

publiziert bei:



AWMF-Register Nr.: 060-010

Klasse: S3

**Langversion der S3-Leitlinie
Management kardiovaskulärer Komorbiditäten
entzündlich-rheumatischer Erkrankungen**

der

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)

und

Beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)

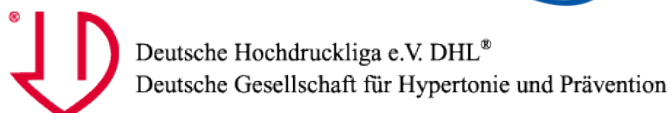
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL)

Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL - Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention

Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.



Version: 1.0

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft:

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C
10179 Berlin

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. et al.: S3-Leitlinie: Management kardiovaskulärer Komorbiditäten entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Langfassung. Version 1.0 12.03.2026. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-010> (Zugriff am: *TT.MM.JJJJ*).

Autoren

Leipe J¹, Andrassy M², Czihal M³, Dechant C⁴, Fasola F⁵, Greulich S⁶, Hausberg M⁷, Hofheinz K⁸, Hoyer BF^{9,10}, Korsten P¹¹, Krüger K¹², Krusche M¹³, Märker-Hermann E¹⁴, Rittig K¹⁵, Sander O¹⁶, Simon D¹⁷, Stach-Jablonski K^{18,19}, Vogt A²⁰, Witte T²¹, Xanthouli P²², Böhm P²³, Sitter H²⁴, Proft F²⁵

Affiliationen

- 1 Sektion Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel
- 2 Fürst-Stirum-Klinik Bruchsal (RKH Kliniken), Klinik für Kardiologie, Angiologie, Diabetologie, Neurologie und Intensivmedizin, Bruchsal
- 3 Sektion Angiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum, München
- 4 Sektion Rheumatologie und im MZV Rheumatologie, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg
- 5 Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Mainz und Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, Bad Kreuznach
- 6 Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie und Angiologie), Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen
- 7 Medizinische Klinik I, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe
- 8 Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Krankenhaus Waldfriede (inkl. MVZ Waldfriede), Berlin
- 9 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
- 10 Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin, Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR), Köln
- 11 Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, St. Josef-Stift Sendenhorst, Sendenhorst
- 12 Rheumatologisches Praxiszentrum München-Ost (Ärztehaus St. Bonifatius / Praxis Dr. Röckel), München
- 13 III. Medizinische Klinik und Poliklinik (Nephrologie/Rheumatologie/Endokrinologie), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg
- 14 Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie, DKD HELIOS Klinik Wiesbaden, Wiesbaden
- 15 Medizinische Klinik IV - Angiologie und Diabetologie, Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH, Frankfurt (Oder)
- 16 Klinik für Rheumatologie und Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf
- 17 Rheumatologie Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Berlin
- 18 Health and Medical University, Potsdam
- 19 Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
- 20 Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum, LMU München, München
- 21 Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover
- 22 Thoraxklinik Heidelberg am Universitätsklinikum Heidelberg; Department of Internal Medicine V, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
- 23 Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., Bonn
- 24 Institut für Chirurgische Forschung / Institut für Theoretische Chirurgie, Philipps-Universität Marburg, Marburg
- 25 Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie (einschl. Ernährungsmedizin), Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin

I. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick	1
II. Geltungsbereich und Zweck	2
III. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	3
IV. Einleitung	5
1 Kardiovaskuläres Risiko bei entzündlich-rheumatischen (ERE) Erkrankungen in Abhängigkeit von Erkrankung, Aktivität und Krankheitsdauer	8
1.1 Kardiovaskuläres Risiko bei ERE	8
1.2 Einfluss hoher Krankheitsaktivität auf das kardiovaskuläre Risiko	11
1.3 Einfluss lange Krankheitsdauer auf das kardiovaskuläre Risiko	14
2 Einfluss antirheumatischer Therapien auf kardiovaskuläres Risiko bei rheumatischen Erkrankungen	16
2.1 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika)	16
2.2 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Glukokortikoiden	18
2.3 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Methotrexat	19
2.4 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Hydroxychloroquin	20
2.5 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit TNF-Inhibitoren	21
2.6 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit nicht-TNFi bDMARDs	24
2.7 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit JAK-Inhibitoren	26
2.8 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Xanthinoxidasehemmer	28
3 Einfluss kardiovaskulär wirksamer Medikamente und Lebensstilmodifikationen auf das kardiovaskuläre Risiko bei ERE	30
3.1 Einfluss von Antihypertensiva auf das kardiovaskuläre Risiko rheumatischer Erkrankungen	30
3.2 Einfluss von lipidsenkender Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko rheumatischer Erkrankungen	31
3.3 Einfluss von antithrombotischer Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko bei rheumatischen Erkrankungen	33
3.4 Einfluss von Gewichtsreduktion auf das kardiovaskuläre Risiko bei rheumatischen Erkrankungen	34
3.5 Einfluss von Ernährungsumstellung auf das kardiovaskuläre Risiko bei rheumatischen Erkrankungen	35
3.6 Einfluss von körperlicher Bewegung auf das kardiovaskuläre Risiko bei rheumatischen Erkrankungen	36
4 Diagnostik, Verlaufskontrollen und Risikostratifizierung kardiovaskulärer Manifestationen bei ERE	37
4.1 Verfahren zur Detektion und Charakterisierung kardialer und vaskulärer Manifestationen	37
4.2 Kardiale und großgefäßbezogene Manifestationen rheumatischer Erkrankungen: Risiko und Verlaufskontrollen	39
4.3 Kardiovaskulären Risikostratifizierung bei rheumatischer Erkrankungen	42
5 Wichtige Forschungsfragen	44
6 Verwendete Abkürzungen	48
7 Literaturverzeichnis	52

I. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

(Wortlaut gegenüber den ausführlichen Empfehlungen teilweise geringfügig angepasst und aus Gründen der Übersichtlichkeit zusammengefasst)

Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und Krankheitsaktivität berücksichtigen:

Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Eine hohe Krankheitsaktivität kann dieses Risiko im Vergleich zu niedriger Krankheitsaktivität oder Remission zusätzlich erhöhen. Behandelnde Ärzt:innen sollen sich dessen bewusst sein, Patient:innen entsprechend aufklären und die Krankheitsaktivität konsequent und optimal kontrollieren. (1.1, 1.2)

Zurückhaltender Einsatz von Glukokortikoiden und NSAR:

Glukokortikoide und NSAR sollten in der niedrigsten wirksamen Dosis und möglichst kurz eingesetzt werden, auch um kardiovaskuläre Risiken zu minimieren. (2.1, 2.2)

Therapiewahl bei RA auch kardiovaskulär orientieren:

Bei rheumatoider Arthritis (RA) sollten Methotrexat, TNF-Inhibitoren sowie Abatacept oder IL-6-Inhibitoren bei bestehender Indikation auch unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Risikos eingesetzt werden. (2.3, 2.5, 2.6)

