herzinsuffizienzsymptome von den Symptomen einer Rheumatoide Arthritis zusätzlich erschwert: Die mit der RA einhergehende entzündliche Krankheitsaktivität sowie Funktionseinschränkung bedingen häufig eine allgemeine Abgeschlagenheit (*Fatigue*) und eine geringe körperliche Belastbarkeit der Patienten, welche eine Belastungsinsuffizienz im Sinne einer Herzinsuffizienz vortäuschen kann. Standardisierte Belastungstests wie 6-Minuten-Gehtest, Ergometrie oder Spiroergometrie sind bei RA-Patienten häufig nicht oder nur sehr eingeschränkt

anwendbar. Kardiale Symptome können von möglichen extraartikulären Manifestationen der RA wie Lungenfibrose, Perikarditis, Pleuritis mit Begleiterrguss, Niereninsuffizienz bei rheumatoider Glomerulonephritis nicht sicher getrennt werden. Zudem ist bei Bestimmung von Prävalenzen und Inzidenzen der Herzinsuffizienz die starke Altersabhängigkeit, Geschlechtsverteilung und vorliegende Komorbiditäten (z.B. arterielle Hypertonie) genau zu berücksichtigen. Frühere echokardiographische Untersuchungen bei RA-Patienten weisen auf vorwiegend diastolische Funktionsstörungen hin (Tabelle 4). Dies ist nicht gänzlich unerwartet, da die diastolische Dysfunktion und eine Herzinsuffizienz mit normaler / erhaltener Ejektionsfraktion (HFNEF/HFPEF) prädominant bei herzinsuffizienten Frauen nachzuweisen ist und das weibliche Geschlecht ca. 65-70% der RA-Patienten repräsentiert.

Tabelle 4: Auswahl kontrollierter echokardiografischer Studien bei RA-Patienten

Referenz	Jahr der Publikation	Anzahl RA-Pat.	Anzahl Kontrollen	Echokardiographische Befunde im Vergleich zur Kontrollgruppe
Mustonen et al. ³³	1993	14	14	Diastolische Funktionsstörung, kein Unterschied in LVEF
Corrao et al. ³⁴	1996	40	40	Diastolische Funktionsstörung, Verdickung des interventrikulären Septums, erhöhte LV-Masse
Wisłowska et al. ³⁵	1998	100	100	Erhöhter LV diastolischer Diameter, reduzierte LVEF
Montecucco et al. ³⁶	1999	54	54	Diastolische Funktionsstörung, kein Unterschied in LVEF o. LV diastolischem Diameter
Wisłowska et al. ³⁷	1999	35	35	Mehr Klappenerkrankungen bei nodulärer RA, eingeschränkte LVEF bei nodulärer RA
Di Franco et al. ³⁸	2000	32	33	Diastolische Funktionsstörung, positive Korrelation mit Erkrankungsdauer
Cindas et al. ³⁹	2002	40	48	Diastolische Funktionsstörung, positive Korrelation mit Erkrankungsdauer und

				Anzahl der pathologischen echokardiografischen Befunde
Alpaslan et al. ⁴⁰	2003	32	32	Diastolische Funktionsstörung, normale LVEF
Gonzalez-Juanatey et al. ⁴¹	2004	47	47	Diastolische Funktionsstörung, positive Korrelation mit extraartikulären Manifestationen der RA

Die diastolische Herzinsuffizienz wurde in der Vergangenheit sicherlich in ihrer Bedeutung unterschätzt, zumal deren Diagnostik bei ausschließlicher Verwendung der Framingham Kriterien nur eingeschränkt möglich ist. Dem gegenüber wird in der Nationalen Versorgungsleitlinie der chronischen Herzinsuffizienz von 2012 davon ausgegangen, dass die diastolische Herzinsuffizienz bis zu 50% der Herzinsuffizienzen ausmacht und die Mortalität gleich oder nur gering niedriger als die der systolischen Herzinsuffizienz einzuschätzen ist.⁴² Im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne Herzinsuffizienz weist auch die diastolische Herzinsuffizienz eine bis zu 4-fach erhöhte Mortalität auf.⁴³ Vorteile der diagnostischen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) in ihren Versionen von 2008⁴⁴ und in der späteren Überarbeitung von 2012⁴⁵ sind die konsequente Kombination klinischer Symptome und Zeichen mit Labor (BNP, NT-proBNP) und echokardiographischen Befunden, wie in Tabellen 5 und 6 dargestellt.

Tabelle 5: Symptome und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz nach ESC-Guidelines 2012⁴⁵

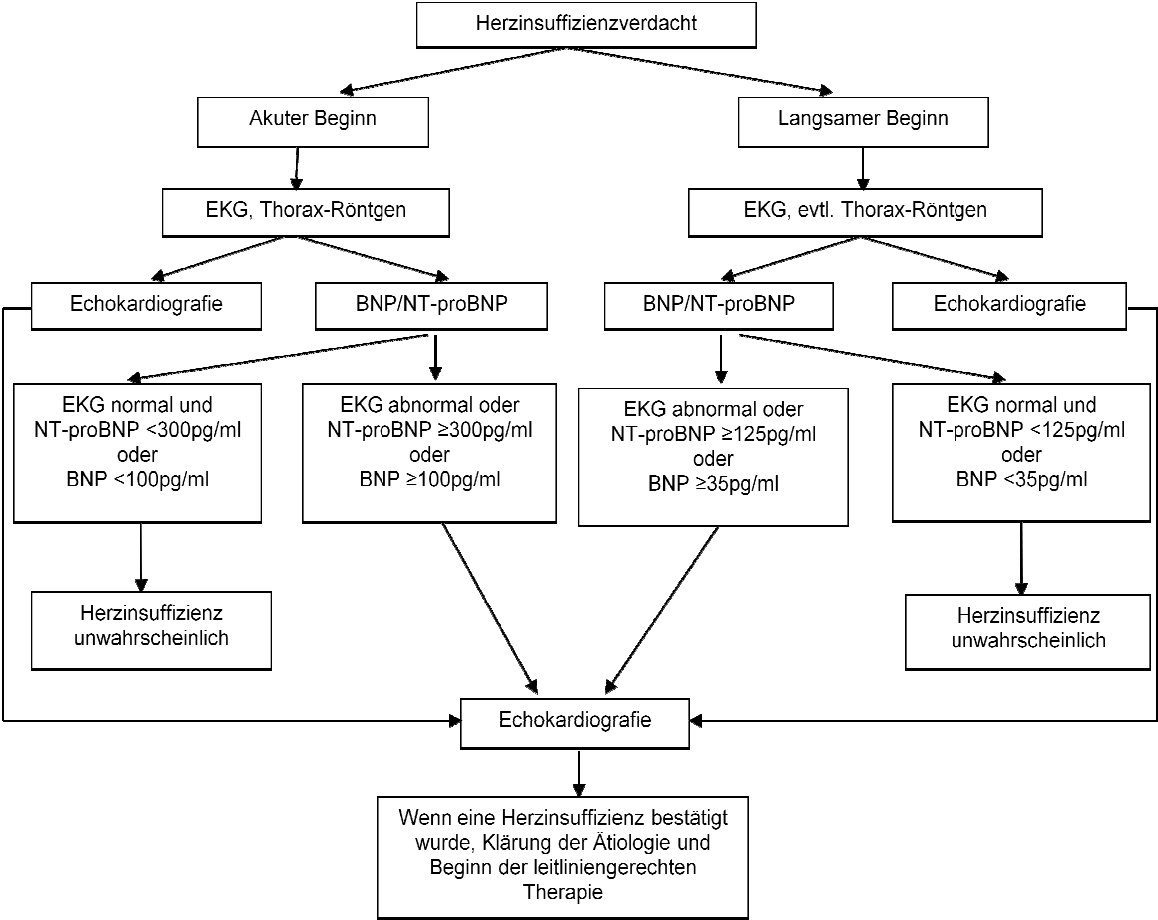
Symptom	Klinische Zeichen
typisch:	spezifisch:
Dyspnoe	obere Einflusstauung
Orthopnoe	hepatojugulärer Reflux
paroxysmale nächtliche Dyspnoe	3. Herzton
reduzierte Leistungsfähigkeit	veränderter Herzspitzenstoß
Fatigue, Müdigkeit, langer Erholungsbedarf nach Anstrengung	Herzgeräusch
geschwollene Knöchel	
weniger typisch:	weniger spezifisch:
nächtlicher Husten	periphere Ödeme
Giemen	pulmonale Rasselgeräusche
Gewichtszunahme >2kg in 1 Woche	Pleuraerguss mit abgeschwächtem Klopfeschall
Gewichtsverlust bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz	Tachykardie
Völlegefühl	arrhythmischer Puls
Appetitverlust	Tachypnoe >16/min
Desorientiertheit, gerade bei Älteren	Hepatomegalie
Depression	Aszites
Palpitationen	Kachexie
Synkope	

Tabelle 6: Diagnosestellung der Herzinsuffizienz nach ESC-Richtlinien 2012⁴⁵

Die Diagnosestellung der HFREF erfolgt durch das Vorliegen von:
Typischen Symptomen der Herzinsuffizienz
Typischen klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz
Reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
Die Diagnosestellung der HFNEF erfolgt durch das Vorliegen von:
Typischen Symptomen der Herzinsuffizienz
Typischen klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz
Normaler oder leicht reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und nicht dilatiertem linkem Ventrikel
Relevanter struktureller Herzerkrankung (linksventrikulärer Hypertrophie / linksatrialer Vergrößerung) und/oder diastolischer Dysfunktion

So geben die ESC Guidelines von 2012⁴⁵ einen genauen diagnostischen Pfad für die Abklärung eines klinischen Verdachtes auf eine Herzinsuffizienz wieder, welcher alternativ entweder frühzeitig Labortests zur Vorselektion der Patienten anbietet (und unnötige echokardiographischen Untersuchungen vermeidet), oder frühzeitig (bei entsprechender technischer Verfügbarkeit) auf vorwiegend echokardiographischen Nachweis der Funktionsstörung setzt (Abbildung 1).

Abbildung 1: Diagnosepfad der Herzinsuffizienz nach ESC Guidelines von 2012⁴⁵



Ziele der vorliegenden Arbeit sind daher die:

-genaue Bestimmung der Prävalenz einer systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz in einer unselektierten RA-Kohorte einer Versorgungsambulanz durch prospektive systematische Untersuchung unter konsequenter Verwendung der jeweiligen ESC-Leitlinien,

-Ermittlung und Bewertung der jeweiligen Risikofaktoren unter besonderer Beachtung des Einflusses chronischer Krankheits- und Entzündungsaktivität der Rheumatoiden Arthritis,

-klinische Beschreibung kardialer pathomorphologischer Veränderungen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

-Überprüfung möglicher Einflüsse der jeweiligen antirheumatischen Therapie auf die Art und Häufigkeit der Herzinsuffizienz bei RA-Patienten unter besonderer Beachtung der anti-TNF α -Therapie

-Darstellung optimaler Diagnostik der Herzinsuffizienz bei RA-Patienten im klinischen Alltag.

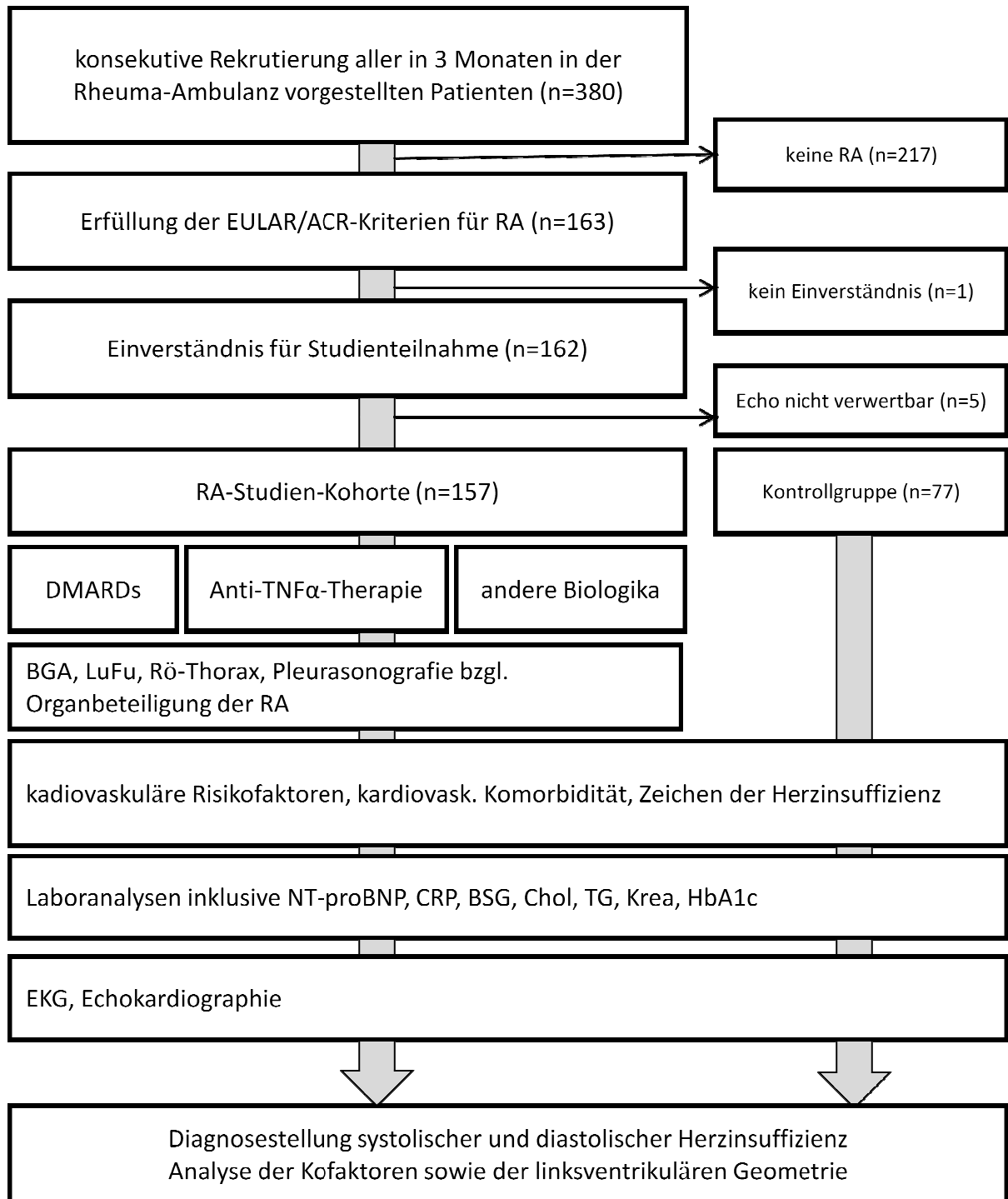
3. Methodik

3.1 Rekrutierung der RA-Kohorte

Für die vorliegende Querschnittsstudie erfolgte eine konsekutive, unselektierte Rekrutierung aller 157 Patienten mit bekannter Rheumatoider Arthritis, die sich innerhalb eines 3-monatigen Zeitraums (Quartal II, April bis Juni 2010) in der rheumatologischen Versorgungsambulanz am Standort Bernau unseres Regionalen Kooperativen Rheumazentrums Nord-Brandenburg vorstellten (Abbildung 2). Das Rheumazentrum Nord-Brandenburg ist mit seinen verschiedenen Standorten und mehreren teilnehmenden Kliniken und Praxen für die Primär- bis Tertiärversorgung Rheumakrankter im Norden des Bundeslandes Brandenburg verantwortlich.

Das Klinikum Bernau ist gleichzeitig Standort des Herzzentrums Brandenburg in Kombination mit einem Krankenhaus der Akutversorgung. Voraussetzungen einer Studienteilnahme waren die fristgerechte Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und Datenerhebung/Datenspeicherung. Weiteres Einschlusskriterium war das Vorliegen einer Rheumatoiden Arthritis gemäß der aktuellen ACR/EULAR Klassifikation⁴⁶ (Tabelle 14). Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Ärztekammer Brandenburg angemeldet und erhielt von dieser ein positives Votum.

Abbildung 2: Rekrutierung der RA-Kohorte



3.2 Charakterisierung der RA-Kohorte

Die epidemiologische Charakterisierung umfasst Alter, Geschlecht, gemessene Körpergröße, gemessenes Körpergewicht, Body Mass Index (BMI, Gewicht in kg/Größe in m²)⁴⁷, Body-Surface Area (Körperoberfläche = $\sqrt{(\text{Körpergewicht in kg} \times \text{Größe in cm}/3600)}$)⁴⁸.

