

Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
(Prof. Dr. G. A. Müller)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Retrospektive Analyse des Therapieverlaufs und kardiovaskulären
Risikoprofils bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter
immunsuppressiver Therapie**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Katrin Gebauer

aus

Zwickau

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referentin: Prof. Dr. med. S. Blaschke

Ko-Referentin: PD Dr. med. F. Czepluch

Promotor: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 12. Juni 2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Retrospektive Analyse des Therapieverlaufs und kardiovaskulären Risikoprofils bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter immunsuppressiver Therapie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	1
1.1 Rheumatoide Arthritis	1
1.1.1 Definition, Ätiologie, Pathogenese	1
1.1.2 Klinisches Bild	3
1.1.3 Diagnostik.....	4
1.1.4 Therapie	7
1.1.5 Evaluation der Krankheitsaktivität.....	12
1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläres Ereignis.....	14
1.2.1 Myokardinfarkt.....	14
1.2.2 Apoplex.....	15
1.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	16
1.2.4 Scores zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos	21
1.2.5 Rheumatoide Arthritis und kardiovaskuläres Risiko	23
1.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Auswahl des Patientenkollektivs und Datenerhebung	25
2.1.1 Erläuterungen zur Datenerfassung.....	26
2.2 Datenauswertung und Statistik	28
2.2.1 Deskriptive Statistik	28
2.2.2 Grafische Auswertung	28
2.2.3 Hypothesentests.....	29
3 Ergebnisse	31
3.1 Basisdaten	31
3.1.1 Geschlechterverteilung	31
3.1.2 Patientenalter bei Therapiebeginn	31
3.1.3 Gewicht, Größe, BMI	33
3.1.4 Komorbiditäten	34
3.2 Analyse rheumatologischer Parameter	38
3.2.1 Rheumafaktor und anti-CCP	38

3.2.2	Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn mit der untersuchten Medikation.....	39
3.2.3	Rheumatologische Vormedikation	40
3.2.4	Rheumatologische Begleitmedikation	43
3.2.5	Medikamente zur Osteoporoseprophylaxe und –therapie.....	44
3.2.6	Disease Activity Score 28 (DAS28)	45
3.2.7	Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)	46
3.2.8	C-reaktives Protein (CRP).....	47
3.2.9	Therapiedauer	49
3.2.10	Endpunkte des Beobachtungszeitraumes / Ursachen der Therapiebeendigung	51
3.3	Analyse kardiovaskulärer Parameter	53
3.3.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	53
3.3.2	Systolische Blutdruckwerte	55
3.3.3	Lipidspiegel.....	57
3.3.3.1	Gesamtcholesterin.....	57
3.3.3.2	LDL-Cholesterin	58
3.3.3.3	HDL-Cholesterin.....	59
3.3.4	Kardiovaskuläre Risikoscores.....	60
3.3.4.1	Framingham-Score	60
3.3.4.2	PROCAM-Score für das Risiko eines Myokardinfarktes	62
3.3.4.3	PROCAM-Score für das Risiko eines Schlaganfalles	63
3.3.5	Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse	65
3.3.6	Vergleich der Personen mit und ohne erlittenen Myokardinfarkt.....	66
3.3.7	Vergleich der Personen mit und ohne erlittenen Schlaganfall	68
4	Diskussion	71
4.1	Studiendesign	71
4.2	Charakterisierung des Patientenkollektivs	72
4.3	Komorbiditäten	73
4.4	Analyse rheumatologischer Parameter	81
4.4.1	Rheumafaktor und anti-CCP	81
4.4.2	Erkrankungsdauer und Vortherapien	82
4.4.3	Begleitmedikation	83
4.4.4	DAS28, BSG und CRP.....	85
4.4.5	Therapiedauer und Ursachen für den Therapieabbruch	86
4.5	Analyse kardiovaskulärer Parameter	88
4.5.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	88

4.5.2	Kardiovaskuläre Risikoscores.....	94
4.5.3	Kardiovaskuläre Ereignisse	96
5	Zusammenfassung.....	98
6	Literaturverzeichnis.....	101

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACR.....	<i>American College of Rheumatology</i>
ACS.....	akutes Koronarsyndrom
ADA.....	Adalimumab
anti-CCP.....	Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid
BMI.....	Body-Mass-Index
BSG.....	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAPEA.....	<i>Course And Prognosis of Early Arthritis</i>
CD20.....	<i>cluster of differentiation 20</i>
CDAI.....	<i>Clinical Disease Activity Score</i>
COPD.....	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX.....	Cyclooxygenase
CRP.....	C-reaktives Protein
CVR.....	kardiovaskuläre Risikofaktoren
DAS28.....	<i>Disease Activity Score 28</i>
DMARD.....	<i>disease-modifying antirheumatic drug</i>
et al.	<i>et alii</i> , und andere
ETC.....	Etanercept
EULAR.....	<i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ.....	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HbA _{1c}	glykosyliertes Hämoglobin A
HDL.....	<i>High-density lipoprotein</i>
IgG.....	Immunglobulin G
IL.....	Interleukin
KHK.....	koronare Herzerkrankung
LDL.....	<i>Low-density lipoprotein</i>
LEF.....	Leflunomid
M.....	männlich
MCP.....	Metacarpophalangealgelenk
MI.....	Myokardinfarkt
MMP.....	Matrix-Metalloprotease
MTP.....	Metatarsophalangealgelenk
MTX.....	Methotrexat
MW.....	Mittelwert

NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NSTEMI.....	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PIP	proximales Interphalangealgelenk
PROCAM.....	<i>Prospective Cardiovascular Münster Study</i>
RA.....	Rheumatoide Arthritis
RABBIT.....	Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der Biologika-Therapie
RF	Rheumafaktor
RR syst.....	systolischer Blutdruckwert
RTX.....	Rituximab
SD.....	Standardabweichung
SDAI.....	<i>Simple Disease Activity Score</i>
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TOC	Tocilizumab
UMG.....	Universitätsmedizin Göttingen
W	weiblich

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Alter bei Therapiebeginn	32
Abbildung 2: Komorbiditäten im Gesamtkollektiv	36
Abbildung 3: Medikation vor der Versuchsmedikation im Gesamtkollektiv	41
Abbildung 4: Rheumatologische Begleitmedikation im Gesamtkollektiv.....	43
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Behandlungsdauer in den Subgruppen	51
Abbildung 6: Ursachen der Therapiebeendigung im Gesamtkollektiv	52
Abbildung 7: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Gesamtkollektiv.....	54
Abbildung 8: Systolische Blutdruckwerte im Gesamtkollektiv.....	56
Abbildung 9: Der Framingham-Score im Verlauf	61
Abbildung 10: Der PROCAM-Score für einen Myokardinfarkt im Verlauf.....	62
Abbildung 11: Der PROCAM-Score für einen Schlaganfall im Verlauf.....	64
Abbildung 12: Häufigkeiten der kardiovaskulären Ereignisse in den Therapiegruppen.....	66

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: 2010 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA	7
Tabelle 2: Unterscheidung der Entitäten des akuten Koronarsyndroms	15
Tabelle 3: Definition und Einteilung der arteriellen Hypertonie	17
Tabelle 4: Grenzwerte für die LDL-Cholesterin-Erhöhung unter Berücksichtigung von Risikofaktoren und Vorerkrankungen	19
Tabelle 5: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv	31
Tabelle 6: Geschlechterverteilung in den Subgruppen	31
Tabelle 7: Altersverteilung der Patienten im Gesamtkollektiv	32
Tabelle 8: Altersverteilung in den Subgruppen	33
Tabelle 9: Ergebnisse des t-Tests für Unterschiede des durchschnittlichen Alters in den Subgruppen	33
Tabelle 10: Gewicht, Größe und BMI im Gesamtkollektiv	34
Tabelle 11: Gewicht, Größe und BMI in den Subgruppen	34
Tabelle 12: Anzahl der Komorbiditäten	35
Tabelle 13: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für Unterschiede in der durchschnittlichen Anzahl der Komorbiditäten in den Subgruppen	35
Tabelle 14: Aufschlüsselung der Komorbiditäten je Therapiegruppe	37
Tabelle 15: Aufschlüsselung der p-Werte für signifikante Gruppenunterschiede bei der Anzahl der Komorbiditäten	37
Tabelle 16: Vorkommen von Rheumafaktor und anti-CCP	38
Tabelle 17: Aufschlüsselung der p-Werte für signifikante Gruppenunterschiede bei Prävalenz von RF und anti-CCP	39
Tabelle 18: Krankheitsdauer vor Therapiebeginn im Gesamtkollektiv	39
Tabelle 19: Krankheitsdauer vor Therapiebeginn in den Subgruppen	40
Tabelle 20: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für Unterschiede in der durchschnittlichen Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn in den Subgruppen	40
Tabelle 21: Anzahl der Vortherapien	40
Tabelle 22: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für Unterschiede in der durchschnittlichen Anzahl der Vortherapien in den Subgruppen	41
Tabelle 23: Medikation vor der Versuchsmedikation	42
Tabelle 24: Begleitmedikation	44
Tabelle 25: Medikamente zur Osteoporoseprophylaxe und –therapie	44
Tabelle 26: DAS28 im Gesamtkollektiv	45

Tabelle 27: DAS28 in den Subgruppen	46
Tabelle 28: BSG in mm/1h im Gesamtkollektiv	46
Tabelle 29: BSG in mm/1h in den Subgruppen	47
Tabelle 30: CRP in mg/l im Gesamtkollektiv	48
Tabelle 31: CRP in mg/l in den Subgruppen	49
Tabelle 32: Therapiedauer im Gesamtkollektiv	49
Tabelle 33: Therapiedauer in den Subgruppen	50
Tabelle 34: Gründe für die Therapiebeendigung	53
Tabelle 35: Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren	53
Tabelle 36: Aufschlüsselung der kardiovaskulären Risikofaktoren	55
Tabelle 37: Systolische Blutdruckwerte im Gesamtkollektiv	55
Tabelle 38: Systolische Blutdruckwerte in den Subgruppen	57
Tabelle 39: Gesamtcholesterin im Gesamtkollektiv	57
Tabelle 40: Gesamtcholesterin in den Subgruppen	58
Tabelle 41: LDL-Cholesterin im Gesamtkollektiv	58
Tabelle 42: LDL-Cholesterin in den Subgruppen	59
Tabelle 43: HDL-Cholesterin im Gesamtkollektiv	59
Tabelle 44: HDL-Cholesterin in den Subgruppen	60
Tabelle 45: Der Framingham-Score im Verlauf	62
Tabelle 46: Der PROCAM-Score für einen Myokardinfarkt im Verlauf	63
Tabelle 47: Der PROCAM-Score für einen Schlaganfall im Verlauf	65
Tabelle 48: Beobachtete Myokardinfarkte und Schlaganfälle im Gesamtkollektiv	65
Tabelle 49: Vergleich der Personen mit und ohne erlittenen Myokardinfarkt	66
Tabelle 50: Rheumatologische Charakteristika der Personen mit und ohne erlittenen Myokardinfarkt	67
Tabelle 51: Kardiovaskuläres Risikoprofil der Patienten mit und ohne erlittenen Myokardinfarkt	68
Tabelle 52: Vergleich der Personen mit und ohne erlittenen Schlaganfall	68
Tabelle 53: Rheumatologische Charakteristika der Personen mit und ohne erlittenen Schlaganfall	69
Tabelle 54: Kardiovaskuläres Risikoprofil der Patienten mit und ohne erlittenen Schlaganfall	70

1 EINLEITUNG

1.1 Rheumatoide Arthritis

1.1.1 Definition, Ätiologie, Pathogenese

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Autoimmunerkrankung aus dem entzündlich-rheumatischen Formenkreis. Sie ist charakterisiert durch einen chronisch-progredienten Verlauf. Als Systemerkrankung verstanden führt sie nicht nur zu Gelenkentzündung und –destruktion, sondern zeigt oft auch Allgemeinsymptome und eine Manifestation an extraartikulären Organsystemen (Baerwald et al. 2012). Unbehandelt kommt es zu Funktionseinbußen und letztlich zu einer Minderung der Lebensqualität betroffener Personen (Scott et al. 1987).

Die Prävalenz der Erkrankung beträgt 0,5 bis 1 Prozent (Alamanos und Drosos 2005). Schätzungsweise erkranken jährlich 25 bis 35 von 100000 Männern und 52 bis 63 von 100000 Frauen neu (Doran et al. 2002). Frauen sind somit etwa doppelt bis dreimal so häufig betroffen wie Männer. Grundsätzlich kann die RA in jedem Lebensalter neu auftreten, die Inzidenz nimmt jedoch mit dem Alter zu. Beobachtet wird ein Häufigkeitsgipfel von 55 bis 64 Jahren für weibliche und 75 bis 84 Jahren für männliche Patienten (Doran et al. 2002).

Die Ursache der RA ist bislang ungeklärt. Diskutiert wird ein multifaktorielles Geschehen, das vor allem von Umweltfaktoren und Genetik beeinflusst wird. Neben steigendem Alter gehen Rauchen, Alkoholkonsum, Übergewicht (Voigt et al. 1994) und niedriger Grad der Bildung (Pedersen et al. 2006) in die Menge der Risikofaktoren ein. Als genetische Risikofaktoren gelten das weibliche Geschlecht sowie die Anhäufung gewisser Allele in der HLA-DR-Region, vor allem Varianten in der β 1-Untereinheit (Stastny 1978; Müller-Ladner 2003). Bei Vorhandensein der Aminosäuresequenz QRRAA, RRRAA oder QKRAA an Stelle 70 bis 74 dieser Untereinheit kommt es zur Ausbildung des sogenannten *shared epitope*. Hierbei handelt es sich um ein Molekül, das maßgeblich an der Induktion von Autoimmunprozessen beteiligt ist (Stastny 1978; Gregersen et al. 1987).

Die pathophysiologischen Grundlagen der Erkrankung sind noch immer Gegenstand der Forschung. Sowohl das humorale als auch das zelluläre Immunsystem spielen hierbei eine Rolle. Den humoralen Teil betreffend gehen bisherige Untersuchungen von einer Dysbalance im Zusammenspiel von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen aus. Im gesunden Organismus besteht ein Gleichgewicht zwischen diesen gegensätzlichen Botenstoffen, sodass eine adäquate Zellkommunikation und Immunantwort gewährleistet sind. Bei der RA scheinen vor allem die proinflammatorischen Mediatoren zu überwiegen. Dazu gehören unter anderem die Interleukine IL-1, IL-6, IL-17, IL-18, IL-23 sowie der Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) (Gouda et al. 2007; McInnes und Schett 2011). Sie lösen diverse Signalkaskaden aus, die eine Entzündungsreaktion initiieren. Es kommt zur Anlockung von weiteren Immunzellen wie Makrophagen und Lymphozyten, die ihrerseits Zytokine sezernieren und den inflammatorischen Prozess somit aufrechterhalten. Schließlich aktivieren Antigen-präsentierende Zellen T-Lymphozyten. Dies stellt den Übergang zum zellulären Immunsystem dar. Im Weiteren interagieren T-Helferzellen, B-Lymphozyten und regulatorische T-Lymphozyten. Die Sekretion von IL-17 durch den T_{H17}-Subtyp der T-Helferzellen sowie von Immunglobulinen durch B-Zellen resultiert in einer vermehrten Stimulation von Makrophagen. Insuffiziente regulatorische T-Zellen können diesem Mechanismus nicht mehr beikommen. Über IL-1, IL-6 und TNF α regen die Makrophagen zur Synovialis, der Gelenkinnenhaut, gehörende Fibroblasten zur Proliferation und Ausschüttung von Matrix-Metalloproteasen (MMP) an (Schneider 2015). Diesen beiden Vorgängen wird eine entscheidende Rolle bei der Destruktion von Knorpel und Knochen zugeschrieben. Einerseits kommt es durch die Vermehrung der Synovialfibroblasten zur Ausbildung des sogenannten Pannus. Hierunter versteht man die Verdickung der Gelenkinnenhaut, die sich bei wucherndem Wachstum auf Nachbarstrukturen ausbreitet und diese zerstört (Fassbender 1986). Andererseits wirken die MMP durch proteolytische Funktionen (Firestein 1996) oder auch Vermittlung apoptotischer Prozesse (Kayagaki et al. 1995). Zusammenfassend ergeben sich zwei maßgebliche Aspekte: die lokale Inflammation mit der Synovialis als Zielstruktur und konsekutiver Gelenkdestruktion und die generalisierte erhöhte Entzündungsbereitschaft im Gesamtorganismus.

1.1.2 Klinisches Bild

Die RA ist eine chronisch-entzündliche, schubweise verlaufende Autoimmunerkrankung, die vorwiegend die Gelenke einbezieht. Typischerweise sind die kleinen Gelenke an Händen und Vorfüßen betroffen, d. h. die Metacarpophalangealgelenke (MCP), die proximalen Interphalangealgelenke (PIP) und die Metatarsophalangealgelenke (MTP) (Hahn und Fleegler 2013). Die Gelenkentzündungen weisen in der Regel ein symmetrisches Verteilungsmuster auf. Vor allem im akuten Schub können sich alle Zeichen einer Entzündung – Tumor, Dolor, Calor, Rubor, Functio laesa – an den betroffenen Gelenken präsentieren. Der schmerzhafte Händedruck durch Kompression aller MCP-Gelenke, das sog. „Gaenslen-Zeichen“, ist dann häufig auslösbar (Wiesinger et al. 2013). Durch den Übergang des inflammatorischen Prozesses auf die Gelenkumgebung können Tendovaginitiden und Bursitiden entstehen (Matteson et al. 1994; McQueen et al. 1998; Kleyer et al. 2016). Des Weiteren beklagen Patienten oft eine Morgensteifigkeit in den Gelenken, die sich im Tagesverlauf und durch Bewegung bessert.

Unspezifische Symptome wie Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, diffuse Myalgien und Arthralgien können der arthritischen Phase als Prodromi vorausgehen, ebenso aber auch begleitend bestehen (Fehr 2000; van Steenbergen et al. 2015).

Der entzündliche Prozess kann auch größere Gelenke wie Ellenbogen-, Schulter-, Sprung- oder Kniegelenke einschließen. In der Regel kommt es nicht zum Befall der Wirbelsäule. Eine Sonderstellung nimmt das Atlantoaxialgelenk ein, dessen Beteiligung beobachtet wird (Bland 1974). Das Spektrum reicht hier von der Entzündung bis hin zu Instabilität und Subluxation des Gelenkes (Bland 1990).

Mit Fortschreiten der Erkrankung können zunehmend Deformitäten der Gelenke beobachtet werden. Hierzu gehören z. B. die Ulnardeviation als Zeichen der Subluxation der Fingergrundgelenke infolge ossärer Destruktion sowie die Knopfloch- und die Schwanenhalsdeformität mit Kontrakturen im Bereich der Fingergelenke (Hahn und Fleegler 2013). Die funktionelle Einschränkung resultiert in einem Mindergebrauch der Gelenke, was sich in einer Muskelatrophie z. B. im Bereich des Thenars oder interdigital widerspiegeln kann. Fehlstellungen begünstigen außerdem die Ausbildung einer sekundären Arthrose an beteiligten Gelenken.

Neben den Gelenken kann sich die RA an einer Vielzahl anderer Organsysteme manifestieren. Ein häufig gesehenes Phänomen stellen die Rheumaknoten dar. Es handelt sich hierbei um von der Subkutis ausgehende knotige Verdickungen (Peter und Riede 2004), die sich vornehmlich über den Streckseiten von Extremitäten und Gelenken bilden, auch ein Befall anderer Organe ist möglich (Fehr 2000). Andere extraartikuläre Manifestationen finden sich beispielsweise an der Niere (Glomerulonephritis), dem Herzen (Myokarditis, Perikarditis), der Haut (Nekrosen, Ulzera), dem Nervensystem (Neuropathie) und an den Augen (Keratokonjunktivitis, Episkleritis) (Matteson et al. 1994). Vermutlich liegt ihnen pathomechanisch eine Vaskulitis durch Immunkomplexbildung zugrunde (Baerwald et al. 2012).

Patienten mit RA unterliegen einem hohen Risiko, Komorbiditäten zu entwickeln. Zu den meist beobachteten gehören Depression, Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Bildung solider Tumoren und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Apoplex (Dougados et al. 2014).

1.1.3 Diagnostik

Das Erkennen einer RA und die Abgrenzung zu anderen muskuloskelettalen und chronisch degenerativen Erkrankungen stellt noch immer eine Herausforderung an alle Mediziner dar. In der Vergangenheit haben sich Aspekte der klinischen und apparativen Diagnostik etabliert, deren Zusammenschau die Diagnose einer RA ermöglicht.

Durch Anamnese und körperliche Untersuchung gelingt bereits eine Eingrenzung. Prinzipiell können beim Patienten alle Symptome gefunden werden, die im Kapitel „Klinisches Bild“ beschrieben wurden. Sogenannte *red flags*, also starke Hinweise auf das Vorliegen einer RA, sind dabei der Befall von mindestens zwei typischen Gelenken wie PIP-, MCP- oder MTP-Gelenken mit Schwellung und/oder Schmerz, ein symmetrisches Befallsmuster sowie eine Beschwerdedauer von mindestens sechs Wochen. Des Weiteren zählen der Ruheschmerz mit Besserung durch Bewegung, die Morgensteifigkeit in den Gelenken von mindestens einer Stunde und grippeähnliche Allgemeinsymptomatik dazu (Schneider et al. 2011).

Labordiagnostisch ist der Nachweis einer erhöhten Entzündungsaktivität mittels Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CRP) hinweisgebend. Bekanntermaßen handelt es sich hierbei um unspezifische Parameter, die ebenso bei vielen Krankheitszuständen anderer Genese erhöht gemessen werden. Ihr diagnostischer Wert liegt eher darin, dass fehlende Entzündungsparameter die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer RA senken. Darüber hinaus eignen sich beide Werte zur Evaluation der Krankheitsaktivität im Verlauf, wobei dem CRP eine schnellere Reaktion auf Veränderungen zugesprochen wird (Hartung und Seelig 2007).

Letztlich haben sich zwei serologische Parameter in der Diagnostik der RA etabliert: der Rheumafaktor (RF) und die Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (anti-CCP). Es handelt sich beim Rheumafaktor um einen Autoantikörper der IgM-Klasse, der sich gegen den Fc-Teil von Immunglobulin G (IgG) richtet. Er kann bei 60 bis 80 Prozent der Patienten mit RA nachgewiesen werden (Araki et al. 2004), man spricht dann von der sog. „seropositiven RA“. Diese Zahlen zeigen, dass es einen Anteil der RA-Patienten gibt, bei dem kein RF nachgewiesen wird („seronegative RA“). Die Sensitivität und Spezifität des RF werden mit circa 60 bis 75 Prozent angegeben (Dubucquoi et al. 2004; Hayashi et al. 2007). Bei anderen Erkrankungen aus dem autoimmunen Formenkreis, infektiösen Erkrankungen und auch in gesunden Organismen können erhöhte Titer für den RF gefunden werden (van Boekel et al. 2002). Die Aussagekraft des RF allein bleibt somit ungenügend. Große Bedeutung hat die Bestimmung von anti-CCP gewonnen. Es sind gegen citrullinierte Proteine gerichtete Antikörper der IgG-Klasse. Citrullin entsteht bei der Abspaltung einer Aminogruppe von Arginin durch Peptidylarginindeiminasen (Engelmann und Müller-Hilke 2009). Diese Enzyme kommen gehäuft in verschiedenen Leukozyten vor. Dieselben Leukozyten sind dann in der Lage, die Citrullinylgruppe auf intra- und extrazelluläre Proteine zu übertragen. Es entstehen Antigenwirksame citrullinierte Peptide (Hartung und Seelig 2007). Die Bildung von Antikörpern gegen diese Proteine ist ein Prozess, der bislang nur bei der RA beobachtet wurde. Entsprechend ergibt sich für den Nachweis von anti-CCP bei der RA eine Spezifität von über 95% (Schellekens et al. 1998; Dubucquoi et al. 2004). Des Weiteren sind anti-CCP bei Patienten mit RA häufig vor dem Auftreten klinischer Symptome feststellbar (Rantapää-Dahlqvist et al. 2003; Brink et al. 2016) und zeigen oft eine Korrelation mit einem radiologisch nachweisbaren, erosiven Krankheitsverlauf (Kroot et al. 2000; Ven-

covsky et al. 2003; Shovman et al. 2005). Insgesamt haben sich anti-CCP somit als wertvoller Diagnoseparameter in der RA etabliert. Eine noch höhere Aussagekraft ergibt sich in der Kombination mit dem RF (Bizzaro et al. 2001; Jansen et al. 2002; Matsui et al. 2006; Ateş et al. 2007), weshalb anti-CCP den RF nicht vollständig abgelöst haben und stets beide Parameter bestimmt werden sollten.

Bildgebende Verfahren sind fester Bestandteil der Diagnostik. Die Röntgenuntersuchung beider Hände und Füße wird standardmäßig vorgenommen. Hierbei nachgewiesene erosive Veränderungen an den Gelenken werden als Beweis für das Vorliegen einer RA gewertet. Fehlende Veränderungen schließen eine RA jedoch nicht aus. Andere Verfahren wie die Gelenksonographie, Magnetresonanztomographie oder Szintigraphie ergänzen die Diagnostik. Sie erlauben differenzierte Aussagen zu entzündlichen Infiltraten und Stoffwechselfvorgängen, Veränderungen an Weichteilen, Knochen und Gelenken, haben aber bislang wegen fehlender einheitlicher Diagnosekriterien noch keinen Einzug in die Routinediagnostik gehalten (Schneider et al. 2011).

Die oben genannten Charakteristika finden sich in den 1987 vom *American College of Rheumatology* (ACR) verfassten Klassifikationskriterien der RA wieder, die entwickelt wurden, um die Diagnostik zu vereinheitlichen und Patienten mit RA leichter zu identifizieren. Sie umfassen die folgenden sieben Kriterien:

- Morgensteifigkeit, von mindestens einer Stunde Dauer
- Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen, mit Schwellung oder Erguss
- Arthritis an Hand-, MCP- oder PIP-Gelenken
- Symmetrische Arthritis
- Subkutane Rheumaknoten
- Serologischer Nachweis des Rheumafaktors
- Radiologische Veränderungen der Gelenke

Die ersten vier genannten Merkmale müssen mindestens sechs Wochen bestehen. Die Diagnose einer RA wird gestellt, sobald vier der sieben Kriterien erfüllt sind (Arnett et al. 1988). Die 1987 erstellten Kriterien stehen in der Kritik, die RA im frühen Stadium nicht detektieren zu können. Die Früherkennung ist jedoch ein erklärtes Ziel, um einen zeitigen Therapiebeginn zu ermöglichen und Knochen- und Gelenkdestruktionen mit

konsekutiven Funktionseinschränkungen zu verhindern. Um der Diagnosestellung in möglichst frühen Stadien Rechnung zu tragen, wurden die alten Klassifikationskriterien 2010 vom ACR und von der *European League Against Rheumatism* (EULAR) in überarbeiteter Version herausgegeben. Die Anwendung kommt für Patienten infrage, bei denen a) klinisch eine Synovitis in mindestens einem Gelenk vorliegt, die b) nicht durch eine andere Ursache wie Trauma oder degenerative Veränderungen erklärt werden kann. Es gibt vier Kategorien mit Unterkomponenten, denen ein Punktwert zugeordnet wird. Durch Addition der Punktwerte jeder Kategorie ergibt sich ein Gesamtwert. Er kann maximal 10 betragen. Ab 4 bis 5 Punkten ist eine RA wahrscheinlich, ab 6 Punkten gilt sie als gesichert (siehe Tabelle 1) (Aletaha et al. 2010).

Tabelle 1: 2010 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA				
A	B	C	D	Punkte
Geschwollene / schmerzhafte Gelenke	Serologie	Akute-Phase-Parameter	Symptombdauer	
1 (mittel)großes	RF und anti-CCP negativ	CRP und BSG normal	<6 Wochen	0
2-10 (mittel)große	RF und anti-CCP niedrig positiv	CRP oder BSG erhöht	≥6 Wochen	1
1-3 kleine	RF und anti-CCP hoch positiv			2
4-10 kleine				3
>10, ≥1 kleines				5
Erläuterungen: kleine Gelenke: MCP-, PIP-, MTP- 2 – 5, Interphalangeal-, Handgelenke (mittel)große Gelenke: Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie-, Sprunggelenke RF und anti-CCP niedrig positiv: wenn unter 3-fachem des oberen Normwertes RF und anti-CCP hoch positiv: wenn über 3-fachem des oberen Normwertes				

1.1.4 Therapie

Nach Diagnosestellung wird ein zügiger Therapiebeginn angestrebt. Insgesamt folgt das Therapieregime einem multimodalen Konzept, in dem Rheumatologen, Orthopäden, Physiotherapeuten, Psychologen und Ergotherapeuten zusammenarbeiten. Leitliniengerecht steht die medikamentöse Therapie im Zentrum dieses Konzeptes (Schneider et al. 2011). Sie beinhaltet symptomatisch wirksame Medikamentengruppen wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Kortikosteroide sowie Basistherapeutika, zu denen die *Disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) und Biologika zählen. Es wurde ein Algorithmus erarbeitet, der Empfehlungen zur therapeutischen

Vorgehensweise gibt: Zunächst wird der rasche Therapiebeginn mit einem DMARD geraten. Empfohlen wird die Substanz Methotrexat (MTX). Leflunomid oder Sulfasalazin sind bei Kontraindikationen für MTX ebenfalls möglich. Die Wirkung der DMARDs tritt üblicherweise nach Wochen bis Monaten ein, daher werden überlappend Cortison und NSAR zur Milderung der Beschwerden eingesetzt. Nach drei Monaten erfolgt eine Evaluation des Therapieansprechens. Bei fehlendem Erfolg sollte ein Wechsel des DMARDs oder eine Kombination mehrerer DMARDs stattfinden. Hierfür eignet sich neben den oben genannten Substanzen auch Hydrochloroquin als Kombinationspartner. Auch diese Therapie sollte wieder evaluiert werden. Bei Nichtansprechen stellen Biologika die nächste Eskalationsstufe dar. Sie werden in der Regel in Kombination mit MTX verabreicht, teilweise auch in Monotherapie. Bevorzugt werden zunächst die TNF α -Inhibitoren, bei Therapieversagen kann innerhalb derselben Klasse oder auf ein Biologikum mit anderer Zielstruktur gewechselt werden. Letztlich liegt mit diesem Algorithmus eine allgemeine Handlungsempfehlung vor, individuelle Verläufe müssen berücksichtigt werden. Bei Vorhandensein ungünstiger prognostischer Faktoren wie hohen Titern für RF und anti-CCP, klinisch hoher Aktivität oder frühen nachgewiesenen Gelenkschäden sollte die Inklusion von Biologika schon eher, eventuell schon in der Ersttherapie, erwogen werden. Bei refraktären Verläufen kommen Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Azathioprin oder Cyclophosphamid als Reservemedikamente in Frage. NSAR und Cortison stehen als Bedarfsmedikation auf jeder Therapiestufe zur Verfügung (S1-Leitlinie: Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012).

Nachfolgend soll auf die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Medikamente zur Therapie der RA näher eingegangen werden.

Unter den NSAR werden Wirkstoffe zusammengefasst, die die Isoenzyme 1 und 2 der Cyclooxygenase (COX-1, COX-2) hemmen und dadurch die Prostaglandinsynthese verringern. Daraus resultiert ein analgetischer, antipyretischer und antiphlogistischer Effekt. Häufig eingesetzte Substanzen dieser Gruppe sind Ibuprofen, Diclofenac, Meloxicam und auch die selektiven COX-2-Hemmer wie Celecoxib und Etoricoxib. NSAR haben keinen Einfluss auf den Progress der Erkrankung, lindern aber in gutem Maße Schmerzen und ermöglichen dem Patienten damit, eine gute Beweglichkeit beizubehalten (Borazan und Furst 2015). Neuere Vorstellungen zur Entstehung und Persistenz

von Schmerz bei der RA gehen von einem neuronalen Remodelling im zentralen Nervensystem aus (Lee et al. 2011). In weiteren Untersuchungen haben sich NSAR als geeignet erwiesen, den Schmerz zu durchbrechen und die Mechanismen zur Entstehung des chronischen Schmerzes aufzuhalten (Kvien et al. 2015). Kortikosteroide wirken ebenfalls analgetisch und über immunsuppressive Mechanismen entzündungshemmend (Karow und Lang-Roth 2014). Ob sie in der Lage sind, den radiologisch nachweisbaren Krankheitsprogress aufzuhalten, wird diskutiert (Kirwan 1995; van Everdingen et al. 2002). Im Einfluss auf die klinische Aktivität haben sie sich als den NSAR überlegen gezeigt und eignen sich in niedriger bis mittlerer Dosierung als intermittierende Begleitmedikation (Gotsche und Johansen 2002). Bewährt hat sich auch die überbrückende Gabe der Kortikosteroide zu Beginn einer Basistherapie bis zu deren Wirkeintritt. Der dauerhafte Einsatz der NSAR und Kortikosteroide ist durch ihr Nebenwirkungsprofil limitiert. Im Vordergrund stehen hier gastrointestinale Komplikationen wie gastrointestinale Blutung oder Ulcusbildung, die beiden zugeschrieben werden, sowie die typischen unerwünschten Effekte einer Cortisontherapie wie Osteoporose, Hypertonus, Hyperglykämie oder Gewichtszunahme. Da unter Basistherapeutika allein immer noch hohe Schmerzlevel bei Patienten beobachtet werden (Wolfe und Michaud 2007a), liegt ihr Wert jedoch in ihrer raschen Wirksamkeit als Bedarfs- und Begleitmedikation zu einer Basistherapie.

Als krankheitsmodifizierend werden die Medikamente verstanden, die über den Eingriff in das Immunsystem den Krankheitsverlauf beeinflussen und eine Gelenkzerstörung verhindern oder aufhalten können. Zu dieser Gruppe der sogenannten Basistherapeutika zählen die DMARDs und die Biologika.

DMARD der ersten Wahl bei der Behandlung der RA ist MTX. Dieser Folsäure-Antagonist wirkt über die Inhibierung der Dihydrofolat-Reduktase und stammt, dort in höheren Dosen eingesetzt, klassisch aus der Onkologie. Zur Therapie der RA werden geringere Dosen appliziert. Die Wirkung beruht hier unter anderem auf einer Reduktion verschiedener Entzündungsmediatoren wie IL-1, IL-6 und TNF α , Verhinderung der Chemotaxis von Neutrophilen Granulozyten, Hemmung des Monozytenwachstums und inhibitorischen Effekten auf Matrix-Metalloproteasen (Kremer 2004). Aufgrund des guten Ansprechens und des langfristigen Wirkerfolges bei zufriedenstellender Verträglich-

lichkeit ist es das zentrale Medikament in der Behandlung der RA (Pincus et al. 2003) und wird in der Monotherapie eingesetzt, ebenso aber auch als Kombinationspartner mit anderen DMARDs und Biologika, wenn eine Therapieeskalation indiziert ist (Fiehn 2009). Für die Kombination von MTX mit Biologika konnte eine Wirkungssteigerung im Gegensatz zur jeweiligen Monotherapie gezeigt werden (Nam et al. 2010). Häufige Nebenwirkungen sind Leber- und Knochenmarkstoxizität sowie Mucositiden durch toxische Wirkung auf schnell proliferierende Gewebe. Obligat ist daher die parallele Folsäuregabe zur Reduzierung der unerwünschten Wirkungen auf eben jene Zellen (Karow und Lang-Roth 2014).

Ein weiteres, häufig verwendetes DMARD ist Leflunomid. Über die Inhibierung der Dihydroorotat-Dehydrogenase, und somit der Pyrimidinsynthese, hemmt es die Proliferation von T-Lymphozyten und Produktion von Antikörpern durch Plasmazellen. Daraus resultiert eine Reduktion entzündlicher Vorgänge (Borazan und Furst 2015). Nebenwirkungen finden sich vor allem gastrointestinal mit Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sowie hämatologisch mit möglicher Verminderung aller Zellreihen und den daraus folgenden Komplikationen (Karow und Lang-Roth 2014). Für die Monotherapie mit Leflunomid konnte eine ähnlich gute Wirksamkeit wie für MTX gezeigt werden (Gaujoux-Viala et al. 2010). Hohe Ansprechraten werden mit Leflunomid in Ergänzung zu MTX erreicht (Kremer et al. 2002). International ist Leflunomid als wirksamer Kombinationspartner für Biologika anerkannt (Finckh et al. 2009), besonders wenn Kontraindikationen für die Verwendung von MTX bestehen (Zink et al. 2007; Strangfeld et al. 2009a). In Deutschland wurde dieses Therapieregime aus wirtschaftlichen Gründen abgelehnt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2007), eine Kostenübernahme muss in individuellen Fällen gesondert bei der Krankenkasse beantragt werden.

Als weitere DMARDs finden Sulfasalazin und Hydrochloroquin Anwendung, sollen hier aber nur exemplarisch genannt werden.

Die Gruppe der Biologika umfasst biotechnologisch hergestellte Proteine, die sich gegen spezifische, an der Pathogenese der RA beteiligte Zytokine, deren Rezeptoren oder Immunzellen richten und ihre Wirkung im Krankheitsprozess damit abschwächen.

TNF α -Inhibitoren sind seit den späten neunziger Jahren bekannt und fünf Substanzen seither in regelmäßiger Anwendung. Richten sie sich gegen dieselbe Struktur, ist ihr

Aufbau doch verschieden. Bei Adalimumab und Golimumab handelt es sich um humane, bei Infliximab um einen chimären monoklonalen IgG1-Antikörper, Certolizumab als Fab-Fragment fehlt der Fc-Teil als Bestandteil eines Antikörpers, Etanercept ist ein Fusionsprotein aus TNF-Rezeptor und IgG (Borazan und Furst 2015). Daraus resultieren feine Unterschiede in der Anwendung, Pharmakokinetik sowie in der individuellen Wirksamkeit, sodass bei Nichtansprechen der Therapie mit einem TNF α -Blocker der Wechsel innerhalb derselben Substanzklasse sinnvoll sein kann (Conti et al. 2009). Der zentrale Wirkmechanismus – die Immunsuppression über Blockade von TNF α als Mediator inflammatorischer Prozesse – stellt gleichzeitig die wichtigste unerwünschte Wirkung dar. Die Therapie erhöht das Risiko schwerer Infektionen, die besondere Prophylaxemaßnahmen, wie zum Beispiel die Komplettierung des Impfstatus inklusive der jährlichen Influenzaimpfung, erfordern. Die Gefahr der Reaktivierung latent vorhandener Infektionen wie Tuberkulose oder Hepatitis B verlangt ein Screening auf eben solche Erkrankungen vor Therapiebeginn (Borazan und Furst 2015). Eine bisher angenommene erhöhte Inzidenz für Lymphome unter TNF α -Inhibitoren konnte nicht bestätigt werden (Mariette et al. 2011a; Mercer et al. 2017), für Hauttumoren bestehen weiterhin Hinweise darauf (Burkhardt et al. 2016; Raaschou et al. 2016). Bei nachgewiesener Wirksamkeit (Furst et al. 2005) und langjähriger Erfahrung sind die TNF α -Blocker als Biologika der ersten Wahl in den Therapiealgorithmus der RA integriert. Infliximab und Golimumab kommen dabei in Kombination mit MTX in Frage, Adalimumab, Etanercept und Certolizumab hingegen auch als Monotherapie.

Zunächst für die Behandlung von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen entwickelt, findet Rituximab als chimärer monoklonaler Antikörper gegen CD20 seit etwa einer Dekade in der Therapie der RA Verwendung (Rubbert-Roth et al. 2013). Bei CD20 handelt es sich um spezifische Oberflächenmoleküle, die sich auf B-Lymphozyten befinden. Durch ihren gezielten Angriff werden B-Lymphozyten depletiert. Dies führt über verminderte Antigen-Präsentation und Zytokinsekretion zu einer Hemmung des inflammatorischen Prozesses. Unerwünschte Wirkungen ergeben sich auch hier vor allem aus der Immunsuppression mit erhöhtem Risiko für Infektionen und möglicher Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion. Häufig werden Hautausschläge unter der Applikation beobachtet (Borazan und Furst 2015). Bei guter Wirksamkeit in Hinsicht auf klinische Aktivität der RA und Gelenkdestruktionen (Aletaha et al. 2013) hat sich der Einsatz von Rituximab

nach Versagen einer Therapie mit TNF α -Blockern bewährt (Cohen et al. 2006) und wird speziell für diese Indikation in der Kombination mit MTX empfohlen (Buch et al. 2011). Neuere Untersuchungen diskutieren einen bereits früheren Einsatz im Therapiealgorithmus bei nicht nachgewiesener Unterlegenheit in Effektivität und Kosten von Rituximab gegenüber den TNF α -Inhibitoren (Porter et al. 2016).

Ein neueres Biologikum, das sich gegen IL-6 richtet, stellt der humanisierte Antikörper Tocilizumab dar. Durch Blockierung des IL-6-Rezeptors wird die Interaktion zwischen den am entzündlichen Prozess beteiligten Lymphozyten reduziert (Mihara et al. 2011). Bekannte unerwünschte Wirkungen umfassen unter anderem die aus der Immunsuppression resultierenden schweren Infektionen, Hypertonus und erhöhte Werte für Leberenzyme und Lipide (Oldfield et al. 2009; Tanaka et al. 2010; Borazan und Furst 2015). Tocilizumab steht in Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Verfügung. Seine Wirksamkeit hinsichtlich der klinischen Aktivität der RA und Gelenkdestruktionen konnte bestätigt werden (Mihara et al. 2011; Gabay et al. 2013). Zunächst geäußerte Bedenken zur Sicherheit des Medikamentes wurden ausgeräumt (Hammer et al. 2010). Bei entsprechendem Monitoring klinischer sowie Laborparameter findet der Einsatz von Tocilizumab nach Versagen einer DMARD- und TNF α -Inhibitor-Therapie statt.

Abatacept, das die T-Zell-Aktivierung vermindert, soll abschließend zur Vervollständigung der Liste der in der Therapie der RA in Deutschland angewendeten Biologika genannt werden.

1.1.5 Evaluation der Krankheitsaktivität

Um den Verlauf der Erkrankung möglichst einheitlich einschätzen und vergleichen zu können, wurden standardisierte Bewertungssysteme etabliert.

Als häufig verwendetes Messinstrument hat der *Disease Activity Score* DAS28 Eingang in den klinischen Alltag des Rheumatologen gefunden. Er lässt Aussagen über drei Dimensionen der RA zu: die Krankheitsaktivität zu einem bestimmten Zeitpunkt, das Ansprechen auf eine Therapie und die Frage der Remission, dem erklärten Ziel in der Behandlung der RA (Ranganath et al. 2006). Vier Parameter gehen in die Berechnung des

DAS28 ein: Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke von 28 untersuchten Gelenken, Anzahl der geschwollenen Gelenke von 28 untersuchten Gelenken, Höhe der BSG nach der ersten Stunde in mm und Beurteilung des Krankheitszustandes mittels Visueller Analogskala (0 – 100mm) durch den Patienten. Nach folgender Formel ergibt sich der Wert (Prevoo et al. 1995):

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{\text{druckschmerzhaftes Gelenke}} + 0,28 \times \sqrt{\text{geschwollene Gelenke}} \\ + 0,7 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{Patientenurteil}$$

In der Praxis gibt es tabellarisch aufgebaute Berechnungshilfen, in denen für jeden Parameter ein entsprechender Punktwert abzulesen ist. Durch Addieren aller vier Punktwerte entsteht das Gesamtergebnis. Ein Wert von 0 bis 3,2 kennzeichnet eine fehlende bis niedrige, zwischen 3,2 und 5 eine mittlere und ab 5,2 eine hohe Krankheitsaktivität. Von Remission wird bei einem Wert unter 2,6 gesprochen. Werden zwei Werte aufeinanderfolgender Zeitpunkte verglichen, wird bei einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte von einem Therapieansprechen ausgegangen (van Gestel et al. 1998; van Riel und van Gestel 2000).

Ähnliche Scores sind der *Simple Disease Activity Score* (SDAI) und der *Clinical Disease Activity Score* (CDAI), die ebenso druckdolente und geschwollene Gelenke von 28 möglichen Gelenken zählen und das Patientenurteil einbeziehen. Außerdem kommt noch die Einschätzung des Untersuchenden hinzu sowie beim SDAI die Höhe des CRP-Wertes (CDAI Formular; SDAI Formular).

Andere Scores zielen auf die Bewertung der Funktionalität ab. Hier sind zum Beispiel der *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) und der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) zu nennen. Hierin wird der Patient zu Tätigkeiten des alltäglichen Lebens und dabei auftretenden körperlichen Einschränkungen befragt (Fries et al. 1980; FFbH Formular).

Wiederum andere Bewertungssysteme sind an die Evaluation bilddiagnostisch nachweisbarer Veränderungen angelehnt. Dazu zählen beispielsweise die Röntgenstadien nach Larsen oder der Synovitis-Score, dem die Sonografie als Untersuchungsmethode zugrunde liegt (Klassifikationskriterien RA).

1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläres Ereignis

Unter dem Begriff der kardiovaskulären Erkrankungen werden Krankheitsbilder zusammengefasst, die Herz und Gefäße betreffen. Hierzu zählen zum Beispiel die koronare Herzerkrankung (KHK), Herzklappenfehler, Herzrhythmusstörungen, Aortenaneurysmata oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Häufig findet sich die Atherosklerose als pathogenetisches Korrelat. Es resultieren daraus die meist ischämisch bedingten Maximalvarianten – die kardiovaskulären Ereignisse – wie Myokardinfarkt, Apoplex und plötzlicher Herztod. Sie gehören in Deutschland zu den führenden Todesursachen (Robert Koch-Institut 2015). Heutzutage wird von einem Entstehungsmodell ausgegangen, in dem nicht ein primärer Risikofaktor, sondern vielmehr die Interaktion mehrerer gleichzeitig vorhandener Risikofaktoren zugrunde liegt (Schneider 2011). Ziel muss daher sein, das individuelle Risikoprofil eines Patienten zu erkennen und dann gezielt therapeutisch zu beeinflussen, um langfristige Folgeerkrankungen wie Myokardinfarkt und Apoplex zu vermeiden.

1.2.1 Myokardinfarkt

Der Myokardinfarkt stellt eine Entität des akuten Koronarsyndroms (ACS) dar. Darunter werden Ereignisse zusammengefasst, bei denen es durch einen partiellen oder totalen Verschluss von Koronararterien zu einer Ischämie im Herzmuskelgewebe kommt. Diese kann vorübergehend oder langfristig bestehen. Pathogenetisch liegt am häufigsten eine Atherosklerose der Herzkranzgefäße zugrunde. Durch Bildung von Plaques in den Gefäßwänden wird das Gefäßlumen eingeengt, woraus eine Verringerung des Blutstromes und Minderversorgung des Myokards mit Sauerstoff und Nährstoffen resultieren. Langfristig entsteht das Krankheitsbild der KHK. Bei Plaqueruptur mit Bildung eines Thrombus und konsekutivem Gefäßverschluss kommt es zum akuten Ereignis, dem ACS (Geisler et al. 2013). Leitsymptom ist der akute Brustschmerz mit möglicher Schmerzausstrahlung in Hals, Unterkiefer, Schultergegend oder linken Arm. Häufig treten ebenso starkes Angstgefühl, Schwäche und vegetative Symptome wie Schwitzen oder Übelkeit auf. Je nach EKG-Kriterien und Höhe des Troponins, einem herzspezifischen Biomarker, erfolgt die Unterscheidung in ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-

Hebungsinfarkt (NSTEMI) und instabile Angina pectoris (siehe Tabelle 2). STEMI und NSTEMI sind die Unterformen, die die große Gruppe des Myokardinfarktes bilden.

Tabelle 2: Unterscheidung der Entitäten des akuten Koronarsyndroms (vereinfacht nach Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: Pocket-Leitlinie Akutes Koronarsyndrom (ACS) 2005)			
	STEMI	NSTEMI	Instabile Angina pectoris
Brustschmerz	Ja	Ja	Ja
ST-Hebung im EKG	Ja	Nein	Nein
Troponin	Positiv	Positiv	Negativ

Die Inzidenz des akuten Myokardinfarktes wird für den europäischen Raum mit 1900 Fällen pro 1 Million Einwohnern angegeben (Widimsky et al. 2010). Laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland ergibt sich hierzulande eine Lebenszeitprävalenz von 4,7 Prozent für Personen zwischen 40 und 79 Jahren, wobei es Unterschiede zwischen den Geschlechtern gibt. Bei Frauen beträgt der Anteil 2,5 Prozent, bei Männern 7,0 Prozent (Gößwald et al. 2013). Die Kosten für die Behandlung des Herzinfarktes belasten das Gesundheitssystem enorm. Nicht nur die anfallenden Ausgaben für die akute Therapie (z. B. Reperfusion mittels Herzkatheter), sondern auch Folgekosten für Rehabilitation und lebenslange Prävention erneuter Ereignisse müssen betrachtet werden. Zudem konnten die bestehenden Therapieoptionen die Letalität des Myokardinfarktes zwar um 40 Prozent reduzieren, dennoch nicht gänzlich ausräumen (Krug 2015).

1.2.2 Apoplex

Der Begriff Apoplex beschreibt eine Durchblutungsstörung im Bereich des Gehirnes. Pathophysiologisch werden ischämische und durch intrakranielle Blutungen bedingte Insulte unterschieden. Mit 85 Prozent treten die ischämischen Schlaganfälle häufiger auf. Analog zur KHK kommt es meist zur Atherosklerose in hirnversorgenden Gefäßen mit Plaquebildung und Lumeneinengung und der Gefahr der Plaqueruptur mit akutem Gefäßverschluss. Andere Ursachen wie Thromboembolien bei Vorhofflimmern, Aneurysmata oder Vaskulopathien im zerebralen Stromgebiet lassen sich seltener finden. Je nach Lokalisation des betroffenen Gefäßes und des dazugehörigen Versorgungsgebiete-

tes reicht die Spanne der möglichen Symptome von sensomotorischen Ausfällen bis zu psychoorganischen Veränderungen und Hirnstammsyndromen (Gleixner et al. 2011). Für Personen im Alter zwischen 40 und 79 Jahren besteht eine Lebenszeitprävalenz von 2,9 Prozent. Geschlechtsbedingte Unterschiede fallen weniger hoch aus als beim Myokardinfarkt: Für das weibliche Geschlecht wird eine Prävalenz von 2,5 Prozent angegeben, für das männliche Geschlecht 3,3 Prozent (Busch et al. 2013). Eine große Herausforderung stellt nicht nur die Senkung der Sterberate des Schlaganfalls dar, sondern auch die Wiederherstellung der Körperfunktionen bei Personen, die einen Insult überleben. Die Behandlung zielt auf die Aufrechterhaltung der Selbstständigkeit und Vermeidung von Pflegebedürftigkeit ab. Bislang kann dies trotz multimodaler Therapiekonzepte bei nur einem Drittel der betroffenen Personen erreicht werden (Ringleb et al. 2016).

1.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Arteriosklerose und konsekutiver kardiovaskulärer Erkrankungen zählen Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus. Des Weiteren gehören Alter, männliches Geschlecht sowie das Vorkommen von KHK oder Myokardinfarkt bei Verwandten ersten Grades hinzu (Herold 2015). Bei Letzteren handelt es sich um nicht modifizierbare Größen. Im Fokus stehen daher die erstgenannten, therapeutisch beeinflussbaren Faktoren. Andere Risikofaktoren wie Adipositas, ungenügende körperliche Aktivität oder Hyperurikämie sollen ergänzend genannt werden.

Nikotinabusus führt zu einer Risikovermehrung um das Zwei- bis Vierfache (Schneider 2011). Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem zeigen sich unter anderem in einer Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck, endothelialer Dysfunktion, Thrombozytenaktivierung und Unterhaltung von atherosklerotischen Plaques (Perk et al. 2006). Der Nikotinkonsum wird eine hohe Wirksamkeit zugesprochen, das individuelle Risiko kann bis auf die Hälfte reduziert werden (Perk et al. 2012). Für Patienten mit Nikotinkonsum stehen Raucherentwöhnungsprogramme zur Verfügung, die Verhaltens-, Einzel- und Gruppentherapie sowie die Gabe von Nikotinersatzpräparaten und Antidepressiva umfassen (Silagy et al. 2004; Perk et al. 2006; Hughes et al. 2014).

Zur Definition der arteriellen Hypertonie wird sich nach Empfehlung der *European Society of Hypertension* (ESH) und der *European Society of Cardiology* (ESC) des wiederholt gemessenen systolischen oder diastolischen Blutdruckwertes bedient. Ab einem Wert von 140 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch wird von arterieller Hypertonie gesprochen. Mit steigendem Wert werden Graduierungen der Hypertonie vorgenommen. Ein Wert unter 120 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch entspricht dem Optimum. Werte von 120 bis 139 mmHg systolisch und/oder 80 bis 89 mmHg diastolisch werden als normal bis hoch-normal eingestuft (siehe Tabelle 3) (Mancia et al. 2013).

Kategorie	Systolischer Wert (mmHg)	Diastolischer Wert (mmHg)
Optimal	< 120 und	< 80
Normal	120 - 129 und/oder	80 - 84
Hoch-normal	130 – 139 und/oder	85 - 89
Hypertonie Grad 1	140 – 159 und/oder	90 - 99
Hypertonie Grad 2	160 – 179 und/oder	100 - 109
Hypertonie Grad 3	≥ 180 und/oder	> 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140 und	< 90

Pathogenetisch erfolgt die Unterteilung in primäre (auch essentielle) und sekundäre Hypertonie. Während die sekundäre Hypertonie durch eine Grunderkrankung verursacht wird, ist bei der primären Hypertonie kein solches Korrelat zur Entstehung der erhöhten Blutdruckwerte zu finden. Die häufiger vorkommende Form stellt mit 80 bis 90 Prozent die primäre Hypertonie dar (Herold 2015). Im europäischen Raum wird für die arterielle Hypertonie eine Prävalenz von 30 bis 45 Prozent angegeben (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2013). Erhöhungen von 10 mmHg des diastolischen oder 20 mmHg des systolischen Blutdruckwertes führen bis zu einer Verdopplung der Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse (Lewington et al. 2002). Dieser nachgewiesene Zusammenhang begründet die Notwendigkeit einer suffizienten antihypertensiven Therapie, wobei hier vornehmlich Maßnahmen zur Behandlung der essentiellen Hypertonie betrachtet werden sollen. Die Basis bildet ein Regime, das aus körperlicher Aktivität, Gewichtsabnahme, ausgewogener Ernährung, moderatem Alkoholkonsum und

Nikotinverzicht besteht, und unter dem Begriff Lebensstiländerung Eingang in die Literatur gefunden hat (Kjeldsen et al. 2006). Es folgt die medikamentöse Therapie. Je höher das kardiovaskuläre Risiko, desto früher sollte diese Therapie initiiert werden. Als Antihypertensiva der ersten Wahl stehen fünf Gruppen zur Verfügung: Inhibitoren des Angiotensin-Konversion-Enzyms (ACE-Hemmer), Angiotensinrezeptorblocker (Sartane), Beta-Blocker, Calciumantagonisten und Diuretika. Zumeist wird eine Monotherapie begonnen. Die Auswahl der Substanz erfolgt nach individuellen Bedürfnissen des Patienten. Prinzipiell ist jede Gruppe der fünf genannten für den Therapiebeginn geeignet, Kontraindikationen müssen jedoch berücksichtigt werden. Bei initial hohem kardiovaskulären Risiko oder ungenügendem Ansprechen der Monotherapie kommt es zur Kombinationstherapie. Falls nötig, kommen zur Therapieeskalation Antihypertensiva anderer Klassen, wie zum Beispiel Alpha-Blocker oder Alpha-2-Rezeptoragonisten, in Frage. Als nicht-medikamentöse Optionen sind die renale Sympathikusdenervation und die Baroreflexstimulation zu nennen (Mancia et al. 2013). Langfristiges Ziel der genannten Maßnahmen stellt die Risikoreduzierung für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität dar. Hierfür wird, bis auf wenige Ausnahmen, ein Zielwert des Blutdruckes von 140/90 mmHg angestrebt.

Der Begriff der Blutfettwerte ergibt sich durch verschiedene Substanzen, die am Lipidstoffwechsel beteiligt sind. Vorrangig werden im klinischen Alltag Gesamtcholesterin, *Low-density lipoprotein*-Cholesterin (LDL-Cholesterin), *High-density lipoprotein*-Cholesterin (HDL-Cholesterin) und Triglyzeride bestimmt. Die Hypercholesterinämie im engeren Sinne wird als Gesamtcholesterinwert ≥ 200 mg/dl definiert (Herold 2015). Im weiteren Sinne werden auch HDL-, LDL und Triglyzerid-Werte verwendet, um ungünstige Lipidkonstellationen zu beschreiben. Maße zur Definition einer LDL-Erhöhung entsprechen nicht wie beim Gesamtcholesterin einem statischen Wert, sondern werden unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren und Vorerkrankungen in drei Risikogruppen zusammengefasst, für die ein jeweils eigener Grenzwert besteht (siehe Tabelle 4) (DGFF 2012).

Tabelle 4: Grenzwerte für die LDL-Cholesterin-Erhöhung unter Berücksichtigung von Risikofaktoren und Vorerkrankungen		
Risikofaktoren	Risikogruppe	LDL-Erhöhung
0 - 1	Leicht erhöhtes Risiko	≥ 160 mg/dl
≥ 2	Mäßig erhöhtes Risiko	≥ 130 mg/dl
KHK oder KHK-Äquivalent*	Stark erhöhtes Risiko	≥ 100 mg/dl
* zum Beispiel Diabetes Mellitus, Aneurysmata, Karotisstenose, pAVK		

Für erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Werte wurde der Zusammenhang mit einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko belegt (Sharrett et al. 2001). Werte, die einen Risikoanstieg um 20 bis 30 Prozent je 10 Prozent Anstieg des Cholesterins angeben, finden sich dazu in der Literatur (Schneider 2011). Einem hohen HDL-Cholesterin hingegen wird ein kardioprotektiver Effekt zugeschrieben (Assmann und Gotto 2004), Werte unterhalb 40 mg/dl gelten als ungünstig. Auch die Triglyzeride spielen als kardiovaskuläre Risikofaktoren eine Rolle (Hokanson und Austin 1996), traten bislang aber eher in den Hintergrund. Studien konnten das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Hypertriglyzeridämie (Wert > 150 mg/dl) belegen und verlangen daher eine weitere Abklärung, inwiefern die Triglyzeride therapeutisch beeinflusst und somit das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden kann (Austin et al. 1998; Cullen 2000). Den Cholesterinwert betreffend konnte nachgewiesen werden, dass mit einer Senkung je 10 Prozent die kardiovaskuläre Mortalität um 15 Prozent verringert werden kann (Gould et al. 1998). Hierfür stehen Lebensstiländerung und die medikamentöse Therapie zur Verfügung. Erstere kommt für alle Patienten in Frage, die Pharmakotherapie erfolgt risikoadaptiert. Mittel der Wahl sind die Statine, die durch Inhibierung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase wirken und dadurch die Cholesterinsynthese hemmen. Ihre hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit konnte gezeigt werden (Taylor et al. 2013). Bei unzureichendem Ansprechen wird auf die Kombination mit anderen Substanzen wie Gallensäurekomplexbildnern, Fibraten und Nikotinsäurederivaten gesetzt (DGFF 2012). Einen neueren Ansatz bietet der Kombinationspartner Ezetimib, der die intestinale Cholesterinabsorption inhibiert. Dabei wurde zunächst eine gute Wirksamkeit auf die Senkung des Cholesterinspiegels festgestellt, mittlerweile auch auf die Reduzierung des kardiovaskulären Risikos (Cannon et al. 2015).

Diabetes mellitus stellt eine Stoffwechselerkrankung dar, die durch erhöhte Glukosespiegel im Blut charakterisiert ist, denen eine verminderte Insulinausschüttung, Insulinwirkung oder die Kombination beider zugrunde liegt (Herold 2015). Die Prävalenz beträgt in Deutschland 7,2 Prozent für Erwachsene im Alter von 18 bis 79 Jahren. Schätzungsweise leben 2 Prozent der erwachsenen Bevölkerung mit einem unentdeckten Diabetes mellitus (Robert Koch-Institut 2015). Die häufigste Form bildet mit einem Anteil von 90 Prozent der Diabetes mellitus Typ II, bei dem pathophysiologisch eine gestörte Insulinsekretion und eine Insulinresistenz eine Rolle spielen. Es existieren weitere, weniger häufig vorkommende Formen des Diabetes mellitus, zum Beispiel der Typ I, bei dem es autoimmunvermittelt zum Untergang der insulinproduzierenden Beta-Zellen kommt, was in einem absoluten Insulinmangel resultiert. Diagnostiziert wird Diabetes über wiederholt gemessene Nüchtern-Glukose-Werte ≥ 126 mg/dl oder einem 2-h-Wert ≥ 200 mg/dl im oralen Glukosetoleranztest. Auch der HbA_{1c}-Wert kann zur Diagnostik dienen, Werte $\geq 6,5$ % sind hinweisgebend für das Vorliegen eines Diabetes. Effekte erhöhter Blutzuckerspiegel auf das kardiovaskuläre Risiko konnten bestätigt werden, wobei von einer zwei- bis dreifachen Erhöhung im Vergleich zu einer Person ohne Diabetes mellitus ausgegangen wird (Marks und Raskin 2000). Der genaue Pathomechanismus zur Wirkung auf das kardiovaskuläre System ist nicht vollständig geklärt. Auffällig bleibt die Tatsache, dass Diabetes häufig mit anderen Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Adipositas und arterieller Hypertonie einhergeht (Laakso 2001). Diese Komplexität erfordert eine umfassende Therapie, die alle vorhandenen Risikofaktoren berücksichtigt. Die Therapie des Diabetes mellitus selbst folgt leitliniengerecht einem Algorithmus, laut dem zunächst Lebensstiländerungen vorgenommen werden, die sich vornehmlich auf Patientenschulung, Ernährung und körperliche Aktivität konzentrieren. Bei ungenügender Wirksamkeit bildet die Pharmakotherapie die nächste Stufe. Für den Diabetes mellitus Typ II kommen zuerst orale Antidiabetika in Frage, bei Versagen der Therapie dann die Insulingabe. Beim Diabetes mellitus Typ I steht die Insulinsubstitution an erster Stelle (Böhm et al. 2012; Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013). Durch Senkung des Blutzuckerspiegels kann das kardiovaskuläre Risiko nachweislich herabgesetzt werden. Eine Verminderung des HbA_{1c}-Wertes um einen Prozentpunkt führt zu einer Reduzierung des Risikos für Myokardinfarkt (bis zu 18 Prozent) und der Gesamtsterblichkeit (American Diabetes Association 2003).

1.2.4 Scores zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos

Das Wissen um die Risikofaktoren und deren nicht nur additiver, sondern multiplikativer Effekt untereinander fordern Berechnungshilfen, um das Globalrisiko eines Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse zu quantifizieren. Es wurden Scoresysteme erstellt, in denen Risikofaktoren durch bestimmte mathematische Algorithmen gegeneinander aufgerechnet werden. Das Ergebnis stellt dann eine Wahrscheinlichkeit dar, mit der kardiovaskuläre Ereignisse in der Zukunft eintreten. Dies hilft, dem Patienten einen Eindruck über seine Situation zu vermitteln und die Compliance für therapeutische Maßnahmen zu erhöhen. Außerdem können Verbesserungen oder Verschlechterungen im Risikoprofil über bestimmte Zeiträume festgestellt werden.

Eine um 1950 breit angelegte, prospektive Studie zur Detektion kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Personen mit bislang keiner kardiovaskulären Erkrankung stellt die Framingham-Studie dar. Teilnehmer waren etwa 5000 Bewohner der Stadt Framingham, Massachusetts, die über Jahre auf die Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses und möglicher zugrunde liegender Risiken hin untersucht wurden. Über die Jahrzehnte wurden neue Kohorten, die Kindes- und Enkelgeneration der ersten Kohorte, eingeschlossen, im Jahr 2002 schließlich auch eine sogenannte Omnikohorte mit Probanden aus der ganzen Welt (History of the Framingham Heart Study 2016). Innerhalb der großen Zeitspanne und basierend auf den multiplen gesammelten Daten konnten Risikoberechnungen für verschiedene Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder pAVK abgeleitet werden, im Zentrum steht aber immer noch die Berechnung des Globalrisikos für kardiovaskuläre Ereignisse. In der aktuellen Version des Risikorechners werden folgende Punkte abgefragt (D'Agostino et al. 2008; Framingham 10-year-risk 2016):

- Alter: zwischen 30 und 74 Jahren
- Geschlecht
- Systolischer Blutdruckwert
- Antihypertensive Therapie: ja oder nein
- Nikotinkonsum: ja oder nein
- Diabetes mellitus: ja oder nein
- HDL- Cholesterin
- Gesamtcholesterin

Das Ergebnis erscheint in Prozent und gibt das 10-Jahres-Risiko an, also die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten zehn Jahre eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden.

Von der Framingham-Studie - als einer der größten und längsten Studien - leiten sich viele Untersuchungen zu kardiovaskulärer Morbidität ab. Dennoch steht sie in der Kritik, vornehmlich auf Daten einer nordamerikanischen Population zu basieren und somit nur eingeschränkte Anwendbarkeit auf die weltweite Bevölkerung zu besitzen (Thomsen et al. 2002; Hense et al. 2003). Es lohnt sich daher, auf landeseigene Score-systeme zurückzugreifen.

Für Deutschland steht der PROCAM-Score zur Verfügung, der sich aus der 1978 in Münster initiierten *Prospective Cardiovascular Münster Study* ableitet. Sie wurde erstellt, um Risikofaktoren für Myokardinfarkt und Schlaganfall zu identifizieren. Eingeschlossen wurden Probanden im Großraum Münster (PROCAM-Studie 2013). Mithilfe des Scores kann das 10-Jahres-Risiko in Prozent für einen Herzinfarkt berechnet werden. Er umfasst folgende Punkte (Assmann et al. 2002):

- Alter
- Positive Familienanamnese: ja oder nein
- Nikotinkonsum: ja oder nein
- Diabetes mellitus: ja oder nein
- Systolischer Blutdruckwert
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin
- Triglyzeride

Zunächst wurde der Score erstellt, um das Risiko für männliche Personen einschätzen zu können. Für Frauen blieb die Anwendung eingeschränkt. Über die Website der Assmann-Stiftung sind nun Kalkulatoren verfügbar, die das Risiko für Männer und Frauen im Alter von 20 bis 75 Jahren berechnen können und somit geschlechtsspezifische Unterschiede berücksichtigen. Des Weiteren findet sich dort ein Rechner, der mithilfe der

Angaben über Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum und systolischen Blutdruckwert für Personen zwischen 35 und 65 Jahren das 10-Jahres-Risiko für einen Schlaganfall angibt (PROCAM-Tests 2013).

Sowohl der Framingham-, als auch der PROCAM-Score gelten für Personen, bei denen keine KHK oder ein stattgehabtes Ereignis wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt vorhanden sind. Für Personen mit dieser Vorgeschichte erfolgt die Einordnung automatisch in die Hochrisikogruppe.

1.2.5 Rheumatoide Arthritis und kardiovaskuläres Risiko

Durch viele Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass für Patienten mit RA ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht als für ein Kontrollkollektiv ohne Vorhandensein einer RA (del Rincón et al. 2001; Solomon et al. 2003; Dougados et al. 2014). Einerseits wird diskutiert, dass bei der RA eine erhöhte Prävalenz für Komorbiditäten wie Adipositas, veränderte Lipidprofile und Insulinresistenz herrscht, die das globale kardiovaskuläre Risiko verschlechtern (Park et al. 1999; Liao und Solomon 2013; Albrecht et al. 2016). Andere Untersuchungen gehen vom Prozess der systemischen Inflammation als Ursache für eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei RA-Patienten aus (Wållberg-Jonsson et al. 1999; Maradit-Kremers et al. 2005). Einige Autoren sprechen sich sogar dafür aus, die RA gänzlich als unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor anzuerkennen (del Rincón et al. 2001; Wolfe et al. 2003).

1.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Untersuchung analysiert die Krankengeschichte von 275 Patienten mit RA, die am Uniklinikum Göttingen im Zeitraum von 1994 bis 2016 mit einer immunsuppressiven Basistherapie behandelt wurden.

Aus den retrospektiv erhobenen Daten sollen einleitend Aussagen zur Epidemiologie abgeleitet werden. Anhand klinischer und laborchemischer Parameter werden dann das Therapieansprechen und der Krankheitsverlauf untersucht. Des Weiteren werden vorliegende Komorbiditäten analysiert. Im besonderen Fokus stehen dabei kardiovaskuläre Risikofaktoren. Mithilfe spezifischer Scores wird das kardiovaskuläre Risiko, dem die Patienten unterliegen, evaluiert und sein Verlauf dargestellt. Dabei soll ein Bogen zwischen dem Krankheitsverlauf der RA und Veränderungen im kardiovaskulären Risikoprofil gespannt werden. Schließlich erfolgt eine Auswertung zum Vorkommen von Myokardinfarkt und Apoplex im untersuchten Patientenkollektiv.

Die 275 untersuchten Patienten werden entsprechend der führenden Basismedikation in sechs Untergruppen unterteilt. Sämtliche Fragestellungen werden sowohl für das Gesamtkollektiv als auch unter Differenzierung des eingesetzten Basismedikaments erörtert.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Auswahl des Patientenkollektivs und Datenerhebung

Die vorliegende retrospektive Analyse erfolgte nach dem positiven Votum durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) (Antragsnummer: DOK_283_2015).

Es wurden Daten von 275 Patienten erhoben, die von April 1994 bis August 2016 in der UMG aufgrund einer RA behandelt wurden. Die internistische Betreuung von RA-Patienten erfolgt hier durch die Klinik für Nephrologie und Rheumatologie mit ihren Stationen, der interdisziplinären Tagesklinik sowie der rheumatologischen Ambulanz. Die Akten der Patienten mit gesicherter RA wurden im Archiv der UMG eingesehen und Daten aus Anamnese-, Aufnahme- und Befundbögen, Laborzetteln sowie Epikrisen gesammelt und analysiert.

Einschlusskriterien stellten die gesicherte RA, eine Mindestbehandlungsdauer von sechs Monaten sowie eine ausreichend aussagekräftige Datenlage dar. Es erfolgte keine weitere Selektion.

Das Patientenkollektiv wurde in 6 Gruppen unterteilt, die sich aus der führenden Basismedikation ergaben. Die Subgruppierung erfolgte in: Methotrexat (MTX), Leflunomid (LEF), Adalimumab (ADA), Etanercept (ETC) und Rituximab (RTX) mit je 50 Probanden sowie Tocilizumab (TOC) mit 25 Probanden. Aufgrund des nur kleinen Patientenguts mit einem für die Auswertung ausreichend langen Therapieintervall oder aussagekräftiger Datenlage konnten in der Tocilizumab-Gruppe nur 25 Patientenakten ausgewertet werden.

Die Daten der Patienten wurden mittels einheitlichen Bogens dokumentiert. Die digitale Erfassung erfolgte in einer Excel®-Datei.

In die Sammlung gingen persönliche Daten wie Geschlecht und Alter ein. Die Basisdaten wurden um die Angabe von Körpergröße und -gewicht sowie Vorerkrankungen ergänzt.

Des Weiteren wurden die folgenden rheumatologischen Charakteristika registriert: Datum der Erstdiagnose der RA, Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn, Vorbehandlung, serologischer Status (RF, anti-CCP), Entzündungsparameter (BSG der 1. h, CRP), DAS28, Komedikation, Behandlungsdauer und Grund der Beobachtungs- bzw. Therapiebeendigung. Die Entzündungsparameter und der DAS28 wurden zu drei Zeitpunkten erfasst: am Therapieanfang, nach sechs Monaten und zum Therapieende. Für alle 275 Probanden lag ein kompletter Datensatz zu den genannten Parametern vor.

Zur kardiovaskulären Auswertung wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotinabusus, Arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, Familienanamnese), Serumlipide, Blutdruckwerte sowie das Auftreten eines Ereignisses (Myokardinfarkt, Schlaganfall) dokumentiert. Lipid- und Blutdruckwerte wurden für zwei Zeitpunkte aufgenommen: zum Therapiebeginn und zum Therapieende. In einigen Fällen zeigten sich die Daten zur kardiovaskulären Auswertung inkomplett. Nicht alle Parameter konnten in den Akten identifiziert werden. Die entsprechende Probandenzahl ist im Ergebnisteil für jeden untersuchten Parameter angegeben.

Mittels der Risikorechner, die über www.framinghamheartstudy.org und www.assmann-stiftung.de verfügbar sind, wurden der Framingham-Score für ein kardiovaskuläres Ereignis und der PROCAM-Score je für Auftreten eines Myokardinfarktes und eines Schlaganfalls zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und zum Therapieende für jeden Patienten berechnet und in die Datentabelle eingepflegt.

2.1.1 Erläuterungen zur Datenerfassung

Bei der Auswertung der Vorerkrankungen wurden einige Erkrankungen unter einer größeren Gruppierung zusammengefasst. So fielen unter den Begriff der rheumatologisch-orthopädischen Operationen: Synovektomien, Bursektomien, Entfernung von Rheumaknoten, Korrekturoperationen an den kleinen Gelenken, Operationen am Karpaltunnel, Arthrodesen, Operationen an der Wirbelsäule und Operationen zum Gelenkersatz. Unter Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wurden Kollageno-

sen, Vaskulitiden, Overlap-Syndrome, Karpaltunnel-Syndrom, Arthrose und Fibromyalgiesyndrom zusammengefasst. Osteoporose wurde eigenständig dokumentiert. Zu den kardiovaskulären Erkrankungen wurden KHK, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, Klappenvitien, Herzrhythmusstörungen, pAVK, Karotisstenosen und Aneurysmata gezählt. Die arterielle Hypertonie wurde unabhängig davon erfasst. Die Gruppe der pulmonalen Erkrankungen bildeten Asthma bronchiale, COPD und Veränderungen des Lungenparenchyms. Unter sonstige Erkrankungen wurden hämatologische, nephrologische, gastroenterologische, endokrinologische, neurologische, urologische, gynäkologische und dermatologische Erkrankungen gruppiert.

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Begriff der Therapiedauer beschreibt das Intervall der Beobachtung. Der Anfang dieses Zeitraumes wird von dem Zeitpunkt der ersten Gabe des betreffenden Basistherapeutikums gebildet. Das Ende ergab sich entweder durch einen Abbruch der Therapie mit dem untersuchten Medikament. Dann wurden das zugehörige Datum und der entsprechende Grund für den Abbruch dokumentiert. Oder die Therapie dauerte zum Zeitpunkt der Erfassung noch an. Dann wurden das Datum der letzten Patientenvorstellung und die zugehörigen Werte als Endpunkt der Beobachtung notiert.

Bei den Gründen für den Therapieabbruch wurden unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen Laborwertveränderungen, wie zum Beispiel Transaminasenanstieg, Nierenretentionsparametererhöhung oder Veränderungen in den Blutzellreihen, aufgenommen. Des Weiteren zählten Lungengerüstveränderungen, Neuropathien, Nausea und Emesis und allergische Reaktionen hinzu. Infektion und Tumorbildung wurden davon unabhängig dokumentiert. Unter sonstige Gründe fielen Pause/Beendigung vor operativen Eingriffen, geplante Schwangerschaft, fehlende Patientencompliance, Neuerkrankung des Patienten mit Kontraindikation für das untersuchte Medikament, keine Kostenübernahme der Krankenkasse und Absetzen auf Patientenwunsch hin.

2.2 Datenauswertung und Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte computergestützt mit dem Programm STATISTICA® 13.0 für Windows. Zur Realisierung der Auswertung wurde die als Excel®-Datei angelegte Datensammlung in dieses Programm importiert.

2.2.1 Deskriptive Statistik

Zur deskriptiven Untersuchung wurden Mittelwert (MW), Median, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum bestimmt. Mittelwert und Median stellen Maße zur Beschreibung einer zentralen Tendenz dar. Der Mittelwert wird berechnet, indem alle Werte einer Datenreihe aufsummiert werden und diese Summe durch die Anzahl der Werte geteilt wird. Er gibt somit den Durchschnitt wieder, ist aber sehr empfindlich gegenüber Extremwerten. Der Median hingegen ist der Wert in der Mitte einer Datenreihe, wenn deren Werte der Größe nach geordnet werden. Durch diese Vorgehensweise ist der Median beständig gegenüber Ausreißern. Die Standardabweichung ist ein Maß für die Streuung der Werte einer Stichprobe um den Mittelwert. Sie berechnet sich aus der Quadratwurzel der Varianz der Stichprobe und trägt die gleiche Einheit wie die Werte der Beobachtungsreihe. Minimal- und Maximalwert geben den jeweils kleinsten und größten Wert innerhalb einer Stichprobe und daher deren Spannweite wieder.

2.2.2 Grafische Auswertung

Als übersichtliche bildliche Darstellung für metrische Variablen, wie zum Beispiel das Patientenalter (Abbildung 1), wurden Boxplot-Diagramme (Box-Whisker-Plots) gewählt. Den Mittelpunkt bildet der Median, um den die Werte eines Datensatzes gestreut sind. Er wird von einer Box umgeben, deren unterer und oberer Rand durch das 25. und 75. Quartil gebildet werden. Hierdurch wird der Interquartilsabstand markiert, also der Bereich, in dem sich die mittleren 50 Prozent aller Werte befinden. Ist die Box lang gestreckt, liegen die Werte des Datensatzes eher auseinander. Wirkt die Box kurz oder gestaucht, liegen die Werte näher beieinander. Die von der Box abgehenden An-

tennen (Whiskers) stellen Minimal- und Maximalwerte dar. Ausreißer sind zusätzlich durch einen Punkt außerhalb der Antennen markiert und somit leicht erkennbar.

Kaplan-Meier-Kurven eignen sich zur Darstellung von Überlebenszeiten bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses. Für die Analyse der Therapiedauer in den Subgruppen (Abbildung 5) wurde dieses Modell modifiziert. Die Untersuchung ist durch einen eindeutigen Anfangs- und Endpunkt gekennzeichnet. In der vorliegenden Untersuchung stellt der Zeitpunkt des Therapiebeginns den Anfang dar. Als Endpunkt – also Eintreten des Ereignisses - wurde der Zeitpunkt des Therapieabbruches gezählt. Eine Zensur wird vorgenommen, wenn das Ereignis am Stichtag noch nicht eingetroffen ist. In diesem Fall traf das für alle zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch unter der Medikation stehenden Patienten zu. Der für jede Subgruppe resultierende Graph entspricht dem Anteil der noch in Therapie befindlichen Patienten in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Vergleiche der Therapiedauer zwischen den Untergruppen können angestellt werden, Unterschiede sind bildlich erfassbar.

Des Weiteren wurden mithilfe von Excel® Kreis- und Säulendiagramme erstellt, die der visuellen Wiedergabe von absoluten und relativen Häufigkeiten dienen.

2.2.3 Hypothesentests

Die zu untersuchenden metrischen Variablen wurden zunächst auf Normalverteilung hin überprüft. Bei vorliegender Normalverteilung kamen t-Tests zur Anwendung. Der Zweistichproben-t-Test prüft unter Heranziehung der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben, ob diese sich einander gleichen. Dieses Verfahren wurde in der vorliegenden Arbeit eingesetzt, um Unterschiede der jeweils untersuchten Variablen zwischen den Geschlechtern zu detektieren. Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiegruppen wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse untersucht. Es handelt sich hierbei um ein Verfahren, dass bei Testungen zwischen mehr als zwei Gruppen Anwendung findet. Ergab sich ein p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus, wurde die Lokalisation des signifikanten Unterschieds anschließend mittels Post-Hoc-Analyse aufgespürt. Für p-Werte oberhalb des Signifikanzniveaus erübrigte sich dies. Der abhängige t-Test prüft, wie sich die Mittelwerte zweier gepaarter Stichproben zueinander

verhalten. Er wurde hier angewendet, um Unterschiede der jeweils untersuchten Variablen zu verschiedenen Zeitpunkten herauszuarbeiten.

Ergab die Prüfung der Variablen keine Normalverteilung, wurde analog auf nichtparametrische Verfahren zur Hypothesentestung zurückgegriffen. Zur Prüfung des Verhältnisses zweier unabhängiger Stichproben zueinander diente der Mann-Whitney-U-Test. Bei Unterschieden zwischen mehr als zwei Gruppen fand der Kruskal-Wallis-Test Anwendung. Bei gepaarten Stichproben wurde der Wilcoxon-Test benutzt. Ihnen allen liegt die Anwendbarkeit bei nicht-normalverteilten Stichproben zugrunde.

Bei multiplen Testungen erfolgte das Korrekturverfahren nach Bonferroni, um die Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art – das heißt die Nullhypothese abzulehnen, obwohl sie zutrifft – möglichst gering zu halten.

Für kategoriale Variablen fanden andere Testverfahren Anwendung. Mittels Exaktem Fisher-Test wurden zwei dichotome Variablen überprüft. Bei mehreren Merkmalsausprägungen kam der Pearson-Chi-Quadrat-Test zum Einsatz.

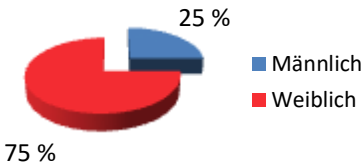
Aus den Testungen resultierte der p-Wert. Es handelt sich hierbei um einen Wert, der zwischen 0 und 1 liegt und die Wahrscheinlichkeit dafür angibt, dass die Nullhypothese wahr ist. Je kleiner der Wert, desto weniger wahrscheinlich trifft die Nullhypothese zu. Wobei die Nullhypothese in allen Untersuchungen lautete: „Es besteht kein Unterschied.“ Das Signifikanzniveau wurde bei $p = 0,05$ angelegt. Das heißt, für alle Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ wurde die Nullhypothese abgelehnt, es bestand ein statistisch nachweisbarer Unterschied. Die p-Werte wurden bis zur vierten Dezimalstelle wiedergegeben.

3 ERGEBNISSE

3.1 Basisdaten

3.1.1 Geschlechterverteilung

Von den 275 das Gesamtkollektiv bildenden Patienten waren 75 Prozent weiblich (W 206/275) und 25 Prozent männlich (M 69/275). Eine tabellarische Aufschlüsselung und Visualisierung der Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv		
	Gesamtkollektiv	Grafische Darstellung
Probandenzahl n	275	
Absolute Häufigkeit W / M	206 / 69	
Relative Häufigkeit (%) W / M	75 / 25	

Die Verteilung in den Subgruppen gibt Tabelle 6 wieder. In der Adalimumab- und der Rituximab-Gruppe fanden sich anteilmäßig weniger Frauen als im Gesamtkollektiv. In den übrigen Gruppen war der weibliche Anteil höher. Für die Unterschiede bestand statistisch keine Signifikanz (p-Wert = 0,6808).

Tabelle 6: Geschlechterverteilung in den Subgruppen						
Therapiegruppe	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC
Probandenzahl n	50	50	50	50	50	25
Absolute Häufigkeit W / M	39 / 11	39 / 11	34 / 16	40 / 10	35 / 15	19 / 6
Relative Häufigkeit (%) W / M	78 / 22	78 / 22	68 / 32	80 / 20	70 / 30	76 / 24
p-Wert	0,6808					

3.1.2 Patientenalter bei Therapiebeginn

Das Alter zu Therapiebeginn betrug für das Gesamtkollektiv im Durchschnitt 56,4 Jahre. Bei einer Betrachtung getrennt nach Geschlechtern lag der Altersdurchschnitt für Frauen bei 56,4 Jahren, für Männer bei 56,2 Jahren. Der jüngste Patient war 19 Jahre

alt, der älteste 85. Einen Überblick über die genannten Kennzahlen sowie Standardabweichung und Median erlaubt Tabelle 7. Der Altersunterschied zwischen Männern und Frauen zeigt keine statistische Signifikanz (p -Wert = 0,9239).

Tabelle 7: Altersverteilung der Patienten im Gesamtkollektiv kategorisiert nach Geschlecht

Geschlecht	MW \pm SD	Median	Minimum	Maximum
W (n = 206)	56,4 \pm 12,6	56	19	85
M (n = 69)	56,2 \pm 10,7	57	21	76
Gesamt (n = 275)	56,4 \pm 12,1	56	19	85
p-Wert W / M	0,9239			

Abbildung 1 stellt die Altersverteilung im Gesamtkollektiv grafisch dar. Mithilfe der Boxplots ist die Spannweite des Alters für beide Geschlechter ersichtlich. Entsprechend dem je unteren bis oberen Rand der Box siedelte sich der Großteil der männlichen Personen im Alter von 48 bis 65 Jahren an, bei den weiblichen Personen lag dieser Bereich zwischen 48 und 66 Jahren. Es zeigte sich des Weiteren, dass die jeweiligen Minima von 21 Jahren bei den Männern und 19 Jahren bei den Frauen als Ausreißer zu verstehen sind.

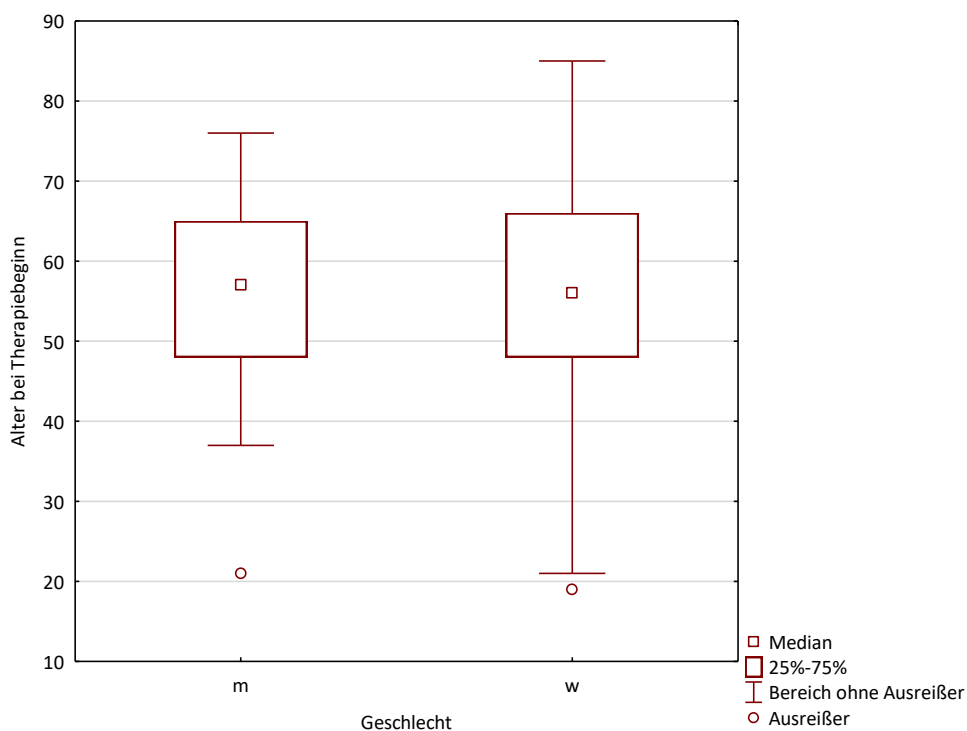


Abbildung 1: Alter bei Therapiebeginn

Tabelle 8 schlüsselt die Altersverteilung anhand von Mittelwert, Standardabweichung und Median in den Untergruppen auf und erlaubt eine Geschlechterdifferenzierung. Die durchschnittlich jüngsten Patienten waren in der Etanercept-Gruppe (MW 52,9 Jahre) zu finden, die ältesten in der Leflunomid-Gruppe (MW 60,6 Jahre).

Tabelle 8: Altersverteilung in den Subgruppen kategorisiert nach Geschlecht, in Jahren

Therapiegruppe	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC
Probandenzahl n	50	50	50	50	50	25
MW ± SD						
W	53,7 ± 10,6	59,5 ± 11,9	57 ± 12,2	53,1 ± 12,5	60,4 ± 15,3	54,1 ± 11
M	52,4 ± 13,1	65,5 ± 9,8	54,3 ± 10,4	52 ± 8,5	58,7 ± 7,3	52,7 ± 11,3
Gesamt	53,5 ± 11,1	60,6 ± 11,7	56,1 ± 11,6	52,9 ± 11,7	60 ± 13,2	53,8 ± 10,8
Median						
W	53	60	56,5	53	63,5	54
M	56	67	50	52	55	52,5
Gesamt	53	61	55	53	62,5	54

Die Altersunterschiede zwischen der MTX- und der Leflunomid-Gruppe zeigten Signifikanz. Ebenso unterschied sich das Durchschnittsalter der Etanercept-Gruppe signifikant von dem der Leflunomid- sowie der Rituximab-Gruppe (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse des t-Tests für Unterschiede des durchschnittlichen Alters in den Subgruppen Angabe des p-Wertes

	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX
LEF	0,0385				
ADA	1,0	0,8627			
ETC	1,0	0,0166	1,0		
RTX	0,0849	1,0	1,0	0,0385	
TOC	1,0	0,2692	1,0	1,0	0,4591

signifikante Ergebnisse fett gedruckt

3.1.3 Gewicht, Größe, BMI

Der Body-Mass-Index (BMI) berechnet sich nach der Formel $BMI = \text{Gewicht} / \text{Größe}^2$. Für 204 der 206 Frauen des Gesamtkollektivs lagen die Daten zu Gewicht und Größe vor, für die Männer waren die Daten hierzu vollständig. Für das Gewicht ergab sich ein Durchschnitt von 75,2 kg für die Frauen, 90,4 kg für die Männer und 79,1 kg für das Gesamtkollektiv. Die durchschnittliche Größe lag bei allen Frauen bei 1,65 m, bei den Männern bei 1,77 m und für beide Geschlechter zusammen bei 1,68 m. Es ergab sich für die weiblichen Probanden im Gesamten ein mittlerer BMI von 27,5 kg/m², für die

männlichen von 28,9 kg/m² und im Gesamtkollektiv von 27,9 kg/m². Die Daten mitsamt Standardabweichung, Median und p-Wert finden sich in Tabelle 10 aufgelistet. Für alle Parameter lag ein statistisch nachweisbarer Unterschied zwischen den Geschlechtern vor.

Tabelle 10: Gewicht, Größe und BMI im Gesamtkollektiv kategorisiert nach Geschlecht

Gesamtkollektiv	Gewicht in kg		Größe in m		BMI in kg /m ²	
	MW ± SD	Median	MW ± SD	Median	MW ± SD	Median
W (n = 204)	75,3 ± 18,8	72	1,65 ± 0,07	1,65	27,5 ± 6,2	30,4
M (n = 69)	90,4 ± 13,2	90	1,77 ± 0,06	1,78	28,9 ± 3,9	31,1
Gesamt (n = 273)	79,1 ± 18,7	77	1,68 ± 0,08	1,68	27,9 ± 5,8	30,5
p-Wert W / M	< 0,0001		< 0,0001		0,0480	

Tabelle 11 zeigt eine Aufschlüsselung von Größe, Gewicht und BMI in den Subgruppen unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung. In der Leflunomid-Gruppe und in der Rituximab-Gruppe lagen je für eine weibliche Person keine Daten zu Größe und Gewicht vor. Die durchschnittlich schwersten Patienten wurden in der Tocilizumab-Gruppe (MW 83 kg) gefunden, dort existierte auch der höchste mittlere BMI (MW 29,2 kg/m²). Die durchschnittliche Körpergröße ähnelte sich stark zwischen den Gruppen. Für die Unterschiede in Gewicht, Größe und BMI zwischen den Subgruppen bestand keine Signifikanz (p-Wert > 0,1).

Tabelle 11: Gewicht, Größe und BMI in den Subgruppen

Therapiegruppe	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC
Probandenzahl n	50	49	50	50	49	25
Gewicht in kg MW ± SD	80,4 ± 22	76,3 ± 15,1	81,8 ± 12,5	79,3 ± 21,3	75,9 ± 17,4	83 ± 19,3
Größe in m MW ± SD	1,69 ± 0,09	1,67 ± 0,08	1,69 ± 0,09	1,68 ± 0,08	1,68 ± 0,09	1,69 ± 0,08
BMI in kg/m ² MW ± SD	27,9 ± 6,5	27,4 ± 5	28,5 ± 5	28 ± 7,1	26,8 ± 4,8	29,2 ± 6
p-Wert Gruppen	für Gewicht, Größe und BMI je > 0,1					

3.1.4 Komorbiditäten

Insgesamt waren im Durchschnitt etwa 2,6 Komorbiditäten dokumentiert. Die Patienten mit den meisten Begleiterkrankungen fanden sich in der Tocilizumab-Gruppe (MW

3,4), die mit den wenigsten in der MTX- und Leflunomid-Gruppe. Die Charakteristika des Gesamtkollektivs und der Untergruppen sind in Tabelle 12 abgebildet.

Tabelle 12: Anzahl der Komorbiditäten

Therapiegruppe	Gesamt	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC
Probandenzahl n	275	50	50	50	50	50	25
MW	2,6	2,1	2,1	2,4	2,6	3,2	3,4
± SD	± 1,7	± 1,4	± 1,4	± 1,8	± 1,8	± 1,9	± 1,7

Die Unterschiede zwischen der MTX- und der Leflunomid-Gruppe je im Vergleich zur Rituximab- und Tocilizumab-Gruppe zeigten Signifikanz (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für Unterschiede in der durchschnittlichen Anzahl der Komorbiditäten in den Subgruppen

Angabe des p-Wertes

	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX
LEF	1,0				
ADA	1,0	1,0			
ETC	1,0	1,0	1,0		
RTX	0,0309	0,0316	0,4642	1,0	
TOC	0,0435	0,0382	0,4200	1,0	1,0

signifikante Ergebnisse fett gedruckt

Als häufigste Begleiterkrankung wurde bei 137 Personen (50 %) des Gesamtkollektivs eine arterielle Hypertonie gefunden. Für 94 Patienten (34 %) war ein Nikotinabusus in der Krankenakte vermerkt. Bei 79 Personen (29 %) konnte eine rheumatologisch-orthopädische OP in der Krankengeschichte identifiziert werden. Nebenerkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis zeigten 78 (28 %), eine kardiovaskuläre Erkrankung außer arterieller Hypertonie 70 Patienten (25 %). Osteoporose, eine pulmonale Erkrankung, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Tumorerkrankungen waren je bei 9 bis 15 Prozent der Patienten bekannt. Depression konnte in 16 Akten (5 %) als Diagnose gefunden werden. Bei 181 Patienten (66 %) waren sonstige Erkrankungen feststellbar. Lediglich 27 Personen (10 %) zeigten sich ohne relevante Komorbidität. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv gibt Abbildung 2 wieder.

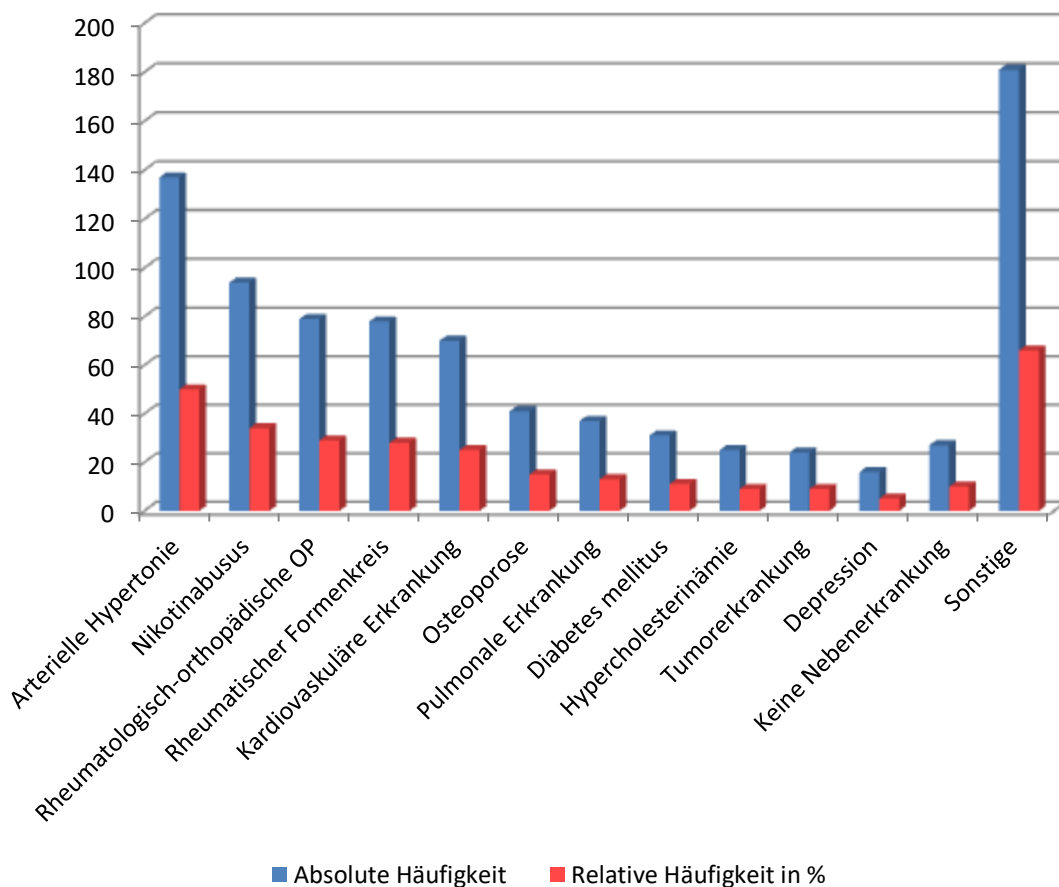


Abbildung 2: Komorbiditäten im Gesamtkollektiv

Auch in den Untergruppen dominierte die arterielle Hypertonie die Liste der Nebenerkrankungen mit Ausnahme der Etanercept-Gruppe. Hier fanden sich die prozentual wenigsten Patienten mit Hypertonus (34 %). In der Tocilizumab-Gruppe hingegen war der größte Anteil an Hypertonikern (68 %) zu sehen. Dieser Unterschied stellte sich als statistisch signifikant heraus. Andere signifikante Unterschiede in den vorkommenden Häufigkeiten ergaben sich bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (MTX 16 % und Leflunomid 18 %, Rituximab 38 % und Tocilizumab 44 %), Tumorerkrankungen (MTX und Adalimumab je 2 %, Rituximab 20 %) und sonstigen Erkrankungen (Leflunomid 52 %, Adalimumab 56 %, Rituximab 76 %, Tocilizumab 80 %). Die meisten Personen ohne eine Begleiterkrankung waren in der Adalimumab-, MTX- und Etanercept-Gruppe mit anteilmäßig 16, 14 und 12 Prozent der Personen zu finden. Alle Personen der Tocilizumab-Gruppe besaßen mindestens eine Komorbidität. Die

folgende Tabelle 14 listet die absoluten und relativen Häufigkeiten des Vorkommens verschiedener Begleiterkrankungen für die Untergruppen und das Gesamtkollektiv auf. Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen sind durch fett gedruckte p-Werte markiert.

Tabelle 14: Aufschlüsselung der Komorbiditäten je Therapiegruppe
Angabe als absolute Häufigkeiten und relative Häufigkeiten, p-Wert für den Vergleich der Subgruppen

Therapiegruppe	Gesamt	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC	p-Wert
Probandenzahl n	275	50	50	50	50	50	25	
Keine Nebenerkrankung	27 10 %	7 14 %	4 8 %	8 16 %	6 12 %	2 4 %	0 0 %	0,0603
Arterielle Hypertonie	137 50 %	24 48 %	21 42 %	27 54 %	17 34 %	31 62 %	17 68 %	0,0242
Nikotinabusus	94 34 %	18 36 %	20 40 %	18 36 %	14 28 %	13 26 %	11 44 %	0,5061
Rheumatologisch-orthopädische Operation	79 29 %	13 26 %	13 26 %	18 36 %	11 22 %	17 34 %	7 28 %	0,6317
Rheumatischer Formenkreis	78 28 %	8 16 %	9 18 %	14 28 %	17 34 %	19 38 %	11 44 %	0,0287
Kardiovaskuläre Erkrankung	70 25 %	8 16 %	15 30 %	11 22 %	13 26 %	15 30 %	8 24 %	0,5028
Osteoporose	41 15 %	5 10 %	9 18 %	10 20 %	5 10 %	9 18 %	3 12 %	0,5725
Pulmonale Erkrankung	37 13 %	7 14 %	9 18 %	7 14 %	5 10 %	7 14 %	2 8 %	0,8384
Diabetes mellitus	31 11 %	3 6 %	5 10 %	7 14 %	4 8 %	8 16 %	4 16 %	0,5417
Hypercholesterinämie	25 9 %	6 12 %	4 8 %	1 2 %	4 8 %	7 14 %	3 12 %	0,3677
Tumorerkrankung	24 9 %	1 2 %	7 14 %	1 2 %	4 8 %	10 20 %	1 4 %	0,0065
Depression	16 5 %	1 2 %	2 4 %	3 6 %	4 8 %	3 6 %	3 12 %	0,5762
Sonstige	181 66 %	35 70 %	26 52 %	28 56 %	34 68 %	38 76 %	20 80 %	0,0087

Tabelle 15 listet ergänzend zu Tabelle 14 auf, welche Gruppen im Speziellen einen signifikanten Unterschied in der Anzahl derer mit arterieller Hypertonie, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Tumor- sowie sonstigen Erkrankungen zeigten.

Tabelle 15: Aufschlüsselung der p-Werte für signifikante Gruppenunterschiede bei der Anzahl der Komorbiditäten

Erkrankung	Arterielle Hypertonie	Rheumatischer Formenkreis	Tumorerkrankung	Sonstige
p-Werte signifikanter Unterschiede	ETC/RTX: 0,0089 ETC/TOC: 0,0071	MTX/RTX: 0,0233 MTX/TOC: 0,0122 LEF/RTX: 0,0440 LEF/TOC: 0,0259	MTX/RTX: 0,0078 ADA/RTX: 0,0078	LEF/TOC: 0,0241 LEF/RTX: 0,0213 ADA/TOC: 0,0461
p-Werte der übrigen Gruppenvergleiche	> 0,07	> 0,06	> 0,08	> 0,05

3.2 Analyse rheumatologischer Parameter

3.2.1 Rheumafaktor und anti-CCP

Insgesamt wiesen 138 Individuen (50 %) des Gesamtkollektivs eine Positivität für den Rheumafaktor auf, 133 (48 %) für anti-CCP. Bei 114 Patienten (41 %) traten die beiden Marker gleichzeitig auf. In 24 Patientenseren (9 %) wurde der Rheumafaktor bei Negativität für anti-CCP gefunden. 19 Patienten (7 %) zeigten positive anti-CCP-Spiegel bei unauffälligem Rheumafaktor. Tabelle 16 stellt eine Aufstellung der Häufigkeiten des Auftretens der verschiedenen Varianten von RF und anti-CCP dar. Dort finden sich die genannten Kennzahlen für das Gesamtkollektiv. Des Weiteren sind Auftreten von RF und anti-CCP in den Untergruppen ersichtlich. Die wenigsten seropositiven Patienten existierten in der MTX- und Leflunomidgruppe (34 % und 38 %) mit signifikantem Unterschied zur Rituximab- und Etanercept-Gruppe (58 % und 64 %). Dort wurde ebenso bei den meisten Patienten Positivität für anti-CCP festgestellt (64 % und 62 %) mit nachweisbarem Unterschied zur MTX- und Leflunomidgruppe (38 % und 26 %).

Tabelle 16: Vorkommen von Rheumafaktor und anti-CCP
Angabe als absolute und relative Häufigkeiten, p-Wert für den Vergleich der Subgruppen

Therapiegruppe	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC	Gesamt	p-Wert
Probandenzahl n	50	50	50	50	50	25	275	
RF+	17 34 %	19 38 %	27 54 %	32 64 %	29 58 %	14 56 %	138 50 %	0,0164
anti-CCP+	19 38 %	13 26 %	28 56 %	31 62 %	32 64 %	10 40 %	133 48 %	0,0004
RF+ / anti-CCP+	16 32 %	12 24 %	25 50 %	28 56 %	23 46 %	10 40 %	114 41 %	
RF+ / anti-CCP -	1 2 %	7 14 %	2 4 %	4 8 %	6 12 %	4 16 %	24 9 %	
RF- / anti-CCP+	3 6 %	1 2 %	3 6 %	3 6 %	9 18 %	0 0 %	19 7 %	
RF- / anti-CCP-	30 60 %	30 60 %	20 40 %	15 30 %	12 24 %	11 44 %	118 43 %	

+ positiv - negativ

Als Addendum zu Tabelle 16 führt Tabelle 17 die p-Werte der Subgruppen auf, in denen das Vorkommen von RF und anti-CCP signifikante Unterschiede zeigte.

Tabelle 17: Aufschlüsselung der p-Werte für signifikante Gruppenunterschiede bei Prävalenz von RF und anti-CCP

Merkmal	RF +	anti-CCP +
p-Werte	MTX/ETC: 0,0048	LEF/RTX: 0,0003
signifikanter	MTX/RTX: 0,0268	LEF/ETC: 0,0005
Unterschiede	LEF/ETC: 0,0159	LEF/ADA: 0,0042
		MTX/RTX: 0,0159
		MTX/ETC: 0,0273
p-Werte der übrigen	> 0,07	> 0,10
Gruppenvergleiche		

3.2.2 Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn mit der untersuchten Medikation

Insgesamt waren die Patienten durchschnittlich 7,2 Jahre erkrankt, bevor die in dieser Studie untersuchte Medikation begonnen wurde. Zwischen den Geschlechtern herrschte kein wesentlicher Unterschied in der Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn (p-Wert 0,6817). Bei den Frauen betrug sie im Durchschnitt 7,3 Jahre, bei den Männern 7,1 Jahre. Die maximal dokumentierte Erkrankungsdauer betrug 42 Jahre, die kürzeste einen Monat. Einen Überblick über die genannten Kennzahlen erlaubt Tabelle 18. Des Weiteren sind Standardabweichung und Median aufgeführt.

Tabelle 18: Krankheitsdauer vor Therapiebeginn im Gesamtkollektiv kategorisiert nach Geschlecht, in Jahren

Geschlecht	MW ± SD	Median	Minimum	Maximum
W (n = 206)	7,3 ± 7,5	4	0,2	33
M (n = 69)	7,1 ± 8,6	4	0,1	42
Gesamt (n = 275)	7,2 ± 7,8	4	0,1	42
p-Wert W / M	0,6817			

In den Subgruppen herrschte für MTX die kürzeste Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn (MW 2,7 Jahre). Die TNF α -Blocker rangierten im Mittelfeld (MW 8,3 und 7,4 Jahre). Die längste Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn wurde bei den Tocilizumab- und Rituximab-Patienten beobachtet (MW 10,4 und 11,5 Jahre). Die genannten Zahlen sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Krankheitsdauer vor Therapiebeginn in den Subgruppen in Jahren

Therapiegruppe	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC
Probandenzahl n	50	50	50	50	50	25
MW	2,7	4,7	8,3	7,4	11,5	10,4
± SD	± 4,2	± 7,1	± 7	± 7,7	± 8,5	± 8,7

Die kürzere Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn mit den DMARDs zeigte Signifikanz im Vergleich zur Erkrankungsdauer je vor Therapiebeginn mit einem Biologikum. Lediglich die Leflunomid- und die Etanercept-Gruppe glichen sich statistisch stark in der Erkrankungsdauer vor Beginn mit dem untersuchten Medikament (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für Unterschiede in der durchschnittlichen Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn in den Subgruppen
Angabe des p-Wertes

	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX
LEF	0,0864				
ADA	< 0,0001	0,0017			
ETC	< 0,0001	0,1445	1,0		
RTX	< 0,0001	< 0,0001	0,7239	0,0384	
TOC	< 0,0001	0,0015	1,0	0,7478	1,0

signifikante Ergebnisse fett gedruckt

3.2.3 Rheumatologische Vormedikation

Durchschnittlich bekamen alle Patienten etwa drei Therapeutika vor Beginn der jeweils untersuchten Medikation. Die durchschnittlich geringste Vormedikation war in der MTX-Gruppe (MW 1,4) zu beobachten. Patienten der Rituximab- und Tocilizumab-Gruppe erhielten durchschnittlich die meiste Vormedikation (MW 4,6). Die folgende Tabelle 21 bildet die durchschnittliche Anzahl an Vortherapien im Gesamtkollektiv und den Untergruppen ab.

Tabelle 21: Anzahl der Vortherapien

Therapiegruppe	Gesamt	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC
Probandenzahl n	275	50	50	50	50	50	25
MW	3,1	1,4	2	3,3	3,2	4,6	4,6
± SD	± 2,1	± 1,2	± 1,1	± 1,4	± 1,8	± 2,6	± 1,9

Der geringere Einsatz von Therapeutika vor Beginn einer DMARD-Therapie zeigte sich statistisch signifikant im Vergleich zu den Biologika. Wesentliche Unterschiede zeigten sich auch beim Vergleich der Etanercept-Patienten mit den Rituximab- und Tocilizumab-Patienten (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für Unterschiede in der durchschnittlichen Anzahl der Vortherapien in den Subgruppen
Angabe des p-Wertes

	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX
LEF	0,1217				
ADA	< 0,0001	< 0,0001			
ETC	< 0,0001	0,0003	1,0		
RTX	< 0,0001	< 0,0001	0,1217	0,0181	
TOC	< 0,0001	< 0,0001	0,1239	0,0459	1,0
signifikante Ergebnisse fett gedruckt					

Die Gruppe der rheumatologischen Vormedikation wurde im Gesamtkollektiv von MTX, dem DMARD der ersten Wahl, mit einem Vorkommen bei 202 Personen (73 %) dominiert. Es folgten die Kortikosteroide bei 151 Patienten (55 %). Bei 102 Probanden (37 %) fanden sich NSAR in der Vormedikation. Die am häufigsten eingesetzten TNF α -Blocker waren Etanercept (47 Patienten, 17 %) und Adalimumab (45 Patienten, 16 %). Andere Medikamente fanden sich weniger häufig. Für 11 Personen (4 %) war die Vormedikation leer. Abbildung 3 erlaubt eine grafische Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der vor der Versuchsmedikation eingesetzten Medikamente im Gesamtkollektiv.

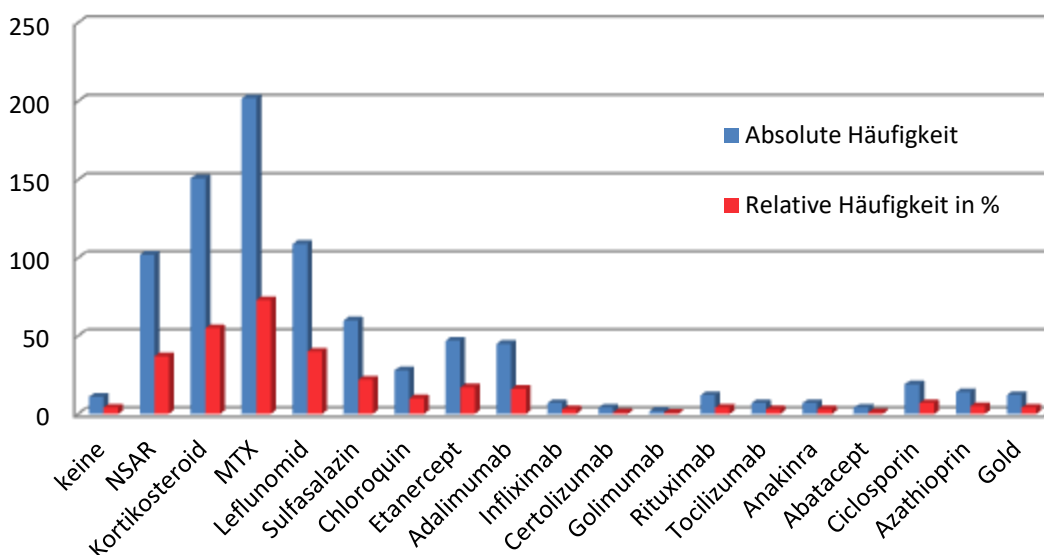


Abbildung 3: Medikation vor der Versuchsmedikation im Gesamtkollektiv

Des Weiteren sind die Kennzahlen in Tabelle 23 ersichtlich. Dort findet sich zudem die Aufschlüsselung der Vormedikation für die Subgruppen. In der Etanercept-Gruppe bestand der anteilmäßig höchste Bedarf an begleitender Kortikosteroidgabe (62 %). Mit Anteilen von über 90 Prozent ging nahezu jeder Biologikatherapie eine Behandlung mit MTX voraus. Leflunomid rangierte sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Untergruppen auf Platz 2 der am häufigsten angewendeten DMARDs. Der häufigste Einsatz von Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Azathioprin war vor Beginn der Rituximab-Therapie zu beobachten.

Tabelle 23: Medikation vor der Versuchsmedikation

Angabe in absoluten und relativen Häufigkeiten

Therapiegruppe	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC	Gesamt
Probandenzahl n	50	50	50	50	50	25	275
Keine Vormedikation	9 18 %	1 2 %	0 0 %	1 2 %	0 0 %	0 0 %	11 4 %
NSAR	28 56 %	20 40 %	11 22 %	19 38 %	17 34 %	7 28 %	102 37 %
Kortikosteroid	24 48 %	28 56 %	29 58 %	31 62 %	26 52 %	13 52 %	151 55 %
MTX	2 4 %	35 70 %	45 90 %	48 96 %	49 98 %	23 92 %	202 73 %
Leflunomid	4 8 %	2 4 %	28 56 %	24 48 %	34 68 %	17 68 %	109 40 %
Sulfasalazin	4 8 %	8 16 %	16 32 %	8 16 %	15 30 %	9 36 %	60 22 %
Chloroquin	2 4 %	1 2 %	9 18 %	6 12 %	7 14 %	3 12 %	28 10 %
Etanercept	0 0 %	1 2 %	11 22 %	1 2 %	21 42 %	13 52 %	47 17 %
Adalimumab	1 2 %	1 2 %	4 8 %	6 12 %	22 44 %	11 44 %	45 16 %
Infliximab	0 0 %	0 0 %	2 4 %	1 2 %	3 6 %	1 4 %	7 3 %
Certolizumab	1 2 %	0 0 %	0 4 %	1 2 %	1 2 %	1 4 %	4 1 %
Golimumab	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	1 2 %	1 4 %	2 0,7 %
Rituximab	1 2 %	1 2 %	2 4 %	3 6 %	0 0 %	5 20 %	12 4 %
Tocilizumab	0 0 %	0 0 %	0 0 %	2 4 %	5 10 %	0 0 %	7 3 %
Abatacept	0 0 %	0 0 %	0 0 %	1 2 %	1 2 %	2 8 %	4 1 %
Anakinra	0 0 %	0 0 %	1 2 %	1 2 %	4 8 %	1 4 %	7 3 %
Ciclosporin	2 4 %	1 2 %	2 4 %	3 6 %	9 18 %	2 8 %	19 7 %
Azathioprin	2 4 %	0 0 %	2 4 %	3 6 %	4 8 %	3 12 %	14 5 %
Gold	1 2 %	0 0 %	2 4 %	4 8 %	3 6 %	2 8 %	12 4 %

3.2.4 Rheumatologische Begleitmedikation

Elf Patienten (4 %) des untersuchten Gesamtkollektivs kamen gänzlich ohne Begleitmedikation aus. Am häufigsten wurden Kortikosteroide in der Komedikation gefunden (210 von 275 Patienten, 76 %). Über die Hälfte der Probanden (140 von 275 Patienten, 51 %) erhielten begleitend NSAR. Bei 129 Probanden (47 %) fand MTX als meist kombiniertes DMARD Anwendung. Biologika bildeten den kleinsten Anteil der rheumatologischen Kombinationsmedikation (Anteil je ≤ 1 %). Opioide und Amitriptylin stellen zwar keine klassischen Medikamente der rheumatologischen Basistherapie dar, konnten aber immerhin in je 36 (18 %) und 18 (7 %) Fällen im Sinne einer Erweiterung des Therapiekonzeptes identifiziert werden. Die geschilderten Kennzahlen zur rheumatologischen Komedikation gibt Abbildung 4 anhand absoluter und relativer Häufigkeiten grafisch wieder.

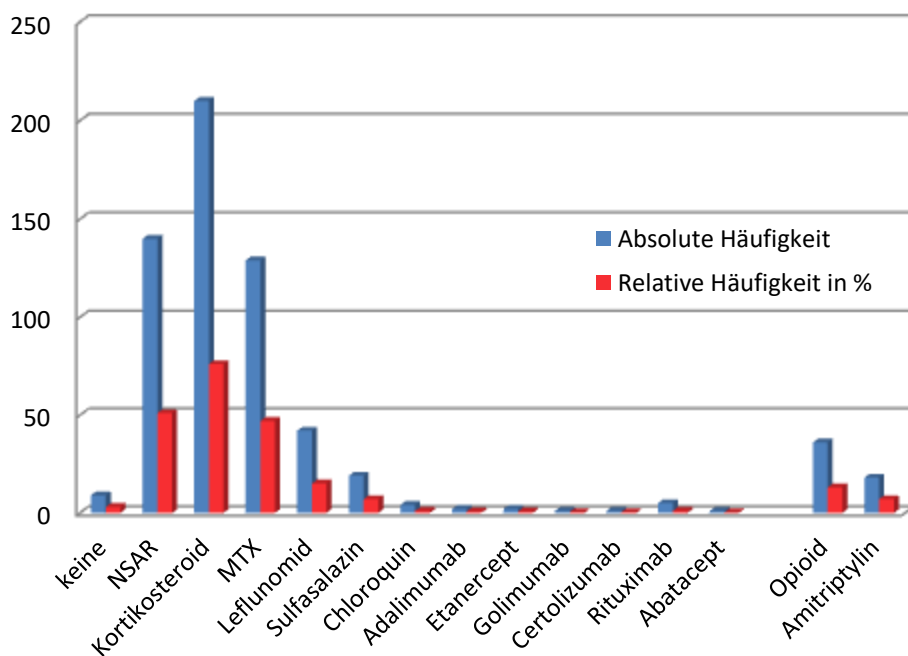


Abbildung 4: Rheumatologische Begleitmedikation im Gesamtkollektiv

Aus Tabelle 24 geht die Aufschlüsselung der als Begleitmedikation eingesetzten Substanzen in den jeweiligen Therapiegruppen hervor. Die Häufigkeit der Kortikosteroidtherapie spiegelt sich auch in den Subgruppen wider. Es fiel der vergleichsweise geringere Einsatz dieser in der Etanercept-Gruppe (62 %) auf, wohingegen MTX hier einen größeren Anteil (68 %) als in den anderen Gruppen bildete. Generell stellte MTX den

meist verwendeten Kombinationspartner aus der Gruppe der Basistherapeutika dar. NSAR kamen am häufigsten in der Tocilizumab-Gruppe (68 %) zur Anwendung. Hier und in der Rituximab-Gruppe stach ein anteilmäßig hoher Opioid-Gebrauch hervor (RTX 26 %, TOC 20 %).

Tabelle 24: Begleitmedikation

Angabe in absoluten und relativen Häufigkeiten

Therapiegruppe	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC	Gesamt
Probandenzahl n	50	50	50	50	50	25	275
Keine Begleitmedikation	6 12 %	0 0 %	1 2 %	2 4 %	1 2 %	1 4 %	11 4 %
NSAR	23 46 %	22 44 %	25 50 %	25 50 %	28 56 %	17 68 %	140 51 %
Kortikosteroid	38 76 %	43 86 %	39 78 %	31 62 %	41 82 %	18 72 %	210 76 %
MTX	0 0 %	13 26 %	31 62 %	34 68 %	25 50 %	6 24 %	129 47 %
Leflunomid	5 10 %	0 0 %	7 14 %	13 26 %	9 18 %	8 32 %	42 15 %
Sulfasalazin	13 26 %	3 6 %	1 2 %	1 2 %	1 2 %	0 0 %	19 7 %
Chloroquin	2 4 %	1 2 %	1 2 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	4 1 %
Biologika	6 12 %	6 12 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	12 4 %
Opioid	2 4 %	5 10 %	4 8 %	7 14 %	13 26 %	5 20 %	36 13 %
Amitriptylin	3 6 %	3 6 %	5 10 %	2 4 %	3 6 %	2 8 %	18 7 %

3.2.5 Medikamente zur Osteoporoseprophylaxe und –therapie

Am häufigsten wurden Vitamin-D-Präparate verordnet (199 Personen, 72 %). Bei einem Drittel der Patienten fanden sich Calciumpräparate (87 Personen). Etwa zehn Prozent der Probanden (28 Personen) erhielten eine Therapie mit Bisphosphonaten. Die Zahlen und Aufgliederung nach Therapiegruppen sind in Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Medikamente zur Osteoporoseprophylaxe und –therapie

Angabe in absoluten und relativen Häufigkeiten

Therapiegruppe	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC	Gesamt
Probandenzahl n	50	50	50	50	50	25	275
Calciumpräparat	14 28 %	17 34 %	11 22 %	18 36 %	20 40 %	7 28 %	87 32 %
Vitamin D-Präparat	32 64 %	36 72 %	39 78 %	34 68 %	39 78 %	19 76 %	199 72 %
Bisphosphonat	2 4 %	9 18 %	5 10 %	4 8 %	8 16 %	0 0 %	28 10 %

3.2.6 Disease Activity Score 28 (DAS28)

Es wurde für alle Patienten der DAS28 zu Therapiebeginn, nach sechs Monaten und zu Therapieende bestimmt. Zwischen den Geschlechtern fanden sich keine wesentlichen Unterschiede. Der DAS28 verbesserte sich im Durchschnitt um einen Punktwert vom Therapiebeginn bis zum Kontrollpunkt nach sechs Monaten. Die Differenz zum Endpunkt bei Therapieende fiel bei einem Wert von 0,89 geringer aus. Zwischen Kontrolle nach sechs Monaten und Therapieende änderte sich der DAS28 nur wenig und zeigte sogar eine geringe Steigerung. Tabelle 26 erlaubt eine Übersicht über die Mittelwerte des DAS28 je zu den drei genannten Kontrollpunkten, deren jeweilige Differenzen und außerdem eine Aufschlüsselung nach Geschlechtern. Des Weiteren gehen die p-Werte aus der Tabelle hervor, mit deren Hilfe geprüft wurde, ob ein Unterschied zwischen den Geschlechtern und ein Unterschied zwischen den Werten der drei untersuchten Zeitpunkte bestand.

Tabelle 26: DAS28 im Gesamtkollektiv

kategorisiert nach Geschlecht, Angabe der Mittel- und p-Werte

	DAS28 (1)	DAS28 (2)	DAS28 (3)	Differenz (2) - (1)	Differenz (3) - (2)	Differenz (3) - (1)	p-Wert (1) (2)	p-Wert (2) (3)	p-Wert (1) (3)
MW									
W (n = 206)	4,65	3,67	3,84	-0,98	0,17	-0,81			
M (n = 69)	4,71	3,62	3,61	-1,09	-0,01	-1,1			
Ges (n = 275)	4,67	3,65	3,78	-1,02	0,13	-0,89	< 0,0001	0,1409	< 0,0001
p-Wert W / M	0,7043	0,8269	0,2719						

DAS28 (1): Therapiebeginn, DAS28 (2): nach 6 Monaten, DAS28 (3): Therapieende
signifikante Ergebnisse fett gedruckt

In den Subgruppen fiel das Ergebnis ähnlich wie im Gesamtkollektiv aus. In jeder Gruppe war eine Verbesserung des DAS28 im Verlauf zu sehen. Die Biologika schnitten mit einer Verbesserung von über einem Punktwert nach sechs Monaten besser ab als die DMARDs, bei der die Verbesserung unter einem Punktwert blieb. Die jeweiligen Werte zeigten zu Therapieende eine minimale Steigerung im Vergleich zu den Werten nach sechs Monaten, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied. In der Tocilizumab-Gruppe blieb der DAS28 des Kontrollpunktes nach sechs Monaten zu Therapieende gleich (MW 3,64). Zwischen den Gruppen bestand zu allen drei Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied (p-Wert > 0,07). Einen Überblick über die genannten Kennzahlen gibt Tabelle 27. Es sind die Mittelwerte des DAS28 jeder Therapiegruppe zu den drei

Kontrollpunkten erkennbar, jeweils deren Differenz und die zugehörigen p-Werte zur Überprüfung der Signifikanz der Unterschiede.

Tabelle 27: DAS28 in den Subgruppen
Angabe der Mittel- und p-Werte

Gruppe	DAS28 (1)	DAS28 (2)	DAS28 (3)	Differenz (2) - (1)	Differenz (3) - (2)	Differenz (3) - (1)	p-Wert (1) (2)	p-Wert (2) (3)	p-Wert (1) (3)
MTX	4,36	3,56	3,61	-0,8	0,05	-0,75	0,0076	1,0	0,0244
LEF	4,44	3,74	3,86	-0,7	0,12	-0,58	0,0008	1,0	0,1464
ADA	4,7	3,53	3,65	-1,17	0,12	-1,05	< 0,0001	1,0	0,0005
ETC	4,77	3,57	3,85	-1,2	0,28	-0,92	< 0,0001	1,0	0,0056
RTX	4,99	3,85	4,0	-1,14	0,15	-0,99	0,0002	1,0	0,0007
TOC	4,81	3,64	3,64	-1,17	0	-1,17	0,0004	1,0	0,0090
p-Wert Gruppen	0,0797	0,7927	0,7414						

DAS28 (1): Therapiebeginn, DAS28 (2): nach 6 Monaten, DAS28 (3): Therapieende
signifikante Ergebnisse fett gedruckt

3.2.7 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Der BSG-Wert, gemessen nach einer Stunde, betrug zu Therapiebeginn durchschnittlich 20,1 mm/1h. Die Geschlechter unterschieden sich nicht wesentlich. Nach sechs Monaten und zum Beobachtungsende konnte jeweils eine Verringerung des Wertes im Vergleich zum Therapieanfang erreicht werden. Männer (13,5 mm/1h) erreichten zum Ende der Beobachtung einen geringeren durchschnittlichen BSG-Wert als die Frauen (15,3 mm/1h), mit statistisch nachgewiesenem Unterschied. Einen Überblick über die genannten Parameter inklusive p-Werte gibt Tabelle 28.

Tabelle 28: BSG in mm/1h im Gesamtkollektiv
kategorisiert nach Geschlecht, Angabe der Mittel- und p-Werte

	BSG (1)	BSG (2)	BSG (3)	Differenz (2) - (1)	Differenz (3) - (2)	Differenz (3) - (1)	p-Wert (1) (2)	p-Wert (2) (3)	p-Wert (1) (3)
MW									
W (n = 206)	19,9	13,2	16,3	-6,7	3,1	-3,6			
M (n = 69)	20,6	12,7	13,5	-7,9	0,8	-7,1			
Ges (n = 275)	20,1	13,1	15,6	-7,0	2,5	-4,5	< 0,0001	< 0,0001	0,0001
p-Wert W / M	0,3374	0,0657	0,0281						

BSG (1): Therapiebeginn, BSG (2): nach 6 Monaten, BSG (3): Therapieende
signifikante Ergebnisse fett gedruckt

In den einzelnen Therapiegruppen konnte auch nach sechs Monaten und zu Therapieende eine Verringerung des BSG-Wertes erreicht werden. Statistisch am deutlichsten zeigten sich die Unterschiede in der MTX- und Etanercept-Gruppe. In der Tocilizumab-

Gruppe zeigten sich ebenfalls große Erfolge. Hier konnte die BSG im Mittel um die Hälfte reduziert werden (20,3 mm/1h Beginn, 11,6 mm/1h Ende). Nur Patienten unter Adalimumab-Therapie zeigten durchschnittlich zu Therapieende keinen Unterschied im Vergleich zum Therapiebeginn. Auffällig blieb, dass zwischen Kontrollzeitpunkt 2 und 3 der durchschnittliche Wert zunahm, mit Ausnahme der Rituximab-Patienten. Zwischen den Gruppen bestand zu allen drei Zeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert > 0,08). Eine Aufschlüsselung über die mittleren BSG-Werte zu den drei Untersuchungszeitpunkten, Differenzen und p-Werte für die Subgruppen gibt Tabelle 29.

Tabelle 29: BSG in mm/1h in den Subgruppen
Angabe der Mittel- und p-Werte

Gruppe	BSG (1)	BSG (2)	BSG (3)	Differenz (2) - (1)	Differenz (3) - (2)	Differenz (3) - (1)	p-Wert (1) (2)	p-Wert (2) (3)	p-Wert (1) (3)
MTX	21,7	11,4	15,2	-10,3	3,8	-6,5	< 0,0001	0,1115	0,0623
LEF	22,2	16,4	18,5	-5,8	2,1	-3,7	1,0	1,0	1,0
ADA	16,5	11,1	16,5	-5,4	5,4	0	0,0514	0,1276	1,0
ETC	18,4	13,3	15,6	-5,1	2,3	-2,8	0,0033	0,1997	1,0
RTX	21,6	14,7	14,1	-6,9	-0,6	-7,5	0,0677	1,0	0,0556
TOC	20,3	10,0	11,6	-10,3	1,6	-8,7	0,1832	1,0	0,9366
p-Wert Gruppen	0,494	0,0871	0,1606						
DAS28 (1): Therapiebeginn, DAS28 (2): nach 6 Monaten, DAS28 (3): Therapieende signifikante Ergebnisse fett gedruckt									

3.2.8 C-reaktives Protein (CRP)

Die CRP-Werte konnten innerhalb der ersten sechs Monate durchschnittlich um bis zu 5,4 mg/l gesenkt werden. Zum Therapieende hin stiegen sie im Mittel wieder an (+1,2 mg/l). Beide Tendenzen zeigten statistische Signifikanz. Zwischen den Geschlechtern bestanden keine wesentlichen Unterschiede. Im Schnitt zeigte sich jedoch der Wert bei den Frauen am Beobachtungsende geringer (6,1 mg/l) als bei den Männern (9,6 mg/l). Eine Aufgliederung der mittleren CRP-Werte im Gesamtkollektiv und getrennt nach Geschlechtern zu den drei Kontrollzeitpunkten gibt Tabelle 30. Des Weiteren sind die p-Werte für die Geschlechtsunterschiede und die Unterschiede zwischen den Kontrollzeitpunkten angegeben.

Tabelle 30: CRP in mg/l im Gesamtkollektiv

kategorisiert nach Geschlecht, Angabe der Mittel- und p-Werte

	CRP (1)	CRP (2)	CRP (3)	Differenz (2) - (1)	Differenz (3) - (2)	Differenz (3) - (1)	p-Wert (1) (2)	p-Wert (2) (3)	p-Wert (1) (3)
MW									
W (n = 206)	10,8	5,5	6,1	-5,3	0,6	-4,7			
M (n = 69)	12	6,4	9,6	-5,6	3,2	-2,4			
Ges (n = 275)	11,1	5,7	6,9	-5,4	1,2	-4,2	< 0,0001	0,0004	0,0001
p-Wert W / M	0,924	0,729	0,167						

CRP (1): Therapiebeginn, CRP (2): nach 6 Monaten, CRP (3): Therapieende
 signifikante Ergebnisse fett gedruckt

Insgesamt konnten die CRP-Werte durch die jeweiligen Therapeutika nach sechs Monaten und zum Beobachtungsende hin gesenkt werden. Zwischen Zeitpunkt 2 und 3 fand allerdings eine geringe Zunahme der mittleren Werte statt. Die größte Herabsenkung des Wertes war unter Tocilizumab-Therapie zu beobachten. Zu Zeitpunkt 2 war der CRP-Wert durchschnittlich um 7,3 mg/l gesunken, zu Zeitpunkt 3 um 6,6 mg/l. Ebenfalls beachtlich war die Verringerung um 6,6 mg/l in der MTX-Gruppe nach sechs Monaten. Statistisch signifikant zeigten sich die Verbesserungen in der Etanercept-Gruppe von Zeitpunkt 1 hin zu den Zeitpunkten 2 und 3. Am wenigsten veränderten sich die Werte unter Leflunomid und Rituximab. Zwischen den Gruppen bestand zu Zeitpunkt 2 ein statistisch signifikanter Unterschied. In der anschließenden Analyse zeigte sich, dass der mittlere Wert von 3,7 mg/l in der Tocilizumab-Gruppe einen signifikanten Unterschied zu 4,9 mg/l in der MTX-Gruppe (p-Wert = 0,0267), 7,4 mg/l in der Rituximab-Gruppe (p-Wert = 0,0086) und 7,9 mg/l in der Leflunomid-Gruppe (p-Wert = 0,0011) besaß. Die genaue Aufschlüsselung für die CRP-Werte in den Subgruppen erlaubt Tabelle 31 unter Angabe der Mittelwerte und der jeweiligen p-Werte zur Bestimmung des Unterschiedes der Werte zwischen den drei Kontrollzeitpunkten und den Untergruppen.

Tabelle 31: CRP in mg/l in den Subgruppen
Angabe der Mittel- und p-Werte

Gruppe	CRP (1)	CRP (2)	CRP (3)	Differenz (2) - (1)	Differenz (3) - (2)	Differenz (3) - (1)	p-Wert (1) (2)	p-Wert (2) (3)	p-Wert (1) (3)
MTX	11,5	4,9	5,3	-6,6	0,4	-6,2	0,0611	1,0	1,0
LEF	14,9	7,9	9,4	-7	1,5	-5,5	0,2917	1,0	1,0
ADA	9,1	5,1	8,0	-4	2,9	-1,1	0,3284	1,0	1,0
ETC	9,9	4,3	5,1	-5,6	0,8	-4,8	0,0006	1,0	0,0166
RTX	10,0	7,4	8,2	-2,6	0,8	-1,8	1,0	1,0	1,0
TOC	11,0	3,7	4,4	-7,3	0,7	-6,6	0,3028	1,0	0,9671
p-Wert Gruppen	0,7385	0,022	0,1512						
p-Werte CRP (2)	MTX	LEF	RTX	alle anderen					
TOC	0,0267	0,0011	0,0086	> 0,05					

CRP (1): Therapiebeginn, CRP (2): nach 6 Monaten, CRP (3): Therapieende
signifikante Ergebnisse fett gedruckt

3.2.9 Therapiedauer

Im Mittel betrug die beobachtete Therapiedauer 3,9 Jahre im Gesamtkollektiv. Für die Männer konnte ein Zeitraum von durchschnittlich 4,2 Jahren dokumentiert werden, bei den Frauen fiel er mit 3,7 Jahren im Schnitt geringfügig kürzer aus. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (p-Wert 0,1806). Die kürzeste beobachtete Therapiedauer betrug ein halbes Jahr, die längste 18,25 Jahre. Die genannten Kennzahlen sind in Tabelle 32 aufgeführt.

Tabelle 32: Therapiedauer im Gesamtkollektiv
kategorisiert nach Geschlecht, in Jahren

Geschlecht	MW ± SD	Median	Minimum	Maximum
W (n = 206)	3,7 ± 2,7	3,2	0,5	18,25
M (n = 69)	4,2 ± 3,1	3,75	0,5	11,7
Gesamt (n = 275)	3,9 ± 2,8	3,25	0,5	18,25
p-Wert W / M	0,1806			

Die Patienten in der MTX- und Adalimumab-Gruppe konnten durchschnittlich am längsten beobachtet werden (MW 4,5 und 4,4 Jahre). Für Personen, die mit Tocilizumab therapiert wurden, bestand die geringste Zeitspanne der Beobachtung (2,9 Jahre). Die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen zeigten sich statistisch nicht als signi-

fikant (p-Wert > 0,2). Tabelle 33 zeigt die Aufschlüsselung der Therapiedauer in den Subgruppen.

Tabelle 33: Therapiedauer in den Subgruppen in Jahren							
Therapiegruppe	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC	
Probandenzahl n	50	50	50	50	50	25	
MW ± SD	4,5 ± 3,5	3,8 ± 2,8	4,4 ± 3,4	3,7 ± 2,5	3,3 ± 1,7	2,9 ± 1,8	p-Wert Gruppen > 0,2
Minimum	0,6	0,5	0,8	0,5	0,8	0,5	
Maximum	18,25	13	12,5	10,5	8,7	6,5	

Abbildung 5 gibt mittels Kaplan-Meier-Kurve die Behandlungsdauer in den Subgruppen grafisch wieder. In der bildlichen Darstellung spiegelt sich das kurze Zeitintervall der Beobachtung für die Patienten unter Tocilizumab wider. Die maximale Beobachtungsdauer wurde in der MTX-Gruppe gefunden. Adalimumab und Leflunomid zeigten ebenfalls lange Beobachtungszeiträume mit bis zu 156 Monaten, also 13 Jahren. Der Bereich zwischen 36 und 48 Monaten, in dem sich die Graphen drängen, zeigt, dass der Großteil der Patienten eine Behandlungsdauer in diesem Umfang erfahren hat, was letztlich die Ergebnisse aus Tabelle 31 bildlich wiedergibt.

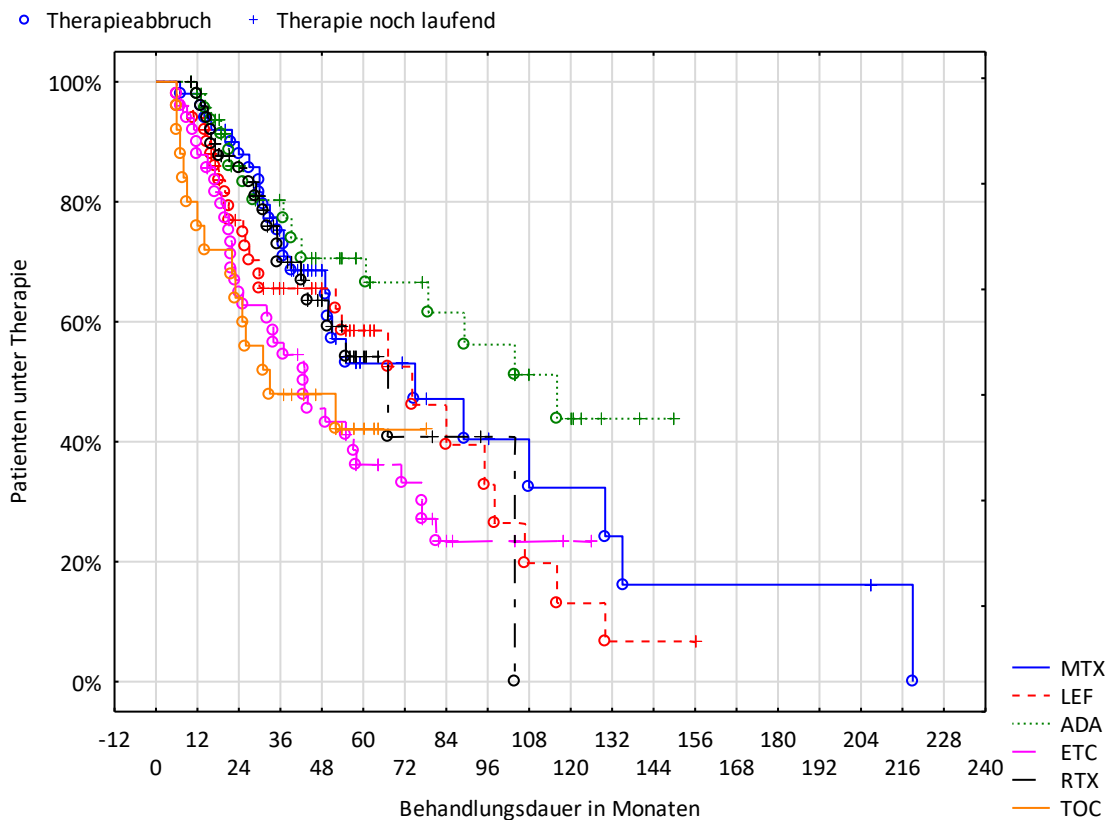


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Behandlungsdauer in den Subgruppen

3.2.10 Endpunkte des Beobachtungszeitraumes / Ursachen der Therapiebeendigung

Etwa die Hälfte der Patienten befand sich am Ende des Beobachtungszeitraumes noch unter der untersuchten Therapie (147/275, 51 %). Der häufigste Grund für eine Therapiebeendigung war ein Wirkungsverlust des eingesetzten Medikamentes bei 47 Personen (17 %), gefolgt von der Tatsache, dass sich 34 Patienten (12 %) nicht wieder in der UMG vorstellten, sodass keine weitere Dokumentation stattfinden konnte. Remission, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Infektionen, Tumorbildung und andere Gründe rangierten in untereinander ähnlichen Häufigkeitsbereichen (2 bis 4 %). Eine grafische Darstellung der Gründe für eine Therapiebeendigung erlaubt Abbildung 6 mit der Wiedergabe absoluter und relativer Häufigkeiten.

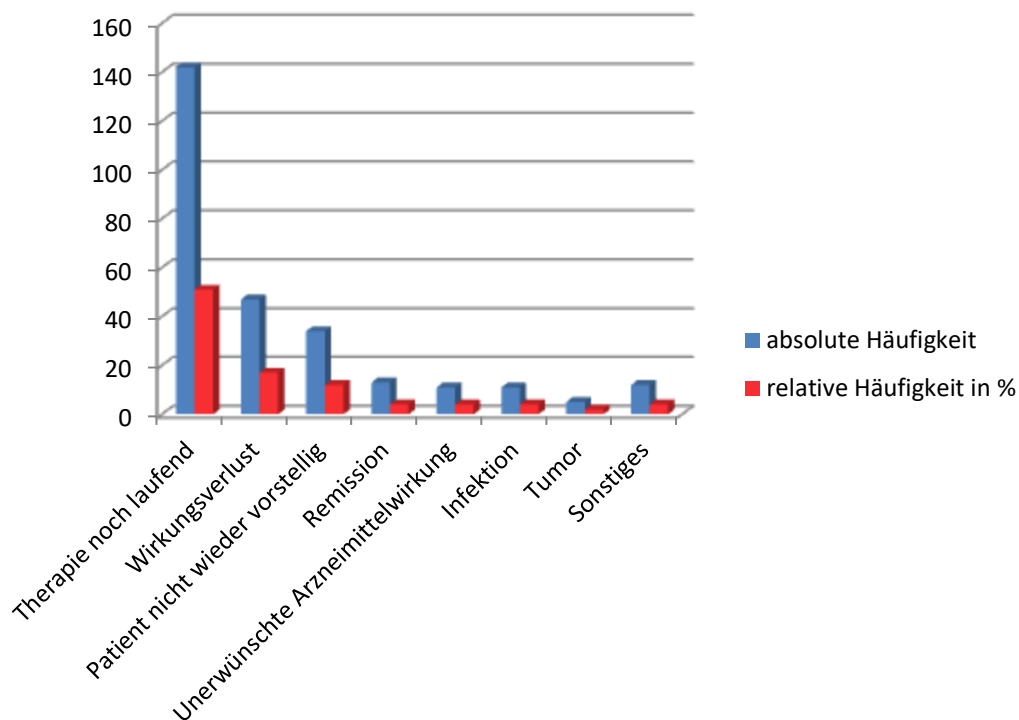


Abbildung 6: Ursachen der Therapiebeendigung im Gesamtkollektiv

In den Subgruppen spiegelte sich das Bild des Gesamtkollektivs ähnlich wider. Die meisten Patienten befanden sich zum Endpunkt der Beobachtung noch unter Therapie. Unterschiede ergaben sich bei den Ursachen für die Therapiebeendigung. In der MTX-Gruppe waren nur wenig Patienten mit Wirkungsverlust des Medikamentes zu verzeichnen (8 %). Diese fanden sich vorrangig unter Therapie mit Etanercept (26 %) und Leflunomid (24 %). Sehr häufig konnte die Beobachtung in der MTX-, Leflunomid- und Etanercept-Gruppe nicht fortgeführt werden wegen Untreue des Patienten (16 bis 22 %). Unter Etanercept zeigten die meisten Patienten eine Remission (10 %), gefolgt von Rituximab und Tocilizumab (je 8 %). In den beiden Letzteren kam es im Vergleich am häufigsten zu Tumorbildung (4 %). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen außer Infektion und Tumor traten am häufigsten unter MTX-Therapie auf (14 %). Infektionen zeigten sich in ähnlichem Ausmaß in allen Gruppen (2 bis 8 %). Tabelle 34 schlüsselt die Therapiebeendigungsgründe in den verschiedenen Therapiegruppen anhand absoluter und relativer Häufigkeiten auf.

Tabelle 34: Gründe für die Therapiebeendigung
Angabe in absoluten und relativen Häufigkeiten

Therapiegruppe	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC	Gesamt
Probandenzahl (n)	50	50	50	50	50	25	275
Therapie noch laufend	25 50 %	25 50 %	34 68 %	16 32 %	31 62 %	11 44 %	142 51 %
Wirkungsverlust	4 8 %	12 24 %	6 12 %	13 26 %	7 14 %	5 20 %	47 17 %
Patient nicht wieder vorstellig	9 18 %	11 22 %	3 6 %	8 16 %	2 4 %	1 4 %	34 12 %
Remission	2 4 %	0 0 %	0 0 %	5 10 %	4 8 %	2 8 %	13 4 %
Unerwünschte Arzneimittelwirkung	7 14 %	1 2 %	0 0 %	1 2 %	2 4 %	0 0 %	11 4 %
Infektion	1 2 %	1 2 %	2 4 %	3 6 %	2 4 %	2 8 %	11 4 %
Tumor	1 2 %	0 0 %	0 0 %	1 2 %	2 4 %	1 4 %	5 2 %
Sonstiges	1 2 %	0 0 %	5 10 %	3 6 %	0 0 %	3 12 %	12 4 %

3.3 Analyse kardiovaskulärer Parameter

3.3.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Durchschnittlich lagen je Patient zwei kardiovaskuläre Risikofaktoren vor. Bei den Frauen lag der Durchschnitt unter zwei, für die Männer betrug er etwas mehr als drei. Der Unterschied zeigte Signifikanz (p-Wert < 0,0001). In den Untergruppen ordnete sich der Durchschnitt im selben Bereich ein. In der Etanercept-Gruppe wurden die Patienten mit dem geringsten kardiovaskulären Risiko gesehen (MW 1,7). In der Rituximab- und Tocilizumab-Gruppe konnten mit einer mittleren Anzahl von 2,4 die meisten Risikofaktoren detektiert werden. Eine Angabe der Mittelwerte der Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren für das Gesamtkollektiv und eine Aufgliederung in die Subgruppen gibt Tabelle 35.

Tabelle 35: Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren

Therapiegruppe	Gesamt	W	M	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC
Probandenzahl n	275	206	69	50	50	50	50	50	25
MW	2,1	1,7	3,2	2,0	2,1	2,1	1,7	2,4	2,4
± SD	± 1,3	± 1,1	± 1,1	± 1,2	± 1,3	± 1,2	± 1,4	± 1,3	± 1,1
	p-Wert W / M < 0,0001			p-Wert Subgruppen 0,06					

Als häufigster kardiovaskulärer Risikofaktor im Gesamtkollektiv wurde das Patientenalter identifiziert. 169 Patienten (61 %) fielen bereits in den Bereich, der als Risiko eingestuft wird. Andere nicht beeinflussbare Faktoren wie Geschlecht und positive Familienanamnese rangierten im Mittelfeld (25 % und 21 %). Bei den beeinflussbaren Faktoren dominierte die arterielle Hypertonie die Liste und war bei etwa der Hälfte der Patienten zu finden. Darauf folgten Nikotinabusus (34 %) und Adipositas (29 %). Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie bildeten den kleinsten Anteil (11 % und 9 %). Die grafische Darstellung der genannten Kennzahlen erlaubt Abbildung 7.

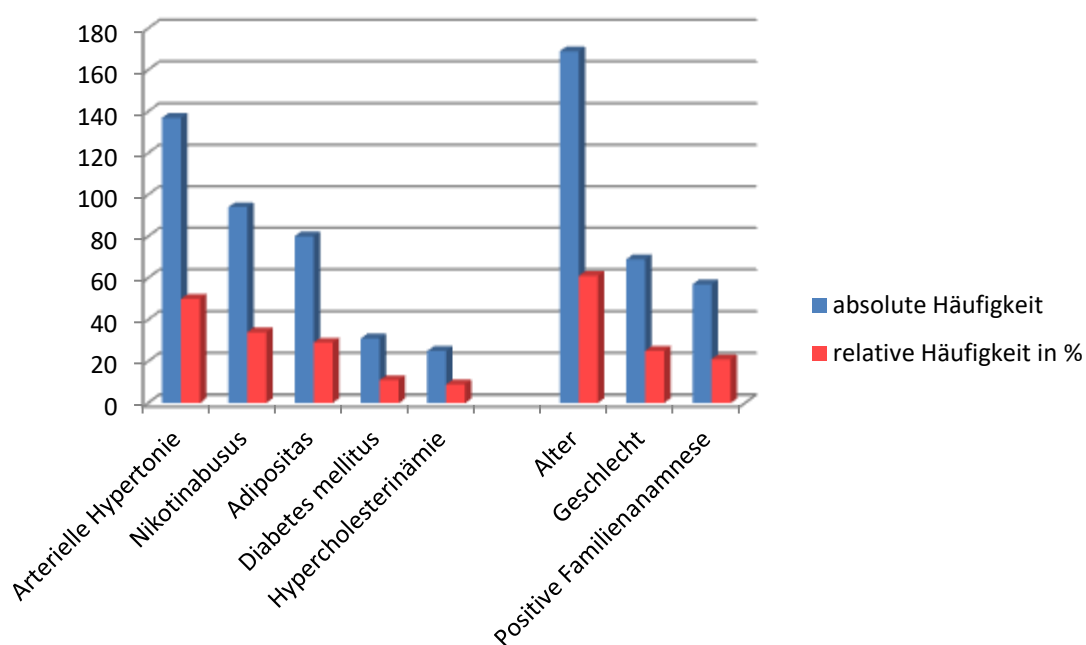


Abbildung 7: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Gesamtkollektiv

Die meisten Raucher und Hypertoniker fanden sich in der Tocilizumab-Gruppe (44 % und 68 %). Diabetiker waren am häufigsten in der Rituximab- und Tocilizumab-Gruppe zu beobachten (je 16 %), Dyslipidämien zeigten sich dort im Vergleich ebenso am häufigsten (14 % und 12 %). Am häufigsten trugen die Patienten unter Rituximab und Leflunomid das Alter als Risikofaktor (74 % und 72 %). Die Personen unter Etanercept-Therapie zeigten sich vergleichsweise jung und wenig durch Hypertonus und Nikotinabusus belastet. Weitere Untergliederungen des Vorkommens von kardiovaskulären Risikofaktoren in den jeweiligen Therapiegruppen zeigt Tabelle 36 mittels Angabe absoluter und relativer Häufigkeiten.

Tabelle 36: Aufschlüsselung der kardiovaskulären Risikofaktoren
Angabe als absolute und relative Häufigkeiten

Therapiegruppe	MTX	LEF	ADA	ETC	RTX	TOC	Gesamt
Probandenzahl (n)	50	50	50	50	50	25	275
Arterielle Hypertonie	24 48 %	21 42 %	27 54 %	17 34 %	31 62 %	17 68 %	137 50 %
Nikotinabusus	18 36 %	20 40 %	18 36 %	14 28 %	13 26 %	11 44 %	94 34 %
Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²)	11 22 %	15 30 %	18 36 %	15 30 %	13 26 %	8 32 %	80 29 %
Diabetes mellitus	3 6 %	5 10 %	7 14 %	4 8 %	8 16 %	4 16 %	31 11 %
Hypercholesterinämie	6 12 %	4 8 %	1 2 %	4 8 %	7 14 %	3 12 %	25 9 %
Alter	25 50 %	36 72 %	30 60 %	27 54 %	37 74 %	14 56 %	169 61 %
Geschlecht	11 22 %	11 22 %	16 32 %	10 20 %	15 30 %	6 24 %	69 25 %
Positive Familienanamnese	13 26 %	9 18 %	8 16 %	10 20 %	11 22 %	6 24 %	57 21 %

3.3.2 Systolische Blutdruckwerte

Für 234 Patienten des Gesamtkollektivs wurden Blutdruckwerte je zu Therapiebeginn und Therapieende gefunden. Im Mittel betrug der systolische Blutdruckwert zu Beginn 128 mmHg und änderte sich im Vergleich zum Therapieende nur wenig. Zwischen den Geschlechtern bestand zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied. Die Frauen lagen im normalen Bereich von 126 mmHg (Beginn) und 128 mmHg (Ende), die Männer lagen mit 134 mmHg (Beginn) und 132 mmHg (Ende) im hoch-normalen Bereich. Beachtenswert ist, dass die Frauen im Schnitt eine Zunahme des Wertes zeigten, die Männer eine Abnahme (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37: Systolische Blutdruckwerte im Gesamtkollektiv
kategorisiert nach Geschlecht, Angabe der Mittel- und p-Werte

	RR syst. (1)	RR syst. (2)	Differenz (2) - (1)	p-Wert (1) (2)
MW				
W (n = 173)	125,7	127,7	2	
M (n = 61)	133,6	131,7	-1,9	
Ges (n = 234)	127,7	128,4	0,7	0,755
p-Wert W / M	0,0047	0,041		

RR syst. (1): Therapiebeginn, RR syst. (2): Therapieende, in mmHg
signifikante Ergebnisse fett gedruckt

Abbildung 8 stellt die Verteilung des Gesamtkollektivs auf die verschiedenen Blutdruckbereiche zu Therapiebeginn und zu Therapieende dar. 75 Prozent der Patienten befanden sich zu Beginn im optimalen bis hoch-normalen Blutdruckbereich. Zu Thera-

pieende nahm der Anteil derjenigen im optimalen Bereich zugunsten der Bereiche zwischen 120-139 mmHg ab. Allerdings wurde auch die Anzahl der Personen mit systolischen Blutdruckwerten über 150 mmHg zu Ende der Beobachtung hin reduziert.

Gruppierung nach Blutdruckwerten
Angabe als absolute Häufigkeiten, in mmHg

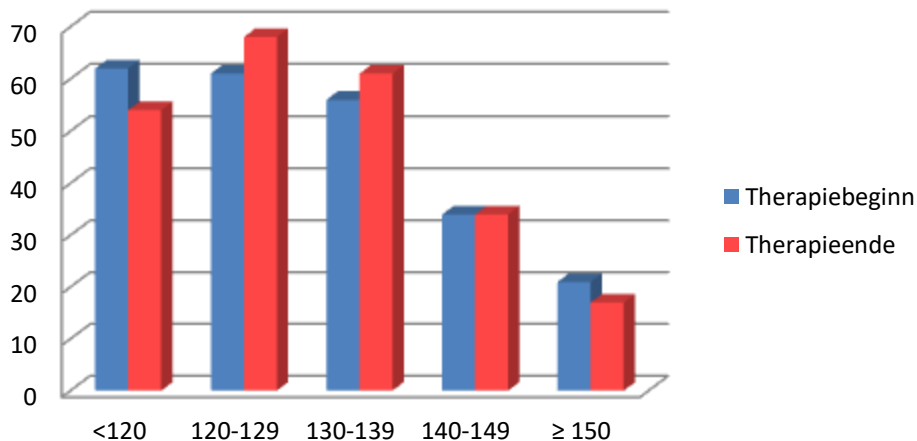


Abbildung 8: Systolische Blutdruckwerte im Gesamtkollektiv

Eine Aufgliederung der mittleren systolischen Blutdruckwerte in den Therapiegruppen zeigt Tabelle 38. Die Werte bei Patienten unter MTX, Tocilizumab und Adalimumab nahmen im Schnitt zu (+1 bis +5 mmHg). In den anderen Gruppen konnte im Mittel eine Abnahme verzeichnet werden, am höchsten bei den Patienten unter Etanercept-Therapie (-3,1 mmHg). Die Unterschiede der Werte zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt 1 blieben ohne Signifikanz (p -Wert $> 0,69$). Zum Beobachtungsende zeigte sich zwischen MTX (133,7 mmHg) und Rituximab (123,7 mmHg) ein deutlicher Unterschied (p -Wert 0,0306).

Tabelle 38: Systolische Blutdruckwerte in den Subgruppen
Angabe der Mittel- und p-Werte

Gruppe	RR syst. (1)	RR syst. (2)	Differenz (2) - (1)	p-Wert (1) (2)
MTX (n=35)	128,7	133,7	5	0,5999
LEF (n=36)	128,1	127,1	-1	1,0
ADA (n=46)	129,5	130,6	1,1	1,0
ETC (n=43)	129,7	126,6	-3,1	1,0
RTX (n=50)	124,8	123,7	-1,1	1,0
TOC (n=24)	127	130	3	1,0
p-Wert Gruppen	0,6934	0,036		
p-Wert RR syst. (2)	MTX und RTX 0,0306	alle anderen > 0,27		

RR syst. (1): Therapiebeginn, RR syst. (2): Therapieende, in mmHg

3.3.3 Lipidspiegel

3.3.3.1 Gesamtcholesterin

Für 232 Patienten des Gesamtkollektivs konnten Daten zum Gesamtcholesterin zu Therapiebeginn und –ende gefunden werden. Von einem optimalen Wert von ≤ 200 mg/dl ausgehend lagen die Patienten durchschnittlich oberhalb des Referenzbereiches (214 mg/dl Beginn, 218 mg/dl Ende). In der Gesamtgruppe nahm der Wert im Mittel um 4 mg/dl zu. Männer zeigten zu beiden Beobachtungspunkten einen wesentlich geringeren durchschnittlichen Wert als die Frauen. Außerdem sank der mittlere Wert bei den männlichen Personen zum Beobachtungsende hin ab (-2,1 mg/dl), bei den Frauen stieg er an (+6,2 mg/dl). Die Details gehen aus Tabelle 39 hervor.

Tabelle 39: Gesamtcholesterin im Gesamtkollektiv
kategorisiert nach Geschlecht, Angabe der Mittel- und p-Werte

	Gesamtcholesterin (1)	Gesamtcholesterin (2)	Differenz (2) - (1)	p-Wert (1) (2)
MW				
W (n = 171)	217,3	223,5	6,2	
M (n = 61)	206,4	204,3	-2,1	
Ges (n = 232)	214,4	218,3	3,9	0,1594
p-Wert W / M	0,0848	0,0095		

Gesamtcholesterin (1): Therapiebeginn, Gesamtcholesterin (2): Therapieende, in mg/dl
signifikante Ergebnisse fett gedruckt

Die geringsten durchschnittlichen Werte für Gesamtcholesterin zeigten Patienten unter MTX und Etanercept (204 mg/dl, 207 mg/dl). Unter Tocilizumab waren die höch-

ten mittleren Werte zu beobachten (231 mg/dl). Unter Adalimumab konnte der durchschnittliche Cholesterinwert zum Beobachtungsende hin um 5,5 mg/dl gesenkt werden. In allen anderen Gruppen waren Steigerungen des Wertes zwischen 2,3 und 7,8 mg/dl zu sehen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen blieben ohne Signifikanz (p-Wert > 0,1). In Tabelle 40 sind die genannten Kennzahlen aufgegliedert.

Tabelle 40: Gesamtcholesterin in den Subgruppen
Angabe der Mittel- und p-Werte

Gruppe	Gesamtcholesterin (1)	Gesamtcholesterin (2)	Differenz (2) - (1)	p-Wert (1) (2)
MTX (n=43)	204,4	210,2	5,8	1,0
LEF (n=40)	211,4	219,2	7,8	1,0
ADA (n=41)	217,7	212,2	-5,5	1,0
ETC (n=42)	207,6	210,1	2,5	1,0
RTX (n=41)	221,4	227,6	6,2	0,8487
TOC (n=25)	230,8	233,1	2,3	1,0
p-Wert Gruppen	0,1179	0,2361		

Gesamtcholesterin (1): Therapiebeginn, Gesamtcholesterin (2): Therapieende, in mg/dl

3.3.3.2 LDL-Cholesterin

Bei 178 Personen des Gesamtkollektivs wurden die Werte für LDL-Cholesterin zu Therapiebeginn und –ende bestimmt. Im Mittel betrug der Wert 133 mg/dl zu Beginn und stieg um 2 mg/dl zu Beobachtungsende hin an. Die Männer zeigten durchschnittlich geringere Werte als die Frauen sowie eine Senkung des Mittelwertes um 1 mg/dl zu Therapieende. Bei den Frauen stieg der Wert durchschnittlich an (+3,4 mg/dl). Die genannten Charakteristika finden sich in Tabelle 41 wieder.

Tabelle 41: LDL-Cholesterin im Gesamtkollektiv
kategorisiert nach Geschlecht, Angabe der Mittel- und p-Werte

	LDL (1)	LDL (2)	Differenz (2) - (1)	p-Wert (1) (2)
MW				
W (n = 127)	132,8	136,2	3,4	
M (n = 51)	132,3	131,4	-0,9	
Ges (n = 178)	132,7	134,8	2,1	0,4805
p-Wert W / M	0,9334	0,4852		

LDL-Cholesterin (1): Therapiebeginn, LDL-Cholesterin (2): Therapieende, in mg/dl
signifikante Ergebnisse fett gedruckt

Die höchsten mittleren LDL-Werte wurden bei den Patienten unter Tocilizumab gefunden (150 mg/dl), die niedrigsten unter Therapie mit MTX (122 mg/dl). Unter Etanercept und Tocilizumab fielen die Werte zu Beobachtungsende hin um bis zu 4,2 mg/dl. In den anderen Gruppen war ein Anstieg zu beobachten, am deutlichsten unter Leflunomid und Rituximab (+10 mg/dl). Die Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten keine Signifikanz (p-Wert > 0,06). Die Aufschlüsselung gibt Tabelle 42.

Tabelle 42: LDL-Cholesterin in den Subgruppen
Angabe der Mittel- und p-Werte

Gruppe	LDL (1)	LDL (2)	Differenz (2) - (1)	p-Wert (1) (2)
MTX (n=30)	122,3	125,3	3	1,0
LEF (n=28)	128,7	139,2	10,5	1,0
ADA (n=28)	127,2	128,3	1,1	1,0
ETC (n=32)	138,6	134,7	-3,9	1,0
RTX (n=36)	126,6	136,2	9,6	0,526
TOC (n=24)	149,9	145,7	-4,2	1,0
p-Wert Gruppen	0,0647	0,3389		
LDL-Cholesterin (1): Therapiebeginn, LDL-Cholesterin (2): Therapieende, in mg/dl				

3.3.3.3 HDL-Cholesterin

Für 172 Probanden waren HDL-Cholesterin-Werte hinterlegt. Im Mittel betrug der Wert zu Beginn 63,6 mg/dl und änderte sich im Verlauf kaum. Zu beiden Beobachtungszeitpunkten bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Männer zeigten etwa um 15 mg/dl niedrigere HDL-Werte als die Frauen. Einen Überblick gibt Tabelle 43.

Tabelle 43: HDL-Cholesterin im Gesamtkollektiv
kategorisiert nach Geschlecht, Angabe der Mittel- und p-Werte

	HDL (1)	HDL (2)	Differenz (2) - (1)	p-Wert (1) (2)
MW				
W (n = 123)	67,9	67,2	-0,7	
M (n = 49)	52,6	54,2	1,6	
Ges (n = 172)	63,6	63,4	-0,2	0,2815
p-Wert W / M	0,0003	0,0194		
HDL-Cholesterin (1): Therapiebeginn, HDL-Cholesterin (2): Therapieende, in mg/dl signifikante Ergebnisse fett gedruckt				

Zwischen den Therapiegruppen traten keine signifikanten Unterschiede auf. Die höchsten HDL-Werte zeigten sich bei den Personen unter Therapie mit Rituximab (71,2 mg/dl). Die niedrigsten Werte wurden unter MTX (59,3 mg/dl) und Etanercept (59,8 mg/dl) gesehen. Unter MTX, Etanercept und Rituximab wurden die Werte im Verlauf gesteigert. In den anderen Gruppen nahmen sie zum zweiten Beobachtungspunkt hin ab. Die genannten Kennzahlen gehen aus Tabelle 44 hervor.

Gruppe	HDL (1)	HDL (2)	Differenz (2) - (1)	p-Wert (1) (2)
MTX (n=29)	59,3	64,9	5,6	0,5428
LEF (n=27)	64,1	55,9	-8,2	1,0
ADA (n=27)	66,1	62,2	-3,9	1,0
ETC (n=32)	59,8	62,6	2,8	0,4435
RTX (n=33)	70,2	71,2	1,0	0,5367
TOC (n=24)	61,3	56,4	-4,9	0,0694
p-Wert Gruppen	0,3228	0,1583		
HDL-Cholesterin (1): Therapiebeginn, HDL-Cholesterin (2): Therapieende, in mg/dl				

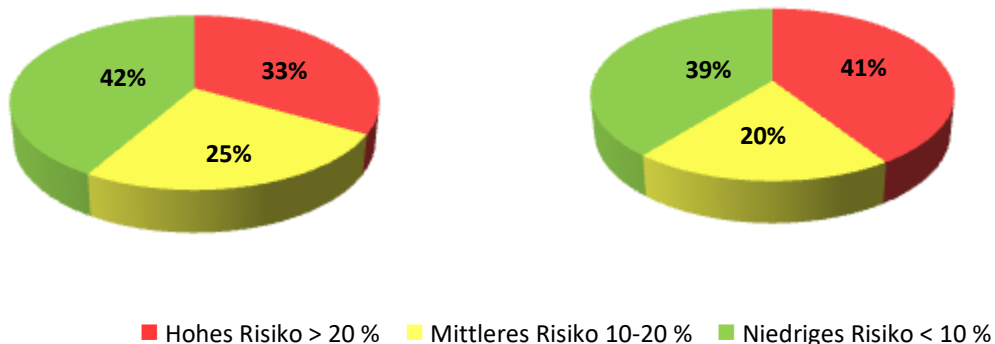
3.3.4 Kardiovaskuläre Risikoscores

3.3.4.1 Framingham-Score

Für 120 Personen lagen die entsprechenden Daten vor, um den Framingham-Score zu berechnen. Zu Therapiebeginn lagen 33 Prozent (39/120) im Hoch-Risikobereich. Den größten Anteil bildeten die Personen mit niedrigem Risiko (42 %, 51/120). Zu Therapieende wuchs der Anteil der Hochrisikopatienten auf 41 Prozent (49/120). Der Bereich mittleren Risikos nahm um fünf Prozent ab (-6 Personen, 24/120), der niedrigen Risikos um drei Prozent (-4 Personen, 47/120). Eine grafische Darstellung der beschriebenen Entwicklung erlaubt Abbildung 9.

Therapiebeginn

Therapieende

**Abbildung 9:** Der Framingham-Score im Verlauf

Insgesamt lag das Gesamtkollektiv durchschnittlich im mittleren Risikobereich (16 % Risiko). Zwischen Männern und Frauen bestand ein wesentlicher Unterschied. Die Frauen befanden sich im mittleren Risikobereich (13 % Risiko), die Männer im Hochrisikobereich (> 22 % Risiko). Insgesamt stieg das Risiko während des Beobachtungszeitraumes um 0,8 Prozent, für die männlichen Probanden um 2,9 Prozent. Das mittlere Risiko der weiblichen Personen änderte sich im Verlauf nicht. Zu Beginn der Beobachtung besaßen Patienten unter MTX und Tocilizumab das durchschnittlich geringste (12,4 und 12,6 %) und unter Adalimumab das höchste Risiko (22,3 %). Die größte Zunahme fand unter Tocilizumab-Medikation statt (+4 %). Unter den TNF α -Blockern senkte sich das Risiko im Mittel um 1 bis 1,6 Prozent. Zwischen den Gruppen bestand zu beiden Zeitpunkten kein deutlicher Unterschied (p-Wert = 1,0). Die genannten Kennzahlen finden sich in Tabelle 45 wieder.

Tabelle 45: Der Framingham-Score im Verlauf
Angabe der Mittel- und p-Werte

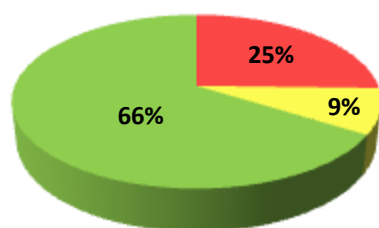
Gruppe	Framingham (1)	Framingham (2)	Differenz (2) - (1)	p-Wert (1) (2)
Gesamt (n= 120)	16,0	16,8	0,8	0,0178
W (n=85)	13,4	13,4	0	
M (n=35)	22,2	25,1	2,9	
p-Wert W /M	0,0021	< 0,0001		
MTX (n =16)	12,4	12,5	0,1	1,0
LEF (n=11)	19,8	21,4	1,6	1,0
ADA (n=21)	22,3	20,3	-2,0	1,0
ETC (n=24)	14,8	13,8	-1,0	1,0
RTX (n=26)	15,5	17,6	2,7	0,2777
TOC (n=22)	12,6	16,6	4,0	0,0035
p-Wert Gruppen	1,0	1,0		

Framingham (1): Therapiebeginn, Framingham (2): Therapieende, in %
signifikante Ergebnisse fett gedruckt

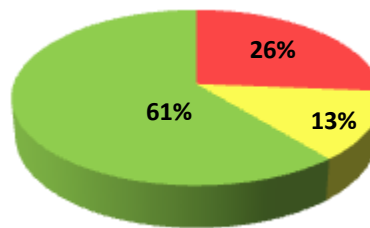
3.3.4.2 PROCAM-Score für das Risiko eines Myokardinfarktes

Für 118 Personen konnte der PROCAM-Score für das Risiko eines Myokardinfarktes berechnet werden. 66 Prozent davon (78/118) befanden sich zu Therapiebeginn im Bereich des niedrigen Risikos. Ein Viertel (30/118) bildete die Hochrisikogruppe. Zu Therapieende änderte sich wenig an der Zusammenstellung der Hochrisikogruppe (26 %, 31/118). Anteilsmäßig vergrößerte sich die Gruppe des mittleren Risikos am meisten (+4 %, +5 Personen) zu Ungunsten der Gruppe niedrigen Risikos. Die geschilderte Entwicklung ist in Abbildung 10 grafisch dargestellt.

Therapiebeginn



Therapieende



■ Hohes Risiko > 20 % ■ Mittleres Risiko 10-20 % ■ Niedriges Risiko < 10 %

Abbildung 10: Der PROCAM-Score für einen Myokardinfarkt im Verlauf

Im Durchschnitt befanden sich alle Personen zu Beobachtungsbeginn an der Grenze zwischen niedrigem und mittlerem Risiko (10,1 %). Zum Ende der Beobachtung stieg das durchschnittliche Risiko um 0,5 Prozentpunkte (10,6 %). Zwischen Männern, die durchschnittlich mit einem mittleren Risiko (15 %) belastet waren, und Frauen mit geringem Risiko (8 %) bestand zu beiden Kontrollzeitpunkten ein wesentlicher Unterschied in der Höhe des Risikos (p -Wert $\leq 0,0055$). In den Subgruppen bestand das geringste Risiko für einen Myokardinfarkt in der MTX-Gruppe (8 %). Unter den TNF α -Blockern zeigten sich die durchschnittlich höchsten Score-Werte (11 bis 13 %). Allerdings fand hier auch die deutlichste Senkung des Wertes während der Beobachtungszeit statt (-1,3 % und -3,5 %). Unter Medikation mit Tocilizumab nahm das Risiko am stärksten zu (+3,6 %). Zwischen den Gruppen bestand kein statistisch auffälliger Unterschied (p -Wert = 1,0). Die geschilderten Kennzahlen sind in Tabelle 46 wiedergegeben.

Tabelle 46: Der PROCAM-Score für einen Myokardinfarkt im Verlauf
Angabe der Mittel- und p -Werte

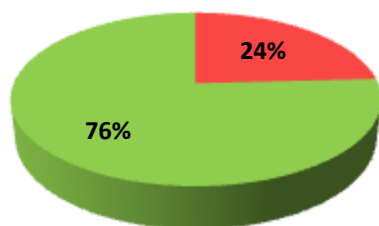
Gruppe	PROCAM für MI (1)	PROCAM für MI (2)	Differenz (2) - (1)	p -Wert (1) (2)
Gesamt (n= 118)	10,1	10,6	0,5	0,0078
W (n=83)	7,8	8,5	0,7	
M (n=35)	15,6	15,4	-0,2	
p-Wert W /M	0,0055	0,0068		
MTX (n =16)	7,9	7,8	-0,1	1,0
LEF (n=11)	15,8	18,5	2,7	1,0
ADA (n=21)	13,2	9,7	-3,5	1,0
ETC (n=22)	11,5	10,2	-1,3	1,0
RTX (n=26)	8,2	10,2	2,0	0,0234
TOC (n=22)	6,6	10,2	3,6	0,0899
p-Wert Gruppen	1,0	1,0		

PROCAM für MI (1): Therapiebeginn, PROCAM für MI (2): Therapieende, in %
signifikante Ergebnisse fett gedruckt

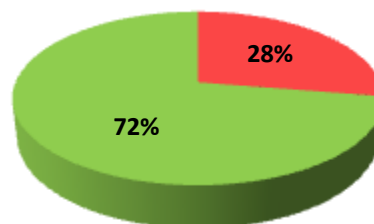
3.3.4.3 PROCAM-Score für das Risiko eines Schlaganfalles

Für 232 Personen des Gesamtkollektivs lagen die Daten vor, um den PROCAM-Score für das Risiko eines Schlaganfalles zu kalkulieren. Drei Viertel (176/232) der Probanden besaßen zu Therapiebeginn ein niedriges, ein Viertel (56/232) ein hohes Risiko. Zum Beobachtungsende hin nahm der Anteil derer mit hohem Risiko um acht Personen (+4 %) zu. Abbildung 11 stellt diese Tendenz grafisch dar.

Therapiebeginn



Therapieende



■ Hohes Risiko > 5 % ■ Niedriges Risiko 0-5 %

Abbildung 11: Der PROCAM-Score für einen Schlaganfall im Verlauf

Insgesamt ergab sich für den PROCAM-Score für Schlaganfall ein Wert im Bereich niedrigen Risikos (3,4 %), der sich im Verlauf um 0,5 Prozent steigerte. Zwischen den Geschlechtern bestanden deutliche Unterschiede (p -Wert $\leq 0,0002$). Die Frauen bewegten sich durchschnittlich im Bereich niedrigen Risikos (3 %), die Männer hingegen im Hochrisikobereich (>5 %). In beiden Kohorten war ein Anstieg zu beobachten. In den Therapiegruppen waren die Patienten unter Leflunomid und Adalimumab mit dem höchsten Risiko belastet (4,2 % und 3,8 %). Unter MTX und Tocilizumab zeigte sich das durchschnittlich geringste Risiko (2,6 % und 2,7 %). Unter Etanercept änderte sich das Risiko im Mittel nicht, in den anderen Gruppen waren Anstiege zu sehen. Für den Risikounterschied zwischen den Therapiegruppen bestand kein deutlicher Unterschied (p -Wert $> 0,1$). Eine Aufschlüsselung der beschriebenen Werte erlaubt Tabelle 47.

Tabelle 47: Der PROCAM-Score für einen Schlaganfall im Verlauf
Angabe der Mittel- und p-Werte

Gruppe	PROCAM für Schlaganfall (1)	PROCAM für Schlaganfall (2)	Differenz (2) - (1)	p-Wert (1) (2)
Gesamt (n= 232)	3,4	3,9	0,5	< 0,0001
W (n=171)	2,7	3,1	0,4	
M (n=61)	5,2	5,8	0,6	
p-Wert W /M	0,0002	0,00001		
MTX (n =34)	2,6	3,1	0,5	0,0324
LEF (n=35)	4,2	4,5	0,3	0,0869
ADA (n=46)	3,8	4,4	0,6	0,0382
ETC (n=43)	3,1	3,1	0	0,4076
RTX (n=50)	3,5	4,2	0,7	0,0108
TOC (n=24)	2,7	3,7	1,0	0,0014
p-Wert Gruppen	0,1725	0,3696		

PROCAM für Schlaganfall (1): Therapiebeginn, PROCAM für Schlaganfall (2): Therapieende, in %
signifikante Ergebnisse fett gedruckt

3.3.5 Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse

Insgesamt konnten 13 Ereignisse während der Beobachtungszeit identifiziert werden. Dies entspricht einem Anteil von 4,7 Prozent. In acht Fällen (2,9 %) handelte es sich um Myokardinfarkte, wobei beide Geschlechter gleich häufig betroffen waren (je vier Fälle). Von den gezählten Ereignissen entfielen fünf (1,8 %) auf zerebrale Insulte, davon drei im weiblichen und zwei im männlichen Kollektiv. Die genannten Daten sind in Tabelle 48 zusammengefasst.

Tabelle 48: Beobachtete Myokardinfarkte und Schlaganfälle im Gesamtkollektiv

n=275	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten
Myokardinfarkt (W/M)	8 (4/4)	2,9 % (1,4 %/1,4 %)
Schlaganfall (W/M)	5 (3/2)	1,8 % (1,1 %/0,7 %)
Gesamt (W / M)	13 (7/6)	4,7 % (2,5 %/2,1 %)

Aus Abbildung 12 geht hervor, wie sich die Ereignisse auf die Therapiegruppen verteilen. Die meisten Ereignisse wurden unter Therapie mit MTX detektiert (3 MI, 2 Schlaganfälle). Kein Ereignis war bei den Patienten, die unter Etanercept-Therapie standen, zu finden.

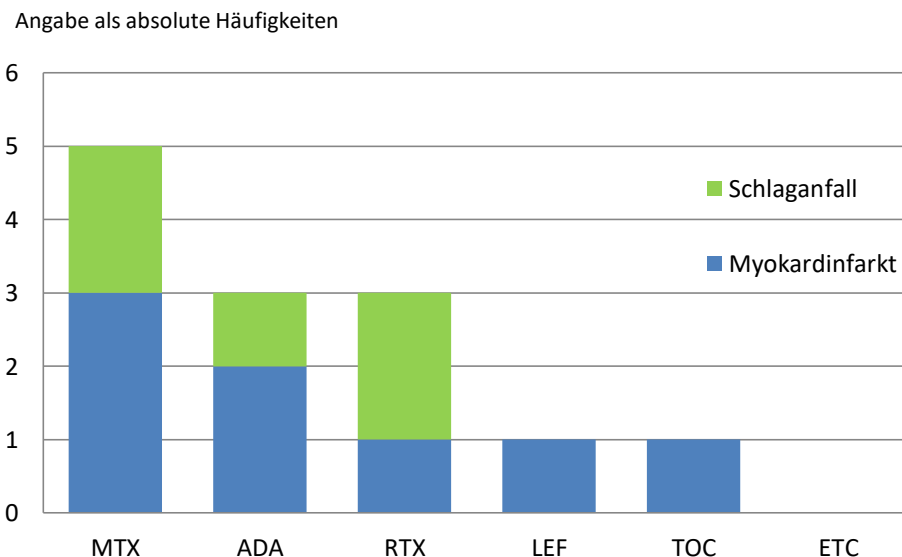


Abbildung 12: Häufigkeiten der kardiovaskulären Ereignisse in den Therapiegruppen

3.3.6 Vergleich der Personen mit und ohne erlittenen Myokardinfarkt

Durchschnittlich waren die Patienten mit MI älter (MW 62 Jahre) als die Patienten ohne MI (56,2 Jahre) und zeigten die längere Krankheitsgeschichte (MW 9,4 Jahre). Die Patienten mit MI besaßen geringfügig weniger Nebenerkrankungen (MW 2,4) und rheumatologische Begleitmedikamente (MW 1,8). Für die errechneten Unterschiede bestand keine Signifikanz (siehe Tabelle 49).

Tabelle 49: Vergleich der Personen mit und ohne erlittenen Myokardinfarkt

Alter, Erkrankungsdauer, Beobachtungsdauer, Nebenerkrankungen und rheumatologische Begleitmedikation, Angabe von Mittel- und p-Werten

	MI: ja (n = 8)	MI: nein (n = 267)	Differenz	p-Wert
Alter*	62,0	56,2	-5,8	0,3651
Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn*	9,4	7,2	-2,2	0,3769
Beobachtungsdauer*	5,2	3,8	-1,4	0,8283
Anzahl Nebenerkrankungen**	2,4	2,6	0,2	1,0
Anzahl rheumatolog. Begleitmedikamente**	1,8	2,0	0,2	1,0

* in Jahren, ** Angabe als absolute Häufigkeiten

Positivität für Rheumafaktor (4 Personen) und anti-CCP (3 Personen) war bei etwa der Hälfte der Personen mit MI vorhanden. Durchschnittlich zeigten die Patienten mit MI zu allen drei untersuchten Zeitpunkten höhere Werte für den DAS28, die BSG und das

CRP. Signifikante Unterschiede waren für den DAS28 zu Zeitpunkt 2 und für die BSG zu Zeitpunkt 1 nachweisbar (siehe Tabelle 50).

Tabelle 50: Rheumatologische Charakteristika der Personen mit und ohne erlittenen Myokardinfarkt

	MI: ja (n = 8)	MI: nein (n = 267)	Differenz (nein) - (ja)	p-Wert
RF+*	4 (50 %)	134 (50 %)	-	1,0
anti-CCP+*	3 (38 %)	130 (49 %)	-	0,7237
DAS28**				
(1)	5,35	4,65	-0,7	0,1965
(2)	4,65	3,62	-1,03	0,0492
(3)	4,76	3,75	-1,01	0,1047
BSG in mm/1h**				
(1)	37,5	19,6	-17,9	0,0168
(2)	18,4	12,9	-5,5	0,1639
(3)	26,5	15,2	-11,3	0,0932
CRP in mg/l**				
(1)	17,3	10,9	-6,4	1,0
(2)	9,6	5,6	-4,0	1,0
(3)	11,1	6,8	-4,3	1,0

* Angabe als absolute und relative Häufigkeiten, ** Angabe als Mittelwerte
(1) zu Therapiebeginn, (2) nach 6 Monaten, (3) zu Beobachtungsende
signifikante Ergebnisse fett gedruckt

Die Patienten, die einen MI erlitten, zeigten sich insgesamt stärker kardiovaskulär vorbelastet. Dies spiegelte sich zum einen in der höheren durchschnittlichen Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren wider (MW 3,5), zum anderen in den höheren mittleren Werten der Risikoscores. Zu allen Zeitpunkten lagen die Patienten mit MI im Hochrisikobereich (> 20 %), während die Patienten ohne MI laut Framingham-Score dem mittleren Risiko (10 bis 20 %) und laut PROCAM-Score dem niedrigen Risiko (< 10 %) zuzuordnen waren. Des Weiteren wurden für Patienten mit MI die höheren systolischen Blutdruckwerte gemessen, wobei die Medikation bei allen acht Personen mit MI mindestens ein Antihypertensivum enthielt. Entgegen dieser Tendenz fielen die Werte für Gesamt- und LDL-Cholesterin in der Gruppe mit MI im Mittel niedriger aus. Die HDL-Cholesterin-Werte zeigten sich jedoch auch niedriger in der Patientengruppe mit Herzinfarkten. Die Hälfte dieser Patienten nahm ein Statin ein. Signifikanz konnte für den Unterschied in der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren, Einnahme von Antihypertensivum und Statin sowie im PROCAM-Score, systolischen Blutdruckwert und im Gesamt- und LDL-Cholesterin je zu Zeitpunkt 2 nachgewiesen werden. Die genannten Kennzahlen sind in Tabelle 51 abgebildet.

Tabelle 51: Kardiovaskuläres Risikoprofil der Patienten mit und ohne erlittenen Myokardinfarkt

	MI: ja (n = 8)	MI: nein (n = 267)	Differenz (nein) - (ja)	p-Wert
Anzahl CVR	3,5	2,0	-1,5	0,0097
Framingham-Score*				
(1)	28,6	14,9	-13,7	0,0579
(2)	25,0	16,1	-8,9	0,0887
PROCAM-Score für MI in %*				
(1)	23,9	9,2	-14,7	0,1000
(2)	25,0	9,7	-15,3	0,0094
RR syst. in mmHg*				
(1)	133,4	128,6	-4,8	0,8126
(2)	140,4	128,0	-12,4	0,0392
Personen mit ≥ 1 Antihypertensivum	8 (100 %)	143 (54 %)	-	0,0182
Gesamtcholesterin in mg/dl*				
(1)	198,2	214,8	16,6	0,6872
(2)	182,5	219,9	37,5	0,0391
LDL-Cholesterin in mg/dl*				
(1)	114,6	133,2	18,6	0,4603
(2)	103,3	136,4	33,1	0,0473
HDL-Cholesterin in mg/dl*				
(1)	44,0	64,2	20,2	0,0774
(2)	52,3	64,0	11,7	0,3366
Personen mit Statin	4 (50 %)	39 (14 %)	-	0,0455
BMI in kg/m²*	27,2	27,9	0,7	1,0

CVR: kardiovaskuläre Risikofaktoren, RR syst.: systolischer Blutdruckwert
 ** Angabe als Mittelwerte, (1) zu Therapiebeginn, (2) zu Beobachtungsende
 signifikante Ergebnisse fett gedruckt

3.3.7 Vergleich der Personen mit und ohne erlittenen Schlaganfall

Die Patienten mit erlittenem Schlaganfall (MW 66,6 Jahre) waren durchschnittlich zehn Jahre älter als die Patienten ohne Schlaganfall (MW 56,2 Jahre). Sie zeigten des Weiteren die im Mittel längere Krankheitsdauer (MW 10,5 Jahre) und besaßen mehr Nebenerkrankungen (MW 3,0). Die Anzahl der rheumatologischen Begleitmedikamente fiel geringer aus (MW 0,8). Für diesen Unterschied bestand Signifikanz. Eine Aufschlüsselung der genannten Zahlen gibt Tabelle 52.

Tabelle 52: Vergleich der Personen mit und ohne erlittenen Schlaganfall
 Alter, Erkrankungsdauer, Beobachtungsdauer, Nebenerkrankungen und rheumatologische Begleitmedikation, Angabe von Mittel- und p-Werten

	Schlaganfall: ja (n = 5)	Schlaganfall: nein (n = 270)	Differenz (nein) - (ja)	p-Wert
Alter*	66,6	56,2	-10,4	0,1131
Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn*	10,5	7,2	-3,3	1,0
Beobachtungsdauer*	7,0	3,8	-3,2	0,0139
Anzahl Nebenerkrankungen**	3,0	2,5	-0,5	1,0
Anzahl rheumatolog. Begleitmedikamente**	0,8	2,0	1,2	0,0298

* in Jahren, ** Angabe als absolute Häufigkeiten, signifikante Ergebnisse fett gedruckt

Ein Patient der fünf Patienten mit Schlaganfall besaß Positivität für den Rheumafaktor. Bei drei der fünf Personen konnten anti-CCP nachgewiesen werden. Zu Beginn der Therapie zeigte das Kollektiv mit erlittenem Schlaganfall höhere Werte für den DAS28 (MW 4,95) und die BSG (37,4 mm/1h). Zu den Zeitpunkten 2 und 3 hingegen waren sie niedriger als in der Gruppe mit Personen ohne Schlaganfall. Die CRP-Werte zeigten sich zu allen drei Zeitpunkten bei den Patienten mit Schlaganfall höher als bei denjenigen ohne Schlaganfall. Für keinen Unterschied konnte Signifikanz gezeigt werden. Die genannten Charakteristika bildet Tabelle 53 ab.

Tabelle 53: Rheumatologische Charakteristika der Personen mit und ohne erlittenen Schlaganfall

	Schlaganfall: ja (n = 5)	Schlaganfall: nein (n = 270)	Differenz (nein) - (ja)	p-Wert
RF+*	1 (20 %)	137 (51 %)	-	0,2136
anti-CCP+*	3 (60 %)	130 (48 %)	-	0,6754
DAS28**				
(1)	4,95	4,66	-0,29	1,0
(2)	2,65	3,67	1,02	0,1543
(3)	3,37	3,79	0,42	1,0
BSG in mm/1h**				
(1)	37,4	19,8	-17,6	0,9179
(2)	8,8	13,2	4,4	1,0
(3)	15,2	15,6	0,4	1,0
CRP in mg/l**				
(1)	20,0	10,9	-9,1	0,0832
(2)	8,5	5,7	-2,8	0,2989
(3)	13,9	6,8	-7,1	0,3428

* Angabe als absolute und relative Häufigkeiten, ** Angabe als Mittelwerte
(1) zu Therapiebeginn, (2) nach 6 Monaten, (3) zu Beobachtungsende

Die Patienten, die während der Untersuchung einen Schlaganfall erlitten, waren stärker kardiovaskulär vorbelastet als die Personen ohne Schlaganfall. Sie wiesen im Mittel mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren auf (MW 3,2) und boten höhere systolische Blutdruck- und Gesamtcholesterinwerte. 80 Prozent der Personen mit Schlaganfall nahmen mindestens ein Antihypertensivum ein. Laut Framingham-Score besaßen die Patienten mit Schlaganfall eingangs ein höheres Risiko (20,8 %). Dies konnte im Verlauf auf 15,9 Prozent gesenkt werden und lag damit durchschnittlich unterhalb des Wertes für die Gruppe ohne Schlaganfall (16,4 %). Der PROCAM-Score fiel zu Anfang der Untersuchung geringer aus (3,2 %) als in der Gruppe ohne Schlaganfall (3,4 %). Im Verlauf stieg er jedoch stärker an (5,3 %). Das LDL-Cholesterin zeigte in der Gruppe der Personen mit Schlaganfall zu Beginn der Untersuchung einen Wert von (144,5 mg/dl) und lag damit über dem Wert der anderen Gruppe (132,4 mg/dl.) Im Verlauf konnte der Wert durchschnittlich stark gesenkt werden (123,3 mg/dl), während in der anderen Gruppe

ein geringfügiger Anstieg zu verzeichnen war. Die HDL-Werte änderten sich in beiden Gruppen im Verlauf kaum, lagen in der Gruppe mit Schlaganfall allerdings höher (71,5 mg/dl). Bei keiner Person mit Schlaganfall war ein Statin in der Medikation zu finden. Für alle geschilderten Unterschiede konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Die genannten Kennzahlen sind in Tabelle 54 aufgegliedert.

Tabelle 54: Kardiovaskuläres Risikoprofil der Patienten mit und ohne erlittenen Schlaganfall

	Schlaganfall: ja (n = 5)	Schlaganfall: nein (n = 270)	Differenz (nein) - (ja)	p-Wert
Anzahl CVR	3,2	2,1	-1,1	0,1278
Framingham-Score in %*				
(1)	20,8	15,4	-5,4	0,6266
(2)	15,9	16,4	0,5	1,0
PROCAM-Score für Schlaganfall in %*				
(1)	3,2	3,4	0,2	0,5929
(2)	5,3	3,8	-1,5	0,2609
RR syst. in mmHg*				
(1)	135,8	128,6	-7,2	0,6416
(2)	134,6	128,3	-6,3	0,6889
Personen mit ≥ 1 Antihypertensivum	4 (80 %)	147 (54 %)		0,7652
Gesamtcholesterin in mg/dl*				
(1)	227,0	214,1	-12,9	1,0
(2)	222,5	218,2	-4,3	1,0
LDL-Cholesterin in mg/dl*				
(1)	144,5	132,4	-12,1	0,9661
(2)	123,3	135,0	11,7	1,0
HDL-Cholesterin in mg/dl*				
(1)	71,5	63,4	-8,1	0,9158
(2)	71,3	63,3	-8	1,0
Personen mit Statin	0	43 (16 %)		1,0
BMI in kg/m²*	27,6	27,9	0,3	1,0

CVR: kardiovaskuläre Risikofaktoren, RR syst.: systolischer Blutdruckwert, * Angabe als Mittelwerte
(1) zu Therapiebeginn, (2) zu Beobachtungsende

4 DISKUSSION

4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse, die die Krankheitsaktivität der RA bei Patienten unter Therapie mit MTX, Leflunomid, Adalimumab, Etanercept, Rituximab sowie Tocilizumab und die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und Ereignisse in diesem Kollektiv untersucht. Sicherlich unterliegen retrospektive Untersuchungen gewissen Schwächen. Eine Einflussnahme auf die Art und Qualität der auszuwertenden Daten ist kaum möglich. Zusammenhänge zwischen Kenngrößen und beobachteten Ereignissen können empirisch gestärkt, aber nicht vollständig kausal aufgeklärt werden. Dennoch stellte die retrospektive Analyse in der vorliegenden Studie ein geeignetes Mittel dar, um Kenntnisse über den Verlauf der RA bei Patienten im klinischen Alltag zu erlangen. Die erhobenen Daten geben ein realistisches Bild eines nichtselektionierten Kollektivs wieder, in dem Patienten mit Komorbiditäten und entsprechender Begleitmedikation auftreten. Es wurden Daten zum Krankheitsverlauf von 275 Patienten mit RA dokumentiert, die sich von April 1994 bis August 2016 in der rheumatologischen Behandlung der UMG befanden. In der Literatur finden sich nur wenige retrospektiv angelegte Studien, die darauf abzielen, ein realistisches Bild des Einsatzes von DMARDs und Biologika im rheumatologischen Praxis- und Klinikalltag zu zeichnen. Galindo-Rodriguez et al. (1999) berichteten von 2296 Fällen ohne Vorselektion, in denen DMARDs eingesetzt wurden, und analysierten die Dauer der Medikamentengabe und Gründe für den Therapieabbruch. Ähnliche Untersuchungen führten Aletaha et al. (2003) mit 1088 Patienten und Maradit-Kremers et al. (2006) mit 345 Patienten durch. Mithilfe der Daten von RADIUS (*Rheumatoid Arthritis DMARD Intervention and Utilization Study*) stellten Weaver et al. (2006) eine prospektive Analyse vor, die die Charakteristika von über 4600 nichtselektionierten Patienten mit RA umfasste und Aussagen über die Wirksamkeit von DMARDs und der Biologika Infliximab und Etanercept zuließ. An et al. (2017) beleuchteten mittels einer Beobachtungsstudie die Wirksamkeit von Etanercept, Infliximab, Adalimumab sowie Tocilizumab bei 802 RA-Patienten des realen klinischen Alltages. Die retrospektive Untersuchung von Abourazzak et al. (2015) prüfte das Ansprechen und die Verträglichkeit von Rituximab bei 55 Patienten ohne Vorsortierung. Der Großteil der Studien zum Nachweis

der Wirkung und Verträglichkeit rheumatologischer Basistherapeutika wurde als randomisierte, doppelblinde oder offene, (Placebo-)kontrollierte Versuchsreihe konzipiert (Edwards et al. 2004; Wiens et al. 2010; Navarro-Millán et al. 2012; Lethaby et al. 2013; Lopez-Olivo et al. 2014; Lopez-Olivo et al. 2015). Durch Meta-Analysen dieser bestehenden Studien werden hohe Fallzahlen im Tausenderbereich erreicht. Die vorliegende Arbeit ist bei einer Fallzahl von 275 nicht mit den Daten der existierenden Meta-Analysen zu vergleichen.

Zur Untersuchung der Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit RA existieren mehrere Studien mit vergleichbaren Fallzahlen. Book et al. (2005) untersuchten die kardiovaskuläre Morbidität bei 152 RA-Patienten unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität. Die Analyse zur Gesamtmortalität bei 182 Personen mit RA von Riise et al. (2001) erlaubte eine Aussage über die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in diesem Kollektiv. Maradit-Kremers et al. (2005) analysierten vorhandene Risikofaktoren und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei 603 Patienten unter Betrachtung des individuellen Krankheitsverlaufes im Rahmen einer retrospektiven Studie. Es stellte sich hier eine vergleichbare Datenanalyse dar.

4.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Untersuchung bildeten 275 Personen das Gesamtkollektiv. Davon waren 75 Prozent (206/275) weiblich und 25 Prozent (69/2075) männlich. Dies entspricht den Ergebnissen aus nordamerikanischen und europäischen Studien zur Prävalenz der RA, die eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts mit doppelt bis vierfach häufigerer Betroffenheit zeigen konnten (Cimmino et al. 1998; Riise et al. 2000; Carmona et al. 2002; Doran et al. 2002; Symmons et al. 2002; Zink et al. 2010). Die Geschlechterverteilung verhielt sich in den Subgruppen gleichermaßen.

Das Gesamtkollektiv war im Schnitt 56,4 Jahre alt. Männer (56,2 Jahre) und Frauen (56,4 Jahre) unterschieden sich durchschnittlich kaum bezüglich ihres Alters. Dies entspricht den Altersangaben in der Literatur, die von einem durchschnittlichen Alter zwischen 55 und 65 Jahren bei RA-Patienten ausgehen (Aho et al. 1998; Doran et al. 2002; Zink et al. 2010). Die im Mittel jüngsten Patienten zeigten sich in der Etanercept-

(52,9 Jahre) und MTX-Gruppe (53,5 Jahre). Am ältesten waren Patienten unter Leflunomid (60,6 Jahre). Das Alter in den restlichen untersuchten Medikamentengruppen reihte sich dazwischen ein. Strangfeld et al. (2009b) beobachteten bei der Analyse von 5275 Datensätzen aus dem in Deutschland angelegten RABBIT-Register (Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der Biologika-Therapie), dass Patienten unter Therapie mit einem Biologikum durchschnittlich jünger waren als Personen unter DMARD-Therapie. Sie gingen von einem zurückhaltenden Einsatz in einem älteren Patientengut aus, in dem häufiger Komorbiditäten existieren, aufgrund von den damit verbundenen Unsicherheiten bei der Anwendung. Diese Annahme könnte auch in der vorliegenden Arbeit den Ergebnissen zum mittleren Alter in den jeweiligen Medikamentengruppen zugrunde liegen. Das vergleichsweise niedrigere Durchschnittsalter in der MTX-Gruppe könnte aus dem Einsatz von MTX als Medikament der ersten Wahl in der Behandlung der RA resultieren (Fiehn 2009; Salliot und van der Heijde 2009; Gaujoux-Viala et al. 2010; S1-Leitlinie: Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012). Vermutlich zeigen Patienten zu Beginn der ersten Basismedikation ein geringeres Alter als bei Anwendung eines Medikamentes der zweiten oder dritten Wahl nach frustranen Therapieversuchen und fortdauernder Krankheitsgeschichte. Im Umkehrschluss wäre dies auch eine Erklärung für das vergleichsweise hohe Alter der Patienten unter Rituximab (60 Jahre), das bislang im Therapiealgorithmus hinter den TNF α -Inhibitoren und somit in der dritten Reihe rangiert (S1-Leitlinie: Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012).

4.3 Komorbiditäten

Im Mittel besaßen die untersuchten Patienten 2,6 Komorbiditäten. Die Personen in den DMARD-Gruppen waren bei durchschnittlich 2,1 Vorerkrankungen am wenigsten gesundheitlich belastet. Unter Rituximab und Tocilizumab zeigten die Patienten die meisten Begleiterkrankungen (3,2 und 3,4). Insgesamt waren nur zehn Prozent des Gesamtkollektivs - abgesehen von der Diagnose der RA - gesund. Davon befanden sich die meisten Personen in der MTX-Gruppe (14 %) und in den TNF α -Inhibitor-Gruppen (12 bis 16 %). Im Jahr 2007 veröffentlichten Langer et al. die Ergebnisse ihrer Untersuchung zur Prävalenz von Komorbiditäten bei 704 RA-Patienten ohne Vorselektion aus

fünf rheumatologischen Schwerpunktpraxen in Deutschland. Mittels Daten der RABBIT-Studie konnten Strangfeld et al. (2009b) Aussagen über die Anzahl von Komorbiditäten bei 5275 RA-Patienten treffen. In beiden Analysen wurden jeweils insgesamt 30 Prozent der Probanden gefunden, bei denen außer der RA keine weitere Erkrankung vorlag. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich das Patientengut mit nur zehn Prozent der Personen ohne Nebenerkrankung somit wesentlich stärker gesundheitlich belastet. Darüber hinaus entsprechen diese zehn Prozent der gleichen Häufigkeit, wie sie in der RABBIT-Studie bei Patienten im Alter über 65 Jahren zu finden ist. Das Patientenkollektiv kann somit hinsichtlich des Gesundheitszustandes als vorgealtert interpretiert werden.

Mit einem Vorliegen in 50 Prozent der untersuchten Fälle wurde die arterielle Hypertonie als häufigste Komorbidität identifiziert. Diese Zahl ähnelt den Ergebnissen von Maradit-Kremers et al. (2005), übersteigt aber sonst die Angaben, die in der Literatur beschrieben sind. In der Untersuchung von Langer et al. (2007) wird eine Prävalenz von 36,5 Prozent angegeben. Die von Dougados et al. (2014) international angelegte Querschnittsstudie zu Komorbiditäten bei 4586 RA-Patienten kam zu einem Hypertonie-Anteil von 40,4 Prozent. Daten aus dem RABBIT-Register und der deutschen CAPEA-Studie (*Course And Prognosis of Early Arthritis*) demonstrieren eine Prävalenz der arteriellen Hypertonie von 31 bis 39 Prozent (Albrecht 2014). Eine genauere Beleuchtung dieser Umstände soll in der Diskussion des kardiovaskulären Risikos erfolgen. Ebenso sollen dort die Häufigkeit von Rauchern, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie Adipositas und das Vorkommen anderer kardiovaskulärer Erkrankungen außer der arteriellen Hypertonie als Faktoren eines erhöhten kardiovaskulären Risikos erörtert werden.

Bei 29 Prozent der untersuchten Personen wurden rheumatologisch-orthopädische Operationen durchgeführt. Funktionseinschränkung und Destruktion der Gelenke stellen schwerwiegende Komplikationen der RA dar, die durch den Einsatz der Basistherapeutika vermieden werden sollen. Notwendige Operationen können daher als Hinweis auf einen schweren oder schlecht beherrschbaren Verlauf der RA gewertet werden (Anderson 1996). Kapetanovic et al. (2008) berichten von einer Studie mit 183 Patienten, die nach Stellung der Diagnose RA zwischen 1985 und 1989 etwa 20 Jahre nach-

beobachtet wurden. Bei mehr als der Hälfte der Personen fand während des Beobachtungszeitraumes ein mit der RA assoziierter operativer Eingriff statt. In der Untersuchung von da Silva et al. (2003) wurden 609 RA-Patienten zwischen 1955 und 1995 retrospektiv analysiert. Dabei belief sich der Anteil der Fälle mit durchgeführter orthopädischer Operation auf etwa 34 Prozent, was dem Ergebnis der vorgelegten Arbeit ähnelt. Insgesamt wird ein Rückgang operativer Maßnahmen in der RA-Therapie seit den achtziger und neunziger Jahren (Weiss et al. 2006; Fevang et al. 2007; Sokka et al. 2007; Weiss et al. 2008; Louie und Ward 2010) bei einem Anstieg zügig initiiertes Basistherapien mit DMARDs und Biologika beobachtet (Kievit et al. 2013). In den Untersuchungen von Kievit et al. (2013) stellte sich eine Assoziation des Rückgangs erforderlicher Operationen mit besseren DAS28- und HAQ-Werten heraus. Hohe Entzündungsparameter und radiologisch nachweisbare Gelenkveränderungen waren bei Kapetanovic et al. (2008) mit einem höheren Risiko für die Notwendigkeit operativer Maßnahmen korreliert. Insgesamt werden diese Ergebnisse als Erfolg der Basistherapeutika diskutiert, deren rascher und konsequenter Einsatz sich seit den neunziger Jahren zunehmend etabliert hat. Die Kontrolle der Grunderkrankung und Vermeidung langfristiger Gelenkschäden scheint durch die Basistherapeutika realisierbar, sodass die Anzahl an OP-Indikationen immer mehr abnimmt. Der in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu anderen Studien geringere Anteil derer mit durchgeführten Operationen könnte als Resultat dieser Entwicklungen zu werten sein.

Osteoporose trat in 15 Prozent der untersuchten Fälle auf. Dies liegt unter dem Niveau anderer Studienergebnisse aus Deutschland. In der ORA-Studie, die 532 RA-Patienten hinsichtlich Vorkommen und Therapie von Osteopenie und Osteoporose analysierte, wurden 22 Prozent identifiziert, die die Kriterien einer Osteoporose erfüllten (Heberlein et al. 2011). In CAPEA und RABBIT ergaben sich Zahlen von 20 bis 25 Prozent für das weibliche und 10 bis 15 Prozent für das männliche Geschlecht (Albrecht 2014). In Bezug auf den Pathomechanismus wird vermutet, dass der RA-assoziierten Osteoporose die systemische Inflammation zugrunde liegt, die eine höhere Osteoklastenaktivität bewirkt und zu einer Verminderung der Knochensubstanz führt (Lacativa und Farias 2010; Redlich und Smolen 2012; Ono et al. 2013). Begleitende Umstände wie schmerzbedingte Immobilisation oder Glukokortikoideinsatz begünstigen die Entwicklung von Osteoporose bei RA-Patienten (Ono et al. 2013; Hoes et al. 2015). Dem erhöhten Risiko

für eine Osteoporose innerhalb dieses Patientenguts wird in den Leitlinien des Dachverbandes für Osteologie (DVO) „Glukokortikoidinduzierte Osteoporose“ (2006) und „Osteoporose“ (2014) Rechnung getragen. Darin wird zum einen die begleitende, prophylaktische Gabe von Vitamin D und Calcium zu einer Glukokortikoidtherapie empfohlen. Zum anderen sollten männliche RA-Patienten ab 60 Jahren und postmenopausale Patientinnen eine Basisdiagnostik zur Osteoporose erhalten. Bei Diagnose bietet sich dann der zusätzliche Einsatz von Bisphosphonaten an. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 210 Personen (76 %) der Einsatz von Glukokortikoiden registriert. Es erhielten 199 Personen (72 %) ein Vitamin D- und 87 (32 %) ein Calcium-Präparat. In zehn Prozent der Fälle (28/275) kamen Bisphosphonate zur Anwendung. Diese Zahlen suggerieren, dass besonders hinsichtlich der notwendigen medikamentösen Osteoporoseprophylaxe bei Glukokortikoidgabe ein großes Bewusstsein bei behandelnden Ärzten herrscht. Ob die insgesamt eher niedrige Prävalenz der Osteoporose im untersuchten Kollektiv auf ein Defizit in der Diagnostik zurückzuführen ist, bleibt fraglich und könnte den Ausgangspunkt zu weiteren Untersuchungen bilden.

Bei 28 Prozent der untersuchten Personen wurde eine Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis gefunden. In anderen Untersuchungen konnte keine Zusammenfassung dieses Krankheitskomplexes wie in der vorliegenden Arbeit gefunden werden (siehe Kapitel 2.1.1). Allerdings liegen Zahlen aus CAPEA und RABBIT für Arthrose und Fibromyalgie vor, die bei 14 bis 34 Prozent und 0,7 bis 3 Prozent liegen (Albrecht 2014). Sakthiswary und Singh (2017) beschreiben eine Häufigkeit des Karpaltunnelsyndroms von 5,5 Prozent bei 1561 untersuchten RA-Patienten. In der Zusammenschau der Zahlen kann ein ähnliches Resultat wie in der vorliegenden Arbeit gesehen werden, auch wenn der exakte Vergleich eingeschränkt bleibt. Auffällig waren signifikant größere Häufigkeiten für Begleiterkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis bei den Patienten unter Rituximab und Tocilizumab (38 und 44 %) als bei den Patienten unter MTX und Leflunomid (16 und 18 %). In der Literatur findet sich keine stärkere Assoziation von Rituximab und Tocilizumab mit anderen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis als bei anderen Basistherapeutika. Die am häufigsten beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen beider Medikamente stellen Infektionen dar (Mariette et al. 2011b; Ishiguro et al. 2017; Jones et al. 2017; Kivitz et al. 2016). Am ehesten ist die erhöhte Prävalenz rheumatischer Komorbiditäten in diesen

Therapiegruppen durch die lange Erkrankungsdauer der Patienten (RTX 11,5 Jahre; TOC 10,4 Jahre) denkbar. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine lange Krankheitsdauer bei RA-Patienten mit der Entwicklung von Komorbiditäten, zum Beispiel dem Fibromyalgiesyndrom oder Beschwerden an den Handgelenken, sowie einer Senkung der Lebensqualität einhergeht (Prajs 2007; Horsten et al. 2010; Pollard et al. 2012; Huscher et al. 2013; Chiu et al. 2014).

Bei insgesamt fünf Prozent der Probanden fand sich eine Depression in der Diagnoseliste. Damit gleicht die Zahl bundesweiten Ergebnissen aus CAPEA und RABBIT (Albrecht 2014). Sie liegt allerdings deutlich unterhalb der Werte internationaler Studien, die sich auf etwa 15 bis 20 Prozent belaufen (Katz und Yelin 1993; Dougados et al. 2014; van den Hoek et al. 2013). Vereinzelt wurden sogar stark davon divergierende Ergebnisse gefunden. Frank et al. (1988) ermittelten eine Prävalenz der Depression von 42 Prozent bei 137 RA-Patienten. Jamshidi et al. (2016) veröffentlichten jüngst eine Untersuchung an 414 iranischen RA-Patienten, in der die Erkrankung in 63,6 Prozent der Fälle vorkam. Albrecht (2014) diskutiert den niedrigen Wert in deutschlandweiten Analysen im Vergleich zu internationalen Studien als Resultat unterschiedlicher Diagnosekriterien der Depression je Land. Sie schließt jedoch auch nicht aus, dass die Depression als Problem zu selten erkannt und entsprechend weniger diagnostiziert wird. Dies könnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls den Grund für das vergleichsweise geringe Vorkommen bilden. Das Ergebnis ist dann als kritisch anzusehen. Bacconnier et al. (2015) beschreiben in ihrer Analyse von 641 Patienten mit früher RA ein Vorkommen psychischer Verstimmungen in bereits 46,9 Prozent der Fälle. Dickens und Creed (2001) sowie Sheehy et al. (2006) schildern ferner den negativen Einfluss bestehender Depressionen auf die Krankheitswahrnehmung und den Krankheitsverlauf. Die Zahlen müssen daher Anlass geben, die Depression als Komorbidität der RA mehr in das Bewusstsein zu rücken, die Krankheit besser zu detektieren und multimodale Therapiekonzepte anzustoßen.

Im untersuchten Kollektiv traten bei 13 Prozent Lungenerkrankungen (COPD, Asthma bronchiale, Lungenfibrose) auf. Die Zahlen hierzu stellen sich in der Literatur sehr unterschiedlich dar. In CAPEA und RABBIT fand sich eine vergleichsweise geringere Prävalenz der Lungenerkrankungen von vier bis sieben Prozent (Albrecht 2014). Internati-

onal werden Werte von drei bis neun Prozent angegeben (Dougados et al. 2014; Nannini et al. 2013; Shen et al. 2014). In der Analyse von Norton et al. (2013) trat hingegen in 16,5 Prozent der Fälle eine Lungenerkrankung auf. Interessanterweise wurde in der Untersuchung von Geldmacher et al. (2008) eine Prävalenz von 13,2 Prozent für die COPD in der deutschen Allgemeinbevölkerung berichtet, was dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchung an RA-Patienten ähnelt. Die Studie umfasste 683 Probanden aus dem Großraum Hannover, das nahe Göttingen liegt, sodass regionale Einflussfaktoren auf die Häufigkeit denkbar wären. Außerdem könnte das Ergebnis für in der UMG sorgfältig durchgeführte, begleitende Untersuchungen sprechen. Diese umfassen bei RA-Patienten unter anderem eine Lungenfunktionsdiagnostik und bieten daher das Potential, Lungenerkrankungen frühzeitig zu detektieren und zu behandeln. Dass die Überprüfung der Lungenfunktion fest in den diagnostischen Algorithmus integriert ist, resultiert letztlich aus dem Wissen um die fibrotischen Lungengerüstveränderungen als extraartikuläre Manifestation der RA. Außerdem wird die Entwicklung von Lungenerkrankungen durch Applikation von MTX schon über lange Zeit beobachtet (Carson et al. 1987; Gispén et al. 1987; Camus et al. 2004). Beachtenswert sind daher Resultate neuerer Untersuchungen, die zum einen davon ausgehen, dass der Einsatz von MTX vorbestehende Lungengerüstveränderungen nicht aggraviert (Gaffo und Alarcón 2008) oder der Effekt zumindest durch andere Basistherapeutika gleichermaßen hervorgerufen werden kann (Roubille und Haraoui 2014). Dafür könnten die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit sprechen, in der keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Therapiegruppen bestehen, was die Häufigkeiten pulmonaler Erkrankungen betrifft.

In neun Prozent der Fälle wurden Tumorerkrankungen gefunden. Dieser Wert übersteigt die Angaben aus CAPEA und RABBIT, die zwischen zwei und vier Prozent liegen (Albrecht 2014). Mercer et al. (2013) berichten auf Grundlage von 3370 untersuchten Patienten aus dem britischen Biologika-Register von einer Häufigkeit von 5,4 Prozent. Dougados et al. (2014) beschreiben internationale Unterschiede, die von 0,3 Prozent in Ägypten bis zu einem Maximum von 12,5 Prozent in den USA reichen. Die Werte aus Deutschland nehmen dabei mit 6,7 Prozent eine Zwischenstellung ein, ebenso wie der Wert von neun Prozent in der vorliegenden Analyse. Auffällig zeigte sich hier ein signifikant hoher Anteil an Malignomen in der Gruppe unter Rituximab-Therapie. Er betrug 20 Prozent. Bislang ist vor allem der Einfluss der TNF α -Inhibitoren auf das Krebsrisiko

untersucht worden. Einige Autoren berichten von einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhten Risiko für die Bildung von Tumoren, vornehmlich Hauttumoren, unter dieser Therapie (Chakravarty et al. 2005; Wolfe und Michaud 2007b; Mariette et al. 2011a). Andere Autoren führen den Effekt jedoch auf das grundsätzlich erhöhte Krebsrisiko von RA-Patienten zurück (Askling et al. 2005; Dreyer et al. 2013; Raaschou et al. 2016). Für Rituximab sind bisher nur wenige Untersuchungen zur Assoziation mit einem erhöhtem Krebsrisiko zu finden. Cho et al. (2015) schildern eine Untersuchung, in der 1607 Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom chemotherapeutisch behandelt wurden. Das Therapieregime enthielt Rituximab. Es wurde hierunter keine erhöhte Rate an Tumorneubildungen im Gegensatz zur Kontrollgruppe gesehen. In einer anderen Studie wurde Rituximab zur Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis in 323 Fällen eingesetzt. Auch hierunter wurde kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Malignoms, verglichen mit der Normalbevölkerung, festgestellt (van Daalen et al. 2017). Silva-Fernández et al. (2016) stellten jüngst ihre Analyse vor, in der RA-Patienten mit Malignom in der Vorgeschichte mit Rituximab oder TNF α -Inhibitoren behandelt wurden. Es konnte kein erhöhter Anteil neuer Krebserkrankungen unter dieser Therapie registriert werden. Insgesamt ist die hohe Prävalenz von Tumorerkrankungen in der Rituximab-Gruppe somit nicht durch den Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen erklärbar.

Bei insgesamt 66 Prozent der untersuchten Personen trat mindestens eine weitere Erkrankung außer den bisher geschilderten auf. Da in der Dokumentation unter „Sonstige“ Erkrankungen aus vielen Bereichen zusammengefasst wurden (siehe Kapitel 2.2.1), stellt sich der Vergleich mit bestehenden Studien eingeschränkt dar. Die Zahlen geben allerdings Hinweis darauf, dass es sich bei RA-Patienten um ein Patientengut handelt, das durch viele Komorbiditäten einer hohen Belastung - neben der Grunderkrankung selbst - unterliegt, die im Therapiekonzept berücksichtigt werden muss. Außerdem befanden sich in der Rituximab- und Tocilizumab-Gruppe die anteilmäßig meisten Patienten, die sonstige Erkrankungen aufwiesen (76 und 80 %). Wie schon bei den Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis erörtert, besitzen die Patienten in diesen beiden Gruppen die längste mittlere Erkrankungsdauer (11,5 und 10,4 Jahre). Des Weiteren erhielten die Patienten mit einem Wert von 4,6 durchschnittlich die meisten rheumatologischen Vortherapien. Zunächst stellen sich diese

Zusammenhänge logisch dar. Rituximab und Tocilizumab werden in der Regel als Dritt- oder Viertlinientherapie in der Behandlung der RA eingesetzt (S1-Leitlinie: Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012). Eine lang andauernde, vorangegangene Krankheitsgeschichte und viele Therapieversagen anderer Basistherapeutika scheinen daher nicht verwunderlich. Die hohe Zahl der Komorbiditäten wirft jedoch die Frage auf, ob gerade die Patienten mit vielen Nebenerkrankungen regelmäßig zu Therapieversagern werden. Dafür sprechen verschiedenen Studien, die zeigen konnten, dass die Zahl der Komorbiditäten bei RA-Patienten mit schlechteren Krankheitsverläufen einhergeht. Garip et al. (2016) untersuchten 160 RA-Patienten und beobachteten bei den Patienten mit Nebenerkrankungen eine höhere Krankheitsaktivität und einen schwereren Verlauf gemessen an DAS28 und HAQ. In der Studie von Marques et al. (2016) mit 60 RA-Patienten war das Vorkommen von Begleiterkrankungen mit Bewegungs- und Funktionseinschränkungen assoziiert. Bei Ranganath et al. (2013) zeigten vor allem die älteren der 1548 beobachteten RA-Patienten mehr Komorbiditäten und in Zusammenhang damit eine geringere Verbesserung der Krankheitsaktivität, evaluiert durch Bestimmung des CDAI. Krishnan et al. (2005) postulierten anhand 1530 analysierter RA-Patienten eine Korrelation von Alter und Anzahl der Komorbiditäten mit Schmerzen und schlechterem Allgemeinzustand. Einige Autoren sprechen sich daher dafür aus, dass Konzepte zur Behandlung der RA in höherem Maße auf die individuellen Charakteristika eines Patienten abgestimmt sein sollten (Buch 2010; Navarro Coy et al. 2014). Gerade ältere Patienten, die erfahrungsgemäß mehr Begleiterkrankungen aufweisen, werden oft nur zögerlich einer DMARD- oder Biologika-Therapie aufgrund von Unsicherheiten bei der Anwendung in diesem speziellen Patientenkollektiv zugeführt (Tutuncu et al. 2006; Genevay et al. 2007; Radovits et al. 2009; Strangfeld et al. 2009b; Kievit et al. 2010). Das birgt das Risiko, die Chance auf Krankheitsverbesserung oder Remission durch eine effektive Therapie zu verpassen. Dabei konnte zum Beispiel für die TNF α -Inhibitoren die gleiche Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren verglichen mit jüngeren Patienten demonstriert werden (Schiff et al. 2006; Genevay et al. 2007; Filippini et al. 2010). Auch für Rituximab und Tocilizumab existieren Untersuchungen, die aufgrund guter Wirksamkeit, Sicherheit und Kosteneffizienz der Substanzen dafür sprechen, deren Einsatz schon früher im Therapiealgorithmus der RA zu integrieren (Hirabayashi et al. 2010; Porter et al. 2016). Letztlich ist die Datenlage zum Einsatz der

Basistherapeutika unter Vorliegen bestimmter Komorbiditäten bei RA noch ungenügend (van Onna und Boonen 2016). Umfassende Analysen, die ein durch Begleiterkrankungen belastetes Patientenkollektiv einschließen, sind erforderlich.

4.4 Analyse rheumatologischer Parameter

4.4.1 Rheumafaktor und anti-CCP

Insgesamt wurde in 50 und 48 Prozent der Fälle Positivität für Rheumafaktor und anti-CCP festgestellt. Das Vorkommen des RF liegt dabei unterhalb des Wertes, der in der Literatur mit 60 bis 80 Prozent angegeben wird (Steiner und Smolen 2002; Araki et al. 2004). Für anti-CCP findet sich ein weit gespannter Bereich von 40 bis 80 Prozent (Kroot et al. 2000; Feist et al. 2007), worin der in der vorliegenden Untersuchung beobachtete Wert liegt. In einer anderen Studie von Ateş et al. (2007) werden mit 40,7 und 44,4 Prozent ähnliche Häufigkeiten für Positivität von RF und anti-CCP berichtet. Auffallend blieb die signifikant höhere Prävalenz von RF und anti-CCP in den Biologika-Gruppen (40 bis 64 %) im Vergleich zu den DMARD-Gruppen (26 bis 38 %). Viele Studien beschäftigen sich mit dem Zusammenhang von RF und anti-CCP und dem Krankheitsverlauf der RA. Es konnte eine Assoziation der genannten Marker mit einem schweren, erosiven Verlauf (Kroot et al. 2000; Jansen et al. 2003; Shovman et al. 2005) und dem Auftreten extraartikulärer Manifestationen (Hartung und Seelig 2007; Tureson et al. 2007) gezeigt werden. Es wäre daher denkbar, dass eben die Patienten mit Positivität für RF und anti-CCP aufgrund eines schwereren Verlaufes eher der Zweit- und Drittlinietherapie im Sinne einer Therapieeskalation zugeführt werden. Interessant ist in diesem Kontext die Untersuchung von Dörner et al. (2004). Darin wird die Ursache für die Assoziation von positivem RF und Krankheitsschwere in einer höheren B-Zell-Aktivität vermutet. Das könnte erklären, warum Rituximab, dessen Wirkmechanismus in der Depletion von B-Zellen besteht, besonders hohe Ansprechraten bei seropositiven RA-Patienten erzielt (Quartuccio et al. 2009; Chatzidionysiou et al. 2011; Abourazzak et al. 2015; Emery et al. 2015).

Auch die in der vorliegenden Untersuchung vorkommenden Patienten mit Negativität für RF und anti-CCP sollen betrachtet werden. In 16 Prozent der Fälle lag entweder

Positivität nur für den RF oder nur für anti-CCP vor. Dies spiegelt die Erkenntnis von Jansen et al. (2002) wider, in der von einem unabhängigen Vorkommen der beiden serologischen Parameter bei vielen Patienten ausgegangen wird. Bei 43 Prozent der Probanden waren weder RF noch anti-CCP zu finden. Dies belegt die im Einleitungsteil geschilderten Aussagen zu Sensitivität und Spezifität von RF und anti-CCP und zeigt, dass es sich bei der RA trotz besserem Verständnis bezüglich der Biomarker als diagnostische Werkzeuge um keine reine „Labordiagnose“ handelt. Wie in den Klassifikationskriterien von 1987 und 2010 postuliert, müssen neben Laborparametern stets mehrere klinische Kriterien berücksichtigt werden (Arnett et al. 1988; Aletaha et al. 2010).

4.4.2 Erkrankungsdauer und Vortherapien

Die untersuchten Patienten wiesen eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 7,2 Jahren bei etwa drei vorangegangenen Therapieversuchen auf. Die Werte in den Biologika-Gruppen waren dabei jeweils höher als in den DMARD-Gruppen. Am ehesten ist dieser Effekt, wie schon oben diskutiert, auf die Anwendung der DMARDs auf erster und die der Biologika auf zweiter oder dritter Stufe – und somit später - im Therapiealgorithmus der RA zurückzuführen. In der auf RABBIT-Daten basierten Untersuchung von Strangfeld et al. (2009b) ergaben sich mit einer Krankheitsdauer von sechs bis neun Jahren und durchschnittlich 3,6 Therapieversagen ähnliche Zahlen. Es handelt sich hierbei um beachtliche Zahlen. Rechnet man die drei Therapieversuche auf eine Krankheitsdauer von sieben Jahren auf, ergibt sich etwa alle zwei bis drei Jahre ein Wechsel des Basistherapeutikums. Das ist bedenklich, da zum Beispiel eine Korrelation zwischen dem Risiko für einen Therapieabbruch mit TNF α -Blockern und der Anzahl vorangegangener Biologikatherapien beobachtet wurde (Cuppen et al. 2017). Mit zunehmender Anzahl an Therapieversagen könnten daher die therapeutischen Möglichkeiten schwinden. Es bekräftigt außerdem den von einigen Autoren genannten Denkansatz, der individualisierte Therapiekonzepte fordert. Je nach Komorbiditäten, Krankheitsschwere und anderen Patientencharakteristika sollte das Basistherapeutikum gewählt werden. Biologika sollten bei entsprechender Indikation auch in der Erstlinientherapie in Frage kommen können, um die Krankheitsaktivität frühzeitig einzu-

dämmen. Weitere Studien zur Erstellung von Anwendungsempfehlungen sind allerdings noch erforderlich (Buch 2010; Daïen und Morel 2014; Cantini et al. 2016).

Bei der Betrachtung der Vormedikationen fiel im untersuchten Kollektiv am häufigsten die Verwendung von MTX auf (in 73 % der Fälle). Dies bestärkt seinen Status als DMARD der ersten Wahl (Fiehn 2009). Glukokortikoide rangierten bei einem Einsatz in 55 Prozent der Fälle auf dem zweiten Platz. Auch das scheint bei deren regelmäßiger Anwendung zur Therapieinitiation, Überbrückung des Intervalls bis zum Wirkeintritt des Basistherapeutikums und als Begleitmedikation in niedriger bis mittlerer Dosierung nicht verwunderlich (Gaujoux-Viala et al. 2014; Pincus und Cutolo 2015). NSAR wurden bei etwa einem Drittel der Patienten in der Vormedikation identifiziert. Als symptomatisch wirksame Medikamente ist ihr Einsatz bei der Behandlung der RA bekanntermaßen weit verbreitet (Ziegler et al. 2010). Erwartungsgemäß waren sämtliche Medikamente aus Zweit- oder Drittlinienregimes deutlich seltener in der Vormedikation zu finden. Dass bei insgesamt nur elf Personen (4 %) die Vormedikation leer blieb, spricht für die Beobachtung von Ziegler et al. (2010). Sie bemerkten in einer Untersuchung an 38723 RA-Patienten aus der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren Deutschlands, die von 1997 bis 2007 andauerte, einen zunehmenden, engmaschigen Einsatz medikamentöser Therapieoptionen bei RA-Patienten. Auch Kievit et al. (2013) berichten, dass der Einsatz von MTX und Biologika als Basistherapeutika von 1989 bis 2008 erheblich zugenommen habe. Daraus resultierten bessere DAS28-Werte und weniger notwendige rheumatologisch-orthopädische Operationen. Insgesamt scheint sich das Konzept der frühzeitigen Initiation einer Basistherapie zur Vermeidung langfristiger Gelenkschäden in der Behandlung der RA durchzusetzen.

4.4.3 Begleitmedikation

In der Begleitmedikation fanden Glukokortikoide und NSAR, wie bereits als Vormedikation, besonders häufig Anwendung. Die Anteile beider steigerten sich allerdings auf 76 und 51 Prozent im Vergleich zur Häufigkeit als Vormedikation. Beltrametti et al. (2016) berichten ebenfalls vom dauerhaften Einsatz der Glukokortikoide bei 40 bis 84 Prozent der RA-Patienten. Verschiedene Untersuchungen berichten von einer Schmerzpersistenz unter rheumatischer Basistherapie trotz Besserung von Labor- und Verlaufspara-

metern (Wolfe und Michaud 2007a; McWilliams und Walsh 2016). Außerdem konnte nicht nur das rasche Wirken, sondern auch ein positiver Einfluss auf die Krankheitsaktivität und Gelenkschädigung für niedrig- bis mitteldosierte Glukokortikoide demonstriert werden (Gaujoux-Viala et al. 2014; Pincus und Cutolo 2015). Der konkomitierende Einsatz von Glukokortikoiden und NSAR zu einer Basistherapie scheint daher berechtigt. Bei bis zu 68 Prozent der Patienten in den Biologika-Gruppen wurde begleitend MTX verabreicht. Das entspricht den Beobachtungen von Choy et al. (2017), in denen in zwei Dritteln der Fälle ein Biologikum mit einem DMARD kombiniert wird. Als Gründe für eine Biologika-Monotherapie werden hierin Nebenwirkungen der DMARDs, Kontraindikationen für bestimmte Substanzen, schlechte Patientencompliance und Therapiedeescalation bei Remission diskutiert. Insgesamt konnte allerdings gezeigt werden, dass Patienten von der Kombinationstherapie eines Biologikums mit MTX hinsichtlich der Krankheitsaktivität, Funktionalität und radiologischen Progression der Erkrankung gegenüber einer Monotherapie profitieren (Klareskog et al. 2004; Breedveld et al. 2006; Cohen et al. 2006; Keystone et al. 2009; Burmester et al. 2015). Lediglich bei der Verwendung von Tocilizumab als Monotherapie konnte keine Unterlegenheit gegenüber einer Kombinationstherapie mit MTX bewiesen werden (Dougados et al. 2013; Bijlsma et al. 2015). Witte (2013) führt dies am ehesten auf das vergleichsweise breite Wirkspektrum von Tocilizumab zurück, während sich die Wirkmechanismen von TNF α -Inhibitoren und MTX ergänzen. Die Monotherapie mit Tocilizumab scheint daher gut umsetzbar. Dies könnte dem deutlich geringeren Gebrauch von MTX in der Tocilizumab-Gruppe (in 24 % der Fälle) zugrunde liegen. Auffallend war die zusätzliche Verwendung von Opioiden bei 13 Prozent der Probanden. Zamora-Legoff et al. (2016) schildern ebenfalls einen dauerhaften Einsatz von Opioiden bei 12 Prozent von 501 untersuchten RA-Patienten. Außerdem habe die Verschreibung von Opioiden seit 2005 stark zugenommen. Es wurde in internationaler Zusammenarbeit versucht, Empfehlungen für die medikamentöse Schmerztherapie bei RA-Patienten zu erstellen (Whittle et al. 2012). Darin werden schwache Opioide in kurzfristiger Anwendung akzeptiert, wenn andere Optionen ausgeschöpft oder kontraindiziert sind. Für den langfristigen Einsatz und die Verwendung starker Opioide sei die Studienlage unzureichend. Chancen werden in der Möglichkeit der Schmerzdurchbrechung gesehen (Roth 2002). Die Anwendung sollte allerdings der Expertise eines erfahrenen Medizi-

ners und einem engmaschigen Monitoring unterliegen (Roth 2002; Whittle et al. 2012). Ein besonders hoher Anteil an Opioidverschreibungen fiel in der Rituximab- und Tocilizumab-Gruppe auf (26 und 20 %). In den Verlaufs- und Entzündungsparametern ergaben sich im Beobachtungszeitraum keine wesentlich erhöhten Werte im Vergleich zu den anderen Gruppen. Fraglich bleibt, ob alternative Therapieoptionen ausreichend ausgeschöpft wurden. Allerdings könnten aufgrund der größeren Zahl vorkommender Komorbiditäten in beiden Gruppen Kontraindikationen gegen andere begleitende Pharmaka zur Wahl der Opioide geführt haben. Außerdem ist eine veränderte Nozizeption im Rahmen chronischer Schmerzen in diesem Kollektiv bei vergleichsweise längerer Erkrankungsdauer denkbar, die eine Therapieerweiterung erfordert.

4.4.4 DAS28, BSG und CRP

In allen Therapiegruppen konnten die Verlaufs- und Entzündungsparameter im Gegensatz zum Ausgangswert gesenkt werden. Ausgehend von einer Verbesserung um durchschnittlich mehr als 0,6 Punkte im DAS28 konnte in allen Gruppen ein Ansprechen auf die untersuchte Therapie nach sechs Monaten festgestellt werden. Die Biologika zeigten dabei eine größere Differenz als die DMARDs, die Gruppenunterschiede blieben jedoch ohne statistische Signifikanz. Auch die BSG- und CRP-Werte konnten durch die Therapie bis um die Hälfte gesenkt werden. Bei den BSG-Werten ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die CRP-Spiegel betreffend waren deutliche Unterschiede zwischen Tocilizumab (3,7 mg/l) auf der einen und MTX (4,9 mg/l), Leflunomid (7,9 mg/l) und Rituximab (7,4 mg/l) auf der anderen Seite nach sechs Monaten zu erkennen. In der Literatur findet sich der besonders große Einfluss von Tocilizumab auf die Entzündungsparameter BSG und CRP beschrieben (Maini et al. 2006; Funahashi et al. 2009; Kawashiri et al. 2011; Smolen und Aletaha 2011), was dem Absenken des CRP-Wertes in der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen könnte. Beachtet werden sollte dieser Umstand bei der Evaluation der Krankheitsaktivität durch den DAS28. Er wird unter Einbeziehung des BSG- oder CRP-Wertes berechnet, wobei dieser Komponente eine große Wertigkeit zukommt. Dementsprechend könnte ein sehr guter DAS28-Wert bei niedrigen Entzündungswerten resultieren, obwohl die Krankheitsaktivität klinisch sehr hoch ist. Einige Autoren empfehlen daher, unter Tocilizumab-

Therapie den CDAI zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes vorzuziehen. In ihm werden keine Entzündungsparameter berücksichtigt. Eine Verzerrung des Ergebnisses könnte vermieden werden (Funahashi et al. 2009; Kawashiri et al. 2011; Smolen und Aletaha 2011; Kihara et al. 2017). Es soll allerdings nicht verschwiegen werden, dass es generell Patienten - unabhängig von der applizierten Basistherapie - gibt, die trotz hoher Krankheitsaktivität keine erhöhten Entzündungsparameter aufweisen (Kay et al. 2014), sodass der DAS28 dann möglicherweise ein falsches Bild wiedergibt.

Bemerkenswert war in der vorliegenden Untersuchung die Besserung der DAS28-, BSG- und CRP-Werte nach sechs Monaten. Im Vergleich zum Endpunkt der Untersuchung änderten sich die Werte durchschnittlich jedoch kaum oder nahmen sogar zu. Neuere Untersuchungen beschäftigen sich damit, inwieweit der Erfolg eingesetzter Medikamente zur Therapie der RA vorhergesagt werden kann. In den Analysen konnte gezeigt werden, dass die Ansprechraten nach drei Monaten mit den Ansprechraten nach einem Jahr korrelieren (Curtis et al. 2015; Takahashi et al. 2015; Takeuchi et al. 2015; Iannone et al. 2016; Kojima et al. 2016; Yoshioka et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit wurden teilweise längere Zeiträume als ein Jahr betrachtet. Die Ergebnisse könnten daher die Aussagen der genannten Studien bestärken. Die Gültigkeit könnte allerdings auf einen längeren Zeitraum ausgeweitet werden. Es scheint möglich, dass das früh erreichte Ansprechen auf eine Therapie eine Art persönliche Marke setzt, um die sich die Werte der gemessenen Parameter im Verlauf bewegen werden.

4.4.5 Therapiedauer und Ursachen für den Therapieabbruch

Im Schnitt konnten die Patienten über 3,9 Jahre beobachtet werden. Die im Mittel längsten Beobachtungszeiträume ergaben sich unter MTX (4,5 Jahre) und Adalimumab (4,4 Jahre). Die maximale Dauer wurde in der MTX-Gruppe mit 18,25 Jahren gefunden. Schon in älteren Untersuchungen wurden Therapiezeiträume über fünf Jahre hinausgehend für MTX beschrieben (Pincus und Callahan 1993; Galindo-Rodriguez et al. 1999; Wluka et al. 2000). Das Ergebnis zeigt, dass eine langfristige Therapie mit MTX umsetzbar ist. Allerdings sollte auch in Betracht gezogen werden, dass MTX zu den am längsten in der RA-Therapie etablierten Medikamenten gehört und Untersuchungen zur Einnahmedauer dementsprechend verfügbar sind. Für Biologika, besonders die der

neueren Generation, stellte sich die Datenlage gering dar. Du Pan et al. (2009) gaben für TNF α -Inhibitoren eine mittlere Anwendungsdauer von 37 Monaten an, was den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ähnelt. Marchesoni et al. (2009) analysierten ebenfalls Patienten unter Therapie mit TNF α -Inhibitoren. Nach drei Jahren befanden sich 52 Prozent davon noch unter Therapie. Bei Leon et al. (2016) wurde neben den TNF α -Blockern Rituximab hinsichtlich Dauer und Abbruch der Therapie betrachtet. Nach einem Jahr setzten 68 Prozent der Personen ihre Therapie fort, nach zehn Jahren nicht mehr als zehn Prozent. In der vorliegenden Untersuchung befanden sich nach den genannten mittleren 3,9 Therapiejahren noch 51 Prozent der Probanden in Therapie mit dem untersuchten Medikament. Den häufigsten Grund für einen Therapieabbruch stellte der Wirkungsverlust des Medikamentes dar (in 17 % der Fälle). Dies trat vermehrt unter Leflunomid und Etanercept auf (24 und 26 %). In bestehenden Studien werden Wirkungsverlust und Arzneimittelnebenwirkungen als häufigste Ursachen (bis zu 50 %) für einen Therapieabbruch genannt (Hyrich et al. 2007; Du Pan et al. 2009; Marchesoni et al. 2009; Markenson et al. 2011; Sakai et al. 2012). Nebenwirkungen spielten vor allem in der MTX-Gruppe mit einem Anteil von 14 Prozent eine große Rolle. Auch Galindo-Rodriguez et al. (1999) berichten von einer hohen Rate an Nebenwirkungen unter MTX, die zu einem Therapieabbruch führten. Die bei den Biologika erwarteten Infektionen stellten sich bei vergleichsweise wenig Patienten ein. Vielmehr führte in bis zu 22 Prozent der Fälle unter MTX, Leflunomid und Etanercept die fehlende Patientencompliance zu einer Unterbrechung der Therapie. In der Untersuchung von Arshad et al. (2016) an 100 RA-Patienten unter MTX-Therapie zeigten sich ähnliche Zahlen. Faktoren wie der sozioökonomische Status, die Dauer der MTX-Applikation oder fehlendes Krankheitsverständnis und mangelnde Einsicht in die Notwendigkeit der Medikamenteneinnahme führten zu geringerer Medikamententreue. Curtis et al. (2016) führen des Weiteren Nebenwirkungen unter MTX und Biologika an, die zwar nicht per se zum Therapieabbruch führen, von den Patienten aber unangenehm empfunden werden. Sie bergen das Risiko für Medikamentenuntreue und müssen stärker durch den behandelnden Mediziner berücksichtigt werden. Patientenschulung und -beratung durch den Arzt können die Compliance des Patienten außerdem positiv beeinflussen (Arshad et al. 2016). Abschließend sollen die Erfolge unter Etanercept, Rituximab und Tocilizumab genannt werden: In bis zu 10 Prozent der Fälle wurde die The-

rapie in diesen Gruppen aufgrund von Remission beendet. In Studien zur Medikamentenwirksamkeit von Tocilizumab und TNF α -Inhibitoren konnten Remissionsraten zwischen 30 und 86 Prozent gefunden werden (Tanaka et al. 2010; Bijlsma et al. 2015; Yamanaka et al. 2016). Die Zahlen der vorliegenden Arbeit gleichen sich allerdings eher der Untersuchung von An et al. (2017) an, die anhand von Patienten des realen klinischen Alltages durchgeführt wurde und für Tocilizumab und TNF α -Inhibitoren Remissionsraten von insgesamt 12,6 Prozent postuliert.

4.5 Analyse kardiovaskulärer Parameter

4.5.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Durchschnittlich lagen bei den untersuchten Patienten 2,1 kardiovaskuläre Risikofaktoren vor. Die Männer waren durch ihr Geschlecht belastet, sodass die weit höhere mittlere Anzahl an Risikofaktoren (3,1) im Vergleich zu den Frauen (1,7) nicht verwundert. Es soll auch betont werden, dass 61 Prozent der Patienten allein durch ihr Alter vorbelastet waren. Alter korreliert per se mit der Entwicklung von Komorbiditäten. Dass die meisten RA-Patienten durchschnittlich über 55 Jahre alt sind (Doran et al. 2002), birgt daher ganz unabhängig vom Krankheitsverlauf das Risiko eines gehäuften Vorkommens von Begleiterkrankungen, auch derer mit Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko (Akhlaghi et al. 2016).

Wie bereits in Kapitel 4.3 geschildert, lag der Anteil an Hypertonikern im Gesamtkollektiv mit 50 Prozent bei einem sehr hohen Wert. Das Vorkommen von arterieller Hypertonie und Gefäßwandveränderungen bei RA ist Gegenstand vieler Untersuchungen. Einerseits ist die Assoziation von NSAR und Glukokortikoiden, die häufig bei RA-Patienten zur Anwendung kommen, mit erhöhten Blutdruckwerten bekannt (Pope et al. 1993; Johnson et al. 1994; Aw et al. 2005; Mazzantini et al. 2010). Andererseits wird pathophysiologisch die generalisierte Inflammation als Ursache diskutiert. Sie führt zur Gefäßwandschädigung mit konsekutiver Wandverhärtung (Klocke et al. 2003; Mäki-Petäjä et al. 2006; Wällberg-Jonsson et al. 2008; Gkaliagkousi et al. 2012). Für TNF α -Inhibitoren, Rituximab und Tocilizumab konnte dabei durch Eindämmung des Entzündungsprozesses ein positiver Effekt auf die Gefäßsteifigkeit nachgewiesen wer-

den (Mäki-Petäjä et al. 2006; Galarraga et al. 2009; Dulai et al. 2012; Provan et al. 2015). Weshalb in der Tocilizumab-Gruppe mit 68 Prozent ein besonders hoher Anteil an Hypertonikern gefunden wurde, ist nicht vollständig aufklärbar. Die Entwicklung eines Hypertonus wird als unerwünschte Nebenwirkung der Substanz beschrieben (Oldfield et al. 2009; Tanaka et al. 2010). Allerdings muss auch davon ausgegangen werden, dass der Hypertonus bei vielen Patienten zum Zeitpunkt der Dokumentation bereits bestand. Am ehesten ist daher das gehäufte Vorkommen in dieser Gruppe aufgrund des Zusammenspiels der kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbiditäten und der langen Erkrankungsdauer denkbar. Interessant ist in diesem Kontext das Resultat mehrerer Studien. Es konnte herausgefunden werden, dass erhöhte IL-6-Spiegel mit einem höheren Risiko für arterielle Hypertonie, KHK und kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall korrelieren (Ridker et al. 2000; Schieffer et al. 2000; Danesh et al. 2008; Sattar et al. 2009; Chamarthi et al. 2011; Gibas-Dorna et al. 2015). Die gezielte Blockade von IL-6 durch Tocilizumab könnte daher bei RA-Patienten sowohl die Krankheitsaktivität als auch das kardiovaskuläre Risiko senken (Kapoor 2007; Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium et al. 2012). Welsh et al. (2016) untersuchten zur Prüfung dieser Hypothese die Auswirkung von Tocilizumab auf kardiologische Biomarker. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Autoren gehen aber davon aus, dass der vermutete Effekt in weiteren Studien bestätigt werden könnte.

Im Gesamtkollektiv tendierten die systolischen Blutdruckwerte im Verlauf zu einem Anstieg. Bei den Männern wurden durchschnittlich signifikant höhere Werte als bei den Frauen gemessen. Unter Aufschlüsselung der Therapiegruppen fielen die Blutdruckwerte unter Leflunomid, Etanercept und Rituximab und stiegen unter MTX, Adalimumab und Tocilizumab zum Beobachtungsende hin. Wie schon beschrieben, zeigen TNF α -Inhibitoren, Rituximab und Tocilizumab einen positiven Einfluss auf Verhärtungen der Gefäßwand. Des Weiteren konnte eine Senkung des Blutdruckes durch Gabe von TNF α -Inhibitoren beobachtet werden (Klarenbeek et al. 2010; Sandoo et al. 2011; Yoshida et al. 2014). Für Tocilizumab und Leflunomid hingegen ist die arterielle Hypertonie als unerwünschte Arzneimittelwirkung vorbeschrieben (Alcorn et al. 2009; Oldfield et al. 2009; Jones und White 2010; Kellner et al. 2010; Tanaka et al. 2010). In einer

Untersuchung von Gerasimova et al. (2014) zeigte sich unter Behandlung mit MTX keine erhöhte Rate an Hypertonikern. Insgesamt zeigten sich die Blutdruckveränderungen sehr inkonsistent und sind mit vorhandenen Studiendaten schwer erklärbar. Letztlich muss bei der Betrachtung bedacht werden, dass es sich um eine retrospektive Datenanalyse nach Aktenlage handelt. Daraus geht nicht hervor, unter welchen Konditionen die Blutdruckwerte gemessen wurden. Zirkadiane und situative Variabilität muss angenommen werden, die die Aussagekraft der Daten schmälert. Auch physiologische Faktoren wie das zunehmende Alter der Patienten sollten als Ursache für die tendenziell steigenden Werte in Betracht gezogen werden. Zur genauen Evaluierung der Blutdruckveränderungen unter den verschiedenen Therapeutika wären standardisierte Messungen notwendig.

Es wurden 34 Prozent der Patienten als Raucher identifiziert, zwischen den untersuchten Therapiegruppen bestand kein wesentlicher Unterschied. Dies entspricht den Angaben, die mit 18 bis 39 Prozent aus RABBIT und CAPEA zu entnehmen sind (Albrecht 2014), überbietet allerdings internationale Ergebnisse, in denen eine Prävalenz von etwa 20 Prozent für den Nikotinkonsum bei RA-Patienten postuliert wird (Dougados et al. 2014). Außerdem liegt dieser Anteil über dem durchschnittlichen Anteil an Rauchern in der Gesamtbevölkerung Deutschlands, der vom (Statistisches Bundesamt 2014) mit 20,3 bis 29 Prozent für Frauen und Männer angegeben wird. Diese Zahlen stützen daher die Hypothese, dass Nikotinkonsum unter RA-Patienten häufiger existiert als in der Normalpopulation (Kung et al. 2005). Überdies konnten Studien zeigen, dass Nikotinkonsum das Risiko für das Auftreten und einen schweren Verlauf der RA erhöht (Voigt et al. 1994; Stolt et al. 2003; Anderson et al. 2016; Svendsen et al. 2017). Insgesamt sind diese Entwicklungen sehr kritisch zu betrachten. Sowohl auf den Verlauf der RA als auch auf die kardiovaskuläre sowie Gesamtmorbidität wirkt sich Rauchen negativ aus (Joseph et al. 2016). Jüngst stellten Harris et al. (2016) das Ergebnis einer schottischen Kampagne vor, mit deren Hilfe der Nikotinkonsum unter RA-Patienten reduziert werden sollte. Es wurden die nachteiligen Zusammenhänge zwischen Rauchen und der RA demonstriert. Immerhin war die Entscheidung bei 17 Prozent derjenigen, die ihr Rauchverhalten reduzierten, auf den Informationsgewinn durch die Kampagne zurückzuführen. Dieses Projekt könnte als Vorbild für weitere

Programme dienen, um die Aufmerksamkeit der Patienten auf eine gesundheitsfördernde Lebensweise zu lenken.

Das Vorkommen von Diabetes mellitus bei 11 Prozent der Personen ist mit den Ergebnissen aus den nationalen RA-Registern, die von 7 bis 13 Prozent reichen, vergleichbar (Langer et al. 2007; Albrecht 2014). International wurde ein etwa häufigeres Vorkommen mit 15 Prozent berichtet (Dougados et al. 2014). Die Prävalenz des Diabetes mellitus liegt in der vorliegenden Untersuchung höher als in der deutschen Allgemeinbevölkerung, in der von 7,2 Prozent ausgegangen wird (Heidemann et al. 2013). Daher bestätigen die Zahlen Resultate anderer Studien, in denen ein häufigeres Vorkommen von Diabetes mellitus bei RA-Patienten beobachtet wurde (Liao und Solomon 2013; Jiang et al. 2015; Ozen et al. 2017). Einerseits wird der Einsatz von systemischen Glukokortikoiden in der Therapie der RA als Ursache für eine erhöhte Insulinresistenz und Entwicklung von Diabetes diskutiert (Ito et al. 2014; Movahedi et al. 2016). Andererseits sehen einige Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen dem Prozess der generalisierten Inflammation und der Entwicklung von Diabetes (Wasko et al. 2011; Liao und Solomon 2013; Agca et al. 2016). In diesem Kontext wurde ein positiver Einfluss der TNF α -Blocker auf Blutzuckerspiegel und Insulinresistenz durch Reduzierung des entzündlichen Prozesses beobachtet (González-Gay et al. 2010; Solomon et al. 2011; Wasko et al. 2011; Danve und Kulkarni 2017).

Die Häufigkeit der Hypercholesterinämie reiht sich mit neun Prozent in den Ergebnissen von CAPEA und RABBIT ein (Albrecht 2014), liegt aber deutlich unter den Zahlen, die Langer et al. (2007) und Dougados et al. (2014) mit etwa 27 bis 32 Prozent beschreiben. Auch in der deutschen Gesamtbevölkerung liegt die Häufigkeit der bekannten Dyslipidämien mit etwa 28 Prozent für beide Geschlechter deutlich höher (Scheidt-Nave et al. 2013). In der Analyse von Myasoedova et al. (2013) zeigten die RA-Patienten ebenfalls geringere Cholesterin-Werte als die Vergleichspersonen ohne RA. Die Rate von etwa 38 Prozent unerkannter Fälle von Dyslipidämien in Deutschland (Scheidt-Nave et al. 2013) könnte die niedrige Prävalenz im untersuchten Kollektiv aufgrund einer Unterdiagnostik erklären. Auch in der Untersuchung von Curtis et al. (2012) zeigte sich, dass RA-Patienten weniger häufig auf ihre Blutfettwerte hin untersucht wurden. Diese Beobachtungen werden von den Ergebnissen der vorliegenden

Arbeit untermauert, in der ein inkompletter Datensatz zu den Lipidspiegeln bestand, bei einigen Patienten also keine einzige Überprüfung der Lipidwerte im Verlauf stattfand. Dabei spricht sich die EULAR seit 2009 in ihren Empfehlungen zum Management des kardiovaskulären Risikos bei RA und anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen für ein gezieltes Screening kardiovaskulärer Risikofaktoren, das auch die Messung der Lipidspiegel beinhaltet, aus (Peters et al. 2010; Agca et al. 2017; Baillet et al. 2016).

Die vorherrschende Meinung in der Literatur besagt eine erhöhte Prävalenz von Dyslipidämien bei RA-Patienten (Yoo 2004; Georgiadis et al. 2006; Kerekes et al. 2014; Akiyama et al. 2015). Einige Autoren berichten von einer Verbesserung des Lipidprofils durch Beherrschen der Grunderkrankung und Eindämmung des entzündlichen Prozesses (Park et al. 2002; Georgiadis et al. 2006; Spanakis et al. 2006; García-Gómez et al. 2008; Akiyama et al. 2015; Provan et al. 2015). Interessanterweise ist diese Verbesserung vornehmlich auf Erhöhung der HDL-Werte und weniger durch die Erniedrigung der Gesamt- und LDL-Cholesterin-Werte zurückzuführen (Park et al. 1999). In der vorliegenden Arbeit war diese Tendenz unter MTX, Etanercept und Rituximab zu beobachten. Der Effekt scheint allerdings laut Literaturangaben weniger vom eingesetzten Medikament per se als von der entzündungshemmenden Wirkung im Allgemeinen abhängig zu sein (Provan et al. 2015). Auffällig blieb in der Untersuchung, dass sich das Lipidprofil der Männer im Gegensatz zu den Frauen unter der rheumatologischen Basistherapie durchschnittlich besserte. Es existieren kaum Untersuchungen, die sich diesem Thema explizit widmen. Bei Yoo (2004) zeigten weibliche RA-Patienten höhere HDL-Cholesterin-Spiegel als die männlichen. Castanho et al. (2001) wiesen indessen auf generell höhere Gesamtcholesterin-Level bei Frauen als bei Männern hin. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Wirkung der Krankheitskontrolle auf das Lipidprofil ist denkbar. Weitere Studien hierzu müssten angeschlossen werden.

Der durchschnittliche BMI betrug im Gesamtkollektiv 27,9 kg/m². Für Frauen lag er im Mittel bei 27,5 kg/m², für Männer bei 28,9 kg/m². In den verschiedenen Medikamentengruppen unterschieden sich die mittleren BMI-Werte nicht wesentlich. Damit lagen die Probanden durchschnittlich im Bereich zwischen 25,0 und 29,9 kg/m². Dies entspricht gemäß der Adipositas-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) einer Präadipositas (WHO: Global Database on Body Mass Index). Der Großteil der Pa-

tienten zeigte sich also übergewichtig. Immerhin ein Drittel der untersuchten Patienten wurde als adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) identifiziert. Dies bestätigt Ergebnisse anderer Studien, in denen eine hohe Prävalenz von Übergewichtigkeit bis hin zu Fettleibigkeit bei Patienten mit RA gezeigt wurde (Voigt et al. 1994; Ibn Yacoub et al. 2012; Albrecht et al. 2016). Einerseits stellt Adipositas überhaupt erst einen Risikofaktor für das Auftreten der RA dar (Voigt et al. 1994), andererseits könnte schmerzbedingte Immobilität bei RA-Patienten zu Gewichtszunahme führen (van den Berg et al. 2007; Sokka et al. 2008). Aus der vorliegenden Untersuchung können keine Gründe für das Auftreten der hohen Zahl präadipöser und adipöser Patienten abgeleitet werden. Die Tendenz ist allerdings kritisch zu betrachten. Es wurde eine Assoziation zwischen Adipositas und chronisch inflammatorischen Prozessen festgestellt (Panagiotakos et al. 2005; McGuire et al. 2011). Dabei wird die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus dem Fettgewebe als pathogenetisches Korrelat angenommen (Wisse 2004). Daraus resultiert ein negativer Einfluss sowohl auf den Krankheitsverlauf der RA als auch auf das kardiovaskuläre Risiko. Die Gewichtsreduktion stellt daher eine realisierbare Maßnahme dar, von der übergewichtige RA-Patienten in zweierlei Hinsicht profitieren könnten (Metsios et al. 2008).

In der vorliegenden Untersuchung konnten bei einem Viertel der Patienten kardiovaskuläre Komorbiditäten dokumentiert werden. Viele existierende Studien zum Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse befassen sich vorrangig mit der Inzidenz und Prävalenz von Myokardinfarkt und Schlaganfall (Turesson et al. 2004; Lévy et al. 2008; Aviña-Zubieta et al. 2012). Maradit-Kremers et al. (2005) schlossen in ihre Untersuchungen die Prävalenz von KHK und Herzinsuffizienz ein und gelangten dabei zu einem Ergebnis von etwa 20 Prozent. In dieser Arbeit ist die Definition der kardiovaskulären Erkrankungen jedoch weiter gefasst (siehe Kapitel 2.1.1), woraus der höhere Anteil Betroffener resultieren könnte. Aufschlussreich ist die Arbeit von Pujades-Rodriguez et al. (2016), in der die Prävalenz von zwölf Entitäten kardiovaskulärer Erkrankungen, die beispielsweise auch pAVK und Bauchortenaneurysmata umfassen, beleuchtet wird. Auch hier entspricht das Ergebnis für die Häufigkeit etwa 20 Prozent. Die Wissenschaftler konnten in der Analyse ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myokardinfarkt, Herzstillstand, Herzinsuffizienz sowie pAVK bei RA-Patienten zeigen. Für eine Korrelation mit Schlaganfall, Bauchortenaneurysma und instabiler Angina

pectoris bestand kein Nachweis. Die Angaben in der vorliegenden Arbeit deuten auf eine hohe Belastung von RA-Patienten durch Erkrankungen aus dem weiter gefassten kardiovaskulären Bereich hin. Das könnte den Ausgangspunkt für detaillierte Analysen zum Vorkommen spezifischer kardiovaskulärer Morbiditäten bilden.

4.5.2 Kardiovaskuläre Risikoscores

In der vorliegenden Arbeit wurden der Framingham-Score, der PROCAM-Score für Erleiden eines Herzinfarktes sowie der PROCAM-Score für das Auftreten eines Schlaganfalles zur Ermittlung des kardiovaskulären Risikos kalkuliert. Nach allen drei Scores nahm der Anteil derer mit niedrigem Risiko im Verlauf ab, während sich mehr Personen zum Beobachtungsende hin im Bereich mittleren oder hohen Risikos einordneten. Es sollte dabei bedacht werden, dass physiologische Faktoren wie das Altern der Patienten zu einem höheren Punktwert im Verlauf führen. In einer Studie von Crowson et al. (2013) wurde herausgefunden, dass ein zunehmendes Alter besonders bei seropositiven RA-Patienten das kardiovaskuläre Risiko exponentiell steigert. Auch das Geschlecht zeigte erwartungsgemäß großen Einfluss auf die Scores. Die männlichen Probanden zeigten zu allen Zeitpunkten signifikant höhere Werte als die weiblichen Personen. Insgesamt verwundern die Ergebnisse der vorliegenden Studie allerdings insofern, als dass mit der Krankheitskontrolle ein besseres kardiovaskuläres Risikoprofil zu erwarten wäre. Zunächst ging man von einer Assoziation der Krankheitsdauer der RA mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko aus (Peters et al. 2010). Neuere Untersuchungen zeigten hingegen, dass das kardiovaskuläre Risiko viel mehr noch von der Krankheitsaktivität abhängt, sich vorhandene Risikofaktoren durch einen hochgradigen entzündlichen Prozess gar potenzieren (Arts et al. 2015b; Rao et al. 2015; Meissner et al. 2016; Myasoedova et al. 2016). Während Meissner et al. (2016) eine Verbesserung des Risikoprofils unter Krankheitskontrolle – unabhängig vom eingesetzten Basistherapeutikum – beobachteten, schildern Nurmohamed et al. (2015) eine Überlegenheit der TNF α -Inhibitoren gegenüber den konventionellen DMARDs in der Senkung des Risikos. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen für beide Theorien. Eine Senkung des Framingham-Scores konnte im Verlauf nur unter den TNF α -Blockern gesehen werden. Der PROCAM-Score für den Herzinfarkt konnte allerdings nicht nur durch die TNF α -Inhibitoren, sondern auch durch MTX gesenkt werden. Durch andere Studien wird ein

Zusammenhang zwischen der Krankheitskontrolle und einem gesenkten kardiovaskulären Risiko für Tocilizumab und Rituximab vermutet (Gudu et al. 2014; Rao et al. 2015), wobei in der vorliegenden Arbeit die Werte trotz guter Ansprechraten beider Substanzen im Verlauf stiegen. Auffällig bleibt die Diskrepanz zwischen Krankheitskontrolle und Verschlechterung des kardiovaskulären Risikoprofils in dieser Studie vor allem bei der Betrachtung des Framingham-Scores. Dabei stiegen neun Prozent (10 Personen) der untersuchten Patienten im Verlauf in die Gruppe hohen Risikos auf. Zum Versuch der Ursachenklärung wurde analysiert, welche Einflussvariable letztlich den Ausschlag für die gravierende Änderung ergab. In dieser Subanalyse führte in fünf Fällen der gestiegene Blutdruckwert, in drei Fällen die Kombination der Änderungen von HDL- und Gesamtcholesterin und in zwei Fällen der gesunkene Spiegel des HDL-Cholesterins zum Anstieg des kardiovaskulären Risikos. Bereits in Kapitel 4.5.1 wurde auf die Schwäche der retrospektiv erhobenen Blutdruckwerte eingegangen. Sie sind stark tageszeitlich und situativ variabel, und es kann nicht von einer standardisierten Messreihe ausgegangen werden. Letztlich bleibt die Aussagekraft daher eingeschränkt und diese Überlegungen können auch für die Auswirkungen auf den Framingham-Score gelten. Des Weiteren befanden sich vier der zehn Personen mit einem Risiko von 18,7 Prozent bereits zu Beginn der Untersuchung nah an der Grenze zur nächsthöheren Risikogruppe. In einigen Studien konnte aufgezeigt werden, dass der Framingham-Score das kardiovaskuläre Risiko bei Anwendung in einer europäischen Population eindeutig überschätzt (Menotti et al. 2000; Thomsen et al. 2002; Brindle et al. 2003; Hense et al. 2003). Es wäre daher denkbar, dass sich bereits minimale Änderungen der Einflussvariablen stark im Ergebnis niederschlagen und in der vorliegenden Untersuchung zum Gruppenwechsel führten.

Bei der Bewertung des Schlaganfallrisikos war ebenfalls kein merklicher Unterschied durch die Krankheitskontrolle feststellbar. Bei allen sechs untersuchten Medikamenten konnte keine wesentliche Verbesserung des Schlaganfallrisikos erzielt werden. Die meisten Studien gehen davon aus, dass auch beim Schlaganfall unter RA-Patienten die systemische Inflammation das zusätzliche kardiovaskuläre Risiko im Gegensatz zur Normalbevölkerung birgt (Liou et al. 2014; Zha et al. 2015; Wiseman et al. 2016). Krankheitskontrolle sollte das Risiko daher positiv beeinflussen. Der PROCAM-Score für das Schlaganfallrisiko umfasst die Dimensionen Geschlecht, Alter, systolischer Blut-

druck sowie Vorkommen von Diabetes mellitus und Rauchen. Wie bereits erläutert, beeinflusst der entzündliche Prozess die Serumlipidspiegel. Bei der Berechnung des PROCAM-Scores für den Schlaganfall werden jedoch keine Lipidwerte abgefragt. Das heißt, der Inflammation wird nicht – auch nicht in indirekter Weise – Rechnung getragen. Das bestätigt die von einigen Autoren geäußerte Meinung, laut derer die klassischen Systeme zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos eben dieses bei RA-Patienten fehleinschätzen (Crowson et al. 2012; Arts et al. 2015a). Die EULAR empfiehlt in ihren Richtlinien zum Management des kardiovaskulären Risikos bei RA, den für die Allgemeinbevölkerung üblicherweise verwendeten Risikoscore zu benutzen und das Ergebnis mit dem Faktor 1,5 zu multiplizieren, um dem erhöhten Risiko eines RA-Patienten gerecht zu werden (Agca et al. 2017). Letztlich verteilt dieses Verfahren pauschal einen erhöhten Risikowert, differenziert aber nicht, inwieweit das Risiko eines Patienten durch den Verlauf der RA verbessert oder verschlechtert wird. Die Berechnung berücksichtigt keine spezifischen Parameter, die die Aktivität der Grunderkrankung widerspiegeln. Daher könnten die hier vorliegenden, divergierenden Ergebnisse die Forderung nach einem geeigneteren Verfahren zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos kräftigen (Crowson et al. 2012; González-Gay und González-Juanatey 2016; López-Mejías et al. 2016).

4.5.3 Kardiovaskuläre Ereignisse

Insgesamt wurden 13 Ereignisse identifiziert (4,7 %). Davon entfielen acht auf Myokardinfarkte (2,9 %) und fünf auf Schlaganfälle (1,8 %). Ähnliche Zahlen finden sich in der Untersuchung von Solomon et al. (2003), in der bei 3,2 Prozent der untersuchten RA-Patienten ein Myokardinfarkt und in 1,3 Prozent ein Schlaganfall registriert wurden. Turesson et al. (2004) kamen mit einer Rate von 5,2 Prozent an aufgetretenen Herzinfarkten oder Schlaganfällen unter den untersuchten RA-Patienten zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei del Rincón et al. (2001) lag der Anteil mit 2,9 Prozent an eingetretenen Ereignissen etwas niedriger als in der vorliegenden Untersuchung. In allen drei der genannten Studien wurden die RA-Patienten mit Personen ohne RA verglichen. Es konnte dabei ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses bei den RA-Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv festgestellt werden. Epidemiologische Daten aus deutschen Registern und Studien, die für die Allgemein-

bevölkerung gelten, ergeben für einen neu aufgetretenen Myokardinfarkt eine Rate von etwa 0,6 Prozent (Hörmann und von Scheidt 2006) sowie circa 0,2 Prozent für das Neuereignis eines Schlaganfalles (Heuschmann et al. 2010). Diese Zahlen liegen deutlich unter den Ereignisraten in der vorliegenden Arbeit und können als Hinweis für die stärkere kardiovaskuläre Belastung von RA-Patienten interpretiert werden.

Die Personen mit erlittenem Myokardinfarkt waren durchschnittlich älter und besaßen die längere Erkrankungsdauer als die Probanden ohne Auftreten eines Herzinfarktes. Gemessen am Framingham- und PROCAM-Score zeigten sie eine höhere kardiovaskuläre Vorbelastung. Es bestanden in dieser Patientengruppe zudem im Mittel niedrigere Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel. Die HDL-Werte zeigten sich auch niedriger. Dies könnte die bereits geschilderten Studienergebnisse bestätigen, in denen das ungünstige Lipidprofil unter RA-Patienten maßgeblich durch niedrige HDL-Werte beeinflusst wird (Park et al. 1999; Georgiadis et al. 2006). Des Weiteren zeigten die Verlaufs- und Entzündungsparameter im Schnitt zu allen Zeitpunkten höhere Werte bei den Personen mit Myokardinfarkt. Teilweise waren diese Unterschiede signifikant. Diese Beobachtungen können die bereits erläuterte These von der Assoziation zwischen der systemischen Inflammation und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko stärken (Maradit-Kremers et al. 2005; Arts et al. 2015b; Rao et al. 2015; Meissner et al. 2016; Myasoedova et al. 2016).

Bei den Personen mit erlittenem Schlaganfall fielen ein durchschnittlich höheres Alter, eine längere Erkrankungs- und Beobachtungsdauer und mehr Komorbiditäten auf. Es wurden allerdings weniger rheumatologische Medikamente eingesetzt. Das rheumatologische Krankheits- sowie das kardiovaskuläre Risikoprofil zeigten keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zu den Personen ohne zerebralen Insult. Diese Ergebnisse sind mit den Aussagen einiger Autoren vereinbar, die zwar von einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte bei RA-Patienten berichten, diese Korrelation für den Schlaganfall allerdings nicht nachweisen konnten (Solomon et al. 2003; Turesson et al. 2004; Lévy et al. 2008; Pujades-Rodriguez et al. 2016).

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die Daten von 275 Patienten, die im Zeitraum von April 1994 bis August 2016 an der UMG aufgrund einer RA immun-suppressiv behandelt wurden, hinsichtlich Krankheitsverlauf, Komorbiditäten, kardio-vaskulärer Risikofaktoren und -scores sowie Vorkommen kardiovaskulärer Ereignisse ausgewertet. Es wurden dabei Subgruppen nach der führenden Basismedikation gebildet. Es handelte sich dabei um den Einsatz der klassischen DMARDs MTX und Leflunomid und der Biologika Adalimumab, Etanercept, Rituximab und Tocilizumab.

In 50 und 48 Prozent der Fälle konnten der RF und anti-CCP als serologische Diagnostikparameter identifiziert werden. Auffallend blieb ein weitaus häufigerer Nachweis beider in den Biologika-Gruppen (40 bis 64 %) als in den DMARD-Gruppen (26 bis 38 %). Durchschnittlich betrug die Krankheitsdauer 7,2 Jahre, bis die untersuchte Medikation eingeleitet wurde, wobei das kürzeste Intervall in der MTX-Gruppe (2,7 Jahre) und die längsten Intervalle in der Tocilizumab- und Rituximab-Gruppe (10,4 und 11,5 Jahre) vorlagen. Im Mittel wurden die Patienten mit drei Medikamenten vorthesapiert. Darunter rangierte MTX an erster Stelle (73 %), gefolgt von Kortikosteroiden (55 %) und NSAR (37 %). Einen ebenso hohen Stellenwert nahmen Kortikosteroide und NSAR als Begleitmedikation mit einem Einsatz in 76 % und 51 % der Fälle ein. Alle sechs untersuchten Basistherapeutika konnten eine signifikante Senkung des DAS28 (durchschnittlicher Ausgangswert 4,67) um etwa einen Punkt nach 6 Monaten (3,65) und zum Beobachtungsende hin (3,78) erzielen. Diese Tendenz spiegelte sich in der Untersuchung der BSG (20,1; 13,1; 15,6 [mm/1h]) und des CRP-Spiegels (11,1; 5,7; 6,9 [mg/l]) zu den drei Zeitpunkten wider. Durchschnittlich konnten die Patienten über 3,9 Jahre beobachtet werden. Etwa die Hälfte (51 %) stand zum Beobachtungsende noch unter der untersuchten Therapie. Bei 17 Prozent führte ein Wirkungsverlust zum Abbruch der Therapie, in 12 % der Fälle stellten sich die Patienten nicht mehr in der UMG vor. Unerwünschte Arzneimittelreaktionen, Infektionen und Tumorbildung spielten als Abbruchgründe eine untergeordnete Rolle (2 bis 4 %). Bei 17 Personen (4 %) konnte eine Remission durch die Basistherapie erreicht werden.

Im Durchschnitt zeigte sich das untersuchte Kollektiv durch 2,6 Begleiterkrankungen belastet. Dabei führte die arterielle Hypertonie die Liste mit einem Vorkommen in der Hälfte der Fälle (50 %) an. Es folgten Nikotinabusus (34 %), rheumatologisch-orthopädische Operationen (29 %), andere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (28 %) und kardiovaskuläre Erkrankungen außer arterieller Hypertonie (25 %). Osteoporose, pulmonale Erkrankungen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Tumorerkrankungen rangierten zwischen 10 und 15 Prozent, Depressionen traten zu 5 Prozent auf. Eindeutige Unterschiede zwischen den Untergruppen ergaben sich für die arterielle Hypertonie (ETC 34 %; RTX 62 % und TOC 68 %), Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (MTX 16 % und LEF 18 %; RTX 38 % und TOC 44 %) und Tumorerkrankungen (MTX, ADA je 2 %; RTX 20 %). Lediglich 27 Personen (10 %) waren frei von Nebenerkrankungen, wobei davon die meisten in der Adalimumab-, MTX- und Etanercept-Gruppe (16 %, 14 %, 12 %) zu finden waren. Alle Patienten der Tocilizumab-Gruppe wiesen mindestens eine Komorbidität auf.

Es konnten im Mittel 2,1 kardiovaskuläre Risikofaktoren für jede Person identifiziert werden, wobei Männer (3,2) eine stärkere Risikobelastung als Frauen (1,7) aufwiesen. Das Alter (61 %) dominierte das Feld der nicht beeinflussbaren Faktoren. Im Bereich der beeinflussbaren Parameter setzten sich die arterielle Hypertonie (50 %), Nikotinkonsum (34 %) und Adipositas (29 %) von Diabetes mellitus (11 %) und Hypercholesterinämie (9 %) ab. Auf den systolischen Blutdruck sowie die Lipidspiegel (Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin) zeigte die Basistherapie keinen signifikanten Einfluss.

Alle drei berechneten Scores zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos stiegen im Verlauf. Der Framingham-Score stieg um 0,9 Punkte, wobei dieser Trend in der Tocilizumab-Gruppe am deutlichsten war (+ 4,0 Punkte). Der Anteil der am Anfang der Untersuchung im Hochrisikobereich befindlichen Personen (32 %) wuchs im Verlauf auf 40 Prozent an. Der PROCAM-Score zur Berechnung des Risikos für einen Myokardinfarkt nahm um 0,4 Punkte zu, ein signifikanter Zuwachs bestand hier in der Rituximab-Gruppe (+ 2,0 Punkte). Die Hochrisikogruppe erweiterte sich im Verlauf um ein Prozent (26 %), der Anteil der Personen mit mittlerem Risiko steigerte sich um vier Prozent (12 %). Das Schlaganfallrisiko nahm entsprechend dem PROCAM-Score um 0,5 Punkte

zu. Vier Prozent der Personen niedrigen Risikos stiegen in die Gruppen hohen Risikos auf (28 %).

Während des Beobachtungszeitraumes traten 13 kardiovaskuläre Ereignisse auf, acht davon entfielen auf einen Myokardinfarkt, fünf auf einen Schlaganfall. Die betroffenen Personen waren tendenziell älter, zeigten einen schwereren Krankheitsverlauf sowie ein ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil als die Personen ohne stattgehabtes Ereignis.

Insgesamt zeichnet die vorliegende Arbeit das Bild eines RA-Patienten, der nicht nur durch die rheumatische Grunderkrankung allein, sondern vor allem durch das vermehrte Auftreten von Komorbiditäten und kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung belastet ist. Die Analyse der rheumatologischen Parameter kann für alle sechs untersuchten Medikamente eine gute Wirksamkeit belegen. Kontär hierzu steht das Ergebnis der kardiovaskulären Risikokalkulation. Entsprechend den Ergebnissen vorbeschriebener Studien wäre durch die Eindämmung der rheumatischen Grunderkrankung ein optimiertes kardiovaskuläres Risikoprofil zu erwarten. Die vorliegende Arbeit kann diese Tendenz nicht belegen. Zu hinterfragen ist, ob die bisher gängigen Score-Systeme zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos bei RA-Patienten geeignet sind. Letztlich fließt in keines ein direktes Korrelat der Krankheitsaktivität ein. An dieser Stelle könnten weitere Untersuchungen anknüpfen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abourazzak FE, Soubai RB, Chellat H, El Mezouar I, Harzy T (2015): The use of rituximab in rheumatoid arthritis: about 55 patients. *Rev Med Brux* 36, 133–138
- Agca R, Heslinga SC, van Halm VP, Nurmohamed MT (2016): Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart* 102, 790–795
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F (2017): EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 76, 17–28
- Aho K, Kaipiainen-Seppänen O, Heliövaara M, Klaukka T (1998): Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin Arthritis Rheum* 27, 325–334
- Akhlaghi M, Kamali M, Dastsouz F, Sadeghi F, Amanat S (2016): Increased Waist-to-height Ratio May Contribute to Age-related Increase in Cardiovascular Risk Factors. *Int J Prev Med* 7, 68
- Akiyama M, Mawatari T, Nakashima Y, Miyahara H, Yamada H, Okazaki K, Fukushi J, Kondo M, Kishimoto J, Hashimura C (2015): Prevalence of dyslipidemia in Japanese patients with rheumatoid arthritis and effects of atorvastatin treatment. *Clin Rheumatol* 34, 1867–1875
- Alamanos Y, Drosos AA (2005): Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 4, 130–136
- Albrecht K (2014): Gender-spezifische Unterschiede der Komorbidität bei rheumatoider Arthritis. *Z Für Rheumatol* 73, 607–614
- Albrecht K, Richter A, Callhoff J, Huscher D, Schett G, Strangfeld A, Zink A (2016): Body mass index distribution in rheumatoid arthritis: a collaborative analysis from three large German rheumatoid arthritis databases. *Arthritis Res Ther* 18, 149
- Alcorn N, Saunders S, Madhok R (2009): Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf* 32, 1123–1134
- Aletaha D, Stamm T, Kapral T, Eberl G, Grisar J, Machold KP, Smolen JS (2003): Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis* 62, 944–951

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD (2010): 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 69, 1580–1588
- Aletaha D, Alasti F, Smolen JS (2013): Rituximab dissociates the tight link between disease activity and joint damage in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 72, 7–12
- American Diabetes Association (2003): Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 26, s28–s32
- An Y, Liu T, He D, Wu L, Li J, Liu Y, Bi L, Zhou B, Lin C, He L (2017): The usage of biological DMARDs and clinical remission of rheumatoid arthritis in China: a real-world large scale study. *Clin Rheumatol* 36, 35–43
- Anderson R, Meyer PW, Ally MM, Tikly M (2016): Smoking and Air Pollution as Pro-Inflammatory Triggers for the Development of Rheumatoid Arthritis. *Nicotine Tob Res* 18, 1556–1565
- Anderson RJ (1996): The orthopedic management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 9, 223–228
- Araki C, Hayashi N, Moriyama M, Morinobu S, Mukai M, Koshiba M, Kawano S, Kumagai S (2004): Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rinsho Byori* 52, 966–972
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS (1988): The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31, 315–324
- Arshad N, Ahmad NM, Saeed MA, Khan S, Batool S, Farman S (2016): Adherence to Methotrexate therapy in Rheumatoid Arthritis. *Pak J Med Sci* 32, 413–417
- Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, van Riel PL, Fransen J (2015a): Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 74, 668–674
- Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PL (2015b): The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 74, 998–1003
- Askling J, Forged CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S (2005): Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 64, 1421–1426

- Assmann G, Gotto AM Jr. (2004): HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 109, III8-14
- Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002): Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 105, 310–315
- Ateş A, Karaaslan Y, Aksaray S (2007): Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 26, 499–504
- Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL (1998): Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 81, 7B–12B
- Aviña-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D (2012): Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 71, 1524–1529
- Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H (2005): Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 165, 490–496
- Bacconnier L, Rincheval N, Flipo RM, Goupille P, Daures JP, Boulenger JP, Combe B (2015): Psychological distress over time in early rheumatoid arthritis: results from a longitudinal study in an early arthritis cohort. *Rheumatology (Oxford)* 54, 520–527
- Baerwald C, Kneitz C, Bach M, Licht M (2012): Extraartikuläre Manifestationen der rheumatoiden Arthritis. *Z Für Rheumatol* 71, 841–849
- Baillet A, Gossec L, Carmona L, de Wit M, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, Alison K, Toft M, Kouloumas M, Ferreira RJO (2016): Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 75, 965–973
- Beltrametti SP, Ianniello A, Ricci C (2016): Chronotherapy with low-dose modified-release prednisone for the management of rheumatoid arthritis: a review. *Ther Clin Risk Manag* 12, 1763–1776
- Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, Middelink LM, Bernasconi C, Borm ME, Lafeber FP, Jacobs JW (2015): Rapid and Sustained Remission in Early Rheumatoid Arthritis (RA) Treated to Target with Tocilizumab, Methotrexate, or their Combination: The U-Act-Early Strategy Study. *Ann Rheum Dis* 74, 77–78
- Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R (2001): Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 47, 1089–1093
- Bland JH (1974): Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *J Rheumatol* 1, 319–342
- Bland JH (1990): Rheumatoid subluxation of the cervical spine. *J Rheumatol* 17, 134–137

- Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Gölz S, Martin S (2012): Therapie des Typ-1-Diabetes. *Diabetol Stoffwechs* 7, 33–83
- Book C, Saxne T, Jacobsson LTH (2005): Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol* 32, 430–434
- Borazan NH, Furst DE: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics & Drugs Used in Gout. In: Katzung BG (Hrsg.): *Basic & clinical pharmacology. (A Lange medical book)*. 13. Auflage; McGraw-Hill Education, New York 2015, 618-641
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT (2006): The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 54, 26–37
- Brindle P, Jonathan E, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, Ebrahim S (2003): Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 327, 1267
- Brink M, Hansson M, Mathsson-Alm L, Wijayatunga P, Verheul MK, Trouw LA, Holmdahl R, Rönnelid J, Klareskog L, Rantapää-Dahlqvist S (2016): Rheumatoid factor isotypes in relation to antibodies against citrullinated peptides and carbamylated proteins before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 18, 43
- Buch MH (2010): Sequential use of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 22, 321–329
- Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, Ferraccioli G, Gottenberg JE, Isaacs J, Kvien TK (2011): Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70, 909–920
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung. 1. Auflage, Version 3; Berlin 2013
- Burkhardt H, Weisenseel P, Radtke MA, Krüger K (2016): Hautmalignome und immunmodulierende Antirheumatikatherapie. *Z Für Rheumatol* 75, 32–40
- Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, Rathmann SS, Fleischmann RM (2015): Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 74, 1037–1044

- Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A (2013): Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56, 656–660
- Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P (2004): Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation. *Respiration* 71, 301–326
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372, 2387–2397
- Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E, Becciolini A, Biggiero M, Benucci M, Li Gobbi F (2016): Tailored first-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 45, 519–532
- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group (2002): The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* 41, 88–95
- Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, Ward JR, Clegg DO (1987): Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Semin Arthritis Rheum* 16, 186–195
- Castanho VS, Oliveira LS, Pinheiro HP, Oliveira HC, de Faria EC (2001): Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population. *BMC Public Health* 1, 3
- CDAI Formular. <http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/CDAI%20Form.pdf>; Zugriff am 14.09.2016
- Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F (2005): Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 32, 2130–2135
- Chamarthi B, Williams GH, Ricchiuti V, Srikumar N, Hopkins PN, Luther JM, Jeunemaitre X, Thomas A (2011): Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens* 24, 1143–1148
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, Gabay C, van Riel PLCM, Nordström DC, Gomez-Reino J (2011): Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis* 70, 1575–1580
- Chiu YM, Lai MS, Lin HY, Lang HC, Lee LJ, Wang JD (2014): Disease activity affects all domains of quality of life in patients with rheumatoid arthritis and is modified by disease duration. *Clin Exp Rheumatol* 32, 898–903

- Cho SF, Wu WH, Yang YH, Chang CS (2015): Risk of second primary cancer in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma receiving rituximab-containing chemotherapy: a nationwide population-based study. *Anticancer Res* 35, 1809–1814
- Choy E, Aletaha D, Behrens F, Finckh A, Gomez-Reino J, Gottenberg JE, Schuch F, Rubbert-Roth A (2017): Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 56, 689–697
- Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S (1998): Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann Rheum Dis* 57, 315–318
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW (2006): Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 54, 2793–2806
- Conti F, Scrivo R, Spinelli FR, Truglia S, Magrini L, Di Franco M, Ceccarelli F, Valesini G (2009): Outcome in patients with rheumatoid arthritis switching TNF-alpha antagonists: a single center, observational study over an 8-year period. *Clin Exp Rheumatol* 27, 540–541
- Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Thorneau TM, Gabriel SE (2012): Usefulness of Risk Scores To Estimate the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Am J Cardiol* 110, 420–424
- Crowson CS, Thorneau TM, Davis JM 3rd, Roger VL, Matteson EL, Gabriel SE (2013): Brief report: accelerated aging influences cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 65, 2562–2566
- Cullen P (2000): Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol* 86, 943–949
- Cuppen BV, Jacobs JW, Ter Borg EJ, Marijnissen AC, Bijlsma JW, Lafeber FP, van Laar JM, all SRU investigators. (2017): Necessity of TNF-alpha inhibitor discontinuation in rheumatoid arthritis is predicted by smoking and number of previously used biological DMARDs. *Clin Exp Rheumatol* 35, 221–228
- Curtis JR, John A, Baser O (2012): Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res* 64, 1282–1291
- Curtis JR, Churchill M, Kivitz A, Samad A, Gauer L, Gervitz L, Koetse W, Melin J, Yazici Y (2015): A Randomized Trial Comparing Disease Activity Measures for the Assessment and Prediction of Response in Rheumatoid Arthritis Patients Initiating Certolizumab Pegol. *Arthritis Rheumatol* 67, 3104–3112

- Curtis JR, Xie F, Mackey D, Gerber N, Bharat A, Beukelman T, Saag KG, Chen L, Nowell B, Ginsberg S (2016): Patient's experience with subcutaneous and oral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 17, 405
- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB (2008): General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117, 743–753
- da Silva E, Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Matteson EL (2003): Declining use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? Results of a long-term, population-based assessment. *Arthritis Rheum* 49, 216–220
- Daïen CI, Morel J (2014): Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm* 2014, 386148
- Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, Wensley F, Higgins JPT, Lennon L, Eiriksdottir G (2008): Long-Term Interleukin-6 Levels and Subsequent Risk of Coronary Heart Disease: Two New Prospective Studies and a Systematic Review. *PLoS Med* 5, e78
- Danve AS, Kulkarni S (2017): Do Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors Improve the Glycemic Control in Patients with Rheumatoid Arthritis and Concomitant Diabetes Mellitus? *Am J Ther* 24, e347-e350
- del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A (2001): High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 44, 2737–2745
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: Pocket-Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom (ACS) 2005. <http://leitlinien.dgk.org/2005/pocket-leitlinie-akutes-koronarsyndrom-acs-2005/>; Zugriff am 28.09.2016
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. Börm Bruckmeier, Grünwald 2013
- DGFF. <http://www.lipid-liga.de/fuer-aerzte/empfehlungen>; Zugriff am 21.09.2016
- Dickens C, Creed F (2001): The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 40, 1327–1330
- Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE (2002): Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 46, 625–631
- Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR (2004): Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 16, 246–253

- Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Amital H, Navarro-Sarabia F, Hou A (2013): Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 72, 43–50
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P (2014): Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 73, 62–68
- Dreyer L, Mellekjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, Hansen TH, Jensen DV, Linde L, Lindegaard HM (2013): Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis* 72, 79–82
- Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A, Swiss Clinical Quality Management Physicians (2009): Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 61, 560–568
- Dubucquoi S, Solau-Gervais E, Lefranc D, Marguerie L, Sibilia J, Goetz J, Dutoit V, Fauchais AL, Hachulla E, Flipo RM, Prin L (2004): Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 63, 415–419
- Dulai R, Perry M, Twycross-Lewis R, Morrissey D, Atzeni F, Greenwald S (2012): The effect of tumor necrosis factor- α antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum* 42, 1–8
- DVO-Leitlinie Glukokortikoidinduzierte Osteoporose 2006.
http://www.osteoporosezentrum-hamburg.de/formular/glukokortikoid_steoporose_leitlinie_lang.pdf;
 Zugriff am 06.12.2016
- DVO-Leitlinie Osteoporose 2014.
<http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kurzfassung%20und%20Langfassung%20Version%201a%2012%2001%202016.pdf>;
 Zugriff am 06.12.2016
- Edwards JC, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T (2004): Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 350, 2572–2581
- Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VMM, Barile-Fabris L, Moots RJ, Ostor A, Andrianakos A (2015): Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 74, 979–984

- Engelmann R, Müller-Hilke B (2009): Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene in Klinik und Forschung. *Z Für Rheumatol* 68, 485–490
- Fassbender HG: Normal and pathological synovial tissue with emphasis on rheumatoid arthritis. In: Cohen AS, Bennett JC (Hrsg.): *Rheumatology and Immunology*. 2. Auflage; Grüne & Stratton, Orlando 1986, 36-42
- Fehr K: Rheumatoide Arthritis: Klinik und Diagnose. In: Miehle W, Fehr K, Schattenkirchner M, Tillmann K (Hrsg.): *Rheumatologie in Praxis und Klinik*. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2000, 475-532
- Feist E, Egerer K, Burmester GR (2007): Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden Arthritis. *Z Für Rheumatol* 66, 212–218
- Fevang BT, Lie SA, Havelin LI, Engesæter LB, Furnes O (2007): Reduction in orthopedic surgery among patients with chronic inflammatory joint disease in Norway, 1994–2004. *Arthritis Care Res* 57, 529–532
- FFbH Formular. http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Kriterien/PDFs/01-ra-07.pdf; Zugriff am 14.09.2016
- Fiehn C (2009): Methotrexat in der Rheumatologie. *Z Für Rheumatol* 68, 747–757
- Filippini M, Bazzani C, Favalli EG, Marchesoni A, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Pallavicini FB, Caporali R, Gorla R (2010): Efficacy and Safety of Anti-Tumour Necrosis Factor in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Study. *Clin Rev Allergy Immunol* 38, 90–96
- Finckh A, Dehler S, Gabay C (2009): The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 68, 33–39
- Firestein GS (1996): Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum* 39, 1781–1790
- Framingham 10-year-risk. <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php#>; Zugriff am 22.09.2016
- Frank RG, Beck NC, Parker JC, Kashani JH, Elliott TR, Haut AE, Smith E, Atwood C, Brownlee-Duffeck M, Kay DR (1988): Depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 15, 920–925
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR (1980): Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 23, 137–145
- Funahashi K, Koyano S, Miura T, Hagiwara T, Okuda K, Matsubara T (2009): Efficacy of tocilizumab and evaluation of clinical remission as determined by CDAI and MMP-3 level. *Mod Rheumatol* 19, 507–512

- Furst D, Breedveld F, Kalden J, Smolen J, Burmester G, Bijlsma J, Dougados M, Emery P, Keystone E, Klareskog L (2005): Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis* 64, iv2-iv14
- Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman M, Musselman D, Agarwal S, Green J (2013): Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 381, 1541–1550
- Gaffo AL, Alarcón GS (2008): Methotrexate is not associated with progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 168, 1927–1928
- Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ (2009): Etanercept improves inflammation-associated arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 48, 1418–1423
- Galindo-Rodriguez G, Aviña-Zubieta JA, Russell AS, Suarez-Almazor ME (1999): Disappointing longterm results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study. *J Rheumatol* 26, 2337–2343
- García-Gómez C, Nolla JM, Valverde J, Narváez J, Corbella E, Pintó X (2008): High HDL-cholesterol in women with rheumatoid arthritis on low-dose glucocorticoid therapy. *Eur J Clin Invest* 38, 686–692
- Garip Y, Eser F, Bodur H (2016): Comorbidities in Turkish patients with rheumatoid arthritis: association with the health-related quality of life in terms of disease activity, functional and radiological status, severity of pain, and social and emotional functioning. *Acta Reumatol Port* 41, 344-349
- Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, Scholte-Voshaar M, van Riel P, Gossec L (2010): Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69, 1004–1009
- Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewé R, Buch MH, Smolen JS, Gossec L (2014): Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 73, 510–515
- Geisler T, Bhatt DL, Flather MD: Acute coronary syndromes (ST elevation and non-ST elevation). In: Flather MD, Bhatt DL, Geisler T (Hrsg.): *Cardiovascular clinical trials: putting the evidence into practice*. Wiley-Blackwell, Chichester 2013, 86–116

- Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, Hohlfeld JM, Welte T (2008): Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *DMW - Dtsch med Wochenschr* 133, 2609–2614
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2007): Arzneimittel-Richtlinie / Anlage 4 (Therapiehinweis zu Leflunomid). *BAnz Nr. 238*, 8 316
- Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot AM, Kyburz D, Gabay C, Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis (2007): Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 57, 679–685
- Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, Drosos AA (2006): Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment—a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 8, R82
- Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL (2014): Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis during long-term methotrexate therapy. *Ter Arkh* 86, 26–31
- Gibas-Dorna M, Nowak D, Piatek J, Pupek-Musialik D, Krauss H, Kopczynski P (2015): Plasma ghrelin and interleukin-6 levels correlate with body mass index and arterial blood pressure in males with essential hypertension. *J Physiol Pharmacol* 66, 367–372
- Gispén JG, Alarcón GS, Johnson JJ, Acton RT, Barger BO, Koopman WJ (1987): Toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 14, 74–79
- Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Doumas M, Petidis K, Aslanidis S, Stella D (2012): Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Rheumatol* 18, 422–430
- Gleixner C, Müller M, Wirth S-B: *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis 2011/12: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen*. 8. Auflage; Med. Verl.- und Informationsdienste, Breisach am Rhein 2011
- González-Gay MA, González-Juanatey C (2016): Cardiovascular risk factor assessment: still an unmet need in chronic inflammatory diseases. *Heart* 102, 1937–1939
- González-Gay MA, González-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Llorca J (2010): Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann N Y Acad Sci* 1193, 153–159

- Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56, 650–655
- Gotzsche PC, Johansen HK (2002): Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev CD000189
- Gouda EA, Aboulata AA, Elharoun AS, Tawfik AH, Hossney A, Reda AM, Desoky KM (2007): Interleukin-18 expression in rheumatoid arthritis synovial tissue and its relation to disease activity. Egypt J Immunol 14, 1–10
- Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD (1998): Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. Circulation 97, 946–952
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ (1987): The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 30, 1205–1213
- Gudu T, Mazilu D, Peltea A, Opris D, Ionescu R (2014): Can rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients decrease cardiovascular risk? Ann Rheum Dis 73, A37
- Hahn E, Fleegler E (2013): The Rheumatoid Hand. Eplasty 13, ic27
- Hammer M, Heilig B, Kellner H, Krüger K, Wendler J, Nüßlein H, Fiehn C, van Vollenhoven R: Die Sicherheit von Tocilizumab (TCZ) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA): Auswertung der Langzeit-Extensionsstudien nach einer medianen Behandlungsdauer von 2,6 Jahren. In: Abstractband zum 38. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh), Berlin 2010, RA2.18
- Harris HE, Tweedie F, White M, Samson K (2016): How to Motivate Patients with Rheumatoid Arthritis to Quit Smoking. J Rheumatol 43, 691–698
- Hartung K, Seelig H-P (2007): Labordiagnostik der systemischen Autoimmunerkrankungen. Z Für Rheumatol 66, 225–238
- Hayashi N, Nishimura K, Morinobu A, Kumagai S (2007): New diagnostic and evaluative tests for rheumatoid arthritis. Rinsho Byori 55, 388–396
- Heberlein I, Demary W, Bloching H, Braun J, Buttgerit F, Dreher R, Kuhn C, Lange U, Pollähne W, Zink A (2011): Medikamentöse Osteoporoseprophylaxe und -therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (ORA-Studie). Z Für Rheumatol 70, 793–802

- Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C (2013): Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56, 668–677
- Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U (2003): Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. Eur Heart J 24, 937–945
- Herold G: Innere Medizin. Gerd Herold (Verlag), Köln 2015
- Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P, Berger K (2010): Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. Aktuelle Neurol 37, 333–340
- Hirabayashi Y, Ishii T, Harigae H (2010): Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. Rheumatol Int 30, 1041–1048
- History of the Framingham Heart Study.
<https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>;
Zugriff am 22.09.2016
- Hoes JN, Bultink IE, Lems WF (2015): Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. Expert Opin Pharmacother 16, 559–571
- Hokanson JE, Austin MA (1996): Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 3, 213–219
- Hörmann A, von Scheidt W (2006): Herzinfarkt und koronare Sterblichkeit in Süddeutschland. Dtsch Arztebl 103, A 616-22
- Horsten NC, Ursum J, Roorda LD, van Schaardenburg D, Dekker J, Hoeksma AF (2010): Prevalence of hand symptoms, impairments and activity limitations in rheumatoid arthritis in relation to disease duration. J Rehabil Med 42, 916–921
- Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T (2014): Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev CD000031
- Huscher D, Sengler C, Gromnica-Ihle E, Bischoff S, Eidner T, Ochs W, Richter J, Zink A (2013): Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: a matched-pairs analysis taking age and disease duration into account. Clin Exp Rheumatol 31, 256–262

- Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ, British Society for Rheumatology Biologics Register (2007): Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 56, 13–20
- Iannone F, Carlino G, Marchesoni A, Sarzi-Puttini P, Gorla R, Lapadula G (2016): Early clinical response predicts low disease activity at one year in rheumatoid arthritis patients on treatment with certolizumab in real-life settings. An appraisal of the Italian registry GISEA. *Joint Bone Spine* 83, 721–725
- Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N (2012): Prevalence of overweight in Moroccan patients with rheumatoid arthritis and its relationships with disease features. *Clin Rheumatol* 31, 479–482
- Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Guo Y, Chung C, Peasey A (2012): The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 379, 1214–1224
- Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Nakasone A, Takagi N (2017): Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol* 27, 217–226
- Ito S, Ogishima H, Kondo Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Sumida T (2014): Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. *Mod Rheumatol* 24, 52–59
- Jamshidi AR, Banihashemi AT, Paragomi P, Hasanzadeh M, Barghamdi M, Ghoroghi S (2016): Anxiety and depression in rheumatoid arthritis: an epidemiologic survey and investigation of clinical correlates in Iranian population. *Rheumatol Int* 36, 1119–1125
- Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA (2002): Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated Peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 29, 2074–2076
- Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA (2003): The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 30, 1691–1695
- Jiang P, Li H, Li X (2015): Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 33, 115–121

- Johnson AG, Nguyen TV, Day RO (1994): Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 121, 289–300
- Jones G, Wallace T, McIntosh MJ, Brockwell L, Gómez-Reino JJ, Sebba A (2017): Five-year Efficacy and Safety of Tocilizumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Were Methotrexate- and Biologic-naive or Free of Methotrexate for 6 Months: the AMBITION Study. *J Rheumatol* 44, 142–146
- Jones PB, White DH (2010): Reappraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol* 2, 53–71
- Joseph RM, Movahedi M, Dixon WG, Symmons DP (2016): Smoking-Related Mortality in Patients With Early Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Arthritis Care Res* 68, 1598–1606
- Kapetanovic MC, Lindqvist E, Saxne T, Eberhardt K (2008): Orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis over 20 years: prevalence and predictive factors of large joint replacement. *Ann Rheum Dis* 67, 1412–1416
- Kapoor S (2007): Interleukin-6 Antagonists for the Management of Hypertension. *Hypertension* 49, e18
- Karow T, Lang-Roth R: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis* 2015. 23. Auflage; Karow (Verlag), Pulheim 2014
- Katz PP, Yelin EH (1993): Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 20, 790–796
- Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Ueki Y, Migita K (2011): Disease activity score 28 may overestimate the remission induction of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: comparison with the remission by the clinical disease activity index. *Mod Rheumatol* 21, 365–369
- Kay J, Morgacheva O, Messing SP, Kremer JM, Greenberg JD, Reed GW, Gravalles EM, Furst DE (2014): Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther* 16, R40
- Kayagaki N, Kawasaki A, Ebata T, Ohmoto H, Ikeda S, Inoue S, Yoshino K, Okumura K, Yagita H (1995): Metalloproteinase-mediated release of human Fas ligand. *J Exp Med* 182, 1777–1783
- Kellner H, Bornholdt K, Hein G (2010): Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis—results of a prospective non-interventional study. *Clin Rheumatol* 29, 913–920

- Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA, Seres I, Paragh G, Kardos Z, Baráth Z, Tamási L, Soltész P, Szekanecz Z (2014): Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 10, 691–696
- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J (2009): Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 68, 789–796
- Kievit W, van Hulst L, van Riel P, Fraenkel L (2010): Factors that influence rheumatologists' decisions to escalate care in rheumatoid arthritis: results from a choice-based conjoint analysis. *Arthritis Care Res* 62, 842–847
- Kievit W, Fransen J, de Waal Malefijt MC, den Broeder AA, van Riel PL (2013): Treatment changes and improved outcomes in RA: an overview of a large inception cohort from 1989 to 2009. *Rheumatology (Oxford)* 52, 1500–1508
- Kihara M, Davies R, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL, Register on behalf of the BS for RB (2017): Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 36, 241–250
- Kirwan JR (1995): The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 333, 142–146
- Kivitz A, Wallace T, Olech E, Borofsky M, Devenport J, Pei J, Michalska M (2016): Long-Term Safety and Efficacy of Subcutaneously Administered Tocilizumab for Adult Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Phase 3b Long-term Extension Study. *Rheumatol Ther* 3, 291–304
- Kjeldsen SE, Reims HM, Fagard R, Mancia G: Hypertension. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW (Hrsg.): *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Blackwell Pub, Malden, Mass. 2006, 271–299
- Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Huizinga TJ, Goekoop-Ruiterman YP, Hulsmans HM, van Krugten MV, Speyer I, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, Huizinga TW (2010): Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis* 69, 1342–1345
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L (2004): Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 363, 675–681

Klassifikationskriterien RA. <http://dgrh.de/klassifikationskrite.html>;
Zugriff am 14.09.2016

- Kleyer A, Krieter M, Oliveira I, Faustini F, Simon D, Kaemmerer N, Cavalcante A, Tabosa T, Rech J, Hueber A (2016): High prevalence of tenosynovial inflammation before onset of rheumatoid arthritis and its link to progression to RA—A combined MRI/CT study. *Semin Arthritis Rheum* 46, 143-150
- Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, Hall IR, Blake DR (2003): Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62, 414-418
- Kojima T, Takahashi N, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H (2016): Predictive factors for achieving low disease activity at 52 weeks after switching from tumor necrosis factor inhibitors to abatacept: results from a multicenter observational cohort study of Japanese patients. *Clin Rheumatol* 35, 219-225
- Kremer JM (2004): Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 50, 1370-1382
- Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, Luggen ME, Keystone E, Weisman MH, Bensen WM (2002): Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 137, 726-733
- Krishnan E, Häkkinen A, Sokka T, Hannonen P (2005): Impact of age and comorbidities on the criteria for remission and response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 64, 1350-1352
- Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, van de Putte LB, van Rijswijk MH, van Venrooij WJ, van Riel PL (2000): The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43, 1831-1835
- Krug K (2015): Aktueller Deutscher Herzbericht 2014 – Erfolgreiche Herzmedizin: Herzinfarktsterblichkeit stark gesunken – kardiologische Versorgung auf hohem Niveau. Pressetext DGK 01/2015
- Kung M, Störk S, Angermann CE (2005): Kardiovaskuläre Komorbidität bei rheumatoider Arthritis. *Herz Kardiovaskuläre Erkrank* 30, 512-521
- Kvien TK, Greenwald M, Peloso PM, Wang H, Mehta A, Gammaitoni A (2015): Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying antirheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib. *BMC Musculoskelet Disord* 16, 26

- Laakso M (2001): Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 249, 225–235
- Lacativa PG, Farias ML (2010): Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54, 123–132
- Langer H, Missler-Karger B, Hein R, Karger T, Fasse S, Ditrich O (2007): Komorbiditäten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis – eine Datenerhebung in fünf rheumatologischen Schwerpunktpraxen. *Z Für Rheumatol Suppl.* 1, T04.31, 87
- Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ (2011): The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 13, 211
- Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Rosales Z, Gomez A, Lamas JR, Pato E, Jover JA, Abasolo L (2016): Long-term drug survival of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Scand J Rheumatol* 45, 456–460
- Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells GA (2013): Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* CD004525
- Lévy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T (2008): Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 26, 673–679
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration (2002): Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360, 1903–1913
- Liao KP, Solomon DH (2013): Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 52, 45–52
- Liou TH, Huang SW, Lin JW, Chang YS, Wu CW, Lin HW (2014): Risk of stroke in patients with rheumatism: a nationwide longitudinal population-based study. *Sci Rep* 4, 5110
- López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C, Corrales A, Ferraz-Amaro I, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Rodríguez-Rodríguez L, Blanco R, Llorca J (2016): Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun Rev* 15, 1013–1030
- Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME (2014): Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* CD000957
- Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME (2015): Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD007356

- Louie GH, Ward MM (2010): Changes in the rates of joint surgery among patients with rheumatoid arthritis in California, 1983-2007. *Ann Rheum Dis* 69, 868–871
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J (2006): Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 54, 2817–2829
- Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, Harish S, Furlong A, McEniery CM, Brown J (2006): Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 114, 1185–1192
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A (2013): 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension(ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34, 2159–2219
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE (2005): Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 52, 722–732
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, O’Fallon WM, Gabriel SE (2006): Patient, disease, and therapy-related factors that influence discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs: a population-based incidence cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 33, 248–255
- Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Favalli EG (2009): TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci* 1173, 837–846
- Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, Walsh C, Lawson R, Reynolds A, Emery P (2011a): Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 70, 1895–1904
- Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B (2011b): Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 50, 222–229
- Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, Baumgartner SW (2011): Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol* 38, 1273–1281
- Marks JB, Raskin P (2000): Cardiovascular risk in diabetes: A brief review. *J Diabetes Complications* 14, 108–115

- Marques WV, Cruz VA, Rego J, da Silva NA (2016): The impact of comorbidities on the physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 56, 14–21
- Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S (2006): Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 33, 2390–2397
- Matteson EL, Cohen MD, Conn DL: Rheumatoid arthritis: clinical features – systemic involvement. In: Klippel JH, Dieppe PA (Hrsg.): *Rheumatology*. Mosby, St. Louis 1994, 5.1-8
- Mazzantini M, Talarico R, Doveri M, Consensi A, Cazzato M, Bazzichi L, Bombardieri S (2010): Incident comorbidity among patients with rheumatoid arthritis treated or not with low-dose glucocorticoids: a retrospective study. *J Rheumatol* 37, 2232–2236
- McGuire TR, Brusnahan SK, Bilek LD, Jackson JD, Kessinger MA, Berger AM, Garvin KL, O’Kane BJ, Tuljapurkar SR, Sharp JG (2011): Inflammation associated with obesity: relationship with blood and bone marrow endothelial cells. *Obesity (Silver Spring)* 19, 2130–2136
- McInnes IB, Schett G (2011): The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 365, 2205–2219
- McQueen F, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan P, McLean L (1998): Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 57, 350–356
- McWilliams DF, Walsh DA (2016): Factors predicting pain and early discontinuation of tumour necrosis factor- α -inhibitors in people with rheumatoid arthritis: results from the British society for rheumatology biologics register. *BMC Musculoskeletal Disord* 17, 337
- Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S, Gerhold K, Richter A, Listing J, Strangfeld A (2016): Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 18, 183
- Menotti A, Puddu PE, Lanti M (2000): Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 21, 365–370
- Mercer LK, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) Control Centre Consortium (2013): Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology (Oxford)* 52, 91–98

- Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Davies R, Low AL, Dixon WG, Watson KD, BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP, Hyrich KL (2017): Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 76, 497-503
- Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ, Treharne GJ, Panoulas VF, Douglas KM, Koutedakis Y, Kitas GD (2008): Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 47, 239–248
- Mihara M, Ohsugi Y, Kishimoto (2011): Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for treatment of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol* 3, 19-29
- Movahedi M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, Ray DW, Michaud K, Pedro S, Dixon WG (2016): Risk of Incident Diabetes Mellitus Associated With the Dosage and Duration of Oral Glucocorticoid Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 68, 1089–1098
- Müller-Ladner U: Rheumatoide Arthritis. In: Aicher WK, Ganten D (Hrsg.): *Molekularmedizinische Grundlagen von rheumatischen Erkrankungen*. Springer, Berlin 2003, 255-289
- Myasoedova E, Gabriel SE, Green AB, Matteson EL, Crowson CS (2013): Impact of statin use on lipid levels in statin-naïve patients with rheumatoid arthritis versus non-rheumatoid arthritis subjects: results from a population-based study. *Arthritis Care Res* 65, 1592–1599
- Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, Crowson CS (2016): The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 75, 560–565
- Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, Worthy G, Landewé R, Smolen JS, Emery P (2010): Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 69, 976–986
- Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, Vassallo R, Gabriel SE, Matteson EL, Bongartz T (2013): Incidence and Mortality of Obstructive Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res* 65, 1243–1250
- Navarro Coy NC, Brown S, Bosworth A, Davies CT, Emery P, Everett CC, Fernandez C, Gray JC, Hartley S, Hulme C (2014): The „Switch“ study protocol: a randomised-controlled trial of switching to an alternative tumour-necrosis factor (TNF)-inhibitor drug or abatacept or rituximab in patients with rheumatoid arthritis who have failed an initial TNF-inhibitor drug. *BMC Musculoskelet Disord* 15, 452

- Navarro-Millán I, Singh JA, Curtis JR (2012): Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clin Ther* 34, 788–802.e3
- Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A (2013): A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)* 52, 99–110
- Nurmohamed M, Bao Y, Signorovitch J, Trahey A, Mulani P, Furst DE (2015): Longer durations of antitumour necrosis factor treatment are associated with reduced risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open* 1, e000080
- Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL (2009): Tocilizumab. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 69, 609–632
- Ono K, Ohashi S, Tanaka S (2013): Secondary osteoporosis or secondary contributors to bone loss in fracture. Therapeutic intervention of rheumatoid arthritis bone loss. *Clin Calcium* 23, 1345–1352
- Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, Avery M, Wolfe F, Michaud K (2017): Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76, 848-854
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakoulia M, Chrysohoou C, Stefanadis C (2005): The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis* 183, 308–315
- Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH, Song CH, Lee J (1999): Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 26, 1701–1704
- Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, Kim DK, Lee SK (2002): Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med* 113, 188–193
- Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M (2006): Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol* 33, 1069–1074
- Perk J, Rosengren A, Dallongeville J: Prevention of Cardiovascular Disease: Risk Factor Detection and Modification. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW (Hrsg.): *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Blackwell Pub, Malden, Mass. 2006, 243–270
- Perk J, Backer GD, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 33, 1635–1701

- Peter H-H, Riede U-N: Entzündungspathologie. In: Riede U-N, Werner M, Schäfer H-E (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie. 5. Auflage; Thieme, Stuttgart 2004, 198-235
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S (2010): EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 69, 325–331
- Pincus T, Callahan LF (1993): Variability in individual responses of 532 patients with rheumatoid arthritis to first-line and second-line drugs. *Agents Actions Suppl* 44, 67–75
- Pincus T, Cutolo M (2015): Clinical trials documenting the efficacy of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation* 22, 46–50
- Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS (2003): Methotrexate as the „anchor drug“ for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 21, S179-185
- Pollard LC, Ibrahim F, Choy EH, Scott DL (2012): Pain thresholds in rheumatoid arthritis: the effect of tender point counts and disease duration. *J Rheumatol* 39, 28–31
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT (1993): A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 153, 477–484
- Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, Munro R, McLaren J, McRorie E, Packham J (2016): Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet* 388, 239–247
- Prajs K (2007): The quality of life of patients who suffer from rheumatoid arthritis in reference to their physical fitness and mental state. [Article in Polish] *Ann Acad Med Stetin* 53, 72–82
- Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van De Putte LB, van Riel PL (1995): Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38, 44–48
- PROCAM-Studie. <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/>;
Zugriff am 22.09.2016
- PROCAM-Tests. <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>;
Zugriff am 22.09.2016

- Provan SA, Berg IJ, Hammer HB, Mathiessen A, Kvien TK, Semb AG (2015): The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab. *PloS One* 10, e0130709
- Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL, Stogiannis D, Rahman A, Smeeth L, Hemingway H (2016): Rheumatoid Arthritis and Incidence of Twelve Initial Presentations of Cardiovascular Disease: A Population Record-Linkage Cohort Study in England. *PloS One* 11, e0151245
- Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, Cimmino M, Morassi P, Masolini P, Pellerito R (2009): Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 48, 1557–1559
- Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J (2016): Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *The BMJ* 352, i262
- Radovits BJ, Fransen J, Eijsbouts A, van Riel PL, Laan RF (2009): Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 48, 906–910
- Ranganath VK, Khanna D, Paulus HE (2006): ACR remission criteria and response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 24, S-14-21
- Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, Woodworth T, Khanna D, Hahn T, Sarkisian C, Kremer JM, Furst DE, Paulus HE (2013): Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 52, 1809–1817
- Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ (2003): Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48, 2741–2749
- Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM, Sattar N, Lee JS (2015): An Evaluation of Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events During Tocilizumab Therapy. *Arthritis Rheumatol* 67, 372–380
- Redlich K, Smolen JS (2012): Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov* 11, 234–250
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH (2000): Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101, 1767–1772

- Riise T, Jacobsen BK, Gran JT (2000): Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol* 27, 1386–1389
- Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E (2001): Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 20, 123–127
- Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W: Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Hacke W (Hrsg.): *Neurologie*. 14., überarbeitete Auflage; Springer, Berlin 2016, 181–240
- Robert Koch-Institut (Hrsg.): *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis*. RKI, Berlin 2015
- Roth SH (2002): A New Role for Opioids in the Treatment of Arthritis. *Drugs* 62, 255–263
- Roubille C, Haraoui B (2014): Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 43, 613–626
- Rubbert-Roth A, Burmester G-R, Dörner T, Gause A, Kommission Pharmakotherapie der DGRh.
http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Therapie-Empfehlungen/rituximab_2013_final.pdf; Zugriff am 06.09.2016
- S1-Leitlinie: Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012.
http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Leitlinien/2012/leitlinie_s1___medikamentoese_therapie_ra.pdf; Zugriff am 31.08.2016
- Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y (2012): Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis* 71, 1820–1826
- Sakthiswary R, Singh R (2017): Has the median nerve involvement in rheumatoid arthritis been overemphasised? *Rev Bras Reumatol* 57, 122-128
- Salliot C, van der Heijde D (2009): Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 68, 1100–1104
- Sandoo A, Panoulas VF, Toms TE, Smith JP, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Gasparyan AY, Carroll D, Veldhuijzen van Zanten JJ, Kitis GD (2011): Anti-TNF α therapy may lead to blood pressure reductions through improved endothelium-dependent microvascular function in patients with rheumatoid arthritis. *J Hum Hypertens* 25, 699–702

- Sattar N, Murray HM, Welsh P, Blauw GJ, Buckley BM, Cobbe S, de Craen AJ, Lowe GD, Jukema JW, Macfarlane PW (2009): Are Markers of Inflammation More Strongly Associated with Risk for Fatal Than for Nonfatal Vascular Events? *PLoS Med* 6, e1000099
- Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A, Busch MA (2013): Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56, 661–667
- Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ (1998): Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 101, 273–281
- Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H (2000): Expression of Angiotensin II and Interleukin 6 in Human Coronary Atherosclerotic Plaques. *Circulation* 101, 1372–1378
- Schiff MH, Yu EB, Weinblatt ME, Moreland LW, Genovese MC, White B, Singh A, Chon Y, Woolley JM (2006): Long-term experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly and younger patients: patient-reported outcomes from multiple controlled and open-label extension studies. *Drugs Aging* 23, 167–178
- Schneider CA: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. In: Erdmann E (Hrsg.): *Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 8. Auflage; Springer, Berlin 2011, 1–12
- Schneider M: Rheumatoide Arthritis. In: Hettenkofer H-J, Schneider M, Braun J, Acar H (Hrsg.): *Rheumatologie: Diagnostik - Klinik - Therapie*. 6. Auflage; Thieme, Stuttgart 2015, 134-158
- Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H, Kunz R, Krüger K, Mau W, et al.: *Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis*. 3. Auflage; SpringerMedizin, Berlin 2011
- Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ (1987): Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1, 1108–1111
- SDAI Formular. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/SDAI%20Form.pdf>; Zugriff am 14.09.2016
- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W, Atherosclerosis Risk in Communities Study Group (2001): Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 104, 1108–1113

- Sheehy C, Murphy E, Barry M (2006): Depression in rheumatoid arthritis - underscoring the problem. *Rheumatology* 45, 1325–1327
- Shen TC, Lin CL, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, Shih CM, Hsu WH, Sung FC (2014): Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *QJM* 107, 537–543
- Showman O, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Sherer Y, Orbach H, Gerli R, Shoenfeld Y (2005): The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 12, 197–202
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G (2004): Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000146
- Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DP, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) Control Centre Consortium (2016): The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 55, 2033–2039
- Smolen JS, Aletaha D (2011): Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum* 63, 43–52
- Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P (2007): Stable occurrence of knee and hip total joint replacement in Central Finland between 1986 and 2003: an indication of improved long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66, 341–344
- Sokka T, Häkkinen A, Kautiainen H, Maillefert JF, Toloza S, Mørk Hansen T, Calvo-Alen J, Oding R, Liveborn M, Huisman M (2008): Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Rheum* 59, 42–50
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC (2003): Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 107, 1303–1307
- Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S (2011): Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 305, 2525–2531
- Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S, Bizaki A, Kritikos H, Boumpas DT (2006): Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol* 33, 2440–2446

- Stastny P (1978): Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 298, 869–871
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Gesundheitswesen - Fragen zur Gesundheit - Rauchgewohnheiten der Bevölkerung. Mikrozensus 2013. Destatis, Wiesbaden 2014
- Steiner G, Smolen J (2002): Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res Ther* 4, S1
- Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L, EIRA study group (2003): Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 62, 835–841
- Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, Listing J, Zink A (2009a): Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 68, 1856–1862
- Strangfeld A, Gäwert L, Busmann A, Gräßler A, Wilden E, Listing J, Zink A (2009b): Therapie mit Biologika bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT. *Akt Rheumatol* 34, 291–298
- Svendsen AJ, Junker P, Houen G, Kyvik KO, Nielsen C, Skytthe A, Holst R (2017): Incidence of chronic persistent rheumatoid arthritis and the impact of smoking: a historical twin cohort study. *Arthritis Care Res* 69, 616–624
- Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, Scott D, Silman A (2002): The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* 41, 793–800
- Takahashi N, Kojima T, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H (2015): Use of a 12-week observational period for predicting low disease activity at 52 weeks in RA patients treated with abatacept: a retrospective observational study based on data from a Japanese multicentre registry study. *Rheumatology (Oxford)* 54, 854–859
- Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T (2015): Prediction of clinical response after 1 year of infliximab therapy in rheumatoid arthritis based on disease activity at 3 months: posthoc analysis of the RISING study. *J Rheumatol* 42, 599–607
- Tanaka T, Ogata A, Narazaki M (2010): Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 6, 843–854
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S (2013): Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD004816

- Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jørgensen T (2002): A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 31, 817–822
- Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L (2004): Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 63, 952–955
- Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J (2007): Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66, 59–64
- Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A (2006): Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 65, 1226–1229
- van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ (2002): Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 4, 87–93
- van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, Wolterbeek R, Bruijn JA, Jayne DR, Bajema IM, Rahmattulla C (2017): Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 76, 1064-1069
- van den Berg MH, de Boer IG, le Cessie S, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP (2007): Are patients with rheumatoid arthritis less physically active than the general population? *J Clin Rheumatol* 13, 181–186
- van den Hoek J, Roorda LD, Boshuizen HC, van Hees J, Rupp I, Tjhuis GJ, Dekker J, van den Bos GA (2013): Long-Term Physical Functioning and Its Association With Somatic Comorbidity and Comorbid Depression in Patients With Established Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study. *Arthritis Care Res* 65, 1157–1165
- van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW (2002): Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 136, 1–12
- van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL (1998): Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 41, 1845–1850
- van Onna M, Boonen A (2016): The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet Disord* 17, 184
- van Riel PL, van Gestel AM (2000): Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 59, i28–i31

- van Steenbergen HW, Tsonaka R, Huizinga TW, Boonen A, van der Helm-van Mil AH (2015): Fatigue in rheumatoid arthritis; a persistent problem: a large longitudinal study. *RMD Open* 1, e000041
- Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, Ruzickova S (2003): Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62, 427–430
- Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR (1994): Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 5, 525–532
- Wållberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapää-Dahlqvist S (1999): Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 26, 2562–2571
- Wållberg-Jonsson S, Caidahl K, Klintland N, Nyberg G, Rantapää-Dahlqvist S (2008): Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 37, 1–5
- Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU (2011): Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res* 63, 512–521
- Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Gibofsky A, Perruquet JL, Luetkemeyer J, Paulus HE, Xia HA, Leff JA, RADIUS Investigators (2006): Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry. *Curr Med Res Opin* 22, 185–198
- Weiss RJ, Stark A, Wick MC, Ehlin A, Palmblad K, Wretenberg P (2006): Orthopaedic surgery of the lower limbs in 49,802 rheumatoid arthritis patients: results from the Swedish National Inpatient Registry during 1987 to 2001. *Ann Rheum Dis* 65, 335–341
- Weiss RJ, Ehlin A, Montgomery SM, Wick MC, Stark A, Wretenberg P (2008): Decrease of RA-related orthopaedic surgery of the upper limbs between 1998 and 2004: data from 54,579 Swedish RA inpatients. *Rheumatology (Oxford)* 47, 491–494
- Welsh P, Tuckwell K, McInnes IB, Sattar N (2016): Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 254, 167–171
- Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ, Adams K, Englbrecht M, Hazlewood G, Marks JL, Radner H, Ramiro S (2012): Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)* 51, 1416–1425

- WHO: Global Database on Body Mass Index.
http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html;
 Zugriff am 22.11.2016
- Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M (2010): Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 31, 943–957
- Wiens A, Venson R, Correr CJ, Otuki MF, Pontarolo R (2010): Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 30, 339–353
- Wiesinger T, Smolen JS, Aletaha D, Stamm T (2013): Compression Test (Gaenslen's Squeeze Test) Positivity, Joint Tenderness, and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 65, 653–657
- Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM (2016): Cerebrovascular Disease in Rheumatic Diseases. *Stroke* 47, 943–950
- Wisse BE (2004): The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 15, 2792–2800
- Witte T (2013): Methotrexat als Kombinationspartner bei TNF-Inhibitoren und Tocilizumab. *Z Für Rheumatol* 72, 279–286
- Wluka A, Buchbinder R, Mylvaganam A, Hall S, Harkness A, Lewis D, Littlejohn GO, Miller MH, Ryan PF (2000): Longterm methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year followup of 460 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 27, 1864–1871
- Wolfe F, Michaud K (2007a): Assessment of pain in rheumatoid arthritis: minimal clinically significant difference, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol* 34, 1674–1683
- Wolfe F, Michaud K (2007b): Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 56, 2886–2895
- Wolfe F, Freundlich B, Straus WL (2003): Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 30, 36–40
- Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK, Bae SC, Kasama T, Kobayashi H, Nishioka Y, Ueki Y, Seto Y, Nishinarita M (2016): Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity—results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol* 26, 651–661

- Yoo WH (2004): Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol* 31, 1746–1753
- Yoshida S, Takeuchi T, Kotani T, Yamamoto N, Hata K, Nagai K, Shoda T, Takai S, Maki-no S, Hanafusa T (2014): Infliximab, a TNF- α inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients. *J Hum Hypertens* 28, 165–169
- Yoshioka Y, Takahashi N, Kaneko A, Hirano Y, Kanayama Y, Kanda H, Takagi H, Ito T, Kato T, Saito K (2016): Disease activity early in treatment as a predictor of future low disease activity in RA patients treated with iguratimod. *Mod Rheumatol* 26, 169–174
- Zamora-Legoff JA, Achenbach SJ, Crowson CS, Krause ML, Davis JM, Matteson EL (2016): Opioid use in patients with rheumatoid arthritis 2005-2014: a population-based comparative study. *Clin Rheumatol* 35, 1137–1144
- Zha AM, Napoli MD, Behrouz R (2015): Prevention of Stroke in Rheumatoid Arthritis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 15, 77
- Ziegler S, Huscher D, Karberg K, Krause A, Wassenberg S, Zink A (2010): Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis* 69, 1803–1808
- Zink A, Strangfeld A, Herzer P, Bungartz C, von Hinueber U, Wassenberg S, Listing J (2007): Leflunomide is an acceptable combination partner for TNF Inhibitors if methotrexate is not tolerated - results from the German Biologics register. *Arthritis Rheum* 56, 181, Abstr. 342
- Zink A, Minden K, List S: Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 49; Robert Koch-Institut, Berlin 2010

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Sabine Blaschke für die Vergabe des interessanten Themas sowie Anregungen und Kritik bei der Erstellung der Arbeit.

Ich danke zudem Frau PD Dr. med. Susann Patschan für die Hilfe beim Ermitteln geeigneter Patienten und deren Akten. Für fachliche Impulse und unterstützende Gespräche bin ich sehr dankbar.

Des Weiteren danke ich Frau Svenja Seide für ihre Hilfe in statistischen Fragen.

Dank soll auch den Mitarbeitern des Zentralarchivs der Universitätsmedizin Göttingen für das stete und zuverlässige Bereitstellen der Akten gelten.