JAK-Inhibitoren risikoadaptiert einsetzen:

Bei RA mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren und oder stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis sollten JAK-Inhibitoren nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. (2.7)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren konsequent managen:

Blutdruck und Lipidprofil sollen regelmäßig überwacht werden. Antihypertensive, lipidsenkende und antithrombotische Therapien sollten nach den aktuellen Leitlinien erfolgen, wobei das im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhte kardiovaskuläre Risiko der Patient:innen berücksichtigt werden sollte. (3.1-3.3)

Kardiale und vaskuläre Manifestationen frühzeitig detektieren:

Bei klinischem Verdacht soll eine strukturierte Basisdiagnostik erfolgen, weiterführende bildgebende Verfahren sollen indikationsbezogen eingesetzt werden. (4.1)

Risikovorhersage und Verlaufskontrollen durchführen:

Die kardiovaskuläre Risikoabschätzung soll regelmäßig erfolgen, mindestens alle fünf Jahre, bei Hochrisikopatient:innen jährlich. Bei nachgewiesener kardialer oder vaskulärer Beteiligung sollen strukturierte Verlaufskontrollen durchgeführt werden. (4.2, 4.3) Bei ERE können zur verbesserten Risikoabschätzung krankheitsspezifische Multiplikatoren sowie ergänzende Verfahren oder spezialisierte Scores eingesetzt werden.

Lebensstil optimieren:

Bei Übergewicht oder Adipositas soll eine Gewichtsreduktion angestrebt werden. Eine gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität sollen empfohlen werden; spezielle Trainingsformen wie hochintensives Intervalltraining können bei geeigneten Patient:innen erwogen werden. (3.4-3.6)

II. Geltungsbereich und Zweck

Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden S3-Leitlinie ist es, den aktuellen Wissensstand zu kardiovaskulären Komorbiditäten bei erwachsenen Patient:innen mit ERE systematisch zusammenzufassen und daraus evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen für den deutschen Versorgungsbereich abzuleiten. Die Leitlinie soll als praxisorientierte Informationsquelle und Leitfaden für die Prävention, Diagnostik und das Management kardiovaskulärer Risiken und Manifestationen im Kontext ERE dienen.

Ein Schwerpunkt liegt auf der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse, der frühzeitigen Identifikation von Risiken sowie der Berücksichtigung kardiovaskulärer Aspekte bei therapeutischen Entscheidungen zur Behandlung der rheumatischen Grunderkrankung. Die Leitlinie trägt dabei den unterschiedlichen Versorgungsstrukturen Rechnung und unterstützt ein abgestimmtes Vorgehen zwischen den beteiligten Fachdisziplinen, ohne eine verbindliche Zuordnung einzelner Verantwortlichkeiten festzulegen.

Die Leitlinie ersetzt keine krankheitsspezifischen Therapieempfehlungen für einzelne ERE. Sie ergänzt vielmehr bestehende Leitlinien, indem sie übergreifende Standards für das Management kardiovaskulärer Komorbiditäten definiert und diese in Beziehung zu Erkrankung, Krankheitsaktivität, Krankheitsverlauf und antirheumatischer Therapie setzt.

Die zentralen Fragestellungen der Leitlinie betreffen:

- das Ausmaß und die Struktur des kardiovaskulären Risikos in Abhängigkeit von Erkrankung, Krankheitsaktivität und Krankheitsdauer,
- den Einfluss antirheumatischer Therapien auf kardiovaskuläre Endpunkte und Risikoprofile,
- die Rolle klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren, kardiovaskulär wirksamer Medikamente und Lebensstilinterventionen,
- sowie die Indikation und Bewertung diagnostischer Verfahren zur Erkennung kardialer und vaskulärer Manifestationen einschließlich der Anwendung und Limitation von Risikovorhersage-Tools.

Versorgungsbereich

- ambulant/stationär/teilstationär
- Früherkennung, Diagnostik, Therapie, Rehabilitation
- primärärztliche/spezialisierte Versorgung

Patientenzielgruppe

Alle entzündlich-rheumatischen Erkrankungen Erwachsener.

Anwendendergruppe/Adressaten

Adressaten der Leitlinie sind vor allem:

Fachärzt:innen für Rheumatologie, Angiologie, Endokrinologie/Diabetologie, Kardiologie, Pneumologie und Allgemeinmedizin. Ärzt:innen in Weiterbildung in den genannten Fächern. Darüber hinaus dient die Leitlinie auch der Nephrologie, Pneumologie, Allgemeinmedizin und weiteren an der Versorgung von Patient:innen mit ERE beteiligten Gesundheitsberufen und anderen interessierten Fachdisziplinen sowie Patientenorganisationen und Entscheidungsträger:innen im Gesundheitssystem zur Information.

Dokumente zur Anwendung der Leitlinie

- Langversion
- Leitlinienreport
- Evidenzbericht

Alle Inhalte der Leitlinie sind abrufbar unter:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-010>

III. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Leitlinienkoordination

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. med. Jan Leipe

PD Dr. med. Fabian Proft

Leitliniensekretariat:

Anna Julia Voormann (Generalsekretärin), Barbara Gundelach (Referentin des Vorstands)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.

Geschäftsstelle Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C

10179 Berlin

anna.voormann@dgrh.de

030-24 04 84 70

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation
Prof. Dr. med. Andrassy, Martin	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Prof. Dr. med. Czihal, Michael	Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)
Dr. med. Dechant, Claudia	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Dr. med. Fasola, Federica	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Prof. Dr. med. Greulich, Simon	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Prof. Dr. med. Hausberg, Martin	Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL - Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention
Dr. med. Hofheinz, Katharina	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Prof. Dr. med. Hoyer, Bimba	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
PD Dr. med. Korsten, Peter	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Prof. Dr. med. Krüger, Klaus	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Dr. med. Krusche, Martin	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Prof. Dr. med. Leipe, Jan	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Prof. Dr. med. Märker-Hermann, Elisabeth	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
PD Dr. med. Proft, Fabian	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
PD Dr. med. Rittig, Kilian	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
PD Dr. med. Sander, Oliver	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Prof. Dr. med. Simon, David	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Prof. Dr. med. Stach-Jablonski, Ksenija	Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL)
Dr. med. Vogt, Anja	Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL)
Prof. Dr. med. Witte, Torsten	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
PD Dr. med. Xanthouli, Panagiota	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation
Böhm, Peter	Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.
PD Dr. Sitter, Helmut	Zertifizierter AWMF-Leitlinienberater

An der Leitlinienerstellung hat die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) nicht teilgenommen. Diese wurde zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, hat aber abgesagt.

Patienten/Bürgerbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Vertretenden der Patient:innen mit gelebter Erfahrung erstellt. Herr Peter Böhm war stimmberechtigt.

Methodische Begleitung

Bei der Erstellung/Aktualisierung wurde die Leitlinie durch PD Dr. Helmut Sitter, AWMF-Leitlinienberater, methodisch beraten und neutral moderiert.