Zur Rheumatoiden Arthritis wurde unabhängig vom Beginn der Symptomatik das Jahr der Diagnosestellung ermittelt und daraus die aktuelle gesicherte Krankheitsdauer berechnet. Die Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis wurde mit dem Disease-Activity-Score-28⁴⁹ erfasst. Dieser beinhaltet die Schwellung (Swollen-Joint-Score) und Druckschmerzen (Tender-Joint-Score) von 28 definierten Gelenken, das allgemeine Krankheitsgefühl des Patienten gemessen mit einer visuellen Analogskala (VAS, 0=kein Schmerz, 100=stärkster Schmerz) und die Erythrozytensedimentationsrate in mm/h (ESR). 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 Aktivität.⁴⁹ Als Indikatoren eines schweren Krankheitsverlaufes wurden zusätzlich das Vorhandensein radiologisch-nachweisbarer Knochenerosionen sowie die Nachweisbarkeit von sichtbaren Rheumaknoten erfasst. Die Beschreibung der aktuellen Funktionskapazität erfolgte über den im Alltag verbreiteten Funktionsfragebogen Hannover⁵⁰ (FFbH, siehe Tabelle 17) sowie parallel durch den international in Studien verwendeten *Health Assessment Questionnaire*⁵¹ (HAQ, siehe Tabelle 16). Von allen Patienten wurde die aktuelle rheumatologische Basistherapie (Steroide, NSAR, Cyclosporin A, Hydroxychloroquin, Leflunomid, Sulfasalazin, Methotrexat, Azathioprin, TNF-Blocker (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab), andere Biologika (Tocilizumab, Rituximab, Abatacept) in Dosis und Anwendungsdauer erfasst. Zusätzlich wurden Dauertherapien mit kardiovaskulärer Bedeutung (Beta-Blocker, Angiotensin-/ ACE-Inhibitoren, Calciumantagonisten, Digitoxin, Falthrom, Diuretika, CSE-Hemmer, ASS, Clopidogrel, Allopurinol, orale Antidiabetika, Insulin) aufgenommen.

3.3 Rekrutierung der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe wurde aus Mitarbeitern einer benachbarten Behörde (Landratsamt) sowie für die höheren Altersgruppen aus berenteten ehemaligen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen unseres Klinikums rekrutiert.

Die Rekrutierung der 77 Personen erfolgte nach vorheriger Analyse der Geschlechtsverteilung und jeweils vorhandener Altersgruppen der RA-Kohorte im Verhältnis 2:1 und verblindet zu jeglichen Informationen bzgl. vorhandener Erkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren. Einschlusskriterium war die fristgerechte Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und Datenerhebung/Datenspeicherung. Einziges Ausschlusskriterium war das Vorhandensein einer ärztlich diagnostizierten rheumatischen Gelenkerkrankung.

Die Vorstellung der Kontrollpersonen beim Studienarzt erfolgte durch die Personalabteilung mit Hilfe von nach Alter- und Geschlechtsschlüssel erstellten Mitarbeiterlisten. Das genaue Ziel der Studie wurde den jeweiligen Personen erst im Rahmen der Rekrutierung und detaillierten Aufklärung erläutert, um einen BIAS durch besonderes Interesse von Mitarbeitern mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren an der Studienteilnahme zu vermeiden.

3.4 Anamnestische Datenerhebung und klinische Befunderhebung

Alle Studienteilnehmer erhielten einen identischen standardisierten Fragebogen (entwickelt mit Orientierung am WHO-Fragebogen nach Rose⁵²) zur Ermittlung der kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Raucheranamnese sowie vorbestehender kardiovaskulärer Komorbidität (pAVK, KHK, TIA/Apoplex) Zusätzlich enthielt der Fragebogen Faktoren zur Einschätzung vorhandener Symptome und möglicher Differentialdiagnosen. Der detaillierte Fragebogen ist im Anhang (Tabelle 15) enthalten.

Zusätzlich wurde die aktuelle Medikamentenanamnese erhoben.

Einige Risikofaktoren ergaben sich aus der Kombination anamnestischer Daten und aktueller Messwerte:

Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie wurde durch das Vorhandensein ärztlich verordneter antihypertensiver Medikation oder die Anamnese eines vorbestehenden aber untherapierten Blutdrucks mit dokumentierten oder aktuellen Messungen von mindestens zwei Ruhewerten von $\geq 140\text{mmHg}$ systolisch und $\geq 90\text{mmHg}$ diastolisch an verschiedenen Tagen gemäß der Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga 2011⁵³ definiert. Die Dauer vorbestehender gesicherter Hypertonie wurde zusätzlich erfasst.

Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus wurde durch die Anwendung von Insulin-Präparaten und/oder oralen Antidiabetika oder durch Vorliegen eines HbA1c $>6\%$ definiert.

Eine Hyperlipidämie wurde durch Nachweis von nüchtern gemessenen Triglyceriden $>2,3\text{mmol/l}$ oder gesamt-Cholesterin $>5,2\text{mmol/l}$ oder vorhandener ärztlich verordneter CSE-Hemmer-Therapie definiert.

Eine chronische Niereninsuffizienz (Stadium 3 und höher) wurde durch nachgewiesener MDRD-GFR $<60\text{ ml/min/1,73m}^2$ über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten definiert, wobei messbedingt die Stadien 1 (GFR $>90\text{ ml/min/1,73m}^2$) und 2 (GFR $\geq 60\text{ ml/min/1,73m}^2$) gemäß der aktuellen Richtlinien der *KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* nicht erfasst wurden.⁵⁴ Bei nur einem vorliegenden Messwert mit MDRD-GFR $<60\text{ ml/min/1,73m}^2$ aber nachgewiesenem Strukturschaden der Nieren in der Sonographie (verringerte Organgröße, typische Parenchymveränderungen), wurde die chronische Niereninsuffizienz anerkannt.

Für die Definition einer vorliegenden KHK musste mindestens eine Koronardiagnostik oder -Intervention/Operation durchgeführt worden sein, bzw. gesicherter Myokardinfarkt vorgelegen haben.

Der aktuelle oder frühere Nikotinabusus wurde in „*pack years*“ quantifiziert.

Adipositas wurde nach WHO Richtlinie⁴⁷ definiert als ein *Body Mass Index* (BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$.

Gezielt wurden mögliche Symptome einer Herzinsuffizienz wie Ruhe- und Belastungsdyspnoe erfragt und gemäß NYHA-Stadien (Tabelle 6) kategorisiert, nächtlicher Husten, Orthopnoe, Nykturie, aktuelle APS-Symptomatik, Anzeichen einer pAVK, Hospitalisierung aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, COPD, Asthma bronchiale, bekanntes Schlafapnoe Syndrom erfasst. Für alle Patienten wurde der Risikoscore für kardiovaskuläre Mortalität⁵⁵ berechnet, um eine vergleichbare Risikoanalyse für RA-Patienten und Kontrollen zu erhalten.

Bei allen Personen erfolgte die 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.

3.5 Technische Untersuchungen

3.5.1 Laboruntersuchungen

Serologische Untersuchungen umfassten einen Roche NT-proBNP assay, Erythrozytensedimentationsrate in mm/h (ESR), C-reaktives Protein (CRP), Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Alkalische Phosphatase, Creatinkinase, Gamma-GT, ASAT, ALAT, Natrium, Kalium, Bilirubin gesamt, Glucose, Creatinin, MDRD-GFR, Harnstoff, Harnsäure, Triglyceride, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin berechnet, Quotient Cholesterin/HDL, HbA1c, HbA1c (IFCC) bei alle Studienteilnehmern.

In der RA-Kohorte erfolgte zusätzlich die Bestimmung von RA-spezifischen Parametern wie Rheumafaktoren (RF), Anti-Citrullinated Protein Antibody (ACPA), TNF- α sowie zur Differentialdiagnostik der Belastungsdyspnoe und Ödeme eine kapilläre Blutgasanalyse sowie eine Spontan-Urin Diagnostik mit Urin-Status, Bestimmung von Kreatinin i.U. und einer Marker-Protein-Analyse (Albumin, α 2-Makroglobulin, α 1-Mikroglobulin, IgG).

3.5.2 Apparative Untersuchungen

3.5.2.1 Elektrokardiogramm

Alle Studienteilnehmer erhielten ein 12-Kanal-Ruhe-Elektrokardiogramm mit Messung der Herzfrequenz und Analyse auf Vorliegen von Vorhofflimmern, ventrikulären Extrasystolen, pathologischen Q-Zacken, LV-Hypertrophiezeichen gemäß Sokolow-Lyon-Index, Low-QRS, Schenkelblock/Knotung, AV-Block, abnormes P, Schrittmacheraktionen.

3.5.2.2 Spirometrie

Die Patienten der RA-Kohorte erhielten aus differentialdiagnostischen Gründen zusätzlich eine Spirometrie mit Analyse von FVC, FiVC, FEV1/VC zur Suche nach Parametern der Obstruktion und Restriktion.

3.5.2.3 Radiologie

Aus Gründen der Ethik und des Strahlenschutzes wurden Röntgen-Thorax-Untersuchungen nur bei RA-Patienten durchgeführt, wenn medizinische Fragestellungen wie z.B. langjährige Therapie mit Immunsuppressiva, Belastungsdyspnoe oder Notwendigkeit zum Ausschluss einer pulmonalen Infektion bestand. Ebenso wurden alle aus den letzten 12 Monaten vorliegenden Röntgenbilder ausgewertet. Die Auswertung aller Bilder (n= 151 von 157 RA-Patienten) erfolgte hinsichtlich Zeichen einer Herzvergrößerung, gemessen als Herz/Thorax-Ratio⁵⁶, pulmonalen Infiltraten, Granulomen, vermehrter Gefäßzeichnung, Vorliegen eines Pleuraergusses.

3.5.2.4 Echokardiografie

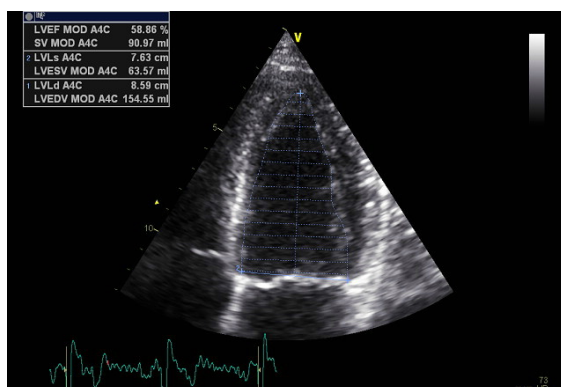
Alle Studienteilnehmer erhielten eine transthorakale Echokardiografie unter Verwendung eines Vivid q Echokardiographie-Systems der Firma GE (Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway).

Hierzu wurden alle Patienten in Linksseitenlage untersucht und alle Untersuchungen erfolgten ausschließlich durch einen erfahrenen echokardiografischen Untersucher nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography.^{57, 58}

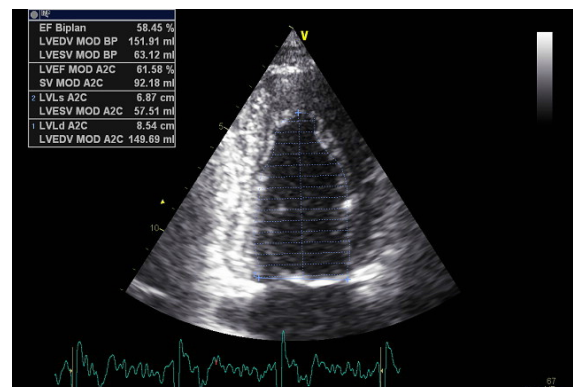
Beurteilt wurden im Einzelnen die Untersuchungsqualität (1-3, 1 = gute Qualität), Rhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern), LVEDVi, LV Masse-Index, LV Geometrie (normal, konzentrisch, exzentrisch, remodeling), LVEF nach Simpson im Zwei- und Vierkammerblick, diastolische Dysfunktion (Einschätzung durch Bestimmung von E, A, E/A-Quotient, e', E/e'⁻⁵⁷) und *Speckle-Tracking* für den *Global Longitudinal Strain*. Die linksventrikuläre systolische Funktion wurde durch die linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion beschrieben: $[(EDV - ESV) / EDV] \times 100 = EF (\%)$

Abbildung 3: Bestimmung der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) im Vierkammer- (a) und Zweikammerblick (b, Methode nach Simpson)

3a)



3b)



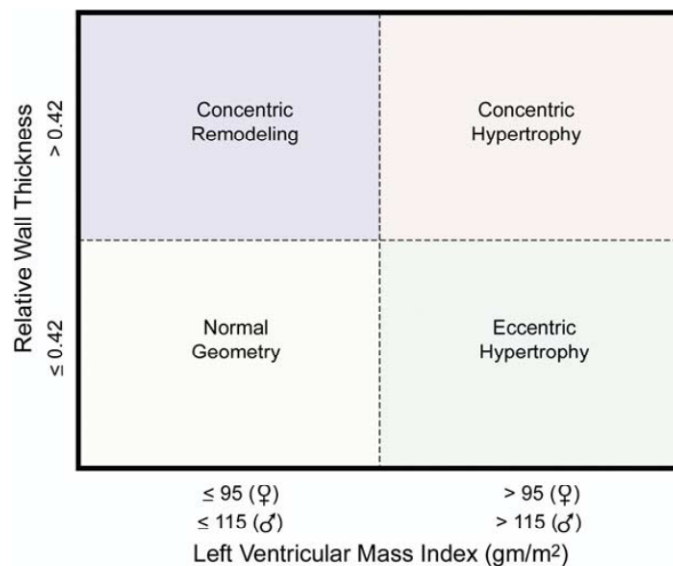
Die Volumina wurden nach der Scheibchensummationsmethode biplan nach Simpson ermittelt (Beispiel in Abbildung 3). Die linksventrikuläre Masse wurde nach der Formel von Lang et al. berechnet:⁵⁸

$$LV \text{ mass} = 0.8 \times \{1.04 \times [(LVIDd + PWTd + SWTd) \times 3 - (LVIDd) \times 3]\} + 0.6 \text{ g}$$

Eine linksventrikuläre Hypertrophie liegt gemäß Leitlinien vor, wenn der LV-Masse-Index bei Frauen > 95g/m² oder bei Männern >115g/m² beträgt.⁵⁹

Zur Beurteilung der LV-Geometrie wurde das Modell von Lang et al. angewendet,⁵⁸ welches auf Messung der relativen Wanddicken (RWT) und dem linksventrikulären Masse-Index aufbaut. Patienten mit normaler LV-Masse können entweder konzentrisches Remodeling (normale LV-Masse mit erhöhter RWT $\geq 0,42$) oder normale Geometrie (RWT $\leq 0,42$) aufweisen. Patienten mit erhöhter LV Masse können entweder konzentrische (RWT $\geq 0,42$) oder exzentrische (RWT $\leq 0,42$) Hypertrophie haben (Abbildung 4).

Abbildung 4: Unterscheidung verschiedener LV-Geometrien anhand der relativen Wanddicke und dem linksventrikulären Massenindex.⁵⁹



Eine Diastolische Funktionsstörung lag nach ESC-Leitlinien 2012⁴⁵ vor, wenn die in Tabelle 7 aufgeführten Kriterien erfüllt waren.

Tabelle 7: Kriterien der diastolischen Funktionsstörung gemäß ESC Leitlinien⁴⁵

Messung	Pathologische Befund	Klinisches Korrelat
e`	erniedrigt (<8cm/s septal, <10 cm/s lateral oder <9cm/s durchschnittlich)	Verzögerte linksventrikuläre Relaxation
E/e` ratio	erniedrigt (>15)	Hoher LV Füllungsdruck
	erniedrigt (<8)	Normaler LV Füllungsdruck
	intermediär (8-15)	unbestimmt, weitere Parameter notwendig
Mitraleinstrom E/A ratio	Restriktion (>2)	Hoher LV Füllungsdruck, Volumenüberladung
	Relaxationsstörung (<1)	Verzögerte LV Relaxation, normaler LV Füllungsdruck
	Normal (1-2)	Evtl. pseudonormal
Mitraleinstrom während Valsalvamanöver	Wechsel vom pseudonormalen in die Relaxationsstörungsmuster (mit einer Abnahme der E/A Ratio $\geq 0,5$)	Hoher LV Füllungsdruck (demaskiert durch Valsalvamanöver)
A _{pulm} – A _{mitral} – Dauer	>30ms	Hoher LV Füllungsdruck

Abbildung 5: Beispiel für die Bestimmung der diastolischen Funktion im Vierkammerblick (Messung der lateralen (a) und septalen (b) frühdiastolischen Mitralringgeschwindigkeit. Das e' wird daraus als arithmetischer Mittelwert berechnet)

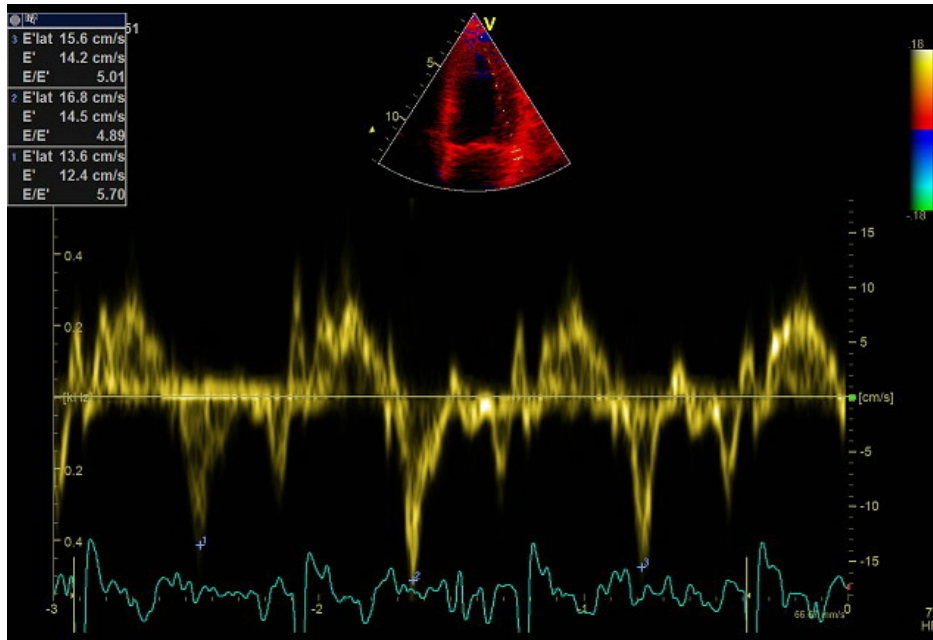
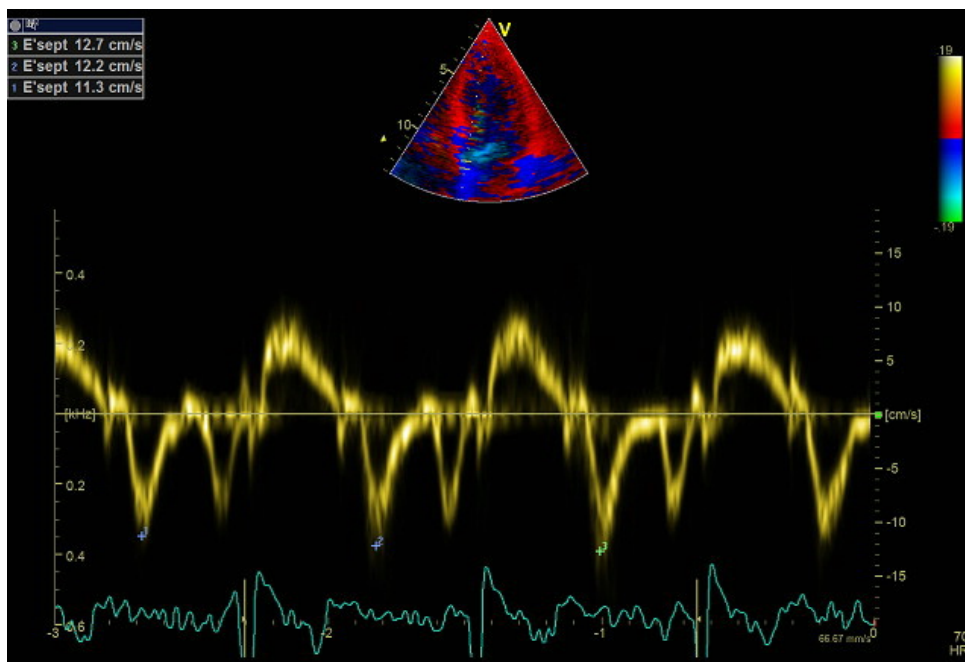


Abbildung 6: Bestimmung der diastolischen Funktion im Zweikammerblick



Durch einen zweiten erfahrenen Untersucher wurde verblindet zu den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen eine Bestimmung des globalen longitudinalen Strains mittels Speckle tracking durchgeführt (EchoPAC Version 6.1 Workstation; GE Vingmed Ultrasound AS).

