

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Untersuchung der Pulswellengeschwindigkeit als prädiktiver
Marker für kardiovaskuläre Ereignisse bei rheumatischen
Erkrankungen am Beispiel der rheumatoiden Arthritis,
systemischen Sklerose und HLA-B27-assoziierten Erkrankungen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Musa Ammar Abdulkader Aldabbag
aus Singen (Hohentwiel)

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 23.01.2025

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Fragestellung und Zielsetzung	2
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen.....	3
2.1.1 Rheumatoide Arthritis.....	3
2.1.1.1 Epidemiologie.....	3
2.1.1.2 Symptome	3
2.1.1.3 Diagnostik	3
2.1.1.4 Therapie.....	4
2.1.1.5 Prognose.....	5
2.1.2 Systemische Sklerose	5
2.1.2.1 Epidemiologie.....	5
2.1.2.2 Symptome	5
2.1.2.3 Diagnostik	6
2.1.2.4 Therapie	7
2.1.2.5 Prognose.....	7
2.1.3 HLA-B27-assoziierte Erkrankungen	8
2.1.3.1 Axiale Spondyloarthritis.....	8
2.1.3.1.1 Epidemiologie.....	8
2.1.3.1.2 Symptome	8
2.1.3.1.3 Diagnostik	9
2.1.3.1.4 Therapie	10
2.1.3.1.5 Prognose.....	10
2.1.3.2 Psoriasis-Arthritis	11
2.1.3.2.1 Epidemiologie.....	11
2.1.3.2.2 Symptome	11
2.1.3.2.3 Diagnostik	12
2.1.3.2.4 Therapie	12
2.1.3.2.5 Prognose.....	13
2.1.3.3 Reaktive Arthritis	13
2.1.3.4 Enteropathische Arthritis	13
2.2 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen und kardiovaskuläres Risiko	14
2.2.1 Pathophysiologie.....	14
2.2.2 Klinische Relevanz.....	16
2.2.3 Therapeutische Ansätze.....	17
2.3 Diagnostische Methoden zur kardiovaskulären Risikoabschätzung.....	18
2.3.1 Traditionelle Risikoabschätzung.....	18
2.3.2 Beurteilung der Gefäßsteifigkeit	19
2.3.2.1 Pulswellengeschwindigkeit.....	20

2.3.2.1.1	Grundlagen	20
2.3.2.1.2	Einflussfaktoren.....	20
2.3.2.1.3	Prädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse.....	22
2.3.2.2	Weitere Messmethoden der Gefäßsteifigkeit.....	22
2.4	Studienlage zur kardiovaskulären Risikoabschätzung bei rheumatischen Erkrankungen.....	23
2.4.1	Pulswellengeschwindigkeit bei rheumatischen Erkrankungen.....	24
2.4.2	Vergleich zwischen Pulswellengeschwindigkeit und traditionellen Risikoscores bei rheumatischen Erkrankungen.....	24
3	Material und Methoden	26
3.1	Patientenauswahl	26
3.2	Untersuchungsmethoden	26
3.2.1	Untersuchung der Pulswellengeschwindigkeit	26
3.2.2	Laboruntersuchungen	26
3.2.3	Bestimmung des SCORE2 bzw. SCORE2-OP	27
3.3	Studienablauf.....	27
3.3.1	Datenerhebung.....	27
3.3.2	Telefonisches Follow-Up	28
3.4	Statistische Methoden	28
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Deskriptive Statistik der Kohorten	30
4.1.1	Demografische und klinische Parameter.....	30
4.1.2	Laborparameter.....	34
4.1.3	Medikamentengebrauch.....	36
4.1.4	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	37
4.1.5	Kardiovaskuläre Ereignisse.....	38
4.2	Korrelationen	39
4.3	Mittelwertvergleich CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe	44
4.4	Regressionsanalyse	46
4.4.1	Cox-Regressionsanalyse	47
4.4.2	Logistische-Regressionsanalyse mit mehreren Parametern.....	48
4.5	ROC-Analyse.....	49
4.5.1	Gesamtkohorte.....	50
4.5.1.1	Untersuchung von cfPWV	50
4.5.1.2	Untersuchung von SCORE2	52
4.5.1.3	Untersuchung von cfPWV und SCORE2 kumuliert.....	54
4.5.1.4	Untersuchung anderer Ereignisgruppen	57
4.5.2	Rheumatoide Arthritis.....	59
4.5.2.1	Untersuchung von cfPWV	59
4.5.2.2	Untersuchung von SCORE2	60
4.5.2.3	Untersuchung von cfPWV und SCORE2 kumuliert.....	61
4.5.3	Systemische Sklerose und HLA-B27-assoziierte Erkrankungen.....	61
4.5.3.1	Untersuchung von cfPWV	61
4.5.3.2	Untersuchung von SCORE2	62
4.5.3.3	Untersuchung von cfPWV und SCORE2 kumuliert.....	63

5	Diskussion	64
5.1	Beurteilung verschiedener Aspekte in Bezug auf die PWV	64
5.1.1	Alter	64
5.1.2	Geschlecht	64
5.1.3	Body-Mass-Index	65
5.1.4	Erkrankungsdauer	65
5.1.5	Blutdruck	65
5.1.6	Herzfrequenz	66
5.1.7	Inflammation	66
5.1.8	Lipidstoffwechsel	67
5.1.9	Nierenfunktion	68
5.1.10	Diabetes mellitus	68
5.1.11	Nikotinabusus	69
5.1.12	Kardiovaskuläre Ereignisse	69
5.2	Bewertung der prädiktiven Aussagekraft	69
5.2.1	Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch cfPWV	70
5.2.1.1	Prädiktion in der Allgemeinbevölkerung	70
5.2.1.2	Prädiktion in rheumatologischen Kohorten	71
5.2.2	Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch SCORE2	73
5.2.3	Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Kombination von cfPWV und SCORE2	75
5.3	Schwachpunkte und Einschränkungen	77
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick	78
6	Zusammenfassung	80
7	Literaturverzeichnis	82
	Anhang	VI
	Danksagung	XVIII
	Tabellarischer Lebenslauf	XIX

Abkürzungsverzeichnis

ACR: American College of Rheumatology

AK: Antikörper

ANA: Antinukleäre Antikörper

Anti-CCP-AK: Antikörper gegen cyklisch citrulliniertes Peptid

AUC: area under the curve

axSpA: axiale Spondyloarthritis

baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity

BMI: Body-Mass-Index

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity

CRP: C-reaktives Protein

CV: kardiovaskulär

CVE: Kardiovaskuläre Ereignisse

DIP: Distales Interphalangealgelenk

DMARD: Disease Modifying Antirheumatic Drug

ESC: European Society of Cardiology

ESH: European Society of Hypertension

EULAR: European League Against Rheumatism

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

HDL: High Density Lipoprotein

HLA-B27: Humanes Leukozytenantigen B27

HR: Hazard Ratio

IL: Interleukin

IQR: interquartile range bzw. Interquartilsabstand

IU/ml: International Units/milliliter

kg/m²: Kilogramm/Meter²

KI: Konfidenzintervall

KHK: Koronare Herzerkrankung

LAE: Lungenarterienembolie bzw. Lungenembolie

LDL: Low Density Lipoprotein

MCP-Gelenk: Metacarpophalangealgelenk

mg: Milligramm

mg/dl: Milligramm/Deziliter

m/s: Meter/Sekunde

mSCORE2: 'modified' Systematic Coronary Risk Evaluation 2

NO: Stickstoffmonoxid

NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika

Ohne-CVE: Ohne kardiovaskuläre Ereignisse

OR: Odds Ratio

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

PIP: Proximales Interphalangealgelenk

PsA: Psoriasis-Arthritis

PWV: Pulswellengeschwindigkeit bzw. pulse wave velocity

RA: Rheumatoide Arthritis

ROC: receiver operating characteristics

RR: Relatives Risiko

SCORE bzw. SCORE2: Systematic Coronary Risk Evaluation (2)

SD: standard deviation bzw. Standardabweichung

SLE: Systemischer Lupus erythematodes

SpA: Spondyloarthritiden

SSc: Systemische Sklerose

TIA: Transitorisch ischämische Attacke

TNF- α : Tumor Nekrose Faktor α

TVT: Tiefe Venenthrombose

VHF: Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Teilnehmerzahlen im Studienverlauf (CV-Ereignis: kardiovaskuläres Ereignis).....	28
Abbildung 2 Anteile eingeschlossener Krankheiten.....	30
Abbildung 3 Anzahl der eingeschlossenen Krankheitsbilder der Spondyloarthritis	30
Abbildung 4 Geschlechterabhängige Altersverteilung in der Gesamtkohorte.....	31
Abbildung 5 Boxplots für die cfPWV (m/s) in den jeweiligen Krankheitsgruppen	33
Abbildung 6 Boxplots für SCORE2 (%) in den jeweiligen Krankheitsgruppen.....	33
Abbildung 7 Übersicht Medikamentengebrauch bei der Gesamtkohorte und den Krankheitsgruppen in Prozent.....	36
Abbildung 8 Übersicht über die kardiovaskulären Risikofaktoren der Gesamtkohorte in Prozent.....	38
Abbildung 9 Übersicht über die aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse der Gesamtkohorte	39
Abbildung 10 Streudiagramm cfPWV und SCORE2 ($\rho = 0,416, p < 0,001$).....	42
Abbildung 11 Streudiagramm cfPWV und Alter ($r = 0,496, p < 0,001$)	42
Abbildung 12 Streudiagramm cfPWV und systolischer Blutdruck ($\rho = 0,260, p =$ $0,002$).....	43
Abbildung 13 Streudiagramm cfPWV und mittlerer arterieller Blutdruck ($\rho = 0,207,$ $p = 0,013$).....	43
Abbildung 14 Streudiagramm cfPWV und CRP ($\rho = 0,215, p = 0,011$).....	44
Abbildung 15 Boxplot cfPWV: Ohne-CVE-Gruppe vs. CVE-Gruppe	45
Abbildung 16 Boxplot SCORE2: Ohne-CVE-Gruppe vs. CVE-Gruppe	46
Abbildung 17 ROC-Kurve Gesamtkohorte für cfPWV.....	50
Abbildung 18 ROC-Kurve Gesamtkohorte für cfPWV ≥ 10 m/s.....	51
Abbildung 19 ROC-Kurve Gesamtkohorte für SCORE2 und mSCORE2	52
Abbildung 20 ROC-Kurve Gesamtkohorte für SCORE2 $\geq 5\%$	53
Abbildung 21 ROC-Kurve Gesamtkohorte für mSCORE2 $\geq 5\%$	54
Abbildung 22 ROC-Kurven Gesamtkohorte für cfPWV + SCORE2 bzw. cfPWV + mSCORE2 (PWV_SCORE2 bzw. PWV_mSCORE2)	55
Abbildung 23 ROC-Kurve Gesamtkohorte für cfPWV ≥ 10 m/s und SCORE2 $\geq 5\%$ (kumuliert).....	56
Abbildung 24 ROC-Kurve Gesamtkohorte für cfPWV ≥ 10 m/s und mSCORE2 $\geq 5\%$ (kumuliert).....	57

Abbildung 25 ROC-Kurve rheumatoide Arthritis für cfPWV \geq 10 m/s	60
Abbildung 26 ROC-Analyse systemische Sklerose + HLA-B27-assoziierte SpA für cfPWV \geq 10 m/s	62
Abbildung 27 ROC-Analyse systemische Sklerose + HLA-B27-assoziierte SpA für SCORE2 \geq 5%	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ACR/EULAR Kriterien 2010 für die rheumatoide Arthritis (15).....	4
Tabelle 2 ACR/EULAR Kriterien 2013 für die systemische Sklerose (27).....	6
Tabelle 3 ASAS-Klassifikationskriterien 2009 für die axiale Spondyloarthritis (42).....	9
Tabelle 4 CASPAR-Kriterien für die Psoriasis-Arthritis (52).....	12
Tabelle 5 Demografische und klinische Parameter Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR).....	34
Tabelle 6 Laborparameter Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR).....	35
Tabelle 7 Medikamentengebrauch Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR).....	37
Tabelle 8 Kardiovaskuläre Risikofaktoren Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR).....	38
Tabelle 9 Kardiovaskuläre Ereignisse Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR).....	39
Tabelle 10 Korrelationen ausgewählter metrischer Variablen in der Gesamtkohorte - Korrelation nach Spearman (*P: Pearson).....	40
Tabelle 11 Mittelwertvergleich CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe für cfPWV (T- Test für unabhängige Stichproben) und SCORE2 (Mann-Whitney-U-Test).....	46
Tabelle 12 Adjustierte Cox-Regressionsanalyse der Gesamtkohorte für cfPWV mit jeweils einem Parameter.....	47
Tabelle 13 Logistische Regression mit cfPWV und Alter bzw. mittlerer arterieller Druck.....	49
Tabelle 14 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE- Gruppe).....	50
Tabelle 15 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV \geq 10 m/s (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe).....	51
Tabelle 16 ROC-Analyse Gesamtkohorte für SCORE2 und mSCORE2 (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe).....	52
Tabelle 17 ROC-Analyse Gesamtkohorte für SCORE2 \geq 5% bzw. mSCORE2 \geq 5% (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe).....	53
Tabelle 18 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV + SCORE2 bzw. cfPWV + mSCORE2 (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe).....	55
Tabelle 19 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV \geq 10 m/s + SCORE2 \geq 5% bzw. cfPWV \geq 10 m/s + mSCORE2 \geq 5% (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe).....	56

Tabelle 20 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV und SCORE2 bzw. mSCORE2: CVE-Gruppe (nur Schlaganfall und Herzinfarkt) vs. Ohne-CVE-Gruppe.....	58
Tabelle 21 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV und SCORE2 bzw. mSCORE2: CVE-Gruppe (nur Thrombose und Lungenembolie) vs. Ohne-CVE-Gruppe.....	58
Tabelle 22 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV und SCORE2 bzw. mSCORE2: CVE-Gruppe (nur Schlaganfall, Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, arterielle Verschlusskrankheit, Lungenembolie und tiefe Venenthrombose) vs. Ohne-CVE- Gruppe	59
Tabelle 23 ROC-Analyse rheumatoide Arthritis für cfPWV (CVE-Gruppe vs. Ohne- CVE-Gruppe)	60
Tabelle 24 ROC-Analyse rheumatoide Arthritis für SCORE2 bzw. mSCORE2 (CVE- Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe).....	60
Tabelle 25 ROC-Analyse rheumatoide Arthritis für cfPWV + SCORE2 bzw. cfPWV + mSCORE2 (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe).....	61
Tabelle 26 ROC-Analyse systemische Sklerose + HLA-B27-assoziierte SpA für cfPWV (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe).....	61
Tabelle 27 ROC-Analyse systemische Sklerose + HLA-B27-assoziierte SpA für SCORE2 (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe).....	62
Tabelle 28 ROC-Analyse systemische Sklerose + HLA-B27-assoziierte SpA für cfPWV + SCORE2 (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe).....	63
Tabelle 29 Deskriptive Statistik aller Variablen inklusive Subgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR).....	VI
Tabelle 30 Mittelwertvergleich CVE- vs. Ohne CVE-Gruppe verschiedener Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test (*T-Test unabhängiger Stichproben).....	VII
Tabelle 31 T-Test für unabhängige Stichproben für cfPWV-Gesamtkohorte und - Krankheitsgruppen	VIII
Tabelle 32 Mann-Whitney-U-Test für SCORE2 - Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen	VIII
Tabelle 33 Adjustierte Cox-Regressionsanalyse der Gesamtkohorte für cfPWV mit jeweils einem anderen Parameter	IX
Tabelle 34 Cox-Regression cfPWV in der Gesamtkohorte und den 3 Krankheitsgruppen	X
Tabelle 35 Cox-Regression SCORE2 in der Gesamtkohorte und den 3 Krankheitsgruppen	X

Tabelle 36 Modell 1: Logistische Regression mit cfPWV und verschiedenen unabhängigen Variablen	XI
Tabelle 37 Modell 2: Logistische Regression mit cfPWV und Alter bzw. mittlerer arterieller Druck.....	XII
Tabelle 38 Modell 1: Logistische Regression mit SCORE2 und verschiedenen unabhängigen Variablen	XII
Tabelle 39 Modell 2: Logistische Regression mit SCORE2 und Alter bzw. mittlerer arterieller Druck.....	XIV
Tabelle 40 ROC-Analyse einzelner kardiovaskulärer Ereignisse (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV, SCORE2 und mSCORE2	XIV
Tabelle 41 ROC-Analyse einzelner kardiovaskulärer Ereignisse (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV \geq 10 m/s, SCORE \geq 5% und mSCORE \geq 5%	XV
Tabelle 42 ROC-Analyse Rheumatoide Arthritis (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV, SCORE2 bzw. mSCORE2 und cfPWV + SCORE2 bzw. cfPWV + mSCORE2	XVI
Tabelle 43 ROC-Analyse HLA-B27 assoziierte SpA (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV, SCORE2 und cfPWV + SCORE2	XVI
Tabelle 44 ROC-Analyse Systemische Sklerose (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV, SCORE2 und cfPWV + SCORE2	XVII
Tabelle 45 ROC-Analyse Systemische Sklerose + HLA-B27 assoziierte SpA (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV, SCORE2 und cfPWV + SCORE2.....	XVII

Hinweis

Für eine bessere Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Es steht stellvertretend für alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

In den frühen Jahren der kardiovaskulären (CV) Forschung konzentrierte man sich hauptsächlich auf epidemiologische Studien, um die wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu identifizieren. Die Framingham Heart Study, die 1948 in den USA begann, war bahnbrechend. Diese Langzeitstudie identifizierte klassische Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen, hohe Cholesterinwerte, Diabetes und familiäre Vorbelastung (1). In den 1960er und 1970er Jahren wurden erste Versuche unternommen, die ermittelten Risikofaktoren zu kombinieren und in einem Score zusammenzufassen. Der Framingham Risk Score (FRS) ist einer der frühesten und bekanntesten Scores, der in den 1990er Jahren veröffentlicht wurde. Der Framingham Risk Score verwendet eine Reihe von Faktoren, darunter Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Blutdruck, Diabetes und Rauchen, um das 10-Jahres-Risiko für koronare Herzerkrankungen zu berechnen (2). Mit der Zeit wurden verschiedene andere Scores entwickelt, die spezifische Populationen oder zusätzliche Risikofaktoren berücksichtigen. Ein bekanntes Beispiel ist der SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation): Entwickelt von der European Society of Cardiology (ESC), bewertet SCORE das 10-Jahres-Risiko für CV-Mortalität in europäischen Populationen unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Rauchen, systolischem Blutdruck und Gesamtcholesterin (3).

Parallel zur Entwicklung klinischer Scores sind neue Parameter eingeführt worden, die andere Dimensionen der CV-Risikobeurteilung abdecken. Als wichtiges Beispiel ist die arterielle Gefäßsteifigkeit und die Messmethode der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) zu nennen. Die Besonderheit in diesem Biomarker liegt an der direkten Beurteilung des Gefäßstatus, welcher Informationen über das langfristig bestehende CV-Risiko liefern kann. Die PWV ist bereits ein etablierter Marker für arterielle Steifigkeit und ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (CVE) in der Allgemeinbevölkerung (4).

Die Beurteilung der Gefäßsteifigkeit für die CV-Risikoabschätzung ist in der Wissenschaft zunehmend bedeutender geworden, auch bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. Die Inflammation systemisch-entzündlicher rheumatischer Erkrankungen zeichnet sich nämlich direkt auf die Gefäßmorphologie ab (5). Da CVE eine bedeutende Komplikation bei Patienten mit bspw. rheumatoider

Arthritis, systemischer Sklerose und HLA-B27-assoziierten Spondyloarthritiden darstellen, ist das Risikomanagement eine bedeutende Herausforderung im klinischen Alltag. Traditionelle Risikoscores sind üblicherweise in Kohorten der Allgemeinbevölkerung entwickelt worden und berücksichtigen nicht den pathophysiologischen Aspekt rheumatischer Erkrankungen (6). Demnach ist es wichtig, vorhandene diagnostische Methoden bzgl. ihrer prädiktiven Wertigkeit für CVE zu evaluieren und zu optimieren, um möglichst frühzeitig zu intervenieren und CV-Erkrankungen vorbeugen zu können.

1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Zielsetzung dieser Dissertation besteht darin, im Rahmen einer longitudinalen Studie erstmalig zu untersuchen, ob die PWV ein verlässlicher und unabhängiger Prädiktor für CVE bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, systemischer Sklerose und HLA-B27-assoziierten Spondyloarthritiden ist. Darüber hinaus sollen Unterschiede in der prädiktiven Fähigkeit der PWV zwischen diesen Erkrankungen verglichen werden. Schließlich soll die PWV mit dem etablierten CV-Risikoscore SCORE2 bzgl. des Auftretens von CVE verglichen werden, um herauszufinden wie sich die traditionelle Risikoabschätzung im Vergleich zu einem vaskulären Biomarker unterscheidet.

2 Literaturdiskussion

2.1 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen

2.1.1 Rheumatoide Arthritis

2.1.1.1 Epidemiologie

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die deutschlandweit etwa 700.000 Erwachsene betrifft, damit ist es die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung in Deutschland (7). Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer (8). Ein erheblicher genetischer Einfluss ist nachweisbar, etwa 70% der Patienten mit RA tragen das HLA-DR4/DRB1-Antigen, im Vergleich zu 25% der gesunden Bevölkerung (9).

2.1.1.2 Symptome

Die RA beginnt häufig mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, nächtlichem Schwitzen, subfebrilen Temperaturen und Myalgien. Schubförmig etabliert sich die charakteristische symmetrische Polyarthrit, die bevorzugt kleine Gelenke wie die Metacarpophalangeal- und proximale Interphalangealgelenke betrifft. Typisch sind Morgensteifigkeit, Ruheschmerzen und Schwellungen. Eine Bursitis oder Tendovaginitis ist zusätzlich zur Synovialitis möglich, sodass sich auch Nervenengpasssyndrome wie bspw. das Karpaltunnelsyndrom bilden können (9, 10).

Extraartikuläre Manifestationen umfassen unter anderem Rheumaknoten und verschiedenste Organmanifestationen wie Pleuritis, Peri- bzw. Myokarditis, Keratoconjunctivitis sicca (im Rahmen eines sekundären Sjögren-Syndroms) und Vaskulitis (11). Komplikationen im langfristigen Verlauf der RA sind Gelenkdestruktion, Fehlstellungen und Funktionsverlust. Dabei sind insbesondere Schwanenhalsdeformitäten, Knopflochdeformitäten, Ulnardeviation der Finger sowie die atlantoaxiale Subluxation im HWS-Bereich zu nennen (10). Aufgrund des erhöhten CV-Risikos, welches sich durch gehäuftes Auftreten von Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigt, besteht eine erhöhte Mortalität bei der RA (9).

2.1.1.3 Diagnostik

Die Diagnostik der RA umfasst klinische Untersuchung, Laboranalysen und Bildgebung. Wesentliche Laborbefunde sind zum einen erhöhte Entzündungsmarker, wobei unter anderem CRP die Krankheitsaktivität widerspiegeln kann (12). Zum anderen geben Rheumafaktoren (RF) und Antikörper gegen citrullinierte Peptide (Anti-

CCP-AK) nähere Hinweise für das Vorliegen der Erkrankung, allerdings gibt es auch seronegative Formen.

Bildgebende Verfahren wie Arthrosonografie, Magnetresonanztomographie und Röntgenaufnahmen dienen der Detektion von Synovialitis, Knochen- und Knorpelerosionen sowie der Gelenkzerstörung. Dabei sind Ultraschall und MRT besonders bedeutsam für Veränderungen im frühen Krankheitsstadium (13, 14).

Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology (ACR) und European League Against Rheumatism (EULAR) helfen bei der Diagnosestellung, diese sind im Folgenden dargestellt (15):

Tabelle 1 ACR/EULAR Kriterien 2010 für die rheumatoide Arthritis (15)

Klassifikationskriterien	Punkte
Gelenkbeteiligung	
1 großes Gelenk	0
2 -10 große Gelenke	1
1-3 kleine Gelenke	2
4-10 kleine Gelenke	3
> 10 Gelenke, davon min. 1 kleines Gelenk	5
Serologie	
RF oder Anti-CCP-AK schwach positiv	2
RF oder Anti-CCP-AK hoch positiv (dreifach über Norm)	3
Akute-Phase-Proteine	
Erhöhung CRP oder BSG	1
Symptomdauer	
> 6 Wochen	1
<p><i>Bei insgesamt > 6 Punkten RA gesichert</i></p> <p><i>Großes Gelenk: Sprung-, Knie-, Hüft-, Ellenbogen- und Schultergelenk,</i></p> <p><i>Kleines Gelenk: Fingergrund- (MCP) und Fingermittelgelenke (PIP) I–V, Zehengrundgelenke (MTP) II–V, Großzehenmittelgelenke und Handgelenke.</i></p>	

2.1.1.4 Therapie

Die Behandlung der RA verfolgt das Ziel, die Entzündungsaktivität zu reduzieren, Schmerzen zu lindern und die Gelenkfunktion zu erhalten. Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist entscheidend (16). Basistherapeutika bzw. DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) wie Methotrexat (MTX) sind die erste Wahl, oft kombiniert mit Glukokortikoiden zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt. MTX kann

bei fehlendem Ansprechen mit anderen DMARDs kombiniert bzw. ersetzt werden, bspw. mit Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin. Biologika wie TNF- α (Tumor Nekrose Faktor α) Blocker, IL (Interleukin) 1- bzw. IL-6-Hemmer, Anti-CD20-Antikörper und Hemmer der T-Zell-Kostimulatoren sowie JAK (Januskinase) Inhibitoren kommen bei persistierendem Therapieversagen zum Einsatz. Begleitend sind physikalische Maßnahmen wie Kältetherapie und Krankengymnastik essenziell. NSAR (Nicht-steroidale Antirheumatika) kommen dabei nur symptomatisch zum Einsatz (9, 17). Nebenwirkungen der Therapie, insbesondere Infektionsrisiken unter Immunsuppression, müssen dabei überwacht werden.

2.1.1.5 Prognose

Die Prognose der RA hat sich durch frühzeitige und konsequente Therapieansätze erheblich verbessert. Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sind eine hohe Krankheitsaktivität, Nachweis von Rheumafaktoren und Anti-CCP-AK sowie Rauchen (18). Eine wirksame Behandlung kann die Lebensqualität signifikant erhöhen und die Mortalität reduzieren, obwohl Komplikationen wie CV-Erkrankungen weiterhin ein erhöhtes Risiko darstellen (19).

2.1.2 Systemische Sklerose

2.1.2.1 Epidemiologie

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene systemische Bindegewebserkrankung, die in Deutschland etwa 15.000 Menschen betrifft (7). Sie tritt bevorzugt bei Frauen im dritten bis fünften Lebensjahrzehnt auf, wobei Frauen etwa fünfmal häufiger betroffen sind als Männer. Die Häufigkeit und das Geschlechterverhältnis der Erkrankung zeigt regionale Unterschiede (20). Die limitierte Form der Erkrankung ist etwa dreimal häufiger als die diffuse Form (9).

2.1.2.2 Symptome

Je nach Hautbefall wird eine limitierte von einer diffusen Form unterschieden. Dabei geht letztere eher mit einem generalisiertem Hautbefall und einem rasch fortschreitenden Verlauf mit Organmanifestationen einher. Typisch sind Hautveränderungen, die üblicherweise an den Händen mit Ödemen ("puffy fingers") beginnen, gefolgt von Verhärtung aufgrund von Kalkeinlagerungen (Calcinosis cutis) und Atrophie. Ein sekundäres Raynaud-Syndrom tritt bei 95 % der Patienten auf und führt zu Vasospasmen und Hautveränderungen wie Sklerodaktylie (9).

Gastrointestinale Motilitätsstörungen des Ösophagus, Refluxbeschwerden und intestinale Pseudoobstruktion sind häufig. Bei etwa 50-65% der Patienten tritt eine Lungenfibrose auf, die zu restriktiven Ventilationsstörungen und pulmonaler Hypertonie führen kann und somit die häufigste Todesursache bei dieser Erkrankung darstellt. Herzbeteiligungen umfassen Myokarditis, Myokardfibrose und Rhythmusstörungen (21). Nierenbeteiligungen führen häufig zu renalen Ischämien und nephrogener Hypertonie, wobei die renale Krise eine lebensbedrohliche Komplikation darstellt (22, 23).

2.1.2.3 Diagnostik

Die Diagnose basiert auf klinischen Kriterien, laborchemischen Tests und bildgebenden Verfahren. Zu den klinischen Anzeichen gehören das Raynaud-Syndrom und Hautveränderungen wie z.B. Hautverdickungen der Finger, Fingerkuppenläsionen und Teleangiektasien.

Laboruntersuchungen umfassen u.a. den Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA), welche in über 90% der Fälle positiv ausfallen (24). Darüber hinaus gibt es spezifische Antikörper wie z.B. Anti-Scl-70, Antizentromere Antikörper (ACA) und Anti-RNA-Polymerase III.

Differenzialdiagnostisch ermöglicht die Kapillarmikroskopie des Nagelfalzes eine Unterscheidung zum primären Raynaud-Syndrom und ist damit fester Bestandteil der Diagnostik (25). Zusätzlich können bezüglich der Hautveränderungen das Röntgen der Hände und gegebenenfalls Hautbiopsien hilfreich sein.

Bildgebende Verfahren spielen bei der SSc eine wichtige Rolle zur Erfassung einer möglichen Organbeteiligung. Dabei ist insbesondere das Röntgen bzw. die Computertomographie des Thorax, die Echokardiografie und der Ösophagusbreischluck zu nennen (26). Weitere diagnostische Maßnahmen können bspw. Lungenfunktionsprüfung, Elektrokardiografie und Ösophagusmanometrie sein.

Es wurden 2013 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die SSc veröffentlicht (27).

Tabelle 2 ACR/EULAR Kriterien 2013 für die systemische Sklerose (27)

Kriterien	Subkriterien	Punkte
Hautverdickung der Finger	Beide Hände bis proximal über die MCP-Gelenke	9

Kriterien	Subkriterien	Punkte
	Sklerodaktylie distal der MCP-Gelenke	4
	Geschwollene Finger	2
Fingerkuppenläsionen	Grübchenförmige Narben	3
	Digitale Ulcera	2
Raynaud-Syndrom		3
SSc-assoziierte Antikörper (antizentromere Antikörper, Anti-Scl-70 oder Anti-RNA-Polymerase III)		3
Teleangiektasie		2
Abnorme Nagelfalzkapillaren		2
Lungenbeteiligung (pulmonale Hypertonie bzw. interstitielle Lungenerkrankung)		2
<i>Bei einem Score ≥ 9 systemische Sklerose (Sensitivität und Spezifität ca. 90%)</i>		

2.1.2.4 Therapie

Die Behandlung der systemischen Sklerose umfasst symptomatische, gefäßerweiternde und immunsuppressive Therapien. Symptomatische Maßnahmen beinhalten unter anderem physikalische Therapieansätze zur Vermeidung von Kontrakturen, dabei ist neben Physiotherapie und regelmäßiger körperlicher Aktivität die Verbesserung der oralen Gesundheit durch Mundübungen von Bedeutung. Die psychologische Betreuung stellt eine weitere wichtige nicht-medikamentöse Maßnahme dar (28).

Gefäßerweiternde Medikamente wie Kalziumantagonisten, Phosphodiesterase-5-Hemmer, Endothelinrezeptor-Antagonisten sowie intravenöse Prostanoiden sind wirksam gegen Ulzerationen und haben eine günstige Wirkung auf den Krankheitsverlauf. Zur Prophylaxe eines Raynaud-Syndroms sind Nikotinkarenz und Kälteschutz von Bedeutung (29, 30). Der Einsatz von Glucocorticoiden erfolgt aufgrund der Gefahr der renalen Krise zurückhaltend. Bei schweren Verläufen werden immunsuppressive Therapien mit Methotrexat, Cyclophosphamid und Mycophenolatmofetil eingesetzt (31). Darüber hinaus stellt die Behandlung der möglichen Organmanifestationen eine besondere Herausforderung dar.

2.1.2.5 Prognose

Die Prognose der systemischen Sklerose ist variabel und hängt stark vom Ausmaß der Organbeteiligung ab. Dementsprechend ist bei der diffusen SSc mit einer

schlechteren Prognose zu rechnen als bei der limitierten SSc. Die 10-Jahres-Überlebensrate bei diffuser Verlaufsform liegt bei etwa 70 % (32). Haupttodesursachen sind pulmonale und renale Komplikationen, allerdings ist auch das Risiko für bestimmte CVE z.B. Myokardinfarkt erhöht (33).

2.1.3 HLA-B27-assoziierte Erkrankungen

Unter den Erkrankungen gehören Spondyloarthritiden (SpA), die häufig mit dem humanen Leukozytenantigen B27 (HLA-B27) in Verbindung stehen. Die SpA wird je nach klinisch dominanten Befallsmuster in eine axiale oder periphere Spondyloarthritis (axSpA bzw. pSpA) unterteilt. Weiterhin gibt es SpA-Formen, die Psoriasis-, Colitis- bzw. Infekt-assoziiert sind oder undifferenziert bleiben (34). Im Folgenden werden einige Erkrankungen aus dem Formenkreis näher erläutert.

2.1.3.1 Axiale Spondyloarthritis

2.1.3.1.1 Epidemiologie

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) hat eine Prävalenz von bis zu 0,5 % in der allgemeinen Bevölkerung, wobei es starke regionale Unterschiede weltweit gibt (35). Es leiden in Deutschland ca. 350.000 Betroffene an dieser Erkrankung (7). Männer sind häufiger betroffen als Frauen, wobei das Geschlechterverhältnis etwa 2:1 bei der radiografischen Form (Symptome mit bildgebenden Hinweisen) und 1:1 bei der nicht-radiografischen Form (Symptome ohne bildgebende Hinweise) beträgt. Die Krankheit manifestiert sich typischerweise im jungen Erwachsenenalter, meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die Erkrankung wird bei Frauen tendenziell seltener und später diagnostiziert (36, 37).

2.1.3.1.2 Symptome

Das Leitsymptom der axialen SpA ist ein entzündlicher Rückenschmerz, der insbesondere nachts und morgens auftritt und sich durch Bewegung bessert. Patienten klagen häufig über Kreuz- und Gesäßschmerzen, die bis in die Oberschenkel ausstrahlen können. Mit fortschreitender Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Bewegungseinschränkung der Wirbelsäule und des Thorax, was durch verschiedene klinische Tests wie das Schober-Maß und das Ott-Maß festgestellt werden kann. Zu den weiteren Symptomen gehören periphere Arthritis, insbesondere der großen Gelenke, und Enthesiopathien, also schmerzhafte Entzündungen der Sehnenansätze.

Extraartikuläre Manifestationen wie Uveitis, Psoriasis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen können ebenfalls auftreten (37). Komplikationen umfassen eine Versteifung der Wirbelsäule, eine fixierte Kyphose, Osteoporose und ein erhöhtes CV-Risiko (38).

2.1.3.1.3 Diagnostik

Die Diagnose der axSpA basiert auf klinischen und anamnestischen Kriterien sowie auf laborchemischen und bildgebenden Verfahren (37). Zu den klinischen Kriterien gehören u.a. entzündlicher Rückenschmerz, periphere Arthritis, Enthesiopathien, gutes Ansprechen auf NSAR (Nicht-steroidale Antirheumatika) oder positive Familienanamnese.