Die Evidenzaufbereitung erfolgte durch die Mitglieder der Leitliniengruppe und wurde unterstützt durch Frau Celia Inselmann und Frau Dr. rer. nat. Nadine Steubesand, CGS Clinical Guideline Services GmbH.

IV. Einleitung

Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufig ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse sowie ein gesteigertes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko auf. Im Kontext der Leitlinie bezeichnet der Begriff „kardiovaskulär“ Manifestationen im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems (Herz und/oder Blutgefäße), während „kardial“ strukturelle oder funktionelle Störungen des Herzens (z. B. Perikard-, Myokard-, Klappen- oder Reizleitungsbeteiligung) beschreibt. Unter kardiovaskulären (CV; engl. *cardiovascular*) Komorbiditäten werden hierbei vor allem atherosklerotische Manifestationen an den Koronararterien (koronare Herzerkrankung, KHK) sowie den peripheren Arterien (pAVK) verstanden. Typische klinische Endpunkte infolge des erhöhten CV-Risikos sind „major adverse cardiovascular events“ (MACE), welche sich aus nicht tödlichen Myokardinfarkten und Schlaganfällen sowie kardiovaskulärem Tod zusammensetzen. Ergänzend umfasst der Begriff der CV-Komorbiditäten den Begriff venöse Thromboembolien (VTE) sowie darüber hinaus unmittelbar krankheitsbedingte kardiale bzw. vaskuläre Organmanifestationen, die in der aktiven Phase auftreten oder als Spätfolgen in Erscheinung treten können, z. B. eine Myokardbeteiligung bei Myositiden oder Aortenaneurysmen infolge einer Riesenzellerarteriitis. Die Stärke und Konsistenz dieser Assoziation variiert jedoch je nach Entität, Endpunkt, Studienpopulation und Studiendesign; für einzelne Erkrankungen und für seltenere kardiale Manifestationen ist die Evidenzbasis limitiert, heterogen oder beruht überwiegend auf Beobachtungsdaten. Das beobachtete Exzessrisiko dürfte aus einer komplexen Interaktion persistierender systemischer Inflammation, klassischer CV Risikofaktoren (u. a. arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Tabakkonsum, Adipositas) sowie therapieassoziiierter Einflüsse resultieren, wobei der relative Beitrag dieser Faktoren zwischen den Erkrankungen und im Krankheitsverlauf unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Für die

klinische Versorgung folgt aus dieser komplexen Interaktion, dass die CV Prävention und die strukturierte Diagnostik kardialer und vaskulärer Manifestationen nicht als periphere Begleitmaßnahmen, sondern als integraler Bestandteil des Langzeitmanagements entzündlich-rheumatischer Erkrankungen zu verstehen sind, um vermeidbare Organschäden, Hospitalisierungen und vorzeitige Mortalität zu reduzieren.

Die Entwicklung dieser Leitlinie erfolgte vor dem Hintergrund der EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*)-Empfehlungen zum CV Risikomanagement bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen aus 2015/2016 sowie des EULAR-Updates von 2022, die eine wesentliche Referenz und methodische Orientierung darstellen (1, 2). Gleichzeitig waren diese Empfehlungen, auch bedingt durch die jeweilige Evidenzbasis, in Teilen auf definierte Erkrankungsgruppen und klinische Fragestellungen beschränkt, beispielsweise Arthritiden (RA, axiale Spondyloarthritis (axSpA), Psoriasis-Arthritis (PsA)) in den EULAR-Empfehlungen von 2015/2016 bzw. ausgewählte Entitäten wie Gicht, Vaskulitiden und Kollagenosen im Update von 2022, und decken nicht sämtliche in der klinischen Routine relevanten Aspekte mit vergleichbarer Granularität ab. Vor diesem Hintergrund verfolgt die vorliegende S3-Leitlinie einen bewusst erweiterten, krankheitsübergreifenden Ansatz: Sie adressiert sämtliche relevanten entzündlich-rheumatischen Entitäten und erweitert den thematischen Umfang erheblich über die bisherigen EULAR-Empfehlungen hinaus. Entsprechend dem expliziten Auftrag sowie dem konsentierten Vorgehen innerhalb der Leitliniengruppe wurden nahezu vollständig neue Fragestellungen aufgenommen, darunter ein eigenständiges diagnostisches und prognostisches Kapitel (Arbeitsgruppe 4) mit Fokus auf Instrumente zu bildgebenden Verfahren und strukturierte Kontrolluntersuchungen.

In den letzten Jahren ist die Evidenz zur CV Komorbidität bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen deutlich gewachsen. Große populationsbasierte Kohorten- und Registerstudien erlauben eine präzisere Quantifizierung krankheits- und endpunktspezifischer Risiken, während Metaanalysen und randomisierte Studien zur Einordnung der CV Nutzen-Risiko-Profile antirheumatischer Therapien beigetragen haben. Parallel wurden diagnostische Verfahren zur Detektion entzündlicher und atherosklerotischer Organmanifestationen (z. B. kardiale MRT (CMR), Gefäßsonographie, Koronarkalkmessung) sowie prädiktive Instrumente weiterentwickelt. Zugleich weisen mehrere Arbeiten darauf hin, dass generische Risikoscores das CV Risiko in unterschiedlichen Entitäten häufig unterschätzen. Diese Entwicklungen begründen die Notwendigkeit einer aktuellen, evidenzbasierten und zugleich praxisorientierten Synthese der Kontrolle der Krankheitsaktivität im Sinne moderner Treat-to-Target-Strategien mit der konsequenten Behandlung klassischer Risikofaktoren und der organbezogenen Diagnostik.

Die vorliegende S3-Leitlinie bündelt die verfügbare Evidenz zum Management der CV Komorbiditäten bei Erwachsenen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und formuliert darauf aufbauend handlungsleitende Empfehlungen für den Versorgungsalltag. Zentrale Zielsetzungen sind (1) die strukturierte Erfassung des CV Gesamtrisikos, (2) die

optimale Kontrolle der entzündlich-rheumatischen Grunderkrankung als wesentlicher Determinante des CV Risikoprofils, (3) die frühzeitige Identifikation und leitliniengerechte Behandlung klassischer Risikofaktoren sowie (4) die risikoadaptierte Auswahl antirheumatischer Therapieoptionen unter Berücksichtigung potenziell CV protektiver Effekte einzelner DMARD-Strategien, aber auch möglicher Risiken spezifischer Substanzklassen. Aus der Darstellung zentraler Aspekte der Risikostratifizierung, der Indikationsstellung für weiterführende Diagnostik sowie präventiver und therapeutischer Maßnahmen ergeben sich Hinweise auf relevante Schnittstellen zwischen rheumatologischer, hausärztlicher und kardiologisch-internistischer Versorgung. Die Leitlinie unterstützt damit ein koordiniertes, an lokale Versorgungsstrukturen angepasstes Vorgehen und kann dazu beitragen, potenzielle Versorgungslücken im Management der CV Risiken bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zu erkennen und zu reduzieren.