Als Ergebnis der echokardiografischen Messungen wurde bei Sinusrhythmus der Durchschnitt von drei Messungen, bei Vorhofflimmern der Durchschnitt von fünf Messungen verwendet.

Abbildung 7: Bestimmung des Global Longitudinal Strain im Dreikammerblick. EchoPac Software (EchoPAC Version 6.1 Workstation; GE Vingmed Ultrasound AS).

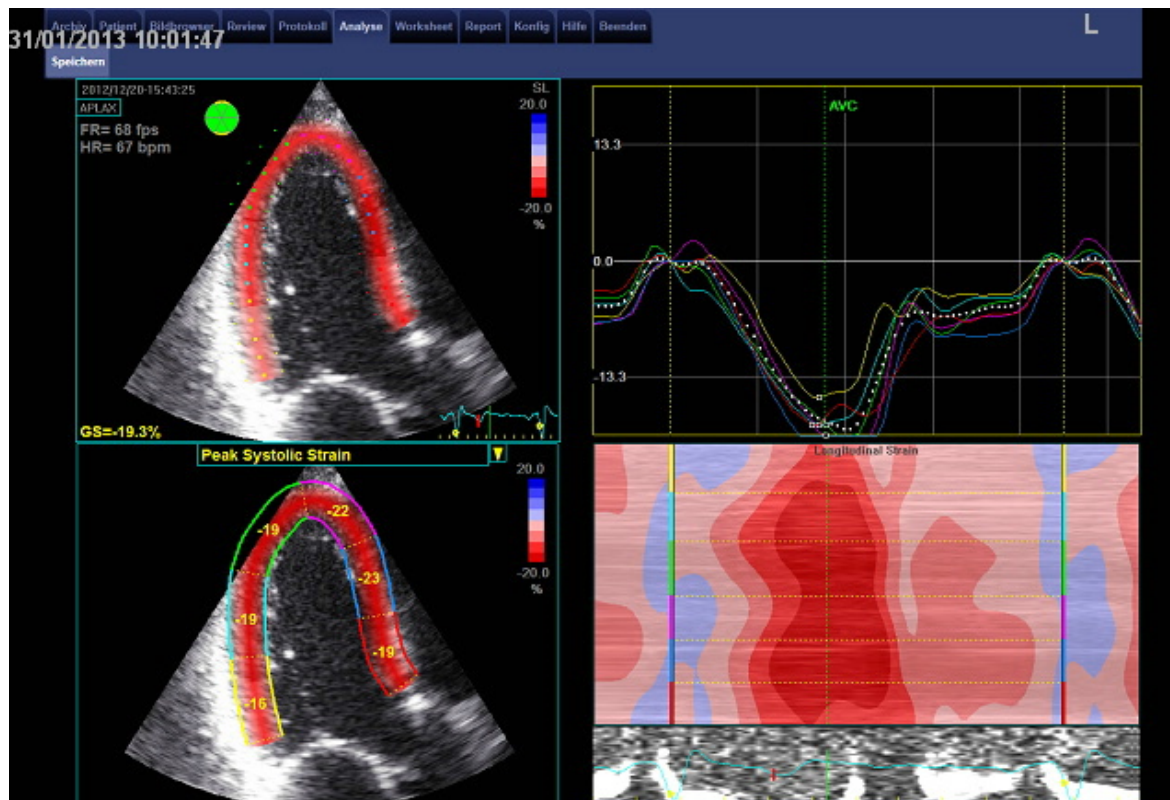
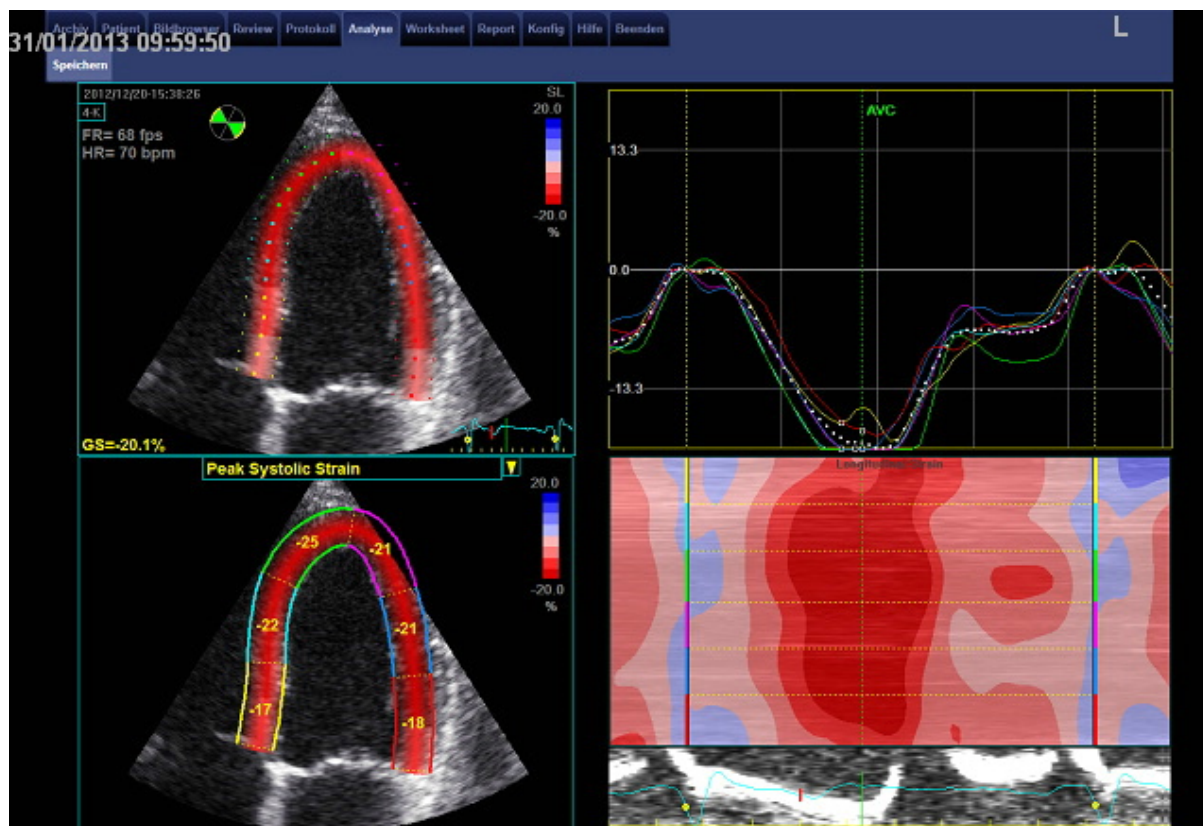


Abbildung 8: Bestimmung des Global Longitudinal Strain im Vierkammerblick. EchoPac Software (EchoPAC Version 6.1 Workstation; GE Vingmed Ultrasound AS).



Der Globale longitudinale Strain beträgt in diesem Beispiel $GS=-20,1\%$ (Normalwert)

3.6 Diagnosestellung der Herzinsuffizienz

Eine systolische Herzinsuffizienz (*Heart Failure with Reduced Ejection Fraction* HFREF) lag vor, wenn die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $< 50\%$ betrug und das NT-proBNP erhöht waren und klinische Symptome vorlagen.⁶⁰ Klinische Symptome bestanden aus Dyspnoe (NYHA-Stadium), Nykturie, Rasselgeräuschen der Lunge, 3.Herzton und Ödemen. Bei Vorliegen eines positiven klinischen Zeichens wurde von einer Herzinsuffizienz ausgegangen.

Die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz, d.h. eines *Heart Failure with Normal Ejection Fraction*, HFNEF, wurde gemäß ESC-Guidelines auf der Basis klinischer Symptome, eines erhöhten NT-proBNP, einer LVEF $>50\%$ eines nicht dilatierten linken

Ventrikels (LV-Masse-Index $> 95\text{g/m}^2$ bei Frauen oder $>115\text{g/m}^2$ bei Männern) und abnormaler linkventrikulärer Funktion und Füllung (diastolischer Dysfunktion) gestellt. Die Diagnose einer HFNEF wurde gestellt, wenn klinische Symptome vorhanden waren und gleichzeitig auch eines der folgenden Kriterien erfüllt war:⁶⁰

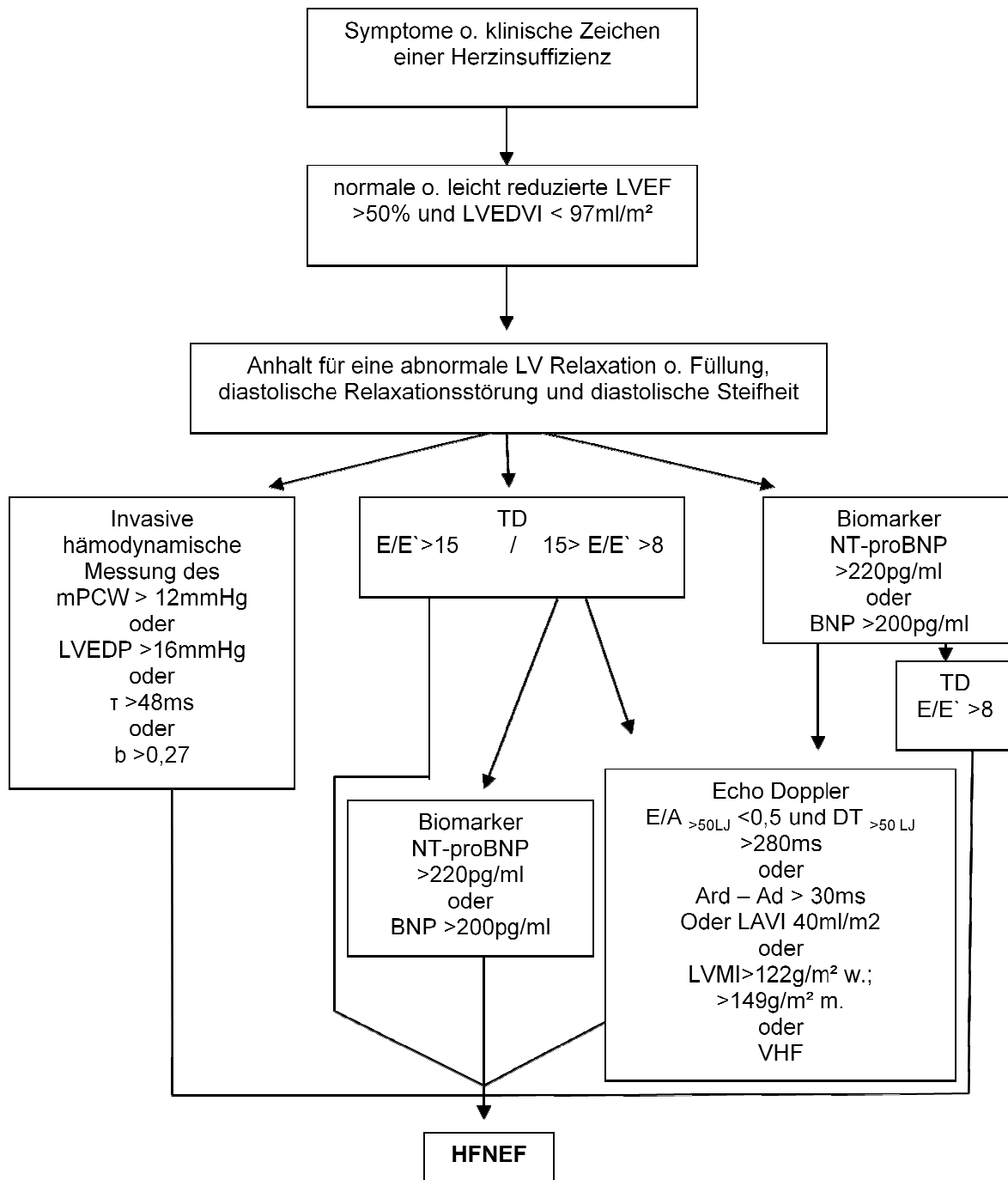
- E/e'-ratio >15

-NT-proBNP $>220\text{pg/ml}$ und E/e'-ratio >8

-NT-proBNP $>220\text{pg/ml}$ und Vorhofflimmern

Dieser von uns angewendete Algorithmus nach Paulus entsprach zu Studienbeginn der gängigen ESC-Richtlinie.^{44, 60} Eine Modifikation dieser Richtlinien aus dem Jahre 2012⁴⁵ fand retrospektiv probatorische Anwendung, führte in unserer Population jedoch zu einem überdurchschnittlich großen Anteil an herzinsuffizienten Patienten und war nicht mit den bislang erhobenen Daten kompatibel.

Abbildung 9: Verwendeter Algorithmus zur Diagnosestellung einer Diastolischen Herzinsuffizienz gemäß Paulus et al.⁶⁰



3.7 Statistische Analyse

Die Signifikanz von Unterschieden zwischen verschiedenen Gruppen (RA-Kohorte versus Kontrollgruppe, RA-Patienten mit Herzinsuffizienz versus RA-Patienten ohne Herzinsuffizienz) wurde mittels Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben bei parametrischen Variablen sowie mit dem Chi-Quadrat-Test oder Fisher's exact Test (für Stichproben <5) bei nichtparametrischen Variablen ermittelt. Statistische Signifikanz lag bei $p < 0,05$ vor.

Es wurden weiterhin multiple logistische Regressionsmodelle benutzt, um in univariaten und multivariaten Analysen signifikante Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz bei RA Patienten zu erhalten. Für jeden erhaltenen Parameter einer RA Charakteristik wurde ein neues multiples logistisches Regressionsmodell angewendet und berechnet. Es wurde für Alter, Geschlecht und arterieller Hypertonus adjustiert, denn diese Eigenschaften bilden die klassischen Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz^{15, 45} und waren in unserer Studie in der univariaten Analyse signifikant. Eine mögliche Multikollinearität zwischen den Kovariablen als Problem der Regressionsanalyse wurde ausgeschlossen. Die Variance Inflation Factor (VIF) war bei allen Kovariablen unter fünf. Die Beeinflussung der übriggebliebenen Kovariablen untereinander wurde getestet, ohne dass eine signifikante Interaktion gefunden wurde. Die Analysen wurden mittels der Open Source Software „R“ Version 1.12.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Daten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Die RA-Studienkohorte (n=157) und die alters- sowie geschlechtskorrigierte Kontrollgruppe (n=77) zeigten eine gute Übereinstimmung bei durchschnittlichem Lebensalter von 59 ± 12 vs. 61 ± 13 Jahren und einem Anteil an weiblichem Geschlecht von 69% vs. 67%. RA-Patienten wiesen jedoch einen signifikant höheren Body Mass Index, BMI (29 ± 5 vs. 27 ± 4 kg/m², $p<0,001$) und signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie (59% vs. 40%, $p=0,019$) auf. Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Niereninsuffizienz, Apoplex/TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit zeigten hinsichtlich ihrer Prävalenzen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auch der kardiovaskuläre Risikoscore unterschied sich vor Adjustierung der Patientendaten nicht signifikant und gab für beide Gruppen ein vergleichsweise niedriges Risiko von 2% für die 10-Jahresmortalität an kardiovaskulären Ereignissen. Entsprechend der Leitlinien muss der Score bei RA-Patienten jedoch noch mit dem Faktor 1,5 multipliziert werden, um das bekannte erhöhte Risiko abzubilden. Die epidemiologischen Daten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbidität sind detailliert in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbidität der RA-Kohorte sowie deren Subgruppen mit und ohne Herzinsuffizienz im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Parameter		Kontroll- gruppe	RA- Kohorte	p-Wert	Subanalyse der RA-Kohorte		
					HI	keine HI	p-Wert
N (%)		77	157		38 (24%)	119 (76%)	
Herzinsuffizienz	n (%)	5 (6%)	38 (24%)	0,001	38 (100%)	0	
HFNEF	n (%)	5 (6%)	36 (23%)	0,002	36	0	
HFREF	n (%)	0	2 (1%)		2	0	
Alter in Jahren	MW±SD	59±12	61±13	0,307	72±10	57±12	<0,001
Weiblich	n (%)	53 (69%)	105 (67%)	0,882	33 (87%)	74 (62%)	0,008
BMI>30kg/m ² Adipositas	n (%)	10 (13%)	59 (38%)	<0,001	17 (45%)	42 (35%)	0,338
art. Hypertonie	n (%)	31 (40%)	88 (56%)	0,026	32 (84%)	56 (47%)	<0,001
aktiver Raucher	n (%)	20 (26%)	55 (36%)	0,182	7 (18%)	48 (40%)	0,018
Packungsjahre	Median (IQR)	10 (2-16)	15 (6-26)	0,023	9 (4-14)	15 (6-26)	0,201
Diabetes mellitus Typ 2	n (%)	6 (8%)	21 (13%)	0,280	7 (18%)	14 (12%)	0,287
Hyper- cholesterinämie	n (%)	27 (35%)	38 (24%)	0,089	9 (24%)	29 (24%)	1,000
CNI, eGFR<60ml/min	n (%)	5 (6%)	24 (15%)	0,060	12 (32%)	12 (10%)	0,003
KHK	n (%)	2 (3%)	12 (8%)	0,237	6 (16%)	6 (5%)	0,072
Apoplex/TIA	n (%)	2 (3%)	3 (2%)	0,665	1 (3%)	2 (2%)	0,567
pAVK	n (%)	2 (3%)	15 (10%)	0,062	6 (15%)	9 (8%)	0,200

CV-Risikoscore (vor RA- Adjustierung)	Median (Range)	2 (0-3)	2 (0-4)	0,590	3 (2-5)	1 (0,5-4)	<0,001
---	-------------------	---------	---------	-------	---------	-----------	--------

, †: Exact Fisher Test mit Bonferroni Adjustierung: signifikant $p < 0,125$ () oder $p < 0,165$ (†)

Die RA-Kohorte wies eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 12 Jahren (Zeitspanne 0 bis 46 Jahre) auf. Rheumafaktoren (RF) oder Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (CCP) fanden sich bei 78% respektive 70% der Patienten. 45% der RA-Patienten waren in Remission ($DAS28 < 2,6$), 25% wiesen eine niedrige Krankheitsaktivität ($DAS28 \ 2,6-3,2$) und 30% mittlere oder hohe Krankheitsaktivität ($DAS28 > 3,3$) auf. Die Therapie der RA erfolgte bei 43% der RA-Patienten ausschließlich mit DMARDs, bei 40% mit einem TNF α -Antagonisten und bei 17% mit anderen Biologika (anti-CD20- oder anti-IL6-Therapie). Die krankheitsspezifischen Parameter der gesamten RA-Kohorte sowie der Subgruppen mit und ohne Herzinsuffizienz sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 : Krankheitsspezifische Parameter der RA-Kohorte sowie deren Subgruppen mit und ohne Herzinsuffizienz.

Krankheitsparameter		RA-Kohorte n=157	Subanalyse Rheumatoide Arthritis		
			HI n=38 (24%)	keine HI n=119 (76%)	p-Wert
RA Dauer (Jahre)	MW±SD	12±11	16±13	11±10	0,128
RF-positiv	n (%)	123 (78%)	29 (76%)	94 (79%)	0,902
ACPA positiv	n (%)	109 (69%)	25 (66%)	84 (71%)	0,721
CRP aktuell (mg/l)	Median (IQR)	1,8 (0,9-5,0)	2,8 (1,4-6,5)	1,6 (0,9-4,4)	0,038
CRP 2-Jahre-Median	Median (IQR)	2,3 (1,2-5,0)	2,4 (1,3-5,7)	2,2 (1,1-4,7)	0,374
ESR (mm/h)	MW±SD	16±14	23±15	13±13	<0,001
DAS28	Median (IQR)	2,7 (2,0-3,4)	3,1 (2,6-3,8)	2,5 (1,8-3,2)	0,001
DAS28 <2,6	n (%)	71 (45%)	9 (24%)	62 (52%)	0,003*
DAS28 2,6-3,2	n (%)	40 (25%)	13 (32%)	28 (24%)	0,392*
DAS28 >3,2	n (%)	46 (30%)	17 (44%)	29 (24%)	0,024*
HAQ	Median (IQR)	1,1 (0,8-2,0)	1,4 (1,0-2,5)	1,1 (0,5-1,8)	0,014
HAQ >1	n (%)	86 (55%)	25 (66%)	61 (51%)	0,137*
Behandlungsgruppen					
nur DMARDs	n (%)	67 (43%)	17 (45%)	50 (42%)	0,821*
TNFα-Inhibitoren	n (%)	64 (40%)	14 (37%)	50 (42%)	0,707*

andere Biologika	n (%)	26 (17%)	7 (18%)	19(16%)	0,917
------------------	-------	----------	---------	---------	-------

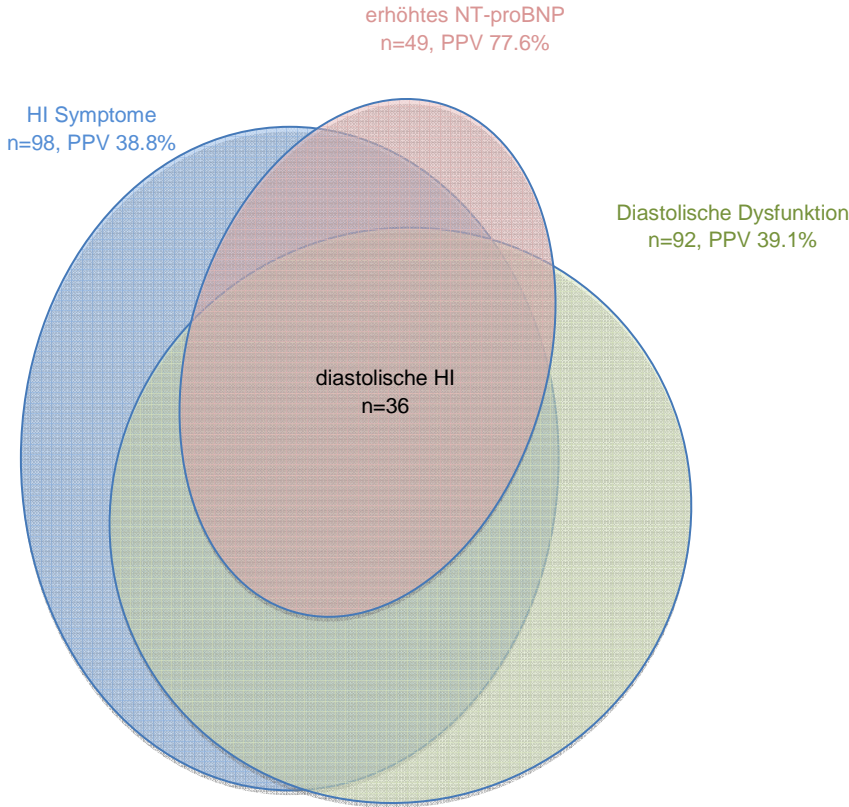
*: Exact Fisher Test mit Bonferroni Adjustierung: signifikant $p < 0$.

4.2 Prävalenz der Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz gemäß ESC-Kriterien wurde signifikant häufiger bei RA-Patienten als in der Kontrollgruppe klassifiziert ($n=38$ (24%) vs. $n=5$ (6%), $p=0,04$). Im Detail lag bei $n=36$ (23%) der RA-Patienten und $n=5$ (6%) der Kontrollpersonen eine diastolische Herzinsuffizienz (HFNEF) vor (siehe auch Abbildung 10). Eine systolische Herzinsuffizienz, HFREF, lag bei $n=2$ (1%) der RA-Patienten vor und fand sich bei keiner der Kontrollpersonen. Dabei wies die RA-Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine noch viel höhere Prävalenz (66% vs. 31%, $p < 0,001$) möglicher Symptome einer Herzinsuffizienz auf. Hauptsächlich fanden sich eine Belastungsdyspnoe oder Belastungsinsuffizienz der NYHA Klassen 2 oder höher (44% vs. 19%) aber auch Ödeme (41% vs. 4%). Jedoch ließ sich bei Personen mit Belastungsdyspnoe in der RA-Gruppe bei 63% und in der der Kontrollgruppe sogar bei 79% der Fälle nach Echokardiografie und NT-proBNP Bestimmung eine definitive Herzinsuffizienz letztlich nicht bestätigen. Stattdessen konnten durch Spirometrie und andere diagnostische Verfahren die Dyspnoe und Belastungsinsuffizienz einer chronischen Lungenerkrankung in 31%, einer pulmonalarteriellen Hypertonie in 15%, einer Adipositas in 23%, einem akuten respiratorischen Infekt in 15% und einer hohen RA-Aktivität mit Fatigue in 8% zugeordnet werden. Dies ergibt für die Belastungsdyspnoe einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von nur 38,8%.

Ein erhöhtes NT-proBNP $>220\text{pg/ml}$ fand sich bei $n=49$ (31%) der RA-Patienten und $n=9$ (12%) der Kontrollen. Bei den meisten der RA-Patienten mit erhöhtem NT-proBNP bestätigte sich eine Herzinsuffizienz. Nur bei $n=11$ (22%) der RA-Patienten und $n=4$ (44%) der Kontrollen konnte eine Herzinsuffizienz durch fehlenden klinische oder echokardiografische Zeichen nicht klassifiziert werden. Dies schlägt sich in einem PPV von 77,6% nieder. Eine diastolische Dysfunktion konnte bei $n=92$ (59%) der RA-Patienten und bei $n=30$ (39%) der Kontrollgruppe ($p=0,003$) nachgewiesen werden. Der PPV betrug lediglich 39,1% (95%CI:29,1-49,9).

Abbildung 10: In der RA-Kohorte (n=157) überlappen klinische Symptome, erhöhte NT-proBNP Spiegel und diastolische Dysfunktion nur teilweise. Dies zeigt die unterschiedlichen positiven prädiktiven Werte der einzelnen Kriterien für die Definition der diastolischen Herzinsuffizienz nach der ESC-Leitlinie.



Detaillierte Angaben zu Symptomen und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Kardiovaskuläre Parameter der RA Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe inklusive der Subanalyse der RA Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz.

Parameter		Kontroll- gruppe	RA- Kohorte	p-Wert	Subanalyse RA-Kohorte		
					HI	keine HI	p-Wert
N (%)		77	157		38 (24%)	119 (76%)	
Dyspnoe NYHA							
Klasse 0-1	n (%)	63 (81%)	91 (56%)	<0,001	7 (18%)	82 (70%)	<0,001
Klasse 2	n (%)	11 (15%)	28 (18%)	0,577	9 (24%)	19 (16%)	0,331
Klasse 3	n (%)	2 (3%)	37 (24%)	<0,001	20 (53%)	17 (14%)	<0,001
Klasse 4	n (%)	1 (1%)	2 (1%)	1,000	2 (5%)	0	0,057
Nykturie	n (%)	14 (18%)	48 (31%)	0,058	24 (65%)	24 (20%)	<0,001
Rassel- geräusche	n (%)	0	9 (6%)	0,061	4 (11%)	5 (4%)	0,216
3.Herzton	n (%)	3 (4%)	10 (7%)	0,720	5 (14%)	5 (5%)	0,247
Ödem	n (%)	3 (4%)	62 (39%)	<0,001	24 (65%)	38 (32%)	0,001
Framingha mKriterien	n (%)	0	43 (27%)	<0,001	23 (62%)	20 (17%)	<0,001
pos. Klinische Symptome	n (%)	24 (31%)	98 (62%)	<0,001	38 (100%)	60 (50%)	<0,001
davon bestätigte	n (%)	5 (21%)	38 (40%)		38 (100%)	0 (0%)	

HI							
NT-proBNP (pg/ml)	Median (IQR)	83 (43-142)	110 (58-280)	0,004	543 (327-941)	85 (46-125)	<0,001
NT-proBNP >220pg/ml	n (%)	9 (12%)	49 (31%)	0,001	38 (100%)	11 (10%)	<0,001
davon bestätigte HI	n (%)	5 (66%)	38 (88%)	0,636	38 (100%)	0 (0%)	

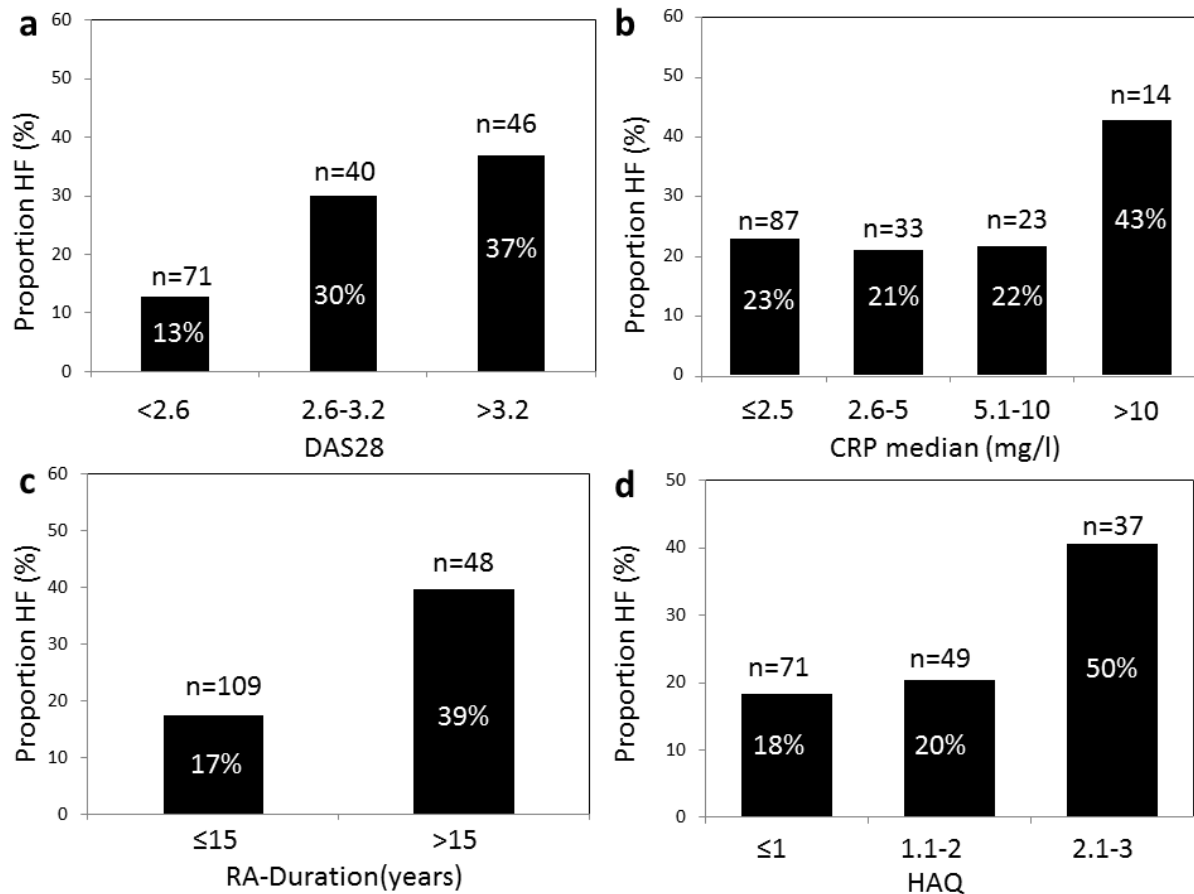
* , †: Exact Fisher Test mit Bonferroni Adjustierung: signifikant $p < 0,125$ (*) oder $p < 0,165$ (†)

4.3 Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz

In einer Subanalyse wurden die Daten der RA-Patienten mit Herzinsuffizienz (n=38) und ohne Herzinsuffizienz (n=119) verglichen (Tabelle 8-10). RA-Patienten mit Herzinsuffizienz waren signifikant älter (Median 72 vs. 57 Jahre, $p < 0,001$), wiesen einen höheren Frauenanteil (87% vs. 62%, $p = 0,008$), häufiger eine arterielle Hypertonie (84% vs. 47%, $p < 0,001$) und häufiger eine chronische Niereninsuffizienz (MDRD-GFR < 60 ml/min, 29% vs. 10%, $p = 0,008$) auf. Der CV-Risikoscore war signifikant höher bei Patienten mit Herzinsuffizienz als bei Patienten ohne solche (Median 3% vs. 1% 10-Jahres Mortalität).

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Rheumatoiden Arthritis unterschied sich in beiden Gruppe nicht signifikant (16 vs. 11 Jahre, $p = 0,128$), jedoch wiesen von Patienten mit einer RA-Dauer über 15 Jahre immerhin 40% eine Herzinsuffizienz auf, während von den Patienten mit einer Krankheitsdauer unter 15 Jahren nur 17% herzinsuffizient waren (Abbildung 11).

Abbildung 11: Der Anteil der Herzinsuffizienz steigt mit erhöhter rheumatischer und inflammatorischer Aktivität: DAS28 (a), durchschnittliches medianes CRP der letzten 2 Jahre (b), RA-Dauer(c) und HAQ (d).



Die RA-Aktivität (DAS28) und die inflammatorische Aktivität, repräsentiert durch die Erythrozyten-Senkungsgeschwindigkeit (ESR) und das C-reaktive Protein (CRP), waren in der Herzinsuffizienz-Gruppe signifikant höher (Tabelle 9).

So wiesen RA-Patienten mit Herzinsuffizienz einen signifikant höheren Durchschnittswert der ESR von 23 vs. 13 mm/h ($p < 0,001$) auf. Auch der CRP-Wert in der Herzinsuffizienz-Gruppe war signifikant erhöht (2,8 vs. 1,6 mg/l, $p = 0,038$). Neben dem aktuellen CRP vom Studienbeginn wurde der Median der CRP-Werte der letzten zwei Jahre aus den Behandlungsunterlagen ermittelt. Das geometrische Mittel dieser CRP-Werte war bei den Patienten mit Herzinsuffizienz ebenfalls höher (2,4 vs. 2,2 mg/l), wenn auch nicht signifikant ($p = 0,374$). Jedoch bei Patienten mit einem medianen CRP von ≥ 10 mg/l stieg der Anteil der Herzinsuffizienzen dramatisch von 22 auf 43%. (Abbildung 11)

RA-Patienten mit Herzinsuffizienz wiesen einen signifikant höheren DAS28 auf (Mittelwert 3,1 vs. 2,5, $p=0,001$). Von den Patienten mit Herzinsuffizienz befanden sich nur 24% in Remission ($DAS28 < 2,6$) im Gegensatz zu den Patienten ohne Herzinsuffizienz mit 52% Remissionen ($p=0,007$) (Tabelle 9).

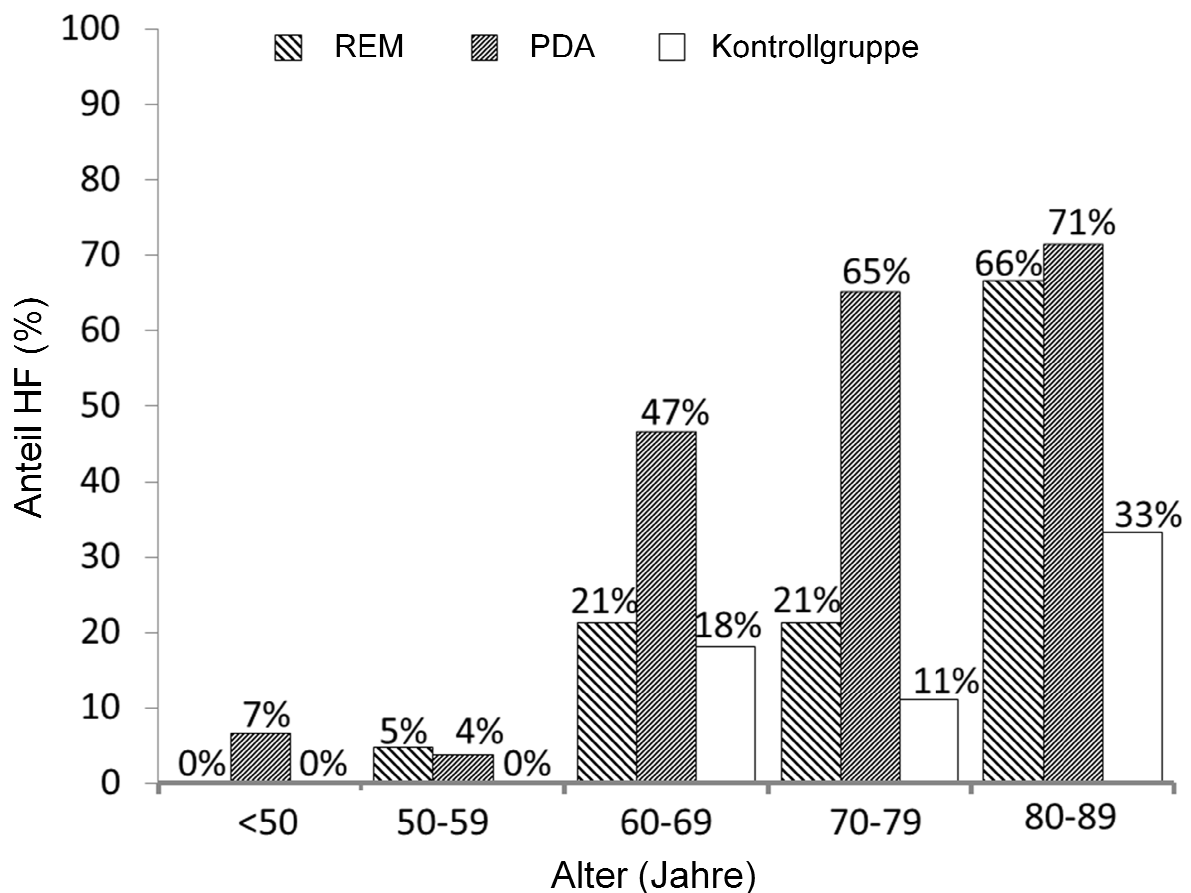
Entsprechend bestand bei 76% der Herzinsuffizienten vs. 48% der Nicht-Herzinsuffizienten ($p=0,007$) eine persistierende Krankheitsaktivität der RA.

Dazu passend stieg die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei RA-Patienten von 13% bei Remission auf 30% bei niedriger Krankheitsaktivität (LDA, $DAS\ 2,6-3,2$) und 37% bei $DAS > 3,2$ (MDA/HDA), $RR\ 5,7$, $p < 0,001$) (Abbildung 11).

Darüber hinaus steigt die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei allen Personen mit zunehmendem Alter an (Abbildung 12).

In der Altersgruppe von 50-59 Jahren wiesen 4-5% der RA-Patienten vorzeitig eine Herzinsuffizienz auf, während bei gleichaltrigen Kontrollpersonen noch keine Herzinsuffizienzen nachweisbar waren. In der Altersgruppe von 60-69 Jahren wiesen bereits 18% der Kontrollpersonen und 21% der RA-Patienten in Remission eine Herzinsuffizienz auf. Die Prävalenz letzterer stieg jedoch dramatisch auf 47%, sofern die RA eine persistierende Krankheitsaktivität aufwies. Dieser Effekt ließ sich ebenso in der Gruppe der 70-79 Jährigen nachvollziehen, von denen 11% der Kontrollpersonen und 21% der RA-Patienten in Remission eine Herzinsuffizienz aufwiesen, jedoch 65% der RA-Patienten mit aktiver Erkrankung. In der Altersgruppe ab 80 Jahren wiesen RA-Patienten noch immer deutlich höherer Herzinsuffizienzprävalenzen als die Kontrollpersonen auf (66-71% vs. 33%), wenngleich die Unterschiede bzgl. der Krankheitsaktivität bei kleineren Fallzahlen nun nicht mehr so deutlich nachweisbar waren.

Abbildung 12: Altersbezogene Prävalenzen (%) der Herzinsuffizienz bei RA-Patienten mit Remission, REM (DAS28<2,6, n=71) und persistierender Krankheitsaktivität, PDA (DAS28≥2,6, n=86), im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=77). Permanente Krankheitsaktivität führt zu häufigerer und vorzeitiger Prävalenz einer Herzinsuffizienz im Vergleich zur Remission. Der Anteil der Herzinsuffizienz bei Remission ist etwas höher als in der Kontrollgruppe: Signifikanz $p < 0,25$ im Exact-Fisher-Test mit Bonferroni Adjustierung.



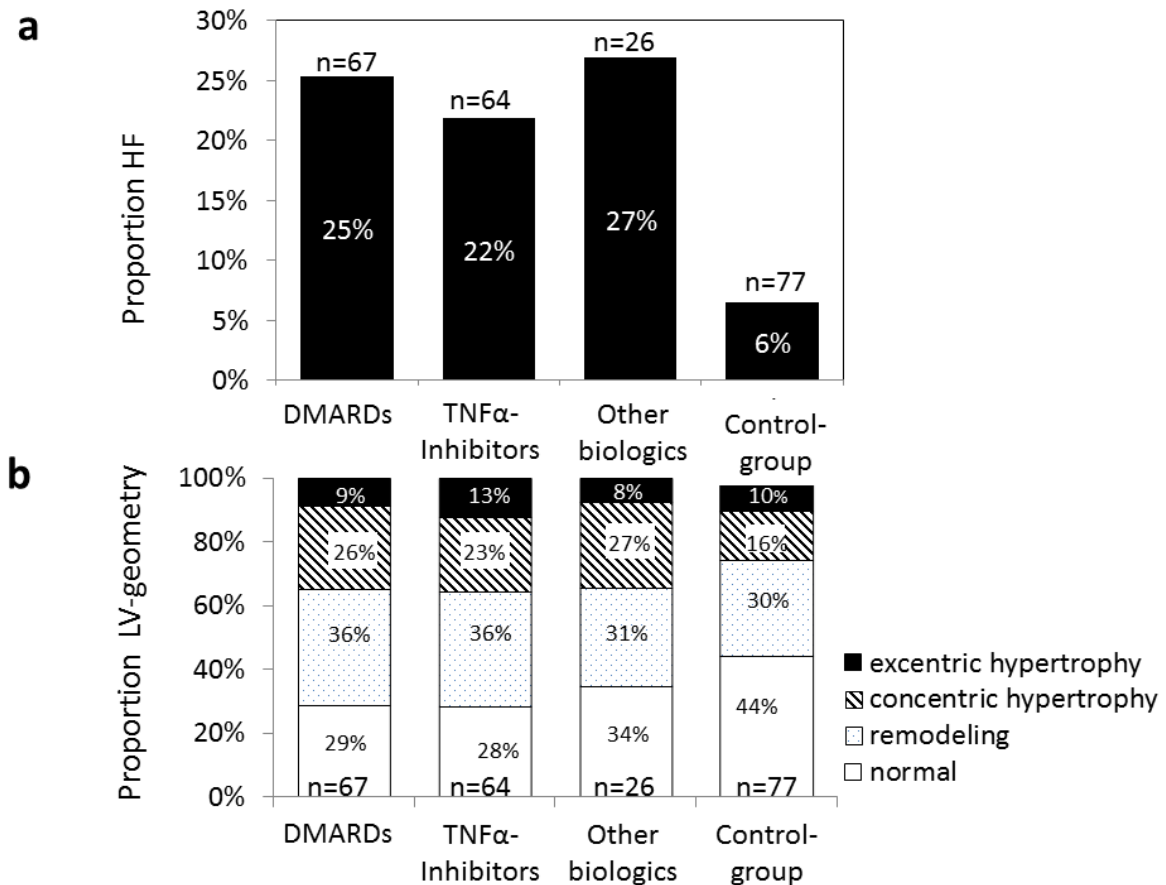
Der Funktionsstatus wurde für jeden RA-Patienten mit dem Health Assessment Questionnaire (HAQ) ermittelt. RA-Patienten mit Herzinsuffizienz wiesen dabei einen signifikant höheren durchschnittlichen HAQ auf, als Patienten ohne Herzinsuffizienz (HAQ 1,4 vs. 1,1, $p=0,013$). Der Anteil der Patienten mit relevant eingeschränkter Funktionskapazität ($HAQ > 1$) war ebenso höher bei den Herzinsuffizienten (66% vs. 51%, $p=0,137$), erreichte aber keine statistische Signifikanz (Tabelle 9).

Umgekehrt betrachtet, stieg mit zunehmenden HAQ-Werten auch der Anteil der herzinsuffizienten Patienten kontinuierlich von 18% (HAQ \leq 1) auf 40% (HAQ $>$ 2) an (Abbildung 11).

In der Gesamtschau konnte eine deutliche Korrelation zwischen Krankheitsschwere bzw. Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis und der Prävalenz einer Herzinsuffizienz festgestellt werden.

In einer Subgruppenanalyse wurde die mögliche Abhängigkeit der Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden morphologischen Veränderungen am Herzen von den aktuellen Therapiestrategien untersucht. In der RA-Kohorte wurden 43% der RA-Patienten bislang ausschließlich mit synthetischen DMARDs (konventioneller Basistherapie) behandelt, 40% erhielten bio(techno)logische TNF α -Antagonisten und 17% der Patienten andere Biologika, überwiegend gegen CD20+B-Zellen oder gegen IL-6 gerichtet. Während der Anteil der Herzinsuffizienz in allen Therapiegruppen deutlich höher als in der Kontrollgruppe (Prävalenz 6%) lag, fanden sich keine signifikant unterschiedlichen Prävalenzen der Herzinsuffizienz zwischen den Therapiegruppen (DMARD-Gruppe 25%, TNF α -Antagonisten 22%, andere Biologika 27%) (Abbildung 13a).

Abbildung 13: Anteil der Herzinsuffizienz (a) und Anteil verschiedener LV Geometrien (b) in Abhängigkeit verschiedener Therapien (DMARD, TNF α -Inhibitoren und andere Biologika) im Vergleich zur Kontrollgruppen.



4.4 Echokardiografische Veränderungen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Im Vergleich der RA-Patienten mit den Kontrollpersonen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der systolischen linksventrikulären Funktion, jedoch signifikant häufiger der Nachweis einer diastolischen Dysfunktion und signifikant seltener eine normale linksventrikuläre Geometrie (30%, vs. 44%, $p=0,04$) (siehe Tabelle 11). Insbesondere Frauen mit RA wiesen einen signifikant höheren LV-Masse-Index als Frauen in der Kontrollgruppe auf (Mittelwert 83 ± 24 vs. 95 ± 25 g/m^2 , $p=0,002$). Der LV-Masse-Index der RA-Gruppe war bei 41% der Frauen und 18% der Männer (vs. 28% und 21% in der Kontrollgruppe) pathologisch erhöht und dies bei etwa

gleichermaßen nachweisbarem konzentrischen Remodeling (34% bei RA vs. 30% bei Kontrollen) aber im Trend häufigerer konzentrischer Hypertrophie (24% vs. 16%, n.s.).

In einer Subanalyse der RA-Gruppe zeigte sich eine signifikante häufigere konzentrische Hypertrophie bei herzinsuffizienten im Vergleich zu nicht herzinsuffizienten Patienten (48% vs. 17%, $p < 0,001$). Der LV-Masse-Index war bei herzinsuffizienten weiblichen RA-Patientinnen (107 vs. 90 g/m², $p = 0,012$) und auch bei männlichen herzinsuffizienten RA-Patienten signifikant erhöht (122 vs. 95 g/m², $p = 0,009$). Die verschiedenen LV-Geometrien waren in den unterschiedlichen Therapie-Gruppen (präTNF-, TNF und postTNF) vergleichbar verteilt (Abbildung 13b).

4.5 Echokardiografisches Strain Imaging (Speckle Tracking Echokardiographie)

Der linksventrikuläre *Global Longitudinal Strain*, GLS ist ein Ausdruck der vorwiegend subendokardialen Myokardfunktion und fand sich bei RA-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verringert (Median -19,5% vs. -20,1%, $p = 0,018$), Tabelle 11, Abbildung 16 und 17.

Tabelle 11: Echokardiografische Parameter der RA Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe inklusive der Subanalyse der RA Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz.

Echokardiografische Parameter		Kontrollgruppe	RA-Gruppe	p-Wert	Subanalyse RA		
					HI	keine HI	p-Wert
N (%)		77	157		38 (24%)	119 (76%)	
LVEF (%)	MW±SD	67±6	67±8	0,168	65±9	69±14	0,252
Proportion LVEF<50%	n (%)	0	4 (3%)	0,175	2 (5%)	2 (2%)	0,247

LVEDVi ml	MW±SD	41±12	40±11	0,615	37±11	40±11	0,042
LV-Masse-Index Frauen (g/m ²)	MW±SD	83±24	95±25	0,002	107±34	90±18	0,012
Anteil >95g/m ²	n (%)	15 (28%)	44 (42%)	0,118	19 (59%)	25 (34%)	0,005
Männer (g/m ²)	MW±SD	97±25	97±20	0,813	122±19	95±19	0,009
Anteil >115g/m ²	n (%)	5 (21%)	9 (18%)	0,761	3 (60%)	6 (13%)	0,035
LV Geometrie							
Normal	n (%)	34 (44%)	48 (32%)	0,040*	7 (17%)	41 (34%)	0,175*
Remodeling	n (%)	23 (30%)	55 (34%)	0,523*	10 (27%)	45 (39%)	0,242*
konzentrische Hypertrophie	n (%)	12 (16%)	38 (24%)	0,174*	18 (48%)	20 (17%)	<0,001*
exzentrische Hypertrophie	n (%)	8 (10%)	16 (10%)	1,000*	3 (8%)	13 (10%)	0,763*
Diastolische Dysfunktion	n (%)	30 (39%)	92 (59%)	0,003	33 (87%)	59 (50%)	<0,001
Grad 1	n (%)	28 (36%)	34 (22%)	0,019 [†]	12 (32%)	22 (18%)	0,113 [†]
Grad 2	n (%)	2 (3%)	52 (33%)	<0,001 [†]	17 (46%)	35 (29%)	0,112 [†]
Grad 3	n (%)	0	6 (4%)	0,194 [†]	4 (11%)	2 (2%)	0,031 [†]
Global longitudinal strain (%)	Median (IQR)	-20.4 (-21.6 bis -19.1)	-19.5 (-21.2 bis -17.8)	0,018	-17.2 (-19.7 bis -16.1)	-19.7 (-21.3 bis -18.3)	<0,001

, †: Exact Fisher Test mit Bonferroni Adjustierung: signifikant p<0,125() oder p<0,165(†)

Der GLS war insbesondere bei herzinsuffizienten RA-Patienten signifikant niedriger als bei nichtherzinsuffizienten RA-Patienten (medianer GLS -17.2% vs. -19.7%, p<0,001). Mittels ROC-Analyse konnte ein cut-off-Wert für den GLS von -18% ermittelt werden.

Ein GLS<-18% fand sich in multiplen Regressionsanalysen als signifikanter Prädiktor einer Herzinsuffizienz bei RA-Patienten. Dies bestätigte sich sowohl in der univariaten Analyse (OR: 6,5, 95%CI: 2,9-15, p<0,001) als auch in der multivariaten Analyse mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und arterieller Hypertonie (OR: 4,9, 95%CI: 2,0-12, p<0,001) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Multiple Regressionsanalyse von RA-Patienten mit Herzinsuffizienz (n=38) gegenüber RA-Patienten ohne Herzinsuffizienz (n=119) für verschiedene Krankheitsparameter in univariater Analyse sowie in multivariater Analyse mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und arterielle Hypertonie.

Parameter	Univariate Analyse		multivariate Analyse (adjustiert für Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie)*	
	RR (95%CI)	p-Wert	OR (95%CI)	p-Wert
PDA (DAS28 \geq 2,6)	3,5 (1,6-8,4)	0,003	3,4 (1,3-9,8)	0,018
RA-Dauer >10 Jahre	3,5 (1,7-6,9)	<0,001	2,6 (1,2-5,8)	0,021
HAQ >2	2,9 (1,3-6,4)	0,001	1,3 (0,4-3,5)	0,653
CRP Median >10 mg/l	2,6 (0,8-8,0)	0,097	4,8 (1,1-21)	0,037
ESR >16mm/h	6,0 (2,8-13)	<0,001	5,4 (2,1-16)	<0,001
Global Longitudinal Strain > -18%	6,5 (2,9-15)	<0,001	4,9 (2,0-12)	<0,001

*Unterschiedliche neue Regressionsmodelle wurden geschaffen und für jeden einzelnen untersuchten Rheumaparameter mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und arterieller Hypertonie berechnet.

4.6 Multiple logistische Regressionsanalyse

Um Risikofaktoren einer Herzinsuffizienz bei RA zu identifizieren, wurden multiple logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die folgenden klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten sich in der univariaten Analyse signifikant: Alter >70 Jahre (OR:7,8, 95%CI:3,8-16,3, $p<0,001$), weibliches Geschlecht (OR:2,8, 95%CI:1,2-71, $p<0,001$) und arterielle Hypertonie (OR:4,7, 95%CI:2,2-10,9, $p<0,001$). Zusätzlich konnten folgenden RA-Eigenschaften als signifikante Risikofaktoren in der univariaten Analyse ermittelt werden: aktive RA-Aktivität mit DAS28 $\geq 2,6$, RA-Dauer >10 Jahre, HAQ >2, medianer CRP-Wert der letzten 2 Jahre >10mg/l, ESR >16mm/h (Tabelle 12).

Für die multivariaten Analysen wurden die Ergebnisse verwendet, welche sich in der univariaten Analyse als signifikante Risikofaktoren qualifizierten. Für jeden einzelnen RA-Parameter wurden neue multiple Regressionsmodelle mit jeweiliger Adjustierung für die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren Alter, Geschlecht und arterieller Hypertonus errechnet (Tabelle 12). Dabei blieben folgenden RA-Eigenschaften auch nach der Risiko-Adjustierung signifikant: RA-Aktivität mit DAS28 $\geq 2,6$ (OR:3,4, 95%CI:1,3-9,8), RA-Dauer >10 Jahre (OR:2,6, 95%CI:1,2-5,8), CRP Median >10mg/l (OR:4,8, 95%CI:1,1-21) und ESR >16mm/h (OR:5,4, 95%CI:2,1-16).

Die Identifizierung der klinischen RA-Aktivität und der serologischen Entzündungsaktivität (CRP und ESR) als unabhängige Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz könnte ein wichtiger Schritt für das Verständnis dieses Krankheitsbildes sein.

5. Diskussion

In dieser Querschnittstudie an Patienten mit Rheumatoider Arthritis wurde eine überraschend hohe Prävalenz der Herzinsuffizienzen von 24% gefunden. Nach retrospektiven Datenbankanalysen hatten Wolfe et al.¹³ für RA-Patienten eine Prävalenz klinischer Herzinsuffizienz von gerade 2,3% berichtet. Dies scheint aus heutiger Sicht deutlich zu niedrig. Maradit-Kremers et al.⁶¹ berichteten aus der Mayo-Kohorte Herzinsuffizienz-Raten von 5,5% bereits bei RA-Diagnosestellung. Bei lebenslanger Nachbeobachtung dieser zum Teil älteren Kohorten wurde dann eine kumulative Herzinsuffizienz-Prävalenz von 34,8% ermittelt. In einer Autopsie-Studie⁴³ wurden bei 21% der RA-Patienten von diffuse myokardiale Veränderungen beobachtet, jedoch nur bei 12% ($p=0,002$) in der Nicht-RA-Vergleichsgruppe. In dieser Studie hatten 40% der Patienten mit Rheumatoider Arthritis eine positive Anamnese bzgl. Herzinsuffizienz und ischämischer Kardiomyopathie. Andere Studien analysierten allein die Inzidenz von Herzinsuffizienzen mit erforderlicher stationärer Aufnahme im Krankenhaus.²⁰

Der überwiegende Teil der bisherigen Studien benutzte Herzinsuffizienz-Kriterien, die auf den Framingham Kriterien basierten. Diese sind jedoch nur teilweise mit den in der vorliegenden Arbeit angewendeten ESC-Kriterien vergleichbar.

Unter strikter prospektiver Anwendung dieser Diagnostischen Guidelines wurden überwiegend diastolische Herzinsuffizienzen (HFNEF) in großer Häufigkeit (23%) nachgewiesen; eine reduzierte Ejektionsfraktion (HFREF) hatten nur wenige (1%) unserer Patienten. Dies ist bedeutsam, da die Herzinsuffizienz einen hohen Anteil an der nachgewiesenen erhöhten Mortalität von RA-Patienten ausmacht^{13, 19, 21, 61-63} und auch für rein diastolische Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion eine vierfach erhöhte Mortalität im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Herzinsuffizienz nachgewiesen ist.⁴³ Bisher haben nur wenige Studien die linksventrikuläre Struktur und Funktion bei Patienten mit RA gleichzeitig untersucht und kamen zu teilweise unterschiedlichen Ergebnissen. Einige in den letzten Jahren veröffentlichte MRT- und Echokardiografie-Studien bei RA-Patienten stimmen darin überein, dass Patienten mit RA überwiegend eine diastolische Dysfunktion mit erhaltener Ejektionsfraktion aufweisen.^{64, 65} Keine dieser Studien hat bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz die ESC-Kriterien mit prospektiver und systematischer klinischer und echokardiografischer

Erfassung der Herzinsuffizienzzeichen sowie Labortests angewendet, wie es in der vorliegenden Studie erfolgte. Gerade die Diagnostik diastolischer Herzinsuffizienzen basiert gemäß Paulus-Kriterien jedoch entscheidend auf echokardiographischen Funktionsuntersuchungen und kombinierten (NT-pro)BNP-Bestimmungen.

Unsere Daten zeigen, dass eine Belastungsdyspnoe als ein mögliches typisches Symptom einer Herzinsuffizienz ein verbreitetes Problem in der RA-Population ist (44% vs. 19% in der Kontrollgruppe). Durch die Anwendung von NT-proBNP-Tests und echokardiographische Analyse konnte jedoch bei mehr als der Hälfte der RA-Patienten mit angegebener Belastungsdyspnoe eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen und anderen Ursachen zugeordnet werden. Dies allein zeigt den limitierten prädiktiven Wert einer auf vorwiegend klinischen Symptomen basierenden Herzinsuffizienzdiagnostik. Dennoch ist der verbleibende Anteil an herzinsuffizienten RA-Patienten noch höher als bisher für RA-Patienten berichtet und vor allem signifikant höher als in einer in Alter- und Geschlechtsverteilung vergleichbaren Kontrollgruppe.

Insbesondere die arterielle Hypertonie zeigte sich als ein signifikanter Risikofaktor für die Herzinsuffizienz in unserer Studie. Der Anteil arterieller Hypertonie war in der RA-Kohorte sehr hoch (59% vs. 40% der Kontrollgruppe) und noch einmal deutlich höher bei RA-Patienten mit nachgewiesener Herzinsuffizienz (84%). Die bislang publizierten Prävalenzdaten arterieller Hypertonie bei RA reichen von 16%⁶⁵ über 44%²⁰ und 51%⁶⁶ bis hin 65%⁶⁷, was die Vergleichbarkeit solcher Kohorten deutlich erschwert. Die von uns angewandten Diagnosekriterien, welche entweder vorhandene antihypertensive Medikation oder zwei verschiedene pathologische Ruheblutdruckmessungen in zeitlichem Abstand umfassten, machen unsere Ergebnisse methodisch vergleichbar mit den höheren der bislang publizierten Prävalenzdaten.

Die bei unseren herzinsuffizienten RA-Patienten und Kontrollen vermehrt nachgewiesene konzentrische Hypertrophie ist ein typischer Befund für Personen mit langjähriger arterieller Hypertonie. So wies fast die Hälfte der herzinsuffizienten RA-Patienten in dieser Studie eine konzentrische Hypertrophie auf. Im Gegensatz dazu war der Anteil der konzentrischen Hypertrophien bei RA-Patienten ohne Herzinsuffizienz mit dem der Kontrollgruppe identisch (16% vs. 17%), was einen engen

Zusammenhang zwischen überrepräsentierter arterieller Hypertonie, konzentrischer Hypertrophie und diastolischer Herzinsuffizienz suggeriert. Darüber hinaus wurde in der Strain Bildgebung durch zweidimensionale Speckle-Tracking-Echokardiografie eine signifikante Verschlechterung des *Global Longitudinal Strain* bei RA-Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz nachgewiesen. Das Endokard ist besonders anfällig für die schädliche Wirkung der interstitiellen Fibrose und die GLS Messung zeigt eine pathologische Longitudinalfunktion auf subendokardialer Stufe in einem Frühstadium. Dieses Ergebnis stützt in Ergänzung mit den konventionellen echokardiografischen Befunden die Hypothese einer vorwiegend subendokardial beginnenden Fibrosierung als Merkmal einer diastolischen Herzinsuffizienz bei der Rheumatoiden Arthritis. Einige Studien demonstrierten bislang für Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, arterielle Hypertonie und KHK, dass diese auf unterschiedliche Weise zu einer linksventrikulären interstitiellen Fibrosierung führen⁶⁸. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas wurde der fibrotische Prozess des linken Ventrikels mit metabolischen, inflammatorischen und hormonellen Veränderungen in Verbindung gebracht (z.B. Insulinresistenz und Hyperinsulinismus).⁶⁹ Dies führt zur Abnahme der Glukoseutilisation, erhöhter Metabolisierung freier Fettsäuren, nachfolgender perivaskulärer Fibrose und vermehrter Kollagenablagerung im linken Ventrikel.⁶⁹ Die linksventrikuläre interstitielle Fibrose bei Patienten mit arterieller Hypertonie wurde mit mikrovaskulären Veränderungen, linksventrikulärer Hypertrophie und Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in Zusammenhang gebracht.⁷⁰ Interessanterweise ist bei diesen Komorbiditäten meist die subendokardiale Schicht des linken Ventrikels von den erwähnten fibrotischen Veränderungen betroffen, mit konsekutiver longitudinaler systolischer und diastolischer Dysfunktion.⁶⁸ Folglich lassen sich durch die Anwesenheit vieler dieser Komorbiditäten auch die subendokardialen Veränderungen des linken Ventrikels bei RA-Patienten erklären.

In dieser Arbeit erwiesen sich Parameter der RA-Aktivität (DAS28) und Entzündungsaktivität (ESR, CRP) als signifikante unabhängige Risikofaktoren der Herzinsuffizienz, auch nach Adjustierung für die Hauptrisikofaktoren arterielle Hypertonie, Alter und Geschlecht. Bislang war unklar, ob die überrepräsentierten traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas allein das deutlich erhöhte kardiovaskuläre Risiko der RA-Patienten begründen. Von einigen Autoren wurde chronisch erhöhter

Entzündungsaktivität bzw. erhöhten proinflammatorischen Zytokinen eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung des erhöhten kardiovaskulären Risikos und auch der Myokardveränderungen bei RA unterstellt.^{24, 64} Denn zum einen spielt die Inflammation bereits bei den verschiedenen Stadien der Atherogenese eine entscheidende Rolle, zum anderen verstärkt sie etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren.⁷¹ Nicht zuletzt wurde deshalb empfohlen, den kardiovaskulären Risiko-Score beim Vorhandensein einer Rheumatoiden Arthritis als chronisch-entzündlicher Erkrankung zusätzlich mit 1,5 zu multiplizieren.¹⁰

Unsere Ergebnisse unterstützen die Hypothese einer zusätzlichen Bedeutung chronischer Entzündung für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko, in dem sie belegen, dass eine anhaltend aktive und funktionell destruktive Rheumatoide Arthritis mit DAS28>2,6 (OR:3,4(1.3-9.8), p=0,02), CRP >10 mg/dl (OR:4,8, p=0,04), ESR >16mm (OR:5,4, p=0,001) oder HAQ>2 (RR:2,9, p<0,001) mehr als eine RA in Remission und mit guten Funktionsscore selbst ein unabhängiger Risikofaktor für eine diastolische Herzinsuffizienz ist. Moderate und hohe RA-Aktivität (DAS28>3,2) ist mit einem noch höheren Risiko einer Herzinsuffizienz (RR:5,8, p<0,001) verglichen mit alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpersonen verbunden. Diese Ergebnisse geben der aktuellen Strategie, konsequent eine Remission oder allenfalls niedrige Restaktivität anzustreben, zusätzliche Bedeutung. Ferner wird die Notwendigkeit belegt, bei RA-Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren konsequent mitzubehandeln, um das Risiko einer Herzinsuffizienz zu vermindern.

Der Einfluss von biologischen und nicht-biologischen DMARDS auf die Herzinsuffizienz ist vielfach untersucht worden.^{10, 20, 72} Während jede Herzinsuffizienz mit einer messbaren Erhöhung von TNF- α einhergeht, konnten TNF- α -Antagonisten keinen Nutzen bei der Herzinsuffizienztherapie nachweisen und führten in einigen Fällen zur Verschlechterung einer vorhandenen schweren Herzinsuffizienz.^{20, 72} Dies begründet aktuelle Kontraindikationen von TNF α -Antagonisten bei Herzinsuffizienz >NYHA 2. Eine jüngere Studie konnte jedoch nachweisen, dass eine laufende Therapie mit TNF- α -Antagonisten im Vergleich zu nicht-biologischen DMARD nicht zu erhöhter Inzidenz von Herzinsuffizienzen mit stationärer Behandlungspflichtigkeit führt.²⁰ Obwohl die Fallzahl unserer Studienkohorte klein ist, unterstützen unsere Daten die Annahme, dass TNF α -Antagonisten die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei

Patienten mit Rheumatoider Arthritis nicht steigern. Wir ermittelten den gleichen Anteil an Herzinsuffizienzen in allen Behandlungsgruppen und sahen trotz teilweise lang vorbestehender Anti-TNF α -Therapie auch keine morphologischen Unterschiede in der Echokardiographie im Vergleich mit den anderen Therapiegruppen.

Die Ergebnisse unserer Studie belegen die Notwendigkeit einer konsequenten Frühdiagnostik der RA-Patienten bezüglich vorhandener diastolischer Herzinsuffizienz und lassen Rückschlüsse auf ein sinnvolles diagnostisches Vorgehen zu. Leitsymptome der Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe sollten gezielt und regelmäßig erfragt, ernst genommen und klinische Zeichen genau beachtet werden. Wegen der fehlenden Spezifität der Symptome erscheinen uns zusätzliche regelmäßige Bestimmungen von BNP oder NT-proBNP bei der Routinebetreuung von RA-Patienten unverzichtbar. Wenn hierbei auffällige Befunde ermittelt werden, sollte die Durchführung einer Echokardiografie folgen, welche insbesondere auf die Erfassung einer diastolischen Dysfunktion ausgerichtet sein muss. Der hohe Anteil der diastolischen Herzinsuffizienz an kardialer Mortalität sollte eine Unterbewertung dieser häufigen Form der Herzinsuffizienz verhindern und Anlass zur rechtzeitigen medikamentösen Therapie u.a. mit ACE-Hemmern oder β -Blockern sein.

6. Limitierung

Unsere Studie beruht auf Daten einer monozentrischen Studie mit einer limitierten Anzahl von Patienten. Ferner werden aktuell nur Querschnittsdaten ohne follow-up Ergebnisse dargestellt. Somit fehlen Informationen bzgl. inzidenter Herzinsuffizienzen und inzidenter kardiovaskulärer Komorbiditäten. Durch das prospektive Studiendesign, die strikte Anlehnung an die Herzinsuffizienz-Guidelines und ausgedehnte Differentialdiagnostik, zeigen die Ergebnisse dennoch überraschende und klinisch relevante Einsichten in echokardiografische Strukturen und die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei RA-Patienten. Die Kontrollpersonen wurden ohne Kenntnis vorheriger Krankheitsanamnese rekrutiert, waren oder sind alle beruflich in einem Angestelltenverhältnis. Somit fehlen in dieser Gruppe Personen mit langjähriger schwerer körperlicher Arbeit in Fabriken, Straßenbau oder Landwirtschaft. Die RA-Patienten repräsentieren dagegen sämtliche Bevölkerungsschichten und damit verbundene Risikofaktoren.

Bei der Bestimmung der Krankheitsaktivität wie auch den meisten Parametern bzgl. der Entzündungsaktivität muss natürlich der Querschnittscharakter dieser Parameter in Betracht gezogen werden. Dennoch konnten wir kaum Unterschiede in den Ergebnissen finden, wenn die CRP-Querschnittswerte vom Studientag mit zusätzlich analysierten CRP-Werten der RA-Patienten aus den vorangegangenen 24 Monaten verglichen wurden. Unsere RA-Patienten mit persistierend niedriger oder moderater Krankheitsaktivität bleiben üblicherweise längere Zeit auf dieser Aktivitätsstufe, da eine konsequente zielgerichtete Therapie in allen anderen Fällen üblicherweise zu einer frühen Remission führt, welche folgend konsequent erhalten wird.

Patienten mit einer stationär behandlungspflichtigen Herzinsuffizienz NYHA IV sowie mit stationär behandlungspflichtigen Komorbiditäten sind in dieser Studie nicht abgebildet, da sowohl RA-Patienten als auch Kontrollgruppe ambulant rekrutiert wurden.

Während der laufenden Studienphase wurde die von uns verwendete Version der Diagnostischen Guidelines aus 2008 (Abbildung 15) von der ESC überarbeitet und 2012 neue Guidelines veröffentlicht. In einer Subanalyse (Daten nicht dargestellt) haben wir beide Guidelines parallel angewendet und zum Teil erhebliche Verzerrungen

nachgewiesen. Um das ursprüngliche Studiendesign fortzuführen und nicht Patienten durch bei uns fehlende, inzwischen neu in die Guidelines aufgenommene Parameter von der Auswertung ausschließen zu müssen, erfolgten letztlich alle Auswertungen auf der Basis der ESC 2008 Guidelines.

7. Zusammenfassung

Die Rheumatoide Arthritis ist mit einer überraschend hohen Prävalenz vorwiegend diastolischer Herzinsuffizienz bei fast einem Viertel der RA-Patienten assoziiert. Die Entdeckung eines eingeschränkten GLS als Prädiktor solcher diastolischer Herzinsuffizienz beweist den möglichen Wert des Speckle-Tracking-Imaging als diagnostischem Werkzeug bei RA-Patienten. Unsere Ergebnisse unterstreichen die wichtige Rolle der arteriellen Hypertonie, konzentrischer Hypertrophie und subendokardialer fibrotischen Veränderungen bei der Ausprägung der diastolischen Herzinsuffizienz auch bei der Rheumatoide Arthritis. Die Bestätigung persistierender RA-Aktivität ($DAS28 > 2,6$) und hoher serologischer Entzündungsaktivität (CRP, ESR) als wichtige Risikofaktoren der Herzinsuffizienz, unabhängig davon, ob biologische oder nicht- biologische DMARD benutzt wurden und jenseits der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, weibliches Geschlecht, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2, gibt wichtige Impulse für das Verständnis der Pathogenese kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität nicht nur bei Rheumatoider Arthritis.

Für die Früherkennung der Herzinsuffizienz bei der Rheumatoiden Arthritis sollten neben der Aufmerksamkeit für klinische Herzinsuffizienzsymptome bei symptomatischen Patienten eine regelmäßige NT-proBNP-Messung erfolgen. Bei positivem BNP/NT-proBNP sollte konsequent eine echokardiografische Diagnostik mit Blick auf Marker einer diastolischen Dysfunktion erfolgen und konsequent behandelt werden.

8. Literatur

1. Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe HH. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989;79:33-44.
2. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1175-83.
3. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:611-6.
4. Young A, Dixey J, Cox N, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:603-11.
5. Bartels CM, Bell CL, Shinki K, Rosenthal A, Bridges AJ. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United State veterans over 20 years. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1670-5.
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;62:722-7.
7. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:279-83.
8. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
9. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1473-82.
10. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009.
11. Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum* 2005;52:3039-44.
12. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K, KOSTET HDANDEG. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989;76:71-7.
13. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.

14. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52:412-20.
15. Schmermund A, Mohlenkamp S, Stang A, et al. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. *Am Heart J* 2002;144:212-8.
16. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
17. Giles JT, Malayeri AA, Fernandes V, et al. Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2010;62:940-51.
18. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305-11.
19. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011;70:8-14.
20. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol* 2011;38:1601-6.
21. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:60-7.
22. Giles JT, Fernandes V, Lima JA, Bathon JM. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:195-207.
23. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
24. Solomon DH, Rassen JA, Kuriya B, et al. Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1813-8.
25. Dibbs ZI, Diwan A, Nemoto S, et al. Targeted overexpression of transmembrane tumor necrosis factor provokes a concentric cardiac hypertrophic phenotype. *Circulation* 2003;108:1002-8.
26. Hogue M, Mandi Y, Csanady M, Sepp R, Buzas K. Comparison of circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:249-51.
27. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Tumor necrosis factor-alpha and mortality in heart failure: a community study. *Circulation* 2008;118:625-31.

28. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
29. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;103:1044-7.
30. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail* 2002;4:559-61.
31. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
32. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007;167:1752-9.
33. Mustonen J, Laakso M, Hirvonen T, et al. Abnormalities in left ventricular diastolic function in male patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993;23:246-53.
34. Corrao S, Salli L, Arnone S, Scaglione R, Pinto A, Licata G. Echo-Doppler left ventricular filling abnormalities in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1996;26:293-7.
35. Wislowska M, Jaszczyk B, Kochmanski M, Sypula S, Sztechman M. Diastolic heart function in RA patients. *Rheumatol Int* 2008;28:513-9.
36. Montecucco C, Gobbi G, Perlini S, et al. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:407-12.
37. Wislowska M. Successful treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome in a pregnant woman. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:261.
38. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation By echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:227-9.
39. Cindas A, Gokce-Kutsal Y, Tokgozoglu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31:22-6.
40. Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22:84-8.
41. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:231-8.

42. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750-7.
43. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2013;42:131-5.
44. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. 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. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
45. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. 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 Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012.
46. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:2569-81.
47. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.
48. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
49. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. 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 erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68:954-60.
50. Lautenschlager J, Mau W, Kohlmann T, et al. [Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire]. *Z Rheumatol* 1997;56:144-55.
51. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
52. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ* 1968;56:1-188.
53. Mitchell A. [Aims and tasks of the "Deutsche Hochdruckliga"]. *Herz* 2012;37:754-5.
54. Eknoyan G LN. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter* 2013;Suppl. 2013:1-150.

55. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-S10.
56. Mueller-Lenke N, Rudez J, Staub D, et al. Use of chest radiography in the emergency diagnosis of acute congestive heart failure. *Heart* 2006;92:695-6.
57. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-93.
58. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. 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 Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
59. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. 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 Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2005;18:1440-63.
60. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. 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;28:2539-50.
61. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.
62. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
63. Goodson N, Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis* 2002;61:955-6.
64. Rudominer RL, Roman MJ, Devereux RB, et al. Independent association of rheumatoid arthritis with increased left ventricular mass but not with reduced ejection fraction. *Arthritis Rheum* 2009;60:22-9.
65. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
66. Mavrogeni S, Karabela G, Stavropoulos E, et al. Imaging patterns of heart failure in rheumatoid arthritis evaluated by cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2013;168:4333-5.

67. Garza-Garcia C, Rocio SS, Orea-Tejeda A, et al. Risk factors for asymptomatic ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *ISRN Cardiol* 2013;2013:635439.
68. Myasoedova E, Davis JM, 3rd, Crowson CS, et al. Brief report: rheumatoid arthritis is associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2013;65:1713-8.
69. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:351-69; quiz 453-5.
70. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes relevance to incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:283-93.
71. Zhong J, Basu R, Guo D, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation* 2010;122:717-28, 18 p following 28.
72. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
73. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
74. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90:644-5.
75. Villeneuve E, Nam J, Emery P. 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2010;50:481-3.
76. Kohlmann T, Raspe H. [Hannover Functional Questionnaire in ambulatory diagnosis of functional disability caused by backache]. *Rehabilitation (Stuttg)* 1996;35:I-VIII.

9. Anhang

Abbildung 14: Risikoscore zur Ermittlung des 10-Jahres-Risikos einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko⁷³. (Cholesterin in mmol/l; HDL in mmol/l; systolischer Blutdruck in mmHg)

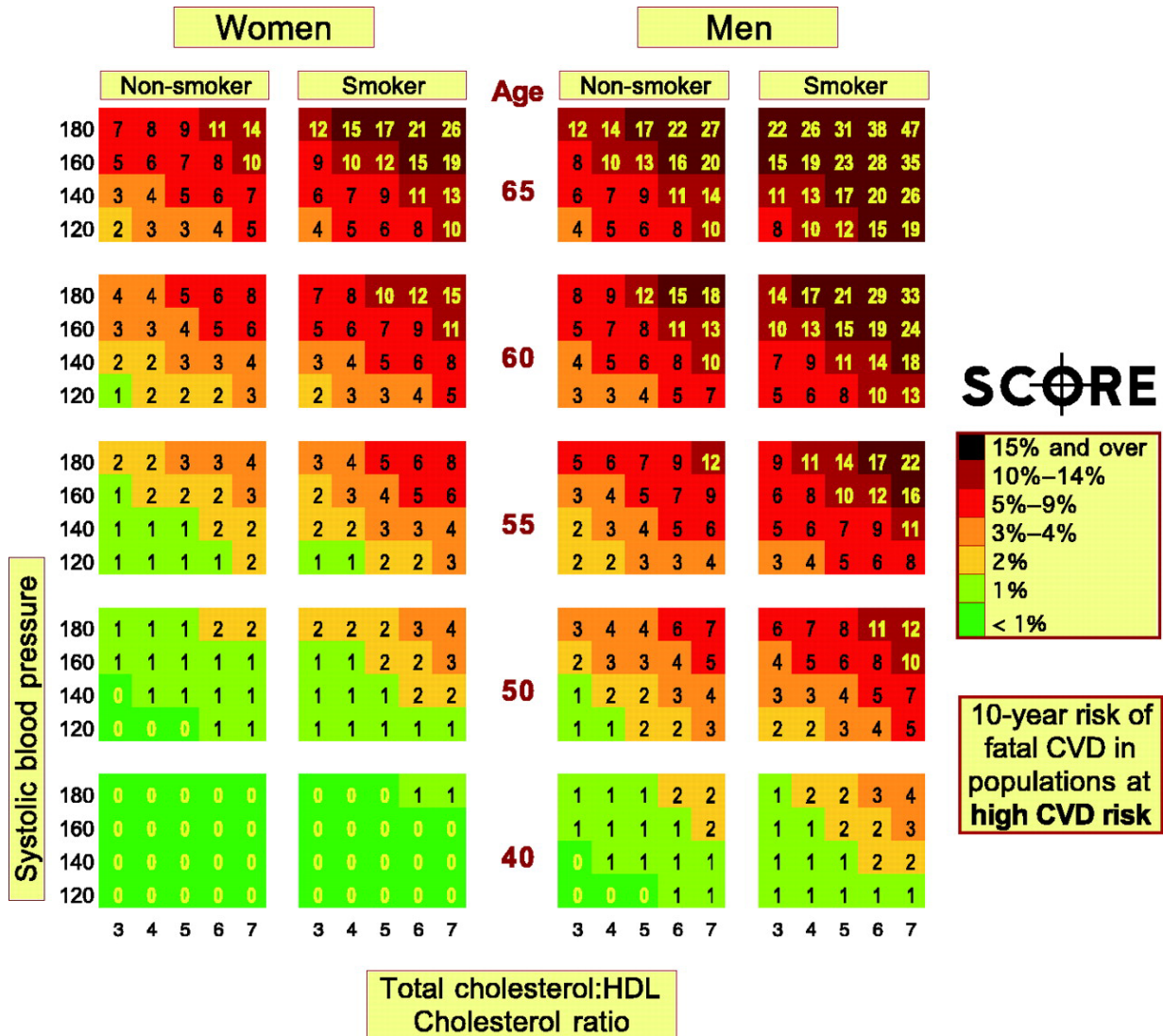


Tabelle 13: New York Heart Association, Stadien der Herzinsuffizienz ⁷⁴

NYHA-Stadium	Klinik
I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastung
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 14: Die ACR-EULAR-Kriterien 2010 für die Diagnose der Rheumatoiden Arthritis ⁷⁵

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

Symptombdauer	
<6 Wochen	0
≥6 Wochen	1

Summe der Kategorien A-D müssen ≥6/10 sein um eine RA zu diagnostizieren

Abbildung 15: Diagramm zur Diagnose einer Herzinsuffizienz mit BNP/NT-proBNP bei unbehandelten Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz, ESC 2008.⁴⁴

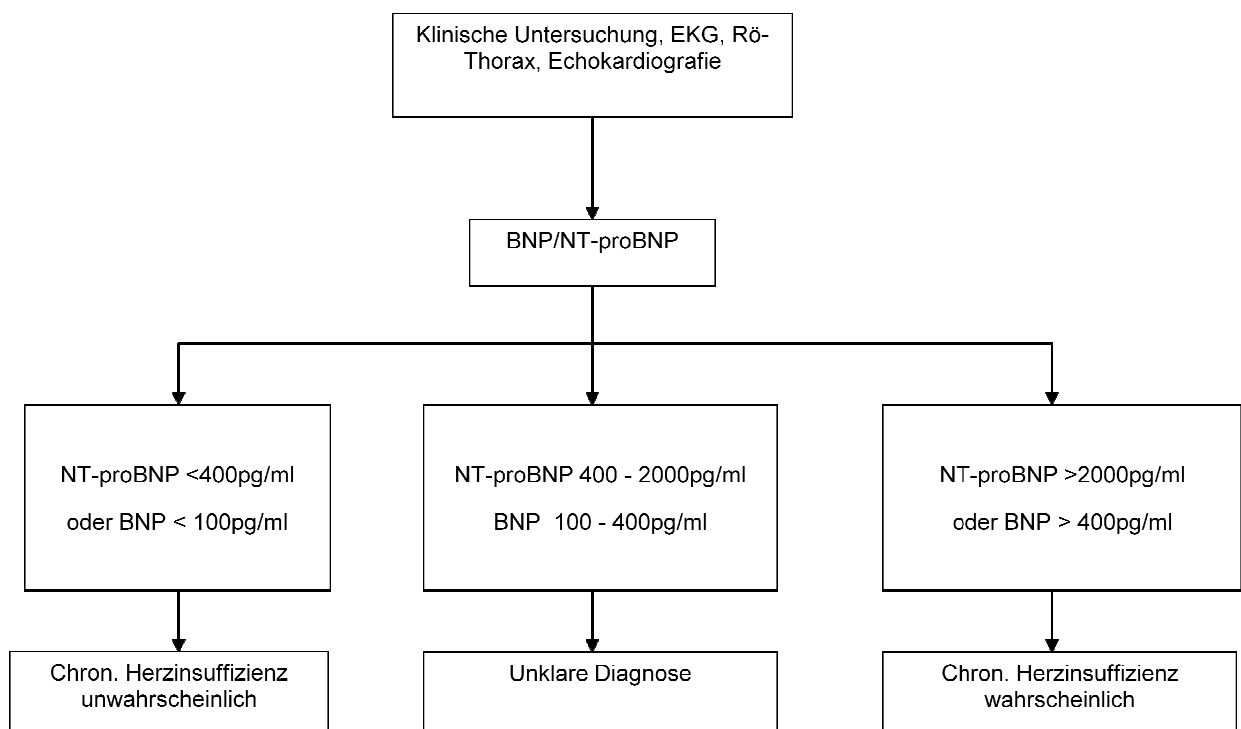


Abbildung 16: Strain Imaging Echokardiographie mit Speckle Tracking im Vierkammerblick. RA-Patient mit normaler LV-EF 73%, normaler Globaler Longitudinal Strain von -24.8%, normaler diastolischer Funktion und NT-proBNP < 220 pg/ml. Keine Zeichen der Herzinsuffizienz

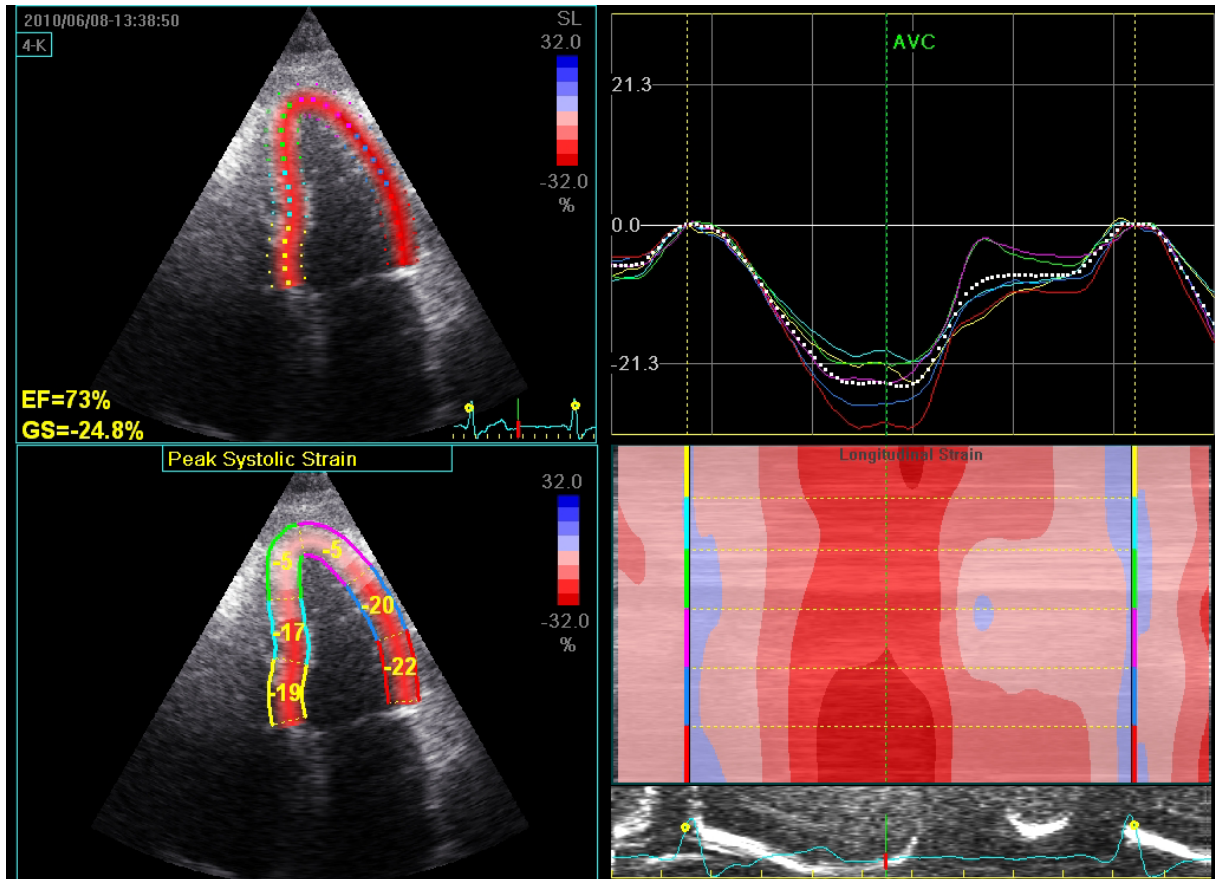


Abbildung 17: Strain Imaging Echokardiographie mit Speckle Tracking in der langen Achse des Dreikammerblicks. RA-Patient mit normaler LV-EF 62%, beeinträchtigttem Global Longitudinal Strain von -17.2%. Sichere Diagnose einer HFNEF mit $E/E' = 12$ und NT-proBNP = 661 pg/ml

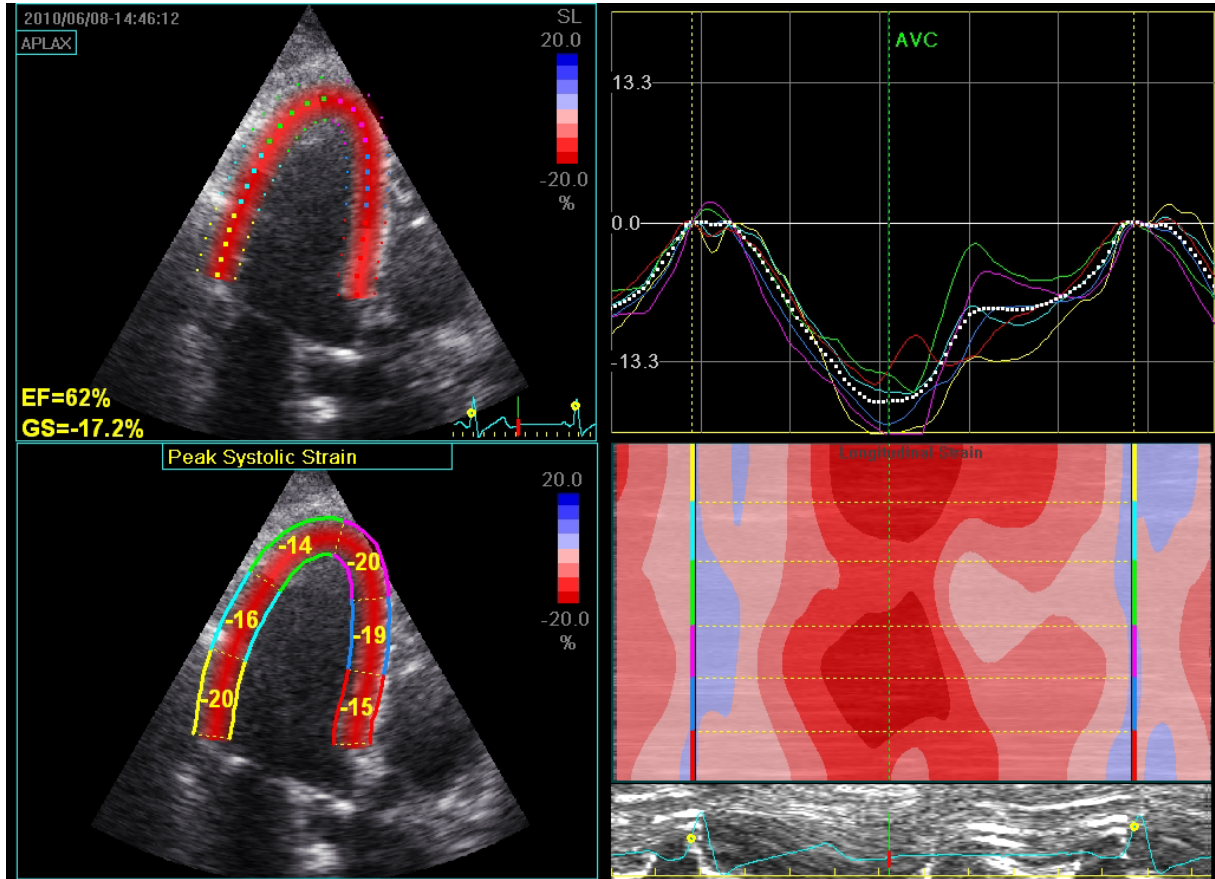


Tabelle 15: Verwendeter Patientenfragebogen zur Erfassung und Bewertung individueller kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten

DATUM: _____ Initialen (V/N) ____/____ Geb.jahrgang: _____ Bitte zutreffendes ankreuzen.			
1.	Ist von Ihren Eltern jemand jünger als 65 Jahre an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall verstorben?	Nein	Ja
	Sind Sie aktueller Raucher?	Nein	Ja
	Wie viele Jahre rauchen Sie? ca. _____		
	Wie viele Zigaretten durchschnittlich am Tag? _____		
	Ist bei Ihnen vom Arzt die Diagnose eines Bluthochdrucks gestellt worden oder nahmen Sie früher oder jetzt blutdrucksenkende Tabletten?		
	Nehmen Sie Cholesterinsenkende Tabletten?	Nein	Ja
	Ist bei Ihnen eine Zuckerkrankheit/Diabetes mellitus festgestellt worden oder nehmen Sie Blutzuckersenkende Tabletten oder Insulin?	Nein	Ja
	Hatten Sie bisher einen von einem Arzt festgestellten:	Nein	Ja
Schlaganfall oder	Nein	Ja
	...eine kurzzeitige Hirndurchblutungsstörung?	Nein	Ja
	Ist bei Ihnen vom Arzt eine Durchblutungsstörung der Beine festgestellt worden?	Nein	Ja
	Ist bei Ihnen bereits vom Arzt die Diagnose eines Herzinfarktes gestellt worden?	Nein	Ja

	Haben Sie jemals einen Schmerz oder ein Druckgefühl in Ihrer Brust verspürt?	Nein	Ja
	<i>bei Nein (Bitte weiter mit Frage 3)</i>		
2.	Können Sie bitte auf die Stelle des Schmerzes oder Druckes zeigen?		
	oberes-mittleres Brustbein	Nein	Ja
	unteres Brustbein	Nein	Ja
	linke Thoraxhälfte	Nein	Ja
	linker Arm	Nein	Ja
	woanders	Nein	Ja
3.	Treten Beschwerden im Brustraum bei schnellem Gehen oder bergan Gehen auf?	Nein	Ja
	Treten diese Beschwerden bei ruhigem Laufen auf ebener Erde auf?	Nein	Ja
	Was tun Sie, wenn die Beschwerden beim Laufen auftreten?		
	Weiterlaufen	Nein	Ja
	Verlangsamen oder Anhalten	Nein	Ja
	Wenn Sie still stehen bleiben, was passiert mit den Beschwerden?	Nein	Ja
	Verschwinden	Nein	Ja
	Bleiben	Nein	Ja
	Wie schnell verschwinden die Beschwerden?		
in mehr als 10 Minuten	Nein	Ja

	... in 10 Minuten oder weniger	Nein	Ja
4.	Fühlen Sie die Beschwerden auch an einer anderen Stelle?	Nein	Ja
	Haben Sie jemals einen starken Brustschmerz verspürt, der eine halbe Stunde oder länger anhielt?	Nein	Ja
5.	Bekommen Sie beim Laufen Schmerzen in Ihren Beinen?	Nein	Ja
	Beginnt der Schmerz jemals im Sitzen oder Stillstehen?	Nein	Ja
	In welchem Teil des Beines trat der Schmerz auf?		
	Der Schmerz umfasste die Oberschenkel	Nein	Ja
	Der Schmerz umfasst <u>nicht</u> die Oberschenkel	Nein	Ja
	Treten die Beschwerden beim:		
	... schnellem Gehen oder	Nein	Ja
	... bergan Gehen auf?	Nein	Ja
	Treten die Beschwerden bei ruhigem Laufen auf ebener Erde auf?	Nein	Ja
	Verschwindet der Schmerz während Sie laufen?	Nein	Ja
6.	Was tun Sie, wenn die Beschwerden beim Laufen auftreten?		
	Weiterlaufen	Nein	Ja
	Verlangsamen oder Anhalten	Nein	Ja
	Wenn Sie still stehen bleiben, was passiert mit den Beschwerden?		
	...verschwinden	Nein	Ja
bleiben	Nein	Ja
	Wie schnell verschwinden die Beschwerden?		

 in mehr als 10 Minuten/	Nein	Ja
	...in 10 Minuten oder weniger	Nein	Ja
7.	Verspüren Sie Luftnot bei Belastung/Laufen/Treppensteigen?	Nein	Ja
	Erst bei größerer Belastung (Treppensteigen)	Nein	Ja
	Bereits bei geringer Belastung (wenige Stufen, Gehen auf ebener Erde)	Nein	Ja
	Bereits in Ruhe.	Nein	Ja
	Nachts beim flachen Liegen.	Nein	Ja
8.	Müssen Sie nachts aufstehen zum Wasser lassen?	Nein	Ja
	Haben Sie öfter geschwollene Knöchel oder Unterschenkel?	Nein	Ja
	Über den gesamten Tag	Nein	Ja
	Nur abends nach langem Laufen.	Nein	Ja
9.	Wurde bei Ihnen eine chronische Lungenkrankheit festgestellt? (COPD, Asthma bronchiale, Lungenfibrose) - Zutreffendes bitte kennzeichnen	Nein	Ja
10.	Leiden Sie an einem Schlaf-Apnoe-Syndrom	Nein	Ja
11.	Wie groß sind Sie? _____cm	Nein	Ja
12.	Wie viel wiegen Sie? _____kg	Nein	Ja

Tabelle 16: HAQ – Health Assessment Questionnaire⁵¹

	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 ins 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 alle Hilfsmittel an, die Sie üblicherweise für diese Tätigkeit benutzen:				
Erhöhter Toilettensitz			Geräte mit langen Stielen 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 17: FFbH (Funktionsfragebogen Hannover)⁷⁶

	Ja = 2 Pkt.	mit Mühe = 1Pkt.	Nein o. mit fremder Hilfe = 0 Pkt.
1. Können Sie Brot streichen?			
2. Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?			
3. Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte?)			
4. Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?			
5. Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder			

	Schrank zu holen?			
6.	Können Sie einen mind. 10kg schweren Gegenstand (z.B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter tragen?			
7.	Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?			
8.	Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?			
9.	Können Sie sich über dem Waschbecken die Haare waschen?			
10.	Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?			
11.	Können Sie 30min ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange)?			
12.	Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?			
13.	Können Sie Sie Strümpfe an- und ausziehen?			
14.	Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?			
15.	Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten			

	Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?			
16.	Können Sie sich einen Wintermantel an – und ausziehen?			
17.	Können Sie ca. 100m schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?			
18.	Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn, usw.) benutzen?			

Berechnung FFbH: Funktionskapazität in %=(Punktex100)/(2xZahl gültiger Antworten)

10. Lebenslauf

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

11. Publikationsliste

Kongress-Poster/Abstracts

1. DGRH Jahreskongress, Hamburg 2010

Symptomatische Herzinsuffizienz und NT-proBNP-Werte bei Rheumatoider Arthritis mit und ohne Anti-TNF α -Therapie - Querschnittsuntersuchung in einer unselektierten konsekutiven RA-Kohorte.

Gottwald M, Lange R, Zaenker M et al. Z Rheumatol 2010; 69 Suppl 1:ABS155

2. ACR Annual Meeting, Atlanta 2010

Symptomatic Heart Failure, NT-proBNP levels, and Diastolic Dysfunction in RA patients with and without anti-TNF α therapy.

Gottwald M, Ridjab D, Zaenker M et al. Arthritis Rheum 2010; Vol 62 (Suppl): 1937

3. ACR Annual Meeting, Chicago 2011

Diastolic heart failure in RA correlates with reduction in global longitudinal strain and occurs independently from anti-TNF α -therapy.

Ridjab DA, **Gottwald M**, Butter C, Zaenker M et al. Arthritis Rheum 2011; 63 (S10):1155

4. EULAR Annual European Congress, Berlin 2012

Increased rate of diastolic heart failure in rheumatoid arthritis correlates with systemic inflammation and persistent disease activity, independent from treatment strategy.

Gottwald, M, Schau T, Zaenker M et al. Ann Rheum Dis 2012;71(S3):176

5. EULAR Annual European Congress, Berlin 2012

Increased risk of diastolic heart failure in rheumatoid arthritis – what should we screen for ?

Schau T, **Gottwald M**, Zaenker M et al. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):352

6. EULAR Annual European Congress, Paris 2014

Prevalence of heart failure in rheumatoid arthritis is doubled in remission yet quadrupled in active disease.

Schau T, **Gottwald M**, Butter C, Zaenker M.

Ann Rheum Dis 2014;73 (Suppl 2) DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3746

7. DGRH Jahrestagung, Düsseldorf 2014

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei RA ist verdoppelt in Remission, aber vervierfacht bei persistierender Aktivität.

Schau T, **Gottwald M**, Butter C, Zaenker M.

Oral Presentations/Kurzvorträge:

1. EULAR Annual European Congress, Rome 2010

Symptomatic Heart Failure and NT-proBNP levels of RA-patients with and without anti-TNFa therapy.

Gottwald M, Bielecke C, Zaenker M et al. Ann Rheum Dis 2010; S I:2506

2. ESC Congress, Paris 2011

Diastolic heart failure in RA correlates with reduction in global longitudinal strain. A study with tissue doppler, strain imaging, and NT- pro-BNP measurement in patients with rheumatoid arthritis

Ridjab DA, **Gottwald M**, Zaenker M, Butter C et al. Eur. Heart J 2011; 32 (S): 636-637

3. ACR Annual Meeting, Boston 2014

Disease Remission Reduces Risk of Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients Independent of Treatment Strategy

Schau T, **Gottwald M**, Butter C, Zaenker M

Vollpublikationen:

Increased prevalence and premature occurrence of diastolic heart failure in RA patients are associated with persistent disease activity

Schau T, **Gottwald M**, Butter C, Zaenker M et al.

eingereicht *Rheumatology* (Oxford)

derzeit im Review

12. Danksagung

Meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Christian Butter, Chefarzt der Kardiologischen Abteilung des Herzzentrums Brandenburg danke ich für die Vergabe des Themas, die Betreuung und das in mich gesetzte Vertrauen.

Herrn Dr. med. Michael Zänker, Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin/Rheumatologie/Nephrologie des Immanuel Klinikums Bernau, danke ich für die Betreuung der Forschungsarbeit, die konstruktive Hilfestellung und die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Dr. med. Thomas Schau, Oberarzt der Kardiologischen Abteilung des Herzzentrums Brandenburg danke ich für die Betreuung der Forschungsarbeit und die Unterstützung bei der Einordnung und Wertung der Ergebnisse.

Frau Katrin Behring, Rheumatologische Fachassistentin und Study Nurse in der Ambulanz des Regionalen Kooperativen Rheumazentrums Nord-Brandenburg in Bernau danke ich für die große Unterstützung bei Durchführung der Untersuchungen und Zusammentragung der Ergebnisse.

Meiner Frau Antje und meiner Tochter Anna Lena danke ich für das Verständnis und die bedingungslose Unterstützung

Michael Gottwald

Wandlitz im Dezember 2014

13. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Michael Gottwald, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Prävalenz und Risikofaktoren systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter Berücksichtigung von Krankheitsschwere und Therapieform“

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) 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/der Betreuer/in, 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.“

09.12.2014

Michael Gottwald