Im Labor werden häufig erhöhte Entzündungsmarker wie BSG und CRP festgestellt. Der Nachweis von HLA-B27 unterstützt die Diagnose, ist jedoch nicht allein ausschlaggebend. Die Sensitivität und Spezifität für die axSpA liegt in einem hohen Bereich von 83-96% und 90-96% (39).

Bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie der Iliosakralgelenke sind der Goldstandard zur Darstellung früher entzündlicher Veränderungen, während Röntgenaufnahmen zur Diagnose fortgeschrittener Zeichen von Sakroiliitis und Syndesmophyten hilfreich sind. Obwohl die initiale Durchführung konventioneller Röntgenaufnahmen der Iliosakralgelenke empfohlen wird, ist ein zusätzlicher Nutzen bei Verfügbarkeit der MRT in Studien fraglich (40, 41).

Zur verbesserten Diagnosestellung wurden ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) Klassifikationskriterien der axSpA im Jahre 2009 veröffentlicht. Diese kann nur bei chronischen Rückenschmerzen seit ≥ 3 Monaten und bei Alter bei Symptombeginn < 45 Jahren angewendet werden. Unter Beachtung von klinischen, laborchemischen und bildgebenden Aspekten bietet das System eine Sensitivität und Spezifität von jeweils über 80% (42).

Tabelle 3 ASAS-Klassifikationskriterien 2009 für die axiale Spondyloarthritis (42)

Sakroiliitis in der Bildgebung	<ul style="list-style-type: none">• Aktive Entzündungsherde in der MRT, die auf eine Sakroiliitis hinweisen• Radiografische Sakroiliitis (Grad 2 bis 4 entsprechend den Röntgenstadien der Sakroiliitis nach den modifizierten New-York-Kriterien)
---------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Spondylarthritis-Parameter	<ul style="list-style-type: none">• Entzündlicher Rückenschmerz• Arthritis• Enthesitis• Uveitis• Daktylitis• Psoriasis• CED• Gutes Ansprechen auf NSAR• Positive Familienanamnese für Spondylarthritis• HLA-B27 positiv• CRP↑
Eine axiale Spondylarthritis liegt vor bei Sakroiliitis in der Bildgebung plus ≥ 1 Spondylarthritis-Parameter oder HLA-B27 plus ≥ 2 Spondylarthritis-Parameter	

2.1.3.1.4 Therapie

Die Therapie der axSpA umfasst eine Kombination aus nicht-medikamentösen und medikamentösen Ansätzen. Regelmäßige Physiotherapie und Schulungen zur selbstständigen Gymnastik sind essenziell, um die Beweglichkeit der Wirbelsäule zu erhalten (43). Ebenso sollte der Verzicht auf Nikotin erfolgen. Medikamentös werden NSAR zur Schmerzlinderung und Entzündungshemmung eingesetzt. Kortikosteroide werden temporär bei schweren Schüben oder peripherem Gelenkbefall verwendet. Zur Ersteinschätzung und Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität kann der ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) oder der BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) verwendet werden. DMARDs und Biologika wie TNF- α -Blocker und IL-17-Blocker kommen bei therapierefraktären Verläufen zum Einsatz. In schweren Fällen kann ein Gelenkersatz erforderlich sein (39, 44).

2.1.3.1.5 Prognose

Die Prognose der axSpA ist variabel und hängt von einer frühzeitigen und konsequenten Therapie ab. Oft verläuft die Erkrankung schubartig, und eine Invalidisierung kann durch konsequente Behandlung meist vermieden werden. Prognostisch ungünstige Faktoren sind männliches Geschlecht, frühes Erkrankungsalter, hohe Entzündungsaktivität, Hüftbeteiligung und das Vorhandensein struktureller Veränderungen zu Diagnosebeginn (39). Mit einer adäquaten Kontrolle der Krankheitsaktivität lässt sich die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern.

2.1.3.2 Psoriasis-Arthritis

2.1.3.2.1 Epidemiologie

Das Krankheitsbild betrifft etwa 20-30% der Patienten mit Psoriasis. Die Prävalenz der Psoriasis in Europa liegt bei bis zu 3 % der Bevölkerung (45). Es haben in Deutschland ca. 200.000 Menschen eine Psoriasis-Arthritis (PsA) (7). Risikofaktoren für die Entwicklung einer PSA sind ein Body-Mass-Index (BMI) über 30 kg/m², Alkoholkonsum und Rauchen. Patienten mit psoriatischem Befall der Fingernägel, Rima ani oder Kopfhaut haben ein erhöhtes Arthritisrisiko (46).

2.1.3.2.2 Symptome

Die Symptome der PsA treten meist viele Jahre nach den ersten Hautmanifestationen auf, selten vor diesen. Es gibt fünf klinische Formen der PsA, die historisch nach Moll und Wright im Jahre 1973 bestimmt worden sind (47):

1. DIP (Distales Interphalangealgelenk) - und PIP (Proximales Interphalangealgelenk) -Befall ähnlich der Heberden- und Bouchard-Arthrose (5 %).
2. Deformierende, mutilierende Polyarthritis, auch als „Teleskopfinger“ bekannt (5 %).
3. Symmetrische Polyarthritis, ähnlich der rheumatoiden Arthritis (20 %).
4. Asymmetrische Oligoarthritis, oft mit Daktylitis (60 %).
5. Spondyloarthritis mit Sakroiliitis (10 %).

Eine häufige Manifestation ist die Daktylitis, auch „Wurstfinger“ genannt, bei der alle Gelenke eines Fingers betroffen sind. Extraartikuläre Symptome können bspw. Enthesitis und Hautveränderungen, die der Arthritis meist 10 Jahre vorausgehen, umfassen. Dabei sind insbesondere Nagelveränderungen ein wichtiger differenzialdiagnostischer Hinweis (48). Es wird angenommen, dass im Vergleich zu anderen Arthritiden die Entzündung bei PsA weniger ausgeprägt verläuft. Allerdings gibt es Hinweise, dass die Krankheitslast und subjektive Belastung der Patienten anderen Arthritiden, z.B. der RA, ähnelt (49, 50).

2.1.3.2.3 Diagnostik

Die Diagnose der PsA basiert auf klinischen Kriterien, der Anamnese und labordiagnostischen Tests, wobei es bislang keine spezifischen Biomarker für die Erkrankung gibt (51). Die CASPAR-Kriterien (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) benötigen zur Diagnosestellung eine entzündliche Erkrankung an Gelenken, Wirbelsäule oder Entesen sowie zusätzliche Punkte für weitere Eigenschaften. Die Klassifikation erreicht eine Sensitivität und Spezifität von jeweils über 90% (52).

Tabelle 4 CASPAR-Kriterien für die Psoriasis-Arthritis (52)

Kriterien	Punkte
1. Aktuell vorhandene Psoriasis ODER Psoriasis in der Anamnese ODER Psoriasis bei Angehörigen 1. oder 2. Grades	2 ODER 1 ODER 1
2. Psoriatische Nageldystrophie	1
3. Negativer Rheumafaktor	1
4. Daktylitis oder ärztlich dokumentierte Daktylitis in der Anamnese	1
5. Juxtaartikuläre Knochenneubildung im konventionellen Röntgen der Hand oder des Fußes (kein Osteophyt)	1
Entzündliche Erkrankung an Gelenken, Wirbelsäule oder Entesen und insgesamt ≥ 3 Punkte in den folgenden 5 Aspekten erlaubt die Diagnose einer Psoriasis-Arthritis	

2.1.3.2.4 Therapie

Die Therapie der PsA zielt auf die Kontrolle der verschiedenen Krankheitsdomänen ab, einschließlich Arthritis, Daktylitis, Entesitis, axiale Beteiligung, Nägel und Haut. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden zur Symptomlinderung eingesetzt, ebenso der Einsatz von lokalen Glukokortikoid-Injektionen. Konventionelle DMARDs wie Methotrexat und Leflunomid können bei schwerem Gelenkbefall hilfreich sein und sind i.d.R. die ersten immunsuppressiven Therapeutika zur Behandlung der PsA. Bei Therapieresistenz kommen Biologika wie TNF- α -Blocker (z.B. Adalimumab), IL-12/23-Blocker (Ustekinumab), IL-17-Blocker (Secukinumab, Ixekizumab), IL-23-Blocker (Guselkumab, Risankizumab) und andere Therapien zum Einsatz. Bei Versagen von biologischen DMARDs kann eine Therapie mit Januskinase-Inhibitoren bzw. PDE4-Hemmern (Apremilast) versucht werden (53). Komorbiditäten wie Adipositas,

Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipoproteinämie müssen ebenfalls berücksichtigt und behandelt werden (54).

2.1.3.2.5 Prognose

Die Prognose der PsA hängt von mehreren Faktoren ab, darunter das Vorhandensein einer Polyarthrit, das Ausmaß des Hautbefalls, Nagelbefall und genetische Prädispositionen (55). Patienten mit schwerer Psoriasis haben ein erhöhtes CV-Risiko. Eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung sind entscheidend für den Krankheitsverlauf und die Mortalität (48, 56).

2.1.3.3 Reaktive Arthritis

Es handelt sich um eine entzündliche Gelenkerkrankung, die als Folge einer vorangegangenen Infektion auftritt, häufig nach gastrointestinalen oder urogenitalen Infektionen. Die Erkrankung ist rückläufig und hat eine Prävalenz von etwa 40 pro 100.000 Personen. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen, wobei 60-80 % der Patienten HLA-B27 positiv sind. Nach einer Latenzzeit von 2-6 Wochen nach der Infektion treten Symptome wie asymmetrische Oligoarthrit, Urethritis, Konjunktivitis bzw. Iritis und ggf. Hautveränderungen (z.B. Balanitis circinata, Keratoderma blennorrhagicum) auf. Fieber, Sakroiliitis und Enthesiopathien können ebenfalls vorkommen. Die Diagnose basiert auf klinischen Symptomen, der Anamnese eines vorangegangenen Infekts und dem Nachweis von HLA-B27. Die Labordiagnostik zeigt erhöhte Entzündungsmarker (BSG, CRP), ein direkter Erregernachweis ist meist schwierig. Die Behandlung erfolgt durch die Therapie der zugrunde liegenden Infektion und die symptomatische Behandlung der Arthritis mit NSAR, ggf. Kortikosteroiden und DMARDs (z.B. Sulfasalazin). Die Prognose ist in den meisten Fällen gut, da die Erkrankung selbstlimitierend ist, obwohl bei etwa 20 % der Patienten ein chronischer Verlauf auftreten kann (9).

2.1.3.4 Enteropathische Arthritis

Diese Form der Arthritis tritt bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa auf. Die Prävalenz dieser Arthritis hängt von der Prävalenz der zugrunde liegenden Darmerkrankung ab, wobei etwa 25 % der Patienten mit CED eine Arthritis entwickeln. Die genaue Ursache der enteropathischen Arthritis ist unbekannt, aber es wird angenommen, dass eine

Kombination aus genetischer Prädisposition, einschließlich HLA-B27, und immunologischen Mechanismen, die durch die Darmentzündung getriggert werden, eine Rolle spielt. Klinisch manifestiert sich die Arthritis entweder peripher oder axial. Diagnostisch stützt man sich auf die Anamnese, klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren zur Bestätigung der Gelenkentzündung sowie die Diagnose der zugrunde liegenden Darmerkrankung. Die Therapie richtet sich sowohl auf die Behandlung der CED als auch auf die symptomatische Linderung der Arthritis durch NSAR, Kortikosteroide und DMARDs. In schwereren Fällen können Biologika eingesetzt werden. Die Prognose ist variabel und hängt stark vom Verlauf der zugrunde liegenden Darmerkrankung ab (9).

2.2 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen und kardiovaskuläres Risiko

2.2.1 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des erhöhten CV-Risikos bei rheumatischen Erkrankungen ist komplex und multifaktoriell. Zentral hierbei ist die chronische Entzündung, die eine wesentliche Rolle bei der Atherosklerose spielt. Proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) sind bei rheumatischen Erkrankungen erhöht und tragen zur endothelialen Dysfunktion und Plaquebildung bei (57).

Endothelzellen spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus. Ein zentraler Mechanismus der endothelialen Dysfunktion ist die vermehrte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, wie Superoxidanionen. Diese freien Radikale reduzieren die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO), einem wichtigen vasodilatatorischen Molekül, indem sie es zu Peroxynitrit metabolisieren. Peroxynitrit entkoppelt die NO-Synthase, wodurch sie von einem NO-produzierenden zu einem Superoxid-produzierenden Enzym umgeschaltet wird, was den oxidativen Stress weiter verstärkt. Die verminderte NO-Bioverfügbarkeit führt zu einer erhöhten Thrombozytenaggregation, Proliferation glatter Muskelzellen und Freisetzung vasokonstriktorischer Substanzen wie Thromboxan und Serotonin. Es werden weitere proinflammatorische Zytokine (z.B. TNF- α , IL-1 und IL-6) ausgeschüttet, die die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen fördern, was die Adhäsion und Migration von Leukozyten in die Gefäßwand erleichtert (58, 59).

Durch die gesteigerte Permeabilität des Endothels wird die Ansammlung von Lipiden, insbesondere LDL-Partikeln, in den Arterienwänden gefördert. Nach dem Eindringen in die Gefäßwand werden die LDL-Partikel oxidiert, was eine Entzündungsreaktion auslöst. Diese oxidierten LDL-Partikel wirken zytotoxisch und fördern die Rekrutierung von Monozyten, die sich in Makrophagen umwandeln (60). Diese nehmen die oxidierten LDL-Partikel auf und werden zu sogenannten Schaumzellen, die sich in der Gefäßwand ansammeln und die Bildung von atherosklerotischen Plaques in Form von sogenannten „fatty streaks“ (Fettstreifen) einleiten. Mit der Zeit entwickeln sich die Fettstreifen zu fibrösen Plaques. Diese bestehen aus einer Mischung aus Lipiden, glatten Muskelzellen und einer Bindegewebsmatrix. Die glatten Muskelzellen wandern in die Intima und tragen zur Verdickung der Plaques bei, während sie gleichzeitig extrazelluläre Matrixkomponenten produzieren (59, 60). Neben einer kontinuierlichen Stenosierung des Gefäßlumens kommt es zu Mikrokalzifikationen in der Intima und Media. Im fortgeschrittenen Stadium der Atherosklerose bildet sich ein nekrotischer Kern innerhalb der Plaques, welcher aus abgestorbenen Zellen, Lipiden und Zelltrümmern besteht. Der nekrotische Kern trägt zur Instabilität der Plaques bei und führt eventuell zu einer Plaqueruptur, die zu einer Thrombosierung des Gefäßlumens und letztlich bspw. in einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall enden kann (60).

Darüber hinaus können Autoimmunprozesse und die Bildung von Immunkomplexen direkt die Gefäßwand angreifen, was die strukturelle Integrität weiter beeinträchtigt und das CV-Risiko zusätzlich erhöhen kann. Der entzündliche Prozess durch proinflammatorische Zytokine spielt ebenfalls eine zentrale Rolle bei der Induktion von Endothelzellschäden und der Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen, die den Abbau der extrazellulären Matrix fördern. Dies führt zu einer erhöhten Kollagenablagerung und einer Abnahme der elastischen Fasern in der Gefäßwand, was die Gefäßsteifigkeit erhöht (5). Durch den langsamen Abbau des Elastins in den elastischen Fasern tritt dieser Prozess auch altersbedingt ein, die systemische Inflammation bei rheumatischen Erkrankungen beschleunigt diesen Vorgang jedoch (61). Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor für die Erhöhung der arteriellen Steifigkeit ist die Kalzifizierung der Gefäße, die insbesondere die Hämodynamik der Aorta durch die gestörte Windkesselfunktion beeinträchtigt (62). Zusätzlich verhindert der vasokonstriktorische Gefäßtonus durch den NO-Mangel im Rahmen der endothelialen Dysfunktion die physiologische Dehnbarkeit der Arterien (63).

Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit führt zu einer Vielzahl hämodynamischer Veränderungen, die das CV-System belasten. Die wichtigsten Effekte sind eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks, eine erhöhte Nachlast, eine verminderte diastolische Koronarperfusion, eine Förderung der linken ventrikulären Hypertrophie und ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz (4, 64).

Auch die medikamentöse Behandlung rheumatischer Erkrankungen, wie die Verwendung von Glukokortikoiden, kann negative Auswirkungen auf das CV-System haben, indem sie den Blutdruck erhöhen, das Lipidprofil verschlechtern und diabetogen sind (65). So zeigt sich beispielweise für die RA ein zweifach erhöhtes Risiko für das Auftreten von CVE bei einem Langzeit Glucocorticoid-Gebrauch > 5 mg pro Tag (66).

2.2.2 Klinische Relevanz

Das erhöhte CV-Risiko bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen hat eine hohe klinische Relevanz. Studien zeigen, dass Patienten mit RA ein etwa 1,5- bis 2-fach erhöhtes Risiko für CVE haben. Beim systemischen Lupus Erythematoses (SLE) ist das Risiko sogar 2- bis 3-fach erhöht. Dies führt zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität (67, 68).

Eine große Studie von Conrad et al. aus Großbritannien hat für 19 verschiedene Autoimmunerkrankungen bei einer Kohorte von insgesamt 446449 Patienten einen Vergleich mittels verschiedener Hazard Ratios (HR) bzgl. des Auftretens von CVE erstellt (69). Dabei war bei den autoimmun erkrankten Patienten ein 1,56 Mal erhöhtes Risiko im Gegensatz zur nicht-erkrankten Kohorte festzustellen. Das liefert den wichtigen Hinweis, dass eine systemische Inflammation grundsätzlich mit einem erhöhten CV-Risiko einhergehen kann. Unter den rheumatischen Erkrankungen sind dabei HR-Werte von 1,83 (RA), 2,82 (SLE), 3,59 (SSc) und 1,97 (SpA) zu nennen. Dabei sind auch andere Ereignisse neben den artherosklerotisch-assoziierten Ereignissen (wie Herzinfarkt und Schlaganfall) untersucht worden z.B. TVT bzw. LAE, Herzinsuffizienz und VHF. Diese zeigten auch jeweils einen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe.

Bei den meisten rheumatischen Erkrankungen stellen CVE die häufigste Todesursache dar (70). Bei der SSc scheinen die meisten Todesfälle krankheitsbezogen zu sein. Allerdings gehört das Auftreten von CVE bei der SSc u.a. zu den häufigsten nicht-krankheitsbezogenen Sterbefällen (71).

Aufgrund der chronischen Natur rheumatischer Erkrankungen und der häufig langen Krankheitsdauer ergibt sich demnach die Notwendigkeit eines umfassenden CV-Risikomanagements in dieser Patientengruppe.

2.2.3 Therapeutische Ansätze

Die therapeutischen Ansätze zur Reduktion des CV-Risikos bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen umfassen sowohl die Kontrolle der Entzündung mit einer frühen medikamentösen Behandlung mit DMARDs als auch die Behandlung klassischer CV-Risikofaktoren.

Methotrexat (MTX) gehört als klassisches DMARD zur initialen Therapie bei der RA. Es wird beschrieben, dass MTX das CV-Risiko reduziert (72). Klassische DMARDs sind allerdings nach einer Studie von Ozen et al. in der Risikoreduktion biologischen und zielgerichteten DMARDs unterlegen (73). In der Kombination beider medikamentösen Klassen konnte keine weitere Risikoreduktion hinzugewonnen werden.

TNF- α -Hemmer sind bei der RA mit einem erniedrigten CV-Risiko assoziiert sind (74). Nach aktuelleren Hinweisen scheint die Verwendung von IL-6-Hemmer Tocilizumab das Risiko im Vergleich zu TNF- α -Hemmer abzusenken (75). In einer randomisiert-kontrollierten Studie von Giles et al. zeigt die Verwendung von Tocilizumab allerdings keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu TNF- α -Hemmer Etanercept bzgl. des Auftretens von CVE (76).

Für Januskinasen-Inhibitoren wie Tofacitinib bei Patienten mit RA zeigt sich in einer randomisiert-kontrollierten Studie von Ytterberg et al. ein erhöhtes CV-Risiko sowie ein erhöhtes Krebsrisiko im Vergleich zu TNF- α -Hemmern (77). Es wurde diesbezüglich vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein Rote-Hand-Brief ausgeschrieben (78). Dieser Sachverhalt wird momentan weiter untersucht. In einer retrospektiven, multizentrischen Studie mit 2-jährigem Follow-Up konnte beispielsweise kein erhöhtes CV-Risiko bestätigt werden (76).

Darüber hinaus ist das Management von Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Dyslipidämie und Diabetes essenziell. So ist zum Beispiel nach einer randomisiert-kontrollierten Studie von Kitas et al. nachgewiesen worden, dass für RA-Patienten das CV-Risiko mit 40 mg Atorvastatin im Vergleich zu Placebo um 34% gesenkt werden kann (79).

Lebensstiländerungen, einschließlich einer gesunden Ernährung, regelmäßiger körperlicher Aktivität und Rauchverzicht, sind weitere wichtige Maßnahmen (80).

Aufgrund der klinischen Relevanz CVE bei rheumatischen Erkrankungen sind demnach bei der Entwicklung neuer therapeutischer Strategien sowohl die Erkrankung als auch das CV-Risiko zu adressieren.

2.3 Diagnostische Methoden zur kardiovaskulären Risikoabschätzung

2.3.1 Traditionelle Risikoabschätzung

Die traditionelle Risikoabschätzung basiert auf der Bewertung verschiedener CV-Risikofaktoren, die häufig in etablierten Risikomodellen integriert werden. Ein bekanntes Beispiel für die Forschung zur Bewertung von CV-Risikofaktoren ist die „Framingham Heart Study“ (1). Demnach gehören u.a. Alter, Geschlecht, Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, familiäre Vorbelastung und Lebensstilfaktoren wie Ernährung und körperliche Aktivität zu den wichtigsten Risikofaktoren. Diese Faktoren werden systematisch erfasst und analysiert, um das individuelle Risiko für CVE zu bestimmen.

Im Verlauf wurde aus den Daten der „Framingham Heart Study“ der Framingham-Risk-Score (FRS) entwickelt. Dieser ist ein Werkzeug zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikos für CVE wie Herzinfarkt und Schlaganfall. Er berücksichtigt mehrere Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Blutdruck, Raucherstatus und Diabetes. Diese Faktoren werden in eine Formel eingegeben, um das Risiko als Prozentsatz zu berechnen (2). Der FRS ist nützlich für die Primärprävention, hat aber Einschränkungen, da er hauptsächlich auf einer weißen amerikanischen Population basiert und nicht alle möglichen Risikofaktoren wie genetische Prädispositionen umfasst.

In verschiedenen Ländern wurden andere Studien durchgeführt, um Scores für ihre jeweilige Population zu entwickeln. Beispielsweise ist der PROCAM-Score ein Instrument zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikos für CVE und basiert auf Daten der PROCAM-Studie (Prospective Cardiovascular Münster Study) aus Deutschland. Er berücksichtigt folgende Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyceride, Blutdruck, Raucherstatus, Diabetes mellitus und eine positive Familienanamnese für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (81). In Großbritannien ist der QRISK aus der QRESEARCH-Datenbank bekannt, welcher ebenfalls eine

Abschätzung des 10-Jahres-Risikos für CV-Erkrankungen darstellt. Er berücksichtigt eine Vielzahl von Risikofaktoren, die 2017 zum dritten Mal (QRISK3) aktualisiert wurden. Zu den wichtigsten Faktoren gehören Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Raucherstatus, Diabetes (Typ 1 und Typ 2), Cholesterin-HDL-Verhältnis, Blutdruck, BMI, chronische Nierenerkrankungen, RA, SLE, psychische Erkrankungen, Familienanamnese von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und sozioökonomische Faktoren (82).

Das SCORE-Modell (Systematic Coronary Risk Evaluation) ist im Gegensatz zu den anderen genannten Scores von der European Society of Cardiology (ESC) mit Daten aus großen europäischen Kohortenstudien entwickelt worden. Der SCORE berechnet das 10-Jahres-Risiko für tödliche CVE in Prozent und berücksichtigt Faktoren wie Alter, Geschlecht, Rauchen, systolischen Blutdruck und Gesamtcholesterin. SCORE bietet spezifische Risikoabschätzungen für Länder mit hohem und niedrigem CV-Risiko, ist jedoch auf tödliche Ereignisse beschränkt und möglicherweise weniger genau für Populationen außerhalb Europas.(3).

Im Jahre 2021 wurde ein neues SCORE-Modell veröffentlicht. SCORE2 unterscheidet sich im Wesentlichen in folgenden Punkten (83): Er beachtet zusätzlich nicht-tödliche CVE, verwendet aktuellere und umfassendere Daten als Grundlage und bietet eine breitere Anwendung über verschiedene Altersgruppen hinweg. Beim aktualisierten SCORE2 ist die Risikobewertung grundsätzlich altersabhängig. So hat eine Person < 50 Jahren ab 2,5%, eine Person von 50-69 Jahren ab 5% und eine Person > 70 Jahren ab 7,5% ein hohes CV-Risiko. Eine Multiplikation des SCORE mit dem Faktor 1,5 bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sollte nach der europäischen Leitlinie für CV-Prävention in Erwägung gezogen werden. Die Evidenz sei für andere rheumatische Erkrankungen wie die axSpA oder die PsA nicht ausreichend, um die Multiplikation dort ebenfalls durchzuführen (84).

2.3.2 Beurteilung der Gefäßsteifigkeit

Die Beurteilung der Gefäßsteifigkeit bietet zusätzliche Informationen zur CV-Risikoabschätzung, die über die traditionellen Risikomodelle hinausgehen. Gefäßsteifigkeit ist ein wichtiger Indikator für arterielle Gesundheit und ein Marker für Artherosklerose (63).

2.3.2.1 Pulswellengeschwindigkeit

2.3.2.1.1 Grundlagen

Die PWV misst die Geschwindigkeit, mit der die Druckwelle durch die Arterien wandert. Die Berechnung erfolgt durch die Messung der Zeit, die die Pulswelle benötigt, um eine bekannte Distanz zwischen zwei Messpunkten entlang der Arterien zu durchlaufen. Die grundlegende Formel lautet:

$$PWV = \frac{D}{\Delta t}$$

wobei:

- D die Distanz zwischen den beiden Messpunkten ist (in Metern gemessen),
- Δt die Zeitdifferenz ist, die die Pulswelle benötigt, um diese Distanz zu durchlaufen (in Sekunden gemessen).

Die Messung erfolgt typischerweise zwischen der Arteria carotis und der Arteria femoralis (carotid-femoral pulse wave velocity, kurz cfPWV). Die cfPWV wird als der Goldstandard zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit beschrieben. Eine höhere PWV deutet auf eine erhöhte Gefäßsteifigkeit hin. Ein Wert über 10 m/s ist grundsätzlich mit einem erhöhten CV-Risiko assoziiert (85). In den „ESH Guidelines“ zum Management der arteriellen Hypertonie wird die PWV zur Erfassung von Endorganschäden erwähnt (86).

Es gibt auch andere Punkte des arteriellen Gefäßbaums, die man zur Messung der PWV nutzen kann, bspw. zwischen Arteria brachialis und Arteria tibialis posterior (brachial-ankle pulse wave velocity, kurz baPWV). Diese Methode ist praktisch etwas leichter durchzuführen als bei der cfPWV, allerdings ist sie anfälliger für Krankheiten der peripheren Arterien. Sie misst neben der zentralen auch die periphere Gefäßsteifigkeit, während die cfPWV die Messung der zentralen Gefäßsteifigkeit darstellt (87).

2.3.2.1.2 Einflussfaktoren

Bekanntere Einflussfaktoren auf die PWV stellen insbesondere Alter, Blutdruck und andere klassische Risikofaktoren wie z.B. Rauchen, Dyslipidämie, Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas dar (61, 63). Ein genetischer Einfluss von Gefäßsteifigkeit und PWV ist auch zu beobachten, allerdings ist dieser in jungen Jahren am höchsten und sinkt im Laufe des Lebens ab (88). Ethnische Unterschiede in den PWV-Werten sind

ebenfalls möglich, eine Studie von Diemer et al. zeigte beispielsweise, dass Asiaten eine höhere PWV hatten als eine afrikanische Kohorte (89).

In einer aktuellen Meta-Analyse von McNally et al. konnte der Effekt von Antihypertensiva auf die PWV analysiert werden. Es kommt zu einer signifikanten PWV-Reduktion bei allen 4 Hauptsubstanzklassen, wobei ACE (Angiotensin-Converting-Enzym) Hemmer bzw. AT-1 (Angiotensin-1-Rezeptor) Blocker und Calciumantagonisten die PWV mehr absenkten als Betablocker und Diuretika (90).

Statine können die arterielle Gefäßsteifigkeit ebenfalls signifikant absenkten, möglicherweise durch strukturelle Gefäßeinflüsse. Ezetimib scheint aber keine Absenkung zu bewirken, weder als Monotherapie noch in der Kombination mit Statinen (63, 91).

Der Einfluss von Immunsuppressiva bei rheumatischen Erkrankungen ist am besten in der Patientenkohorte mit RA untersucht (92). TNF- α -Hemmer wurden im Rahmen der Verhinderung von CV-Ereignissen in dieser Arbeit bereits genannt. Sie sind außerdem bei RA-Patienten mit einer PWV-Reduktion vergesellschaftet und senken somit die arterielle Steifigkeit (93, 94). Ebenso gibt es Hinweise, dass Methotrexat eine Absenkung der PWV bewirken kann (95). Die gleiche Beobachtung gilt für IL-6-Hemmer Tocilizumab (96). Der CD20-Hemmer Rituximab senkt die PWV im Krankheitsverlauf in einer Studie ab (97), während es in einer anderen Studie keine Bestätigung für diesen Effekt gibt (98). Für T-Zell-Co-Stimulator Abatacept gibt es bislang noch keine Hinweise für eine Absenkung der PWV (97). JAK (Januskinase) Inhibitor Tofacitinib scheint die PWV nicht signifikant zu beeinflussen (99). Grundsätzlich ist bei diesen Beobachtungen häufig unklar, durch welchen Wirkmechanismus das Medikament jeweils auf die Gefäßsteifigkeit Einfluss übt. Im Falle einer PWV-Absenkung wird häufig die positive Auswirkung der fehlenden Inflammation während der Therapie genannt.

Da chronischer Gebrauch von Glucocorticoiden potenziell CV-Nebenwirkungen birgt, stellt sich hier auch die Frage, wie die Gefäßsteifigkeit dabei beeinflusst wird. In einer Studie von Petersons et al. wurde niedrigdosiertes Prednisolon im akuten und chronischen Gebrauch mittels PWV untersucht. Dabei ließ sich keine signifikante Veränderung des PWV-Wertes feststellen (100). Allerdings wurde in einer Studie von Ruysen-Witrand et al. ein Anstieg von CVE für die RA bei Verwendung niedrig dosierter Glucocorticoide verzeichnet (101).

Bezüglich Antidiabetika konnte nachgewiesen werden, dass unter der Therapie von SGLT-2 (Sodium-Glucose Co-Transporter-2) Inhibitoren die PWV absinken konnte und somit die Gefäßsteifigkeit zurückging. (102). Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren und Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptoragonisten senken die PWV ebenfalls ab (103). Metformin scheint keinen signifikanten Einfluss auf die Gefäßsteifigkeit auszuüben (104).

2.3.2.1.3 Prädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse

Die PWV ist ein Prädiktor für CV-Erkrankungen und Ereignisse und kann in Zusammenschau mit anderen Risikofaktoren die Prädiktion zusätzlich verbessern (105). So konnte in initial normotensiven Patienten bei erhöhter cfPWV ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer arteriellen Hypertonie beobachtet werden (106). Ebenso konnte die cfPWV-Messung unabhängig von anderen Risikofaktoren mit der Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ 2 oder einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert werden (107, 108). Auch bei COVID-19-Patienten konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass Erkrankte erhöhte cfPWV-Werte und damit eine erhöhte Gefäßsteifigkeit aufweisen (109). Eine weitere interessante Erkenntnis ist die Beziehung von PWV und Schlafdauer. In einer Metaanalyse von Pomeroy et al. stellte sich ein Anstieg der PWV bei zu wenig (< 7 Stunden) oder zu viel (> 9 Stunden) Schlaf dar (110).

Es gibt zahlreiche Studien, die die prädiktive Wertigkeit der PWV bzgl. des Auftretens von CVE in der Allgemeinbevölkerung oder in bestimmten Patientenkohorten bestätigen (4, 111, 112). Die Prädiktion betrifft die Gesamtmortalität sowie einzelne tödliche bzw. nicht-tödliche CVE.

2.3.2.2 Weitere Messmethoden der Gefäßsteifigkeit

Neben der PWV gibt es noch weitere Möglichkeiten zur Messung der arteriellen Steifigkeit der Gefäße. Beispielsweise beurteilt der Pulsdruck (PP) die Differenz zwischen dem systolischen und diastolischen Druck zentral in der Aorta oder peripher. Er kann durch nicht-invasive Methoden wie die oszillometrische Messung ermittelt werden und ist ein direkter Indikator für die arterielle Steifigkeit. Allerdings kann der Pulsdruck durch zahlreiche externe Faktoren wie Herzfrequenz, Schlagvolumen und Blutdruckvariabilität beeinflusst werden, was die Interpretation der Ergebnisse erschweren kann (63).

Der Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI) ist ein Indikator für arterielle Steifigkeit, der aus 24-Stunden-Blutdruckmessungen abgeleitet wird. Der Index wird als 1 minus die Regressionssteigung zwischen diastolischem und systolischem Blutdruck über 24 Stunden berechnet. Obwohl die Prädiktion von CV-Mortalität bei normotensiven Patienten funktioniert, ist die Beziehung zwischen AASI und anderen Messmethoden der arteriellen Steifigkeit nach Anpassung an Störfaktoren schwach. Zudem ist der AASI stark abhängig von nächtlichen Blutdrucksenkungen (113).

Der Augmentationsindex (AIx) misst die Verstärkung der systolischen Druckwelle, die durch die Reflexion von Druckwellen in den Arterien verursacht wird. Die Messung erfolgt mithilfe der Applanationstonometrie, die die Pulswellenform analysiert. Die Berechnung erfolgt aus dem Verhältnis zwischen dem Augmentationsdruck (Beitrag, den die reflektierte Druckwelle zur systolischen arteriellen Druckwelle leistet) und dem Pulsdruck (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck). Ein höherer AIx weist als indirekte Methode auf eine höhere arterielle Steifigkeit hin. Er hängt jedoch u.a. von Herzfrequenz, Körpergröße und Geschlecht ab (63).

Ein neueres Messverfahren ist der Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), basierend auf der Analyse der Pulswellenform und der Blutdruckmessung, um die arterielle Steifigkeit zu berechnen. Er verwendet die Bramwell-Hill-Gleichung, die die Beziehung zwischen der Pulswellengeschwindigkeit, der Dichte des Blutes und der Dehnbarkeit der Gefäßwand beschreibt. Er misst die Steifigkeit von der Aorta bis zum Knöchel und bietet eine einfache und reproduzierbare Möglichkeit, die arterielle Funktion zu bewerten. Ein wesentlicher Vorteil von CAVI ist seine Unabhängigkeit vom Blutdruck zum Zeitpunkt der Messung. Allerdings wurde die Methode überwiegend an japanischen Populationen verwendet, dementsprechend richten sich die Referenzwerte danach (113). In einer Studie von Spronck et al. konnte sich trotz der Unabhängigkeit zum Blutdruck im Gegensatz zur PWV kein Vorteil in der Prädiktion von Tod oder Krankenhausaufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz nachweisen lassen (114).