Ärzt:innen sollen die Patient:innen über Therapieziele und Behandlungsalternativen (wenn vorhanden) informieren und idealerweise gemeinsam mit den Patient:innen eine Entscheidung fällen, welche Therapieoption ergriffen wird; sofern diese gemeinsame Entscheidungsfindung („Shared Decision Making“; SDM) von den Patient:innen gewünscht wird.

Die Empfehlungen wurden in vier Arbeitsgruppen erarbeitet und entlang klinisch relevanter Fragestellungen in PICO-Struktur gegliedert: (1) krankheits-, aktivitäts- und verlaufsbezogene CV Risiken (inkl. harter Endpunkte und kardialer Manifestationen), (2) kardiovaskuläre Implikationen antirheumatischer Therapien, (3) klassische Präventionsstrategien (inkl. CV wirksamer Medikation und Lebensstilinterventionen) sowie (4) diagnostische und prognostische Fragestellungen (inkl. Risikovorhersage-Tools, Bildgebung und Verlaufskontrollen). Methodische Grundlage ist eine systematische Literaturrecherche (SLR) mit Evidenzbewertung nach den Levels of Evidence des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2011). Für die PICO-Fragen der AG 1 und 2 wurde aufgrund sehr hoher Trefferzahlen nach aktueller aggregierter Evidenz (d. h. Metaanalysen und systematische Reviews) gesucht (ab 2018, nach Abschluss der EULAR-SLR); für die AG 3 und 4 ohne Einschränkung der Studientypen. Ergänzend wurden insbesondere für PICO 1 und 2 relevante Einzelpublikationen herangezogen, die außerhalb unserer SLR lagen, wenn Detailspekte nur dort ersichtlich waren oder Evidenzlücken zu schließen waren.

Insgesamt versteht sich diese Leitlinie nicht allein als Empfehlungskatalog, sondern als transparente, evidenzbasierte und begründende Darstellung des aktuellen Wissensstands einschließlich der Identifikation relevanter Evidenzlücken. Ziel ist es, die Versorgung von Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen durch eine systematische, interdisziplinär abgestimmte CV Prävention und Diagnostik zu verbessern und dadurch CV Morbidität und Mortalität langfristig zu senken.

Empfehlungen

1 Kardiovaskuläres Risiko bei entzündlich-rheumatischen (ERE) Erkrankungen in Abhängigkeit von Erkrankung, Aktivität und Krankheitsdauer

Insgesamt identifizierte die SLR konsistente Evidenz, die für nahezu alle ERE ein erhöhtes CV bzw. kardiales Risiko belegt. Trotz methodischer Heterogenität der eingeschlossenen Studien zeigte sich ein robustes, krankheitsübergreifendes Muster erhöhter CV Risiken.

Für einzelne Erkrankungen oder Endpunkte lagen in unserer SLR nicht durchgängig aggregierte Risikoschätzungen vor. Zur Gewährleistung einer vollständigen und krankheitsübergreifenden Bewertung wurden daher die Ergebnisse der eigenen SLR (RA, PsA, Spondyloarthritis (SpA), Gicht/Hyperurikämie, Polymyalgia rheumatica (PMR), Vaskulitiden (einschließlich ANCA-assoziiierter Vaskulitiden (AAV) und Morbus Behçet), systemischer Lupus erythematodes (SLE), Antiphospholipid-Syndrom (APS), Myositiden, primäres Sjögren-Syndrom (pSS), systemische Sklerose (SSc), Mischkollagenose (MCTD) durch Handsuche und durch Evidenz aus den EULAR-Empfehlungen 2015/2016 (RA, axSpA, PsA) sowie den EULAR-Empfehlungen 2022 (Gicht, Vaskulitiden, Kollagenosen) ergänzt, deren zugrunde liegende SLRs auch große Beobachtungs-, Kohorten- und Registerstudien einbezogen haben.

1.1 Kardiovaskuläres Risiko bei ERE

1.1	Statement und evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad A ↑↑	Patient:innen mit ERE Erkrankungen haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Behandelnde Ärzt:innen sollen sich dieser Tatsache bewusst sein und ihre Patient:innen entsprechend aufklären.	
Evidenzgrad LoE 2a-3b	LoE 2a:(3-12) (13-26) LoE 3a: (27-32)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: Primär aggregierte Evidenz (SLR: systematische Reviews/Metaanalysen); Primärdatenbasis überwiegend Kohorten-/Registerstudien; konsistent erhöhte Risikorichtung bei vielen ERE; Ausmaß entitäts-/endpunktabhängig; Ergänzung via Leitlinien-Adaption (EULAR) und Handsuche nur bei fehlender aggregierter Evidenz für einzelne Entitäten/Endpunkte.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: Sensibilisierung/Aufklärung als Trigger für strukturierte Prävention/Diagnostik; verbesserte Risikokommunikation; Schaden: keine interventionsspezifischen medizinischen Risiken; mögliche Nachteile: zusätzliche Informations-/Aufklärungsbelastung.

Begründung des Empfehlungsgrades: A: hohe klinische Relevanz; robuste, krankheitsübergreifend konsistente Risikorichtung; sehr geringe potenzielle Schäden; Good-Practice-Charakter (Awareness-/Kommunikations-Trigger) im Konsensprozess akzeptiert trotz fehlender Interventions-RCTs in allen Entitäten.

Limitationen: Überwiegend beobachtende Primärdaten (Residualkonfounding/Selektionsbias möglich); heterogene Endpunkte/Populationen; Überverallgemeinerung vermeiden (Exzessrisiko variiert entitätsspezifisch).

Zielpopulation/Abgrenzung: Erwachsene mit ERE; Risikoausmaß und dominante Ereignisse können je Entität/Endpunkt/Setting variieren; seltenere Manifestationen mit geringerer Evidenzsicherheit. Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Niedrigschwellig (Anamnese/Checkliste/Risikoprofil); Qualität über standardisierte Dokumentation; definierte Follow-up-Prozesse; nachvollziehbare Risikokommunikation.

Bei der SLR zu PICO 1.1 wurde untersucht, in welchem Ausmaß das Vorhandensein ERE (Arthritiden, Kollagenosen und PMR/Vaskulitiden) bei erwachsenen Patient:innen das Risiko für CV Erkrankungen (CVD), schwere CV Ereignisse (MACE), Perikarditis, Myokarditis, strukturelle Herzerkrankungen/Vitien und relevante Rhythmusstörungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ohne ERE erhöht.

Die SLR identifizierte konsistente Evidenz aus Metaanalysen (LoE 2a) sowie Kohortenstudien (LoE 2b), die für alle ERE Erhöhungen CV bzw. kardialer Risiken belegen. Die Ausprägung der Risikoerhöhungen variierte zwischen den einzelnen Erkrankungen und Endpunkten und war aufgrund methodischer Heterogenität der eingeschlossenen Studien nicht unmittelbar vergleichbar; gleichwohl zeigte sich ein übergeordnet robustes und krankheitsübergreifendes Muster erhöhter CV Risiken.

1.1.1 Kardiovaskuläre Ereignisse allgemein

Mehrere Metaanalysen bestätigten ein erhöhtes Risiko für MACE bei RA (RR 1,55) (19). Für PsA wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko berichtet (RR 1,43; im Zeitraum der aktuellen SLR, identifiziert über Handsuche) (33). Für SpA zeigte eine retrospektive Kohortenstudie ein erhöhtes MACE-Risiko (HR 1,70; im Zeitraum der aktuellen SLR, identifiziert über Handsuche) (34). Für Gicht fand sich ein moderat erhöhtes Risiko für CV Mortalität (im Zeitraum der aktuellen SLR, identifiziert über Handsuche) (35).

Bei Kollagenosen zeigten Metaanalysen ein erhöhtes MACE-Risiko bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) (RR 1,98) (19), Myositiden (RR 2,37) (23) und primärem Sjögren-Syndrom (pSS) (RR 1,34) (27).

Für PMR sowie für PMR in Kombination mit Riesenzellarteriitis ergaben sich in populationsbasierten Kohortenstudien keine konsistenten Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für CV Ereignisse (2, 36). Demgegenüber wurde bei Vaskulitiden für ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) ein deutlich erhöhtes Risiko für CV Ereignisse beschrieben (HR 3,15; 95%-KI 1,51-6,57) (2, 37). Für Morbus Behçet wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie eine erhöhte CV Mortalität berichtet (5, 38).

1.1.2 Schlaganfall

Für Arthritiden wurden in einer Metaanalyse von Kohortenstudien moderat erhöhte Schlaganfallrisiken berichtet, darunter für RA (RR 1,38), PsA (RR 1,33), SpA (RR 1,49) und Gicht (RR 1,40) (13).

Bei den Kollagenosen berichteten Metaanalysen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko für SLE (RR 2,51) (3), für Myositiden (RR 1,47-2,41) (23, 26) sowie für pSS (RR 1,31-1,46) (24, 27). Für systemische Sklerose (SSc) wurde ein erhöhtes Schlaganfallrisiko in einer Metaanalyse beschrieben (HR 1,86; im Zeitraum der aktuellen SLR, identifiziert über Handsuche) (39).

Bei PMR und Vaskulitiden wurde ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko beobachtet: für AAV (RR 2,02) (20), für Morbus Behçet (RR 2,08) (5) sowie für PMR (RR 2,5-4,5) (18).

1.1.3 Myokardinfarkt (MI)

Für Arthritiden zeigten Metaanalysen ein erhöhtes MI-Risiko bei SpA (RR 1,21-1,51) (11, 25). Ergänzend fanden sich erhöhte Risiken für RA (RR 1,43; im Zeitraum der aktuellen SLR, identifiziert über Handsuche) (40), für PsA (RR 1,41) (41) sowie für Gicht (RR 1,75) (42).

Bei den Kollagenosen zeigte sich für SLE ein ausgeprägt erhöhtes MI-Risiko (RR 2,92) (3). Für Myositiden ergab sich für den kombinierten Endpunkt ischämischer Herzerkrankungen ein erhöhtes, jedoch nicht statistisch signifikantes Risiko (RR 1,76) (23).

Für PMR wurde ein deutlich erhöhtes MI-Risiko berichtet (RR 3-5) (18). Bei den Vaskulitiden zeigte sich für AAV ein moderat erhöhtes Risiko (RR 1,6) (9). Für Morbus Behçet liegen hierzu ausschließlich Fallberichte vor (43).

1.1.4 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Für Arthritiden wurde in einer Metaanalyse für RA ein erhöhtes Risiko berichtet (HR 1,73; im Zeitraum der aktuellen SLR, identifiziert über Handsuche) (44). Für Hyperurikämie – in der SLR als vorab konsentierter Suchbegriff (Surrogat eines erhöhten Gicht-Risikos; keine ERE per se) und daher separat zur Gicht recherchiert – wurde ein erhöhtes pAVK Risiko beschrieben (RR 1,23), und eine Gicht in der Vorgeschichte war unabhängig von der Hyperurikämie mit pAVK assoziiert (Odds Ratio (OR) 1,33) (45).

Bei den Kollagenosen zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko für SLE (OR 4,1) (28) sowie für SSc (HR 5,23) (39). Für pSS, Myositiden und Antiphospholipid-Syndrom (APS) lagen keine aggregierten Metaanalysen in der aktuellen SLR vor.

Für PMR wurde in Metaanalysen ein stark erhöhtes Risiko beobachtet (RR 4,31-12,68) (18). Für Vaskulitiden wurden keine konsistent aggregierten pAVK-Risiken berichtet.

1.1.5 Venöse Thromboembolien

Bei den Arthritiden zeigte sich ein erhöhtes VTE-Risiko insbesondere für Gicht (RR 1,33), mit differenzierten Risiken für tiefe Venenthrombose (RR 1,40) und Lungenembolie (RR 1,18) (7). Ergänzend wurde für RA ein erhöhtes Risiko berichtet (RR 2,08; im Zeitraum der aktuellen SLR, identifiziert über Handsuche) (46).

Bei den Kollagenosen fanden sich ausgeprägte Risikoerhöhungen für Myositiden (RR 4,6) (23), für pSS (RR 1,78) (27) sowie für SSc (HR 2,75) (39). Für APS lagen für den Zeitraum unserer SLR keine aggregierten Metaanalysen zum VTE-Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vor; prospektive Register-/Kohortendaten (Euro-Phospholipid-Projekt, n=1.000) zeigen jedoch

häufige thrombotische Ereignisse, wobei tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien zu den häufigsten Ereignissen zählten (u. a. 16,6% Ereignisse in 5 Jahren).

Für PMR und Vaskulitiden lagen keine konsistent aggregierten VTE-Risiken vor.

1.1.6 Herzrhythmusstörungen

Bei Arthritiden zeigte sich in Metaanalysen ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern (RR 1,42) (16). Für SpA wurde spezifisch ein erhöhtes Risiko berichtet (RR 1,85) (17). Für Hyperurikämie wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko beschrieben (RR 1,92) (22). Für atrioventrikuläre Leitungsstörungen (AV-Block) wurden ausschließlich für SpA Daten identifiziert mit deutlich erhöhtem Risiko (RR 3,46) (17).

Bei den Kollagenosen wurde für SLE ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern beobachtet (RR 2,13) (4). Für die weiteren Kollagenosen, PMR und Vaskulitiden pSS, Myositiden, SSc und APS lagen keine aggregierten Evidenzen vor.

1.1.7 Strukturelle Herzerkrankungen und subklinische Atherosklerose

Bei den Arthritiden wurden Herzklappenerkrankungen insbesondere bei SpA häufiger beobachtet (RR 1,80-2,00) (30).

Bei den Kollagenosen zeigte sich für SLE ein erhöhtes Risiko für Herzklappenerkrankungen (RR 1,55) (10). Für APS wurde ein deutlich erhöhtes Risiko für subklinische Atherosklerose berichtet (OR 3,73) (29). Für pSS, Myositiden und SSc lagen keine konsistenten aggregierten Metaanalysen vor (2).

Für PMR und Vaskulitiden fand sich keine aggregierte Evidenz zu strukturellen Herzerkrankungen.

1.2 Einfluss hoher Krankheitsaktivität auf das kardiovaskuläre Risiko

1.2	Statement und evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad B ↑	Eine hohe Krankheitsaktivität kann das kardiovaskuläre Risiko bei ERE im Vergleich zu einer niedrigen Krankheitsaktivität oder Remission erhöhen. Auch deshalb sollte die Krankheitsaktivität optimal kontrolliert werden.	
Evidenzgrad Level 2a-3a	LoE 2a: (25, 47, 48); LoE 3a: (49); (LoE 2b: (41, 50) nicht in SLR bewertet)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 18/20, Enthaltungen 2/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: Aggregierte Evidenz im Update-Zeitraum primär für AAV und indirekt SLE; für weitere Entitäten ergänzende indirekte Evidenz (Register/Kohorten, EULAR-Referenzrahmen) bei fehlenden Metaanalysen; insgesamt überwiegend beobachtend/indirekt.

Nutzen-Schaden-Abwägung: **Nutzen:** niedrigere Aktivität/Remission in Kohorten mit geringerer Ereignisrate assoziiert; Stärkung Treat-to-Target; **Schaden:** indirekt über intensivere Therapie (Nebenwirkungen) möglich, daher Abwägung erforderlich.

Begründung des Empfehlungsgrades: B: indirekte Evidenz; Confounding (Therapieintensität als Proxy für Aktivität); begrenzte Quantifizierbarkeit über alle Entitäten; Konsens: Formulierung „kann“ + „sollte optimal kontrolliert werden“ als pragmatischer Standard.

Limitationen: Residualkonfounding; unterschiedliche Aktivitätsscores/Definitionen; fehlende harte Endpunkte für mehrere Entitäten; zeitintegrierte Maße nicht überall verfügbar.

Zielpopulation/Abgrenzung: Erwachsene mit ERE; stärkere/konsistentere Datenlage für RA/SLE/AAV; indirektere Evidenz für andere Entitäten.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Standardisierte Aktivitätserfassung (validierte Scores, zeitintegrierte Maße); dokumentierte Zielerreichung/Flares; Verknüpfung mit CV Risikomanagement.

Bei der SLR zu PICO 1.2 wurde untersucht, in welchem Ausmaß eine hohe Krankheitsaktivität ERE das Risiko CV Ereignisse im Vergleich zu niedriger Krankheitsaktivität oder Remission erhöht. Die formale SLR zu PICO 1.2 identifizierte aggregierte Evidenz zur Aktivitätsabhängigkeit der CV Risiken primär für AAV und in indirekter Form für SLE, während für RA, PsA und pSS keine entsprechenden Metaanalysen innerhalb der SLR vorlagen. Aussagen zu diesen Erkrankungen stützen sich daher ergänzend auf prospektive Kohorten- und Registerdaten sowie die evidenzbasierte Synthese der EULAR-Empfehlungen.

1.2.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

Für RA liegen in der Evidenzbasis dieser Leitlinie vor allem Beobachtungs- und Registerdaten vor, welche eine Assoziation zwischen höherer Krankheitsaktivität und erhöhtem Risiko für CV Ereignisse unterstützen (z. B. reduzierte Ereignisrate bei niedriger vs. hoher Krankheitsaktivität nach Adjustierung).

Prospektive Kohortenstudien aus der Evidenzbasis der EULAR-Empfehlungen 2015/2016 zeigen konsistent, dass eine höhere inflammatorische Krankheitsaktivität und kumulative Entzündungsbelastung bei RA mit einem erhöhten Risiko für CV Ereignisse assoziiert sind, während Remission oder niedrige Krankheitsaktivität mit einer deutlichen Risikoreduktion einhergehen (1, 50-52). In einer populationsbasierten Kohorte war das CV Risiko bei RA-Patient:innen in Remission vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung (HR 0,90), während es bei intermediärer Krankheitsaktivität (HR 1,37) und insbesondere während akuter Krankheitsschübe deutlich erhöht war (HR 2,42); zudem stieg das Risiko pro zusätzlichem 6-Wochen-Schub um etwa 7 % (HR 1,07 pro Schub) (50). Diese Befunde werden durch weitere Registeranalysen gestützt, die zeigen, dass eine persistierend hohe, zeitgemittelte Krankheitsaktivität mit einem erhöhten CV Risiko verbunden ist (53).

1.2.2 Psoriasis-Arthritis

Für PsA liegen außerhalb unserer SLR überwiegend Beobachtungs- und Registerdaten vor, die auf eine Assoziation zwischen entzündlicher Krankheitsaktivität und CV Ereignissen hinweisen. Spezifische Analysen mit etablierten Aktivitätsscores und harten CV Endpunkten sind jedoch begrenzt. In populationsbasierten Kohortenstudien wurde gezeigt, dass Patient:innen mit PsA ein erhöhtes CV Risiko aufweisen und dass Marker einer höheren inflammatorischen Krankheitsaktivität mit einer ungünstigeren CV Prognose assoziiert sind (41). In einer Beobachtungsstudie war ein zusammengesetzter Aktivitätsscore mit der CV Mortalität

assoziiert, wobei der Zusammenhang nach Adjustierung insbesondere bei männlichen Patienten bestehen blieb.

Insgesamt unterstützen diese Daten die Annahme, dass eine persistierend hohe entzündliche Krankheitsaktivität bei PsA mit einem erhöhten CV Risiko verbunden ist, auch wenn die Evidenzbasis im Vergleich zur RA weniger umfangreich ist.

1.2.3 Axiale Spondyloarthritis (axSpA)

Für SpA deuten systematische Reviews und Beobachtungsstudien auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Komorbiditäten, einschließlich CV Erkrankungen, hin. In einer systematischen Review- und Metaanalyse wurde die Krankheitsaktivität anhand des BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) untersucht; aufgrund der Zusammenfassung verschiedener Komorbiditäten in den Primärstudien war eine separate Quantifizierung einzelner CV Endpunkte jedoch nur eingeschränkt möglich (25).

Leitlinienbasierte Bewertungen stützen dennoch die Annahme, dass eine höhere entzündliche Krankheitsaktivität bei axSpA zur Erhöhung des CV Risikos beiträgt, wobei diese Einschätzung wesentlich auf pathophysiologischer Plausibilität und der Extrapolation aus RA-Daten beruht (1).

1.2.4 Systemischer Lupus erythematosus (SLE)

Für den SLE liegen in der Evidenzbasis dieser Leitlinie neben systematischen Reviews (47) (49) mehrere aussagekräftige prospektive Kohorten- und Registerstudien vor, die auf eine Assoziation zwischen Krankheitsaktivität und CV Ereignissen hinweisen. Letztere zeigen konsistent, dass eine höhere Krankheitsaktivität, insbesondere bei Betrachtung zeitintegrierter Aktivitätsmaße wie dem SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), mit einem erhöhten Risiko für MI und Schlaganfall assoziiert ist (54) (14, 19) (3).

In Analysen mit multivariabler Adjustierung war ein Anstieg des CV Risikos mit zunehmender Krankheitsaktivität nachweisbar, wobei Einzelmessungen weniger prädiktiv waren als kumulative Aktivitätsmaße.

Diese Daten unterstützen die Schlussfolgerung, dass ein niedriger Krankheitsaktivitätszustand bei SLE nicht nur prognostisch günstig für den Organverlauf, sondern auch mit einer Reduktion des CV Risikos verbunden ist.

1.2.5 Primäres Sjögren-Syndrom (pSS)

Für das pSS ist die Evidenzlage zum Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und CV Ereignissen deutlich limitiert. In der aktuellen Evidenzbasis, einschließlich der systematischen Recherchen der EULAR-Empfehlungen, liegen keine konsistenten aggregierten Daten vor, die einen Einfluss erhöhter Krankheitsaktivität, etwa gemessen mit dem ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), auf harte CV Endpunkte belegen (2). Zwar wurde in

Beobachtungsstudien und Metaanalysen ein moderat erhöhtes CV Risiko bei pSS beschrieben (24, 27) (vgl. Abschnitte 1.1.1 und 1.1.2), ein direkter Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zur Krankheitsaktivität ist bislang jedoch nicht nachgewiesen. Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang ergeben sich derzeit überwiegend aus pathophysiologischen Modellen zur Rolle chronischer systemischer Inflammation bei der Atherogenese.

1.2.6 Vaskulitiden

Für AAV liegen prospektive Kohortenstudien und Metaanalysen vor, die einen Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und CV Risiko unterstützen. In einer systematischen Review- und Metaanalyse mit Metaregression war eine höhere Krankheitsaktivität, gemessen mittels BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), mit thromboembolischen Ereignissen assoziiert (48). Darüber hinaus zeigten Kohortenstudien, dass höhere BVAS-Werte mit einer erhöhten Inzidenz CV Ereignisse und CV Mortalität einhergehen (2, 55, 56).

Die vorliegenden Daten legen nahe, dass eine konsequente Kontrolle der Krankheitsaktivität bei AAV nicht nur für die Kontrolle der Vaskulitisaktivität, sondern auch zur Reduktion des CV Risikos von Bedeutung ist.

1.3 Einfluss lange Krankheitsdauer auf das kardiovaskuläre Risiko

1.3	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad B ↑	Es lässt sich anhand der Literatur nicht ableiten, ob eine lange Krankheitsdauer einer ERE das kardiovaskuläre Risiko verglichen mit einer kurzen Krankheitsdauer oder Neumanifestation erhöht. Gemäß 1.1. und 1.2. sollte das kardiovaskuläre Risiko bereits ab Erstdiagnose einer ERE berücksichtigt werden.	
Evidenzgrad Level 2	LoE 2a: (47, 57, 58) (59); LoE 2b: (53, 60)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: Primär aggregierte Evidenz (SLR) zeigt keinen konsistenten unabhängigen Dauer-Effekt; ergänzend EULAR-Adaption/Handsuche zur Einordnung bei entitätsspezifischen Lücken; Kernaussage bleibt „nicht ableitbar“.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: verhindert Fehlgewichtung der Dauer als isolierten Risikotreiber; frühe Risikoberücksichtigung ab Erstdiagnose unterstützt Prävention; Schaden: keine interventionsspezifischen Risiken.

Begründung des Empfehlungsgrades: B: begrenzte/heterogene Datenlage, primär negative/unklare Schlussfolgerung; zweite Satzhälfte als konsistente Ableitung aus 1.1/1.2 („Referenzrahmen“ Gesamtkonzept).

Limitationen: Messfehler Erkrankungsbeginn; Surrogatendpunkte; geringe Studienzahl; Confounding durch Alter/Aktivität/Therapie; heterogene Dauerdefinitionen.

Zielpopulation/Abgrenzung: Erwachsene mit ERE; für zahlreiche Entitäten fehlen verwertbare Dauer-Analysen; Aussage bezieht sich auf „Dauer unabhängig“, nicht auf kumulative Entzündung/Schadenslast.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Einfach umsetzbar: Risikoprofil ab Erstdiagnose; definierte Re-Evaluation im Verlauf; klare Dokumentation, dass Dauer nicht isoliert als Trigger genutzt wird.

Bei der SLR zu PICO 1.3 wurde untersucht, in welchem Ausmaß eine lange Krankheitsdauer ERE das Risiko CV Ereignisse im Vergleich zu einer kurzen Krankheitsdauer oder Neumanifestation erhöht. In unserer SLR, die auf aggregierte Evidenz aus systematischen Reviews und Metaanalysen fokussierte, verblieben nach methodischer Selektion lediglich vier relevante Arbeiten zum Einfluss der Krankheitsdauer, darunter Studien zu AAV (48), SLE (47, 49) und axSpA (25). Aufgrund der begrenzten Abdeckung der Entitäten und der methodischen Heterogenität wurde die Bewertung durch die EULAR-Empfehlungen 2015/2016 (1) und 2022 (2) sowie durch eine gezielte Handsuche ergänzt.

1.3.1 Rheumatoide Arthritis

Eine Metaanalyse unserer SLR untersuchte den Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Pulswellengeschwindigkeit (PWV) als Surrogatmarker für Gefäßsteifigkeit (38 Studien, 2733 RA-Patient:innen) (59). Eine kurze Erkrankungsdauer und hohe Krankheitsaktivität waren mit erhöhter PWV assoziiert, während eine längere Erkrankungsdauer (>6 Jahre) mit einer Reduktion der PWV einherging.

Eine Registerstudie außerhalb unserer SLR (53) zeigte, dass das CV Risiko bei RA über den Krankheitsverlauf konstant blieb, ohne signifikanten Unterschied zwischen den ersten und zweiten zehn Erkrankungsjahren.

Eine weitere Beobachtungsstudie (61) wies bei Patient:innen mit neu diagnostizierter RA, SLE und Morbus Behçet eine erhöhte cf-PWV im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nach, wobei Alter, nicht aber die Krankheitsdauer, als stärkster Prädiktor identifiziert wurde.

1.3.2 Psoriasis-Arthritis

Für PsA liegt keine aggregierte Evidenz zum Zusammenhang von Krankheitsdauer zum CV Risiko vor. Eine retrospektive Kohortenstudie (62) zeigte eine Assoziation zwischen einem Composite-Score für Krankheitsaktivität und CV Mortalität; eine Analyse in Bezug auf die Krankheitsdauer erfolgte jedoch nicht.

1.3.3 Axiale Spondyloarthritis

Ein systematischer Review unserer SLR untersuchte kardiale Strukturveränderungen bei SpA (58). Drei eingeschlossene Studien berichteten einen schwachen, aber signifikanten Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Aorteninsuffizienz (gepoolte OR: 1,05) (63-65). Alter, männliches Geschlecht und strukturelle Veränderungen (mSASSS) waren stärkere Prädiktoren. Kein Zusammenhang wurde mit Krankheitsaktivität, metabolischen Faktoren oder Rauchen beobachtet (64).

1.3.4 Systemischer Lupus erythematoses

Ein Umbrella Review (47) und ein systematischer Review (49) aus unserer SLR identifizierten keine konsistente Evidenz, dass die Krankheitsdauer des SLE das CV Risiko unabhängig beeinflusst. Maßgebliche Risikofaktoren waren stattdessen Krankheitsaktivität, Organschaden und kumulative Entzündung. In zwei prospektiven Kohortenstudien außerhalb

unserer SLR zeigten sich erhöhte Raten CV Ereignisse bei höherer Krankheitsaktivität (60, 66), während die Krankheitsdauer nur nach Adjustierung einen schwachen Einfluss zeigte.

Für die übrigen Kollagenosen lagen keine verwertbaren Auswertungen zum Einfluss der Krankheitsdauer auf das CV Risiko vor.

1.3.5 Polymyalgia rheumatica und Vaskulitiden

Für AAV ergab ein systematischer Review mit Metaanalyse und Metaregression unserer SLR ein erhöhtes Risiko für VTE bei hoher Krankheitsaktivität, ohne spezifische Analyse der Krankheitsdauer (48).

Für PMR und Morbus Behçet lagen weder systematische noch kohortenbasierte Auswertungen zum Einfluss der Erkrankungsdauer auf das CV Risiko vor.

2 Einfluss antirheumatischer Therapien auf kardiovaskuläres Risiko bei rheumatischen Erkrankungen

In PICO 2 wurde untersucht, in welchem Ausmaß die Anwendung antirheumatischer Therapien das CV Risiko bei ERE im Vergleich zu einer Nichtbehandlung oder alternativen Therapien beeinflusst.

2.1 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika)

2.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad B ↑	NSAR sollten bei Patient:innen mit ERE in der niedrigsten wirksamen Dosis und für die kürzest mögliche Dauer angewendet werden.	
Evidenzgrad Level 1	(67, 68)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: Primär aggregierte Evidenz (Netzwerk-Metaanalysen/RCT-Synthesen); substanz-, dosis-, dauerabhängige Risikosignale; ergänzende Real-World-Daten zur Einordnung; ERE-Spezifik teils indirekt.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: Analgesie/antiinflammatorischer Effekt; Schaden: CV-/renal-Risiken dosis-/dauerabhängig (u. a. Blutdruckanstieg, Ödeme) → Minimierungsprinzip.

Begründung des Empfehlungsgrades: B: substanz- und expositionsabhängige Risiken; limitierte Daten in Hochrisikogruppen; Konsens: generische Sicherheitsstrategie statt substanzspezifischer Empfehlung.

Limitationen: Langzeit-/Hochdosisexposition; Hochrisiko-Subgruppen (manifeste CVD, ASS/Antikoagulation) begrenzt; heterogene Endpunkte.

Zielpopulation/Abgrenzung: Erwachsene mit ERE und NSAR-Indikation; nicht als Dauertherapie ohne klare Indikation zu interpretieren.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Dosis/Dauer dokumentieren; regelmäßige Indikations-Reevaluation; BP/Nierenmonitoring; Interaktionscheck (ASS/Antikoagulation).

Die aggregierte Evidenz zu NSAR und CV Risiko bei RA (und Osteoarthritis) spricht für ein substanzspezifisches und dosis- bzw. dauerabhängiges kardioresnales Risikoprofil. In unserer SLR zeigte eine Netzwerk-Metaanalyse randomisierter Studien bei RA und Osteoarthritis (20 RCTs, n = 144 957; 13 Interventionen), dass sich für CV Ereignisse insgesamt kein signifikanter Klasseneffekt ergab, jedoch substanzspezifische Risikosignale bestanden: Ibuprofen war gegenüber Placebo mit der höchsten Inzidenz CV Ereignisse assoziiert (OR 2,39; 95 % KI 0,82-8,06) und zeigte zugleich die höchste Hypertonierate (OR 3,24; 95 % KI 1,71-5,82), während Naproxen mit einem erhöhten Ödemrisiko verbunden war (OR 2,31; 95 % KI 1,16-4,47); Rofecoxib (COX-2-Inhibitor, weltweiter Rückzug vom Markt) war in der Netzwerk-Metaanalyse mit einer erhöhten Inzidenz CV und renaler Ereignisse sowie von Ödemen assoziiert (67).

Diese Befunde werden durch die Evidenzbasis der EULAR-Empfehlungen von 2015/2016 ergänzt und präzisiert: In einer systematischen Review- und Metaanalyse bei RA zeigte sich für NSAR insgesamt im Vergleich zu keiner NSAR-Exposition ein moderat erhöhtes Risiko CV Ereignisse (RR 1,18; 95 % KI 1,01-1,38), wobei der Effekt wesentlich durch Rofecoxib geprägt war (69). Konsistent hierzu zeigte eine große dänische Registerkohorte bei RA-Patient:innen, dass ein erhöhtes CV Risiko vor allem für Rofecoxib (in Europa nicht mehr zugelassen aufgrund erhöhter CV Ereignisraten) bestand (HR 1,57; 95 % KI 1,16-2,12 gegenüber keiner NSAR-Exposition) sowie für Diclofenac (HR 1,35; 95 % KI 1,11-1,64), während sich für andere NSAR zwar teils HR-Werte >1 zeigten, insgesamt jedoch kein signifikanter Risikoanstieg nachweisbar war (z. B. Celecoxib HR 1,12; 95 % KI 0,82-1,52) (70).

Demgegenüber zeigte eine systematische Review- und Metaanalyse randomisierter Studien bei RA und Arthrose für Celecoxib im Vergleich zu nicht-selektiven NSAR keine signifikante Erhöhung des Risikos für MI (RR 1,08; 95 % KI 0,88-1,33) oder Schlaganfall (RR 0,94; 95 % KI 0,71-1,24) und sogar eine niedrigere CV Mortalität (RR 0,75; 95 % KI 0,57-0,99) (68).

In der Gesamtschau zeigen die eingeschlossenen Arbeiten ein substanzspezifisches sowie ein kardioresnales Risikoprofil; