

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Ertl

**Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei
Patienten mit Erkrankungen aus dem
rheumatischen Formenkreis**

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Stefanie Bouma
aus Ottobeuren
Würzburg, November 2011

Referentin: Prof. Dr. med. Christiane E. Angermann

Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: ~~FREI~~ ~~GE~~ ~~FG~~

Die Promovendin ist Ärztin

INHALT

1. Einleitung	1
1.1 Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (RE)	3
1.2 RE, Rheumatoide Arthritis und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	6
1.3 Kardiale Diagnostik.....	9
1.3.1 Nicht-invasive Diagnostik	9
1.3.2 Invasive Diagnostik	14
1.4 Fragestellung	14
2. Patienten und Methode	16
2.1 Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.2 Studienablauf.....	17
2.2.1 Screening	18
2.2.2 Baseline	20
2.2.3 Verlaufsuntersuchung	23
2.3 Lebensqualität	23
2.4 Routinelabor	24
2.5 Datenanalyse.....	24
3. Ergebnisse	27
3.1 Patientencharakteristika	27
3.1.1 Baseline-Charakteristika	27
3.1.2 Körperliche Untersuchung.....	30
3.1.3 Medikamente.....	32
3.1.4 Labor	35
3.1.5 Elektrokardiogramm	37
3.1.6 Echokardiographie	39
3.2 Gruppenvergleich: Patienten mit vs. ohne RE.....	41
3.3 Gruppenvergleich: Screening- vs. Baseline-Patienten	43
3.3.1 Subgruppe: Patienten mit RE (n=729)	43
3.3.2 Subgruppe: Medikation bei Patienten mit RE	45
3.3.3 Subgruppe: Patienten ohne RE (n = 54).....	46

Inhalt

3.4	Logistische Regression	46
3.4.1	Univariable Analysen.....	46
3.4.2	Multivariable Analysen	47
3.5	Diagnostische Genauigkeit.....	51
3.6	Baseline-Patienten-Kollektiv	52
4.	Diskussion	58
4.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit RE	59
4.2	Wertigkeit der Screening-Parameter	63
4.3	Potential und Limitation möglicher Screening-Parameter	65
5.	Zusammenfassung.....	68
6.	Literaturverzeichnis	71
7.	Abbildungsverzeichnis	83
8.	Tabellenverzeichnis.....	84
9.	Anhang A.....	I
10.	Anhang B.....	XIV
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1. EINLEITUNG

Über 1% aller Menschen leiden an Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (RE). RE zeichnen sich neben typischen Gelenkbeteiligungen vor allem durch eine chronische und systemische Entzündung aus, die die Lebenserwartung dieser Patienten begrenzt¹⁻³. Vor allem ein durch die systemische Inflammation bedingtes erhöhtes Arterioskleroserisiko wird hierfür verantwortlich gemacht. Mit einer altersstandardisierten Mortalitätsrate von 1,3 bis 2,4³⁻⁵, haben kardiovaskuläre Ereignisse den größten Anteil an den Todesursachen bei Patienten mit RE⁶.

Epidemiologische Studien zeigen konsistent⁷⁻⁹, dass RE mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Auch die Inzidenz von Arteriosklerose, kardiovaskulären Erkrankungen und Herzinsuffizienz liegt bei diesen Patienten deutlich über derjenigen der Normalbevölkerung⁷⁻⁹.

In der jüngsten Vergangenheit verdichten sich Hinweise sogar dahingehend, dass RE als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen werden sollte.

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko ist insbesondere durch die systemische Entzündung getriggert, sowohl einerseits durch direkt auf das Gefäß bzw. Endothel schädigend wirkende Einflüsse, als auch indirekt durch die Beeinflussung verschiedener Risikofaktoren, wie z.B. Lipid- und Insulinmetabolismus, Blutgerinnung und oxidative Parameter¹⁰. Wenige Berichte implizieren, dass die so genannten klassischen Risikofaktoren hierfür wohl nur in kleinerem Umfang verantwortlich sind. Aktuelle Daten hierzu fehlen allerdings. Ob und in welchem Ausmaß die klassischen Risikofaktoren zur erhöhten kardiovaskulären Morbidität/Mortalität beitragen, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen^{7, 11}.

Faktoren, die bei Patienten mit RE alternativ, komplementär oder verstärkend zu den klassischen Risikofaktoren auftreten können, sind Immundysregulation, Entzündung und Stoffwechselstörungen. Diese pathophysiologischen Vorgänge sind insbesondere typisch für die Rheumatoide Arthritis und könnten eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer frühen akzelerierten Arteriosklerose und damit assoziierten erhöhten Sterblichkeit spielen¹².

Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (RE)

Gegenwärtig geht die Wissenschaft auch bei RE von einem (komplexen) multifaktoriellen Modell der Atherogenese aus. Mangels eines RE-spezifischen Algorithmus zum Patientenmanagement hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, empfiehlt man analog zu den Nicht-RE-Patienten somit eine umfassende Prävention und frühe konsequente Therapie der klassischen Risikofaktoren. Die Beeinflussung nicht-klassischer Risikofaktoren könnte ebenfalls bedeutsam sein, ist aber, wie gesagt, nicht gut untersucht und quantifiziert ¹².

Strategien zur Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung bei Patienten mit RE sind bis heute also völlig unspezifisch, da Messwerte, die in der Normalpopulation zur Früherkennung eines erhöhten Risikos für kardiale Morbidität/Mortalität etabliert sind, nicht sicher auf Patienten mit systemischer Inflammation übertragbar sind.

Um diese Patienten besser betreuen und ihnen eine optimale Prävention und Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen bieten zu können, ist es wichtig, mögliche Screening-Messwerte zu definieren, zu evaluieren und bezüglich ihrer Aussagekraft bei Patienten mit systemischer Inflammation zu prüfen. Etablierte Methoden zum Screening von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren im Normalkollektiv sind das Elektrokardiogramm (EKG) sowie die Echokardiographie. Das N-terminale Vorläuferhormon B-Typ natriuretisches Peptid (NTproBNP) als Biomarker einer Herzinsuffizienz nimmt eine zunehmend wichtigere Rolle als Screening-Parameter ein. Zudem gab es in den letzten Jahren bereits vermehrt Anstrengungen, kardiovaskuläre Risiko-Scores, die Informationen über unterschiedliche Sets von Risikofaktoren enthalten, in der Frühdiagnostik einzusetzen.

Die vorliegende Arbeit wird in einem konsekutiv rekrutierten Kollektiv von Patienten mit RE die Prävalenz und Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren analysieren und mögliche Zusammenhänge zwischen der durch die Grunderkrankung bedingten inflammatorischen Aktivität und dem erhöhten kardiovaskulären Risiko in diesem Kollektiv prüfen.

Zunächst wird ein Überblick über die aktuelle Literatur gegeben. Daran schließt sich die Erläuterung der konkreten Fragestellung und die Darlegung der verwendeten Methoden an. Darauf folgt die Beschreibung der Ergebnisse mit anschlie-

ßender Diskussion und einer abrundenden Zusammenfassung. Weitere Daten und Ergebnisse, die zwar erfasst, aber nicht in die Diskussion mit aufgenommen werden konnten, werden im Anhang aufgeführt.

1.1 Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (RE)

Die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises umfassen Erkrankungen des Bindegewebes und schmerzhafte Störungen des Bewegungsapparates, die allesamt potenziell zur Ausbildung chronischer Symptome führen. Hierunter zählt man im engeren Sinne Kollagenosen (z.B. Systemischer Lupus Erythematoses, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom), Vaskulitiden (z.B. Panarteriitis Nodosa, Wegenersche Granulomatose, Polymyalgia Rheumatica) und Entzündungen an Gelenken und Wirbelsäule (z.B. Rheumatoide Arthritis, Spondylitis Ankylosans, Arthritis Psoriatica, Rheumatisches Fieber) ^{13 14}. Im Folgenden wird die Rheumatoide Arthritis als eine der häufigsten Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis näher beschrieben.

Augustin Jacob Landré-Beauvais beschrieb 1800 in Paris mit seinem Begriff „goutte asthénique primitive“ (primitive asthenische Gicht) erstmals die Rheumatoide Arthritis als eigenständige Erkrankung ¹⁵. Der französische Arzt und Begründer der modernen Epidemiologie Guillome de Baillou (1538-1616) verwendete in seinem Werk „Liber de Rheumatismo et Pleuritide dorsali“ erstmals die traditionellen Begriffe *Rheuma* und *Rheumatismus*. Die Rheumatoide Arthritis ist also eine schon lang bekannte Erkrankung, deren Ätiologie aber immer noch nicht sicher geklärt ist. Sie ist durch eine chronisch verlaufende systemische Entzündung mit begleitender Gelenksdestruktion gekennzeichnet ¹⁶. Die Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis in Westeuropa beträgt ca. 1% ^{8, 17-20} mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr ²¹, wobei Frauen etwa 2-3mal häufiger erkranken als Männer ¹⁶. Bei der Gesamtinzidenz der Rheumatoiden Arthritis von jährlich ca. 75,3/100.000, beträgt das Geschlechterverhältnis ebenfalls ca. 1:2-3 zugunsten der Männer ²². Damit ist die Rheumatoide Arthritis die am häufigsten vorkommende entzündliche Gelenkerkrankung ^{17, 23}.

Pathogenetisch spielen Umwelteinflüsse und genetische Faktoren – hier vor allem Veränderungen des humanen Leukozytenantigens – eine bedeutende Rolle. Zum jetzigen Zeitpunkt sind die genauen Abläufe in der Entstehung der Rheumatoiden Arthritis nicht geklärt ²⁴. Gründe für die geschlechtsspezifischen

Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (RE)

Unterschiede bezüglich der Inzidenz und Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis werden in einer stärker ausgeprägten Autoimmunkompetenz der Frauen und damit einer höhergradigen Inflammation vermutet ²⁵. Im Verlauf führt die chronische Entzündung mit progressiver Gelenksdestruktion und Einschränkung in der Bewegungsfähigkeit häufig zu Arbeitsunfähigkeit: bei der unbehandelten Rheumatoiden Arthritis sind innerhalb von 2-3 Jahren bis zu 30% aller Betroffenen arbeitsunfähig. Häufig beobachtet man eine soziale Vereinsamung sowie erhebliche Auswirkungen auf Lebensqualität und psychische Stimmung der Patienten ^{16, 21}. Prädisponierend für einen rapiden Verlauf der Erkrankung sind eine frühzeitige Beteiligung einer Vielzahl von Gelenken (*functional score*) und ein niedriger sozioökonomischer Status. Indikatoren einer chronischen Entzündung wie eine hohe Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder hohe Serumspiegel des Entzündungsparameters C-reaktives Protein (CRP), ein positiver Rheumafaktor und frühzeitige radiologische Veränderungen weisen ebenfalls auf einen aggressiveren Krankheitsverlauf hin ²⁶.

Um Spätkomplikationen vorzubeugen ist eine frühe effektive Therapie entscheidend. Einige vielversprechende krankheitsmodifizierende Therapeutika (DMARD) wie z.B. Methotrexat, Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Antagonisten oder Leflunomid, aber auch nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente (NSAID), Glukokortikoide und nichtpharmazeutische Möglichkeiten führen heute in vielen Fällen zu einer anhaltenden Remission der Erkrankung ¹⁶.

Die Lebenserwartung von Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis ist gegenüber der Lebenserwartung von Gesunden dennoch eingeschränkt (s. Abb. 1); die Gesamtmortalität von Patienten mit Rheumatoider Arthritis ist gegenüber der Normalbevölkerung also ca. 1,3-fach erhöht (alterskorrigiert: Männer 1,1-fach, Frauen 1,4-fach, s. Abb. 2) ²⁷.

Abb. 1: Überlebensrate bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis vs. ohne Rheumatoide Arthritis anhand des Erkrankungsbeginns, Rochester, Minnesota, Nicola et al, Arthritis Rheum, 2006

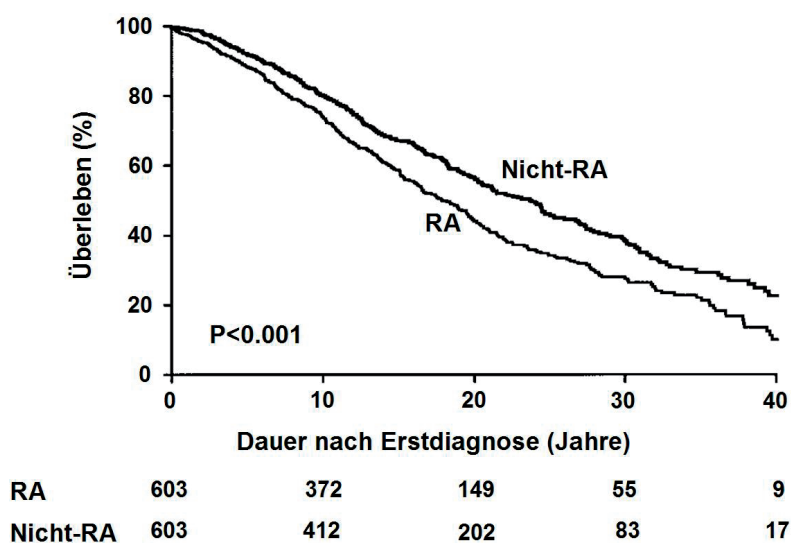


Abb. 2: Alterskorrigierte Mortalitätsrate bei Männern und Frauen bei 609 Fällen von Rheumatoider Arthritis, verglichen mit der in der Normalpopulation zu erwartenden Sterblichkeit, Mod. nach Cutolo et al, Rheum Dis Clin North Am, 2005

	Alterskorrigierte Mortalitätsrate	95%-Konfidenzintervall
Gesamt	1,27	1,13–1,41
Frauen	1,41	1,22–1,61
Männer	1,08	0,86–1,32

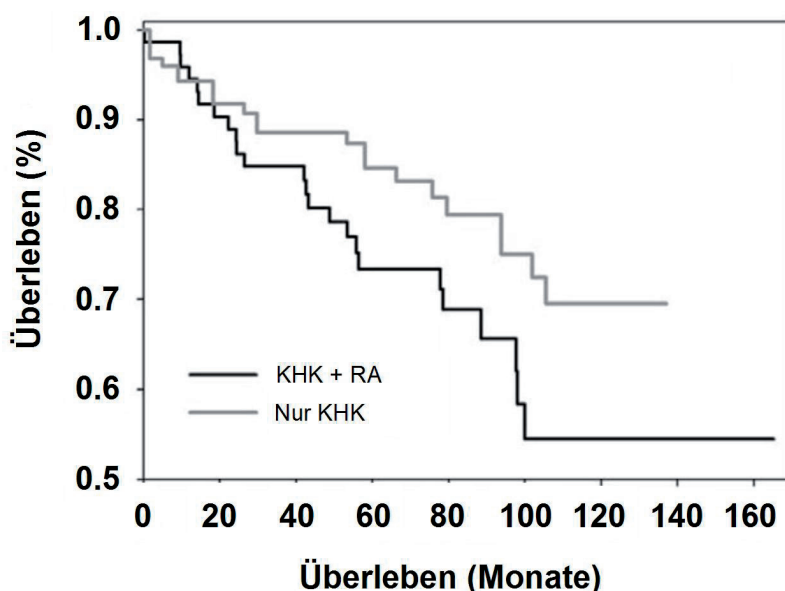
Durch die systemische Inflammation sind neben den Gelenken, die mittels unkontrollierter Synovialproliferation zerstört werden, auch extra-artikuläre Strukturen betroffen. Dabei ist vor allem das Herz-Kreislaufsystem durch Vaskulitiden, vorzeitige Arteriosklerose, Klappenveränderungen, Perikarditiden, Endokardveränderungen, Myokardinfarkte und Herzinsuffizienz betroffen ^{16, 28, 29}. Der Einsatz oben genannter anti-inflammatorischer Therapien kann zwar einerseits den Krankheitsverlauf der Rheumatoiden Arthritis häufig verzögern, lässt aber andererseits, durch eine verlängerte Krankheitsdauer und somit eine länger andauernde chronische Inflammation, die extra-artikulären Manifestationen und Folgeerscheinungen einer Rheumatoiden Arthritis deutlicher hervortreten.

1.2 RE, Rheumatoide Arthritis und kardiovaskuläre Erkrankungen

Für Patienten mit RE ist eine erhöhte Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen im Langzeitverlauf beschrieben⁷⁻⁹. Am Beispiel der Rheumatoiden Arthritis ist dies in der Vergangenheit besonders untersucht worden. Wie unter 1.1. beschrieben ist die Rheumatoide Arthritis zwar durch eine chronische Entzündung der Synovia gekennzeichnet, gleichwohl können aber auch andere Organsysteme einschließlich des kardiovaskulären Systems betroffen sein. Pathologische Veränderungen beinahe aller Strukturen des Herzens insbesondere des Perikards, Myokards, der Herzklappen und auch des Reizleitungssystems wurden in Zusammenhang mit RE beschrieben³⁰.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind auch im rheumatischen Patientenkollektiv die führende Todesursache: 30–50% aller mit Rheumatoider Arthritis assoziierter Todesfälle haben eine kardiovaskuläre Erkrankung als Ursache^{30,31}. Im Vergleich zu Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) haben Patienten mit Rheumatoider Arthritis, die gleichzeitig an einer KHK leiden, eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit (s. Abb. 3).

Abb. 3: Vergleich Überleben von Patienten mit KHK vs. KHK und Rheumatoider Arthritis, Warrington KJ et al, Arthritis Research & Therapy, 2005



Im rheumatisch erkrankten Patientenkollektiv treten kardiovaskuläre Ereignisse etwa eine Dekade früher auf als bei der Normalbevölkerung³². Ähnlich wie Pati-

enten mit Diabetes mellitus berichten Patienten mit Rheumatoider Arthritis seltener über Symptome einer Angina und erleiden häufiger einen stummen Myokardinfarkt oder auch einen plötzlichen Herztod ³³.

Zwischen den inflammatorischen Antworten bei einer Arteriosklerose und der Rheumatoiden Arthritis bestehen auffällige Gemeinsamkeiten ³⁴. Eine chronische Entzündung kann eine Aktivierung von Endothelzellen und so die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion und Atherombildung begünstigen. Neueste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die Entzündungsreaktion und erste morphologische Erscheinungen einer schnell fortschreitenden Arteriosklerose in einem engen zeitlichen Zusammenhang zueinander stehen. Dies impliziert, dass erhöhte Entzündungszeichen möglicherweise eine prognostische Wertigkeit zur Ausbildung von Arteriosklerose haben können ³⁵. Doch auch genetische Einflüsse spielen in der Pathogenese eine Rolle. Swanberg *et al* konnten zeigen, dass funktionale Polymorphismen des Major Histocompatibilitäts-Komplexes existieren, die mit einer erhöhten Prädisposition für Rheumatoide Arthritis, Myokardinfarkt und Multiple Sklerose einhergehen ³⁶.

Zur Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung tragen klassische Risikofaktoren wie Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, LDL-Erhöhung, HDL-Erniedrigung, Diabetes mellitus, Adipositas und das Alter bei. Im Hinblick auf die Rheumatoide Arthritis wurden neben diesen klassischen auch eine Anzahl weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren beschrieben ^{11, 37-46}. Dennoch ist bisher der Einfluss dieser klassischen Faktoren auf die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung bei Rheumatoider Arthritis nicht exakt quantifiziert ⁷. Rheumatoide Arthritis ist mit einem proatherogenen Lipidprofil (Serumlipoprotein A erhöht, HDL erniedrigt) assoziiert ^{47, 48}. Alter und Bluthochdruck korrelieren im rheumatoiden Patientenkollektiv mit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Doch auch mit der Entzündung verbundene Faktoren – Neutrophilenzahl, Anzahl radiologischer Veränderungen und der Harnsäurespiegel – tragen evtl. dazu bei ⁴⁹. Maradit-Kremers *et al* konnten zeigen, dass Marker einer systemischen Inflammation ein zusätzliches Risiko für kardiovaskulären Tod unter Patienten mit Rheumatoider Arthritis bedeuten ⁶. Ausmaß und Verlauf der inflammatorischen Antwort, gemessen am CRP, korrelieren mit der Entwicklung einer Arteriosklerose bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Es scheint, dass Faktoren, die die kardiovaskuläre Mortalität bei Rheumatoider Arthritis erhöhen, schon sehr früh im Verlauf der Erkrankung präsent sind. So wurde gezeigt, dass Patienten mit einer neu diagnostizierten, Rheu-

mafaktor-positiven Rheumatoiden Arthritis eine pathologische endotheliale Funktion aufweisen, die wiederum ein Prädiktor für die zukünftige Entwicklung einer Arteriosklerose ist ⁵⁰.

Das Fehlen einer einheitlichen Erklärung für die beschleunigte Arteriosklerose bei der Rheumatoiden Arthritis spiegelt sich in dem noch immer fehlenden einheitlichen Algorithmus zur Ergreifung möglicher Präventivmaßnahmen wider. Tatsächlich besteht eine erhebliche Unsicherheit bezüglich eines effizienten Therapiemanagements für Rheumapatienten, um ihr Risiko für künftige kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren. Einige Medikamente in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis scheinen duale Effekte auf das Risiko der kardiovaskulären Morbidität zu haben. Zum Beispiel können Glukokortikoide das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis einerseits durch Linderung der anti-inflammatorischen Aktivität senken, andererseits erhöhen sie es, indem sie pro-arteriosklerotische Lipidprofile begünstigen ^{51, 52}. Eine 2005 veröffentlichte Studie zeigt aber auch, dass der Einsatz von DMARD wie Sulfasalazin, Leflunomid und Methotrexat mit einer niedrigeren Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz bei Rheumatoider Arthritis assoziiert ist ⁵³. Die Effekte von TNF- α -Inhibitoren auf eine koronare Herzkrankheit bei Rheumatoider Arthritis sind eher komplex, denn diese Medikamente scheinen, durch Entzündungskontrolle und Risikominimierung für Plaqueentstehung, Komplikationen am Herzen zu vermindern ⁵⁴. Eine Anti-TNF-Therapie kann auch andere Risikofaktoren einer Arteriosklerose günstig beeinflussen, so z.B. eine Insulinresistenz vermindern ⁵⁵, CRP und Interleukin-6-Spiegel reduzieren und HDL erhöhen ⁵⁴.

Johnsen *et al* berichteten, dass Konsumenten aller Klassen von NSAID außer Aspirin, einschließlich Rheumapatienten, ein erhöhtes relatives Risiko haben, einen Myokardinfarkt zu entwickeln ⁵⁶. Gislason *et al* zeigten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ebenfalls eine unter NSAID-Therapie erhöhte Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ⁵⁷. Eine große fallkontrollierte Analyse kam zu dem Ergebnis, dass das Risiko für einen erstmaligen Herzinfarkt in den ersten Wochen nach Beendigung einer NSAID-Therapie erhöht ist. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass NSAID möglicherweise eine Rolle bei der Risikoerhöhung für einen Myokardinfarkt bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis zukommt ⁵⁸.

Trotz einer ständig optimierten Diagnostik und Therapie der Rheumatoiden Arthritis, die oft zur Stabilisierung der Grunderkrankung führen, haben betroffene Patienten eine vergleichsweise reduzierte Lebenserwartung. Denn die, im Rahmen der therapierten Grunderkrankung, gewonnene längere Lebenszeit wird, durch eine zunehmende Inzidenz an Folgeerkrankungen und hier insbesondere die kardiovaskulären Manifestationen, mit einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit belastet ⁵⁹.

Es ist unklar, welche Parameter für Screeningzwecke diesbezüglich sinnvoll sind und ob und in welchem Umfang Screening-Parameter, die in der Normalpopulation zur Früherkennung kardialer Morbidität etabliert sind, auf Patienten mit einer systemischen Inflammation, wie bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, übertragbar und anwendbar sind.

1.3 Kardiale Diagnostik

In der Früherkennung einer kardiovaskulären Erkrankung haben sich nicht-invasive diagnostische Hilfsmittel wie das EKG, die Biomarker NTproBNP und Cystatin C, die Echokardiographie, die Vasoreaktivitätsmessung und die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) etabliert. Goldstandard zur Sicherung einer koronaren Herzkrankheit ist nach wie vor die Koronarangiographie. Im Folgenden werden diese diagnostischen Möglichkeiten näher vorgestellt.

1.3.1 Nicht-invasive Diagnostik

Zunächst werden die Untersuchungen der nicht-invasiven kardiologischen Diagnostik beschrieben.

Elektrokardiographie

Mit dem EKG lassen sich elektrische Phänomene am Herzen erfassen. Dazu gehören die Erregungsbildung, -ausbreitung und -überleitung und Rhythmusstörungen. Mit Hilfe des EKG kann jedoch keine Aussage über hämodynamische Parameter (Blutdruck, Kontraktionskraft des Herzens, etc.) gemacht werden ⁶⁰.

NTproBNP

Einen ersten Hinweis auf eine gestörte Hämodynamik bzw. eine Druck- oder Volumenbelastung des Herzmuskels gibt der Biomarker NTproBNP. Das biologisch aktive B-Typ-natriuretische Peptid (BNP) ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Hormon und stammt vornehmlich aus dem Ventrikelmyokard⁶¹. NTproBNP entsteht durch Abspaltung des biologisch inaktiven N-terminalen Fragmentes des Vorläuferhormons ProBNP⁶². Hauptstimulus zur Synthese und Sekretion natriuretischer Peptide ist ein Dehnungsreiz auf Kardiomyozyten⁶³, wie er mit einer Volumen- oder Druckbelastung einhergeht⁶².

Im Gegensatz zu pathophysiologisch ungünstigen Wirkungen, vermittelt durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems und die Erhöhung von Plasma-Katecholaminen, Zytokinen und Endothelin-1, weisen kardiale Hormone wie das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP) günstige physiologische und pharmakologische Wirkungen auf: Sie fördern die Natriuresis und Vasodilatation und hemmen das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems, das sympathische Nervensystem und langfristig eventuell auch die Entwicklung einer Myokardfibrose. Nichtsdestotrotz sind hohe Plasmaspiegel der kardialen Hormone prognostisch ungünstig^{64, 65}. Das weibliche Geschlecht ist nicht nur bei pathologisch erhöhten NTproBNP-Werten eine Einflussgröße, sondern auch im Normbereich haben Frauen stets einen höheren Wert als das männliche Geschlecht. Auch das Alter hat einen Einfluss auf die Höhe des Spiegels^{64, 65}. Der diagnostische und prognostische Nutzen einer Messung der natriuretischen Peptide wurde bereits bei Nicht-RE-Patienten in vielen Studien untersucht und hat mittlerweile Eingang in die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie gefunden⁶⁶.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde der Grenzwert für einen pathologisch erhöhten NTproBNP-Wert bei 200 pg/ml, und damit niedriger als in der Routine bei Nicht-RE-Patienten angewendet, festgelegt⁶⁷. Dem liegen folgende Überlegungen zugrunde: Das untersuchte Kollektiv besteht aus jungen, ambulant fuhrbaren Patienten der Rheumatologischen Ambulanz, deren Krankengeschichte bisher wenig kardiovaskuläre Ereignisse erwarten lässt. Mangels etablierter Referenzwerte und um eine Screening-Methode zu entwickeln, welche die Hochrisikopatienten identifizieren kann, wurde somit durch einen niedrigeren Grenzwert eine höhere Sensitivität angestrebt.

Cystatin C

Cystatin C, ein endogener niedermolekularer Marker für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), wird ebenfalls mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht⁶⁸. Eine nur geringfügige Erhöhung der Cystatin-C-Konzentration im Serum bei älteren Patienten geht bereits mit gehäuften kardiovaskulären Ereignissen sowie mit kardiovaskulärer, nichtkardiovaskulärer und allgemeiner Mortalität im 9-Jahres Follow-up einher⁶⁹⁻⁷³.

EURO-Score

Der EURO-Score berechnet die absolute Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten zehn Jahre an einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems zu versterben. Dazu werden folgende Informationen ausgewertet: Geschlecht, Alter, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin. Dieses Risiko wird neben der Ausprägung der Risikofaktoren durch eine Art „Grundrisiko“ beeinflusst, das man als ein spezifisches Bevölkerungskennzeichen verstehen muss. Das Grundrisiko hängt von regional unterschiedlich geprägten Faktoren ab, die sich aus der Vielfalt der sozialen, ökonomischen und kulturellen Charakteristika ergeben. Aus diesem Grund wurde eine Berechnung des EURO-Scores unter anderem speziell für Deutschland entwickelt⁷⁴. Das Ziel des EURO-Scores ist es, eine Risikoabschätzung für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu liefern. Die Grunddaten dieses Score-Systems wurden in europäischen Studien gewonnen. Um eine spezifische Abschätzung für Deutschland zu gewährleisten und zu erleichtern wurden spezielle Farbtafeln basierend auf Mortalitätsdaten aus Deutschland entwickelt⁷⁵.

Auch hier wurde der Grenzwert, wie auch schon beim NTproBNP, niedriger gewählt, um eine möglichst hohe Sensitivität zu erreichen.

Transthorakale Echokardiographie

Zur genaueren Erfassung hämodynamischer und morphologischer Parameter ist die transthorakale Echokardiographie, trotz der unbestreitbaren Untersucherabhängigkeit, die wichtigste Methode zur Objektivierung der kardialen Funktion. Sie ist sicher und rasch durchführbar und dabei kostengünstig. Die atrialen und ventrikulären Durchmesser, die globale und regionale Funktion, Wanddicken sowie

Struktur und Funktion der Herzklappe können beurteilt werden. Darüber hinaus erlaubt die Echokardiographie Aussagen über die Anatomie der großen Gefäße, den Ausflusstrakt sowie die Diagnose eines Perikardergusses. Valvuläre Läsionen, regionale Wandbewegungsstörungen oder primär myokardiale Anomalien wie bei hypertropher obstruktiver und nicht obstruktiver Kardiomyopathie oder Amyloidose liefern Hinweise auf die mögliche Pathogenese einer Herzinsuffizienz. Mittels Farbdoppleruntersuchungen können die kardiale Hämodynamik nicht-invasiv beurteilt und bei Insuffizienz an der Trikuspidalklappe der systolische Pulmonalarteriendruck abgeschätzt werden^{66, 76}. Kriterien, die auf eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion als Ursache von Dyspnoe hinweisen sind die mit Doppler-Echokardiographie quantifizierbare verminderte Relaxation und/oder Dehnbarkeit des Ventrikelmyokards bei erhaltener systolischer Funktion. Aus dem Gewebedoppler der diastolischen Mitralring-Geschwindigkeit (E) und der mit gepulstem Doppler gemessenen Geschwindigkeit des transmitralen frühdiastolischen Flusses (E_a) lässt sich ein Quotient E/E_a als Korrelat des linksventrikulären Füllungsdrucks errechnen⁷⁷.

Vasoreaktivität

Nicht nur der Herzmuskel selbst, sondern auch die Herzkranzgefäße und das Endothel spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung. Das Gefäßendothel besitzt eine strategisch bedeutende Position zwischen dem zirkulierenden Blut und den darunterliegenden Gefäßmuskelzellen und hat so die Möglichkeit, sowohl die Funktion von Thrombozyten und weißen Blutkörperchen als auch die von glatten Gefäßmuskelzellen zu regulieren. Ein wichtiger Mediator dieser Funktionen ist Stickstoffmonoxid (NO). NO wird aus L-Arginin durch Oxidation des Guanidin-Nitrogen-Endes gebildet⁷⁸. Diese Reaktion wird durch die in Endothelzellen vorkommende NO-Synthetase vermittelt⁷⁸. Eine luminalen NO-Freisetzung inhibiert die Thrombozytenaggregation und Monozytenadhäsion, während eine abluminale Freisetzung von NO, über eine Aktivierung der Guanylatzyklase und Bildung von zyklischem GMP, zu einer Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen führt (vereinfachte Darstellung in Abb. 4). Diese endothelabhängige, NO-vermittelte Vasodilatation kann durch Scherkräfte, aber auch durch verschiedene Pharmaka stimuliert werden und hat große Bedeutung in der *in vivo* Endothelfunktionsdiagnostik erlangt.

Abb. 4: Vasodilatative Wirkung von Stickstoffoxid im Endothel



Das Endothel nimmt also eine Schlüsselrolle sowohl bei der Aufrechterhaltung der normalen kardiovaskulären Homöostase als auch bei der Abwehr von atherothrombotisch wirkenden Noxen ein. Es kontrolliert, moduliert und reguliert den arteriellen Tonus, die Koagulation/Fibrinolyse und die Angiogenese⁷⁹. Somit ist die endotheliale Dysfunktion auch von zentraler Bedeutung in der Pathogenese der Arteriosklerose, der arteriellen Hypertonie und folglich auch der koronaren Vasokonstriktion und der Myokardischämie⁸⁰. In der reduzierten Bioverfügbarkeit von NO wird die „biologische Verbindung“ zwischen gestörter Endothelfunktion und Atherosklerose vermutet, denn diese triggert eine verstärkte Leukozytenadhäsion und Plättchenaggregation, sowie eine Vasokonstriktion und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen⁸¹. Dadurch entstehen Tonusschwankungen und Lumenveränderungen, die peripher mittels Vasoreaktivitätsmessung erfasst werden können und Rückschlüsse über generalisierte und lokale Störungen der Endothelfunktion erlauben^{79, 82, 83}.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Eine weitere nicht-invasive Untersuchungsmöglichkeit bei Verdacht auf eine kardiovaskuläre Erkrankung bietet die kardiale MRT. Sie ist aufgrund ihrer rasanten Weiterentwicklung in der letzten Dekade mittlerweile als Referenzstandard für

Fragestellung

myokardiale Massen- und Volumenmessung etabliert. Die hohe räumliche Auflösung und gute Reproduzierbarkeit^{84, 85} rechtfertigen den Einsatz der kardialen MRT sowohl in der klinischen Routine zur Erkennung und Quantifizierung kardiovaskulärer Erkrankungen⁸⁶⁻⁸⁸ als auch in klinischen Studien. Im klinischen Alltag wird die kardiale MRT sehr vielfältig in der Diagnostik multipler Pathologien eingesetzt, darunter die KHK⁸⁹⁻⁹¹, aber auch Perfusion und Vitalität des Myokards⁹²⁻⁹⁴, Größe, Form und Funktion der Herzkammern⁹⁵⁻⁹⁸, entzündliche Erkrankungen wie Myokarditis und Perikarditis^{99, 100}, Herzklappenvitien¹⁰¹⁻¹⁰⁴ sowie kongenitale Herzfehler¹⁰⁵⁻¹⁰⁹. Besondere Aufmerksamkeit wird der kardialen MRT bei der Visualisierung der linksventrikulären Dysfunktion zuteil, da sie im Gegensatz zur oben erwähnten Echokardiographie weniger stark Untersucher-abhängig ist⁸⁸. Mit Hilfe von *late enhancement* Protokollen kann nach Gadolinium-Gabe sehr zuverlässig unterschieden werden, ob eine ischämische oder (idiopathisch-) dilatative Genese als Ursache für die linksventrikuläre Dysfunktion anzunehmen ist¹¹⁰.

1.3.2 Invasive Diagnostik

Im Folgenden ist die invasive kardiologische Diagnostik mittels Koronarangiographie beschrieben.

Koronarangiographie

Im Bereich der invasiven Diagnostik bei Erkrankungen der Koronarien ist die konventionelle Koronarangiographie der Goldstandard. Nicht zuletzt aufgrund der Möglichkeit zur Intervention, aber auch wegen der guten Darstellbarkeit der distalen Koronarabschnitte und möglicher Kollateralen kann die Herzkatheteruntersuchung gegenüber neueren Verfahren, wie der Computer-Tomographie-Angiographie oder der Magnetresonanz-Angiographie, ihren hohen Stellenwert in der KHK-Diagnostik behaupten¹¹¹.

1.4 Fragestellung

Es ist unklar, ob und in welchem Umfang die dargestellten Screening-Methoden, die in der Normalpopulation zur Früherkennung kardialer Morbidität etabliert sind, auf Patienten mit RE übertragbar und anwendbar sind. Mit Hilfe der folgenden, standardisiert erhobenen Datenpakete

- Baseline-Echocharakteristika
- körperliche Untersuchung
- Medikamentenanamnese
- Laboruntersuchung
- Elektrokardiographie
- inflammatorische Aktivität

sollen die Prävalenz und die Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit RE charakterisiert werden.

Mögliche Zusammenhänge zwischen der durch die Grunderkrankung bedingten entzündlichen Aktivität und dem erhöhten kardiovaskulären Risiko in diesem Kollektiv sollen anhand folgender Parameter geprüft werden:

- Geschlecht
- Grunderkrankung
- Krankheitsaktivität
- NTproBNP
- EKG
- EURO-Score
- Echokardiographie.

2. PATIENTEN UND METHODE

Ziel der Studie war es, die Prävalenz und Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. die kardiovaskuläre Morbidität bei Patienten mit RE zu charakterisieren. Zudem sollten mögliche Zusammenhänge zwischen der durch die Grunderkrankung bedingten inflammatorischen Aktivität und dem erhöhten kardiovaskulären Risiko in diesem Kollektiv geprüft werden. Darüber hinaus sollen im Ausblick auf ein 5-Jahres-Followup Biomaterial und Untersuchungsdaten/-methoden erhoben und durchgeführt werden, um mögliche weitere Parameter identifizieren zu können, welche dazu beitragen können ein möglichst sensitives und auch spezifisches Scening-Werkzeug zu etablieren, welches Hochrisikopatienten detektieren und damit kardiovaskuläre Events vorhersagen kann.

2.1 Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien

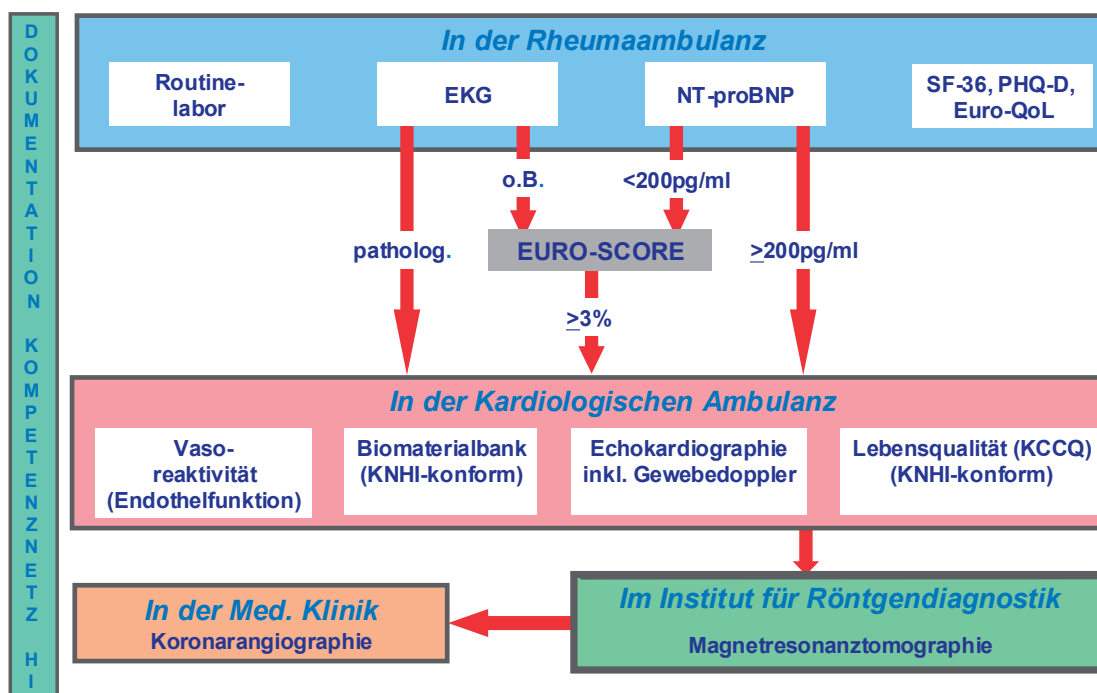
Es wurden konsekutiv 783 Patienten der Rheumatologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und der Rheumatologischen Ambulanz des Juliusspitals Würzburg in die Studie aufgenommen. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt.

Bei allen Patienten lag die Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose einer RE vor. Die einzelnen Untersuchungen fanden jeweils in Unkenntnis aller anderen Untersuchungsergebnisse statt. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie volljährig und hatten, nach vorangegangener Aufklärung über Ablauf der Untersuchungen und etwaige Risiken, ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme erklärt.

2.2 Studienablauf

Der Studienablauf ist graphisch in Abbildung 5 dargestellt.

Abb. 5: Studienablauf



Bei der Vorstellung in der Rheumatologischen Ambulanz wurde den Patienten ein zwölfseitiger Fragebogen zur Erfassung von Stammdaten sowie der Lebensqualität ausgehändigt, der während der Wartezeiten ausgefüllt wurde. Neben der körperlichen Untersuchung inkl. Blutdruckmessung sowie der Anamnese im Rahmen der rheumatologischen Vorstellung wurde eine zusätzliche Anamnese mit Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren, der aktuellen Begleitmedikation sowie der früheren antirheumatischen Medikation durchgeführt. Neben einer Blutentnahme für das Routinelabor inkl. NTproBNP wurde auch eine Urinprobe genommen. Sowohl Blut wie auch Urin wurden nach schriftlichem Einverständnis für die Biomaterialbank asserviert.

Studienablauf

Für die nächste diagnostische Stufe, die Baseline-Diagnostik, qualifizierten sich die Patienten anhand der drei folgenden Parameter:

auffälliges EKG (s. 2.2.1.)	<i>und/oder</i>
NTproBNP ≥ 200 pg/ml	<i>und/oder</i>
EURO-Score $\geq 3\%$. (s. 2.2.1.)	

Alle erhobenen Daten wurden in einer ACCESS-Datenbank gespeichert.

Bestand entsprechend oben genannter Kriterien die Indikation zur Baseline-Diagnostik, so wurden die Patienten telefonisch bzw. schriftlich informiert und zur erweiterten kardiologischen Untersuchung einbestellt. Nach erneuter Aufklärung und mit dem schriftlichen Einverständnis der Patienten wurden eine Echokardiographie inkl. Gewebedoppleraufnahmen und eine Vasoreaktivitätsmessung durchgeführt.

Wurden nun in der Echokardiographie

LVPWd + IVS ≥ 26 mm	<i>oder</i>
EF biplan $< 50\%$	<i>oder</i>
dpmax RV/RA > 35 mmHg	

bzw. in der TVI regionale Wandbewegungsstörungen diagnostiziert, so wurde die Indikation zur weiteren Diagnostik mittels MRT im Institut für Röntgen-diagnostik gestellt. Die Indikation zur Koronarangiographie wurde gestellt, sobald im MRT eine Perfusionsstörung oder *late enhancement* gezeigt werden konnten.

2.2.1 Screening

Im Folgenden sind die drei Untersuchungen der Screening-Diagnostik beschrieben, die die Kriterien zur Indikation für die Baseline-Diagnostik darstellen. Dies sind das EKG, der Biomarker NTproBNP und der EURO-Score-Wert.

EKG

Es wurde ein 12-Kanal-EKG mit dem EKG-Gerät Riemer Meditech Applicard 2 abgeleitet.

Folgende Parameter wurden zur Auswertung des EKG gemessen:

Herzfrequenz [1/min], P-Dauer, PQ-Zeit, QRS-Dauer, QT-Zeit und korrigierte QT-Zeit jeweils in Millisekunden [ms].

Weiterhin wurden Lagetyp (Indifferenztyp, Linkstyp, Überdrehter Linkstyp, Rechtstyp, Steiltyp) und Rhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern, Schrittmacher-Rhythmus, andere Rhythmen) beurteilt und, ob Blockbilder, Erregungsrückbildungsstörungen oder Zeichen einer Hypertrophie vorlagen.

Bei der EKG-Auswertung wurden folgende Parameter als pathologisch gewertet:

- Pathologische Lagetypen: Überdrehter Linkstyp, Rechtstyp
- Vorhofftachykardien: Vorhofflimmern/-flattern
- Schrittmacher-EKG
- Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen: AV-Block I, II, III
- Blockbilder: kompletter/inkompletter Links-/Rechtsschenkelblock
- Erregungsrückbildungsstörungen/Ischämiezeichen: R-Verlust, Qs, korrigierte QT-Zeit >440 ms, signifikante ST-Strecken-Hebungen/Senkungen, T-Negativierungen
- Hypertrophiezeichen: Sokolow-Lyon-Index
- Sonstige Pathologika.

NTproBNP

Serum für die NTproBNP-Bestimmung wurde durch eine periphere Venenpunktion gewonnen. Die Messung des NTproBNP wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg mit dem Elecsys® Analysengerät der Firma Roche durchgeführt. Die Messwerte werden in pg/ml ausgegeben.

EURO-Score

Mittels Alter, Blutdruck nach Riva Rocci, Gesamt- und HDL-Cholesterin und ggf. vorhandenem Nikotinabusus wurde das Herzinfarktisiko nach dem EURO-Score, adaptiert für Deutschland, berechnet.

Ein Prozentwert $\geq 3\%$ entspricht einem mindestens 3%igen Risiko, in den folgenden 10 Jahren an einem Myokardinfarkt zu versterben. Dies war in der vorliegenden Studie Zulassungskriterium für die kardiologische Baseline-Untersuchung.

2.2.2 Baseline

Im Folgenden ist die kardiologische Baseline-Diagnostik mit Echokardiographie und Vasoreaktivität beschrieben.

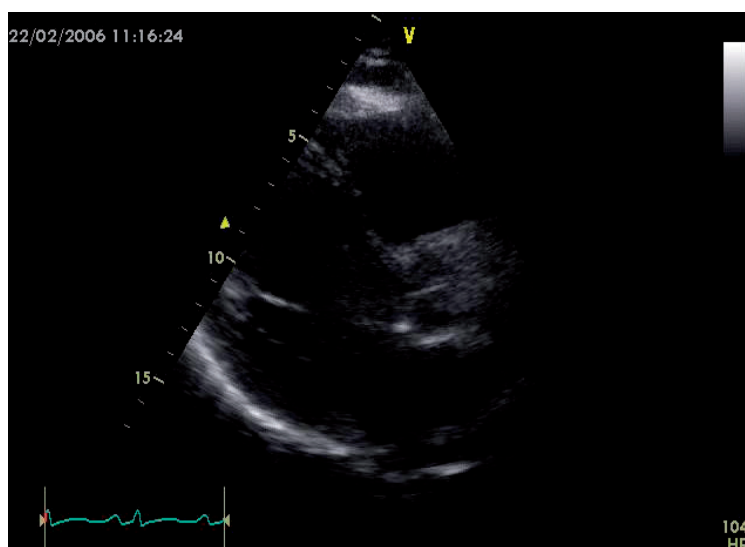
Echokardiographie

In der transthorakalen 2D-Echokardiographie (GE, Vingmed Vivid 7, Horten, Norway, 3,5MHz) wurden die Herzdimensionen (M-Mode), die systolische und diastolische Funktion sowie der Klappenstatus erhoben.

In der parasternalen Längsachse (s. Abb. 6) wurden zur Beurteilung der Herzdimensionen folgende Strukturen mittels M-Mode gemessen:

- Die Aorta wurde in Klappenebene und im Aortensinus jeweils in [mm] gemessen.
- Der Durchmesser des linken Ventrikels (LVD) wurde sowohl enddiastolisch (ED) als auch endsystolisch (ES) jeweils in [mm] gemessen.
- Der linke Vorhof wurde ES quer in [mm], das interventrikuläre Septum (IVS) ED in [mm] und die posteriore Wand ED ebenfalls in [mm] gemessen.

Abb. 6: Echokardiographie Parasternale Längsachse



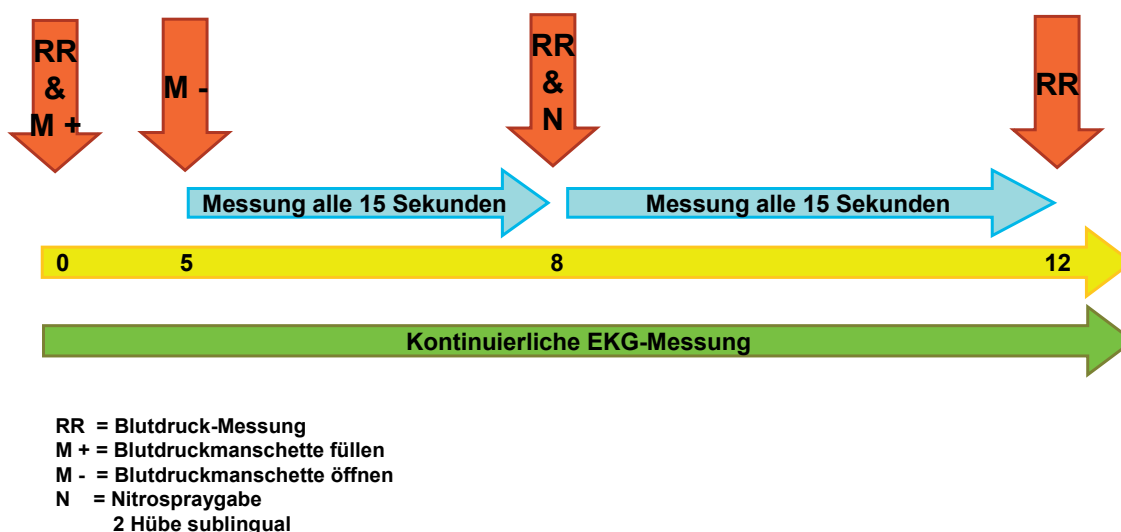
Zur Beurteilung der systolischen Funktion wurde im apikalen Vierkammerblick (s. Abb. 7) die Ejektionsfraktion (EF) biplan nach Simpson in [%] bestimmt.

Abb. 7: Echokardiographie Vierkammerblick



Für die diastolische Funktion wurden im Mitralisdoppler die E-Welle und die A-Welle in [cm/s], die Dezelerationszeit in [ms] und die Isovolumetrische Relaxationszeit in [ms] gemessen. Im Gewebedoppler wurden jeweils im lateralen und septalen Mitralanulus die E-, A- bzw. die e'- und a'-Welle in [cm/s] gemessen und der Quotient E/e' berechnet. Zusätzlich wurde das pulmonalvenöse Flussprofil zur Beurteilung der diastolischen Funktion herangezogen. Alle Klappen wurden farbdopplersonographisch bezüglich hämodynamisch relevanter Vitien und eines

Abb. 9: Zeitlicher Ablauf der Vasoreaktivitätsmessung



Routinelabor zuzüglich NTproBNP

Siehe 2.4.

2.2.3 Verlaufsuntersuchung

Wegen mangelnder Repräsentanz bei der Auswertung wird auf die Darstellung der diagnostischen Stufen kardiale Magnetresonanztomographie und Koronarangiographie verzichtet.

2.3 Lebensqualität

Alle Patienten füllten vier Fragebögen zur Lebensqualität aus: den Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36), zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), einen Gesundheitsfragebogen EQ-5D zur Erfassung des aktuellen Gesundheitszustandes mittels 5 Kategorien (Beweglichkeit, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen, Angst und Niedergeschlagenheit) und eine visuelle Analogskala. Depressive Verstimmung wurde mittels des selbstberichteten 9-Item Fragebogen Patient Health Questionnaire (PHQ-D 9) erfasst. Daneben wurden für die gesundheitsökonomische Evaluation wichtige Informationen in einem weiteren Fragebogen erfasst (LQ-6). Beim Besuch in der Rheumatologischen Ambulanz erhielten die

Patienten die Bögen SF-36, EQ-5D, Gesundheitsökonomie und PHQ-D. Zur kardiologischen Baseline-Untersuchung wurde der KCCQ ergänzt.

2.4 Routinelabor

Beim Besuch in der Rheumatologischen Ambulanz wurden eine periphere Vene punktiert und folgende Parameter bestimmt:

- **Kleines Blutbild:** Hämoglobin [g/dl], Hämatokrit [%], Erythrozyten [10¹²/l], Thrombozyten [10⁹/l], Leukozyten [10⁹/l]
- **Klinische Chemie:** Serumkreatinin [mg/dl], GFR nach der MDRD-Formel [ml/min] 112, Harnstoff [mg/dl], Harnsäure [mg/dl], Cystatin C [mg/l], Natrium [mmol/l], Kalium [mmol/l], Calcium [mmol/l], ASAT (GOT) [U/l], ALAT (GPT) [U/l], GLDH [U/l], γ -GT [U/l], CK [U/l], CK-MB [U/l], Gesamtcholesterin [mg/dl], Triglyzeride [mg/dl], LDL-Cholesterin [mg/dl], HDL-Cholesterin [mg/dl], Albumin [g/dl], Gesamteiweiß [g/dl], Gesamt-Bilirubin [mg/dl], Glucose [mg/dl]
- **Inflammation:** CRP [mg/dl], BSG 1. Stunde [mm], BSG 2. Stunde [mm], Ferritin [μ g/l], Transferrin [mg/dl]
- **Immunologie:** Rheumafaktor [U/ml], Komplementfaktor C3c [mg/dl], Komplementfaktor C4 [mg/dl], zitrulliniertes Peptid [IU/l]
- **Natriuretisches Peptid:** NTproBNP [pg/ml]
- **Urinstatus:** Bilirubin [mg/dl], Protein [mg/dl], Glucose [mg/dl], Spezifisches Gewicht [g/ml], Urobilinogen [mg/dl], Albumin/Creatinin-ratio sowie Schnelltest auf pH, Erythrozyten, Leukozyten, Hyal. Zylinder, Kristalle, Ketonkörper und Nitrit im Urin.

2.5 Datenanalyse

Kontinuierliche, normalverteilte Variablen sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung aufgeführt. Kontinuierliche, nicht-normalverteilte Variablen sind als Median mit 25. und 75. Perzentile aufgeführt. Die kontinuierlichen Variablen wurden mit einem Mann-Whitney *U*-Test auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Nominale Variablen erscheinen in den Tabellen als n (%) und wurden mit dem χ^2 -Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet.

Der diagnostische Wert der einzelnen kardiologischen Screening-Parameter (NTproBNP, EKG, EURO-Score) wurde durch Erstellen und Vergleich von Flächen unter der *receiver operating characteristic* (ROC)-Kurve ermittelt ¹¹³.

Besonderes Gewicht lag auf der Fragestellung, welche Faktoren mit der Zuordnung in die Gruppe mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, angezeigt durch den EURO-Score, assoziiert waren. Hierzu wurden logistische Regressionsmodelle verwendet. Zunächst wurde eine bivariate logistische Regression durchgeführt, um signifikante Variablen für die spätere multivariate logistische Regression zu detektieren. Variablen mit einem *P*-Wert <0.05 wurden für die multivariate Analyse zugelassen. Das Signifikanzniveau für die multivariate Analyse lag ebenfalls bei 0.05.

Die Variablen Alter, Geschlecht, Arterielle Hypertonie bzw. Blutdruck systolisch, Rauchen, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin wurden je nach Art der Analyse differenziert behandelt, da diese Informationen bereits im EURO-Score enthalten waren und somit die Einteilung in Screening- und Baseline-Patienten mit determinierten. Weitere abhängige Variablen waren das EKG und der NTproBNP-Wert, welche die Einteilung in Screening- und Baseline-Patienten bedingten.

Zur Beurteilung der Qualität einer diagnostischen Maßnahme betrachtet man gewöhnlich – getrennt für erkrankte und gesunde Personen – die Wahrscheinlichkeit für eine richtige Vorhersage mittels der neuen diagnostischen Maßnahme. Um die Gütekriterien Sensitivität und Spezifität und den positiven und negativen prädiktiven Wert berechnen zu können, wurden die Werte für die Berechnung in einer Vierfeldertafel dargestellt (s. Abb. 10).

Abb. 10: Allgemeine Darstellung einer Vierfeldertafel

Testergebnis	krank	nicht krank	Gesamt
positives Ergebnis	richtig positiv A	falsch positiv B	alle Test-Positiven A + B
negatives Ergebnis	falsch negativ C	richtig negativ D	alle Test-Negativen C + D
Gesamt	alle Erkrankten A + C	alle Gesunden B + D	alle Untersuchten N

Die Wahrscheinlichkeit, eine erkrankte Person als krank zu erkennen, wird als Sensitivität ($A/(A+C)$) bezeichnet. Die Wahrscheinlichkeit, eine gesunde Person als gesund zu erkennen, wird als Spezifität ($D/(B+D)$) bezeichnet ^{114, 115}. Der positive prädiktive Wert ($A/(A+B)$) gibt die Wahrscheinlichkeit an, wie viele Personen, bei denen ein positives Testergebnis vorliegt, auch tatsächlich erkrankt sind. Der negative prädiktive Wert ($D/(C+D)$) gibt die Wahrscheinlichkeit an, wie viele Personen, bei denen ein negatives Testergebnis vorliegt, auch tatsächlich gesund sind ¹¹⁴.

Die Spearman-Korrelation wurde dazu genutzt, um im Baseline-Kollektiv, aufgeteilt nach Grunderkrankungen, mögliche Zusammenhänge zwischen dem EURO-Score und den Variablen Hämoglobin, Leukozyten, BSG 1. und 2. Stunde, CRP, Ferritin und DAS-28 sowie zwischen dem NTproBNP und den Variablen Hämoglobin, Leukozyten, BSG 1. und 2. Stunde, CRP, Ferritin und DAS-28 zu bestimmen.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm SPSS, Version 16.0.1.

3. ERGEBNISSE

Im Folgenden werden zunächst die Häufigkeitsverteilungen aufgeführt, gefolgt von den statistischen Tests jeweils in verschiedenen Gruppen. Zuletzt sind die Ergebnisse der Regressionsanalysen beschrieben.

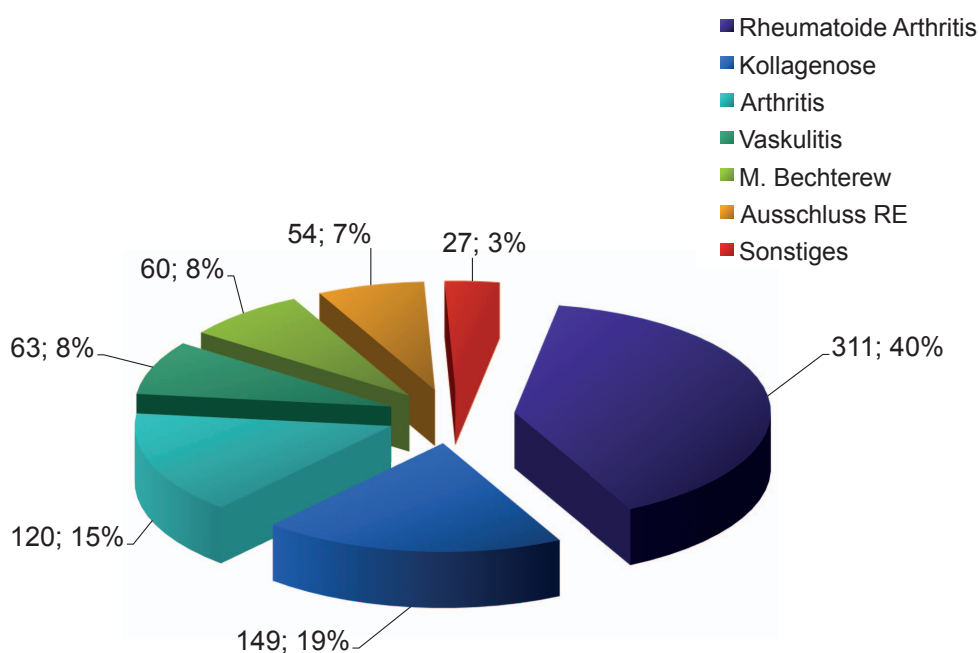
3.1 Patientencharakteristika

Hier sind die grundlegenden Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt und nach Themen tabellarisch zusammengefasst. Von 783 Patienten des Gesamtkollektivs qualifizierten sich 306 Patienten (39,1%) für die kardiologische Basisuntersuchung (sog. Baseline-Gruppe). 477 Patienten (60,9%) waren hinsichtlich der klassischen Risikofaktoren wie auch im Hinblick auf die zusätzlich eingesetzten Screening-Instrumente (EKG, NTproBNP, EURO-Score) unauffällig und werden nachstehend als „Screening-Gruppe“ geführt.

3.1.1 Baseline-Charakteristika

Das Studienkollektiv bestand aus 783 ambulanten Patienten im mittleren Alter von 51 Jahren. Davon waren 543 (70%) weiblich. Als rheumatologische Grunderkrankung bestand in 40% der Fälle eine Rheumatoide Arthritis, in 19% eine Kollagenose, in 15% eine Arthritis und in jeweils 8% aller Fälle eine Vaskulitis oder ein Morbus Bechterew. Eine RE konnte bei insgesamt 53 (7%) der eingeschlossenen Patienten ausgeschlossen werden (s. Abb. 11). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 4 Jahre.

Abb. 11: Rheumatologische Grunderkrankung bei allen Patienten (n = 783)



Im Bereich der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich ein mittlerer Body-Mass-Index von 25 kg/m², 33% der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, 11% der Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt, 42% der Patienten hatten eine Hyperlipoproteinämie, bei 13% der Patienten lag eine periphere arterielle Verschlusskrankheit vor und 2% aller eingeschlossenen Patienten hatten eine cerebrovaskuläre Erkrankung. Eine positive kardiale Familienanamnese wiesen 47% der Patienten auf, und 19% der Patienten waren Raucher.

An weiteren Nebendiagnosen zeigte sich bei 32 Patienten eine koronare Herzkrankheit, 6 Patienten waren Herzschrittmacherträger, 11 Patienten hatten bereits eine koronare Revaskularisation erhalten, 4 Patienten waren schon einmal bei Herz-Kreislauf-Versagen reanimiert worden und 44 der eingeschlossenen Patienten hatten bereits ein Lungenödem durchgemacht. Bei 32 der eingeschlossenen Patienten lag ein Malignom in der Anamnese vor, und 215 Patienten gaben an unter depressiven Verstimmungen zu leiden (s. Tab. 1). Jedoch lediglich 5% der Patienten konnten eine Diagnose „Depression“ vorweisen und wurden antidepressiv behandelt (s. Tab. 5).

Bei Betrachtung der Patientencharakteristika unter Aufschlüsselung in die beiden diagnostischen Gruppen „Screening-Gruppe“ und „Baseline-Gruppe“ zeigten sich bezüglich der Geschlechterverteilung und der Verteilung der Grunderkrankungen keine wesentlichen Unterschiede. Erwartungsgemäß unterschieden sich die Gruppen bezüglich der abhängigen Variablen wie z.B. Alter, arterieller Hypertonus und Hyperlipoproteinämie. Es zeigte sich, dass die Patienten in der Baseline-Gruppe hoch-signifikant häufiger eine bekannte koronare Herzkrankheit hatten (8% vs. 2%, $p < 0,001$) und auch bereits häufiger eine koronare Revaskularisation erhalten hatten (3% vs. 0,2%, $p < 0,001$). Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass die Patienten der Baseline-Gruppe häufiger an Diabetes mellitus erkrankt waren (15% vs. 8%, $p < 0,01$), jedoch seltener eine positive kardiale Familienanamnese aufwiesen (41% vs. 51%, $p < 0,05$). Sie berichteten ebenfalls häufiger über eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (17% vs. 10%, $p < 0,01$) und hatten auch häufiger ein Lungenödem durchgemacht (10% vs. 3%, $p < 0,001$). Die Raucheranamnese war zwischen den Gruppen gleich verteilt. In der Baseline-Gruppe fand sich ein Trend zu weniger Depressionen (s. Tab. 1 und Tab. Anhang A).

Tab. 1: Baseline-Charakteristika

Baseline-Charakteristika	Alle Patienten, n=783	Patienten mit Screening-Diagnostik, n=477	Patienten mit Baseline-Diagnostik, n=306	P
Alter, Jahre	51 (40; 61)	44 (37; 52)	63 (55; 69)	<0,001***
Weibliches Geschlecht	543 (70)	357 (75)	186 (61)	<0,001***
Grunderkrankung				
Rheumatoide Arthritis	311 (40)	187 (39)	124 (41)	
Kollagenose	149 (19)	88 (18)	61 (20)	
Arthritis/Arthropathie	120 (15)	81 (17)	39 (13)	
Vaskulitis	63 (8)	37 (8)	26 (9)	
M. Bechterew	60 (8)	35 (7)	25 (8)	
Ausschluss RE	53 (7)	31 (7)	22 (7)	
Sonstiges	27 (3)	18 (4)	9 (3)	
Dauer seit Erstdiagnose, Jahre	4 (1; 11)	4 (1; 11)	4 (1; 11)	0,453
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Body mass Index, kg/m ²	25 (23; 28)	24 (22; 28)	26 (24; 29)	<0,001***

Patientencharakteristika

Arterielle Hypertonie	258 (33)	96 (20)	162 (53)	<0,001**
Diabetes mellitus	84 (11)	38 (8)	46 (15)	0,002**
Hyperlipoproteinämie	328 (42)	167 (35)	161 (53)	<0,001***
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	99 (13)	48 (10)	51 (17)	0,006**
Cerebrovaskuläre Erkrankung	12 (2)	6 (1)	6 (2)	0,435
Rauchen	152 (19)	92 (19)	60 (20)	0,247
Positive Familienanamnese	368 (47)	243 (51)	125 (41)	0,011
Nebendiagnosen				
Koronare Herzkrankheit	32 (4)	9 (2)	23 (8)	<0,001***
Schrittmacherträger	6 (0,8)	1 (0,2)	5 (2)	0,038
Zustand nach (Z.n.) koronarer Revaskularisation	11 (1)	1 (0,2)	10 (3)	<0,001***
Z.n. Reanimation	4 (0,5)	1 (0,2)	3 (1)	0,070
Z.n. Lungenödem	44 (6)	14 (3)	30 (10)	<0,001***
Malignom	32 (4)	17 (4)	15 (5)	0,338
Depression	215 (28)	138 (29)	77 (25)	0,232

Werte sind Median (25; 75 Perzentile) oder n (%) *p≤0,05; **p≤0,01; ***p≤0,001; „Sonstiges“ beinhaltet: Autoimmunhepatitis, Chronische Ischialgien, common variable immunodeficiency syndrome, Löfgren-Syndrom, Lungenfibrose, M. Köhler, M. Ormond, Mycosis fungoides, Overlap-Syndrom, Pemphigus vulgaris, Sarkoidose, Sneddon-Syndrom, TNF-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom, TRAPS-Syndrom, undifferenzierte systemische Entzündung, unklare Systemerkrankung

3.1.2 Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich bei Betrachtung aller 783 Patienten ein mittlerer systolischer Blutdruck von 130 mmHg und ein mittlerer diastolischer Blutdruck von 82 mmHg. Die Herzfrequenz lag im Mittel bei 68/min. Eine Belastungsdyspnoe konnte bei 32% der eingeschlossenen Pa-

tienten anamnestisch erhoben werden, bei 3% auch eine Ruhedyspnoe. Über periphere Ödeme klagten 6% der Patienten und 2% der Patienten wiesen eine Halsvenenstauung auf. Pulmonale Rasselgeräusche konnten bei 0,8% der Patienten festgestellt werden, bei 1% wurde ein Strömungsgeräusch über der Arteria carotis und bei 0,4% der Patienten ein Strömungsgeräusch über der Arteria femoralis auskultiert. Die Herztöne waren bei 93% der Patienten rein, bei 5% der Patienten war ein Systolikum auskultierbar (s. Tab. 2). Bei Betrachtung der Patientencharakteristika unter Aufschlüsselung in die beiden diagnostischen Gruppen „Screening-Gruppe“ und „Baseline-Gruppe“ zeigten sich bei dem mittleren diastolischen Blutdruck und der Herzfrequenz keine signifikanten Unterschiede. Erwartungsgemäß unterschieden sich die Gruppen bezüglich der abhängigen Variable mittlerer systolischer Blutdruck dahingehend, dass die Patienten in der Baseline-Gruppe einen höheren mittleren systolischen Blutdruck aufwiesen (138 mmHg vs. 125 mmHg). Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass die Patienten der Baseline-Gruppe tendenziell häufiger an Ruhedyspnoe litten (4% vs. 2%; $p=0,208$), deutlich häufiger eine Belastungsdyspnoe (43% vs. 24%; $p<0,001$) und häufiger periphere Ödeme (10% vs. 4%; $p=0,002$) und eine Halsvenenstauung aufwiesen (4% vs. 1%; $p=0,016$). Außerdem konnten bei den Patienten der Baseline-Gruppe häufiger pulmonale Rasselgeräusche (2% vs. 0,2%; $p=0,025$) sowie Strömungsgeräusche über der Arteria carotis (2% vs. 0,4%; $p=0,034$) und über der Arteria femoralis (1 % vs. 0%; $p=0,029$) auskultiert werden. In Hinblick auf die reinen Herztöne zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, aber in der Baseline-Gruppe konnte häufiger ein Systolikum auskultiert werden (8% vs. 3%, s. Tab. 2).

Tab. 2: Körperliche Untersuchung

Körperliche Untersuchung	Alle Patienten, n = 783	Patienten mit Screening-Diagnostik, n=477	Patienten mit Baseline-Diagnostik, n=306	P
Blutdruck systolisch, mmHg	130 (19)	125 (15)	138 (21)	<0,001 ***
Blutdruck diastolisch, mmHg	82 (11)	81 (10)	84 (11)	<0,001 ***
Herzfrequenz, 1/min	68 (12)	68 (11)	69 (14)	0,443
Belastungsdyspnoe	248 (32)	116 (24)	132 (43)	<0,001 ***

Patientencharakteristika

Ruhedyspnoe	21 (3)	10 (2)	11 (4)	0,208
Periphere Ödeme	50 (6)	20 (4)	30 (10)	0,002 **
Halsvenenstauung	18 (2)	6 (1)	12 (4)	0,016 *
Pulmonale Rasselgeräusche	6 (0,8)	1 (0,2)	5 (2)	0,025 *
Strömungsgeräusche Arteria carotis	8 (1)	2 (0,4)	6 (2)	0,034 *
Strömungsgeräusche Arteria femoralis	3 (0,4)	--	3 (1)	0,029 *
Herztöne rein	724 (93)	443 (93)	281 (92)	-
Herztöne Systolikum	40 (5)	15 (3)	25 (8)	-

Werte sind Mittelwert (SD) oder n (%); * p≤0,05; ** p≤0,01; *** p≤0,001

3.1.3 Medikamente

Von den 783 Patienten wurden 15% antihypertensiv mit einem ACE-Hemmer, 4% mit einem AT(Angiotensin)1-Antagonisten, 17% mit einem Beta-Blocker, 3% mit einem Calcium-Antagonisten, 0,6% mit einem Nitrat, 5% mit jeweils einem Thiazid- oder Schleifendiuretikum, 0,3% mit einem Aldosteron-Antagonisten und 1% mit einem anderen Diuretikum behandelt. Herzglykoside wurden in 7 Fällen (0,9%) eingenommen, 8 Patienten standen unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie. Sieben Prozent aller Patienten nahmen Aspirin und 3% einen Vitamin-K-Antagonisten ein (s. Tab. 3).

Zwischen den Gruppen „Screening“ und „Baseline“ zeigten sich folgende Unterschiede: Patienten in der Baseline-Gruppe erhielten häufiger ACE-Hemmer (26% vs. 8%, p<0,001), AT1-Blocker (6% vs. 3%, p<0,05), Beta-Blocker (26% vs. 11%, p<0,001) und Calcium-Antagonisten (8% vs. 0,4%, p=0,001). Herzglykoside erhielten nur Patienten in der Baseline-Gruppe (2% vs. 0%, p=0,001). Eine antiarrhythmische Therapie erhielten 2% der Patienten in der Baseline-Gruppe im Gegensatz zu 0,2% der Patienten in der Screening-Gruppe (p<0,01). Die Patienten in der Baseline-Gruppe wurden ebenfalls häufiger mit einem Thiazid-diuretikum (9% vs. 2%, p<0,001) und einem Schleifendiuretikum (9% vs. 2%, p<0,001) behandelt. Auch Aspirin wurde signifikant häufiger von den Patienten

in der Baseline-Gruppe eingenommen (12% vs. 5%, $p < 0,001$), genauso wie Vitamin-K-Antagonisten (5% vs. 1%, $p = 0,001$). Die Einnahme von Nitraten (1% vs. 0,2%), Aldosteron-Antagonisten (0,7% vs. 0%) und anderen Diuretika (2% vs. 0,8%) unterschied sich nicht signifikant (s. Tab. 3).

Tab. 3: Kardiovaskuläre Medikation

Kardiovaskuläre Medikation	Alle Patienten, n = 783	Patienten mit Screening-Diagnostik, n=477	Patienten mit Baseline-Diagnostik, n=306	P
ACE- Hemmer	120 (15)	40 (8)	80 (26)	<0,001 ***
AT1-Blocker	29 (4)	12 (3)	17 (6)	0,026 *
Beta-Blocker	130 (17)	52 (11)	78 (26)	<0,001 ***
Calcium-Antagonist	26 (3)	2 (0,4)	24 (8)	0,001 ***
Nitrat	5 (0,6)	1 (0,2)	4 (1)	0,058
Herzglykoside	7 (0,9)	--	7 (2)	0,001 ***
Antiarrhythmika	8 (1)	1 (0,2)	7 (2)	0,005 **
Thiaziddiuretikum	37 (5)	10 (2)	27 (9)	<0,001 ***
Schleifendiuretikum	35 (5)	9 (2)	26 (9)	<0,001 ***
Andere Diuretika	9 (1)	4 (0,8)	5 (2)	0,301
Aldosteron-Antagonist	2 (0,3)	--	2 (0,7)	0,076
Acetylsalicylsäure	58 (7)	22 (5)	36 (12)	<0,001 ***
Vitamin-K-Antagonist	22 (3)	6 (1)	16 (5)	0,001 ***

Werte sind n (%); * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Von den 783 Patienten wurden 34% antirheumatisch mit NSAID, 46% mit einem Glukokortikoid, 45% mit DMARD und 3% mit COX2-Inhibitoren behandelt. Von den 45% der Patienten mit einem DMARD erhielten 18% unter ihnen Methotre-

Patientencharakteristika

at, 5% Sulfasalazin, 7% Leflunomid, 10% Biologicals und 12% andere DMARD (s. Tab. 4). Bei Betrachtung der Rheumatologischen Medikation unter Aufschlüsselung in die beiden diagnostischen Gruppen „Screening-Gruppe“ und „Baseline-Gruppe“ zeigten sich in Hinblick auf NSAID (38% vs. 31%) und DMARD (47% vs. 44%) kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Patienten in der Baseline- Gruppe erhielten signifikant häufiger Glukokortikoide (55% vs. 41%, $p < 0,001$) als Patienten in der Screening-Gruppe, wobei die COX2-Inhibitoreinnahme nicht signifikant differierte (s. Tab. 4).

Tab. 4: Rheumatologische Medikation

Rheumatologische Medikation	Alle Patienten, n=783	Patienten mit Screening-Diagnostik, n=477	Patienten mit Baseline-Diagnostik, n=306	P
NSAID	263 (34)	147 (31)	116 (38)	0,036 *
Glukokortikoide	360 (46)	193 (41)	167 (55)	<0,001 ***
DMARD gesamt	353 (45)	209 (44)	144 (47)	0,397
Methotrexat	142 (18)	80 (17)	62 (20)	0,708
Sulfasalazin	39 (5)	24 (5)	15 (5)	0,394
Leflunomid	57 (7)	30 (6)	27 (9)	0,705
Biologicals	77 (10)	41 (9)	36 (12)	0,740
Andere DMARD gesamt	91 (12)	60 (13)	31 (10)	-
COX2-Inhibitoren	21 (3)	17 (4)	4 (1)	0,060

Werte sind n (%); * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Von den 783 Patienten erhielten an weiterer Medikation 2% der Patienten ein orales Antidiabetikum, 2% der Patienten Insulin, 6% der Patienten ein Statin und 1% der Patienten einen anderen Lipidsenker. Ein Antidepressivum erhielten 5% der Patienten. Allopurinol nahmen ebenfalls 5% der Patienten ein. Von den Frauen nahmen 8% orale Kontrazeptiva und 5% postmenopausale Hormone ein (s. Tab. 5).

Bei Betrachtung der weiteren Medikation unter Aufschlüsselung in die beiden diagnostischen Gruppen „Screening-“ und „Baseline-Gruppe“ zeigten sich in Hinblick auf sowohl orale Antidiabetika als auch Insulin keine signifikanten Unterschiede (3% vs. 2%/ 3% vs. 1%). In der Baseline-Gruppe nahmen die Patienten etwas häufiger Statine (9% vs. 4%, $p=0,014$) ein. Ebenfalls signifikant häufiger wurden in der Baseline-Gruppe Allopurinol und Ovulationshemmer bei den Frauen eingenommen (8% vs. 2%, $p<0,001$ / 4% vs. 12%, $p<0,001$), bezüglich postmenopausaler Hormonpräparate und Antidepressiva unterschieden sich die Gruppen nicht (s.Tab. 5).

Tab. 5: Weitere Medikation

Weitere Medikation	Alle Patienten, n = 783	Patienten mit Screening-Diagnostik, n=477	Patienten mit Baseline-Diagnostik, n=306	P
Orale Antidiabetika	19 (2)	9 (2)	10 (3)	0,215
Insulin	13 (2)	5 (1)	8 (3)	0,092
Statine	44 (6)	18 (4)	26 (9)	0,014 *
Andere Lipidsenker	11 (1)	5 (1)	6 (2)	0,285
Antidepressiva	36 (5)	18 (4)	18 (6)	0,163
Allopurinol	35 (5)	10 (2)	25 (8)	<0,001 ***
Ovulationshemmer	66 (8)	55 (12)	11 (4)	<0,001 ***
Postmenopausaler Hormonersatz	40 (5)	22 (5)	18 (6)	0,420

Werte sind n (%); * $p\leq 0,05$; ** $p\leq 0,01$; *** $p\leq 0,001$

3.1.4 Labor

Bei Betrachtung aller 783 Patienten zeigte sich in der Labordiagnostik ein mittlerer Hämoglobinwert von 13,5 g/dl. Die Leukozyten lagen im Mittel bei 7.000/ μ l und die Thrombozyten im Mittel bei 262.000/ μ l. Das Serumkreatinin lag im Mittel bei 0,80 mg/dl und die GFR nach MDRD bei 94 ml/min im Mittel. Die mittleren Werte lagen in Bezug auf das Gesamtcholesterin bei 214 mg/dl, beim HDL-Cho-

Patientencharakteristika

lesterin bei 73 mg/dl und beim LDL-Cholesterin bei 120 mg/dl. Das NTproBNP hatte einen mittleren Wert von 78 pg/ml. In Hinblick auf die Entzündungswerte zeigte sich beim C-reaktiven Protein ein mittlerer Wert von 0,29 mg/dl, bei der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach 1 Stunde ein mittlerer Wert von 13 mm und nach 2 Stunden von 28 mm und beim Ferritin ein mittlerer Wert von 83 µg/l. Der Rheumafaktor hatte einen mittleren Wert von 10 U/ml (s. Tab. 6).

Bei Betrachtung der Laborwerte unter Aufschlüsselung in die beiden diagnostischen Gruppen „Screening-Gruppe“ und „Baseline-Gruppe“ zeigten sich für das Hämoglobin, das Serumkreatinin, das HDL-Cholesterin und den Rheumafaktor keine signifikanten Unterschiede. Die Patienten in der Baseline-Gruppe wiesen im Bereich der Entzündungsparameter höhere Mediane für die Leukozyten (7.600/µl vs. 6.800/µl, $p < 0,001$), das CRP (0,40 mg/dl vs. 0,23 mg/dl, $p < 0,001$), die BSG 1. Stunde (16 mm vs. 11 mm, $p < 0,001$), die BSG 2. Stunde (33 mm vs. 25 mm, $p < 0,001$) und das Ferritin (118 µg/l vs. 67 µg/l, $p < 0,001$) auf. In Bezug auf die Thrombozytenwerte hatten die Patienten in der Baseline-Gruppe niedrigere Werte als die Patienten in der Screening-Gruppe (259.000/µl vs. 264.000/µl, $p < 0,05$). Die beim EURO-Score abhängigen Variablen wie das Gesamtcholesterin und das NTproBNP zeigten entsprechend bei den Patienten in der Baseline-Gruppe höhere Werte als bei den Patienten in der Screening-Gruppe. Der Mittelwert für das LDL-Cholesterin war bei den Patienten in der Baseline-Gruppe ebenfalls höher (128 mg/dl vs. 115 mg/dl, $p < 0,001$) (s. Tab. 6).

Tab. 6: Labor

Labor	Alle Patienten, n=783	Patienten mit Screening-Diagnostik, n=477	Patienten mit Baseline-Diagnostik, n=306	P
Hämoglobin, g/dl	13,5 (1,4)	13,5 (1,2)	13,5 (1,5)	0,826
Leukozyten, *1000/µl	7,0 (5,8; 8,9)	6,8 (5,5; 8,5)	7,6 (5,8; 9,5)	<0,001 ***
Thrombozyten, *100.000/µl	262 (80)	264 (75)	259 (87)	0,020 *
Serumkreatinin, mg/dl	0,80 (0,70; 0,90)	0,80 (0,70; 0,90)	0,80 (0,70; 0,90)	0,002 **
GFR nach MDRD, ml/min	94 (23)	98 (21)	89 (25)	<0,001 ***
Gesamtcholesterin, mg/dl	214 (42)	209 (41)	221 (42)	<0,001 ***

HDL-Cholesterin, mg/dl	72 (23)	73 (22)	72 (23)	0,460
LDL-Cholesterin, mg/dl	120 (49)	115 (34)	128 (65)	<0,001 ***
NTproBNP, pg/ml	78 (42; 144)	61 (38; 101)	140 (58; 302)	<0,001 ***
CRP, mg/dl	0,29 (0,11; 0,86)	0,23 (0,10; 0,64)	0,40 (0,15; 1,05)	<0,001 ***
BSG 1. Stunde, mm	13 (7; 23)	11 (6; 19)	16 (8; 30)	<0,001 ***
BSG 2. Stunde, mm	28 (17; 47)	25 (16; 41)	33 (21; 60)	<0,001 ***
Rheumafaktor, U/ml	10 (10; 40)	10 (10; 37)	10 (10; 52)	0,153
Ferritin, µg/l	83 (39; 175)	67 (34; 140)	118 (54; 247)	<0,001 ***

Werte sind Mittelwert (SD) oder Median (25; 75 Perzentile); * p≤0,05; ** p≤0,01; *** p≤0,001

3.1.5 Elektrokardiogramm

Bei der Auswertung des EKG von allen 783 Patienten ergab sich eine mittlere Herzfrequenz von 68/min. Die Lagetypbestimmung ergab bei 48% der Patienten einen Indifferenztyp, bei 40% einen Linkstyp, bei 6% einen überdrehten Linkstyp und bei jeweils 2% einen Steiltyp und einen Rechtstyp. Die Rhythmusanalyse ergab bei 97% der Patienten einen Sinusrhythmus, 0,6% der Patienten hatten Vorhofflimmern, 0,3% einen Schrittmacher-Rhythmus und 0,1% einen anderen Rhythmus. Ein AV-Block lag bei 3% der Patienten vor, ein Linksschenkelblock bei 4% und ein Rechtsschenkelblock bei 0,5% der Patienten. Erregungsrückbildungsstörungen wiesen 4% der Patienten auf und 3% hatten einen positiven Links-Sokolow-Lyon-Index. Die mittlere P-Dauer lag bei 104 ms, die mittlere PQ-Zeit bei 155 ms, die mittlere QRS-Dauer bei 93 ms, die mittlere QT-Zeit bei 400 ms und die mittlere korrigierte, also frequenzadaptierte, QT-Zeit bei 418 ms (s. Tab. 7).

Da eine pathologische EKG-Bewertung zu den Kriterien für die Baseline-Diagnostik zählte, konnten bei der Betrachtung des EKGs unter Aufschlüsselung in die beiden diagnostischen Gruppen „Screening-Gruppe“ und „Baseline-Gruppe“ keine unabhängigen Aussagen über die einzelnen EKG-Parameter getroffen werden (s. Tab. 7).

Patientencharakteristika

Tab. 7: Elektrokardiogramm

Elektrokardiogramm	Alle Patienten, n = 783	Patienten mit Screening-Diagnostik, n=477	Patienten mit Baseline-Diagnostik, n=306	P
Herzfrequenz, 1/min	68 (12)	68 (11)	69 (14)	0,443
Indifferenztyp	377 (48)	284 (60)	93 (30)	-
Linkstyp	314 (40)	166 (35)	148 (48)	-
Überdrehter Linkstyp	43 (6)	3 (0,6)	40 (13)	-
Steiltyp	17 (2)	11 (2)	6 (2)	-
Rechtstyp	14 (2)	7 (2)	7 (2)	-
Sinusrhythmus	759 (97)	470 (99)	289 (94)	-
Vorhofflimmern	5 (0,6)	--	5 (2)	-
Schrittmacher-Rhythmus	2 (0,3)	--	2 (0,7)	-
Anderer Rhythmus	1 (0,1)	--	1 (0,3)	-
AV-Block	23 (3)	1 (0,2)	22 (7)	<0,001 ***
Linksschenkelblock	30 (4)	--	30 (10)	<0,001 ***
Rechtsschenkelblock	4 (0,5)	1 (0,2)	3 (1)	0,116
Erregungsrückbildungsstörungen	28 (4)	--	28 (9)	<0,001 ***
Positiver Links-Sokolow-Lyon-Index	20 (3)	--	20 (7)	<0,001 ***
P-Dauer, ms	104 (13)	103 (12)	106 (14)	<0,001 ***
PQ-Zeit, ms	155 (27)	151 (24)	162 (31)	<0,001 ***
QRS-Dauer, ms	93 (87; 100)	92 (86; 100)	96 (88; 102)	<0,001 ***
QT-Zeit, ms	400 (375; 417)	400 (376; 415)	300 (374; 420)	0,528
Korrigierte QT-Zeit, ms	418 (30)	417 (25)	420 (37)	0,024 *

Werte sind Mittelwert (SD), Median (25; 75 Perzentile) oder n (%); * p≤0,05; ** p≤0,01; *** p≤0,001

3.1.6 Echokardiographie

Für die Patienten in der Baseline-Gruppe ergaben sich bei der in der Baseline-Diagnostik durchgeführten Echokardiographie folgende Werte. Die Aorta in Klappen-ebene maß im Mittel 32 mm und im Aortensinus im Mittel 33 mm. Der linksventrikuläre Durchmesser maß im Mittel 49 mm und endsystolisch 31 mm. Endsystolisch maß der linke Vorhof im Mittel 35 mm quer. Das interventrikuläre Septum hatte eine mittlere Dicke von 12 mm enddiastolisch und die posteriore Wand hatte enddiastolisch eine Dicke von 11 mm. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Mittel 63%. Das linksventrikuläre Volumen betrug im Mittel enddiastolisch 87 ml und endsystolisch 34 ml. Bei 2% der Patienten ließen sich Wandbewegungsstörungen nachweisen. Im Mitralisdoppler betrugen die mittleren Werte für die E-Welle 71 cm/s, für die A-Welle 77 cm/s, für die Dezelerationszeit 240 ms und für die isovolumetrische Relaxationszeit 115 ms. Der Gewebedoppler im lateralen Mitralanulus ergab für die e'-Welle im Mittel 9 cm/s, für die a'-Welle im Mittel 11 cm/s und für das Verhältnis E/e' im Mittel 9. Beim Gewebedoppler im septalen Mitralanulus ergaben sich für die e'-Welle im Mittel 6 cm/s, für die a'-Welle im Mittel 10 cm/s und für das Verhältnis E/e' im Mittel 12. Der pulmonalvenöse Fluss war bei 53% der Patienten in der Systole größer bzw. gleich groß wie in der Diastole und bei 13% der Patienten in der Systole kleiner als in der Diastole. Eine Mitralklappeninsuffizienz zeigte sich bei 44% der Patienten, eine Aortenklappeninsuffizienz bei 23%, eine Aortenklappenstenose bei 1%, eine Pulmonalklappeninsuffizienz bei 26% und eine Trikuspidalklappeninsuffizienz bei 49% der Patienten in der Baseline-Gruppe. Der gemessene Gradient über der Trikuspidalklappe betrug im Mittel 23 mmHg (s. Tab. 8).

Patientencharakteristika

Tab. 8: Echokardiographie

Echokardiographie	Patienten mit Baseline-Diagnostik, n=306
Aorta in Klappenebene, mm	32 (30; 35)
Aorta im Aortensinus, mm	33 (30; 36)
LVDED, mm	49 (8)
LVDES, mm	31 (7)
LAES quer, mm	35 (5)
IVSED, mm	12 (10; 13)
Posteriore Wand ED, mm	11 (10; 12)
LVEF, %	63 (7)
LVVED, ml	87 (29)
LVVES, ml	34 (16)
Kongenitales Vitium	--
Septumdefekt	--
Wandbewegungsstörung	6 (2)
RV Dilatation	--
Perikarderguss	--
Aneurysma	--
Mitralisdoppler E-Welle, cm/s	71 (16)
Mitralisdoppler A-Welle, cm/s	77 (19)
Mitralisdoppler Dezelerationszeit, ms	240
Mitralisdoppler isovolumetrische Relaxationszeit, ms	115 (26)
Gewebedoppler lateraler Mitralanulus e'-Welle, cm/s	9 (7; 11)

Gewebedoppler lateraler Mitralanulus a'-Welle, cm/s	11 (9; 13)
Gewebedoppler lateraler Mitralanulus E/e'	8 (6; 10)
Gewebedoppler septaler Mitralanulus e'-Welle, cm/s	6 (5; 8)
Gewebedoppler septaler Mitralanulus a'-Welle, cm/s	10 (8; 12)
Gewebedoppler septaler Mitralanulus E/e'	11 (9; 14)
Pulmonalvenöser Fluss Systole≥Diastole	161 (53)
Pulmonalvenöser Fluss Systole<Diastole	40 (13)
Mitralklappeninsuffizienz	134 (44)
Mitralklappenstenose	--
Aortenklappeninsuffizienz	69 (23)
Aortenklappenstenose	4 (1)
Pulmonalklappeninsuffizienz	79 (26)
Pulmonalklappenstenose	--
Trikuspidalklappeninsuffizienz	150 (49)
Gemessener Gradient über der Trikuspidalklappe, mmHg	23 (20; 27)

Werte sind Mittelwert (SD), Median (25; 75 Perzentile) oder n (%)

3.2 Gruppenvergleich: Patienten mit vs. ohne RE

Die Gruppen wurden mittels Chi²- und Mann-Whitney-U-Tests statistisch verglichen. Es fiel auf, dass sich Patienten mit einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis signifikant häufiger für eine Baseline-Diagnostik qualifizierten als Patienten ohne RE (40% vs. 26%, p<0,05). In Bezug auf die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich überraschend, dass ein Myokardinfarkt in der Familienanamnese bei den Patienten mit RE seltener auftrat als bei den Patienten ohne RE (46% vs. 64%, p<0,05). Patienten mit RE zeigten einen Trend zu vermehrter arterieller Hypertonie (34% vs. 17%) und einem häu-

Gruppenvergleich: Patienten mit vs. ohne RE

figer über 200pg/ml liegenden NTproBNP-Wert (16% vs. 8%), wobei diese Unterschiede nicht signifikant waren. Die Patienten mit RE wiesen im Bereich der Entzündungsparameter hoch-signifikant höhere Mediane für die BSG 1. Stunde (13 mm vs. 5 mm) und die BSG 2. Stunde (29 mm vs. 17 mm, p jeweils <0,001) und einen signifikant niedrigeren Median für den Komplementfaktor C4 (24 mg/dl vs. 27 mg/dl, p<0,05) auf. Auch die Mittelwerte für Hämoglobin (13,4 g/dl vs. 14,1 g/dl, p<0,01) und die GFR nach MDRD (94 ml/min vs. 100 ml/min, p<0,05) waren bei den Patienten mit RE niedriger als bei den Patienten ohne RE. Bei der Schmerzskala (40 vs. 20, p<0,01) gaben die Patienten mit RE hoch-signifikant höhere Werte an als die Patienten ohne RE (s. Tab. 9 und Tab. Anhang A).

Tab. 9: Vergleich von Patienten mit vs. ohne Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis (RE)

	RE ja n=729	RE nein n=54	P
Baseline-Diagnostik indiziert	292 (40)	14 (26)	0,040 *
Arterielle Hypertonie	249 (34)	9 (17)	0,080
Myokardinfarkt in der Familienanamnese	334 (46)	34 (64)	0,012 *
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	91 (13)	8 (15)	0,627
Bekannte koronare Herzkrankheit	32 (100)	0 (0)	0,116
Diabetes mellitus	81 (11)	3 (6)	0,202
Hyperlipoproteinämie	311 (43)	17 (32)	0,103
Depression	195 (27)	20 (38)	0,095
Z.n. TIA/Schlaganfall	11 (2)	1 (2)	0,843
NTproBNP >200 pg/ml	114 (16)	4 (8)	0,095
EURO-Score ≥ 3 %	191 (27)	11 (22)	0,380
<i>Labor</i>			
BSG 1. Stunde, mm	13 (7; 23)	5 (7; 16)	<0,001 ***
BSG 2. Stunde, mm	29 (17; 47)	17 (11; 34)	<0,001 ***

Hämoglobin, g/dl	13,4 (1,3)	14,1 (1,4)	0,003 **
Schmerzskala 0-100	40 (10; 60)	20 (0; 55)	0,009 **
Komplementfaktor C4, mg/dl	24 (18; 31)	27 (22; 32)	0,015 *
GFR nach MDRD, ml/min	94 (23)	100 (15)	0,026 *
CRP, mg/dl	0,30 (0,12; 0,87)	0,19 (0,09; 0,59)	0,128
Serumkreatinin, mg/dl	0,80 (0,70; 0,90)	0,70 (0,70; 0,90)	0,167
Herzfrequenz, 1/min	68 (12)	67 (18)	0,169
Blutdruck diastolisch, mmHg	82 (11)	82 (9)	0,596
Body Mass Index, kg/m ²	25 (23; 28)	25 (22, 29)	0,600
Ferritin, µg/l	83 (40; 175)	99 (28; 181)	0,626
Komplementfaktor C3C, mg/dl	117 (101; 131)	113 (104; 130)	0,809
Triglyzeride, mg/dl	127 (80)	130 (88)	0,920

Werte sind Mittelwert (SD), Median (25; 75 Perzentile) oder n (%); * p≤0,05; ** p≤0,01; *** p≤0,001

3.3 Gruppenvergleich: Screening- vs. Baseline-Patienten

Innerhalb des Gruppenvergleichs wurden drei weitere Subgruppen untersucht: Patienten mit RE, Patienten ohne RE, Medikamente bei Patienten mit RE.

3.3.1 Subgruppe: Patienten mit RE (n=729)

Hier wurde die Gruppenanalyse nur für Patienten mit RE durchgeführt.

Es zeigte sich, dass die Patienten in der Baseline-Gruppe höchst signifikant häufiger eine bekannte koronare Herzkrankheit hatten (8% vs. 2%, p<0,001), seltener einen Myokardinfarkt in der Familienanamnese aufwiesen (40% vs. 50%, p<0,05), deutlich häufiger an Diabetes mellitus erkrankt waren (16% vs. 8%, p=0,001) und häufiger über eine periphere arterielle Verschlusskrankheit be-

Gruppenvergleich: Screening- vs. Baseline-Patienten

richteten (16% vs. 10%, $p < 0,05$) als die Patienten in der Screening-Gruppe. Bei den Laborergebnissen hatten die Patienten in der Baseline-Gruppe signifikant höhere Entzündungsvariablen (BSG 1. Stunde: 11mm vs. 16mm, $p < 0,001$; BSG 2. Stunde: 25mm vs. 33mm, $p < 0,001$; CRP: 0,23mg/dl vs. 0,40mg/dl, $p < 0,001$), Retentionswerte (Creatinin: 0,80 vs. 0,80, $p < 0,01$), diastolische Blutdruckwerte (81mmHg vs. 84mmHg, $p < 0,001$), Body-Mass-Indices (24kg/m² vs. 26kg/m², $p < 0,001$) und Triglyzeridwerte (118mg/dl vs. 140mg/dl, $p < 0,001$) als die Patienten in der Screening-Gruppe. Bezüglich des Hämoglobinwertes unterschieden sich beide Gruppen jedoch nicht (s. Tab. 10 und Tab. Anhang A).

Tab. 10: Subgruppenanalyse: nur Patienten mit RE im Vergleich Screening- vs. Baseline-Gruppe

	Patienten mit Screening-Diagnostik n=436	Patienten mit Baseline-Diagnostik n=292	P
Bekannte koronare Herzkrankheit	9 (2)	23 (8)	<0,001 ***
Myokardinfarkt in der Familienanamnese	218 (50)	116 (40)	0,011 *
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	45 (10)	46 (16)	0,027 *
Diabetes mellitus	35 (8)	46 (16)	0,001 ***
Z.n. TIA/Schlaganfall	6 (1)	5 (2)	0,713
Depression	125 (29)	70 (24)	0,144
<i>Labor</i>			
BSG 1. Stunde, mm	11 (6; 19)	16 (8; 30)	<0,001 ***
BSG 2. Stunde, mm	25 (16; 41)	33 (21; 60)	<0,001 ***
Hämoglobin, g/dl	13,5 (1,2)	13,5 (1,5)	0,712
Schmerzskala 0-100	30 (10; 60)	40 (10; 70)	0,055
Komplementfaktor C4, mg/dl	23 (18; 30)	25 (19; 32)	0,021 *
GFR nach MDRD, ml/min	98 (21)	89 (25)	<0,001 ***

CRP, mg/dl	0,23 (0,10; 0,64)	0,40 (0,15; 1,05)	<0,001 ***
Serumkreatinin, mg/dl	0,80 (0,70; 0,90)	0,80 (0,70; 0,90)	0,005 **
Herzfrequenz, 1/min	68 (11)	69 (14)	0,547
Blutdruck diastolisch, mmHg	81 (10)	84 (11)	<0,001 ***
Body Mass Index, kg/m ²	24 (22; 28)	26 (23; 29)	<0,001 ***
Ferritin, µg/l	67 (34; 140)	118 (54; 247)	<0,001 ***
Komplementfaktor C3C, mg/dl	114 (98; 130)	120 (106; 134)	0,004 **
Triglyzeride, mg/dl	118 (73)	140 (90)	<0,001 ***

Werte sind Mittelwert (SD), Median (25; 75 Perzentile) oder n (%); * p≤0,05; ** p≤0,01; *** p≤0,001

3.3.2 Subgruppe: Medikation bei Patienten mit RE

Hier wurde die Gruppenanalyse für die rheumatologische Medikamentenanamnese bei Patienten mit RE durchgeführt.

Dabei zeigte sich, dass die Patienten in der Baseline-Gruppe hoch-signifikant häufiger Glukokortikoide in der Medikation erhielten als in der Screening-Gruppe (57% vs. 44%, p=0,001). In Bezug auf NSAID-, DMARD- und COX2-Inhibitoreneinnahme unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (s. Tab. 11 und Tab. Anhang A).

Tab. 11: Medikamente bei Patienten mit RE im Vergleich Screening-Patienten vs. Baseline-Patienten

	Patienten mit Screening-Diagnostik, n=477	Patienten mit Baseline-Diagnostik, n=306	P
Glukokortikoide	190 (44)	164 (57)	0,001 ***
NSAID	142 (33)	110 (38)	0,137

Logistische Regression

DMARD	207 (53)	144 (55)	0,699
COX2-Inhibitoren	13 (3)	4 (1)	0,167

Werte sind n (%); * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

3.3.3 Subgruppe: Patienten ohne RE (n = 54)

Hier wurde die Gruppenanalyse nur für Patienten ohne RE durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Patienten in der Baseline-Gruppe häufiger über eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (36% vs. 8%, $p < 0,05$) berichteten und auch häufiger NSAID erhielten (43% vs. 13%, $p < 0,05$) als die Patienten in der Screening-Gruppe. In Bezug auf klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Myokardinfarkt in der Familienanamnese und bekannte koronare Herzkrankheit lieferte diese Subgruppenanalyse aufgrund der kleinen Stichprobengröße keine weiterführenden Ergebnisse (Tab. s. Anhang A).

3.4 Logistische Regression

Nachstehend werden die Ergebnisse der logistischen Regression dargestellt. Die abhängige Variable war dabei stets „Baseline-Diagnostik ja/nein“. Bei den Berechnungen wurden nur Patienten mit nachgewiesener RE berücksichtigt.

3.4.1 Univariable Analysen

Zunächst wurde eine univariate logistische Regression durchgeführt, um dabei signifikante Variablen für die spätere multivariate logistische Regression zu erhalten. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur die signifikanten Assoziationen in Tabelle 12 wiedergegeben.

Tab. 12: Signifikante (P-Wert für Einschluss gesetzt auf $< 0,05$) Variablen in der univariablen logistischen Regression (abhängige Variable „Baseline-Diagnostik ja/nein“); * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall		Wald	P
GFR nach MDRD, ml/min	0,981	0,974	0,988	27,13	$< 0,001$ ***

Ferritin, µg/l	1,003	1,002	1,004	26,67	<0,001 ***
BSG 1. Stunde., mm	1,024	1,015	1,033	26,50	<0,001 ***
BSG 2. Stunde., mm	1,016	1,010	1,023	24,89	<0,001 ***
CRP, mg/dl (natürlicher Logarithmus)	1,303	1,167	1,455	22,15	<0,001 ***
Blutdruck, diastolisch, mmHg	1,034	1,018	1,049	18,81	<0,001 ***
Serumkreatinin, mg/dl	4,828	2,330	10,001	17,95	<0,001 ***
Harnsäure, mg/dl	1,228	1,105	1,364	14,52	<0,001 ***
Triglyzeride, mg/dl	1,004	1,002	1,006	12,35	<0,001 ***
Koronare Herzkrankheit, ja vs. nein	0,247	0,112	0,541	12,21	<0,001 ***
Glukokortikoide, ja vs. nein	0,591	0,438	0,797	11,85	0,001 ***
Diabetes mellitus, ja vs. nein	0,467	0,292	0,745	10,21	0,001 ***
Anämie nach WHO, mg/dl	1,863	1,237	2,806	8,88	0,003 **
Komplementfaktor C3C, mg/dl	1,009	1,003	1,016	8,42	0,004 **
Familienanamnese, positiv vs. negativ	1,474	1,091	1,993	6,37	0,012 *
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ja vs. nein	0,610	0,393	0,949	4,81	0,028 *
Body-Mass-Index, kg/m ²	1,032	1,002	1,064	4,30	0,038 *
Schmerzskala 0-100, pro Punktwert	1,005	1,000	1,010	4,12	0,042 *

3.4.2 Multivariable Analysen

Um die diagnostische Diskriminierung verschiedener Variablen und Variablensets in der Detektion von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko (=“Baseline-Diagnostik indiziert ja/nein“) zu beschreiben, wurden einige Variablen in Gruppen zusammengefasst. Anschließend wurden für die verschiedenen Variablen und Variablensets ROC-Kurven berechnet und verglichen.

1. Variablenset „Basismodell kardiologisch“:

Die Variablen Body-Mass-Index, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Myokardinfarkt in der Familienanamnese, bekannte Koronare Herzkrankheit, Blutdruck diastolisch, Triglyzeride, Harnsäure, GFR nach MDRD und Anämie nach WHO-Definition (Hämoglobin <13 mg/dl für Männer und <12 mg/dl für Frauen) wurden im Variablenset „Basismodell kardiologisch“ zusammengefasst.

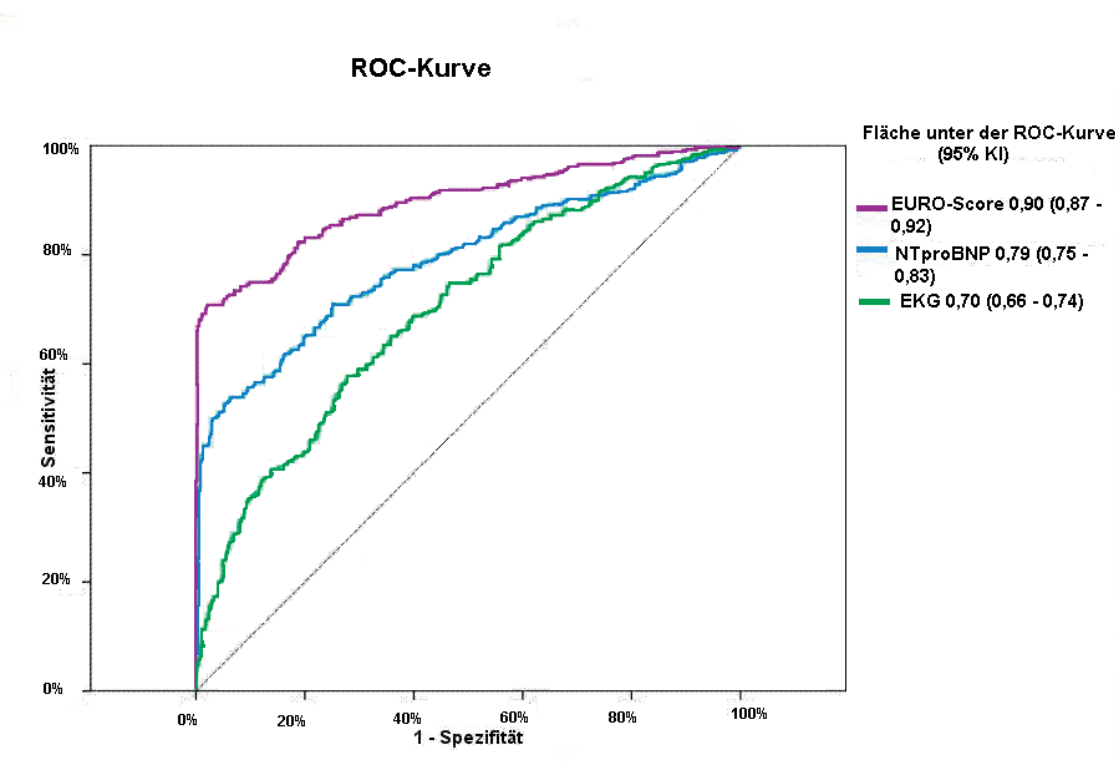
2. Variablenset „Basismodell rheumatologisch“:

Die Variablen GFR nach MDRD, BSG nach 1. und 2. Stunde, Ferritin, Komplementfaktor C3C, CRP (natürlicher Logarithmus), Anämie nach WHO-Definiton und Glukokortikoide in der Medikamentenanamnese wurden im Variablenset „Basismodell rheumatologisch“ zusammengefasst.

Die Baseline-Kriterien NTproBNP, EURO-Score und EKG wurden als einzelne Variablen für die Berechnung der ROC-Kurve betrachtet.

Die ROC-Kurven der einzelnen Variablen und Variablensets zeigen die Abbildungen 12 und 13.

Abb. 12: ROC-Kurve mit Vergleich der Baseline-Kriterien durch logistische Regressionsanalysen (abhängige Variable „Baseline-Diagnostik ja/nein“)

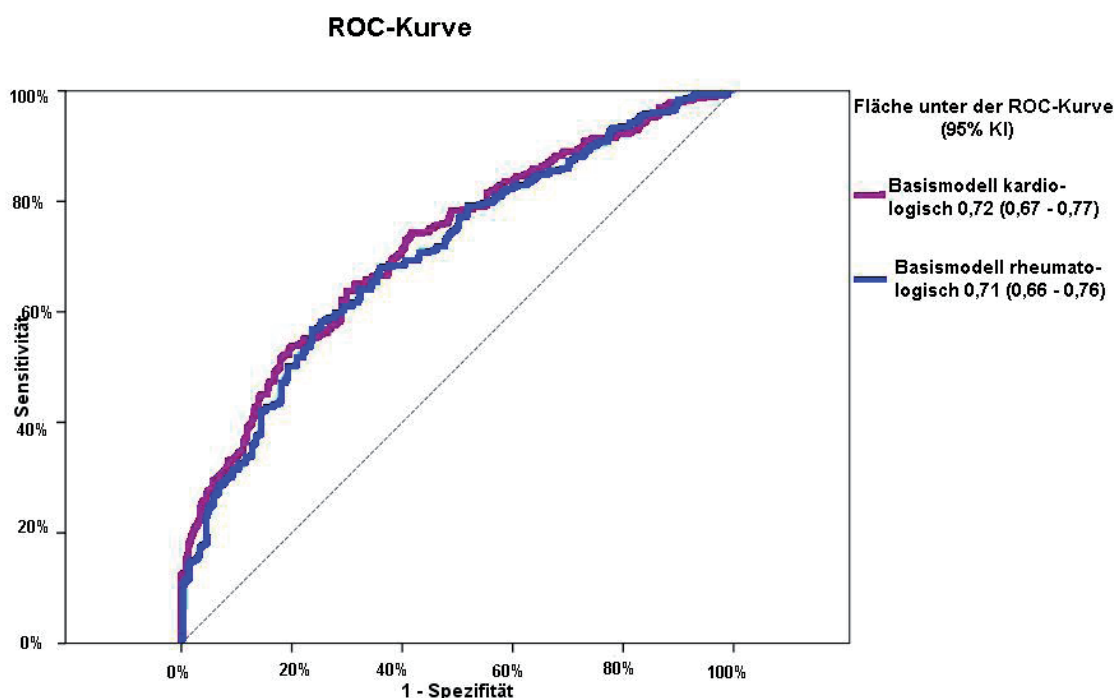


EURO-Score: Geschlecht, Alter, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin

Tab. 13: Fläche unter der Kurve für Abbildung 12

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der ROC-Kurve
EURO-Score	0,90
NTproBNP	0,79
EKG	0,70

Abb. 13: ROC-Kurve mit Vergleich anderer signifikanter Variablen durch logistische Regressionsanalysen (abhängige Variable „Baseline-Diagnostik ja/nein“)



Basismodell kardiologisch: Body-Mass-Index, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschluss-krankheit, Myokardinfarkt in der Familienanamnese, bekannte Koronare Herzkrankheit, Blutdruck diastolisch, Triglyzeride, Harnsäure, GFR nach MDRD, Anämie nach WHO-Definition (Hämoglobin <13 mg/dl für Männer und <12 mg/dl für Frauen)

Basismodell rheumatologisch: GFR nach MDRD, BSG nach 1. und 2. Stunde, Ferritin, Komplementfaktor C3C, CRP (natürlicher Logarithmus), Anämie nach WHO-Definiton, Glukokortikoide in der Medikamentenanamnese

Tab. 14: Fläche unter der Kurve für Abbildung 13

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der ROC-Kurve
Basismodell kardiologisch	0,72
Basismodell rheumatologisch	0,71

Hierbei zeigte sich in Bezug auf die Baseline-Kriterien für den EURO-Score eine Fläche unter der Kurve von 0,90, für das NTproBNP von 0,79 und für das EKG eine Fläche von 0,70 (s. Abb. 12 und Tab. 13). Dies bedeutet, dass der EURO-Score mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% und das NTproBNP mit einer Wahrscheinlichkeit von 79% eine richtige Zuordnung in die Baseline-Gruppe zuließen.

Das EKG gewährleistete mit einer Wahrscheinlichkeit von 70 % eine richtige Zuordnung in die Baseline-Gruppe.

In Hinblick auf die Basismodelle kardiologisch und rheumatologisch zeigte sich, dass die Flächen unter der Kurve bei den beiden Basismodellen kardiologisch mit 0,72 und rheumatologisch mit 0,71 ungefähr gleich groß sind (s. Abb. 13 und Tab. 14). Dies bedeutet, dass das Basismodell kardiologisch mit einer Wahrscheinlichkeit von 72% und das Basismodell rheumatologisch mit einer Wahrscheinlichkeit von 71% eine richtige Zuordnung in die Baseline-Gruppe zuließen.

3.5 Diagnostische Genauigkeit

Hier wurden für die Patienten mit RE anhand der Gruppenvariable bekannte koronare Herzkrankheit in der Anamnese Vierfeldertafeln für die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert und Prävalenz berechnet (s. Tab. 14 und Tab. Anhang A). Die Prävalenz einer bekannten koronaren Herzkrankheit in der Anamnese bei Patienten mit RE lag in dem hier untersuchten Kollektiv bei 4,6%.

Für den EURO-Score ergab sich bei den Patienten mit RE eine Sensitivität von $13/32 = 41\%$, eine Spezifität von $494/669 = 74\%$, ein positiver prädiktiver Wert von $13/188 = 7\%$ und ein negativer prädiktiver Wert von $494/513 = 96\%$.

Für den Biomarker NTproBNP ergab sich bei den Patienten mit RE eine Sensitivität von $12/32 = 38\%$, eine Spezifität von $559/658 = 85\%$, ein positiver prädiktiver Wert von $12/111 = 11\%$ und ein negativer prädiktiver Wert von $559/579 = 97\%$.

Für das EKG ergab sich bei den Patienten mit RE eine Sensitivität von $6/32 = 19\%$, eine Spezifität von $571/683 = 84\%$, ein positiver prädiktiver Wert von $6/118 = 5\%$ und ein negativer prädiktiver Wert von $571/597 = 96\%$ (s. Tab. 15 und Tab. Anhang A).

Diagnostische Genauigkeit, Baseline-Patienten-Kollektiv

Tab. 15: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für die drei Baseline-Kriterien EURO-Score, NTproBNP und EKG, nur Patienten mit RE, Gruppenvariable: bekannte koronare Herzkrankheit

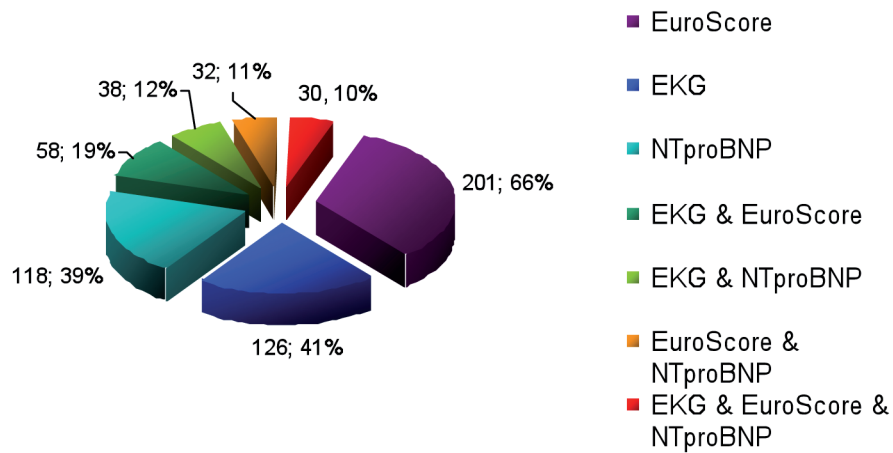
Ergebnisse aus den Berechnungen der Vierfeldertafeln	EURO-Score	NTproBNP	EKG
Sensitivität	41%	38%	19%
Spezifität	74%	85%	84%
Positiver prädiktiver Wert	7%	11%	5%
Negativer prädiktiver Wert	96%	97%	96%

3.6 Baseline-Patienten-Kollektiv

Hier wurden die Patienten in der Baseline-Gruppe noch näher beschrieben. Dazu wurde die Gruppe der Baseline-Patienten nach deren rheumatischer Grunderkrankung aufgeschlüsselt und mittels deskriptiver Statistik für Variablen der inflammatorischen Aktivität, EKG und Echokardiographie berechnet. Hierbei zeigte sich, dass sich die einzelnen Gruppen der Grunderkrankungen innerhalb des Baseline-Kollektivs anhand oben genannter Variablen wenig repräsentativ voneinander unterschieden (Tabelle s. Anhang A).

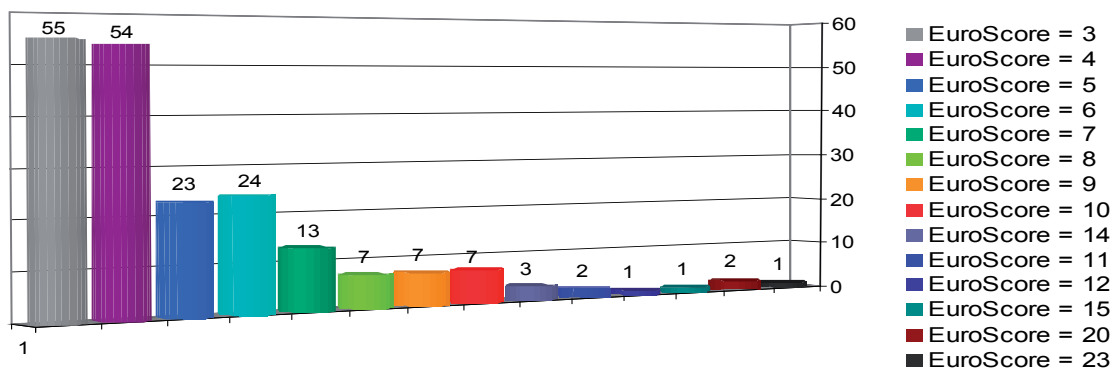
Abbildung 14 zeigt die Verteilung der Baseline-Kriterien unter den Baseline-Patienten. Ein EURO-Score-Wert ≥ 3 % hatten $201/306 = 66$ % der Patienten, ein pathologisches EKG hatten $126/306 = 41$ % der Patienten und ein NTproBNP-Wert > 200 pg/ml hatten $118/306 = 39$ % der Patienten. Bei $38/306 = 12$ % der Patienten konnte sowohl ein pathologisches EKG als auch ein NTproBNP-Wert > 200 pg/ml festgestellt werden. Bei $32/306 = 11$ % der Patienten konnte sowohl ein EURO-Score-Wert ≥ 3 % als auch ein NTproBNP-Wert > 200 pg/ml festgestellt werden. Bei $58/306 = 19$ % der Patienten konnte sowohl ein EURO-Score-Wert ≥ 3 % als auch ein pathologisches EKG festgestellt werden. Auffälligkeiten bei allen drei Screening-Parametern zeigten sich bei $30/306 = 10$ % der Baseline-Patienten.

Abb. 14: Verteilung der Baseline-Kriterien im Kollektiv der Baseline-Patienten



Die Verteilung der erhöhten EURO-Score-Werte zeigt Abbildung 15. Ein EURO-Score-Wert von 3 % zeigte sich bei 55 Patienten in der Baseline-Gruppe, von 4 % bei 54 Patienten, von 5 % bei 23 Patienten, von 6 % bei 24 Patienten, von 7 % bei 13 Patienten und von 8 %, 9 % und 10 % jeweils bei 7 Patienten. Bei 2 Patienten ergab sich ein EURO-Score-Wert von 10 %, bei 2 Patienten ein Wert von 11 %, bei 1 Patient ein Wert von 12 %, bei 3 Patienten ein Wert von 14 %, bei 1 Patient ein Wert von 15 %, bei 2 Patienten ein Wert von 20 % und bei 1 Patient ein Wert von 23 %.

Abb. 15: Verteilung der erhöhten EURO-Score-Werte im Kollektiv der Baseline-Patienten

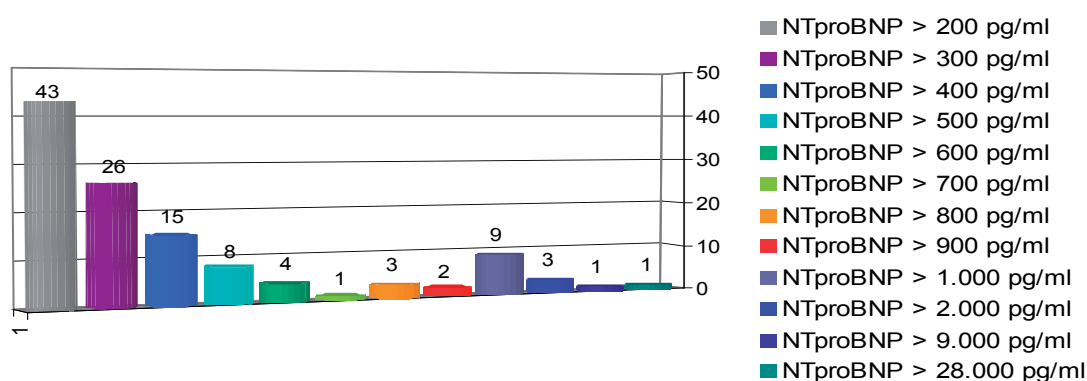


Die Verteilung der erhöhten NTproBNP-Werte zeigt Abbildung 16. Ein NTproBNP-Wert von über 200 pg/ml zeigte sich bei 43 Patienten in der Baseline-Gruppe, von über 300 pg/ml bei 26, von über 400 pg/ml bei 15, von über 500 pg/ml bei

Baseline-Patienten-Kollektiv

8, von über 600 pg/ml bei 4 und über 700 pg/ml bei 1 der Patienten. Bei 3 der Patienten ergab sich ein NTproBNP -Wert von über 800 pg/ml, bei 2 Patienten ein Wert von über 900 pg/ml, bei 9 Patienten ein Wert von über 1.000 pg/ml, bei 3 Patienten ein Wert von über 2.000 pg/ml, bei 1 Patient ein Wert von über 9.000 pg/ml und bei 1 Patient ein Wert von über 28.000 pg/ml.

Abb. 16: Verteilung der erhöhten NTproBNP-Werte im Kollektiv der Baseline-Patienten



Tab. 16: Spearman-Korrelationskoeffizienten für Patienten in der Baseline-Gruppe, aufgeschlüsselt nach der Grunderkrankung

	EURO-Score, %	Hämoglobin, g/dl	Leukozyten, *1000/ μ l	BSG 1. Stunde, mm	BSG 2. Stunde, mm	CRP, mg/dl	Ferritin, μ g/l	DAS-28
Alle Patienten								
NTproBNP, pg/ml	,18**	-,43**	,05	,35**	,35**	,22**	,06	-
EURO-Score, %	--	,07	,10	,10	,09	,05	,20**	-
Kollagenose								
NTproBNP, pg/ml	,41**	-,62**	,03	,50**	,43**	,31**	,08	-
EURO-Score, %	--	-,21	,14	,32*	,27	-,02	,03	-
Rheumatoide Arthritis								

NTproBNP, pg/ml	,08	-,31**	,04	,31**	,34**	,29**	,11	-,02
EURO-Score, %	--	,22*	,12	,07	,06	,09	,26**	-,00
Vaskulitis								
NTproBNP, pg/ml	,27	-,41*	-,13	,19	,21	,03	,14	-
EURO-Score, %	--	-,14	-,08	,05	,03	-,22	,05	-
Morbus Bechterew								
NTproBNP, pg/ml	,14	-,39	,35	,45	,55*	,69**	-,07	-
EURO-Score, %	--	,26	,06	,02	,05	,03	-,16	-
Arthritis/Arthropathie								
NTproBNP, pg/ml	,18	-,57**	,09	,47*	,43*	,21	,03	-
EURO-Score, %	--	-,02	,14	,38*	,36	,12	,42*	-
Sonstiges								
NTproBNP, pg/ml	,25	-,32	,29	,08	,12	,30	-,33	-
EURO-Score, %	--	,26	,06	-,30	-,27	-,26	,02	-

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig). * . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig). „Sonstiges“ beinhaltet: Autoimmunhepatitis, Chronische Ischialgien, common variable immunodeficiency syndrome, Löfgren-Syndrom, Lungenfibrose, Morbus Köhler, Morbus Ormond, Mycosis fungoides, Overlap-Syndrom, Pemphigus vulgaris, Sarkoidose, Sneddon-Syndrom, TNF-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom, TRAPS-Syndrom, undifferenzierte systemische Entzündung, unklare Systemerkrankung

Die Ergebnisse der Spearman-Korrelationsanalysen sind in Tabelle 16 dargestellt. Für das NTproBNP ergibt sich in der Gruppe aller Baseline-Patienten ein Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 0,01 für den EURO-Score von 0,18, für Hämoglobin von -0,43, für BSG 1. Stunde von 0,35, für BSG 2. Stunde von 0,35 und für CRP von 0,22. Für das NTproBNP und Leukozyten sowie Ferritin ergibt sich kein signifikanter Korrelationskoeffizient. Für den EURO-Score ergibt sich in der Gruppe aller Baseline-Patienten ein Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 0,01 für Ferritin von 0,20. Für den EURO-Score und

Baseline-Patienten-Kollektiv

Hämoglobin, BSG 1. Stunde, BSG 2. Stunde, CRP und Leukozyten ergibt sich kein signifikanter Korrelationskoeffizient.

Für das NTproBNP ergibt sich in der Gruppe der Baseline-Patienten mit einer Kollagenose ein Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 0,01 für den EURO-Score von 0,41, für Hämoglobin von -0,62, für BSG 1. Stunde von 0,50, für BSG 2. Stunde von 0,43 und für CRP von 0,31. Für das NTproBNP und Leukozyten sowie Ferritin ergibt sich kein signifikanter Korrelationskoeffizient. Für den EURO-Score ergibt sich in der Gruppe der Baseline-Patienten mit einer Kollagenose ein Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 0,05 für CRP von 0,31. Für den EURO-Score und Hämoglobin, BSG 1. Stunde, BSG 2. Stunde, Ferritin und Leukozyten ergibt sich kein signifikanter Korrelationskoeffizient.

Für das NTproBNP ergibt sich in der Gruppe der Baseline-Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis ein Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 0,01 für Hämoglobin von -0,31, für BSG 1. Stunde von 0,31, für BSG 2. Stunde von 0,34 und für CRP von 0,29. Für das NTproBNP und EURO-Score, Leukozyten, DAS-28 sowie Ferritin ergibt sich kein signifikanter Korrelationskoeffizient. Für den EURO-Score ergibt sich in der Gruppe der Baseline-Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis ein Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 0,05 für Hämoglobin von 0,22 und auf dem Signifikanzniveau von 0,01 für Ferritin von 0,26. Für den EURO-Score und BSG 1. Stunde, BSG 2. Stunde, CRP und Leukozyten ergibt sich kein signifikanter Korrelationskoeffizient.

Für das NTproBNP ergibt sich in der Gruppe der Baseline-Patienten mit einer Vaskulitis ein Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 0,05 für Hämoglobin von -0,41. Für das NTproBNP und den EURO-Score, BSG 1. und 2. Stunde, CRP, Leukozyten sowie Ferritin ergibt sich kein signifikanter Korrelationskoeffizient. Für den EURO-Score ergibt sich in der Gruppe der Baseline-Patienten mit einer Vaskulitis kein signifikanter Korrelationskoeffizient.

Für das NTproBNP ergibt sich in der Gruppe der Baseline-Patienten mit Morbus Bechterew ein Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 0,01 für CRP von 0,69 und auf dem Signifikanzniveau von 0,01 für BSG 2. Stunde von 0,55. Für das NTproBNP und den EURO-Score, Hämoglobin, Leukozyten, BSG

1. Stunde sowie Ferritin ergibt sich kein signifikanter Korrelationskoeffizient. Für den EURO-Score ergibt sich in der Gruppe der Baseline-Patienten mit Morbus Bechterew kein signifikanter Korrelationskoeffizient.

Für das NTproBNP ergibt sich in der Gruppe der Baseline-Patienten mit einer Arthritis/Arthropathie ein Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 0,01 für Hämoglobin von -0,57 und auf dem Signifikanzniveau von 0,05 für BSG 1. Stunde von 0,47 und für BSG 2. Stunde von 0,43. Für das NTproBNP und den EURO-Score, Leukozyten sowie Ferritin ergibt sich kein signifikanter Korrelationskoeffizient. Für den EURO-Score ergibt sich in der Gruppe der Baseline-Patienten mit einer Arthritis/Arthropathie ein Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 0,05 für BSG 2. Stunde von 0,38 und für Ferritin von 0,42. Für den EURO-Score und Hämoglobin, BSG 1. Stunde, CRP und Leukozyten ergibt sich kein signifikanter Korrelationskoeffizient.

Weder für das NTproBNP noch für den EURO-Score ergibt sich in der Gruppe der Baseline-Patienten mit einer Sonstigen Erkrankung aus dem Rheumatischen Formenkreis ein Korrelationskoeffizient auf dem Signifikanzniveau von 0,01 oder 0,05.

4. DISKUSSION

Die vorliegende Querschnittuntersuchung an einer großen repräsentativen Kohorte von 783 rheumatologisch ambulant betreuten Patienten, bei denen das Vorliegen RE nachgewiesen ($n = 729$) bzw. ausgeschlossen ($n = 54$) wurde, zeigte folgende wichtige Ergebnisse:

- neben klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren muss bei Patienten mit RE von weiteren erkrankungsspezifischen rheumatologischen Faktoren ausgegangen werden, die das kardiovaskuläre Risikoprofil speziell von Patienten mit RE beeinflussen.
- ob klassische Screening-Parameter, wie z.B. der EURO-Score, auch bei Patienten mit RE eine zuverlässige Risikoabschätzung erlauben muss in Folgeuntersuchungen evaluiert werden.
- eine Kombination aus rheumatologischen und kardiologischen Untersuchungsmethoden kann möglicherweise eine gute Risikoabschätzung für Patienten mit RE erbringen.

Unser Kollektiv bestand zu 70% aus Frauen, was der allgemeinen Geschlechterverteilung bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises entspricht, so dass hier von einer repräsentativen Population ausgegangen werden kann. Interessanterweise hielt sich dieses Verhältnis auch in den Gruppen „Screening“ und „Baseline“, was impliziert, dass weniger das Geschlecht (im Gegensatz zu Patienten ohne RE) als die Grunderkrankung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko darstellt. Da es sich jedoch um ambulant geführte Patienten handelt, muss davon ausgegangen werden, dass hier eine gewisse Selektion vorliegt, nämlich die nicht schwer Erkrankten, die vorzugsweise im stationären Bereich zu finden sind. Somit erklärt sich bedingt auch ein relativ niedriges Durchschnittsalter von 51 Jahren, was klar nicht repräsentativ ist für das Gesamtkollektiv rheumatisch Erkrankter. Insgesamt darf man bei Betrachtung unserer Ergebnisse also nicht vergessen, dass ein recht junges und auch relativ gesehen „gesundes“ Kollektiv untersucht wird. Da diese Studie jedoch darauf abzielt, eine Komorbidität, nämlich die kardiovaskuläre, früh zu erkennen und Screening-Parameter zu entwickeln, welche eine Identifizierung von Hochrisikokandidaten erlaubt, kommt es dem Studiendesign entgegen, dass der Anteil derer, die noch klinisch blande sind bezüglich einer kardiovaskulären Beteiligung, recht hoch ist. Da ein Follow-up geplant ist, können neu aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse im zukünftigen

Verlauf der Studie erfasst und damit die prognostische Wertigkeit des Screeningmodus ausgewertet werden.

Da die anamnestische Erhebung einer vorliegenden Depression auf subjektive Angaben des Patienten basieren, ergab sich eine recht große Diskrepanz von 215 (28%) Patienten, welche über depressive Verstimmungen berichteten, wobei jedoch nur 5% antidepressiv behandelt wurden. Hier stellt sich die Frage, ob das subjektive Empfinden in diesem Kollektiv aus welchen Gründen auch immer stärker wiegt oder ob eine depressive Verstimmung unter diesen Patienten einfach unterdiagnostiziert wird. Die detaillierte Auswertung der ebenfalls im Rahmen dieser Studie erhobenen Fragebögen zur Lebensqualität und Depression werden hoffentlich diesen Aspekt genauer beleuchten.

In der körperlichen Untersuchung ließen sich erwartungsgemäß in der Baseline-Gruppe häufiger deutlichere Zeichen einer kardialen Beteiligung erheben. Dies äußerte sich in einer größeren Anzahl von Patienten mit Belastungsdyspnoe, Halsvenenstauung, pulmonalen Rasselgeräuschen oder Herzgeräuschen. Diese Befunde sind ebenfalls als Hinweis dafür zu werten, dass die Baseline-Kriterien EKG, NTproBNP und EURO-Score auch für das RE-Kollektiv eine Risikoabschätzung zulassen.

In Bezug auf die Variable Vitamin-K-Antagonisten konnten wir zeigen, dass mehr Patienten in der Baseline-Gruppe diese Medikation erhielten als in der Screening-Gruppe. Die Indikation ließ sich in unserem Kollektiv im einzelnen nicht klar klären, so dass dieses Ergebnis einerseits die Erkenntnisse von Sattar *et al* unterstützt, die zeigten, dass die systemische Entzündung bei Patienten mit RE auch die Blutgerinnung beeinflusst¹⁰, andererseits auch ein Indiz dafür sein könnten, dass in unserem Risikokollektiv auch das Risiko für Rhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern) oder gar embolische Ereignisse mit Indikation zur Antikoagulation erhöht ist.

4.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit RE

Bei unserer Studie gingen von den sog. klassischen Risikofaktoren das Alter, der systolische Blutdruck, Gesamtcholesterin- sowie HDL-Cholesterinwerte und Raucherstatus als unabhängige Variablen des EURO-Score-Wertes in die Klas-

Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit RE

sifikation zur Zugehörigkeit in die beiden diagnostischen Gruppen „Baseline-“ und „Screening-Gruppe“ ein.

Die Schwellenwerte für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und somit das Kriterium für die Baseline-Diagnostik wurde in der vorliegenden Studie für das NT-proBNP bei >200 pg/ml und für den EURO-Score bei $\geq 3\%$ festgesetzt. Da wir ein Screening-Tool entwickeln wollen, was möglichst sensitiv Hochrisikopatienten detektieren soll, aber völlig unklar ist, mit welchen Methoden/Parametern diese identifiziert werden können, wurden die herkömmlichen und etablierten Methoden und Schwellenwerte bewusst niedrig angesetzt, um eine hohe Sensitivität im Screening-Verfahren zu erreichen. Dass dabei die Spezifität schlechtere Werte erzielen wird, wurde ebenfalls bewusst in Kauf genommen, weil das Hauptanliegen ja darin liegt, einen effektiven Screening-Algorithmus zu entwickeln.

Aufgrund der Selektion in eine Screening- und eine Baseline-Gruppe unter anderem anhand klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren fanden sich erwartungsgemäß in der Baseline-Gruppe häufiger klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren als in der Screening-Gruppe, wie z.B. Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Z.n. koronarer Revaskularisation. Wider Erwarten zeigte sich jedoch in dem hier untersuchten Kollektiv, dass ein Myokardinfarkt in der Familienanamnese in der Baseline-Gruppe seltener auftrat als in der Screening-Gruppe. Ob und in welchem Ausmaß das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko in der Baseline-Gruppe erhöht ist müssen Folgeuntersuchungen zeigen. Die scheinbar widersprüchlichen Befunde bezüglich der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren können durch möglicherweise nicht ausreichende Selektionskriterien bedingt sein. Andererseits können diese Phänomene gerade auch die Hypothese stützen, dass zum einen nicht alle klassischen Risikofaktoren auf Patienten mit RE übertragbar sind und zum anderen weitere Parameter zur Risikoevaluation geeignet oder notwendig sind. So fand sich auch ein relativ geringer Anteil an Diabetes mellitus-Patienten, sowohl in der Baseline-Gruppe als auch in der Screening-Gruppe.

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko scheint, wie die Literatur beschreibt, vor allem auch durch die systemische Entzündung getriggert zu sein, sowohl einerseits durch direkt auf das Gefäß bzw. Endothel schädigend wirkende Einflüsse, als auch indirekt durch die Beeinflussung verschiedener Risikofaktoren, wie z.B.

Lipid- und Insulinmetabolismus, Blutgerinnung und oxidative Parameter¹⁰. In Bezug auf die Variablen Diabetes mellitus, orale Antidiabetika und Insulin fanden wir ähnliche Ergebnisse; die Patienten in der Baseline-Gruppe waren häufiger an Diabetes mellitus erkrankt und wurden entsprechend häufiger mit oralen Antidiabetika und Insulin therapiert als die Patienten in der Screening-Gruppe. Auch in Bezug auf die Variablen Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Statine und andere Lipidsenker konnten wir ähnliche Befunde erheben. Die Patienten in der Baseline-Gruppe hatten häufiger ein erhöhtes LDL-Cholesterin und nahmen daher häufiger Statine oder andere Lipidsenker ein als die Patienten in der Screening-Gruppe. Dadurch, dass der Gesamtcholesterinwert und der HDL-Cholesterin-Wert in die Berechnung des EURO-Score-Wertes eingeflossen sind, fanden sich in der Baseline-Gruppe ebenfalls höhere Werte für das Gesamtcholesterin und niedrigere Werte für das HDL-Cholesterin als in der Screening-Gruppe. Eine Beeinflussung des Insulinmetabolismus durch die systemische Entzündung bei Patienten mit RE können wir, wie bereits andere Studien zeigten^{43, 44}, aufgrund unserer Ergebnisse ebenfalls vermuten.

Klassische Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie tragen zur Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung bei, ohne dass der Effekt, den sie zur akzele-rierten Atherogenese bei RE beisteuern, bisher exakt quantifiziert werden konnte⁷. In Bezug auf eine anamnestisch erhobene arterielle Hypertonie konnten wir feststellen, dass erwartungsgemäß mehr Patienten in der Baseline-Gruppe eine arterielle Hypertonie aufwiesen als in der Screening-Gruppe; die arterielle Hypertonie war ein Kofaktor für die Gruppeneinteilung. Bei Betrachtung der antihypertensiven Therapie fiel jedoch auf, dass gemessen an der Zahl der Patienten mit arterieller Hypertonie deutlich weniger Patienten eine antihypertensive Therapie erhielten. So nahm nur ca. die Hälfte der Patienten mit arterieller Hypertonie in der Baseline-Gruppe einen ACE-Hemmer ein. Dies stützt die Vermutung, dass die arterielle Hypertonie eine Folge der systemischen Inflammation ist. Durch körpereigene Kompensationsmechanismen wiederum, wie sie über das NTproBNP denkbar wären, das unter anderem bei Volumenbelastung im Ventrikel ausgeschüttet wird und eine verstärkte Vasodilatation und Natriurese zur Folge hat, könnte diese inflammatorisch bedingte arterielle Hypertonie vermindert werden. Der bereits bekannten Korrelation von Entzündungsparametern wie der BSG oder dem CRP mit dem NTproBNP vor allem bei Patienten mit einer Kollagenose oder einer Rheumatoiden Arthritis könnte dieser Kompensationsmechanismus zugrunde liegen. So könnte es also einen protektiven Effekt des erhöhten NT-

proBNP bei Patienten mit RE in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko geben. Das würde in unserer Studie dann erklären, dass in der Baseline-Gruppe nur wenige Patienten eine antihypertensive Therapie erhielten.

Hohe Plasmaspiegel von NTproBNP zeigen ein erhöhtes Risiko für künftige kardiovaskuläre Ereignisse an ^{64, 65}. Hauptstimulus zur Synthese und Sekretion natriuretischer Peptide ist ein Dehnungsreiz auf Kardiomyozyten ⁶³, wie er mit einer Volumen- oder Druckbelastung einhergeht ⁶². NTproBNP fördert die Natriuresis und Vasodilatation und hemmt das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem und das sympathische Nervensystem. So wäre eine verminderte Nierenfunktion aufgrund der gesteigerten Vasodilatation und Natriuresis denkbar. In unserem Patientenkollektiv zeigten sich in der Baseline-Gruppe schlechtere Werte für die GFR nach MDRD im Vergleich mit der Screening-Gruppe. Möglicherweise ist dies eine Folge der erhöhten Plasmaspiegel von NTproBNP. Jedoch könnte auch die Einnahme von NSAID und anderer Medikamente diese schlechtere Nierenfunktion erklären, denn in der Baseline-Gruppe erhielten mehr Patienten eine Medikation mit NSAID als in der Screening-Gruppe.

Über die Medikamentenanamnese bei Patienten mit RE lässt sich sagen, dass Patienten, die Glukokortikoide erhalten, signifikant häufiger eine Baseline-Diagnostik erhalten haben während NSAID, DMARD und COX2-Inhibitoren bei der Gruppenzuteilung zur Baseline-Diagnostik keine signifikante Rolle zu spielen scheinen. Studien lassen vermuten, dass NSAID zu dem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis beitragen ⁵⁶ und Glukokortikoide neben den positiven Einflüssen auf die Entzündungsreaktion auch negative Einflüsse auf das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen haben können, indem sie pro-arteriosklerotische Lipidprofile begünstigen ^{51, 52}. In Bezug auf die Medikamentengruppe der NSAID konnten wir einen Trend feststellen ($p = 0,137$), dass Patienten in der Baseline-Gruppe häufiger mit NSAID therapiert wurden als in der Screening-Gruppe. Die Baseline-Gruppe zeichnete sich dadurch aus, dass ein Teil der Gruppenzuordnung durch die Berechnung des EURO-Score-Wertes, der das prozentuale Risiko eines tödlichen Myokardinfarkts in den nächsten 10 Jahren angibt, erfolgte. Allerdings lassen die Erkenntnisse einer großen fallkontrollierten Analyse vermuten, dass insbesondere in den ersten Wochen nach Absetzen einer NSAID-Therapie das Risiko für einen Myokardinfarkt bei Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis erhöht ist ⁵⁸. Dies würde eher für einen protektiven Effekt von NSAID in Bezug auf das

kardiovaskuläre Risiko sprechen. Fischer *et al* diskutieren, dass sie ein Wiederaufflammen der Entzündungsreaktion in der Gefäßwand nach abruptem Absetzen von NSAID mit konsekutiver Instabilität von vorhandenen Plaques, für eine mögliche Ursache ihrer Ergebnisse halten ⁵⁸. Die genauen Gründe sind allerdings noch nicht erforscht. In der vorliegenden Studie sprechen unsere ermittelten Ergebnisse jedoch eher für die risikoerhöhenden Effekte von NSAID bei Patienten mit RE, wie es auch schon Johnsen *et al* zeigen konnten ⁵⁶. In Hinblick auf eine Therapie mit Glukokortikoiden und die Beeinflussung des Lipidmetabolismus kamen wir zu Ergebnissen, die für die Tatsache sprechen, dass eine rheumatische Erkrankung mit einem pro-atherogenen Lipidprofil assoziiert ist ^{47,48}. Die Patienten in der Baseline-Gruppe mit RE hatten signifikant höhere Triglyzeridwerte als die Patienten in der Screening-Gruppe mit RE. Aber es fanden sich auch signifikant mehr Patienten in der Baseline-Gruppe mit RE, die Glukokortikoide einnahmen als in der Screening-Gruppe mit RE. Somit könnte sowohl die vermehrte Einnahme von Glukokortikoiden für das pro-atherogene Lipidprofil in der Baseline-Gruppe mit RE verantwortlich sein, als auch die rheumatische Erkrankung selbst. Hinweise auf mögliche negative Einflüsse von Glukokortikoiden auf das kardiovaskuläre Risiko finden sich also auch in den vorliegenden Daten.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen also vermuten, dass ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in dem hier untersuchten Kollektiv vorhanden ist. Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus scheinen eine Rolle in der Gruppenzuweisung zu der Baseline-Gruppe zu spielen, aber wie das Beispiel Myokardinfarkt in der Familienanamnese zeigt, scheinen nicht alle klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren diese Rolle übernehmen zu können.

Insgesamt stützen die vorliegenden Ergebnisse die Vermutung, dass klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren zwar bei Patienten mit RE gehäuft vorkommen, man jedoch von weiteren, erkrankungsspezifischen rheumatologischen Faktoren ausgehen muss, die das kardiovaskuläre Risikoprofil speziell von Patienten mit RE beeinflussen.

4.2 Wertigkeit der Screening-Parameter

Für Patienten mit RE ist eine erhöhte Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen im Langzeitverlauf beschrieben ⁷⁻⁹.

Wertigkeit der Screening-Parameter

Es ist bislang jedoch unklar, ob und in welchem Umfang Screening-Parameter, die in der Normalpopulation zur Früherkennung kardialer Morbidität etabliert sind, so z.B. das EKG und der EURO-Score, auf Patienten mit einer systemischen Inflammation, wie bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, übertragbar und anwendbar sind. In Bezug auf die Variablen NTproBNP und EURO-Score fanden wir ambivalente Ergebnisse. In der Gruppe der Patienten mit RE hatten zwar doppelt so viele Patienten einen NTproBNP-Wert >200 pg/ml als die Patienten in der Gruppe ohne RE (16% vs. 8%), wobei dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,095$). Die Schwellenwerte für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und somit das Kriterium für die Baseline-Diagnostik wurde in der vorliegenden Studie für das NTproBNP bei >200 pg/ml und für den EURO-Score bei $\geq 3\%$ festgesetzt. Ebenso verhielt es sich in Bezug auf die Variable EURO-Score $\geq 3\%$. Bei den Patienten mit RE hatten mehr Patienten einen EURO-Score-Wert $\geq 3\%$ als bei den Patienten ohne RE (27% vs. 22%, $p = 0,380$). Möglicherweise wurden die Grenzwerte für die Annahme eines erhöhten kardiovaskulären Risikos bei einem Patientenkollektiv mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu niedrig gewählt. Andererseits könnte auch eine Rolle gespielt haben, dass die Gruppe der Patienten ohne RE ($n = 54$) relativ klein war.

Die Prävalenz einer bekannten koronaren Herzkrankheit in dem hier untersuchten Kollektiv betrug 4,6%, wobei das niedrige mittlere Alter des Kollektivs hierzu zu beachten ist. In Hinblick auf das EKG, den Biomarker NTproBNP und den EURO-Score als Screening-Parameter für Patienten mit RE fanden wir folgende Ergebnisse: Die Sensitivität für den EURO-Score und das NTproBNP lag bei ungefähr 40%. Das EKG erzielte eine Sensitivität von 19%. Die Spezifität lag bei 85% für das NTproBNP und bei 84% für das EKG, lediglich der EURO-Score erreichte eine Spezifität von 74%. Der positive prädiktive Wert lag für das EKG bei 5%, den EURO-Score bei 7% und für das NTproBNP bei 11%. Der EURO-Score und das EKG erreichten einen negativen prädiktiven Wert von 96%, der Biomarker NTproBNP von 97% (s. Tab. 14). Sowohl die Sensitivität als auch der positive prädiktive Wert sind also nicht zufrieden stellend. Eine Sensitivität im Bereich von 70% sollte gegeben sein, um die Screening-Parameter für ein breites erstes Screening bei Patienten mit RE einzusetzen. Möglicherweise sind die Standard-Kriterien, die in der Normalbevölkerung ein abnormes EKG darstellen bzw. ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko anhand des NTproBNP oder des EURO-Score aufzeigen für die Patienten mit RE zu niedrig angesetzt und somit nicht aussagekräftig genug. Andererseits ist die Prävalenz für eine bekannte ko-

ronare Herzkrankheit mit 4,6% relativ gering, was erklären könnte, warum die Werte nicht ausreichend repräsentativ ausfielen. Das rekrutierte Patientenkollektiv setzte sich, wie bereits erwähnt, aus ambulanten, relativ jungen (medianes Alter 51 Jahre) und therapeutisch gut eingestellten Patienten zusammen. Dies ist möglicherweise ein Grund dafür, dass die Wertigkeit der drei Screening-Parameter in Bezug auf die Sensitivität und den positiven prädiktiven Wert gering ausfiel. Alle drei Screening-Parameter erreichten recht gute Werte für die Spezifität und den negativen prädiktiven Wert. Jedoch werden erst Folgeuntersuchungen eine zuverlässige Aussage über die Sensitivität und die Spezifität der Screening-Parameter erlauben.

Im Vergleich zu Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit haben Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis, welche gleichzeitig an einer KHK leiden, eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit (s. Abb. 3). In dem hier untersuchten Patientenkollektiv fanden sich signifikant mehr Patienten in der Baseline-Gruppe, die eine koronare Herzkrankheit hatten als in der Screening-Gruppe. Dies unterstützt zum einen die Erkenntnis, dass bei Patienten mit RE gehäuft kardiovaskuläre Erkrankungen vorkommen, lässt aber zum anderen annehmen, dass die Einschlusskriterien für die Baseline-Gruppe im Studienablauf (s. 2.2) gut gewählt waren. In Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit lassen sich aus der jetzigen Querschnittsuntersuchung noch keine Aussagen treffen.

Zusammenfassend lassen sich hinsichtlich der Wertigkeit der Screening-Parameter folgende Aussagen treffen:

- ob traditionelle Screening-Parameter wie z.B. der EURO-Score auch bei Patienten mit RE eine Risikoabschätzung erlauben muss in Folgeuntersuchungen gezeigt werden.
- weitere, in den verwendeten Screening-Parametern nicht abgebildete Faktoren tragen möglicherweise zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit RE bei.

4.3 Potential und Limitation möglicher Screening-Parameter

Die Suche nach neuen und möglicherweise in der Kombination mit und ohne traditionellen Risikofaktoren präziseren Screening-Parametern speziell für Patienten mit RE war ein wesentliches Ziel der vorliegenden Studie.

Potential und Limitation möglicher Screening-Parameter

Etablierte Methoden zum Screening von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren sind EKG und EURO-Score. Der Biomarker NTproBNP als Herzinsuffizienzparameter nimmt eine stets wichtiger werdende Rolle als Screening-Parameter ein. Bislang ist es jedoch unklar, ob und in welchem Umfang diese Screening-Parameter auf Patienten mit einer systemischen Inflammation, wie bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, übertragbar und anwendbar sind.

Ähnlich wie Patienten mit Diabetes mellitus berichten Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis seltener über Symptome einer Angina und erleiden häufiger einen stummen Myokardinfarkt oder auch einen plötzlichen Herztod³³. Möglicherweise konnte in dem hier untersuchten Patientenkollektiv noch nicht ausreichend häufig eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert werden, da die Symptome dafür noch nicht bemerkt wurden. Die niedrige Prävalenz von 4,6% ist vermutlich zum einen auf das junge Patientenkollektiv zurückzuführen, zum anderen aber wohl auch auf eine momentan nicht ausreichend spezifizierte Auswahl der hier eingesetzten Screening-Parameter.

Für eine Optimierung der kardiovaskulären Risikoabschätzung bei Patienten mit RE werden also möglicherweise noch weitere Screening-Parameter benötigt. Für uns stellte sich die Frage, welche der drei Screening-Parameter EURO-Score, NTproBNP und EKG und welche möglichen weiteren Screening-Parameter für die Patienten mit RE, in dem hier rekrutierten Kollektiv, die besten Vorhersagewerte zeigten und somit eine gute Zuteilung in die Baseline-Gruppe trafen. Das Basismodell „kardiologisch“ mit den Variablen Body-Mass-Index, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Myokardinfarkt in der Familienanamnese, bekannte Koronare Herzkrankheit, Blutdruck diastolisch, Triglyzeride, Harnsäure, GFR nach MDRD und Anämie nach WHO-Definition (Hämoglobin <13 mg/dl für Männer und <12 mg/dl für Frauen) trifft mit einer Wahrscheinlichkeit von 72% (Fläche unter der ROC-Kurve) eine richtige Zuteilung in die Baseline-Gruppe. Ähnlich gut (71%) ist die Zuteilung in die Baseline-Gruppe für das Basismodell „rheumatologisch“ mit den Variablen GFR nach MDRD, BSG nach 1. und 2. Stunde, Ferritin, Komplementfaktor C3C, CRP (natürlicher Logarithmus), Anämie nach WHO-Definiton und Glukokortikoide in der Medikamentenanamnese. Die beiden Basismodelle „kardiologisch“ und „rheumatologisch“ erlauben also eine ähnlich gute Differenzierung in Niedrig- und Hochrisikokollektiv wie der Screening-Parameter EKG.

Die beiden anderen Screening-Parameter, das NTproBNP und der EURO-Score, können eine bessere Gruppenzuweisung für die Baseline-Gruppe leisten als das EKG und somit auch als die beiden Basismodelle „kardiologisch“ und „rheumatologisch“. Der EURO-Score kann hierbei die bessere Gruppenzuweisung erbringen als das NTproBNP. Ob nun der EURO-Score berechnet wird oder die einzelnen Komponenten des EURO-Score, also Geschlecht, Alter, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin, betrachtet werden führt zu einer ähnlich guten Selektion in die Baseline-Gruppe, mit einer Sicherheit von 89%.

Bereits bei der rheumatologischen Routinediagnostik kann also eine recht gute Risikoabschätzung für mögliche kardiovaskuläre Ereignisse getroffen werden. Jedoch bringt die Zusammenschau von rheumatologischer und kardialer Diagnostik, insbesondere die Berechnung des EURO-Scores, eine wesentlich bessere Zuteilung in die Baseline-Gruppe und somit eine bessere Risikoabschätzung für mögliche kardiovaskuläre Ereignisse.

Insgesamt lässt sich über das Potential und die Limitation der Screening-Parameter sagen, dass die Kombination aus rheumatologischen und kardiologischen Untersuchungsmethoden eine gute Risikoabschätzung für Patienten mit RE erbringen kann. Hierbei scheint vor allem die Berechnung des EURO-Score als kardiologischer Screening-Parameter wegweisend, wobei die Rolle nicht-klassischer Risikofaktoren noch nicht genügend erforscht ist. Eine mögliche Risikoabschätzung anhand eines rein rheumatologischen Screening ist am ehesten durch die Nierenfunktion, die Entzündungsparameter und einer Einnahme von Glukokortikoiden zu leisten. Sicher ist, dass eine enge, interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Rheumatologen nötig ist, weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet anzustrengen und damit die Versorgung und Prognose kardiovaskulärer Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu optimieren. Der Einfluss vor allem von nicht-klassischen Risikofaktoren auf das kardiovaskuläre Risikoprofil von Patienten mit RE ist noch nicht ausreichend erforscht und sollte Gegenstand intensiver Forschung sein und bleiben.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Für Patienten mit RE ist eine erhöhte Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen im Langzeitverlauf beschrieben⁷⁻⁹. Strategien zur Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung bei Patienten mit RE sind bis zum heutigen Zeitpunkt noch unspezifisch, da klassische Risikofaktoren, die in der Normalpopulation zur Früherkennung eines erhöhten kardiovaskulären Ereignisrisikos etabliert sind, nicht sicher auf Patienten mit systemischer Inflammation übertragbar sind.

Um diese Patienten suffizient betreuen zu können und ihnen eine bestmögliche Früherkennung einer kardiovaskulären Erkrankung bieten zu können, ist es daher wichtig den Stellenwert dieser Risikofaktoren zu evaluieren und bezüglich ihrer Aussagekraft bei Patienten mit systemischer Inflammation zu testen. Etablierte Methoden zum Screening von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren sind das EKG und die Echokardiographie. Der Biomarker NTproBNP als Herzinsuffizienzparameter nimmt eine stets wichtiger werdende Rolle als Screening-Parameter ein.

Ziel der Studie war es, die Prävalenz und Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. die kardiovaskuläre Morbidität bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zu charakterisieren.

Es wurden konsekutiv 783 Patienten der Rheumatologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und der Rheumatologischen Ambulanz des Juliusspitals Würzburg in die Studie aufgenommen. Bei den Eingangsuntersuchungen wurden eine umfassende Anamnese mit den Variablen Stammdaten, kardiovaskuläre Risikofaktoren, aktuelle Begleitmedikation, frühere antirheumatische Medikation und Lebensqualität sowie körperliche Untersuchungen und Blutentnahmen durchgeführt.

Für die nächste diagnostische Stufe, die sog. „Baseline-Diagnostik“, qualifizierten sich die Patienten bei pathologischem EKG (s. 2.2.1.) und/oder NTproBNP \geq 200 pg/ml und/oder EURO-Score \geq 3%. (s. 2.2.1.). Bestand entsprechend dieser Kriterien die Indikation zur Baseline-Diagnostik, so wurden die Patienten zu einer erweiterten kardiologischen Untersuchung einbestellt.

Hier wurden eine Echokardiographie inkl. Gewebedoppleraufnahmen und eine Vasoreaktivitätsmessung durchgeführt. Wurden nun in der Echokardiographie LVPWd + IVS \geq 26mm oder EF biplan $<$ 50% oder dpmax RV/RA $>$ 35 mmHg bzw. in der TVI regionale Wandbewegungsstörungen diagnostiziert, so wurde die Indikation zur weiteren Abklärung mittels MRT im Institut für Röntgen-diagnostik gestellt. Die Indikation zur Koronarangiographie wurde gestellt, sobald im MRT eine Perfusionsstörung oder late enhancement gezeigt werden konnten.

Die vorliegende Querschnittuntersuchung an einer großen repräsentativen Kohorte von 783 rheumatologisch ambulant betreuten Patienten, bei denen das Vorliegen RE nachgewiesen (n = 729) bzw. ausgeschlossen (n = 54) wurde, zeigte folgende wichtige Ergebnisse:

- neben klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren muss bei Patienten mit RE von weiteren erkrankungsspezifischen rheumatologischen Faktoren ausgegangen werden, die das kardiovaskuläre Risikoprofil speziell von Patienten mit RE beeinflussen.
- ob klassische Screening-Parameter wie z.B. der EURO-Score auch bei Patienten mit RE eine zuverlässige Risikoabschätzung erlauben muss in Folgeuntersuchungen evaluiert werden.
- eine Kombination aus rheumatologischen und kardiologischen Untersuchungsmethoden kann möglicherweise eine gute Risikoabschätzung für Patienten mit RE erbringen.

Vor allem die Berechnung des EURO-Score als kardiologischer Parameter ist für eine gute Risikoabschätzung bei Patienten mit RE wegweisend. Eine mögliche Risikoabschätzung anhand eines rein rheumatologischen Screening ist am ehesten durch die Nierenfunktion, die Entzündungsparameter und einer Einnahme von Glukokortikoiden zu leisten. Allerdings können genauere Aussagen über die definitive Wertigkeit der kardiologischen und rheumatologischen Screening-Parameter wohl erst nach weiteren Follow-ups getroffen werden.

Sicher ist, dass eine enge, interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Rheumatologen nötig ist, weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet anzustrengen und damit die Versorgung und Prognose kardiovaskulärer Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu optimieren. Der Einfluss vor allem von nicht-klassischen Risikofaktoren auf das kardiovaskuläre

Zusammenfassung

Risikoprofil von Patienten mit RE ist noch nicht ausreichend erforscht und sollte Gegenstand intensiver Forschung sein und bleiben.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Wong JB, et al. Long-term morbidity, mortality, and economics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2746-9.
2. Symmons DP, et al. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol.* 1998;25:1072-7.
3. Myllykangas-Luosujarvi R, et al. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:149-53.
4. Watson DJ, et al. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol.* 2003;30:1196-202.
5. Goodson NJ, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2010-9.
6. Maradit-Kremers H, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722-32.
7. Nicola PJ, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005;52:412-20.
8. Riise T, et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol.* 2001;20:123-7.
9. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:115-20.

LITERATURVERZEICHNIS

10. Sattar N, et al. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:286-92.
11. del Rincon ID, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2737-45.
12. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:289-97.
13. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin: Walter de Gruyter; 2004.
14. Herbert Renz-Polster SK, Jörg Braun. Basislehrbuch Innere Medizin. München, Jena: Elsevier Urban und Fischer; 2004.
15. Kaiser H. [A. J. Landre-Beauvais (1772-1840)--the actual first description of rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol.* 2004;63:430-5.
16. Rindfleisch JA, et al. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2005;72:1037-47.
17. Gabriel SE, et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum.* 1999;42:415-20.
18. Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41:778-99.
19. Goodson N, et al. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:955-6.
20. Hochberg MC, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis: update. *Epidemiol Rev.* 1990;12:247-52.

21. Pincus T, et al. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1234-6.
22. Doran MF, et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* 2002;46:625-31.
23. Saraux A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol.* 1999;26:2622-7.
24. Goldring SR. A 55-year-old woman with rheumatoid arthritis. *Jama.* 2000;283:524-31.
25. Kung M, et al. [Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease. Does sex play a role?]. *Herz.* 2005;30:512-21.
26. Boers M. Rheumatoid arthritis. Treatment of early disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:405-14, x.
27. Van Doornum S, et al. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002;46:862-73.
28. Turesson C, et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:62-7.
29. Khan AH, et al. Rheumatoid heart disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1972;1:327-37.
30. Gerli R, et al. Cardiovascular involvement in rheumatoid arthritis. *Lupus.* 2005;14:679-82.

LITERATURVERZEICHNIS

31. Reilly PA, et al. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:363-9.
32. Bacon PA, et al. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2002;1:338-47.
33. Maradit-Kremers H, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:402-11.
34. Pasceri V, et al. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100:2124-6.
35. Schillinger M, et al. Inflammation and Carotid Artery--Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). *Circulation.* 2005;111:2203-9.
36. Swanberg M, et al. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction. *Nat Genet.* 2005;37:486-94.
37. Dessein PH, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid.* 2004;14:443-6.
38. Boers M, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:842-5.
39. Dechant SA, et al. Managing comorbidity risks in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:177-9.
40. Dekkers JC, et al. Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:63-70.

41. Del Rincon I, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1833-40.
42. Dessein PH, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease may share similar risk factors. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:703-4.
43. Dessein PH, et al. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:462-6.
44. Dessein PH, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4:R5.
45. Khovidhunkit W, et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis.* 2000;181 Suppl 3:S462-72.
46. Kim SH, et al. Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2004;24:230-3.
47. Dursunoglu D, et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int.* 2005;25:241-5.
48. McMahon M, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2541-9.
49. Dessein PH, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:435-42.

LITERATURVERZEICHNIS

50. Bergholm R, et al. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1637-41.
51. Maxwell SR, et al. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J.* 1994;70:863-70.
52. Kumeda Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1489-97.
53. Bernatsky S, et al. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:677-80.
54. Popa C, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:303-5.
55. Kiortsis DN, et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:765-6.
56. Johnsen SP, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2005;165:978-84.
57. Gislason GH, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med.* 2009;169:141-9.
58. Fischer LM, et al. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164:2472-6.

59. Book C, et al. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol*. 2005;32:430-4.
60. Stefan Silbernagel AD. Taschenatlas der Physiologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003.
61. de Lemos JA, et al. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362:316-22.
62. Davis GK, et al. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem*. 2006;39:600-5.
63. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev*. 2003;24:341-56.
64. Wang TJ, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2002;90:254-8.
65. Tang WH, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation*. 2003;108:2964-6.
66. Swedberg K, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
67. Januzzi JL, Jr., et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95:948-54.
68. Bokenkamp A, et al. Cystatin C, kidney function and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1223-30.

LITERATURVERZEICHNIS

69. Shlipak MG, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352:2049-60.
70. Shlipak MG, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:268-71.
71. Sarnak MJ, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med.* 2005;142:497-505.
72. Fried LF, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3728-35.
73. O'Hare AM, et al. Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:2666-70.
74. Conroy RM, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
75. Gohlke H. Risikostratifizierung mit unterschiedlichen Score-Systemen - ESC-SCORE, Framingham-Risk-Score, PROCAM und CARRISMA. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2006:139-148.
76. Hunt SA, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005;112:e154-235.
77. Angermann C, et al. [Differential diagnosis of dyspnea - significance of clinic aspects, imaging and biomarkers for the diagnosis of heart failure]. *Clin Res Cardiol.* 2006;95 Suppl 4:57-70; quiz 71.

78. Brecht DS, et al. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature*. 1990;347:768-70.
79. Sorensen KE, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*. 1995;74:247-53.
80. Raitakari OT, et al. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2000;32:293-304.
81. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:325-33.
82. Kidawa M, et al. Arterial dysfunction in syndrome X: results of arterial reactivity and pulse wave propagation tests. *Heart*. 2003;89:422-6.
83. Vaudo G, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:31-5.
84. Bellenger NG, et al. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2000;2:271-8.
85. Doherty NE, 3rd, et al. Application of cine nuclear magnetic resonance imaging for sequential evaluation of response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1294-302.
86. Lima JA, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1164-71.
87. Constantine G, et al. Role of MRI in clinical cardiology. *Lancet*. 2004;363:2162-71.

LITERATURVERZEICHNIS

88. Bucciarelli-Ducci C, et al. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in the evaluation of myocardial infarction and myocardial viability in patients with ischemic heart disease. *Curr Probl Cardiol.* 2006;31:128-68.
89. Schwitter J, et al. Assessment of myocardial function and perfusion in a canine model of non-occlusive coronary artery stenosis using fast magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9:101-10.
90. Plein S, et al. Assessment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2173-81.
91. Nagel E, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation.* 2003;108:432-7.
92. Kim RJ, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999;100:1992-2002.
93. Wagner A, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet.* 2003;361:374-9.
94. Ingkanisorn WP, et al. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2253-9.
95. The clinical role of magnetic resonance in cardiovascular disease. Task Force of the European Society of Cardiology, in collaboration with the Association of European Paediatric Cardiologists. *Eur Heart J.* 1998;19:19-39.
96. Bottini PB, et al. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens.* 1995;8:221-8.

97. Myerson SG, et al. Left ventricular mass: reliability of M-mode and 2-dimensional echocardiographic formulas. *Hypertension*. 2002;40:673-8.
98. Bellenger NG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000;21:1387-96.
99. Friedrich MG, et al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*. 1998;97:1802-9.
100. Mahrholdt H, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004;109:1250-8.
101. Friedrich MG, et al. Quantification of valvular aortic stenosis by magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 2002;144:329-34.
102. Nayak KS, et al. Rapid quantitation of high-speed flow jets. *Magn Reson Med*. 2003;50:366-72.
103. Didier D, et al. Detection and quantification of valvular heart disease with dynamic cardiac MR imaging. *Radiographics*. 2000;20:1279-99; discussion 1299-301.
104. Strohm O, et al. Magnetic resonance planimetry of the vena contracta as a new approach to assessment of stenotic heart valves: an in vitro study. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14:31-4.
105. Underwood SR, et al. Magnetic resonance velocity mapping: clinical application of a new technique. *Br Heart J*. 1987;57:404-12.

LITERATURVERZEICHNIS

106. de Roos A, et al. Evaluation of congenital heart disease by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2000;10:2-6.
107. Higgins CB, et al. Heart disease: functional evaluation with MR imaging. *Radiology.* 1996;199:307-15.
108. Kersting-Sommerhoff BA, et al. Evaluation of complex congenital ventricular anomalies with magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 1990;120:133-42.
109. Hoppe UC, et al. Congenital heart disease in adults and adolescents: comparative value of transthoracic and transesophageal echocardiography and MR imaging. *Radiology.* 1996;199:669-77.
110. McCrohon JA, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2003;108:54-9.
111. Cademartiri F, et al. Coronary artery anomalies: incidence, pathophysiology, clinical relevance and role of diagnostic imaging. *Radiol Med (Torino).* 2006;111:376-91.
112. Beck GJ, et al. Design and statistical issues of the Modification of Diet in Renal Disease Trial. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Control Clin Trials.* 1991;12:566-86.
113. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240:1285-93.
114. Altman D. *Practical Statistics for Medical Research.* London: Chapman & Hall; 1991.
115. Weiss C. *Basiswissen Medizinische Statistik.* Heidelberg: Springer Verlag; 2005.

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Überlebensrate bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis vs. ohne Rheumatoide Arthritis anhand des Erkrankungsbeginns	5
Abb. 2: Alterskorrigierte Mortalitätsrate bei Männern und Frauen bei 609 Fällen von Rheumatoider Arthritis, verglichen mit der in der Normalpopulation zu erwartenden Sterblichkeit	5
Abb. 3: Vergleich Überleben von Patienten mit KHK vs. KHK und Rheumatoide Arthritis.....	6
Abb. 4: Vasodilatative Wirkung von Stickstoffoxid im Endothel.....	13
Abb. 5: Studienablauf	17
Abb. 6: Echokardiographie Parasternale Längsachse	21
Abb. 7: Echokardiographie Vierkammerblick.....	21
Abb. 8: Echokardiographie Mitralklappenebene in der kurzen Achse	22
Abb. 9: Zeitlicher Ablauf der Vasoreaktivitätsmessung.....	23
Abb. 10: Allgemeine Darstellung einer Vierfeldertafel	25
Abb. 11: Rheumatologische Grunderkrankung bei allen Patienten.....	28
Abb. 12: ROC-Kurve mit Vergleich der Baseline-Kriterien durch logistische Regressionsanalysen.....	49
Abb. 13: ROC-Kurve mit Vergleich anderer signifikanter Variablen durch logistische Regressionsanalysen.....	50
Abb. 14: Verteilung der Baseline-Kriterien im Kollektiv der Baseline-Patienten	53
Abb. 15: Verteilung der erhöhten EURO-Score-Werte im Kollektiv der Baseline-Patienten	53
Abb. 16: Verteilung der erhöhten NTproBNP-Werte im Kollektiv der Baseline-Patienten	54

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Baseline-Charakteristika	29
Tab. 2: Körperliche Untersuchung	31
Tab. 3: Kardiovaskuläre Medikation	33
Tab. 4: Rheumatologische Medikation	34
Tab. 5: Weitere Medikation	35
Tab. 6: Labor	36
Tab. 7: Elektrokardiogramm	38
Tab. 8: Echokardiographie	40
Tab. 9: Vergleich von Patienten mit vs. ohne Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis	42
Tab. 10: Subgruppenanalyse: nur Patienten mit RE im Vergleich Screening-Gruppe vs. Baseline-Gruppe	44
Tab. 11: Medikamente bei Patienten mit RE im Vergleich Screening-Patienten vs. Baseline-Patienten.....	45
Tab. 12: Signifikante Variablen der univariablen logistischen Re- gression (abhängige Variable „Baseline-Diagnostik ja/nein“).....	46
Tab. 13: Fläche unter der ROC Kurve für Abbildung 12	49
Tab. 14: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für die drei Baseline-Kriterien EURO-Score, NTproBNP und EKG bei Patienten mit rheumatoider Erkrankung	50
Tab. 15: Verteilung der erhöhten EURO-Score-Werte im Kollektiv der Baseline- Patienten.....	52
Tab. 16: Verteilung der erhöhten NTproBNP-Werte im Kollektiv der Baseline- Patienten.....	54

TABELLEN ANHANG A

Tab. A1: RE ja/nein vs. Baseline-Diagnostik ja/nein I

Tab. A2: RE ja/nein vs.Arterielle Hypertonie..... I

Tab. A3: RE ja/nein vs.Myokardinfarkt in der Familienanamnese I

Tab. A4: RE ja/nein vs.bekannte koronare Herzkrankheit in der Anamnese I

Tab. A5: RE ja/nein vs.periphere arterielle Verschlusskrankheit II

Tab. A6: RE ja/nein vs.Geschlecht II

Tab. A7: RE ja/nein vs.Diabetes mellitus II

Tab. A8: RE ja/nein vs.Hyperlipoproteinämie II

Tab. A9: RE ja/nein vs.Depression III

Tab. A10. RE ja/nein vs.Z.n. TIA/Schlaganfall..... III

Tab. A11: RE ja/nein vs.NTproBNP (cut-off 200 pg/ml)..... III

Tab. A12: RE ja/nein vs. EURO-Score (cut-off 3%)..... III

Tab. A13: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. bekannte koronare Herzkrankheit IV

Tab. A14: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Z.n. koronarer Revaskularisation IV

Tab. A15: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Familienanamnese IV

Tab. A16: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Diabetes mellitus IV

Tab. A17: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. periphere arterielle
Verschlusskrankheit V

Tab. A18: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Z.n. Schlaganfall..... V

Tab. A19: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Depression V

Tab. A20: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. bekannte koronare
Herzkrankheit bei Patienten mit RE V

Tab. A21: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Myokardinfarkt in der
Familienanamnese bei Patienten mit RE VI

Tab. A22: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Diabetes
mellitus bei Patienten mit RE VI

Tab. A23: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. periphere arterielle
Verschlusskrankheit bei Patienten mit RE..... VI

Tab. A24: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Z.n. TIA/Schlaganfall
bei Patienten mit RE..... VI

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. A25: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Depression bei Patienten mit RE.....	VII
Tab. A26: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Glukokortikoide bei Patienten mit RE.....	VII
Tab. A27: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. NSAID bei Patienten mit RE.....	VII
Tab. A28: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. DMARD bei Patienten mit RE	VII
Tab. A29: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. COX2-Inhibitoren bei Patienten mit RE.....	VIII
Tab. A30: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Depression bei Patienten ohne RE	VIII
Tab. A31: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. bekannte koronare Herzkrankheit bei	
Patienten ohne RE	VIII
Tab. A32: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Patienten ohne RE	VIII
Tab. A33: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. NSAID bei Patienten ohne RE	IX
Tab. A34: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Myokardinfarkt in der Familienanamnese bei Patienten ohne RE.....	IX
Tab. A35: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Diabetes mellitus bei Patienten ohne RE	IX
Tab. A36: Baseline-Diagnostik ja/nein vs. Z.n. Schlaganfall bei Patienten ohne RE	IX
Tab. A37: Vierfeldertafel: EURO-Score vs. bekannte koronare Herzkrankheit, nur Patienten mit RE.....	X
Tab. A38: Vierfeldertafel: NTproBNP vs. bekannte koronare Herzkrankheit, nur Patienten mit RE.....	X
Tab. A39: Vierfeldertafel: EKG vs. bekannte koronare Herzkrankheit, nur Patienten mit RE	X
Tab. A40: Inflammatorische Aktivität, EKG und Echokardiographie bei Patienten mit RE.....	XI

9. ANHANG A

Tab. I: RE ja/nein und Baseline-Diagnostik ja/nein

Baseline-Diagnostik indiziert				
		Ja	Nein	Gesamt
RE	Ja	292 (40 %)	437 (60%)	729 (100 %)
	Nein	14 (26 %)	40 (74 %)	54 (100 %)
	Gesamt	306 (39%)	477 (61 %)	783 (100 %)
$\chi^2 = 4,22, df = 1, p = 0,04$				

Tab. II: RE ja/nein und Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
RE	Ja	249 (34 %)	479 (66 %)	728 (100 %)
	Nein	9 (17 %)	45 (83 %)	54 (100 %)
	Gesamt	258 (33%)	524 (67 %)	782 (100 %)
$\chi^2 = 6,99, df = 1, p = 0,008$				

Tab. III: RE ja/nein und Myokardinfarkt in der Familienanamnese

Myokardinfarkt in der Familienanamnese				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
RE	Ja	334 (46 %)	389 (54 %)	723 (100 %)
	Nein	34 (64 %)	19 (36 %)	53 (100 %)
	Gesamt	368 (47 %)	408 (53 %)	776 (100 %)
$\chi^2 = 6,38, df = 1, p = 0,012$				

Tab. IV: RE ja/nein und bekannte koronare Herzkrankheit in der Anamnese

Bekannte koronare Herzkrankheit in der Anamnese				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
RE	Ja	32 (4 %)	696 (96 %)	728 (100 %)
	Nein	0 (0 %)	54 (100 %)	54 (100 %)
	Gesamt	32 (4 %)	750 (96 %)	782 (100 %)
$\chi^2=2,48, df=1, p=0,116$				

ANHANG A

Tab. V: RE ja/nein und periphere arterielle Verschlusskrankheit

Periphere arterielle Verschlusskrankheit				
RE		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
	Ja	91 (13 %)	635 (87 %)	726 (100 %)
	Nein	8 (15 %)	46 (85 %)	54 (100 %)
	Gesamt	99 (13 %)	681 (87 %)	780 (100 %)
$\chi^2=0,23, df=1, p=0,627$				

Tab. VI: RE ja/nein und Geschlecht

Geschlecht				
RE		Männlich	Weiblich	Gesamt
	Ja	222 (31 %)	507 (69 %)	729 (100 %)
	Nein	18 (33 %)	36 (67 %)	54 (100 %)
	Gesamt	240 (31 %)	543 (69 %)	783 (100 %)
$X^2 = 0,20, df = 1, p = 0,69$				

Tab. VII: RE ja/nein und Diabetes mellitus

Diabetes mellitus				
RE		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
	Ja	81 (11 %)	647 (89 %)	728 (100 %)
	Nein	3 (6 %)	51 (94 %)	54 (100 %)
	Gesamt	84 (11 %)	698 (89 %)	782 (100 %)
$X^2 = 1,63, df = 1, p = 0,202$				

Tab. VIII: RE ja/nein und Hyperlipoproteinämie

Hyperlipoproteinämie				
RE		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
	Ja	311 (43 %)	415 (57 %)	726 (100 %)
	Nein	17 (32 %)	37 (68 %)	54 (100 %)
	Gesamt	328 (42 %)	452 (58 %)	780 (100 %)
$X^2 = 2,66, df = 1, p = 0,103$				

Tab. IX: RE ja/nein und Depression

Depression				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
RE	Ja	195 (27 %)	525 (73 %)	720 (100 %)
	Nein	20 (38 %)	33 (62 %)	53 (100 %)
	Gesamt	215 (28 %)	558 (72 %)	783 (100 %)
$X^2 = 2,79, df = 1, p = 0,095$				

Tab. X: RE ja/nein und Z.n. TIA/Schlaganfall

Z.n. TIA/Schlaganfall				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
RE	Ja	11 (2 %)	718 (98 %)	729 (100 %)
	Nein	1 (2 %)	53 (98 %)	54 (100 %)
	Gesamt	12 (2 %)	771 (98 %)	783 (100 %)
$X^2 = 0,04, df = 1, p = 0,843$				

Tab. XI: RE ja/nein und NTproBNP \leq oder $>$ 200 pg/ml

NTproBNP				
		≤ 200 pg/ml	> 200 pg/ml	Gesamt
RE	Ja	579 (84 %)	114 (16 %)	693 (100 %)
	Nein	48 (92 %)	4 (8 %)	52 (100 %)
	Gesamt	627 (84 %)	118 (16 %)	745 (100 %)
$X^2 = 2,78, df = 1, p = 0,095$				

Tab. XII: RE ja/nein und EURO-Score $<$ oder ≥ 3 %

EURO-Score				
		< 3 %	≥ 3 %	Gesamt
RE	Ja	511 (73 %)	191 (27 %)	702 (100 %)
	Nein	40 (78 %)	11 (22 %)	51 (100 %)
	Gesamt	551 (73 %)	202 (27 %)	753 (100 %)
$X^2 = 0,77, df = 1, p = 0,380$				

ANHANG A

Tab. XIII: Baseline-Diagnostik ja/nein und bekannte koronare Herzkrankheit bei allen Patienten

Bekannte Koronare Herzkrankheit in der Anamnese				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	23 (8 %)	283 (92 %)	306 (100 %)
	Nein	9 (2 %)	467 (98 %)	476 (100 %)
	Gesamt	32 (4 %)	750 (96 %)	782 (100 %)
$\chi^2 = 15,02, df = 1, p = <0,001$				

Tab. XIV: Baseline-Diagnostik ja/nein und Z.n. koronarer Revaskularisation bei allen Patienten

Z.n. koronarer Revaskularisation				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	10 (3 %)	296 (97 %)	306 (100 %)
	Nein	1 (0,2 %)	474 (99,8 %)	475 (100 %)
	Gesamt	11 (1 %)	770 (99 %)	781 (100 %)
$\chi^2 = 12,53, df = 1, p = <0,001$				

Tab. XV: Baseline-Diagnostik ja/nein und Myokardinfarkt in der Familienanamnese bei allen Patienten

Myokardinfarkt in der Familienanamnese				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	125 (42 %)	175 (58 %)	300 (100 %)
	Nein	243 (51 %)	233 (49 %)	476 (100 %)
	Gesamt	368 (47 %)	408 (53 %)	776 (100 %)
$\chi^2 = 6,50, df = 1, p = 0,011$				

Tab. XVI: Baseline-Diagnostik ja/nein und Diabetes mellitus bei allen Patienten

Diabetes mellitus				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	46 (15 %)	260 (85 %)	306 (100 %)
	Nein	38 (8 %)	438 (92 %)	476 (100 %)
	Gesamt	84 (11 %)	698 (89 %)	782 (100 %)
$\chi^2 = 9,65, df = 1, p = 0,002$				

Tab. XVII: Baseline-Diagnostik ja/nein und periphere arterielle Verschlusskrankheit bei allen Patienten

Periphere arterielle Verschlusskrankheit				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	51 (17 %)	253 (83 %)	304 (100 %)
	Nein	48 (10 %)	428 (90 %)	476 (100 %)
	Gesamt	99 (13 %)	681 (87 %)	780 (100 %)
$\chi^2=7,50, df=1, p=0,006$				

Tab. XVIII: Baseline-Diagnostik ja/nein und Z.n. TIA/Schlaganfall bei allen Patienten

Z.n. TIA/Schlaganfall				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	6 (2 %)	300 (98 %)	306 (100 %)
	Nein	6 (1 %)	471 (99 %)	477 (100 %)
	Gesamt	12 (2 %)	771 (98 %)	783 (100 %)
$\chi^2=0,61, df=1, p=0,435$				

Tab. XIX: Baseline-Diagnostik ja/nein und Depression bei allen Patienten

Depression				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	77 (25 %)	226 (75 %)	303 (100 %)
	Nein	138 (29 %)	332 (71 %)	470 (100 %)
	Gesamt	215 (28 %)	558 (72 %)	773 (100 %)
$\chi^2 = 1,43, df = 1, p = 0,232$				

Tab. XX: Baseline-Diagnostik ja/nein und bekannte koronare Herzkrankheit bei Patienten mit RE

Bekannte Koronare Herzkrankheit in der Anamnese				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	23 (8 %)	269 (92 %)	292 (100 %)
	Nein	9 (2 %)	427 (98 %)	436 (100 %)
	Gesamt	32 (4 %)	696 (96 %)	728 (100 %)
$\chi^2 = 14,06, df = 1, p = <0,001$				

ANHANG A

Tab. XXI: Baseline-Diagnostik ja/nein und Myokardinfarkt in der Familienanamnese bei Patienten mit RE

Myokardinfarkt in der Familienanamnese				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	116 (40 %)	171 (60 %)	287 (100 %)
	Nein	218 (50 %)	218 (50 %)	436 (100 %)
	Gesamt	334 (46 %)	389 (54 %)	723 (100 %)
$X^2 = 6,39, df = 1, p = 0,011$				

Tab. XXII: Baseline-Diagnostik ja/nein und Diabetes mellitus bei Patienten mit RE

Diabetes mellitus				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	46 (16 %)	246 (84 %)	292 (100 %)
	Nein	35 (8 %)	401 (92 %)	436 (100 %)
	Gesamt	81 (11 %)	647 (89 %)	728 (100 %)
$X^2 = 10,56, df = 1, p = 0,001$				

Tab. XXIII: Baseline-Diagnostik ja/nein und periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Patienten mit RE

Periphere arterielle Verschlusskrankheit				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	46 (16 %)	244 (84 %)	290 (100 %)
	Nein	45 (10 %)	391 (90 %)	436 (100 %)
	Gesamt	91 (13 %)	635 (87 %)	726 (100 %)
$X^2 = 4,88, df = 1, p = 0,027$				

Tab. XXIV: Baseline-Diagnostik ja/nein und Z.n. TIA/Schlaganfall bei Patienten mit RE

Z.n. TIA/Schlaganfall				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	5 (2 %)	287 (98 %)	292 (100 %)
	Nein	6 (1 %)	431 (99 %)	437 (100 %)
	Gesamt	11 (2 %)	718 (98 %)	729 (100 %)
$\chi^2 = 0,14, df = 1, p = 0,713$				

Tab. XXV: Baseline-Diagnostik ja/nein und Depression bei Patienten mit RE

Depression				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	70 (24 %)	220 (76 %)	290 (100 %)
	Nein	125 (29 %)	305 (71 %)	430 (100 %)
	Gesamt	195 (27 %)	525 (73 %)	720 (100 %)
$\chi^2=2,13, df=1, p=0,144$				

Tab. XXVI: Baseline-Diagnostik ja/nein und Glukokortikoide bei Patienten mit RE

Glukokortikoide				
		Ja	Nein	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	164 (57 %)	126 (43 %)	290 (100 %)
	Nein	190 (44 %)	247 (56 %)	437 (100 %)
	Gesamt	354 (49 %)	373 (51 %)	727 (100 %)
$X^2 = 11,93, df = 1, p = 0,001$				

Tab. XXVII: Baseline-Diagnostik ja/nein und NSAID bei Patienten mit RE

NSAID, außer COX2-Inhibitoren				
		Ja	Nein	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	110 (38 %)	180 (62 %)	290 (100 %)
	Nein	142 (33 %)	294 (67 %)	436 (100 %)
	Gesamt	252 (35 %)	474 (65 %)	726 (100 %)
$\chi^2=2,21, df=1, p=0,137$				

Tab. XXVIII: Baseline-Diagnostik ja/nein und DMARD bei Patienten mit RE

DMARD				
		Ja	Nein	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	144 (55 %)	119 (45 %)	263 (100 %)
	Nein	207 (53 %)	182 (47 %)	389 (100 %)
	Gesamt	351 (54 %)	301 (46 %)	652 (100 %)
$\chi^2=0,15, df=1, p=0,699$				

ANHANG A

Tab. XXIX: Baseline-Diagnostik ja/nein und COX2-Inhibitoren bei Patienten mit RE

COX2-Inhibitoren				
		Ja	Nein	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	4 (1 %)	284 (99 %)	288 (100 %)
	Nein	13 (3 %)	424 (97 %)	437 (100 %)
	Gesamt	17 (2 %)	708 (98 %)	725 (100 %)
$\chi^2=1,91, df=1, p=0,167$				

Tab. XXX: Baseline-Diagnostik ja/nein und Depression bei Patienten ohne RE

Depression				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	7 (54 %)	6 (46 %)	13 (100 %)
	Nein	13 (33 %)	27 (67 %)	40 (100 %)
	Gesamt	20 (38 %)	33 (62 %)	53 (100 %)
$\chi^2=1,90, df=1, p=0,168$				

Tab. XXXI: Baseline-Diagnostik ja/nein und bekannte koronare Herzkrankheit bei Patienten ohne RE

Bekannte koronare Herzkrankheit in der Anamnese				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	0 (0 %)	40 (100 %)	40 (100 %)
	Nein	0 (0 %)	14 (100 %)	14 (100 %)
	Gesamt	0 (0 %)	54 (100 %)	54 (100 %)

Tab. XXXII: Baseline-Diagnostik ja/nein und periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Patienten ohne RE

Periphere arterielle Verschlusskrankheit				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	5 (36 %)	9 (64 %)	14 (100 %)
	Nein	3 (8 %)	37 (97 %)	40 (100 %)
	Gesamt	8 (15 %)	46 (85 %)	54 (100 %)
$\chi^2=6,54, df=1, p=0,011$				

Tab. XXXIII: Baseline-Diagnostik ja/nein und NSAID bei Patienten ohne RE

NSAID, außer COX2-Inhibitoren				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	6 (43 %)	8 (57 %)	14 (100 %)
	Nein	5 (13 %)	35 (87 %)	40 (100 %)
	Gesamt	11 (20 %)	43 (80 %)	54 (100 %)
$\chi^2=5,89, df=1, p=0,015$				

Tab. XXXIV: Baseline-Diagnostik ja/nein und Myokardinfarkt in der Familienanamnese bei Patienten ohne RE

Myokardinfarkt in der Familienanamnese				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	9 (69 %)	4 (31 %)	13 (100 %)
	Nein	25 (63 %)	15 (47 %)	40 (100 %)
	Gesamt	34 (64 %)	19 (36 %)	53 (100 %)
$\chi^2=1,19, df=1, p=0,660$				

Tab. XXXV: Baseline-Diagnostik ja/nein und Diabetes mellitus bei Patienten ohne RE

Diabetes mellitus				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	0 (0 %)	14 (100 %)	14 (100 %)
	Nein	3 (8 %)	37 (92 %)	40 (100 %)
	Gesamt	3 (6 %)	51 (94 %)	54 (100 %)
$\chi^2=1,11, df=1, p=0,292$				

Tab. XXXVI: Baseline-Diagnostik ja/nein und Z.n. TIA/Schlaganfall bei Patienten ohne RE

Z.n. TIA/Schlaganfall				
		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
Baseline-Diagnostik indiziert	Ja	1 (7 %)	13 (93 %)	14 (100 %)
	Nein	0 (0 %)	40 (100 %)	40 (100 %)
	Gesamt	1 (2 %)	53 (98 %)	54 (100 %)
$\chi^2=2,91, df=1, p=0,088$				

ANHANG A

Tab. XXXVII: Vierfeldertafel für die Variable EURO-Score mit der Gruppenvariable bekannte koronare Herzkrankheit, nur Patienten mit RE

Bekannte Koronare Herzkrankheit in der Anamnese				
EURO-Score		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
	≥ 3 %	13	175	188
	< 3 %	19	494	513
	Gesamt	32	669	701

Tab. XXXVIII: Vierfeldertafel für die Variable NTproBNP mit der Gruppenvariable bekannte koronare Herzkrankheit, nur Patienten mit RE

Bekannte Koronare Herzkrankheit in der Anamnese				
NTproBNP		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
	> 200 pg/ml	12	99	111
	≤ 200 pg/ml	20	559	579
	Gesamt	32	658	690

Tab. XXXIX: Vierfeldertafel für die Variable EKG mit der Gruppenvariable bekannte koronare Herzkrankheit, nur Patienten mit RE

Bekannte Koronare Herzkrankheit in der Anamnese				
EKG		Ja	Nein/unbekannt	Gesamt
	Abnorm	6	112	118
	Ohne Befund	26	571	597
	Gesamt	32	683	715

Tab. XXXX: Inflammatorische Aktivität, EKG und Echokardiographie bei Baseline-Patienten mit RE anhand der Grunderkrankung

	RA, n=134	Kol- lage- nose, n=46	M. Bech- terew, n=19	Vascu- litis, n=38	Arthritis/ Arthro- pathie, n=33	Son- stige, n=10
Geschlecht, weiblich	97 (72)	37 (80)	1 (5)	22 (58)	12 (36)	6 (60)
Inflammatorische Aktivität						
BSG 1. Stunde, mm	17 (9, 30)	25 (12, 33)	14 (8, 34)	18 (12, 30)	9 (5, 20)	23 (8, 48)
BSG 2. Stunde, mm	33 (21, 59)	49 (25, 71)	36 (22, 67)	38 (26, 59)	23 (11, 42)	46 (16, 81)
CRP, mg/dl	0,54 (0,17, 1,18)	0,25 (0,13, 0,49)	1,30 (0,49, 3,50)	0,35 (0,17, 0,49)	0,32 (0,09, 0,85)	0,87 (0,13, 1,56)
Rheuma- faktor, U/ml	42 (10, 160)	10 (10, 15)	10 (7, 10)	10 (9, 18)	10 (6, 10)	10 (9, 24)
Ferritin, µg/l	110 (52, 214)	70 (49, 269)	115 (47, 188)	149 (62, 266)	126 (94, 274)	64 (29, 111)
Komple- mentfaktor C3C, mg/dl	123 (23)	107 (28)	129 (22)	122 (25)	128 (17)	102 (28)
Komple- mentfaktor C4, mg/dl	27 (32)	23 (9)	32 (7)	28 (10)	29 (10)	21 (10)
Morgen- steifigkeit	99 (74)	27 (59)	16 (84)	20 (53)	18 (55)	3 (30)
Schmerz- skala 0-100	50 (29, 70)	20 (0, 50)	60 (30, 76)	30 (0, 53)	45 (10, 70)	10 (0, 46)
DAS-28 Score	3,5 (2,6, 4,6)	--	--	--	--	--
Elektrokardiographie						
Indifferenz- typ	47 (35)	12 (26)	4 (21)	9 (24)	11 (33)	2 (20)
Steiltyp	1 (0,7)	--	1 (5)	1 (3)	1 (3)	1 (10)
Linkstyp	62 (46)	24 (52)	9 (47)	19 (50)	19 (58)	3 (30)
Überdreher Linkstyp	14 (10)	8 (17)	4 (21)	6 (16)	1 (3)	3 (30)
Rechtstyp	3 (2)	1 (2)	1 (5)	1 (3)	1 (3)	--
Sinus- rhythmus	126 (94)	44 (96)	19 (100)	34 (90)	33 (100)	9 (90)

ANHANG A

Vorhof-flimmern	1 (0,7)	1 (2)	--	2 (5)	--	--
Schrittmacher-Rhythmus	1 (0,7)	--	--	--	--	--
Anderer Rhythmus	--	--	--	1 (3)	--	--
AV-Block	7 (5)	5 (11)	2 (11)	3 (8)	1 (3)	2 (20)
Links-schenkel-block	6 (5)	9 (20)	1 (5)	6 (16)	3 (9)	--
Rechts-schenkel-block	2 (2)	--	1 (5)	--	--	--
Erregungs-rückbil-dungsstö-rungen	12 (9)	6 (13)	--	5 (13)	1 (3)	1 (10)
Positiver Links-So-kolow-Lyon-Index	7 (5)	3 (7)	2 (11)	1 (3)	4 (12)	--
QT-Zeit, ms	400 (373, 420)	403 (386, 437)	396 (372, 410)	393 (345, 414)	400 (380, 412)	381 (351, 418)
korrigierte QT-Zeit, ms	420 (25)	420 (53)	427 (21)	419 (40)	416 (22)	430 (18)
Echokardiographie						
Aorta in Klappenebene, mm	32 (5)	33 (4)	34 (3)	32 (4)	33 (3)	34 (3)
Aorta im Aortensinus, mm	33 (4)	32 (4)	32 (2)	32 (3)	32 (3)	32 (2)
LVDED, mm	48 (9)	49 (6)	52 (6)	49 (7)	50 (5)	55 (9)
LVDES, mm	31 (7)	31 (6)	33 (7)	29 (6)	30 (6)	37 (12)
LAES quer, mm	35 (6)	34 (4)	34 (4)	36 (5)	34 (5)	35 (5)
IVSED, mm	12 (5)	12 (2)	11 (1)	12 (2)	12 (2)	12 (2)
Posteriore Wand ED, mm	11 (3)	11 (1)	10 (1)	11 (2)	11 (2)	11 (2)
LVEF, %	63 (6)	63 (7)	62 (5)	63 (7)	63 (5)	56 (19)

Wand- bewegungs- störung	1 (0,7)	2 (4)	--	2 (5)	--	1 (10)
Pulmonal- venöser Fluss Systole ≥ Diastole	83 (62)	21 (46)	6 (32)	19 (50)	13 (39)	2 (20)
Pulmonal- venöser Fluss Systole < Diastole	9 (7)	10 (22)	5 (26)	7 (18)	5 (15)	2 (20)
Mitral- insuffizienz	63 (47)	23 (50)	6 (32)	15 (40)	11 (33)	5 (50)
Aorten- klappenin- suffizienz	32 (24)	13 (28)	--	12 (32)	6 (18)	1 (10)
Aorten- klappen- stenose	--	2 (4)	--	1 (3)	1 (3)	--
Pulmonal- klappen- insuffizienz	38 (28)	16 (35)	2 (11)	9 (24)	7 (21)	1 (10)
Trikuspidal- klappen- insuffizienz	72 (54)	26 (57)	6 (32)	16 (42)	14 (42)	4 (40)
Gemessener Gradient über der Trikuspidal- klappe, mmHg	24 (20, 27)	23 (21, 27)	21 (16, 28)	24 (16, 27)	24 (21, 28)	30 (17, 30)

Angaben in n (%), Median (25, 75) oder M (SD)

10. ANHANG B

Übersicht zum Inhalt der beigefügten CD

Dissertation im pdf-Format

Endnote-Literaturverzeichnis

Analysedateien

Analysedatei_alle Variablen.sav

Analysedatei_alle Variablen_nur Baseline.sav

Analysedatei_alle Variablen_nur Baseline_nur Arthritis_Arthropathie.sav

Analysedatei_alle Variablen_nur Baseline_nur Bechterew.sav

Analysedatei_alle Variablen_nur Baseline_nur Kollagenose.sav

Analysedatei_alle Variablen_nur Baseline_nur Rheumatoide Arthritis.sav

Analysedatei_alle Variablen_nur Baseline_nur RE.sav

Analysedatei_alle Variablen_nur Baseline_nur Sonstige.sav

Analysedatei_alle Variablen_nur Baseline_nur Vaskulitis.sav

Analysedatei_alle Variablen_nur RE.sav

Analysedatei_alle Variablen_nur Screening.sav

Analysedatei_alle Variablen_mit anemia usw.sav

Analysedatei_alle Variablen_nur Baseline_nur RE_inkl anemia usw.sav

SPSS-Syntax

Analyse Rheumatische Hauptdiagnose.sps

Fälle auswählen anhand Grunderkrankung.sps

Häufigkeitsanalysen.sps

Häufigkeitsanalysen_inflammatorische Aktivität, EKG und Echokardiographie.sps

Kreuztabellen zur Berechnung von Sensitivität usw für die Baseline-Kriterien.sps

Kreuztabellen und Mittelwertvergleich Baseline vs. Screening fuer Patientencharakteristika.sps

Logistische Regression_bivariat und RueckwaertsLR inkl ROC-Kurve.sps

Mittelwertvergleiche.sps

Mittelwertvergleich anhand Rheumatische Hauptdiagnose mit Echokardiographie,
EKG, inflammatorische Aktivität.sps
Normalverteilungstest und Mittelwertvergleiche.sps
Normalverteilungstest und Mittelwertvergleiche_nur RE.sps
Spearman-Korrelation.sps
Spearman-Korrelation_Baseline-Kriterien.sps
Spearman-Korrelation_Laborparameter Rheumadiagnosegruppen.sps
Umkodieren von Rheumatische Hauptdiagnose.sps
Umkodieren von Z.n. koronarer Revaskularisation.sps
Überprüfung der Normalverteilungsannahme.sps

SPSS-Ausgaben

Baseline-Charakteristika bei den Baseline-Patienten inkl Minimum und Maximum.spv
Fehlende Analysen Häufigkeiten und Kreuztabellen ua BMI Alter.spv
Gruppenanalyse kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) für RE ja vs. RE nein.spv
Gruppenanalyse CVRF für RE ja vs. RE nein_Kreuztabellen.spv
Gruppenanalyse CVRF für Screening vs. Baseline.spv
Gruppenanalyse CVRF für Screening vs. Baseline_nur Pat mit RE.spv
Gruppenanalyse CVRF für Screening vs. Baseline_nur Pat mit RE_Kreuztabellen.spv
Gruppenanalyse CVRF für Screening vs. Baseline_nur Pat mit RE_Mittelwerte ver-
gleichen.spv
Gruppenanalyse CVRF für Screening vs. Baseline_nur Pat mit RE_Teil 1.spv
Gruppenanalyse CVRF für Screening vs. Baseline_nur Pat mit RE_Teil 2.spv
Gruppenanalyse einzelne Rheumaerkrankungsgruppen_Koronare Herzkrankheit ja/
nein und Baseline-Diagnostik indiziert ja/nein.spv
Gruppenanalyse Labor u.a. erneute Normalverteilungstests mit Stengelblatt etc für
Screening vs. Baseline_nur Pat mit RE.spv
Gruppenanalyse Labor u.a. erneute Normalverteilungstests mit Stengelblatt etc für
Screening vs. Baseline_nur Pat mit RE_ fehlende Variablen wie Echokardiographie und
EKG.spv
Gruppenanalyse Labor u.a. Mittelwertvergleich und Normalverteilungstests für RE ja
vs RE nein.spv
Gruppenanalyse Labor u.a. Mittelwertvergleich und Normalverteilungstests für Scree-

ANHANG B

ning vs. Baseline_alle Patienten.spv

Gruppenanalyse Labor u.a. Mittelwertvergleich und Normalverteilungstests für Screening vs. Baseline_nur Pat mit RE.spv

Gruppenanalyse Labor u.a. Mittelwertvergleich und Normalverteilungstests für Screening vs. Baseline_nur Pat mit RE_ fehlender Komplementfaktor C4.spv

Gruppenanalyse Labor u.a. Mittelwertvergleich und Normalverteilungstests für Screening vs. Baseline_nur Pat ohne RE.spv

Gruppenanalyse Screening vs. Baseline für Patientencharakteristika.spv

Häufigkeitenanalyse_alle Patienten_Baseline und Screening.spv

Häufigkeitenanalyse für RE ja vs. RE nein.spv

Häufigkeitenanalyse_inflamm Aktivität, Echokardiographie, EKG anhand Grunderkrankung nur Baseline nur RE.spv

Häufigkeitenanalyse_Screeningpatienten.spv

Häufigkeitenanalyse_Screeningpatienten_Rest.spv

Häufigkeitenanalyse_Übersicht.spv

Kreuztabellen zur Berechnung von Sensitivitaet usw. fuer die drei Baseline-Kriterien.
spv

Logistische Regression.spv

Mittelwertvergleich _bei Baseline-Patienten nur RE mit Echokardiographie, EKG und inflammatorische Aktivität.spv

Mittelwertvergleich.spv

ROC-Kurve.spv

ROC-Kurve_2.spv

Spearman-Korrelation.spv

Spearman-Korrelation_2.spv

Spearman-Korrelation_Baseline-Kriterien.spv