2.4 Studienlage zur kardiovaskulären Risikoabschätzung bei rheumatischen Erkrankungen

2.4.1 Pulswellengeschwindigkeit bei rheumatischen Erkrankungen

Es gibt viele Studien, die eine PWV-Erhöhung bei rheumatischen Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung verzeichnen konnten. Bei der RA ist dabei nicht nur die PWV-Erhöhung (115), sondern auch der direkte Zusammenhang zwischen PWV und CVE wie Herzinfarkt und Schlaganfall belegt worden (116).

Bei der SSc ist ebenfalls eine Erhöhung der PWV im Vergleich zu Nicht-Erkrankten zu beobachten (117). Ebenso für HLA-B27-assoziierte SpA zeigt sich bei der axSpA und der PsA eine erhöhte PWV im Vergleich zu Kontrollprobanden (118, 119). Prospektive Studien, die den direkten Zusammenhang zu CVE belegen, gibt es hier nach aktuellem Stand nicht.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit einigen Jahren mit der PWV bei rheumatischen Erkrankungen. So konnte beispielsweise für die RA eine erhöhte Gefäßsteifigkeit in Zusammenhang mit schmerzempfindlichen Gelenken nachgewiesen werden (120). Weiterhin wurden PWV-Vergleiche zwischen Erkrankten und gesunden Kontrollen für Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (121), SLE (122), Antisynthetase-Syndrom (123), Fibromyalgie-Syndrom (124) und PsA (118) durchgeführt. Dabei konnte mit Ausnahme des SLE eine signifikante Erhöhung in den cfPWV-Werten im Vergleich zu den Kontrollprobanden nachgewiesen werden. Zwei Reviews behandeln zudem die Gefäßsteifigkeit als Surrogatmarker für CV-Erkrankungen (6, 125).

2.4.2 Vergleich zwischen Pulswellengeschwindigkeit und traditionellen Risikoscores bei rheumatischen Erkrankungen

Daten über einen Vergleich zwischen traditionellen Risikoscores wie dem SCORE und der PWV sind rar. Es wird angenommen, dass die entzündliche Komponente der systemisch-entzündlichen Erkrankungen in den traditionellen CV-Risikofaktoren nicht ausreichend abgebildet wird. Demnach ist die Messung eines vaskulären Biomarkers wie der PWV für die Beurteilung bei dieser gefährdeten Patientengruppe ratsam, um das CV-Risiko nicht zu unterschätzen (6). Im Folgenden werden ausgewählte Studien in nicht-rheumatischen Populationen erwähnt:

In einer Studie von Kim et al. wurde bei koreanischen Probanden die baPWV und der ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) Risk Score bzgl. der Prädiktion von CVE verglichen. Es stellte sich heraus, dass die Kombination von PWV und

Risikoscore die Prädiktion von CVE im Gegensatz zur einzelnen Betrachtung verbesserte (126).

Die Studie von Kallistratos et al. untersucht den Zusammenhang zwischen PWV und CV-Risikofaktoren. Sie umfasst Probanden, die anhand des Framingham-Risikoprofils in Gruppen mit hohem, mittlerem und niedrigem Risiko eingeteilt wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass die PWV in den Gruppen mit hohem und mittlerem Risiko signifikant höher ist. Trotz dieser Unterschiede konnte PWV die Genauigkeit der Risikostratifizierung nicht unabhängig verbessern. Die PWV verbessert somit nicht die Diskriminierung zwischen hohen und niedrigen Risikogruppen (127).

In einer Studie von Ikonomidis et al. konnte gezeigt werden, dass die prädiktive Wertigkeit der PWV bei gesunden Probanden erhalten bleibt, wenn man CV-Risikofaktoren bzw. SCORE2 in ein multivariablen Regressionsmodell mit der PWV einschließt. Damit sei die PWV ein unabhängiger Prädiktor für CVE (128).

Ein Vergleich bzgl. des Auftretens von CVE zwischen Risikoscores und PWV bzw. die Kombination beider zur jeweiligen Beurteilung der prädiktiven Fähigkeiten ist bei rheumatischen Erkrankungen bislang noch nicht durchgeführt worden. Diese Arbeit wird diesen Sachverhalt genauer behandeln.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl

Zwischen Anfang 2012 und Ende 2017 wurden Patienten im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes im Akutkrankenhaus des Rheumazentrums RLP in Bad Kreuznach mit RA, SSc und HLA-B27-assoziierten Erkrankungen (axSpA, PsA, reaktive Arthritis, enteropathische Arthritis) in diese Studie eingeschlossen. In wenigen Fällen handelte es sich um ambulante Patienten aus der Tagesklinik oder dem Infusionszentrum der Klinik. Die Auswahl erfolgte unabhängig von Alter und Geschlecht. Ausgeschlossen wurden Patienten ohne gesicherte Diagnose der o.g. rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen bzw. bei unvollständigen PWV-Daten. Ein bestätigter Ethikantrag für die Studie liegt vor.

3.2 Untersuchungsmethoden

3.2.1 Untersuchung der Pulswellengeschwindigkeit

Die Untersuchung der aortalen PWV wurde mit einem oszillometrischen, nicht-invasiven Gerät (VicorderVR, SMT medical, Wuerzburg, Germany) durch eingewiesenes medizinisches Personal durchgeführt. Das Vorgehen der Untersuchung richtete sich nach dem Expertenkonsens von Van Bortel et al. (85): Die Patienten verbrachten vor der Messung mindestens 10 Minuten in ruhiger Umgebung. Nach initialer manueller Blutdruckmessung am linken Arm wurden die Manschetten für die Messung am rechtseitigem Hals (Arteria carotis) und Oberschenkel (Arteria femoralis) angeschlossen. Die Distanz zwischen rechter Arteria carotis und rechter Arteria femoralis wurde in einer geraden Linie entlang der Körperoberfläche mit einem Maßband bestimmt und mit dem Faktor 0,8 versehen. Die cfPWV wurde von der Gerätesoftware berechnet, indem die Pulswellendistanz durch die Pulslaufzeit in Metern pro Sekunde (m/s) geteilt wurde. Der Mittelwert der cfPWV aus drei Messungen wurde protokolliert und ist in den Tabellen dieser Arbeit angegeben. Die Messung der Herzfrequenz erfolgte zeitgleich zur PWV-Untersuchung.

3.2.2 Laboruntersuchungen

Die Blutprobenentnahme und Laborergebnisse sind, wenn möglich, am gleichen Tag der PWV-Untersuchung durchgeführt worden, ansonsten wurden die Laborwerte herangezogen, die am nächsten zum Untersuchungstag gelegen waren. Die

Bestimmung der Routineparameter wie Entzündungsparameter (CRP, BSG), Fettwerte (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin), Nierenwerte (Kreatinin, GFR) sind im hauseigenen Labor durchgeführt worden.

Das CRP wurde nephelometrisch bestimmt, die Referenzbereiche sind altersabhängig (15-49 J.: <0,5 mg/dl, 50-64 J.: <0,8 mg/dl, >65 J.: <0,68 mg/dl). Die BSG wurde nach der Westergreen-Methode mittels Sedimentationssäulen bei Raumtemperatur bestimmt. Abgelesen wurden die Werte nach einer und zwei Stunden, für die folgende Datenanalyse wird nur der Wert nach einer Stunde beachtet. Der Referenzbereich liegt für Frauen bei 6-10 mm/h, für Männer bei 3-8 mm/h.

Werte für den Fettstoffwechsel sowie Kreatininwerte wurden enzymatisch bestimmt.

Die Abschätzung der GFR erfolgte anhand der CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Formel.

3.2.3 Bestimmung des SCORE2 bzw. SCORE2-OP

Die Bestimmung des SCORE2 bzw. SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Evaluation 2 bzw. SCORE2 – Older Persons) erfolgte abhängig vom Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischen Blutdruck, Gesamtcholesterin- und HDL-Cholesterinwert. Die Berechnung erfolgte auf der Grundlage des „SCORE project“ aus dem Jahre 2003 (3). Es wurde die aktualisierte Version des SCORE, nämlich SCORE2 der ESC aus dem Jahre 2021 verwendet (83). Hierfür wurde ein Online-Rechner angewendet, welcher auf die Region Deutschland als Land mit moderatem Risiko voreingestellt war (129). Auf die Einschlusskriterien wie das Alter (40 bis 89 Jahre), systolischer Blutdruck (100 bis 180 mmHg) sowie LDL-Cholesterin (116 bis 270 mg/dl) wurden Rücksicht genommen. Gemäß der europäischen Leitlinie der ESC wurde für die RA teilweise der SCORE2 mit dem Faktor 1,5 verrechnet, diese Berechnung wird durch den Namen ‚modified‘ SCORE2 bzw. mSCORE2 kenntlich gemacht (84).

3.3 Studienablauf

3.3.1 Datenerhebung

Es wurden auf retrospektive Weise epidemiologische Daten, Laborwerte, Informationen zur Medikamenteneinnahme bzgl. Immunsuppressiva, Antihypertensiva, Statine, Antidiabetika und das Vorhandensein typischer CV-Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum,

Dyslipidämie, Adipositas und Niereninsuffizienz aus den Patientenakten der Jahre 2012 bis 2017 erhoben. Die Untersuchungsdaten zur PWV wurden aus dem Gerät herausgelesen, mit dem die Untersuchung durchgeführt wurde.

3.3.2 Telefonisches Follow-Up

Das Auftreten von CVE im Untersuchungszeitraum (nach Studieneinschluss im Zeitraum 2012 bis 2017) wurde prospektiv innerhalb eines Monats zwischen April und Mai 2023 telefonisch ermittelt. Zu den CVE gehören Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK, KHK, LAE, TVT, Herzinsuffizienz und VHF. Im Falle des Todes wurde die konkrete Todesursache bei den Hinterbliebenen erfragt. Bei einer initialen Gesamtkohorte von 286 Patienten war das telefonische Follow-Up bei insgesamt 143 Personen erfolgreich. Es kamen bei 20 Studienteilnehmern CVE vor, 19 sind insgesamt im Verlauf verstorben. 143 Patienten wurden nach zweimaligem Anruf zu verschiedenen Zeitpunkten telefonisch nicht erreicht, u.a. aufgrund fehlender Telefonanschlüsse. Eine Darstellung des Studienverlaufs findet sich in folgender Abbildung:

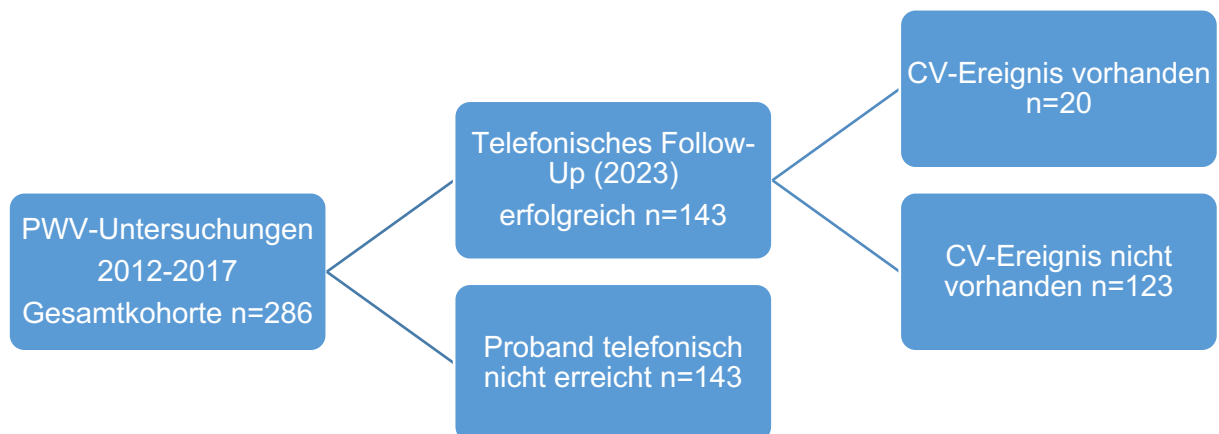


Abbildung 1 Teilnehmerzahlen im Studienverlauf (CV-Ereignis: kardiovaskuläres Ereignis)

3.4 Statistische Methoden

Die Annahme der Normalverteilung wurde mittels des Shapiro-Wilk-Tests, Quantil-Quantil-Diagrammen (Q-Q-Plots) und durch visuelle Inspektionen von Histogrammen überprüft. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung (\pm SD) dargestellt, wenn sie einer Normalverteilung folgten, und als Median sowie 25./75. Perzentile (IQR), wenn sie nicht normal verteilt waren. Kategoriale Variablen wurden durch absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten beschrieben. Korrelationen

Material und Methoden

mit metrischen Variablen wurden mit den Korrelationskoeffizienten nach Pearson oder Spearman durchgeführt. Der Mittelwertvergleich zwischen CVE-Gruppe und Nicht-CVE-Gruppe geschah mit dem T-Test für unabhängige Stichproben bei normalverteilten Variablen, ansonsten mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die Adjustierung von PWV und SCORE erfolgte mittels Cox-Regressionsanalyse mit jeweils einem anderen Parameter bspw. Alter. Zusätzlich wurde eine logistische Regressionsanalyse mit mehreren Parametern durchgeführt. Die diagnostische Wertigkeit von PWV und SCORE wurde mit einer ROC-Analyse (receiver operating characteristics) bestimmt. Ein p-Wert von unter 0,05 gilt als statistisch signifikant. Die statistischen Berechnungen wurden mit IBM SPSS Statistics 27 (USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik der Kohorten

4.1.1 Demografische und klinische Parameter

Die Gesamtkohorte (n = 143) besteht aus Patienten mit RA (n=80, 55,9%), SSc (n = 31, 21,7%) und SpA (n=32, 22,4%). Letztere Gruppe teilt sich nochmal in folgende Krankheitsentitäten auf: PsA (n=17, 53,13%), axSpA (n=14, 43,75%) und enteropathische Arthritis (n=1, 3,13%). Eine detaillierte Ausführung der deskriptiven Statistik nach Krankheitsentitäten findet sich in vollständiger Version mit allen Parametern im Anhang (s. Tabelle 29).

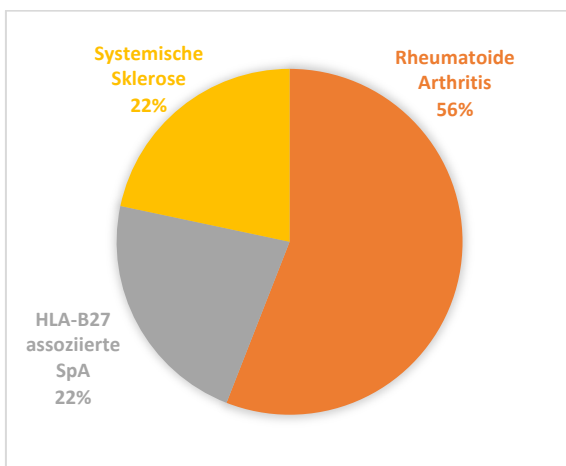


Abbildung 2 Anteile eingeschlossener Krankheiten

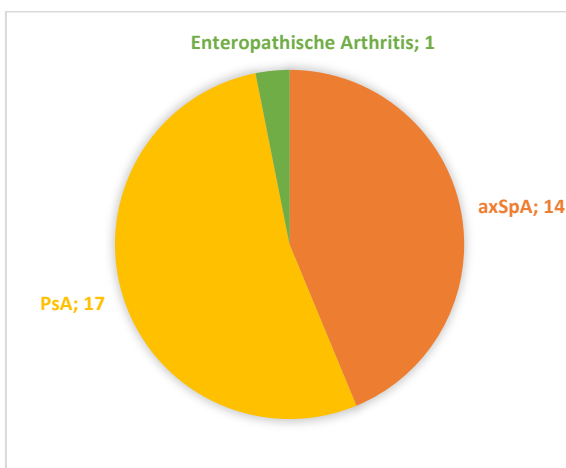


Abbildung 3 Anzahl der eingeschlossenen Krankheitsbilder der Spondyloarthritis

Die Teilnehmer der gesamten Kohorte haben ein durchschnittliches Alter von 58,01 (\pm 12,61, SD) Jahren (s. Tabelle 5). Das Durchschnittsalter ist bei den Subgruppen RA

Ergebnisse

und SSc mit 61,13 ($\pm 11,93$, SD) und 60,61 ($\pm 10,95$, SD) Jahren höher. Bei den HLA-B27-assoziierten SpA-Patienten handelt es sich um jüngere Personen mit einem mittleren Alter von 47,69 ($\pm 10,37$, SD) Jahren (s. Tabelle 5).

Neben der Gesamtkohorte (80,4%) ist die Geschlechterverteilung auch in Subgruppen überwiegend weiblich, bei der SpA mit 68,8%, bei der RA mit 78,8% und bei der SSc mit einem sehr hohen Anteil von 96,8% (s. Tabelle 5).

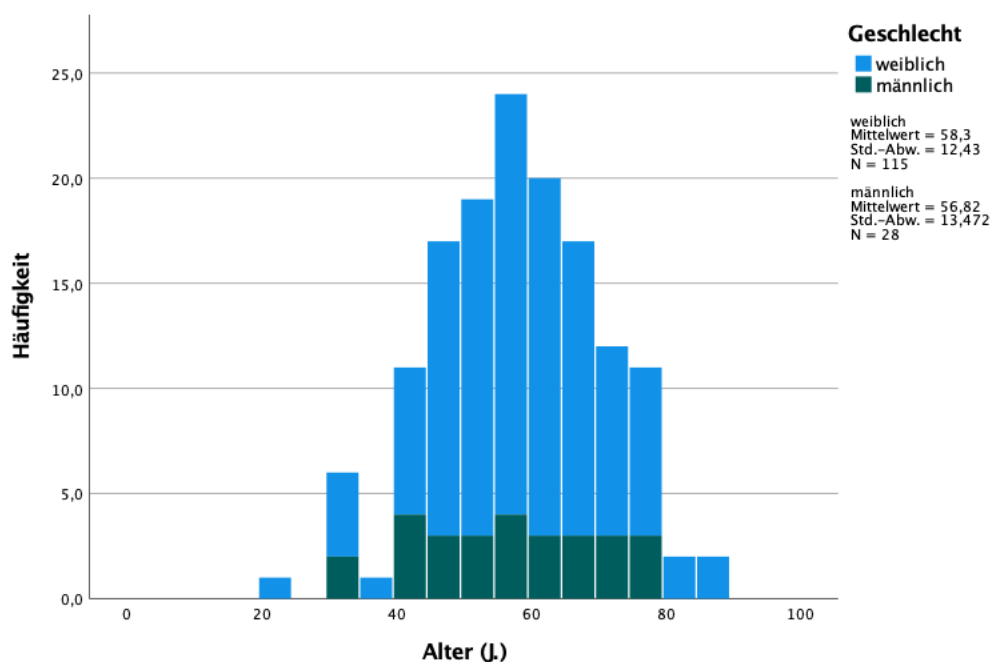


Abbildung 4 Geschlechterabhängige Altersverteilung in der Gesamtkohorte

Der BMI der gesamten Kohorte, welcher sich aus Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße zum Quadrat errechnet, liegt im Median bei 27,12 (23,34-31,12, IQR) kg/m² (s. Tabelle 5). Während in der Gruppe mit RA der mediane BMI nahezu identisch ist, weisen die Patienten in der Gruppe mit SpA einen höheren durchschnittlichen BMI von 29,12 ($\pm 7,26$, SD) kg/m² auf. Im Gegensatz dazu ist der BMI in der Gruppe der Patienten mit SSc niedriger und liegt im Median bei 25,95 (22,68-28,96, IQR) kg/m² (s. Tabelle 5).

Der Untersuchungszeitraum für die gesamte Gruppe liegt bei median 7 (6-8, IQR) Jahren (s. Tabelle 5). Dies gilt auch für die RA- und SSc-Gruppe, während der Zeitraum in der SpA-Gruppe im Median mit 6 (6-7, IQR) Jahren kürzer ist (s. Tabelle 5).

Ergebnisse

Die Erkrankungsdauer befindet sich im Median bei 13 (5-22, IQR) Jahren (s. Tabelle 5). Patienten mit RA haben mit 12 (5-22, IQR) Jahren die kürzeste Erkrankungsdauer im Gegensatz zu SSc mit 14 (5-21, IQR) Jahren oder SpA mit 15 (6-26, IQR) Jahren (s. Tabelle 5).

Der systolische Blutdruck liegt für die Gesamtkohorte bei 130 (120-138, IQR) mmHg, bei der RA ist er ähnlich hoch (s. Tabelle 5). Bei der SSc und den HLA-B27-assoziierten SpA liegt er etwas darunter mit 120 ($\pm 16,86$, SD) und 123,23 (116,25-133,75, IQR) mmHg (s. Tabelle 5).

Der diastolische Blutdruck ist in allen Gruppen konstant bei etwa 80 (70-80, IQR) mmHg (s. Tabelle 5).

Der mittlere arterielle Druck (MAP) berechnet sich aus den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten:

$$\text{MAP} = \text{Diastolischer Druck} + 1/3 (\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck})$$

Er liegt in der gesamten Studienpopulation bei median 93,33 (88,67-100, IQR) mmHg (s. Tabelle 5). In den Subgruppen gibt es wenig Variation diesbezüglich.

Ebenso verhält es sich mit der Herzfrequenz. Diese beträgt in der Gesamtgruppe median 73,67 (66,67-82,33, IQR) Schläge pro Minute (s. Tabelle 5).

Die cfPWV beträgt in der gesamten Kohorte durchschnittlich 8,98 ($\pm 2,32$, SD) m/s (s. Tabelle 5). In der Gruppe mit RA-Patienten ist sie mit 9,40 ($\pm 2,37$, SD) m/s höher, in der SpA-Gruppe mit 7,96 ($\pm 1,33$, SD) m/s niedriger und in der SSc-Gruppe mit 8,93 ($\pm 2,71$, SD) m/s ähnlich (s. Tabelle 5).

Ergebnisse

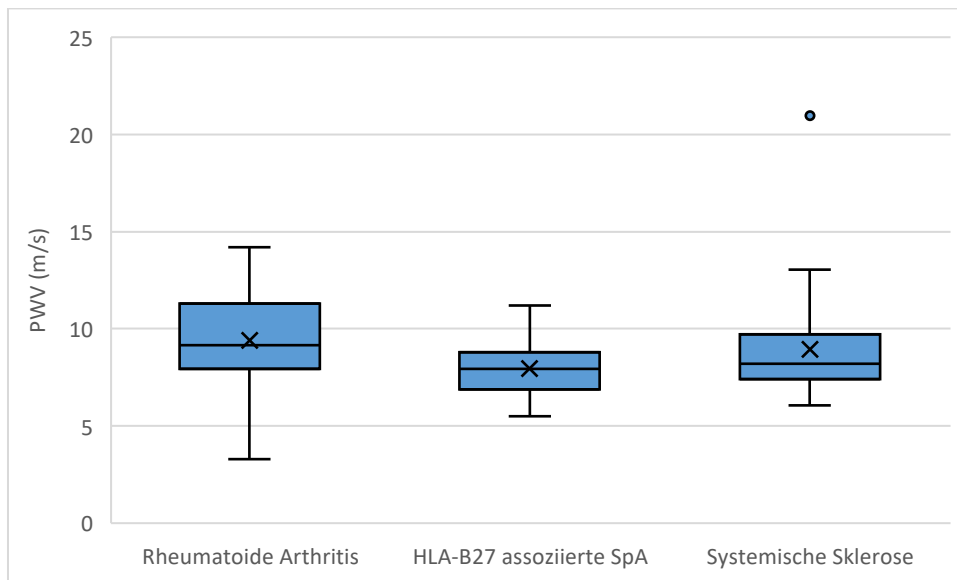


Abbildung 5 Boxplots für die cfPWV (m/s) in den jeweiligen Krankheitsgruppen

SCORE2 in der gesamten Kohorte liegt im Median bei 7 (3-9, IQR) % (s. Tabelle 5). In den Gruppen mit RA und SSc beträgt der mediane SCORE2 7 (5-10, IQR) bzw. 7 (6-10, IQR) %. Die Patienten in der Gruppe mit HLA-B27-assoziierten SpA weisen einen niedrigeren medianen SCORE2 von 3,5 (6-7, IQR) % auf (s. Tabelle 5).

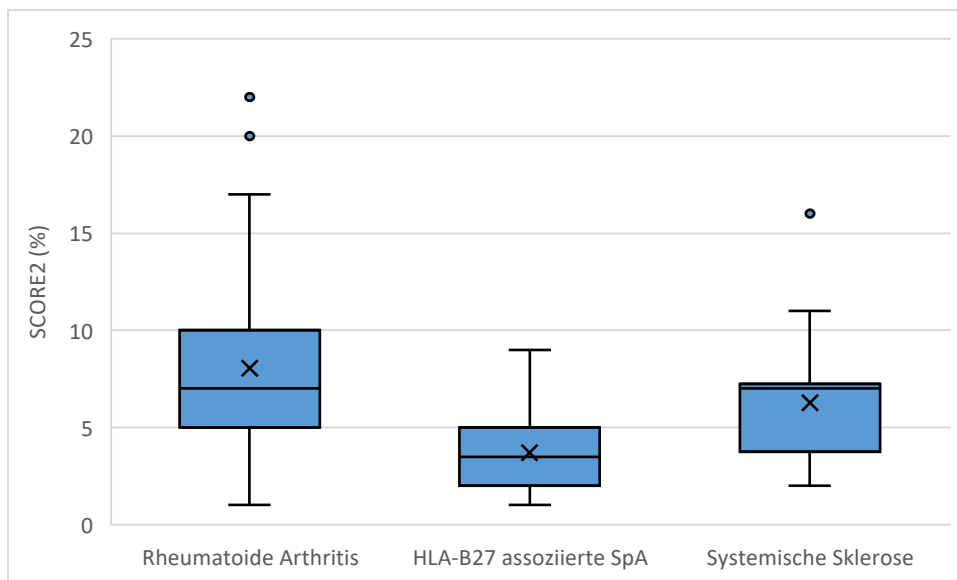


Abbildung 6 Boxplots für SCORE2 (%) in den jeweiligen Krankheitsgruppen

Ergebnisse

Der mSCORE2 (,modified' SCORE2), welcher eine Multiplikation von 1,5 des SCORE2 für die Erkrankungsgruppe RA darstellt, beträgt in der Gesamtkohorte im Median 7,5 (4-12, IQR) %, bei der RA 10,5 (7,5-15, IQR) % (s. Tabelle 5).

Tabelle 5 Demografische und klinische Parameter Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR)

	n	Gesamt	RA	SpA	SSc
Alter (J.)	143	58,01 (\pm 12,61)	61,13 (\pm 11,93)	47,69 (\pm 10,37)	60,61 (\pm 10,95)
Geschlecht (weiblich)	143	115 (80,4%)	63 (78,8%)	22 (68,8%)	30 (96,8%)
BMI (kg/m²)	143	27,12 (23,34-31,12)	27,26 (23,58-31,09)	29,12 (\pm 7,26)	25,95 (22,68-28,96)
Untersuchungs-zeitraum (J.)	143	7 (6-8)	7 (6-8)	6 (6-7)	7 (6-10)
Erkrankungsdauer (J.)	142	13 (5-22)	12 (4-21)	15 (6-26)	14 (5-21)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	143	130 (120-138)	130 (120-140)	120 (116,25-133,75)	123,23 (\pm 16,86)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	143	80 (70-80)	80 (71-82,50)	80 (72,50-80,00)	77,16 (\pm 12,50)
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	143	93,33 (88,67-100)	96,67 (93,33-100,00)	93,33 (88,75-99,58)	92,52 (\pm 12,44)
Herzfrequenz (/min)	143	73,67 (66,67-82,33)	75,08 (\pm 11,89)	75,83 (67,85-80,83)	73,06 (\pm 10,02)
cfPWV (m/s)	143	8,98 (\pm 2,32)	9,40 (\pm 2,37)	7,96 (\pm 1,33)	8,93 (\pm 2,71)
SCORE2 (%)	111	7 (3-9)	7 (5-10)	6 (6-7)	7 (6-10)
mSCORE2 (%)	111	7,5 (4-12)	10,5 (7,5-15)	6 (6-7)	7 (6-10)

4.1.2 Laborparameter

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der gesamten Kohorte beträgt median 20 (10-40, IQR) mm (s. Tabelle 6). In der RA-Gruppe liegt der mediane BSG-Wert bei 22 (12-44, IQR) mm, was etwas höher ist als in der gesamten Population. Die SpA-Gruppe hat einen medianen BSG-Wert von 20 (10-36, IQR) mm. Hingegen hat die SSc-Gruppe einen medianen BSG-Wert von 17,5 (10-33,5, IQR) mm, was etwas niedriger ist als der Wert der Gesamtgruppe. (s. Tabelle 6).

Der gleiche Trend ist bei dem C-reaktiven Protein (CRP) zu beobachten. In der gesamten Population liegt es median bei 2,73 (0,83-10,59, IQR) mg/l (s. Tabelle 6). In

Ergebnisse

der RA-Gruppe ist der CRP-Wert höher und beträgt median 4,38 (1,00-13,20, IQR) mg/l. In der SpA-Gruppe liegt der mediane CRP-Wert bei 3,14 (1,18-12,41, IQR) mg/l, und in der SSc-Gruppe weist er einen niedrigeren medianen CRP-Wert von 1,21 (0,32-3,08, IQR) mg/l auf (s. Tabelle 6).

Das Gesamtcholesterin in der gesamten Teilnehmergruppe beträgt median 205 (184-223, IQR) mg/dl (s. Tabelle 6). In den einzelnen Gruppen gibt es keine großen Unterschiede.

Das HDL-Cholesterin beträgt in der gesamten Kohorte median 61 (50-73, IQR) mg/dl (s. Tabelle 6). In den Gruppen mit RA und SSc ist der Wert etwas höher 62 (53,00-72,00, IQR) und 62,17 ($\pm 16,81$, SD) mg/dl. In der Gruppe mit HLA-B27-assoziierten SpA ist der Wert niedriger mit 52,5 (41,50-79,75, IQR) mg/dl (s. Tabelle 6).

Der Kreatininwert beträgt in der gesamten Kohorte median 0,83 (0,69-0,94, IQR) mg/dl (s. Tabelle 6). In der RA-Gruppe ist der Wert niedriger mit 0,79 (0,66-0,91, IQR) mg/dl. In der SpA-Gruppe ist der Wert höher mit 0,93 ($\pm 0,31$, SD) mg/dl, während er in der SSc-Gruppe ähnlich ist mit 0,84 (0,70-0,92, IQR) mg/dl (s. Tabelle 6).

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beträgt in der gesamten Studienpopulation durchschnittlich 83,19 ($\pm 22,87$, SD) ml/min (s. Tabelle 6). In der Gruppe mit RA ist der Wert höher mit 85,85 ($\pm 22,07$, SD) ml/min. In der Gruppe mit HLA-B27-assoziierten SpA ist der Wert niedriger mit 79,87 (68,62-100,74, IQR) ml/min, während er in der SSc-Gruppe noch niedriger ist mit 75,08 ($\pm 21,03$, SD) ml/min (s. Tabelle 6).

Tabelle 6 Laborparameter Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR)

	n	Gesamt	RA	SpA	SSc
BSG (mm)	140	20 (10-40)	22 (12-44)	20 (10-36)	17,5 (10-33,5)
CRP (mg/l)	140	2,73 (0,83-10,59)	4,38 (1,00-13,20)	3,14 (1,18-12,41)	1,21 (0,32-3,08)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	143	205 (184-223)	207,83 ($\pm 35,47$)	207,72 ($\pm 36,86$)	209 (176-224)
HDL (mg/dl)	118	61 (50-73)	62,00 (53,00-72,00)	52,50 (41,50-79,75)	62,17 ($\pm 16,81$)
Kreatinin (mg/dl)	142	0,83 (0,69-0,94)	0,79 (0,66-0,91)	0,93 ($\pm 0,31$)	0,84 (0,70-0,92)

Ergebnisse

	n	Gesamt	RA	SpA	SSc
GFR (ml/min)	129	83,19 (± 22,87)	85,85 (±22,07)	79,87 (68,62-100,74)	75,08 (±21,03)

4.1.3 Medikamentengebrauch

In der gesamten Kohorte verwenden 81,1% der Teilnehmer Immunsuppressiva (s. Tabelle 7). In der Gruppe mit RA und SpA beträgt dieser Anteil 86,3% bzw. 87,5%, während er in der Gruppe mit SSc mit 61,3% deutlich geringer ist (s. Tabelle 7).

Antihypertensiva werden von 53,8% der gesamten Studienpopulation verwendet (s. Tabelle 7). In der SpA-Gruppe liegt der Anteil mit 40,6% niedriger, während er bei der SSc-Gruppe mit 67,7% höher liegt (s. Tabelle 7).

Statine werden von 18,2% der gesamten Kohorte eingenommen (s. Tabelle 7). In den Erkrankungsgruppen gibt es keine großen Unterschiede.

Antidiabetika werden von 7% der gesamten Studienpopulation verwendet (s. Tabelle 7). In der Gruppe mit RA beträgt dieser Anteil 6,3%, in der Gruppe mit HLA-B27-assoziierten SpA 12,5% und in der Gruppe mit SSc 3,2% (s. Tabelle 7).

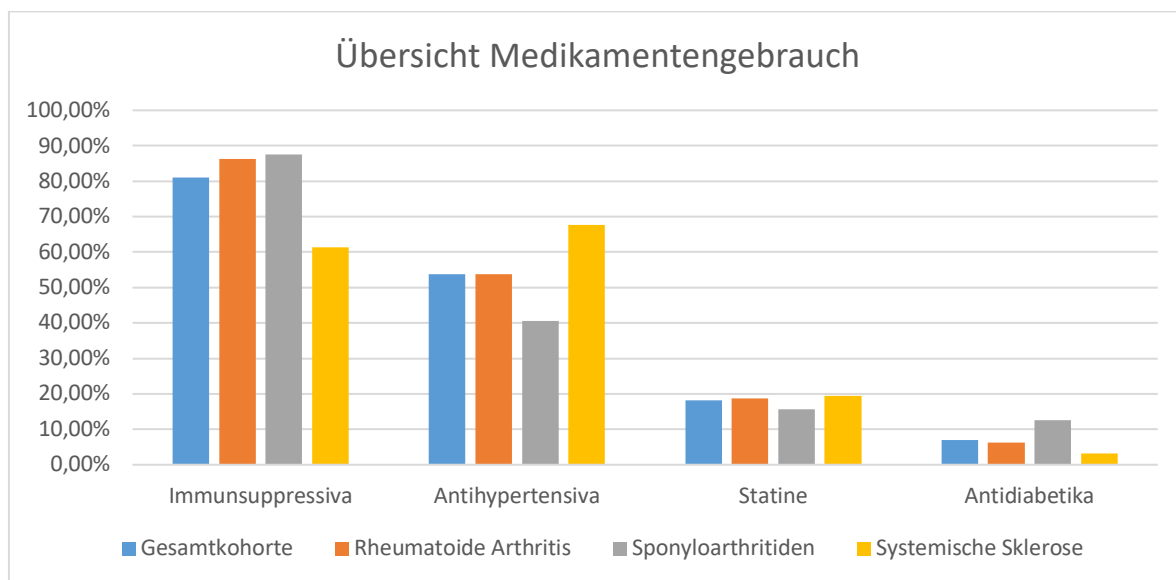


Abbildung 7 Übersicht Medikamentengebrauch bei der Gesamtkohorte und den Krankheitsgruppen in Prozent

Ergebnisse

Tabelle 7 Medikamentengebrauch Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR)

	n	Gesamt	RA	SpA	SSc
Immunsuppressiva	143	116 (81,1%)	69 (86,3%)	28 (87,5%)	19 (61,3%)
Antihypertensiva	143	77 (53,8%)	43 (53,8%)	13 (40,6%)	21 (67,7%)
Statine	143	26 (18,2%)	15 (18,8%)	5 (15,6%)	6 (19,4%)
Antidiabetika	143	10 (7%)	5 (6,3%)	4 (12,5%)	1 (3,2%)

4.1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Es waren insgesamt 8,4% Diabetiker (Diabetes mellitus Typ 2) in der Gesamtkohorte (s. Tabelle 8). In der RA-Gruppe beträgt dieser Anteil 7,5%, in der SpA-Gruppe 12,5% und in der SSc-Gruppe 6,5% (s. Tabelle 8).

In der gesamten Kohorte hatten 38,5% Teilnehmer eine arterielle Hypertonie (s. Tabelle 8). In der Gruppe mit HLA-B27-assoziierten SpA war der Anteil mit 28,1% etwas geringer als bei den Gruppen RA und SSc (42,5% und 38,7%, s. Tabelle 8).

Eine Adipositas war bei 32,9% Patienten der gesamten Studienpopulation vorhanden (s. Tabelle 8). Definiert ist diese mit einem BMI \geq 30 kg/m². In der Gruppe mit SpA liegt der Anteil mit 46,9% höher im Gegensatz zur Gruppe mit SSc mit einem Anteil von 22,6% (s. Tabelle 8).

Eine Dyslipidämie wurde bei 16,8% Personen der gesamten Kohorte diagnostiziert (s. Tabelle 8). In der Gruppe mit SpA war diese mit 9,4% deutlich geringer als bei den anderen Erkrankungen (s. Tabelle 8).

Eine Niereninsuffizienz wurde bei 8,4% Patienten der gesamten Kohorte festgestellt (s. Tabelle 8). In der RA-Gruppe beträgt dieser Anteil 8,8%, in der SpA-Gruppe 12,5% und in der SSc-Gruppe 3,2% (s. Tabelle 8).

Rauchen (aktiver Nikotinkonsum) wurde von 28% Untersuchten der gesamten Population berichtet (s. Tabelle 8). In der RA-Gruppe ist der Anteil bei 32,5%, in der Gruppe mit HLA-B27-assoziierten SpA bei 31,3% und in der Gruppe mit SSc bei 12,9% (s. Tabelle 8).

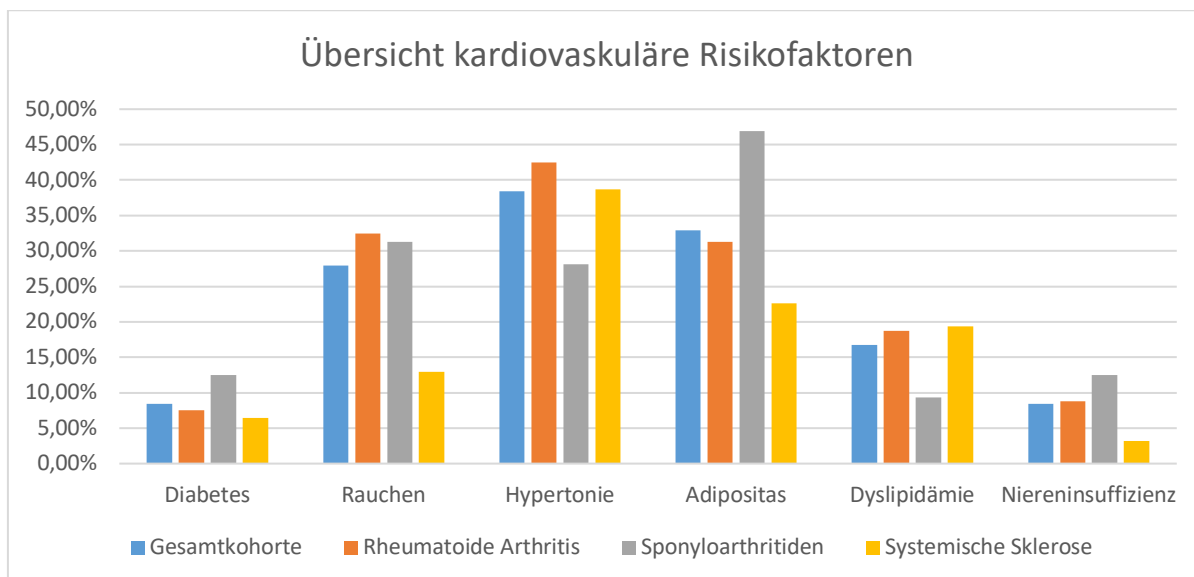


Abbildung 8 Übersicht über die kardiovaskulären Risikofaktoren der Gesamtkohorte in Prozent

Tabelle 8 Kardiovaskuläre Risikofaktoren Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR)

	n	Gesamt	RA	SpA	SSc
Diabetes	143	12 (8,4%)	6 (7,5%)	4 (12,5%)	2 (6,5%)
Rauchen	143	40 (28%)	26 (32,5%)	10 (31,3%)	4 (12,9%)
Hypertonie	143	55 (38,5%)	34 (42,5%)	9 (28,1%)	12 (38,7%)
Adipositas	143	47 (32,9%)	25 (31,3%)	15 (46,9%)	7 (22,6%)
Dyslipidämie	143	24 (16,8%)	15 (18,8%)	3 (9,4%)	6 (19,4%)
Niereninsuffizienz	143	12 (8,4%)	7 (8,8%)	4 (12,5%)	1 (3,2%)

4.1.5 Kardiovaskuläre Ereignisse

Es traten insgesamt 20 (14%) CVE bei einem mittleren Untersuchungszeitraum von 7 Jahren auf. Unter diesen traten 6 (4,2%) Schlaganfälle, 5 (3,5%) Myokardinfarkte, 3 (2,1%) KHK, 3 (2,1%) pAVK, 2 (1,4%) LAE, 2 (1,4%) TVT, 3 (2,1%) VHF und 1 (0,7%) Herzinsuffizienz auf (s. Tabelle 9).

16 der aufgetretenen Ereignisse kommen aus der Patientengruppe mit RA, 3 von der Gruppe SSc und 1 Ereignis aus der Gruppe mit den HLA-B27-assoziierten SpA. 30 (21%) Patienten hatten bereits vor dem Untersuchungszeitraum der Studie CVE erlitten (s. Tabelle 9).

Bei den betroffenen Patienten war die mediane Zeit bis zum CVE 4 (2-5,5) Jahre lang. Todesfälle kamen in 19 (13,3%) der Fälle auf (s. Tabelle 9).

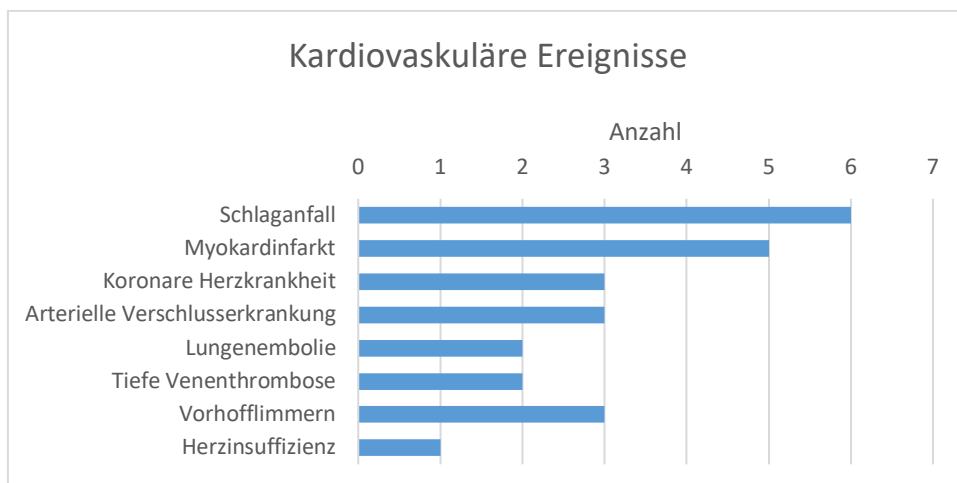


Abbildung 9 Übersicht über die aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse der Gesamtkohorte

Tabelle 9 Kardiovaskuläre Ereignisse Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR)

	n	Gesamt	RA	SpA	SSc
Frühere kardiovaskuläre Ereignisse	143	30 (21%)	20 (25%)	3 (9,4%)	7 (22,6%)
Kardiovaskuläre Ereignisse	143	20 (14%)	16 (20%)	1 (3,1%)	3 (9,7%)
Zeit bis zum Ereignis (J.)	20	4 (2-5,5)	4 (2-6)	1 (1-1)	3 (3-4)
Vorhofflimmern	143	3 (2,1%)	3 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Koronare Herzerkrankung	143	3 (2,1%)	3 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Herzinsuffizienz	143	1 (0,7%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Arterielle Verschlusskrankheit	143	3 (2,1%)	1 (1,3%)	1 (3,1%)	1 (3,2%)
Thrombose	143	3 (2,1%)	3 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Lungenembolie	143	2 (1,4%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (3,2%)
Herzinfarkt	143	5 (3,5%)	4 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Schlaganfall	143	6 (4,2%)	5 (6,3%)	0 (0%)	1 (3,2%)
Tod	143	19 (13,3%)	11 (7,7%)	1 (0,7%)	7 (4,9%)

4.2 Korrelationen

Es wurde die Korrelation der Gesamtkohorte zwischen cfPWV und ausgewählten metrischen Variablen größtenteils nach Spearman (ρ) berechnet (s. Tabelle 10). Nur die Variablen Alter und GFR wurden mit der cfPWV nach Pearson (r) korreliert. Da die Voraussetzung der Normalverteilung für die anderen Variablen nicht gegeben war, konnte die Pearson-Korrelation dort nicht durchgeführt werden. Schwache

Ergebnisse

Korrelationen gelten im Bereich von 0,1-0,3, mäßige Korrelationen von 0,3 bis 0,5, starke Korrelationen von 0,5 bis 0,7 und sehr starke Korrelationen von 0,7 bis 1,0.

cfPWV und SCORE2 korrelieren mit mäßiger Effektstärke positiv miteinander ($\rho = 0,416$, $p < 0,001$).

Das Alter zeigt eine mäßig positive Korrelation mit der cfPWV ($r = 0,496$, $p < 0,001$). Dies deutet darauf hin, dass ältere Teilnehmer tendenziell höhere Werte aufweisen.

Der systolische Blutdruck korreliert schwach mit der cfPWV ($\rho = 0,260$, $p = 0,002$). Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) zeigt eine schwache positive Korrelation mit der cfPWV ($\rho = 0,207$, $p = 0,013$).

Das C-reaktive Protein (CRP) zeigt für cfPWV eine schwache positive Korrelation ($\rho = 0,215$, $p = 0,011$).

Andere Variablen wie BMI, diastolischer Blutdruck, Erkrankungsdauer, BSG, Cholesterin, HDL, Kreatinin und GFR zeigen keine signifikanten Korrelationen und scheinen weniger Einfluss auf die cfPWV zu haben.

*Tabelle 10 Korrelationen ausgewählter metrischer Variablen in der Gesamtkohorte - Korrelation nach Spearman (*P: Pearson)*

		cfPWV (m/s)
SCORE2 (%)	Korrelationskoeffizient	0,416
	Sig. (2-seitig)	,000
	N	111
Alter (J.)	Korrelationskoeffizient	(*P) ,496
	Sig. (2-seitig)	,000
	N	143
BMI (kg/m ²)	Korrelationskoeffizient	,132
	Sig. (2-seitig)	,116
	N	143
Systolischer Blutdruck (mmHg)	Korrelationskoeffizient	,260
	Sig. (2-seitig)	,002
	N	143
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	Korrelationskoeffizient	,114
	Sig. (2-seitig)	,176
	N	143
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	Korrelationskoeffizient	,207
	Sig. (2-seitig)	,013
	N	143

Ergebnisse

		cfPWV (m/s)
Herzfrequenz (/min)	Korrelationskoeffizient	,012
	Sig. (2-seitig)	,891
	N	143
Erkrankungsdauer (J.)	Korrelationskoeffizient	-,055
	Sig. (2-seitig)	,519
	N	142
BSG (mm)	Korrelationskoeffizient	,144
	Sig. (2-seitig)	,090
	N	140
CRP (mg/l)	Korrelationskoeffizient	,215
	Sig. (2-seitig)	,011
	N	140
Cholesterin (mg/dl)	Korrelationskoeffizient	,059
	Sig. (2-seitig)	,487
	N	143
HDL (mg/dl)	Korrelationskoeffizient	,043
	Sig. (2-seitig)	,644
	N	118
Kreatinin (mg/dl)	Korrelationskoeffizient	,064
	Sig. (2-seitig)	,447
	N	142
GFR (ml/min)	Korrelationskoeffizient	(*P) -,108
	Sig. (2-seitig)	,195
	N	129

Im Folgenden werden die relevanten Korrelationen in Streudiagrammen aufgetragen:

Ergebnisse

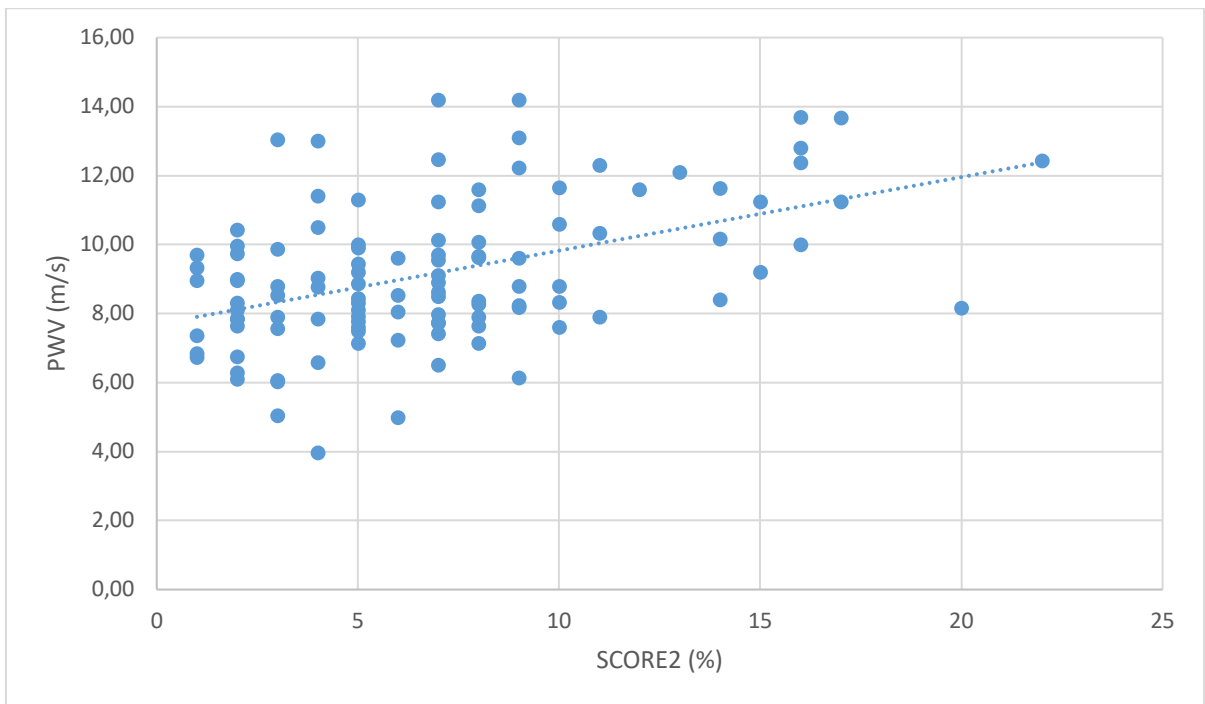


Abbildung 10 Streudiagramm cfPWV und SCORE2 ($\rho = 0,416$, $p < 0,001$)

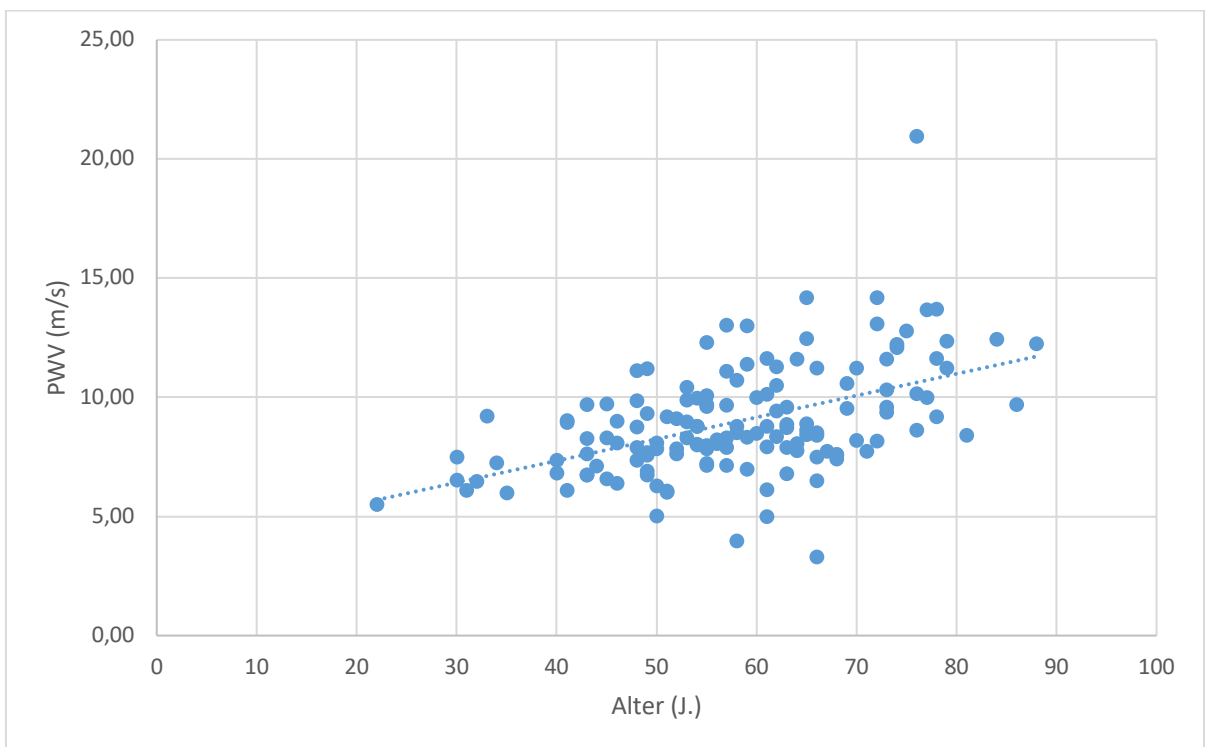


Abbildung 11 Streudiagramm cfPWV und Alter ($r = 0,496$, $p < 0,001$)

Ergebnisse

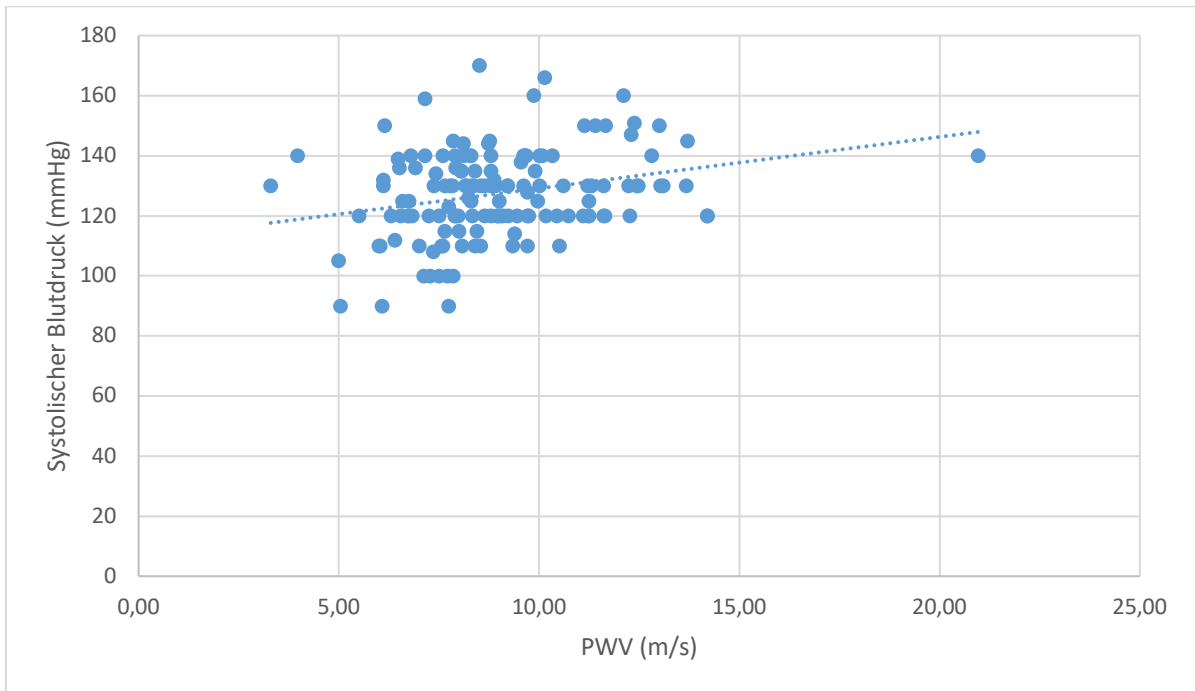


Abbildung 12 Streudiagramm cfPWV und systolischer Blutdruck ($\rho = 0,260$, $p = 0,002$)

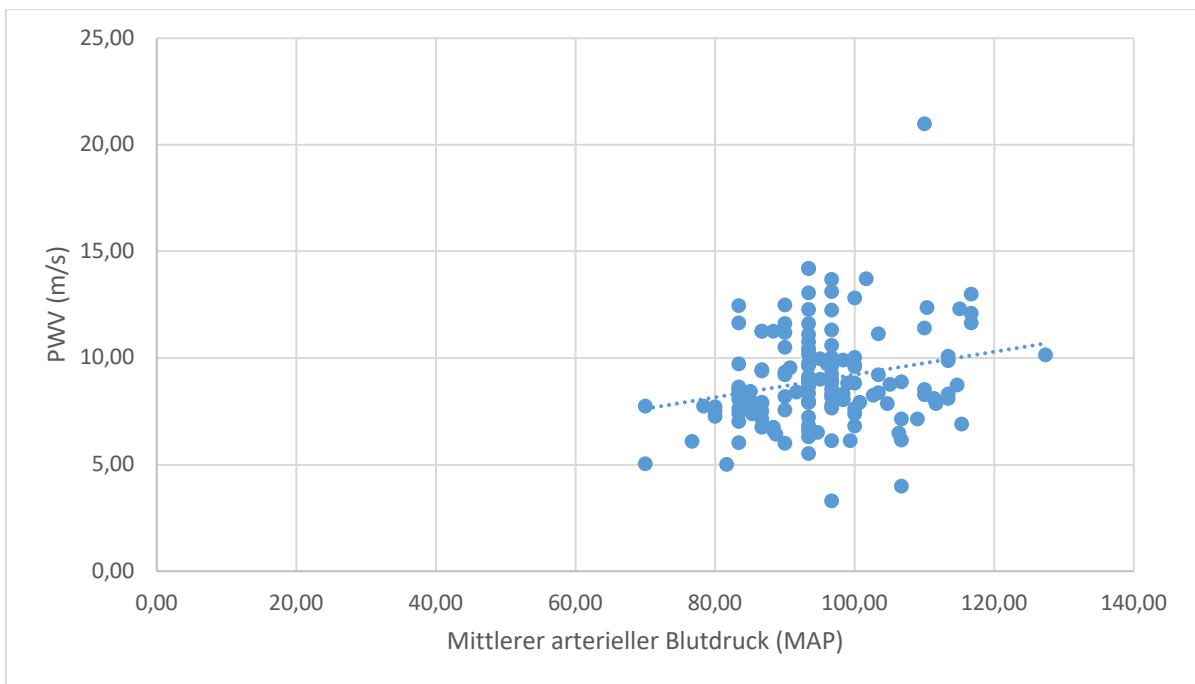


Abbildung 13 Streudiagramm cfPWV und mittlerer arterieller Blutdruck ($\rho = 0,207$, $p = 0,013$)

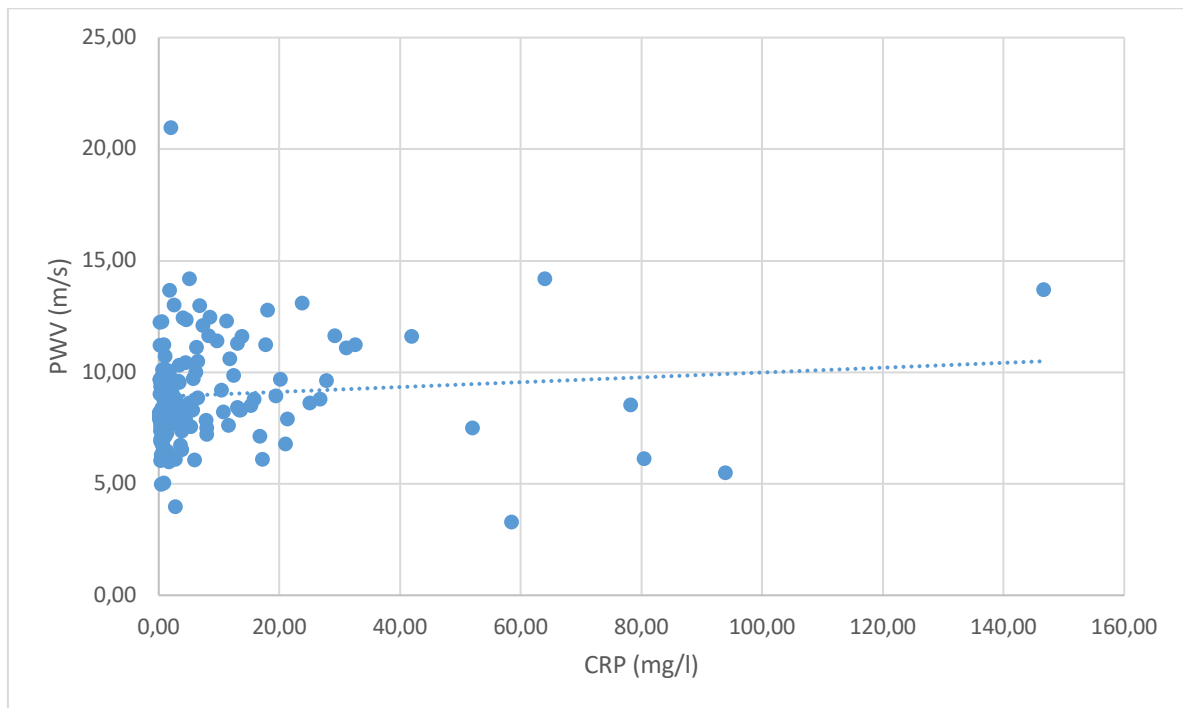


Abbildung 14 Streudiagramm cfPWV und CRP ($\rho = 0,215$, $p = 0,011$)

4.3 Mittelwertvergleich CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe

Es wurde für die weitere Analyse eine Aufteilung der Gesamtkohorte in eine Kardiovaskuläre-Ereignis-Gruppe (CVE-Gruppe, $n = 20$) und in eine Ohne-Kardiovaskuläre-Ereignis-Gruppe (Ohne-CVE-Gruppe, $n = 123$) durchgeführt.

Eine explorative Analyse verschiedener Variablen ist im Anhang (s. Tabelle 30) beigefügt. Allerdings wird sich im Folgenden auf die wesentlichen Hypothesen beschränkt, um die Gefahr des multiplen Testens und der steigenden Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art zu minimieren.

Der Mittelwertvergleich erfolgte mit dem T-Test für unabhängige Stichproben.

Hypothese: Es gibt einen signifikanten Unterschied im cfPWV-Wert bei Patienten, die CVE erlitten haben im Vergleich zu Patienten, die keine CVE erlitten haben.

Die cfPWV war mit $10,06 (\pm 2,16, \text{SD})$ m/s signifikant in der Ereignisgruppe im Gegensatz zur Nicht-Ereignisgruppe mit $8,8 (\pm 2,3, \text{SD})$ m/s erhöht ($p = 0,024$).

Damit kann die Nullhypothese verworfen werden und die oben genannte Alternativhypothese angenommen werden.

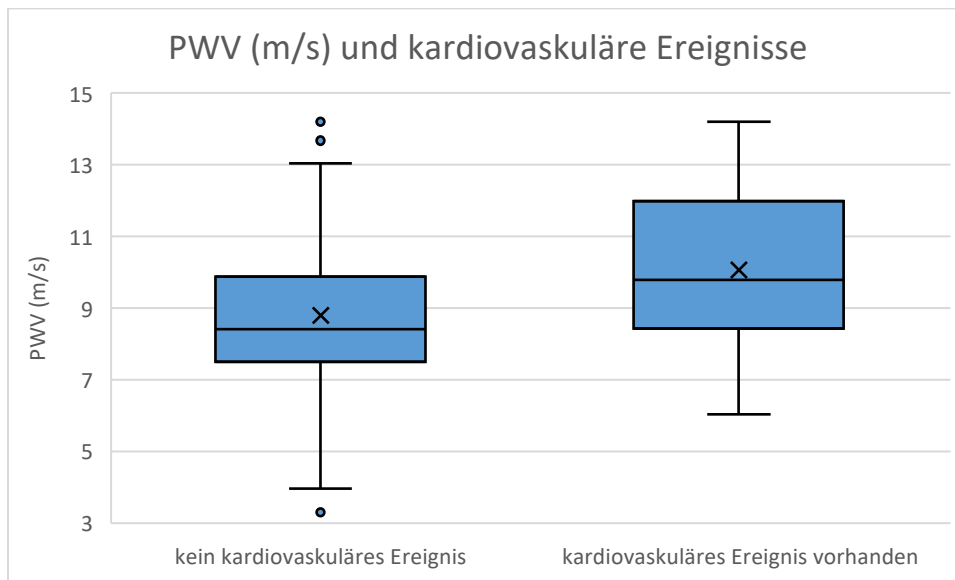


Abbildung 15 Boxplot cfPWV: Ohne-CVE-Gruppe vs. CVE-Gruppe

Hypothese: Es gibt einen signifikanten Unterschied im SCORE2-Wert bei Patienten, die CVE erlitten haben im Vergleich zu Patienten, die keine CVE erlitten haben.

Der Mittelwertvergleich erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test.

SCORE2 war mit 7 (4,25-10,75, IQR) % nicht signifikant in der Ereignisgruppe im Gegensatz zur Nicht-Ereignisgruppe mit 6 (3-9, IQR) % erhöht ($p = 0,262$).

Damit muss die Nullhypothese angenommen und die oben genannte Alternativhypothese verworfen werden.

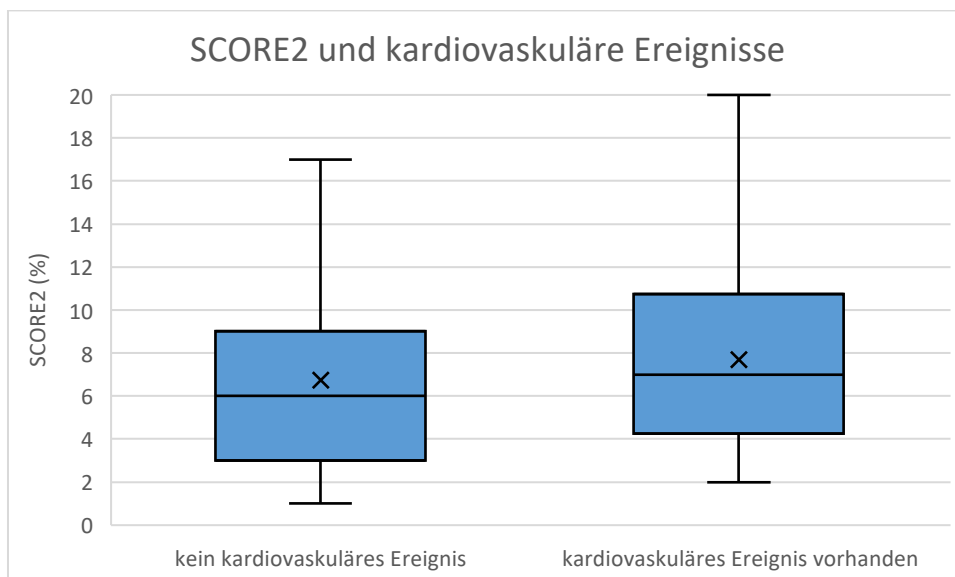


Abbildung 16 Boxplot SCORE2: Ohne-CVE-Gruppe vs. CVE-Gruppe

Tabelle 11 Mittelwertvergleich CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe für cfPWV (T-Test für unabhängige Stichproben) und SCORE2 (Mann-Whitney-U-Test)

	n	CVE-Gruppe	Ohne-CVE-Gruppe	p-Wert
cfPWV (m/s)	143 (davon 20 CVE)	10,06 (± 2,16)	8,8 (± 2,3)	,024
SCORE2 (%)	111 (davon 20 CVE)	7 (4,25-10,75)	6 (3-9)	,262

Eine genaue Ausführung des Mittelwertvergleichs findet sich im Anhang (s. Tabelle 31 und Tabelle 32). Zusätzlich finden sich dort die Analysen von cfPWV und SCORE2 für die einzelnen Krankheitsgruppen RA, SpA und SSc. Diese lieferten aber im Gegensatz zur Gesamtkohorte keine signifikanten Ergebnisse.

4.4 Regressionsanalyse

Um die Ergebnisse der Mittelwertanalyse zu verifizieren und mögliche Störfaktoren zu minimieren, ist eine Adjustierung von der cfPWV sinnvoll. Es wurde sich hierfür zunächst für eine einfache Cox-Regression zur Untersuchung von Hazard-Ratios bei vorhandenen Zeit-zu-Ereignis-Daten entschieden. Dabei geht es um den Sachverhalt, wie die cfPWV als Prädiktorvariable die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses beeinflusst.

Weiterhin wurde eine logistische Regressionsanalyse mit mehreren Parametern durchgeführt, um den Einfluss der Variablen für das Auftreten von CVE unabhängig

von der Zeitdauer zu untersuchen. Die wichtigsten Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt, eine detaillierte Analyse ist im Anhang (s. Tabelle 33) beigelegt.

Es wurde sich zur Beurteilung des Einflusses für eine Auswahl folgender unabhängiger Variablen entschieden: Geschlecht, Alter, BMI, MAP, Gesamtcholesterin, Diabetes und Rauchen.

4.4.1 Cox-Regressionsanalyse

Aus der Korrelationsanalyse standen u.a. folgende Parameter signifikant in Beziehung zur cfPWV, weshalb sie am ehesten den größten Störfaktor darstellen könnten: Alter und mittlerer arterieller Druck.

Bei einfacher Adjustierung nach Alter mittels Cox-Regressionsanalyse zeigte sich die cfPWV weiterhin signifikant ($p = 0,049$, HR 1,187) während sie beim mittleren arteriellen Druck knapp nicht mehr signifikant ist ($p = 0,054$, HR 1,045, s. Tabelle 12).

Die übrigen Parameter zeigen keinen relevanten Störeinfluss auf die Signifikanz der cfPWV (s. Tabelle 12).

Eine Analyse mit SCORE2 wurde ebenfalls durchgeführt (s. Anhang Tabelle 35), allerdings lieferte diese schon nicht-adjustiert bereits keine signifikanten Ergebnisse ($p = 0,373$, HR 1,042, KI 0,952-1,140). Weitere Regressionsanalysen mit SCORE2 sind an dieser Stelle nicht zielführend.

Eine krankheitsspezifische Analyse für RA, SpA und SSc lieferte keine signifikanten Werte für die cfPWV (s. Anhang Tabelle 34), weshalb es keinen Sinn ergab, diese mit den weiteren Variablen zu analysieren. Zur besseren Übersicht sind im Folgenden nur die Ergebnisse der Gesamtkohorte dargestellt.

Tabelle 12 Adjustierte Cox-Regressionsanalyse der Gesamtkohorte für cfPWV mit jeweils einem Parameter

Variable	cfPWV (m/s)		
	p-Wert	HR	KI (95%)
Nicht adjustiert	,013	1,187	1,037-1,359
Alter (J.)	,049	1,178	1,001-1,386
Geschlecht (weiblich)	,010	1,201	1,045-1,380
BMI (kg/m²)	,013	1,192	1,038-1,370
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	,054	1,148	,998-1,320
Gesamtcholesterin (mg/dl)	,008	1,268	1,065-1,509

Ergebnisse

Variable	cfPWV (m/s)		
	p-Wert	HR	KI (95%)
Diabetes	,026	1,176	1,020-1,357
Rauchen (insgesamt)	,006	1,218	1,059-1,402

4.4.2 Logistische-Regressionsanalyse mit mehreren Parametern

Es wurden verschiedene Variablen zur Analyse in jeweils verschiedene Modelle aufgenommen:

Modell 1: Geschlecht, Alter, BMI, mittlerer arterieller Druck, Gesamtcholesterin, Diabetes und Rauchen

Dieses Modell basiert auf klinischer Erwartung, dass o.g. Variablen die cfPWV maßgeblich beeinflussen.

Für die cfPWV scheidet dieses Modell bereits bei den Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten aus, dieser ist nicht signifikant (Chi-Quadrat 14,456, $p = 0,071$). Das gleiche galt für SCORE2, die Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten zeigten ein Chi-Quadrat von 11,058 mit einem p-Wert von 0,198.

Dieses Modell kann somit verworfen werden. Die Analysen diesbezüglich finden sich im Anhang (s. Tabelle 36 und Tabelle 37).

Modell 2: Alter und mittlerer arterieller Druck

Dieses Modell basiert auf statistischer Analyse dieses Datensatzes mithilfe der schrittweisen Rückwärtselimination der Variablen aus Modell 1. Geschlecht, BMI, Gesamtcholesterin, Diabetes und Rauchen scheinen cfPWV und SCORE2 nicht maßgeblich zu beeinflussen.

In diesem Modell, das nur die cfPWV, das Alter und den mittleren arteriellen Blutdruck berücksichtigte, zeigten die Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten ein Chi-Quadrat von 8.223 mit einem p-Wert von 0.042. Dies deutet darauf hin, dass das Modell insgesamt signifikant ist. Die Modellzusammenfassung zeigte einen -2 Log-Likelihood-Wert von 107.524 sowie ein Cox & Snell R-Quadrat von 0.056 und ein Nagelkerkes R-Quadrat von 0.101, was auf eine geringe Erklärungskraft des Modells hinweist. In der Klassifizierungstabelle zeigte sich, dass das Modell 99.2% der negativen CVE korrekt vorhersagte, jedoch keine positiven Ereignisse. Dies ergibt eine

Ergebnisse

Gesamtvorhersagegenauigkeit von 85.3%. Die cfPWV stellt sich im Beisein von Alter und mittlerem arteriellen Blutdruck nicht signifikant dar ($p = 0,247$, OR 1,149, KI 0,908-1,454).

Tabelle 13 Logistische Regression mit cfPWV und Alter bzw. mittlerer arterieller Druck

	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenz- intervall EXP(B)	
					Unterer Wert	Oberer Wert
cfPWV	,139	,120	,247	1,149	,908	1,454
Alter (J.)	,011	,025	,664	1,011	,962	1,062
MAP (mmHg)	,049	,025	,056	1,050	,999	1,104
Konstante	-8,497	2,895	,003	,000		

Bei SCORE2, Alter und dem mittleren arteriellen Blutdruck zeigten die Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten ein Chi-Quadrat von 4,754 mit einem p-Wert von 0,191, was darauf hinweist, dass das Modell insgesamt nicht signifikant ist. Dementsprechend ist die weitere Analyse nicht aussagekräftig (s. Anhang Tabelle 38 und Tabelle 39).

Zusammenfassend sagt das Modell 2 aus, dass die cfPWV im gemeinsamen Modell der Variablen Alter und dem mittleren arteriellen Druck das Auftreten von CVE jeweils nicht unabhängig erklären kann.

Die genauen Analysen für die Gesamtkohorte finden sich im Anhang (s. Tabelle 35 bis Tabelle 37). Eine krankheitsspezifische Berechnung lieferte ebenfalls keine signifikanten Werte und wird zur Wahrung der Übersicht in diesem Fall ausgelassen.

4.5 ROC-Analyse

Die ROC (receiver operating characteristics) Analyse dient der Untersuchung der jeweiligen Prädiktionsstärke von cfPWV und SCORE2 und ob einer der beiden Parameter in der Vorhersage überlegen ist. Dabei ist auch interessant, welche Sensitivität und Spezifität die beiden Messmethoden im Vergleich bieten. AUC (area under the curve) Werte werden folgendermaßen bewertet: schlecht für 0,6-0,7, akzeptabel für 0,7-0,8, gut für 0,8-0,9 und sehr gut für 0,9-1,0.

Ergebnisse

Um die jeweilige Wertigkeit von cfPWV und SCORE2 besser herauszustellen, wird im Folgenden auch ein Cut-Off-Wert verwendet ($\text{cfPWV} \geq 10$ bzw. $\text{SCORE2} \geq 5$), um herauszufinden wie gut die Prädiktion von CVE ab einem bestimmten cfPWV- bzw. SCORE2-Wert funktioniert.

Es wird im Folgenden immer die CVE-Gruppe mit der Ohne-CVE-Gruppe verglichen.

4.5.1 Gesamtkohorte

4.5.1.1 Untersuchung von cfPWV

In der ROC-Analyse zeigte sich für die cfPWV ein schlechter Wert von 0,679 ($p = 0,011$). Der optimale Schwellenwert für den besten Youden-Index liegt beim Wert 8,13 m/s. Dieser bietet eine Sensitivität von 0,900 und eine Spezifität von 0,447.

Der Youden-Index ist definiert als: Sensitivität + Spezifität - 1. Er wird für weitere Angaben der Sensitivität und Spezifität im Folgenden zur Berechnung eingesetzt.

Tabelle 14 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,679	,062	,011	,556	,801

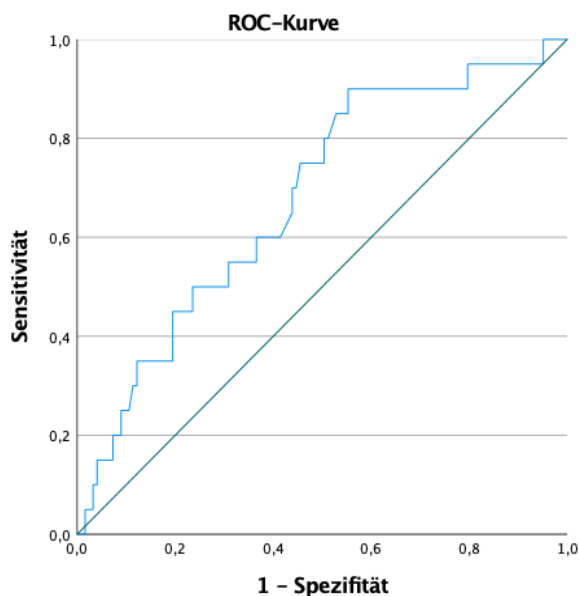


Abbildung 17 ROC-Kurve Gesamtkohorte für cfPWV

Ergebnisse

Die Verwendung von Cut-Off-Werten bringt für die cfPWV eine deutlich verbesserte Prädiktion von CVE hervor: Hierfür wird der cfPWV-Wert ab 10 m/s herangezogen, der mit einem erhöhten CV-Risiko assoziiert ist.

Für die Kohorte mit cfPWV ≥ 10 m/s zeigt sich in Bezug auf das Auftreten von CVE ein sehr guter AUC-Wert von 0,911 ($p < 0,001$). Für den Schwellenwert 10,247 m/s beträgt die Sensitivität 1 und die Spezifität 0,821.

Tabelle 15 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV ≥ 10 m/s (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,911	,027	,000	,857	,965

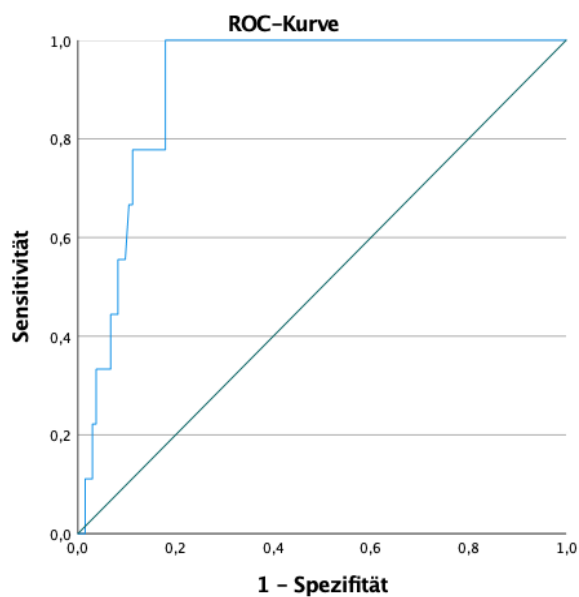


Abbildung 18 ROC-Kurve Gesamtkohorte für cfPWV ≥ 10 m/s

Bei einer cfPWV ≥ 10 m/s wurden 38 von 143 Patienten (26,57%) als kardiovaskulär gefährdet identifiziert. Für 9 von 20 (45%) der Patienten, die kardiovaskuläre Ereignisse im Untersuchungszeitraum erlitten haben, lag die cfPWV ≥ 10 .

4.5.1.2 Untersuchung von SCORE2

In der ROC-Analyse zeigte sich für SCORE2 ein nicht-signifikanter AUC-Wert von 0,580 ($p = 0,264$).

Zusätzlich wird der SCORE2 bei der rheumatoiden Arthritis gemäß ESC-Leitlinie in einer weiteren Berechnung mit dem Faktor 1,5 verrechnet. Im Folgenden werden solche Ergebnisse als mSCORE2 („modified“ SCORE2) bezeichnet.

Für den mSCORE2 zeigt sich in der ROC-Analyse ebenfalls ein nicht-signifikanter AUC-Wert von 0,609 ($p = 0,128$).

Tabelle 16 ROC-Analyse Gesamtkohorte für SCORE2 und mSCORE2 (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SCORE2	,580	,067	,264	,448	,712
mSCORE2	,609	,064	,128	,483	,735

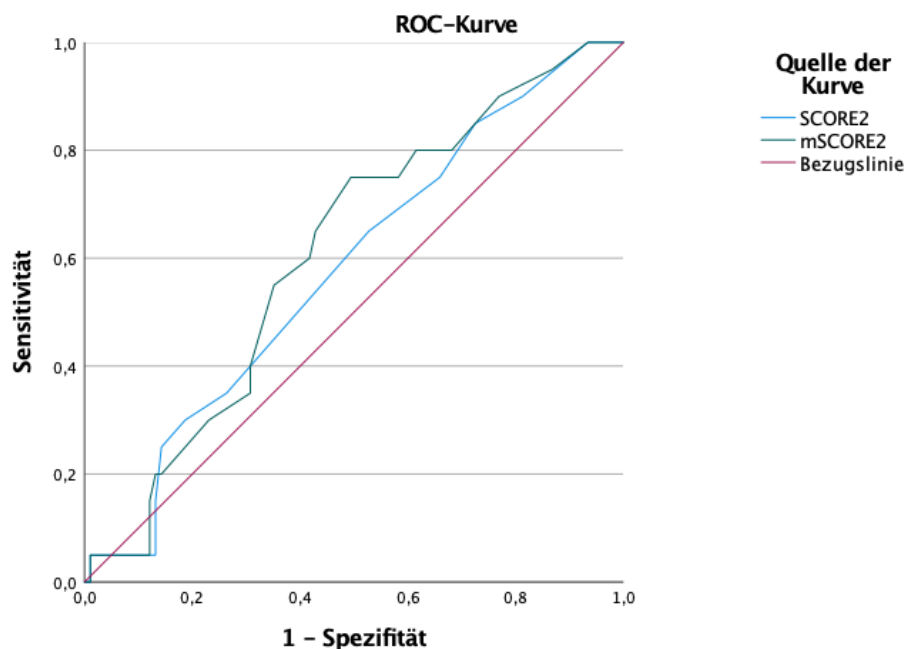


Abbildung 19 ROC-Kurve Gesamtkohorte für SCORE2 und mSCORE2

Ergebnisse

Die Verwendung von Cut-Off-Werten bringt für SCORE2 analog zur cfPWV eine verbesserte Prädiktion von CVE hervor:

Es wurde sich für den Schwellenwert SCORE2 $\geq 5\%$ entschieden, da die meisten Patienten dieser Studienpopulation sich in der Altersgruppe mit 50-69 Jahren befinden. Gemäß der europäischen Leitlinie der ESC fängt in diesem Altersbereich ein hohes CV-Risiko bei einem SCORE2 von 5% an.

Für die Gesamtkohorte mit SCORE2 $\geq 5\%$ zeigt sich in Bezug auf das Auftreten von CVE ein akzeptabler AUC-Wert von 0,716 ($p = 0,007$). Bei einem SCORE2-Wert von 5,50% besteht eine Sensitivität von 0,867 und eine Spezifität von 0,500.

Für mSCORE2 $\geq 5\%$ liegt der AUC-Wert bei 0,722 ($p = 0,005$). Bei einem SCORE2-Wert von 5,50% besteht eine Sensitivität von 1 und eine Spezifität von 0,411.

Tabelle 17 ROC-Analyse Gesamtkohorte für SCORE2 $\geq 5\%$ bzw. mSCORE2 $\geq 5\%$ (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Variablen für Testergebnis	Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SCORE2 $\geq 5\%$,716	,056	,007	,607	,825
mSCORE2 $\geq 5\%$,722	,051	,005	,621	,822

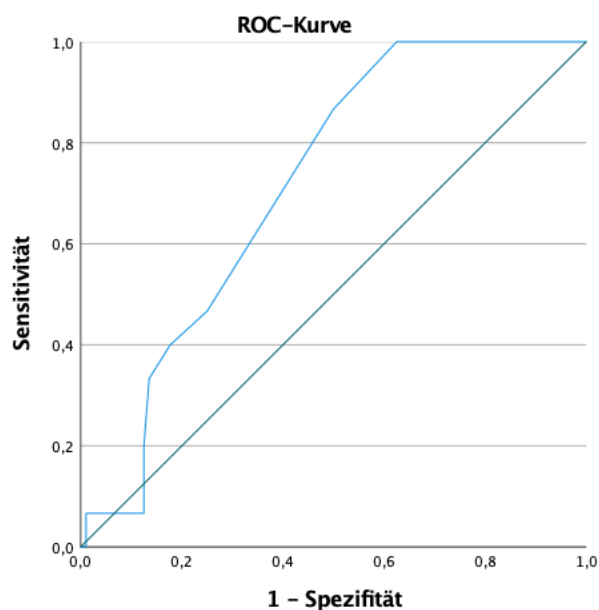


Abbildung 20 ROC-Kurve Gesamtkohorte für SCORE2 $\geq 5\%$

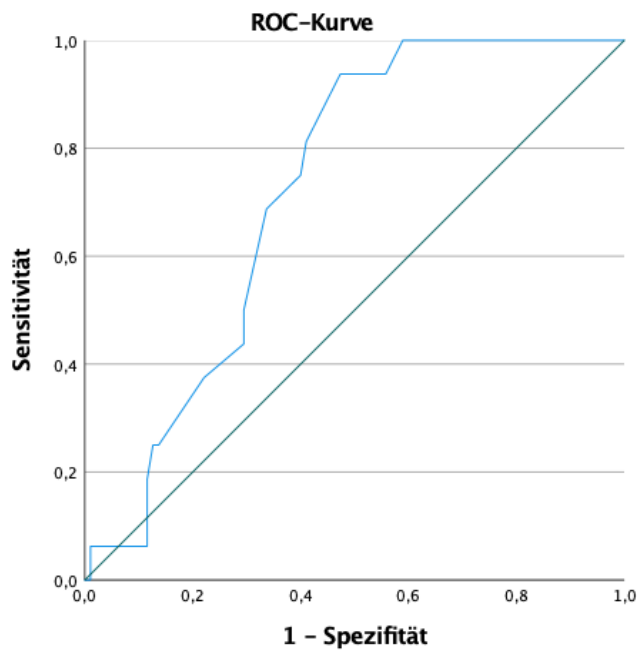


Abbildung 21 ROC-Kurve Gesamtkohorte für $mSCORE2 \geq 5\%$

Bei einem SCORE2 $\geq 5\%$ wurden 75 von 111 Patienten (67,57%) als CV-gefährdet identifiziert, beim mSCORE2 waren es 78 von 111 Patienten (70,27%).

Für 15 von 20 (75%) der Patienten, die CVE im Untersuchungszeitraum erlitten haben, lag der SCORE2 bei $\geq 5\%$, beim mSCORE $\geq 5\%$ wurden 16 von 20 (80%) dieser Patienten als gefährdet identifiziert.

4.5.1.3 Untersuchung von cfPWV und SCORE2 kumuliert

Die kumulierte Betrachtung von cfPWV und SCORE2 liefert in der ROC-Analyse einen nicht-signifikanten Wert (AUC = 0,631, $p = 0,067$). Bei der Berechnung für cfPWV + mSCORE2 wird die ROC-Analyse jedoch signifikant (AUC = 0,646, $p = 0,042$). Der AUC-Wert ist allerdings kleiner als bei der isolierten Betrachtung der cfPWV. Bei einem kumulierten Wert von 15,7167 (cfPWV + mSCORE2) zeigt sich eine Sensitivität von 0,800 und eine Spezifität von 0,495.

Ergebnisse

Tabelle 18 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV + SCORE2 bzw. cfPWV + mSCORE2 (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Variablen für Testergebnis	Fläche	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV + SCORE2	,631	,063	,067	,508	,754
cfPWV + mSCORE2	,646	,062	,042	,525	,767

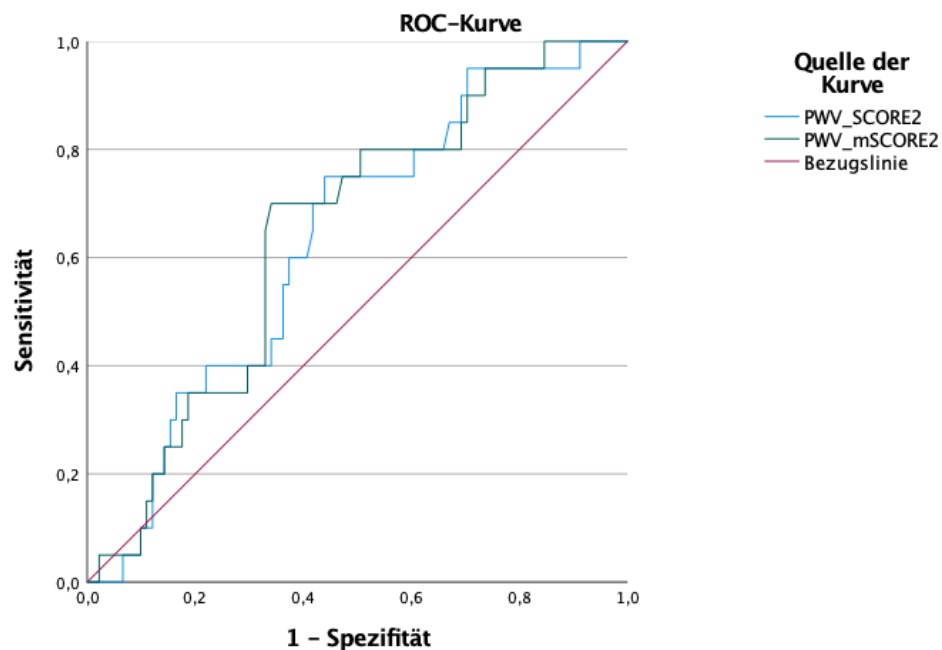


Abbildung 22 ROC-Kurven Gesamtkohorte für cfPWV + SCORE2 bzw. cfPWV + mSCORE2 (PWV_SCORE2 bzw. PWV_mSCORE2)

Die Verwendung von Cut-Off-Werten bringt für die kumulierte Prädiktion von cfPWV und SCORE2 ebenfalls eine Verbesserung der Vorhersage CVE hervor: Für die Kohorte mit cfPWV ≥ 10 m/s und SCORE2 ≥ 5 % zeigt sich in Bezug auf das Auftreten von CVE ein akzeptabler AUC-Wert von 0,760 ($p = 0,001$). Trotz verbesserter Prädiktion unterliegt der Wert der ROC-Analyse von cfPWV ≥ 10 m/s. Bei einem Schwellenwert von 15,1400 zeigt sich eine Sensitivität von 1 und eine Spezifität von 0,583. Bei cfPWV ≥ 10 m/s + mSCORE2 ≥ 5 % zeigt sich keine Verbesserung dieser Werte (AUC = 0,754, $p = 0,001$). Bei einem Wert von 15,7167 erreicht man eine Sensitivität von 1 und eine Spezifität von 0,516.

Ergebnisse

Tabelle 19 ROC-Analyse Gesamtkohorte für $cfPWV \geq 10 \text{ m/s} + SCORE2 \geq 5\%$ bzw. $cfPWV \geq 10 \text{ m/s} + mSCORE2 \geq 5\%$ (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
$cfPWV \geq 10 \text{ m/s} + SCORE2 \geq 5\%$,760	,047	,001	,667	,853
$cfPWV \geq 10 \text{ m/s} + mSCORE2 \geq 5\%$,754	,048	,001	,661	,847

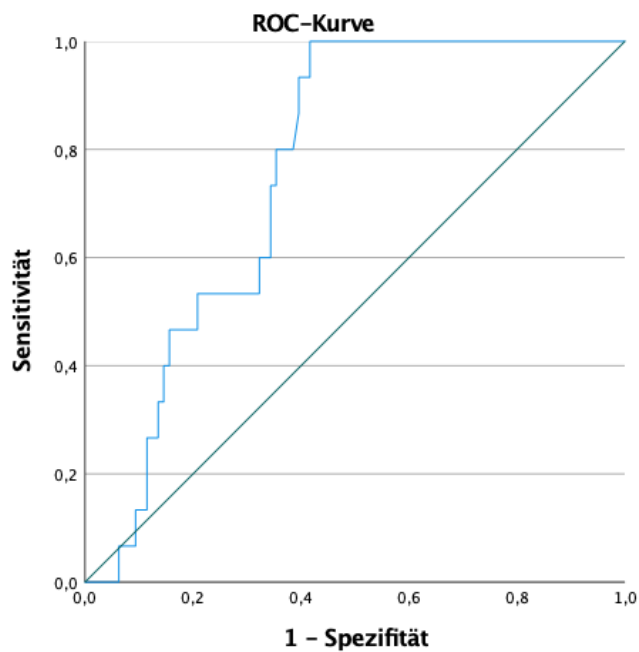


Abbildung 23 ROC-Kurve Gesamtkohorte für $cfPWV \geq 10 \text{ m/s}$ und $SCORE2 \geq 5\%$ (kumuliert)

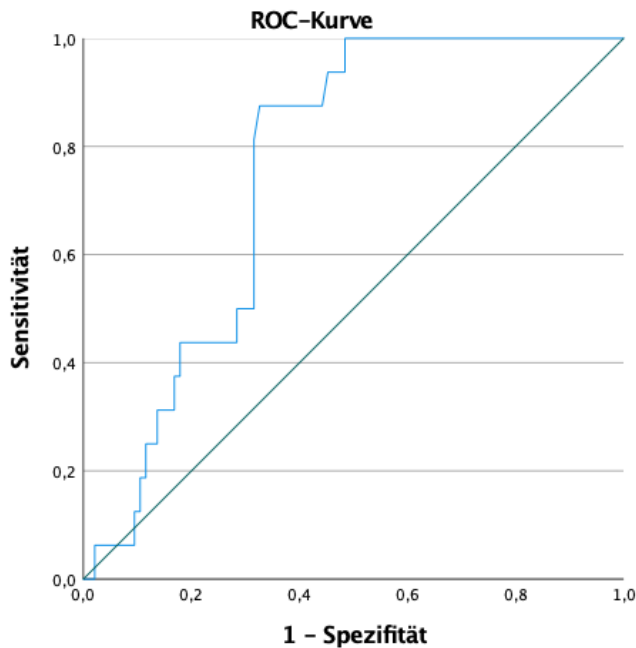


Abbildung 24 ROC-Kurve Gesamtkohorte für $cfPWV \geq 10$ m/s und $mSCORE2 \geq 5\%$ (kumuliert)

Die Erkennung von Hochrisikopatienten wurde für die SCORE2-zulässigen Personen ($n=111$) exemplarisch durchgeführt. Dabei wurden 28 (25,23%) Studienteilnehmer aus der Gesamtkohorte sowohl durch $cfPWV \geq 10$ m/s als auch durch $SCORE2 \geq 5\%$ als Hochrisikopatienten erkannt. 5 (4,5%) Teilnehmer wurden durch die $cfPWV$ allein als Hochrisikopatienten erkannt, während 46 (41,44%) bzw. 49 (44,14%) Teilnehmer durch SCORE2 bzw. $mSCORE2$ allein als Hoch-Risiko-Patient erkannt wurden.

4.5.1.4 Untersuchung anderer Ereignisgruppen

Bisher wurden in der ROC-Analyse nur folgende CVE gemeinsam betrachtet: Herzinfarkt, Schlaganfall, KHK, pAVK, LAE, TVT, Herzinsuffizienz und VHF. Im Folgenden werden die CVE auf bestimmte Ereignisgruppen eingegrenzt. Hierzu werden folgende Ereignisgruppen für die Gesamtkohorte exemplarisch dargestellt:

1. **Herzinfarkt und Schlaganfall:** Bei dieser Gruppe gibt es für $cfPWV$ und SCORE2 keine signifikanten Werte, allerdings zeigt sich unter Verwendung der jeweiligen Cut-Off-Werte für $cfPWV$ und SCORE2 ein guter AUC-Wert. Für $cfPWV \geq 10$ m/s liegt dieser bei 0,861 ($p = 0,014$). Bei einem Wert von 10,2467 m/s liegt die Sensitivität bei 1 und die Spezifität bei 0,791. Für $SCORE2 \geq 5\%$ liegt der AUC-Wert bei 0,697 ($p = 0,065$), allerdings nicht-signifikant. Für $mSCORE2 \geq 5\%$ liegt der diesmal signifikante AUC-Wert mit 0,728 etwas höher

Ergebnisse

($p = 0,033$). Bei einem Wert von 7,25% betragen Sensitivität und Spezifität 1 und 0,495.

Tabelle 20 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV und SCORE2 bzw. mSCORE2: CVE-Gruppe (nur Schlaganfall und Herzinfarkt) vs. Ohne-CVE-Gruppe

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV	,600	,085	,292	,433	,767
cfPWV ≥ 10 m/s	,861	,035	,014	,792	,929
SCORE2	,605	,089	,273	,432	,779
SCORE2 ≥ 5 %	,697	,083	,065	,534	,859
mSCORE2	,631	,081	,172	,472	,790
mSCORE2 ≥ 5 %	,728	,066	,033	,598	,857

2. **TVT und LAE:** In dieser Gruppe gibt es für die cfPWV einen signifikanten Wert (AUC = 0,794, $p = 0,045$), bei einer cfPWV von 10,3833 m/s besteht eine Sensitivität von 0,750 und eine Spezifität von 0,791. Bei cfPWV ≥ 10 m/s stellt sich ein guter Wert von 0,886 ein ($p = 0,022$), die Sensitivität und Spezifität beim Schwellenwert 10,3833 m/s beträgt 1 und 0,793. Für SCORE2 bzw. mSCORE2 inklusive Schwellenwerte finden sich keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 21 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV und SCORE2 bzw. mSCORE2: CVE-Gruppe (nur Thrombose und Lungenembolie) vs. Ohne-CVE-Gruppe

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV	,794	,088	,045	,621	,967
cfPWV ≥ 10 m/s	,886	,047	,022	,794	,978
SCORE2	,581	,150	,585	,287	,874
SCORE2 ≥ 5 %	,739	,082	,159	,578	,901
mSCORE2	,603	,158	,486	,293	,913
mSCORE2 ≥ 5 %	,778	,065	,102	,650	,906

3. **Schlaganfall, Myokardinfarkt, KHK, pAVK, LAE und TVT (ohne VHF und Herzinsuffizienz):** Bei dieser Gruppe gibt es für cfPWV, SCORE2 und mSCORE2 keine signifikanten Werte, allerdings zeigen sich unter Verwendung

Ergebnisse

der jeweiligen Cut-Off-Werte akzeptable bis gute AUC-Werte. Für cfPWV ≥ 10 m/s liegt dieser bei 0,881 ($p = 0,001$) mit einer Sensitivität von 1 und einer Spezifität von 0,809 bei einem Wert von 10,2467 m/s. Für SCORE2 $\geq 5\%$ liegt er bei 0,741 ($p = 0,005$) mit einer Sensitivität von 0,846 und einer Spezifität von 0,541 bei einem Wert von 6,5%. Bei mSCORE2 $\geq 5\%$ verbessert sich der AUC-Wert auf 0,756 ($p = 0,003$), bei einem Schwellenwert von 7,75% kommt man auf eine Sensitivität von 0,846 und Spezifität von 0,582.

Tabelle 22 ROC-Analyse Gesamtkohorte für cfPWV und SCORE2 bzw. mSCORE2: CVE-Gruppe (nur Schlaganfall, Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, arterielle Verschlusskrankheit, Lungenembolie und tiefe Venenthrombose) vs. Ohne-CVE-Gruppe

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV	,632	,067	,077	,501	,764
cfPWV ≥ 10 m/s	,881	,031	,001	,819	,942
SCORE2	,603	,074	,177	,458	,749
SCORE2 $\geq 5\%$,741	,058	,005	,628	,854
mSCORE2	,618	,072	,124	,477	,758
mSCORE2 $\geq 5\%$,756	,051	,003	,657	,856

Eine Analyse einzelner CVE lieferte keine nennenswerten signifikanten Ergebnisse, die Berechnungen finden sich im Anhang (s. Tabelle 40 und Tabelle 41).

4.5.2 Rheumatoide Arthritis

4.5.2.1 Untersuchung von cfPWV

Die krankheitsspezifische Analyse der RA liefert keine signifikanten Werte für die cfPWV (s. Anhang Tabelle 42). Dennoch wurde hier analog zur Gesamtkohorte eine Berechnung mit Cut-Off-Werten (cfPWV ≥ 10 m/s, SCORE2 bzw. mSCORE2 $\geq 5\%$) durchgeführt.

Die Berechnung für cfPWV ≥ 10 m/s ergibt einen sehr guten AUC-Wert von 0,907 ($p < 0,001$). Hier liegt der Cut-Off-Wert bei 11,267 m/s für eine Sensitivität von 1 und eine Spezifität von 0,822.

Ergebnisse

Tabelle 23 ROC-Analyse rheumatoide Arthritis für cfPWV (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV	,616	,079	,152	,461	,771
cfPWV \geq 10 m/s	,907	,035	,000	,838	,976

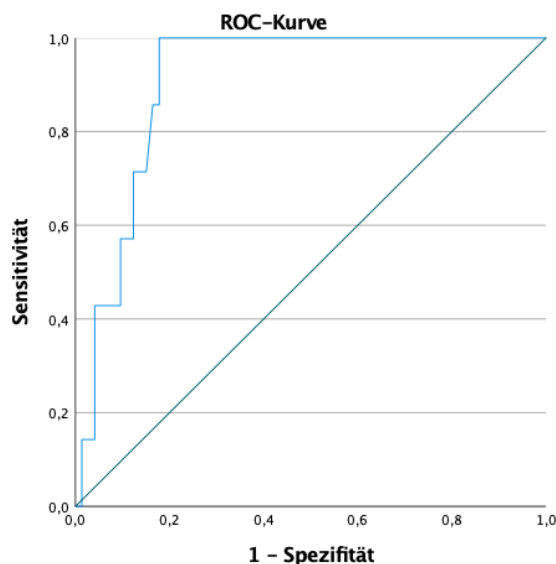


Abbildung 25 ROC-Kurve rheumatoide Arthritis für cfPWV \geq 10 m/s

4.5.2.2 Untersuchung von SCORE2

Die krankheitsspezifische Analyse der RA liefert keine signifikanten Werte für SCORE2 oder mSCORE2. Für SCORE2 \geq 5% und mSCORE \geq 5% zeigen sich im Gegensatz zur ROC-Analyse mit PWV \geq 10 m/s keine signifikanten Werte.

Tabelle 24 ROC-Analyse rheumatoide Arthritis für SCORE2 bzw. mSCORE2 (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SCORE2	,508	,078	,921	,355	,661
SCORE2 \geq 5%	,611	,073	,217	,467	,754
mSCORE2	,508	,078	,921	,355	,661
mSCORE2 \geq 5%	,579	,075	,367	,432	,725

4.5.2.3 Untersuchung von cfPWV und SCORE2 kumuliert

Für die kumulierte ROC-Analyse mit cfPWV \geq 10 m/s + SCORE2 \geq 5% bzw. cfPWV \geq 10 m/s + mSCORE2 \geq 5% gibt es für die RA ebenfalls keine signifikanten Werte.

Tabelle 25 ROC-Analyse rheumatoide Arthritis für cfPWV + SCORE2 bzw. cfPWV + mSCORE2 (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV + SCORE2	,558	,075	,486	,411	,705
cfPWV \geq 10 m/s + SCORE2 \geq 5%	,659	,067	,075	,528	,790
cfPWV + mSCORE2	,553	,077	,522	,403	,703
cfPWV \geq 10 m/s + mSCORE2 \geq 5%	,626	,071	,148	,487	,765

4.5.3 Systemische Sklerose und HLA-B27-assoziierte Erkrankungen

4.5.3.1 Untersuchung von cfPWV

Die alleinige Betrachtung von Patienten mit SSc bzw. HLA-B27-assoziierten SpA liefert keine statistisch aussagekräftigen Ergebnisse (s. Anhang Tabelle 43 bis Tabelle 45). Diesbezüglich konnte aber die Kombination der beiden Patientenkohorten mit Verwendung des Cut-Off-Werts 10 m/s einen sehr guten AUC-Wert von 0,918 ($p = 0,046$) liefern, die Sensitivität und Spezifität liegt bei einem Schwellenwert von 10,233 m/s bei 1 und 0,918.

Tabelle 26 ROC-Analyse systemische Sklerose + HLA-B27-assoziierte SpA für cfPWV (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV	,775	,083	,067	,613	,938
cfPWV \geq 10 m/s	,918	,035	,046	,849	,987

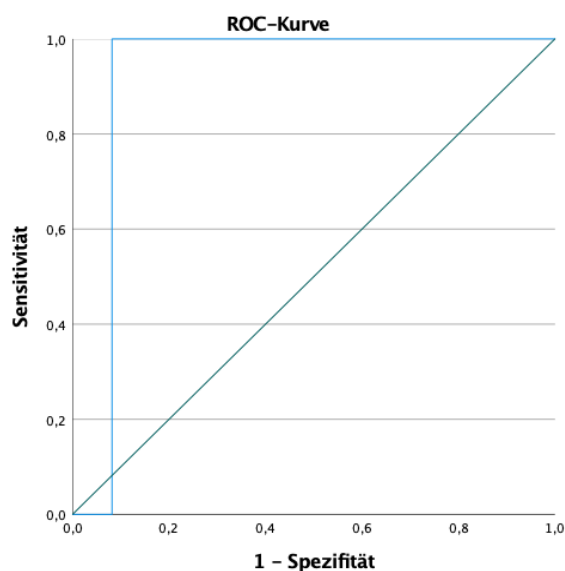


Abbildung 26 ROC-Analyse systemische Sklerose + HLA-B27-assoziierte SpA für cfPWV \geq 10 m/s

4.5.3.2 Untersuchung von SCORE2

Für SCORE2 \geq 5% wird ein sehr guter AUC-Wert von 0,931 erreicht ($p = 0,042$). Dieser ist geringfügig höher als bei der Analyse mit cfPWV \geq 10 m/s. Bei einem Wert von 7,5% besteht eine Sensitivität von 1 und eine Spezifität von 0,875.

Eine separate Analyse mit dem mSCORE2 (Multiplikation von SCORE2 mit Faktor 1,5) ist laut Leitlinie der ESC bei rheumatischen Erkrankungen mit Ausnahme der rheumatoiden Arthritis aufgrund fehlender Evidenz nicht durchzuführen.

Tabelle 27 ROC-Analyse systemische Sklerose + HLA-B27-assoziierte SpA für SCORE2 (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SCORE2	,615	,169	,453	,284	,947
SCORE2 \geq 5%	,931	,048	,042	,838	1,000

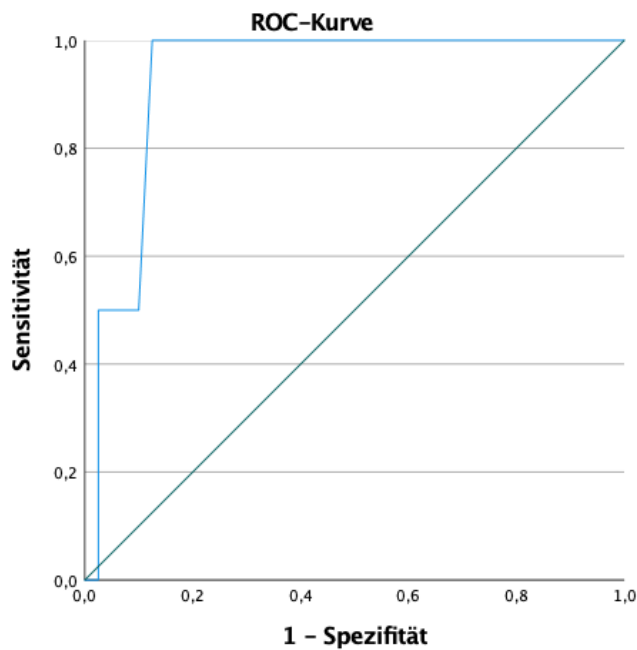


Abbildung 27 ROC-Analyse systemische Sklerose + HLA-B27-assoziierte SpA für SCORE2 \geq 5%

4.5.3.3 Untersuchung von cfPWV und SCORE2 kumuliert

Die kumulative Prädiktion durch cfPWV+SCORE2 liefert ohne Cut-Off-Werte kein signifikantes Ergebnis. Auch mit PWV \geq 10 m/s + SCORE2 \geq 5% wird die Signifikanzschwelle nur nahezu erreicht. Der AUC-Wert von 0,913 bleibt aber nicht signifikant ($p = 0,051$).

Tabelle 28 ROC-Analyse systemische Sklerose + HLA-B27-assoziierte SpA für cfPWV + SCORE2 (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe)

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV + SCORE2	,664	,135	,284	,400	,929
cfPWV \geq 10 m/s + SCORE2 \geq 5%	,913	,059	,051	,796	1,000

5 Diskussion

5.1 Beurteilung verschiedener Aspekte in Bezug auf die PWV

5.1.1 Alter

Der Zusammenhang zwischen Alter und PWV wurde in zahlreichen Studien untersucht. Mit steigendem Alter ist eine erhöhte PWV zu erwarten. Dies ist hauptsächlich auf die Abnahme der Elastizität der Arterien zurückzuführen, die durch strukturelle Veränderungen in der Gefäßwand verursacht wird, wie z.B. die Degeneration von elastischen Fasern und die Zunahme von Kollagen (130, 131). Dabei unterscheiden sich auch die altersbedingten Referenzwerte für die PWV geografisch und sozioökonomisch, wie in einer globalen Meta-Analyse von Lu et al. mit über 500.000 Teilnehmern berichtet wurde (132).

In unserer Studie zeigt das Alter eine mäßig positive Korrelation mit der cfPWV. Dabei unterscheidet sich das Alter zwischen CVE-Gruppe und Ohne-CVE-Gruppe, aber der Unterschied ist nicht signifikant. Zwischen Erkrankungsgruppen fällt auf, dass die Patienten mit HLA-B27-assoziierten SpA deutlich jünger sind als bei den anderen Erkrankungen. In der Cox-Regressionsanalyse zeigt sich in Bezug auf die Zeit bis zum CVE, dass die cfPWV einen Anstieg des CV-Risikos um 17,8% bewirkt. Dieser Effekt scheint unabhängig vom Alter zu sein. Allerdings ist in einem gemeinsamen Modell mit dem mittleren arteriellen Druck in der logistischen Regression die Unabhängigkeit der cfPWV in Bezug auf das Auftreten CVE nicht mehr nachzuweisen.

5.1.2 Geschlecht

Für das Geschlecht besteht in unserer Studie eine weibliche Prädominanz, die bei rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen wie z.B. der RA oder der SSc häufig ist. Der Zusammenhang zwischen PWV und Geschlecht ist umstritten. Während einige Studien keinen eindeutigen Zusammenhang feststellen (133, 134), gibt es auch Studien, die von höheren PWV-Werten bei Männern berichten als bei Frauen (132, 135). Dieser Unterschied scheint sich bei postmenopausalen Frauen zu verringern, was auf den Einfluss von Geschlechtshormonen, insbesondere dem Mangel von Östrogen, hinweist (129).

In den einzelnen Erkrankungsgruppen unserer Studie zeigen sich die meisten Frauen anteilig bei der SSc, dann bei der RA und zuletzt bei den SpA. Dies passt in etwa zu den Angaben in der Literatur, allerdings sind bei den SpA-Patienten theoretisch noch mehr Männer zu erwarten gewesen. Der Anteil von Männern in der CVE-Gruppe war

in der Gesamtkohorte etwas höher als in der Ohne-CVE-Gruppe, allerdings nicht signifikant.

5.1.3 Body-Mass-Index

Ein höherer BMI ist mit einer erhöhten PWV verbunden, überraschenderweise konnte in einer Studie von Tang et al. jedoch eine negative Korrelation für baPWV und BMI bei Adjustierung mit anderen CV-Risikofaktoren nachgewiesen werden, was auf eine protektive Wirkung der Adipositas hinweisen würde („obesity paradox“) (136). Eine andere Studie von Kim et al. untersuchte die Verteilung des Körperfetts in Zusammenhang mit der PWV (137). Insbesondere waren die Taillen-Hüft-Relation und das viszerale Fettareal signifikant mit der baPWV korreliert, während der BMI keine signifikante Korrelation zeigte. Dies deutet darauf hin, dass abdominale Fettleibigkeit einen größeren Einfluss auf die arterielle Steifigkeit hat als allgemeine Fettleibigkeit.

In unserer Studie zeigte sich für den BMI keine signifikante Korrelation mit der cfPWV. In der Ereignisgruppe war der BMI im Vergleich zur Nicht-Ereignisgruppe erhöht, ebenso nicht signifikant. Die BMI-Werte verteilten sich durchschnittlich im übergewichtigen Bereich (25 bis 29,9 kg/m²), dabei hatten die Patienten mit SSc deutlich niedrigere BMI-Werte als die Patienten mit HLA-B27-assoziierten SpA. Diese Beobachtung deckt sich mit der Tatsache, dass Adipositas ein Risikofaktor für eine PsA ist (46).

5.1.4 Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer bei rheumatischen Erkrankungen korreliert in der Literatur positiv mit der PWV. Eine Studie von Vázquez-Del Mercado et al. zeigte beispielsweise, dass Patienten mit einer RA-Erkrankungsdauer von 10 Jahren oder mehr signifikant höhere Werte der cfPWV aufwiesen als Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als 2 Jahren bzw. zwischen 2 und 10 Jahren (138).

In unserer Studie lässt sich auch eine höhere Krankheitsdauer bei der CVE-Gruppe im Vergleich zur Ohne-CVE-Gruppe zu verzeichnen, allerdings ist der Unterschied nicht signifikant. Ebenso verhält es sich bei der Korrelationsanalyse mit der cfPWV. Auch zwischen den Erkrankungsgruppen gibt es keine großen Unterschiede in der Dauer, die mittlere Erkrankungsdauer in der Gesamtkohorte beträgt 13 Jahre.

5.1.5 Blutdruck

Es gibt eine bekannte positive Korrelation zwischen Blutdruck und PWV. Eine invasive Studie von Kim et al. untersuchte 174 normotensive und unbehandelte hypertensive

Probanden und fand heraus, dass verschiedene Blutdruckparameter signifikant mit der PWV korrelierten. Insbesondere zeigte der Pulsdruck die stärkste Korrelation mit der PWV im Vergleich zu anderen Blutdruckparametern wie systolischer Blutdruck und mittlerer arterieller Druck (139). Langfristig erhöhte Blutdruckwerte können zu einer Progression der arteriellen Steifigkeit führen. Die PWV kann dabei ein Prädiktor für die Entwicklung von Bluthochdruck bei jungen Erwachsenen sein, wie in der Studie von Koivisto et al. gezeigt wurde (140).

Die positive Korrelation von cfPWV und Blutdruck zeigt sich auch in unserer Studie, sowohl für den systolischen Blutdruck als auch für den mittleren arteriellen Druck. Für den diastolischen Blutdruck gibt es allerdings keine signifikante Korrelation mit der cfPWV. Für den Vergleich zwischen CVE- und Ohne-CVE-Gruppe zeigt sich für alle Blutdruckwerte ein signifikanter Unterschied. Zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen gibt es keine nennenswerten Unterschiede. In der Cox-Regressionsanalyse sowie in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit Alter und MAP zeigt sich die cfPWV nicht unabhängig vom mittleren arteriellen Druck.

5.1.6 Herzfrequenz

Es gibt in der Literatur eine positive Korrelation zwischen der Herzfrequenz und der PWV. Eine Studie von Papaioannou et al. fand heraus, dass eine Erhöhung der Herzfrequenz um 20 Schläge pro Minute (bpm) die PWV um 0,5 m/s erhöhen kann (141). Diese Assoziation war nur bei Personen mit bereits erhöhter aortaler Steifigkeit (PWV > 8,6 m/s) signifikant. Der mittlere arterielle Druck vermittelt dabei teilweise die Beziehung zwischen Herzfrequenz und PWV.

In unserer Studie gab es hingegen weder eine signifikante Korrelation noch ein signifikanter Mittelwertvergleich zwischen Ereignis- und Nicht-Ereignisgruppe.

5.1.7 Inflammation

Inflammationsmarker wie BSG und CRP werden in der Literatur grundsätzlich mit einer erhöhten Gefäßsteifigkeit assoziiert (142, 143). Da die entzündliche Komponente insbesondere bei rheumatischen Erkrankungen ein zentraler Bestandteil der Pathophysiologie darstellt und sich unmittelbar auf die Gefäßmorphologie auswirkt, sind Entzündungsmarker von besonderem Interesse für die CV-Gesundheit der Patienten.

In unserer Studie konnte eine schwache positive Korrelation zwischen cfPWV und CRP festgestellt werden, allerdings keine signifikante Korrelation zwischen cfPWV und

BSG. Zwischen Ereignis- und Nicht-Ereignisgruppe kann man einen nicht-signifikanten Unterschied bzgl. des CRP feststellen (4,73 vs. 2,41 mg/dl). Innerhalb der Erkrankungsgruppen scheinen die Patienten mit rheumatoider Arthritis die höchsten CRP-Werte zu haben. Die erhöhte Entzündungsaktivität könnte ein Hinweis für den höheren Anteil von CVE in dieser Gruppe sein. Ob es eine direkte kausale Beziehung zwischen CRP und Gefäßsteifigkeit gibt, ist nicht vollends verstanden (144).

Grundsätzlich geht man davon aus, dass sich Immunsuppressiva durch ihre entzündungshemmende Wirkung positiv auf die arterielle Gefäßsteifigkeit auswirken (145, 146). In unserer Studie ließ sich kein signifikanter Unterschied im Gebrauch zwischen Ereignis- und Nicht-Ereignisgruppe festmachen. In den einzelnen Erkrankungsgruppen ist die Verwendung von Immunsuppressiva nur in der Gruppe mit SSc etwas geringer als bei den anderen Erkrankungen. Die immunsuppressive Therapie der SSc ist aber im Gegensatz zu anderen Erkrankungen in der Regel schweren Verläufen vorbehalten, weshalb dieser Unterschied eher zu vernachlässigen ist.

5.1.8 Lipidstoffwechsel

Bezüglich des Fettstoffwechsels gibt es ebenfalls Studien, die einen Zusammenhang zur PWV aufzeigen. Chen et al. analysierten prospektive Daten von 45.092 Teilnehmern und fanden eine Assoziation zwischen Gesamtcholesterin und der baPWV. Die Erhöhung des Gesamtcholesterins war mit einer Erhöhung der baPWV und des systolischen Blutdrucks verbunden (147). Eine Studie von Baba et al. fand heraus, dass verschiedene Lipidparameter, einschließlich Triglyceride und insbesondere das Verhältnis von Triglyceriden zu HDL, signifikant mit der PWV korrelierten (148). Dabei wird in einer anderen Studie von Zhan et al. u.a. beschrieben, dass HDL-Cholesterin invers mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit korreliert und somit eine Steigerung des HDL-Werts protektiv auf die CV-Gesundheit wirkt (149).

In unserer Studie konnte keine signifikante Korrelation der cfPWV mit dem Gesamt- oder HDL-Cholesterin festgestellt werden. Auch innerhalb der Erkrankungsgruppen gibt es keine auffälligen Unterschiede. Interessanterweise weisen die Patienten mit CVE durchschnittlich geringere Gesamt- bzw. höhere HDL-Cholesterinwerte auf als die Nicht-Ereignisgruppe. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant. Die Beobachtung könnte mit dem erhöhten Statin-Gebrauch der Ereignisgruppe

zusammenhängen (40% vs. 14,6%), zusätzlich fällt auch ein signifikant erhöhter Anteil von diagnostizierter Dyslipidämie in der Ereignisgruppe auf (45% vs. 12,2%).

Nach einem Review von Janić et al. gibt es zahlreiche Studien, die Hinweise auf eine Senkung der Gefäßsteifigkeit durch Antihypertensiva, Statine und Antidiabetika zeigen (150). Je nach Substanzklasse und Wirkstoff gibt es eine andere Studienlage. Der Gebrauch von Antihypertensiva zeigt sich in unserer Studie signifikant unterschiedlich in Ereignis- und Nicht-Ereignisgruppe (75% und 50,4%). Es könnte ein Hinweis sein, dass CV-gefährdete Patienten eher Antihypertensiva erhalten als die ohne erhöhtes CV-Risiko. Innerhalb der Erkrankungsgruppen werden Antihypertensiva von Patienten der SSc am häufigsten genutzt, dies hängt mutmaßlich mit der gefäßerweiternden Therapie der Erkrankung zusammen.

5.1.9 Nierenfunktion

Die Beziehung zwischen der PWV und Nierenfunktionsparametern wie Kreatinin und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wurde in mehreren wissenschaftlichen Studien untersucht. Höhere Kreatininwerte korrelieren positiv mit einer höheren PWV, während niedrigere GFR-Werte negativ mit einer höheren PWV korrelieren (151, 152). In einer prospektiven Studie von Townsend et al. konnte nachgewiesen werden, dass die PWV ein Prädiktor für das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz und Tod bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist (153).

In unserer Studie konnte keine signifikante Korrelation der cfPWV mit Kreatinin oder GFR festgestellt werden. Zwischen CVE- und Ohne-CVE-Gruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied für das Vorliegen einer diagnostizierten Niereninsuffizienz (20% vs. 6,5%). Demnach scheint die Nierenfunktion bei den Patienten mit CV-Ereignissen tendenziell schwächer zu sein.

5.1.10 Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus Typ 2 ist mit einer erhöhten PWV assoziiert (154). An dieser Beobachtung können Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Adipositas und Dyslipidämie beteiligt sein, es gibt aber auch Studien, die einen unabhängigen Zusammenhang zwischen Diabetes und PWV feststellen (155).

In unserer Studie gibt es einen geringen Anteil Diabetiker in den Erkrankungsgruppen, allerdings gibt es in der Ereignisgruppe signifikant mehr als in der Nicht-Ereignisgruppe (20% vs. 6,5%). Antidiabetika werden in der Ereignisgruppe häufiger gebraucht als in der Nicht-Ereignisgruppe (20% vs. 4,9%).

5.1.11 Nikotinabusus

Sowohl für aktives als auch passives Rauchen gibt es Hinweise für eine erhöhte Gefäßsteifigkeit in der Literatur (156). In einer Studie von Hahad et al. mit 15,010 Teilnehmern wird diese Aussage bestätigt, der Effekt scheint insgesamt ausgeprägter bei Männern zu sein. Auch wird eine höhere gerauchte Menge (pack-years) mit einer höheren Gefäßsteifigkeit in Verbindung gebracht. Ein Nikotinverzicht scheint die Gefäßsteifigkeit allerdings wieder zu verbessern (157, 158).

Obwohl bei unserer Studie in der CVE-Gruppe anteilig mehr Raucher sind (35% vs. 26,8%), ist der Unterschied nicht signifikant.

5.1.12 Kardiovaskuläre Ereignisse

Eine erhöhte PWV ist mit einem erhöhten Auftreten verschiedener CVE assoziiert. Das betrifft insbesondere 'klassische' Ereignisse wie Schlaganfall, Herzinfarkt, koronare Revaskularisationen und CV-Tod (4). Die PWV ist in Studien aber auch mit dem Auftreten anderer CV-Erkrankungen verbunden, wie z.B. mit Herzinsuffizienz und VHF (159, 160). Die erhöhte Steifigkeit der Arterien führt dazu, dass die pulsierende Welle früher zurückkehrt und den Druck auf den linken Ventrikel erhöht. Dies kann zu einer Dehnung des linken Vorhofs führen, was die Entstehung von VHF begünstigt (161). Ebenso kann die erhöhte Nachlast zu linksventrikulärem „Remodeling“ und einer diastolischen Dysfunktion führen, was das Risiko für Herzinsuffizienz erhöht (162). Das Auftreten von Ereignissen im venösen System, wie bei der LAE oder der TVT ist ebenso mit einer erhöhten Gefäßsteifigkeit assoziiert (163). Dabei kann die Messung der Gefäßsteifigkeit bei Patienten mit erlittener LAE laut einer Studie von Papa et al. prädiktiven Wert für die Früherkennung einer chronisch-thromboembolisch pulmonalen Hypertonie sein (164).

Es traten in unserer Studie insgesamt 20 (14%) CVE bei einem mittleren Untersuchungszeitraum von 7 Jahren auf. Auffällig war der hohe Anteil für frühere, vor dem Studieneinschluss, erlittene CVE in der CVE-Gruppe im Gegensatz zur Ohne-CVE-Gruppe (55% vs. 15,4%). Bezüglich des Todes (jeglicher Ursache) scheint es keinen signifikanten Gruppenunterschied zu geben.

5.2 Bewertung der prädiktiven Aussagekraft

5.2.1 Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch cfPWV

5.2.1.1 Prädiktion in der Allgemeinbevölkerung

Es gibt zahlreiche Studien, die die PWV als Prädiktor für CV-Ereignisse in der Allgemeinbevölkerung untersuchen. In einer bedeutenden Meta-Analyse von Vlachopoulos et al. (2010) wurde die Prädiktion der aortalen PWV untersucht (4). Die Analyse umfasst 17 longitudinale Studien mit insgesamt 15.877 Teilnehmern, die im Durchschnitt 7,7 Jahre lang beobachtet wurden. Das relative Risiko (RR) lag für alle CV-Ereignisse (CV-Tod, Herzinfarkt, Revaskularisation, Schlaganfall, Aortensyndrom) bei 2,26, für die CV-Mortalität und die Gesamtmortalität betrug das RR 2,02 und 1,90. Eine Erhöhung der aortalen PWV um 1 m/s entsprach einem alters-, geschlechts- und risikofaktorenunabhängigen Risikoanstieg von 14% für CV-Ereignisse und 15% für CV- und Gesamtmortalität. Somit konnte die PWV als starker Prädiktor für CVE und die Gesamtmortalität herausgestellt werden.

In einer Meta-Analyse von Ben Shlomo et al. (2014) wurde mittels 16 Studien mit insgesamt 17.635 Probanden die prädiktive Aussagekraft der PWV nochmals bestätigt (111). Es traten insgesamt 1.785 (10%) CV-Ereignisse im Verlauf auf. Dabei bietet die PWV unabhängig von Alter, Blutdruck und anderen CV-Risikofaktoren einen Vorteil in der Prädiktion von CV-Ereignissen und Identifikation von Hochrisikopatienten. Die alters- und geschlechtsadjustierten Hazard Ratios pro Standardabweichung (SD) für die PWV waren 1,35 für KHK, 1,54 für Schlaganfall und 1,45 für CV-Ereignisse. Im Vergleich dazu lag die HR unserer Studie altersadjustiert bei 1,178.

Die Meta-Analyse von Sequí-Domínguez (2020) umfasst 6 Studien, die die Odds Ratio (OR) berechneten und die Ergebnisse in ROC-Kurven zusammenfassten (165). Die OR-Werte für die Vorhersagekraft der cfPWV betragen 11,23 für die CV-Mortalität und 6,52 für die Gesamtmortalität. Die Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) für cfPWV betragen 0,78 für die CV-Mortalität (Sensitivität 83%, Spezifität 71%) und 0,75 (Sensitivität 77%, Spezifität 65%) für die Gesamtmortalität. Die Studie zeigt, dass cfPWV ein nützlicher und genauer Prädiktor für CV-Sterblichkeit ist und dass die etablierten Referenzwerte auch in Hochrisikopopulationen angewendet werden können. Diese Aussage konnte in unserer Studie mit rheumatologisch erkrankten Patienten bestätigt werden. Bei der Verwendung des Cut-Off-Wertes 10 m/s zeigt sich ein sehr guter AUC-Wert für die Gesamtkohorte (0,911, Sensitivität 100%, Spezifität 82,1%).

Die Signifikanz der Ergebnisse ist bei den ROC-Analysen unserer Studie häufig nur bei Verwendung von Schwellenwerten gegeben, was möglicherweise mit der geringen Fallzahl in den Erkrankungsgruppen und der geringen Anzahl von CVE zusammenhängt. Aus dem gleichen Grund können mutmaßlich die nicht-signifikanten Ergebnisse einzelner CVE erklärt werden. Bei Betrachtung verschiedener Ereignisgruppen wie Herzinfarkt und Schlaganfall bleibt die prädiktive Wertigkeit der PWV bestehen, sie wird allerdings geringfügig schlechter. Interessanterweise gibt es für die alleinige Betrachtung der Ereignisse LAE und TVT signifikante Werte, sowohl für cfPWV als auch für cfPWV ≥ 10 m/s. Somit lässt sich auch schlussfolgern, dass sich die Prädiktion der cfPWV in unserer Studie nicht nur auf die arteriellen Ereignisse beschränkt, sondern auch auf venöse Ereignisse reagiert.

5.2.1.2 Prädiktion in rheumatologischen Kohorten

Für die hier vorliegende Kombination verschiedener Krankheitskohorten gibt es keine vergleichbare Studie, es zeigen sich jedoch Parallelen zur prospektiven klinischen Studie von Ikdahl et al (2016). Dort wurde das Auftreten CVE (Herzinfarkt, KHK mit Interventionsbedarf, pAVK und Schlaganfall) von 138 RA-Patienten u.a. mittels PWV bei einem mittleren Untersuchungszeitraum von 5,4 Jahren analysiert (116). Im Mittelwertvergleich war die PWV in der Ereignisgruppe signifikant erhöht. Diese Beobachtung deckt sich mit unserer Studie, allerdings nur mit der Gesamtkohorte, nicht für die RA allein. Es zeigte sich bei Ikdahl et al. eine signifikante HR von 1,85, also ein Risikoanstieg von 85% für die Ereignisgruppe im Gegensatz zur Nicht-Ereignisgruppe. Im Vergleich zeigte sich in unserer Studie eine HR von 1,187 bei der Gesamtkohorte, ein Risikoanstieg von 18,7%. Für die RA lieferte unsere Studie keine signifikanten Werte. Die Berechnungen sind unter Altersadjustierung signifikant gewesen, allerdings mit einem geringeren Risikoanstieg (HR 1,66 bei Ikdahl et al., HR 1,178 in unserer Studie). Grundsätzlich scheint unsere Studienpopulation weniger stark durch eine erhöhte PWV gefährdet zu sein. Gründe hierfür lassen sich bzgl. eines Vergleichs der Studienkohorten nicht ausmachen, da sich demografische und klinische Variablen, Laborwerte, CV-Risikofaktoren und Medikamentengebrauch nicht grob auffällig voneinander unterscheiden. In der Kaplan-Meier-Analyse von Ikdahl et al. zeigte sich, dass Patienten mit einer PWV ≥ 10 m/s in der Ereignisgruppe signifikant schneller CVE erleiden als die Patienten unter diesem Schwellenwert. Die Ergebnisse sind methodisch nicht mit den ROC-Analysen unserer Studie zu vergleichen. Dort wurde für die RA für cfPWV ≥ 10 m/s ein sehr guter AUC-Wert von 0,907 (Sensitivität 100%, Spezifität 82,2%) bestimmt. Dennoch ergibt sich aus beiden Studien die

eindeutige Tendenz, dass eine erhöhte PWV einen direkten Zusammenhang zum Auftreten CVE aufzeigt.

In einer anderen prospektiven Studie von Cioffi et al. (2016) wurden 226 RA-Patienten mit 226 Kontrollpersonen bezüglich des Auftretens von Tod und Hospitalisierung im Rahmen eines 12-monatigen Follow-Ups verglichen (166). Der Aortic stiffness index (AoSI) wurde mithilfe von Parametern aus der Echokardiographie berechnet. RA-Patienten hatten eine signifikant höhere AoSI als die Kontrollgruppe (6,3% vs. 4,6%). Diese Studie arbeitet zwar nicht mit der Pulswellengeschwindigkeit, allerdings zeigt sie eine fast 3-fache Risikoerhöhung für o.g. Ereignisse durch eine abnorm erhöhte Gefäßsteifigkeit. Die Einflussfaktoren Alter, systolischer Blutdruck, Mitralklappenkalzifizierung und fehlende Verschreibung von NSAR konnten dabei abnorm hohe AoSI-Werte am besten prädikieren.

Prospektive Studien, die den direkten Zusammenhang zwischen PWV und CVE bei der SSc oder SpA belegen, gibt es bislang nicht. Diesbezüglich konnte unsere Studie bei Kombination dieser Krankheitsgruppen erstmals nachweisen, dass eine erhöhte cfPWV mit einem erhöhten Auftreten mit CVE zusammenhängen kann. Allerdings ist dieser Effekt erst signifikant bei Verwendung des Cut-Off-Wertes 10 m/s für die cfPWV mit einem sehr guten AUC-Wert von 0,918 (Sensitivität 100%, Spezifität 91,8%). Ansonsten bleibt die ROC-Analyse analog zur rheumatoiden Arthritis nicht-signifikant.

Es gibt prospektive Studien für die SSc, die nicht das Auftreten von CVE sondern Krankheitsprogression bzw. Komplikationen durch die Prädiktion der Gefäßsteifigkeit analysieren. In der ERAMS-Studie von Constans et al. (2007) wurden 99 Patienten aufgenommen, die jährlich über einen Zeitraum von drei Jahren untersucht worden sind (167). Die Gefäßsteifigkeit wurde mit der nicht-invasiven QKd 100-60 Methode gemessen. Eine signifikante Beziehung bestand zwischen altersangepasster Gefäßsteifigkeit und der Verschlechterung der Lungenfunktion sowie des Hämoglobingehalts. In der multivariaten Analyse waren der Hämoglobingehalt und der QKd 100-60 Wert unabhängige Prädiktoren für eine schwere Progression der systemischen Sklerose.

In einer anderen Studie von Rosato et al. (2014) wurden 70 SSc-Patienten mit 30 Kontrollprobanden bzgl. des Auftretens digitaler Ulcera verglichen (168). Hierfür wurden Doppler-Ultraschalluntersuchungen durchgeführt, um verschiedene Indizes der intrarenalen Gefäßsteifigkeit zu messen, darunter der Resistenzindex, der

Pulsatilitätsindex und das systolisch/diastolische Verhältnis. 42% der Patienten entwickelten neue digitale Ulcera. Die ROC-Kurven zeigten eine gute Vorhersagegenauigkeit für die o.g. Indizes. An diesem Beispiel wird die Vielseitigkeit der Prädiktion durch die Gefäßsteifigkeit deutlich. CVE sind bei rheumatischen Erkrankungen erhöht, bei der SSc stehen aber die krankheitsbedingten Komplikationen im Vordergrund (21). Durch ein frühes Erkennen einer möglichen Krankheitsprogression könnte man diesen Prozess klinisch günstig beeinflussen und Folgeschäden vermeiden.

5.2.2 Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch SCORE2

Im Vergleich zur cfPWV zeigt SCORE2 in der Gesamtkohorte deutlich kleinere AUC-Werte in der ROC-Analyse. Bei Verwendung des Cut-Off-Werts von 5% zeigt sich bei SCORE2 ein akzeptables Ergebnis von 0,716 (Sensitivität 86,7%, Spezifität 50%). Für mSCORE2 \geq 5% zeigt sich ein ähnlicher Wert von 0,722 (Sensitivität 100%, Spezifität 41,1%). Insgesamt scheint die cfPWV in dieser Studienkohorte CVE besser vorherzusagen als SCORE2, allerdings ist die analysierte Kohorte nicht gleich groß. Bei Betrachtung anderer Ereignisgruppen wie Herzinfarkt und Schlaganfall wird SCORE2 \geq 5% nicht-signifikant. Für mSCORE2 \geq 5% gibt es einen signifikanten AUC-Wert von 0,728 (Sensitivität 100%, Spezifität 49,5%). Für die isolierte Betrachtung der Ereignisse LAE und TVT finden sich keine signifikanten Werte für SCORE2. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass SCORE2 eine moderate Aussagekraft über arterielle CVE hat, dabei schneidet der mSCORE2 nur marginal, aber nicht wesentlich besser ab. Insgesamt ist die Prädiktion in anderen Ereignisgruppen schlechter als bei der cfPWV.

Es gibt in der Literatur wenige Studien, die das Auftreten CVE bezüglich der Prädiktion durch SCORE2 bei rheumatischen Erkrankungen untersuchen. Das liegt mutmaßlich auch an der Aktualität von SCORE2, welcher im Jahre 2021 erschienen ist. Dementsprechend wird an dieser Stelle auch auf den ursprünglichen SCORE aus dem Jahre 2003 eingegangen, der laut einer Studie von Ferraz-Amaro et al. bei der rheumatoiden Arthritis im Vergleich zu SCORE2 ähnliche Prädiktionsstärken bzgl. atherosklerotischer Plaques aufweist (SCORE AUC = 0,781 im Vergleich zu SCORE2 AUC = 0,774). Jedoch werden durch die aktualisierte Risikostratifizierung deutlich mehr Patienten als ‚Hoch-Risiko‘ eingestuft, was einem frühen CV-Risikomanagement zugute kommt (169). Die Risikostratifizierung durch den ursprünglichen SCORE im Vergleich zur PWV wird in der Literatur bemängelt, wie beispielsweise bei einer

Querschnittsstudie von Rodilla et al. (2023). Diese zeigte, dass die PWV vier Mal so viele Hochrisikopatienten identifiziert als SCORE. Zudem können gefährdete Patienten außerhalb des zulässigen Altersbereiches von SCORE nicht erkannt werden. Dies deutet darauf hin, dass PWV möglicherweise ein besserer Indikator für das verbleibende Risiko ist, das durch SCORE nicht erfasst wird (170).

In einer retrospektiven Studie von Arts et al. (2015) wurden 4 CV-Risikoscores bzgl. des Auftretens von CVE (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, pAVK, Herzinsuffizienz) bei der frühen rheumatoiden Arthritis verglichen, darunter auch SCORE (171). Bei einer Kohorte von 1050 Patienten erlitten 149 erstmalig Ereignisse. Der AUC-Wert in der ROC-Analyse für SCORE betrug 0,78 mit einer Sensitivität von 61% und Spezifität von 80% für Patienten mit hohem Risiko. Eine annähernd ähnliche Auswertung kam bei unserer Studie für die o.g. Gesamtkohorte und SCORE2 \geq 5% heraus. Die ROC-Analyse für die RA lieferte bei uns allerdings keine signifikanten Werte für SCORE2 oder mSCORE2, auch bei Verwendung des Cut-Off-Werts von 5%. Im Vergleich zur cfPWV ist der SCORE2 in seiner Prädiktionsstärke hier unterlegen. Letztlich gibt die Studie von Arts et al. Hinweise, dass das CV-Risiko durch SCORE bzw. SCORE2 unterschätzt sein könnte, was bereits in anderen Studien mehrfach Erwähnung findet (6). Interessanterweise scheint diese Beobachtung auch für andere Risikoscores wie dem Framingham Risk Score und Reynolds Risk Score zu gelten, während der QRISK2 das Risiko eher überschätzt.

In einer aktuellen prospektiven Studie von Polo et al. (2024) wurde die prädiktive Aussagekraft von SCORE, mSCORE, SCORE2 und QRISK3 an 669 PsA-Patienten über einen Zeitraum von 7,5 Jahren untersucht (172). Alle vier Risikoskalen sind nützlich zur Unterscheidung von PsA-Patienten mit hohem und niedrigem CV-Risiko, SCORE2 zeigte dabei die beste Diskriminierung. Die Kombination von QRISK3 und SCORE2 ergab jedoch das beste prädiktive Modell. Die Studie zeigt, dass SCORE2 im Vergleich zu seinem Vorgänger SCORE bzw. der modifizierten Variante mSCORE das CV-Risiko bei rheumatischen Erkrankungen am besten einschätzen kann und dass die Kombination von Risikoscores sinnvoll erscheint, um eine Unterschätzung des Risikos möglichst zu verhindern.

Die Prädiktion bei SpA oder bei der SSc ergab keine signifikanten Ergebnisse bei unserer ROC-Analyse. Allerdings konnte bei der kombinierten Kohorte von SpA und SSc für SCORE2 \geq 5% überraschenderweise ein sehr guter, signifikanter AUC-Wert von 0,931 erreicht werden (Sensitivität 100%, Spezifität 87,5%). Im Vergleich zu

cfPWV ≥ 10 m/s zeigt sich für diese Population diesmal eine minimal höhere Prädiktionsstärke.

Die Bedeutung des mSCORE2 im Gegensatz zum SCORE2 wird in der ESC Leitlinie dem erhöhten CV-Risiko der rheumatoiden Arthritis zugerechnet (84). Aufgrund fehlender Daten zu anderen Erkrankungen wird die Multiplikation mit dem Faktor 1,5 bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen nicht empfohlen. In unserer Studie konnte keine eindeutige Verbesserung der Prädiktion von SCORE2 mit dieser Methode nachgewiesen werden. Grundsätzlich profitieren Patienten von einem früheren Risikomanagement, was durch die errechnete Erhöhung der SCORE2-Werte bezweckt wird. Allerdings bleibt die Frage, ob die Prädiktion von CVE tatsächlich akkurater ist als ohne die Multiplikation mit dem Faktor 1,5.

5.2.3 Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Kombination von cfPWV und SCORE2

In der Allgemeinbevölkerung gibt es Untersuchungen, die PWV und CV-Risikoscores gemeinsam zur Prädiktion von CVE untersuchen. Beispielsweise wurde aus den Ergebnissen der prospektiven EDIVA-Studie von Pereira et al. (2014) mit 1709 Teilnehmern über einen durchschnittlichen Zeitraum von 21,42 Monaten das Auftreten von CVE (Tod, Schlaganfall, TIA, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, pAVK, Revaskularisation und Nierenversagen) mittels SCORE und cfPWV untersucht (173). Es traten bei 2,1 % der Teilnehmer nicht-tödliche CVE auf. Dabei konnte die Integration von cfPWV in das SCORE-Modell die Diskriminierungskraft des Modells signifikant erhöhen. Die C-Statistik verbesserte sich dabei von 0,69 auf 0,78, was auf eine bessere Risikoklassifikation durch die Zugabe von cfPWV hinweist.

Eine retrospektive Studie von Kim et al. (2022) hat bei 6359 Probanden baPWV und ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) Risk Score über einen Untersuchungszeitraum von 4 Jahren bzgl. der Prädiktion von CVE (CV-Tod, Myokardinfarkt, KHK mit Revaskularisation und Schlaganfall) verglichen und kombiniert (126). Die baPWV erzielte in der ROC-Analyse mit einem AUC-Wert von 0,7 im Gegensatz zum ASCVD-Risikoscore mit einem Wert von 0,62 eine bessere Prädiktion. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Kombination beider Methoden die prognostische Aussagekraft signifikant verbessert.

Auch wenn in der Studie von Kim et al. andere Messmethoden eingesetzt wurden, liegt die Erwartung nahe, dass PWV und SCORE2 in Kombination eine bessere Prädiktion

liefern als einzeln. In unserer Studie stellte sich jedoch überraschenderweise kein zusätzlicher Nutzen durch die Kombination dar. Die cfPWV stellte sich deutlich besser in ROC-Analysen dar und profitierte nicht von der Addition des SCORE2. Die kumulierte Betrachtung von cfPWV und SCORE2 lieferte bei Verwendung von Cut-Off-Werten keine Verbesserung der Vorhersage von CVE: Für die Kohorte mit cfPWV ≥ 10 m/s und SCORE2 ≥ 5 % zeigt sich in Bezug auf das Auftreten von CVE ein akzeptabler AUC-Wert von 0,760 (Sensitivität 100%, Spezifität 58,3%). Trotz verbesserter Prädiktion unterliegt der Wert der ROC-Analyse von cfPWV ≥ 10 m/s allein. Bei cfPWV ≥ 10 m/s + mSCORE2 ≥ 5 % zeigt sich keine Verbesserung der Werte. Bei den einzelnen Erkrankungsgruppen kann die kumulierte ROC-Analyse keine signifikanten Werte erreichen.

Dennoch scheint SCORE2 im Gegensatz zur cfPWV mehr Studienteilnehmer als CV-Hochrisikopatienten einzustufen (67,57% vs. 26,57%). Da die Prädiktion von CVE in der ROC-Analyse deutlich schlechter ausfällt, kann man hier aber von einer geringeren Spezifität des SCORE2 ausgehen. Eine Kombination der beiden Scores ist in unserer Studienkohorte nicht sinnvoll, die cfPWV bietet bereits eine ausgezeichnete Prädiktion mit sehr guter Sensitivität bzw. guter Spezifität (100% bzw. 82,1%) für Werte ≥ 10 m/s. Die Beobachtungen sollten in prospektiven Studien mit größeren Fallzahlen in den jeweiligen Krankheitsgruppen überprüft werden.

Die Kombination von PWV und SCORE2 wurde bei rheumatischen Erkrankungen nach unserem Wissen noch nicht erforscht. Es wurde aber in der Literatur die Kombination verschiedener Risikoscores bei der RA untersucht. In einer Studie von Corrales et al. (2021) wurde bei 865 Patienten das Auftreten von Carotis-Plaques im Ultraschall mithilfe von QRISK3 und mSCORE prädiktiert (174). Bei Patienten mit einem QRISK3-Wert von 10% oder höher und einem mSCORE unter 5% hatten 73,2% Carotis-Plaques, mit einer OR von 5,79. Wenn mSCORE aber ≥ 5 % betrug, stieg die Sensitivität auf 83,3% und die OR auf 10,6. Die kombinierte Nutzung von QRISK3 und mSCORE ermöglichte somit die Identifizierung von RA-Patienten mit hohem Risiko für Karotisplaques. Das ist insofern interessant, da der QRISK3 rheumatische Erkrankungen wie die RA oder den SLE bei der Risikobewertung berücksichtigt. Möglicherweise konnte damit eine prädiktive Lücke des SCORE der ESC geschlossen werden.

Die Validität des QRISK3 konnte für den SLE in einer prospektiven Studie von Zhu et al. (2022) mit 366 Patienten bzgl. des Auftretens CVE (CV-Tod, Myokardinfarkt,

Schlaganfall, KHK, pAVK) im Vergleich zu anderen Risikoscores bestätigt werden (175). 17,4 % der Patienten erlitten bei einem 10-jährigen Beobachtungszeitraum mindestens ein CVE, dabei konnte der QRISK3 eine bessere Leistung bei der Vorhersage von CVE im Vergleich zu Framingham Risk Score (FRS), modifiziertem FRS und ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) Score aufzeigen. Es bleibt die Frage in der Literatur offen, ob QRISK3 und PWV gemeinsam die Prädiktion bei rheumatischen Erkrankungen ggf. erhöhen können.

5.3 Schwachpunkte und Einschränkungen

Limitationen der Studie sind zunächst die heterogene Kohorte aus verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen. Die einzelne Betrachtung der jeweiligen Krankheitsbilder wurde durchgeführt, lieferte aber nur bei der RA statistisch aussagekräftige Ergebnisse. Ein Vergleich zwischen den Erkrankungen ist aufgrund der unterschiedlichen Fallzahl erschwert und womöglich nicht repräsentativ für das jeweilige Patientenkollektiv. Ein weiteres Problem ist die Definition von CV-Ereignissen, für die es keine eindeutige Methodik gegeben hat. Es wurden zwar verschiedene Ereignisgruppen definiert, jedoch war es nicht möglich, klare Aussagen über einzelne CVE zu treffen, mutmaßlich aufgrund der geringen CVE-Zahl in der Gesamtkohorte.

Die PWV-Messung ist durch eingewiesene und erfahrene Mitarbeiter durchgeführt worden, jedoch ist eine untersucherabhängige Verzerrung der cfPWV-Werte nicht vollständig auszuschließen.

Ein adäquater Vergleich der PWV-Kohorte mit dem SCORE2 aus dem Jahre 2021 war durch einige fehlende HDL-Cholesterinwerte bzw. durch teilweise ungeeignetes Patientenalter und der somit ungleichen Fallzahl eingeschränkt. Die Berechnungen mit dem SCORE2 \geq 5% sollten Hochrisikopatienten identifizieren, der empfohlene Altersbereich für diese Risikoeinteilung ist von 50 bis 69 Jahren, somit könnten einige Patienten die jünger oder älter sind vom CV-Risiko her unter- oder überschätzt werden. Zudem ist die Beobachtungszeit der Studie (Median 7 Jahre) womöglich zu kurz gewesen, um das 10-Jahres-Risiko vollumfänglich beurteilen zu können. Außerdem sind wenige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Niereninsuffizienz mitbeurteilt worden, die für die Risikobeurteilung durch SCORE2 nicht empfohlen werden.

Weiterhin ist bei dem telefonischen Follow-Up mit einem Recall Bias zu rechnen. In diesem Kontext sind auch Dunkelziffern von CVE, insb. bei verstorbenen, nicht erreichbaren Personen, zu berücksichtigen. Die Prädiktion durch cfPWV und SCORE2 könnte dadurch unterschätzt werden. Die hohe Lost-to-Follow-Up Rate lässt sich womöglich durch den langen Untersuchungszeitraum erklären, welcher bis zu 10 Jahre dauerte. Die dadurch verringerte Repräsentativität sollte bei den Ergebnissen berücksichtigt werden.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Studie bestätigt die prädiktive Wertigkeit der aortalen PWV bei rheumatischen Erkrankungen am Beispiel der rheumatoiden Arthritis, systemischen Sklerose und HLA-B27-assoziierten Spondyloarthritis und zeigt, dass die Messmethode der cfPWV bei Verwendung des Cut-Off-Wertes 10 m/s eine sehr gute Sensitivität und eine gute Spezifität bietet (100% und 82,1% für die Gesamtkohorte bzw. 100% und 82,2% für die RA). Allerdings scheint der Zusammenhang nicht unabhängig vom Alter und dem mittleren arteriellen Blutdruck zu sein. Obwohl auch die Untersuchung der SSc und SpA vielversprechende Ergebnisse (bei Kombination der Kohorten) bzgl. der Prädiktion durch die cfPWV lieferte, sind die Ergebnisse durch die geringe Fallzahl in diesen Krankheitsgruppen mit Vorsicht zu betrachten.

Das jeweilige Risiko innerhalb der Patientengruppen sollte in zukünftigen Studien noch weiter untersucht werden, insbesondere bei rheumatischen Erkrankungen abseits der rheumatoiden Arthritis. Dabei ist auch interessant, welche CVE die cfPWV am besten vorhersagen kann. In diesem Kontext konnten in unserer Studie neben üblichen CVE wie z.B. Herzinfarkt und Schlaganfall mit der cfPWV auch thromboembolische Ereignisse gut vorhergesagt werden.

Diese Studie vergleicht nach unserem Wissen erstmals die Prädiktion von cfPWV und SCORE2 und kombiniert diese bei rheumatischen Erkrankungen. In dieser Studie konnte keine Verbesserung der Prädiktionsstärke der cfPWV durch die Zugabe von SCORE2 nachgewiesen werden. Die Prädiktion von CVE fällt bei der cfPWV allein deutlich besser aus und bietet eine exzellente Vorhersage für Werte ≥ 10 m/s. Die cfPWV sollte somit bei der Beurteilung des CV-Risikos im klinischen Alltag etabliert werden, um gefährdete Patienten mit rheumatischen Erkrankungen durch frühzeitige Interventionen vor dem Auftreten von CVE zu bewahren. Dieser Sachverhalt sollte in

Diskussion

prospektiven Studien mit größeren Fallzahlen für die jeweiligen Krankheitsgruppen überprüft werden. Ein weiterer Vergleich der PWV mit anderen etablierten CV-Risikoscores bzgl. des Auftretens von CVE sollte zusätzlich angestrebt werden.

6 Zusammenfassung

Die Messung der cfPWV (carotid-femoral pulse wave velocity) ist die Methode der Wahl zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und zudem ein etablierter, unabhängiger Prädiktionsmarker für sämtliche kardiovaskuläre Ereignisse (CVE) und Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung. Da systemisch-entzündliche rheumatische Erkrankungen mit einem erhöhten kardiovaskulären (CV) Risiko einhergehen und traditionelle Risikoscores die Pathophysiologie dieser Krankheiten nicht berücksichtigen, besteht die Notwendigkeit, das CV-Screening zu optimieren. Die cfPWV-Messung stellt durch die Mitbeurteilung der morphologischen Veränderungen in den Gefäßen ein vielversprechendes diagnostisches Instrument dar. Bei rheumatischen Erkrankungen wurden in der Literatur erhöhte cfPWV-Werte im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung beschrieben. Ob die cfPWV CVE bei rheumatischen Erkrankungen unabhängig vorhersagen kann und wie sich die Prädiktion im Gegensatz zu traditionellen Risikoscores wie dem SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2) unterscheidet, ist größtenteils unklar und Gegenstand dieser Arbeit.

Es wurde im Rahmen einer longitudinalen Studie mit 143 Patienten verschiedener rheumatischer Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, systemische Sklerose und HLA-B27-assoziierte Spondyloarthritis) die Prädiktionsstärke der cfPWV bezüglich des Auftretens von CVE (Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankung, Lungenarterienembolie, tiefe Venenthrombose, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern) untersucht. Patienten, die im Untersuchungszeitraum von 2012 bis 2017 eine PWV-Untersuchung im Rheumazentrum RLP in Bad Kreuznach erhalten haben, wurden in einem medianen Untersuchungszeitraum von 7 Jahren telefonisch bezüglich des Auftretens von CVE kontaktiert.

Die cfPWV war mit $10,06 (\pm 2,16, \text{SD})$ m/s signifikant in der Ereignisgruppe ($n = 20$) im Gegensatz zur Nicht-Ereignisgruppe ($n = 123$) mit $8,8 (\pm 2,3, \text{SD})$ m/s erhöht ($p = 0,024$). Bei einfacher Adjustierung nach Alter mittels Cox-Regressionsanalyse zeigte sich die cfPWV weiterhin signifikant ($p = 0,049$, HR 1,187) während sie beim mittleren arteriellen Druck knapp nicht mehr signifikant ist. Die übrigen Parameter zeigten keinen relevanten Störeinfluss auf die Signifikanz der cfPWV. Anders verhält es sich bei der multivariaten logistischen Regressionsanalyse, bei der die cfPWV sich nicht unabhängig von Alter und dem mittleren arteriellen Druck darstellen kann. Für

SCORE2 findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Ereignisgruppe (n = 20) und Nicht-Ereignisgruppe (n = 91).

Weiterhin zeigt die cfPWV positive Korrelationen zum Alter, systolischen bzw. mittleren arteriellen Blutdruck und dem C-reaktiven Protein in der Gesamtkohorte. cfPWV und SCORE2 korrelieren zudem mit moderater Effektstärke positiv miteinander.

In der ROC (receiver operating characteristic) Analyse zeigte sich bei der Gesamtkohorte für die cfPWV ein AUC (area under the curve) Wert von 0,679 ($p = 0,011$). Diese schwache Klassifikation verbessert sich auf einen sehr guten AUC-Wert bei der Verwendung des empfohlenen Cut-Off-Wertes 10 m/s (AUC = 0,911, $p < 0,001$, Sensitivität 100%, Spezifität 82,1%), ebenso für die rheumatoide Arthritis (AUC = 0,907, $p < 0,001$, Sensitivität 100%, Spezifität 82,2%). Es zeigt, dass die Prädiktion von CVE insbesondere für erhöhte cfPWV-Werte gut ist. Im Vergleich zur PWV zeigt SCORE2 in der Gesamtkohorte einen nicht-signifikanten AUC-Wert. Erst bei Verwendung des Cut-Off-Werts von 5% stellt sich bei SCORE2 ein akzeptables Ergebnis von 0,716 dar ($p = 0,007$, Sensitivität 86,7%, Spezifität 50%). Die kumulierte Betrachtung von cfPWV und SCORE2 liefert in der Gesamtkohorte einen nicht-signifikanten Wert. Die Verwendung von Cut-Off-Werten bringt für die kumulierte Prädiktion von cfPWV ≥ 10 m/s und SCORE2 ≥ 5 % einen AUC-Wert von 0,760 hervor ($p = 0,001$, Sensitivität 100%, Spezifität 58,3%). Insgesamt scheint die cfPWV in dieser Studienkohorte CVE besser vorherzusagen als SCORE2.

Ein Vorteil durch die Kombination von cfPWV und SCORE2 lässt sich zudem nicht nachweisen. Die Prädiktion von CVE fällt durch cfPWV allein deutlich besser aus und bietet eine exzellente Vorhersage für Werte ≥ 10 m/s. Die Etablierung in den klinischen Alltag zur CV-Risikobeurteilung bei gefährdeten Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ist demnach wichtig für eine frühe Prävention von CVE. Der Sachverhalt sollte weiterhin in prospektiven Studien mit größerer Fallzahl und im Vergleich mit anderen Risikoscores untersucht werden. Somit könnten in Zukunft mehr Patienten von einem validierteren CV-Risikomanagement profitieren.

7 Literaturverzeichnis

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.
4. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27.
5. Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J.* 2012;53(2):258-61.
6. Triantafyllias K, Thiele LE, Cavagna L, Baraliakos X, Bertsias G, Schwarting A. Arterial Stiffness as a Surrogate Marker of Cardiovascular Disease and Atherosclerosis in Patients with Arthritides and Connective Tissue Diseases: A Literature Review. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(11).
7. Albrecht K, Binder S, Minden K, Poddubnyy D, Regierer AC, Strangfeld A, et al. Systematic review to estimate the prevalence of inflammatory rheumatic diseases in Germany. *Z Rheumatol.* 2024;83(Suppl 1):20-30.
8. Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(3):333-45.
9. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold; 2024.
10. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998;27 Suppl 1:S18-24.
11. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735.
12. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK, Pandey A, Singh N, et al. Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(1):81-7.
13. Østergaard M, Boesen M. Imaging in rheumatoid arthritis: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Med.* 2019;124(11):1128-41.
14. Filippucci E, Cipolletta E, Mashadi Mirza R, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F, et al. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Radiol Med.* 2019;124(11):1087-100.

15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
16. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-38.
17. AWMF. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis (Internet) 2019 [cited 15.07.2024]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-002l_S3_Fruehe_Rheumatoide-Arthritis-Management_2019-12_01.pdf.
18. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):68.
19. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2019;57(1):27-36.
20. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223-35.
21. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2023;401(10373):304-18.
22. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal Disease and Systemic Sclerosis: an Update on Scleroderma Renal Crisis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(3):378-91.
23. Scheen M, Dominati A, Olivier V, Nasr S, De Seigneux S, Mekinian A, et al. Renal involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2023;22(6):103330.
24. Schneeberger D, Tyndall A, Kay J, Søndergaard KH, Carreira PE, Morgiel E, et al. Systemic sclerosis without antinuclear antibodies or Raynaud's phenomenon: a multicentre study in the prospective EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(3):560-7.
25. Kayser C, Bredemeier M, Caleiro MT, Capobianco K, Fernandes TM, de Araújo Fontenele SM, et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):5.
26. Rutka K, Garkowski A, Karaszewska K, Łebkowska U. Imaging in Diagnosis of Systemic Sclerosis. *J Clin Med.* 2021;10(2).
27. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55.
28. Parodis I, Tsoi A, Gomez A, Chow JW, Girard-Guyonvarc'h C, Stamm T, et al. Lifestyle interventions in the management of systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Rheumatol Adv Pract.* 2024;8(2):rkae037.

29. Stöcker JK, Schouffoer AA, Spierings J, Schriemer MR, Potjewijd J, de Punder L, et al. Evidence and consensus-based recommendations for non-pharmacological treatment of fatigue, hand function loss, Raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1476-86.
30. Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):208-21.
31. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):620-8.
32. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):86.
33. Yen TH, Chen YW, Hsieh TY, Chen YM, Huang WN, Chen YH, et al. The risk of major adverse cardiovascular events in patients with systemic sclerosis: a nationwide, population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023.
34. Ebner K-M, Schirmer M, Hermann J, Aspat. Axiale und periphere Spondyloarthritis. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen*. 2023;30(1):17-23.
35. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):650-7.
36. Rusman T, van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv38-iv46.
37. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84.
38. Hintenberger R, Affenzeller B, Vladychuk V, Pieringer H. Cardiovascular risk in axial spondyloarthritis-a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2023;42(10):2621-33.
39. AWMF. S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen (Internet) 2019 [cited 16.07.2024]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-003l_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10-abgelaufen.pdf.
40. Diekhoff T, Eshed I, Radny F, Ziegeler K, Proft F, Greese J, et al. Choose wisely: imaging for diagnosis of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):237-42.
41. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the

diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1327-39.

42. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.

43. Ortolan A, Webers C, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RB, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):142-52.

44. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19-34.

45. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):251-65.e19.

46. Pennington SR, FitzGerald O. Early Origins of Psoriatic Arthritis: Clinical, Genetic and Molecular Biomarkers of Progression From Psoriasis to Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:723944.

47. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.

48. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7.

49. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(8):1842-6.

50. Zink A, Thiele K, Huscher D, Listing J, Sieper J, Krause A, et al. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(1):86-90.

51. Wirth T, Balandraud N, Boyer L, Lafforgue P, Pham T. Biomarkers in psoriatic arthritis: A meta-analysis and systematic review. *Front Immunol.* 2022;13:1054539.

52. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.

53. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):706-19.

54. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2021;41(2):275-84.

55. Zabotti A, De Lucia O, Sakellariou G, Batticciotto A, Cincinelli G, Giovannini I, et al. Predictors, Risk Factors, and Incidence Rates of Psoriatic Arthritis Development in Psoriasis Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021;8(4):1519-34.
56. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res.* 2019;8.
57. Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2).
58. Münzel T, Gori T. Endotheliale Dysfunktion: Ursachen und prognostische Bedeutung. *Kardiologie up2date.* 2009;5(04):361-72.
59. Gimbrone MA, Jr., García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36.
60. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandebroek K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6).
61. Fantin F, Giani A, Trentin M, Rossi AP, Zoico E, Mazzali G, et al. The Correlation of Arterial Stiffness Parameters with Aging and Comorbidity Burden. *J Clin Med.* 2022;11(19).
62. Mengden T, Hausberg M, Heiss C, Mitchell A, Nixdorff U, Ott C, et al. Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen. *Der Kardiologe.* 2016;10(1):38-46.
63. Xuereb RA, Magri CJ, Xuereb RG. Arterial Stiffness and its Impact on Cardiovascular Health. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(10):1337-49.
64. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):932-43.
65. Fardet L, Fève B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs.* 2014;74(15):1731-45.
66. So H, Lam TO, Meng H, Lam SHM, Tam LS. Time and dose-dependent effect of systemic glucocorticoids on major adverse cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(11):1387-93.
67. Ha SJ, Park SJ, Lee B, Moon H, Kim BY. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis who underwent percutaneous coronary intervention: A Korean nationwide cohort study. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281067.
68. Chou CH, Lin CL, Chang SN, Lin MC, Kao CH, Huang YJ. A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute myocardial infarction in systemic lupus erythematosus patients. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):751-3.
69. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet.* 2022;400(10354):733-43.

70. Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez Prada C, León L, Abásolo L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clin*. 2012;8(6):334-41.
71. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-15.
72. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362-70.
73. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The Risk of Cardiovascular Events Associated With Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48(5):648-55.
74. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):522-9.
75. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS, et al. Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):561-76.
76. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31-40.
77. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-26.
78. BfArM. Rote-Hand-Brief zu Xeljanz (Tofacitinib) 2021 [cited 22.07.2024]. Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-xeljanz.html>.
79. Kitas GD, Nightingale P, Armitage J, Sattar N, Belch JJF, Symmons DPM. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1437-49.
80. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-79.
81. Assmann G, Cullen P, Schulte H. 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*. 2002;105(3):310-5.

82. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *Bmj*. 2017;357:j2099.
83. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-54.
84. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):429.
85. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
86. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
87. Kim HL. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*. 2023;29(1):31.
88. Huang Y, Su S, Snieder H, Treiber F, Kapuku G, Wang X. Decreased heritability and emergence of novel genetic effects on pulse wave velocity from youth to young adulthood. *Sci Rep*. 2021;11(1):8911.
89. Diemer FS, Baldew SM, Haan YC, Karamat FA, Oehlers GP, van Montfrans GA, et al. Aortic pulse wave velocity in individuals of Asian and African ancestry: the HELISUR study. *J Hum Hypertens*. 2020;34(2):108-16.
90. McNally RJ, Boguslavskyi A, Malek R, Floyd CN, Cecelja M, Douiri A, et al. Influence of Blood Pressure Reduction on Pulse Wave Velocity in Primary Hypertension: A Meta-Analysis and Comparison With an Acute Modulation of Transmural Pressure. *Hypertension*. 2024;81(7):1619-27.
91. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial function, arterial stiffness and lipid lowering drugs. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11(9):1143-60.
92. Gerganov G, Georgiev T, Dimova M, Shivacheva T. Vascular effects of biologic and targeted synthetic antirheumatic drugs approved for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2023;42(10):2651-76.
93. Vlachopoulos C, Gravos A, Georgiopoulos G, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Vassilopoulos D, et al. The effect of TNF- α antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):515-26.
94. Abdulmajid B, Blanken AB, van Geel EH, Daams JG, Nurmohamed MT. Effect of TNF inhibitors on arterial stiffness and intima media thickness in rheumatoid

arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2023;42(4):999-1011.

95. Mangoni AA, Baghdadi LR, Shanahan EM, Wiese MD, Tommasi S, Elliot D, et al. Methotrexate, blood pressure and markers of arterial function in patients with rheumatoid arthritis: a repeated cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(9):213-29.

96. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katsimbri P, Lambadiari V, Parissis J, Andreadou I, et al. Tocilizumab improves oxidative stress and endothelial glycocalyx: A mechanism that may explain the effects of biological treatment on COVID-19. *Food Chem Toxicol.* 2020;145:111694.

97. Provan SA, Berg IJ, Hammer HB, Mathiessen A, Kvien TK, Semb AG. 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 Tociliziumab. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130709.

98. Mathieu S, Pereira B, Dubost JJ, Luson JR, Soubrier M. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):1107-11.

99. Soós B, Hamar A, Pusztai A, Czókolyová M, Végh E, Szamosi S, et al. Effects of tofacitinib therapy on arginine and methionine metabolites in association with vascular pathophysiology in rheumatoid arthritis: A metabolomic approach. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1011734.

100. Petersons CJ, Mangelsdorf BL, Poljak A, Smith MD, Greenfield JR, Thompson CH, et al. Low dose prednisolone and insulin sensitivity differentially affect arterial stiffness and endothelial function: An open interventional and cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2017;258:34-9.

101. Ruysse-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loët X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2011;78(1):23-30.

102. Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(4):562-71.

103. Batzias K, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Bletsas E, Stampouloglou PK, et al. Effects of Newer Antidiabetic Drugs on Endothelial Function and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1232583.

104. Driessen JHM, de Vries F, van Onzenoort HAW, Schram MT, van der Kallen C, Reesink KD, et al. Metformin use in type 2 diabetic patients is not associated with lower arterial stiffness: the Maastricht Study. *J Hypertens.* 2019;37(2):365-71.

105. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121(4):505-11.

106. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *Jama*. 2012;308(9):875-81.
107. Muhammad IF, Borné Y, Östling G, Kennbäck C, Gottsäter M, Persson M, et al. Arterial Stiffness and Incidence of Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1739-45.
108. Yannoutsos A, Bahous SA, Safar ME, Blacher J. Clinical relevance of aortic stiffness in end-stage renal disease and diabetes: implication for hypertension management. *J Hypertens*. 2018;36(6):1237-46.
109. Jannasz I, Pruc M, Rahnema-Hezavah M, Targowski T, Olszewski R, Feduniw S, et al. The Impact of COVID-19 on Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(17).
110. Pomeroy A, Pagan Lassalle P, Kline CE, Heffernan KS, Meyer ML, Stoner L. The relationship between sleep duration and arterial stiffness: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2023;70:101794.
111. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46.
112. Zhong Q, Hu MJ, Cui YJ, Liang L, Zhou MM, Yang YW, et al. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2018;69(7):617-29.
113. Bonarjee VVS. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5.
114. Spronck B, Obeid MJ, Paravathaneni M, Gadela NV, Singh G, Magro CA, et al. Predictive Ability of Pressure-Corrected Arterial Stiffness Indices: Comparison of Pulse Wave Velocity, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), and CAVI0. *Am J Hypertens*. 2022;35(3):272-80.
115. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, Di Minno A, Baldassarre D, Tremoli E, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47(6):457-67.
116. Ik Dahl E, Rollefstad S, Wibetoe G, Olsen IC, Berg IJ, Hisdal J, et al. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1622-30.
117. Colaci M, Giuggioli D, Manfredi A, Sebastiani M, Coppi F, Rossi R, et al. Aortic pulse wave velocity measurement in systemic sclerosis patients. *Reumatismo*. 2012;64(6):360-7.
118. Triantafyllias K, Liverakos S, Muthuraman M, Cavagna L, Parodis I, Schwarting A. Cardiovascular Risk Evaluation in Psoriatic Arthritis by Aortic Stiffness

and the Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE): Results of the Prospective PSOCARD Cohort Study. *Rheumatol Ther.* 2024.

119. Avram C, Drăgoi RG, Popoviciu H, Drăgoi M, Avram A, Amaricăi E. Association between arterial stiffness, disease activity and functional impairment in ankylosing spondylitis patients: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(8):2017-22.
120. Triantafyllias K, De Blasi M, Hoffmann I, Thomaidis T, Drees P, Schwarting A. The count of tender rather than swollen joints correlates with aortic stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *SpringerPlus.* 2016;5(1):428.
121. Triantafyllias K, de Blasi M, Lütgendorf F, Cavagna L, Stortz M, Weinmann-Menke J, et al. High cardiovascular risk in mixed connective tissue disease: evaluation of macrovascular involvement and its predictors by aortic pulse wave velocity. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(6):994-1002.
122. Stortz M, Triantafyllias K, Schwarting A, Weinmann-Menke J. Vascular stiffness: influencing factors on carotid-femoral pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):74-81.
123. Triantafyllias K, Cavagna L, Klonowski A, Drott U, Fiehn C, Wendel S, et al. Possible misclassification of cardiovascular risk by SCORE in antisynthetase syndrome: results of the pilot multicenter study RI.CAR.D.A. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1300-12.
124. Triantafyllias K, Stortz M, de Blasi M, Leistner C, Weinmann-Menke J, Schwarting A. Increased aortic stiffness in patients with fibromyalgia: results of a prospective study on carotid-femoral pulse wave velocity. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 116(1):114-5.
125. Mandel A, Schwarting A, Cavagna L, Triantafyllias K. Novel Surrogate Markers of Cardiovascular Risk in the Setting of Autoimmune Rheumatic Diseases: Current Data and Implications for the Future. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:820263.
126. Kim HM, Rhee TM, Kim HL. Integrated approach of brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk scores for predicting the risk of cardiovascular events. *PLoS One.* 2022;17(4):e0267614.
127. Kallistratos MS, Papanastasiou A, Bacalacou K, Zacharopoulou I, Kouremenos N, Kyfnidis K, et al. Screening for cardiovascular risk using pulse wave velocity. *European Heart Journal.* 2013;34(suppl_1).
128. Ikonomidis I, Thymis J, Georgiopoulos G, Kolliou G, Katogiannis K, Pavlidis G, et al. Pulse wave velocity has an additive prognostic value to SCORE2 in apparently healthy subjects at 6 years of follow up. *European Heart Journal.* 2023;44(Supplement_2).
129. Bundesverband_niedergelassener_Kardiologen. SCORE2-Kalkulator für Deutschland 2021 [cited 24.07.2024]. Available from: <http://www.scores.bnk.de/score2--2021-.html>.

130. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-45.
131. Diaz A, Tringler M, Wray S, Ramirez AJ, Cabrera Fischer EI. The effects of age on pulse wave velocity in untreated hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(2):258-65.
132. Lu Y, Kiechl SJ, Wang J, Xu Q, Kiechl S, Pechlaner R, et al. Global distributions of age- and sex-related arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of 167 studies with 509,743 participants. *eBioMedicine*. 2023;92.
133. Mozos I, Maidana JP, Stoian D, Stehlik M. Gender Differences of Arterial Stiffness and Arterial Age in Smokers. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(6).
134. Zemtsovskaja G, Abina J, Meigas K, Pilt K, Viigimaa M. Pulse wave velocity and its gender-related associations with cardiovascular risk factors in a high cardiovascular risk population. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2018;3:e99-e105.
135. Jannasz I, Sondej T, Targowski T, Mańczak M, Obiała K, Dobrowolski AP, et al. Relationship between the Central and Regional Pulse Wave Velocity in the Assessment of Arterial Stiffness Depending on Gender in the Geriatric Population. *Sensors (Basel)*. 2023;23(13).
136. Tang B, Luo F, Zhao J, Ma J, Tan I, Butlin M, et al. Relationship between body mass index and arterial stiffness in a health assessment Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(3):e18793.
137. Kim H-L, Ahn D-W, Kim SH, Lee DS, Yoon SH, Zo J-H, et al. Association between body fat parameters and arterial stiffness. *Scientific Reports*. 2021;11(1):20536.
138. Vázquez-Del Mercado M, Gomez-Bañuelos E, Chavarria-Avila E, Cardona-Muñoz E, Ramos-Becerra C, Alanis-Sanchez A, et al. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: a cross-sectional study in patients without known cardiovascular comorbidities: A STROBE-compliant article. *Medicine*. 2017;96(33):e7862.
139. Kim EJ, Park CG, Park JS, Suh SY, Choi CU, Kim JW, et al. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. *J Hum Hypertens*. 2007;21(2):141-8.
140. Koivisto T, Lyytikäinen L-P, Aatola H, Luukkaala T, Juonala M, Viikari J, et al. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults. *Hypertension*. 2018;71(3):451-6.
141. Papaioannou TG, Oikonomou E, Lazaros G, Christoforatu E, Vogiatzi G, Tsalamandris S, et al. The influence of resting heart rate on pulse wave velocity measurement is mediated by blood pressure and depends on aortic stiffness levels: insights from the Corinthia study. *Physiol Meas*. 2019;40(5):055005.
142. Calvo C, Pena M, Hermida A, Lopez JE, Romero ML, Calvo G, et al. 998 CORRELATION BETWEEN ARTERIAL STIFFNESS AND BOTH SERUM

- FIBRINOGEN AND ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE. *Journal of Hypertension*. 2012;30:e289.
143. Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2017;8.
144. Aznaouridis KA, Stefanadis Cl. Inflammation and arterial function. *Artery Research*. 2007;1(1):32-8.
145. Wong M, Oakley SP, Young L, Jiang BY, Wierzbicki A, Panayi G, et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(8):1277-84.
146. Ferro CJ, Edwards NC, Hutchison C, Cockwell P, Steeds RP, Savage CO, et al. Does immunosuppressant medication lower blood pressure and arterial stiffness in patients with chronic kidney disease? An observational study. *Hypertension Research*. 2011;34(1):113-9.
147. Chen H, Chen Y, Wu W, Cai Z, Chen Z, Yan X, et al. Total cholesterol, arterial stiffness, and systolic blood pressure: a mediation analysis. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1330.
148. Baba M, Maris M, Jianu D, Luca CT, Stoian D, Mozos I. The Impact of the Blood Lipids Levels on Arterial Stiffness. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(3).
149. Zhan B, Huang X, Wang J, Qin X, Zhang J, Cao J, et al. Association Between Lipid Profiles and Arterial Stiffness in Chinese Patients With Hypertension: Insights From the CSPPT. *Angiology*. 2019;70(6):515-22.
150. Janić M, Lunder M, Šabovič M. Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy. *BioMed Research International*. 2014;2014(1):621437.
151. Miyatake N, Shikata K, Makino H, Numata T. Relation between the estimated glomerular filtration rate and pulse wave velocity in Japanese. *Intern Med*. 2010;49(14):1315-20.
152. Baba M, Bucur A, Maris M, Jianu D, Luca CT, Moroz SM, et al. PULSE WAVE VELOCITY IS CORRELATED WITH PLASMA CREATININE LEVELS AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS. *Journal of Hypertension*. 2024;42(Suppl 1):e216.
153. Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, Feldman HI, Grunwald JE, Nessel L, et al. Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality. *Hypertension*. 2018;71(6):1101-7.
154. Gajdova J, Karasek D, Goldmannova D, Krystynik O, Schovanek J, Vaverkova H, et al. Pulse wave analysis and diabetes mellitus. A systematic review. *Biomedical papers*. 2017;161(3):223-33.
155. Bao W, Chen C, Chen C, Zhang X, Miao H, Zhao X, et al. Association between estimated pulse wave velocity and risk of diabetes: A large sample size cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33(9):1716-24.

156. Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS. The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertension Research*. 2010;33(5):398-410.
157. Hahad O, Schmitt VH, Arnold N, Keller K, Prochaska JH, Wild PS, et al. Chronic cigarette smoking is associated with increased arterial stiffness in men and women: evidence from a large population-based cohort. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(2):270-84.
158. Park W, Sung S-C, Hong K-S. Impact of Cigarette Smoking and Exercise on Arterial Stiffness: A Narrative Literature Review. *Exerc Sci*. 2023;32(2):146-53.
159. Heffernan KS, Charry D, Xu J, Tanaka H, Churilla JR. Estimated pulse wave velocity and incident heart failure and its subtypes: Findings from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J Plus*. 2023;25.
160. Almuwaqqat Z, Claxton JNS, Norby FL, Lutsey PL, Wei J, Soliman EZ, et al. Association of arterial stiffness with incident atrial fibrillation: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):247.
161. Lage JGB, Bortolotto AL, Scanavacca MI, Bortolotto LA, Darrieux FCdC. Arterial stiffness and atrial fibrillation: A review. *Clinics*. 2022;77.
162. Feola M. The influence of arterial stiffness in heart failure: a clinical review. *J Geriatr Cardiol*. 2021;18(2):135-40.
163. Ko D, Preis SR, Johnson AD, Vasan RS, Benjamin EJ, Hamburg NM, et al. Relations of arterial stiffness and endothelial dysfunction with incident venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2021;204:108-13.
164. Papa S, Miotti C, Manzi G, Scoccia G, Luongo F, Toto F, et al. Peripheral Arterial Stiffness in Acute Pulmonary Embolism and Pulmonary Hypertension at Short-Term Follow-Up. *J Clin Med*. 2021;10(14).
165. Sequí-Domínguez I, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Nuñez de Arenas-Arroyo S, Martínez-Vizcaíno V. Accuracy of Pulse Wave Velocity Predicting Cardiovascular and All-Cause Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(7).
166. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F, Dalbeni A, Orsolini G, Adami S, et al. Clinical profile and outcome of patients with rheumatoid arthritis and abnormally high aortic stiffness. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(17):1848-59.
167. Constans J, Germain C, Gosse P, Taillard J, Tiev K, Delevaux I, et al. Arterial stiffness predicts severe progression in systemic sclerosis: the ERAMS study. *J Hypertens*. 2007;25(9):1900-6.
168. Rosato E, Barbano B, Gigante A, Molinaro I, Quarta S, Pisarri S, et al. Increased intrarenal arterial stiffness may predict the occurrence of new digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(9):1380-5.
169. Ferraz-Amaro I, Corrales A, Atienza-Mateo B, Vegas-Revenga N, Prieto-Peña D, Sánchez-Martín J, et al. SCORE2 Assessment in the Calculation of

Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Diagnostics* (Basel). 2021;11(12).

170. Rodilla E, Adell M, Baixauli V, Bellver O, Castillo L, Centelles S, et al. Value of estimating pulse wave velocity compared to SCORE in cardiovascular risk stratification in community pharmacies. *Medicina Clínica*. 2023;161(11):463-9.

171. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):668-74.

172. Polo YLBJ, Castañeda S, Heras-Recuero E, Sánchez-Alonso F, Plaza Z, García Gómez C, et al. Use of risk chart algorithms for the identification of psoriatic arthritis patients at high risk for cardiovascular disease: findings derived from the project CARMA cohort after a 7.5-year follow-up period. *RMD Open*. 2024;10(2).

173. Pereira T, Maldonado J, Polónia J, Silva JA, Morais J, Rodrigues T, et al. Aortic pulse wave velocity and HeartSCORE: improving cardiovascular risk stratification. a sub-analysis of the EDIVA (Estudo de Distensibilidade Vascular) project. *Blood Press*. 2014;23(2):109-15.

174. Corrales A, Vegas-Revenge N, Atienza-Mateo B, Corrales-Selaya C, Prieto-Peña D, Rueda-Gotor J, et al. Combined use of QRISK3 and SCORE as predictors of carotid plaques in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2021;60(6):2801-7.

175. Zhu L, Singh M, Lele S, Sahakian L, Grossman J, Hahn B, et al. Assessing the validity of QRISK3 in predicting cardiovascular events in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1).

Anhang

Tabelle 29 Deskriptive Statistik aller Variablen inklusive Subgruppen - Anzahl (%), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR)

	n	Gesamt	n	Rheumatoide Arthritis	n	HLA-B27-assozierte SpA	n	Systemische Sklerose
Alter (J.)	143	58,01 (\pm 12,61)	80	61,13 (\pm 11,93)	32	47,69 (\pm 10,37)	31	60,61 (\pm 10,95)
Geschlecht (weiblich)	143	115 (80,4%)	80	63 (78,8%)	32	22 (68,8%)	31	30 (96,8%)
BMI (kg/m ²)	143	27,12 (23,34-31,12)	80	27,26 (23,58-31,09)	32	29,12 (\pm 7,26)	31	25,95 (22,68-28,96)
cfPWV (m/s)	143	8,98 (\pm 2,32)	80	9,40 (\pm 2,37)	32	7,96 (\pm 1,33)	31	8,93 (\pm 2,71)
SCORE2 (%)	111	7 (3-9)	69	7 (5-10)	20	3,5 (2-5)	22	7 (3,75-7,25)
mSCORE2 (%)	111	7,5 (4-12)	69	10,5 (7,5-15)	20	3,5 (2-5)	22	7 (3,75-7,25)
Untersuchungszeitraum (J.)	143	7 (6-8)	80	7 (6-8)	32	6 (6-7)	31	7 (6-10)
Zeit bis Ereignis (J.)	20	4 (2-5,75)	16	4 (2-6)	1	1 (1-1)	3	3 (3-4)
Erkrankungsdauer (J.)	142	13 (5-22)	80	12 (4-21)	31	15 (6-26)	31	14 (5-21)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	143	130 (120-138)	80	130 (120-140)	32	120 (116,25-133,75)	31	123,23 (\pm 16,86)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	143	80 (70-80)	80	80 (71-82,50)	32	80 (72,50-80,00)	31	77,16 (\pm 12,50)
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	143	93,33 (88,67-100)	80	96,67 (93,33-100,00)	32	93,33 (88,75-99,58)	31	92,52 (\pm 12,44)
Herzfrequenz (/min)	143	73,67 (66,67-82,33)	80	75,08 (\pm 11,89)	32	75,83 (67,85-80,83)	31	73,06 (\pm 10,02)
BSG (mm)	140	20 (10-40)	79	22 (12-44)	31	20 (10-36)	30	17,5 (10-33,5)
CRP (mg/l)	140	2,73 (0,83-10,59)	80	4,38 (1,00-13,20)	30	3,14 (1,18-12,41)	30	1,21 (0,32-3,08)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	141	205 (184-223)	79	207,83 (\pm 35,47)	31	207,72 (\pm 36,86)	31	209 (176-224)
HDL (mg/dl)	118	61 (50-73)	71	62,00 (53,00-72,00)	24	52,50 (41,50-79,75)	23	62,17 (\pm 16,81)
Kreatinin (mg/dl)	142	0,83 (0,69-0,94)	79	0,79 (0,66-0,91)	32	0,93 (\pm 0,31)	31	0,84 (0,70-0,92)
GFR (ml/min)	129	83,19 (\pm 22,87)	72	85,85 (\pm 22,07)	32	79,87 (68,62-100,74)	25	75,08 (\pm 21,03)
Immunsuppressiva	143	116 (81,1%)	80	69 (86,3%)	32	28 (87,5%)	31	19 (61,3%)
Antihypertensiva	143	77 (53,8%)	80	43 (53,8%)	32	13 (40,6%)	31	21 (67,7%)
Statine	143	26 (18,2%)	80	15 (18,8%)	32	5 (15,6%)	31	6 (19,4%)
Antidiabetika	143	10 (7%)	80	5 (6,3%)	32	4 (12,5%)	31	1 (3,2%)
Diabetes	143	12 (8,4%)	80	6 (7,5%)	32	4 (12,5%)	31	2 (6,5%)
Rauchen	143	40 (28%)	80	26 (32,5%)	32	10 (31,3%)	31	4 (12,9%)
Hypertonie	143	55 (38,5%)	80	34 (42,5%)	32	9 (28,1%)	31	12 (38,7%)
Adipositas	143	47 (32,9%)	80	25 (31,3%)	32	15 (46,9%)	31	7 (22,6%)
Dyslipidämie	143	24 (16,8%)	80	15 (18,8%)	32	3 (9,4%)	31	6 (19,4%)
Niereninsuffizienz	143	12 (8,4%)	80	7 (8,8%)	32	4 (12,5%)	31	1 (3,2%)
Frühere kardiovaskuläre Ereignisse	143	30 (21%)	80	20 (25%)	32	3 (9,4%)	31	7 (22,6%)

	n	Gesamt	n	Rheumatoide Arthritis	n	HLA-B27-assozierte SpA	n	Systemische Sklerose
Kardiovaskuläre Ereignisse	143	20 (14%)	80	16 (20%)	32	1 (3,1%)	31	3 (9,7%)
Vorhofflimmern	143	3 (2,1%)	80	3 (3,8%)	32	0 (0%)	31	0 (0%)
Koronare Herzerkrankung	143	3 (2,1%)	80	3 (3,8%)	32	0 (0%)	31	0 (0%)
Herzinsuffizienz	143	1 (0,7%)	80	1 (1,3%)	32	0 (0%)	31	0 (0%)
Arterielle Verschlusskrankheit	143	3 (2,1%)	80	1 (1,3%)	32	1 (3,1%)	31	1 (3,2%)
Thrombose	143	3 (2,1%)	80	3 (3,8%)	32	0 (0%)	31	0 (0%)
Lungenembolie	143	2 (1,4%)	80	1 (1,3%)	32	0 (0%)	31	1 (3,2%)
Herzinfarkt	143	5 (3,5%)	80	4 (5%)	32	0 (0%)	31	0 (0%)
Schlaganfall	143	6 (4,2%)	80	5 (6,3%)	32	0 (0%)	31	1 (3,2%)
Tod	143	19 (13,3%)	80	11 (7,7%)	32	1 (0,7%)	31	7 (4,9%)

Tabelle 30 Mittelwertvergleich CVE- vs. Ohne CVE-Gruppe verschiedener Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test (*T-Test unabhängiger Stichproben)

	CVE-Gruppe	Ohne CVE-Gruppe	p-Wert
Alter (J.)	60,8 (± 8,92)	57,55 (± 13,08)	,287
Geschlecht (weiblich)	6 (70%)	101 (82,1%)	,207
BMI (kg/m ²)	28,93 (± 6,6)	26,93 (23,44-31,1)	,481
cfPWV (m/s)	10,06 (± 2,16)	8,8 (± 2,3)	,024*
SCORE2 (%)	7 (4,25-10,75)	6 (3-9)	,262
mSCORE2 (%)	10,5 (6,375-14,625)	7 (4-12)	,127
Untersuchungszeitraum (J.)	6 (6-7)	7 (6-8)	,209
Erkrankungsdauer (J.)	15,45 (± 12,51)	13 (5-22)	,942
Systolischer Blutdruck (mmHg)	134,05 (± 13,53)	128 (120-136)	,036
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	80 (80-88,75)	80 (70-80)	,040
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	100,15 (± 9,55)	94,62 (± 9,86)	,021
Herzfrequenz (/min)	74,16 (± 13,09)	73,67 (67-82,33)	,662
BSG (mm)	18,9 (± 11,39)	22 (10,25-44)	,097
CRP (mg/l)	4,73 (0,87-12,52)	2,41 (0,81-10,14)	,604
Gesamtcholesterin (mg/dl)	198 (± 33,87)	209,60 (184-223)	,411
HDL (mg/dl)	64,6 (± 20,22)	61 (50-73,25)	,807
Kreatinin (mg/dl)	0,94 (± 0,3)	0,83 (0,69-0,92)	,292
GFR (ml/min)	76,33 (± 22,33)	84,3 (± 22,86)	,171
Immunsuppressiva	14 (70%)	102 (82,9%)	,172
Antihypertensiva	15 (75%)	62 (50,4%)	,041
Statine	8 (40%)	18 (14,6%)	,007
Antidiabetika	4 (20%)	6 (4,9%)	,014
Diabetes	4 (20%)	8 (6,5%)	,044
Rauchen	7 (35%)	33 (26,8%)	,849
Hypertonie	13 (65%)	42 (34,1%)	,009
Adipositas	7 (35%)	40 (32,5%)	,827
Dyslipidämie	9 (45%)	15 (12,2%)	,000
Niereninsuffizienz	4 (20%)	8 (6,5%)	,044
Frühere kardiovaskuläre Ereignisse	11 (55%)	19 (15,4%)	,000
Tod	2 (10%)	17 (13,8%)	,642

Tabelle 31 T-Test für unabhängige Stichproben für cfPWV-Gesamtkohorte und -Krankheitsgruppen

Test bei unabhängigen Stichproben (Fortsetzung siehe unten)						
cfPWV (m/s)		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)
Alle	Varianzen sind gleich	,073	,787	-2,285	141	,024
	Varianzen sind nicht gleich			-2,393	26,522	,024
RA	Varianzen sind gleich	,146	,703	-1,536	78	,129
	Varianzen sind nicht gleich			-1,528	22,960	,140
SpA	Varianzen sind gleich			-,610	30	,547
	Varianzen sind nicht gleich					
SSc	Varianzen sind gleich	,380	,542	-,519	29	,608
	Varianzen sind nicht gleich			-1,006	5,150	,359
Fortsetzung						
		t-Test für die Mittelwertgleichheit				
		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz		
				Unterer Wert	Oberer Wert	
Alle	Varianzen sind gleich	-1,26060	,55167	-2,35122	-,16999	
	Varianzen sind nicht gleich	-1,26060	,52686	-2,34254	-,17867	
RA	Varianzen sind gleich	-1,00883	,65699	-2,31679	,29914	
	Varianzen sind nicht gleich	-1,00883	,66014	-2,37456	,35691	
SpA	Varianzen sind gleich	-,82989	1,36118	-3,60980	1,95001	
	Varianzen sind nicht gleich	-,82989				
SSc	Varianzen sind gleich	-,86337	1,66415	-4,26694	2,54019	
	Varianzen sind nicht gleich	-,86337	,85848	-3,05099	1,32424	

Tabelle 32 Mann-Whitney-U-Test für SCORE2 - Gesamtkohorte und Krankheitsgruppen

	Ränge				Test		
	Gesamt kardiovaskuläre Ereignisse	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	SCORE		
Alle	kein kardiovaskuläres Ereignis	91	54,40	4950,50	Mann-Whitney-U-Test	764,500	
	kardiovaskuläres Ereignis vorhanden	20	63,28	1265,50		Wilcoxon-W	4950,500
	Gesamt	111				Z	-1,121
						Asymp. Sig. (2-seitig)	,262
RA	kein kardiovaskuläres Ereignis	53	34,87	1848,00	Mann-Whitney-U-Test	417,000	

Ränge					Test	
	kardiovaskuläres Ereignis vorhanden	16	35,44	567,00	Wilcoxon-W	1848,000
	Gesamt	69			Z	-,100
					Asymp. Sig. (2-seitig)	,920
SpA	kein kardiovaskuläres Ereignis	19	10,39	197,50	Mann-Whitney-U-Test	7,500
	kardiovaskuläres Ereignis vorhanden	1	12,50	12,50	Wilcoxon-W	197,500
	Gesamt	20			Z	-,351
					Asymp. Sig. (2-seitig)	,726
SSc	kein kardiovaskuläres Ereignis	19	11,16	212,00	Mann-Whitney-U-Test	22,000
	kardiovaskuläres Ereignis vorhanden	3	13,67	41,00	Wilcoxon-W	212,000
	Gesamt	22			Z	-,635
					Asymp. Sig. (2-seitig)	,525

Tabelle 33 Adjustierte Cox-Regressionsanalyse der Gesamtkohorte für cfPWV mit jeweils einem anderen Parameter

Variable	PWV (m/s)		
	p-Wert	HR	KI (95%)
Nicht adjustiert	,013	1,187	1,037-1,359
Alter (J.)	,049	1,178	1,001-1,386
Geschlecht (weiblich)	,010	1,201	1,045-1,380
BMI (kg/m ²)	,013	1,192	1,038-1,370
Erkrankungsdauer (J.)	,014	1,186	1,035-1,358
Systolischer Blutdruck (mmHg)	,054	1,151	,997-1,329
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	,035	1,158	1,010-1,327
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	,054	1,148	,998-1,320
Herzfrequenz (/min)	,013	1,187	1,037-1,359
BSG (mm)	,002	1,224	1,075-1,394
CRP (mg/l)	,014	1,185	1,035-1,357
Gesamtcholesterin (mg/dl)	,008	1,268	1,065-1,509
HDL (mg/dl)	,013	1,285	1,053-1,568
Kreatinin (mg/dl)	,018	1,181	1,029-1,356
GFR (ml/min)	,008	1,326	1,077-1,632
Immunsuppressiva	,020	1,165	1,025-1,325
Antihypertensiva	,050	1,149	1,000-1,321
Statine	,047	1,169	1,002-1,365
Antidiabetika	,016	1,193	1,033-1,376
Diabetes	,026	1,176	1,020-1,357
Rauchen	,006	1,218	1,059-1,402
Hypertonie	,088	1,134	,982-1,310

Variable	PWV (m/s)		
	p-Wert	HR	KI (95%)
Adipositas	,013	1,188	1,037-1,361
Dyslipidämie	,257	1,090	,939-1,266
Niereninsuffizienz	,025	1,178	1,021-1,360

Tabelle 34 Cox-Regression cfPWV in der Gesamtkohorte und den 3 Krankheitsgruppen

Variablen in der Gleichung							Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten					
							95,0% Konfidenzinterv für Exp(B)					
	B	SE	Wal d	d f	Signifika nz	Exp(B)	Unter e	Ober e	-2 Log- Likeliho od	Chi- Quadr at	d f	Signifika nz
Gesamt	,17 2	,06 9	6,20 2	1	,013	1,187	1,03 7	1,35 9	183,636	6,014	1	,014
RA	,21 7	,11 4	3,66 6	1	,056	1,243	,995	1,55 3	125,684	3,726	1	,054
SSc	,44 2	,72 5	,371	1	,542	1,556	,376	6,44 2	6,570	,379	1	,538
SpA	,07 4	,15 4	,229	1	,632	1,076	,796	1,45 5	19,874	,236	1	,627

Tabelle 35 Cox-Regression SCORE2 in der Gesamtkohorte und den 3 Krankheitsgruppen

Variablen in der Gleichung							Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten					
							95,0% Konfidenzinterv für Exp(B)					
	B	SE	Wal d	d f	Signifika nz	Exp(B)	Unter e	Ober e	-2 Log- Likeliho od	Chi- Quadr at	d f	Signifika nz
Gesamt	,04 1	,04 6	,78 8	1	,375	1,042	,952	1,14 0	176,749	,793	1	,373
RA	,00 8	,05 2	,02 1	1	,884	1,008	,909	1,11 7	124,332	,021	1	,884
SSc	,05 3	,41 3	,01 7	1	,898	1,055	,470	2,36 8	5,975	,017	1	,897
SpA	,07 4	,15 3	,23 7	1	,627	1,077	,799	1,45 2	17,857	,238	1	,625

Tabelle 36 Modell 1: Logistische Regression mit cfPWV und verschiedenen unabhängigen Variablen

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten				Modellzusammenfassung				
		Chi-Quadrat	df	Sig.	Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
Schritt 1	Schritt	14,456	8	,071	1	101,291	,096	,173
	Block	14,456	8	,071				
	Modell	14,456	8	,071				

Klassifizierungstabelle					
	Beobachtet	Vorhergesagt			
		Gesamt kardiovaskuläre Ereignisse		Prozentsatz der Richtigen	
		kein kardiovaskuläres Ereignis	kardiovaskuläres Ereignis vorhanden		
Schritt 1	Gesamt kardiovaskuläre Ereignisse	kein kardiovaskuläres Ereignis	122	1	99,2
		kardiovaskuläres Ereignis vorhanden	19	1	5,0
	Gesamtprozentsatz				86,0

Variablen in der Gleichung									
		RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
								Schritt 1 ^a	cfPWV (m/s)
	Geschlecht	-,605	,590	1,051	1	,305	,546	,172	1,736
	Alter (J.)	,014	,028	,270	1	,603	1,015	,961	1,071
	Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	-,005	,046	,011	1	,916	,995	,910	1,089
	BMI (kg/m ²)	,042	,028	2,234	1	,135	1,043	,987	1,103
	Cholesterin (mg/dl)	-,009	,007	1,399	1	,237	,991	,977	1,006
	Diabetes	,955	,776	1,514	1	,219	2,599	,568	11,895
	Rauchen	,682	,611	1,249	1	,264	1,979	,598	6,550
	Konstante	-6,532	3,651	3,201	1	,074	,001		

Tabelle 37 Modell 2: Logistische Regression mit cfPWV und Alter bzw. mittlerer arterieller Druck

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten				Modellzusammenfassung				
	Chi-Quadrat	df	Sig.	Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat	
Schritt 1	Schritt	8,223	3	,042	1	107,524 ^a	,056	,101
	Block	8,223	3	,042				
	Modell	8,223	3	,042				

Klassifizierungstabelle					
	Beobachtet	Vorhergesagt			
		Gesamt kardiovaskuläre Ereignisse		Prozentsatz der Richtigen	
		kein kardiovaskuläres Ereignis	kardiovaskuläres Ereignis vorhanden		
Schritt 1	Gesamt kardiovaskuläre Ereignisse	kein kardiovaskuläres Ereignis	122	1	99,2
		kardiovaskuläres Ereignis vorhanden	20	0	,0
Gesamtprozentsatz					85,3

Variablen in der Gleichung									
		RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
								Schritt 1 ^a	cfPWV
Alter (J.)	,011	,025	,189	1	,664	1,011	,962		1,062
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	,049	,025	3,645	1	,056	1,050	,999		1,104
Konstante	-8,497	2,895	8,612	1	,003	,000			

Tabelle 38 Modell 1: Logistische Regression mit SCORE2 und verschiedenen unabhängigen Variablen

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten				Modellzusammenfassung				
	Chi-Quadrat	df	Sig.	Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat	
Schritt 1	Schritt	11,058	8	,198	1	93,652	,095	,155

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten				Modellzusammenfassung			
	Chi-Quadrat	df	Sig.	Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
Block	11,058	8	,198				
Modell	11,058	8	,198				

Klassifizierungstabelle					
	Beobachtet	Vorhergesagt			
		Gesamt kardiovaskuläre Ereignisse		Prozentsatz der Richtigen	
		kein kardiovaskuläres Ereignis	kardiovaskuläres Ereignis vorhanden		
Schritt 1	Gesamt kardiovaskuläre Ereignisse	kein kardiovaskuläres Ereignis	89	2	97,8
		kardiovaskuläres Ereignis vorhanden	20	0	,0
	Gesamtprozentsatz				80,2

Variablen in der Gleichung									
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a	SCORE2 (%)	-,215	,176	1,497	1	,221	,806	,571	1,138
	Geschlecht	-1,384	,854	2,627	1	,105	,250	,047	1,336
	Alter (J.)	,115	,076	2,278	1	,131	1,122	,966	1,303
	Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	-,030	,048	,379	1	,538	,971	,883	1,067
	BMI (kg/m ²)	,068	,032	4,531	1	,033	1,070	1,005	1,139
	Cholesterin (mg/dl)	-,001	,008	,025	1	,876	,999	,984	1,014
	Diabetes	1,325	,811	2,668	1	,102	3,763	,767	18,455
	Rauchen	,974	,826	1,391	1	,238	2,650	,525	13,385
	Konstante	-11,824	5,890	4,030	1	,045	,000		

Tabelle 39 Modell 2: Logistische Regression mit SCORE2 und Alter bzw. mittlerer arterieller Druck

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten				Modellzusammenfassung				
		Chi-Quadrat	df	Sig.	Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
Schritt 1	Schritt	4,754	3	,191	1	99,956 ^a	,042	,069
	Block	4,754	3	,191				
	Modell	4,754	3	,191				

Klassifizierungstabelle					
	Beobachtet	Vorhergesagt			
		Gesamt kardiovaskuläre Ereignisse		Prozentsatz der Richtigen	
		kein kardiovaskuläres Ereignis	kardiovaskuläres Ereignis vorhanden		
Schritt 1	Gesamt kardiovaskuläre Ereignisse	kein kardiovaskuläres Ereignis	90	1	98,9
		kardiovaskuläres Ereignis vorhanden	20	0	,0
Gesamtprozentsatz					81,1

Variablen in der Gleichung									
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a	SCORE2 (%)	,003	,094	,001	1	,972	1,003	,834	1,206
	Alter (J.)	,023	,042	,302	1	,582	1,023	,943	1,111
	Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	,052	,026	3,917	1	,048	1,053	1,000	1,108
	Konstante	-7,947	3,669	4,692	1	,030	,000		

Tabelle 40 ROC-Analyse einzelner kardiovaskulärer Ereignisse (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV, SCORE2 und mSCORE2

Ereignisse	Variablen	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Herzinfarkt	cfPWV	,591	,140	,489	,316	,867
	SCORE2	,458	,108	,754	,247	,670

Ereignisse	Variablen	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
	mSCORE2	,502	,111	,989	,285	,719
Schlaganfall	cfPWV	,506	,113	,960	,285	,727
	SCORE2	,653	,118	,208	,422	,885
	mSCORE2	,669	,100	,165	,473	,865
Lungenembolie	cfPWV	,876	,067	,068	,744	1,000
	SCORE2	,433	,232	,748	,000	,887
	mSCORE2	,431	,248	,739	,000	,918
Tiefe Venenthrombose	cfPWV	,794	,116	,082	,566	1,000
	SCORE2	,739	,082	,159	,578	,901
	mSCORE2	,778	,065	,102	,650	,906
Arterielle Verschlusskrankheit	cfPWV	,574	,075	,662	,426	,721
	SCORE2	,355	,140	,393	,080	,630
	mSCORE2	,306	,101	,252	,107	,504
Herzinsuffizienz	cfPWV	,870	,028	,203	,814	,925
	SCORE2	,873	,032	,201	,810	,935
	mSCORE2	,882	,031	,190	,821	,942
Koronare Herzerkrankung	cfPWV	,444	,112	,741	,225	,663
	SCORE2	,690	,071	,263	,550	,829
	mSCORE2	,736	,056	,164	,626	,847
Vorhofflimmern	cfPWV	,871	,084	,028	,706	1,000
	SCORE2	,440	,078	,723	,287	,593
	mSCORE2	,532	,079	,849	,377	,687

Tabelle 41 ROC-Analyse einzelner kardiovaskulärer Ereignisse (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV \geq 10 m/s, SCORE \geq 5% und mSCORE \geq 5%

Ereignisse	Variablen	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Herzinfarkt	cfPWV \geq 10 m/s	,887	,033	,061	,823	,950
	SCORE2 \geq 5%	,603	,117	,542	,374	,832
	mSCORE2 \geq 5%	,673	,094	,309	,488	,857
Schlaganfall	cfPWV \geq 10 m/s	,824	,044	,116	,739	,910
	SCORE2 \geq 5%	,742	,103	,068	,541	,943
	mSCORE2 \geq 5%	,748	,082	,062	,587	,910
Lungenembolie	cfPWV \geq 10 m/s	,876	,067	,068	,744	1,000
	SCORE2 \geq 5%	,759	,045	,374	,672	,847
	mSCORE2 \geq 5%	,782	,041	,333	,702	,862
Tiefe Venenthrombose	cfPWV \geq 10 m/s	,933	,030	,036	,874	,991
	SCORE2 \geq 5%	,739	,082	,159	,578	,901

Ereignisse	Variablen	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
	mSCORE2 ≥ 5%	,778	,065	,102	,650	,906
Arterielle Verschlusskrankheit	cfPWV ≥ 10 m/s	-	-	-	-	-
	SCORE2 ≥ 5%	,677	,050	,543	,578	,776
	mSCORE2 ≥ 5%	,541	,048	,888	,448	,634
Herzinsuffizienz	cfPWV ≥ 10 m/s	,870	,028	,203	,814	,925
	SCORE2 ≥ 5%	,873	,032	,201	,810	,935
	mSCORE2 ≥ 5%	,882	,031	,190	,821	,942
Koronare Herzerkrankung	cfPWV ≥ 10 m/s	-	-	-	-	-
	SCORE2 ≥ 5%	,690	,071	,263	,550	,829
	mSCORE2 ≥ 5%	,736	,056	,164	,626	,847
Vorhofflimmern	cfPWV ≥ 10 m/s	,972	,016	,022	,939	1,000
	SCORE2 ≥ 5%	,518	,058	,929	,404	,632
	mSCORE2 ≥ 5%	,532	,079	,849	,377	,687

Tabelle 42 ROC-Analyse Rheumatoide Arthritis (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV, SCORE2 bzw. mSCORE2 und cfPWV + SCORE2 bzw. cfPWV + mSCORE2

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV	,616	,079	,152	,461	,771
cfPWV ≥ 10 m/s	,907	,035	,000	,838	,976
SCORE2	,508	,078	,921	,355	,661
SCORE2 ≥ 5%	,611	,073	,217	,467	,754
mSCORE2	,508	,078	,921	,355	,661
mSCORE2 ≥ 5%	,579	,075	,367	,432	,725
cfPWV + SCORE2	,558	,075	,486	,411	,705
cfPWV ≥ 10 m/s + SCORE2 ≥ 5%	,659	,067	,075	,528	,790
cfPWV + mSCORE2	,553	,077	,522	,403	,703
cfPWV ≥ 10 m/s + mSCORE2 ≥ 5%	,626	,071	,148	,487	,765

Tabelle 43 ROC-Analyse HLA-B27 assoziierte SpA (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV, SCORE2 und cfPWV + SCORE2

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV	,710	,082	,481	,550	,869
cfPWV ≥ 10 m/s	-	-	-	-	-
SCORE2	,605	,121	,729	,369	,842

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SCORE2 \geq 5%	-	-	-	-	-
cfPWV + SCORE2	,579	,113	,795	,357	,801
cfPWV \geq 10 m/s + SCORE2 \geq 5%	-	-	-	-	-

Tabelle 44 ROC-Analyse Systemische Sklerose (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV, SCORE2 und cfPWV + SCORE2

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV	,786	,108	,109	,574	,998
cfPWV \geq 10 m/s	,897	,057	,064	,786	1,000
SCORE2	,614	,236	,534	,151	1,000
SCORE2 \geq 5%	,900	,071	,068	,761	1,000
cfPWV + SCORE2	,614	,190	,534	,242	,986
cfPWV \geq 10 m/s + SCORE2 \geq 5%	,825	,114	,138	,601	1,000

Tabelle 45 ROC-Analyse Systemische Sklerose + HLA-B27 assoziierte SpA (CVE-Gruppe vs. Ohne-CVE-Gruppe) für cfPWV, SCORE2 und cfPWV + SCORE2

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Std.-Fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cfPWV	,775	,083	,067	,613	,938
cfPWV \geq 10 m/s	,918	,035	,046	,849	,987
SCORE2	,615	,169	,453	,284	,947
SCORE2 \geq 5%	,931	,048	,042	,838	1,000
cfPWV + SCORE2	,664	,135	,284	,400	,929
cfPWV \geq 10 m/s + SCORE2 \geq 5%	,913	,059	,051	,796	1,000

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater (...) herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die kontinuierliche Betreuung.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern im Rheumazentrum RLP für die organisatorische Unterstützung bei dem Projekt.

Zudem danke ich (...) für die Hilfe bei der Statistik.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Vorname:	Musa Ammar Abdulkader
Name:	Aldabbag
Geburtsdatum:	05. Oktober 1998
Geburtsort:	Singen (Hohentwiel)



Schulbildung

08/2004-06/2008	Grundschule an der Burg Klopp, Bingen
08/2008-03/2017	Stefan-George-Gymnasium, Bingen Abschluss: Abitur, Note 1,0

Hochschulbildung

10/2017-07/2019	Vorklinisches Studium an der Universität Mainz
10/2019-07/2022	Klinisches Studium an der Universität Mainz
05/2023-04/2024	Praktisches Jahr
05/2024	Abschluss des Studiums, Note 1,83
Forschung	Posterpreisurkunde 38. Jahrestagung der Landesarbeitsgemeinschaft Rheumatologie 06.05.2024
	Thema: Untersuchung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit im Vergleich zu SCORE als prädiktiver Marker für kardiovaskuläre Ereignisse bei rheumatischen Erkrankungen am Beispiel der rheumatoiden Arthritis, systemischen Sklerose und HLA-B27-assoziierten Erkrankungen

Praktische Erfahrung

02/2020-03/2020	Famulatur, Innere Medizin, Heilig-Geist-Hospital Bingen
09/2020-10/2020	Famulatur, Allgemeinmedizin, Dr. med. Verena Baumann Bingen-Sponsheim

02/2021-03/2021	Famulatur, Chirurgie, Heilig-Geist-Hospital Bingen
09/2021	Famulatur, Radiologie, Universitätsmedizin Mainz
05/2023-09/2023	1. Tertial des Praktischen Jahres, Chirurgie, Diakonie Krankenhaus Bad Kreuznach
09/2023-12/2023	2. Tertial des Praktischen Jahres, Innere Medizin, Diakonie Krankenhaus Bad Kreuznach
01/2024-04/2024	3. Tertial des Praktischen Jahres, Urologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier

Berufliche Laufbahn

Seit 09/2024	Assistenzarzt für Urologie Asklepios Paulinen Klinik Wiesbaden
--------------	-------------------------------------------------------------------

Sonstige Erfahrungen

EDV	Word, Excel
Sprachen	Englisch in Wort und Schrift
	Französisch in Wort und Schrift
	Arabisch in Wort und Schrift
Qualifikationen	Erste-Hilfe-Ausbilder
	Fitness-Trainer C-Lizenz

Persönliche Interessen

Sport	Fitness (Kraftsport)
Elektronik	Videospiele

Bingen am Rhein, 27. November 2024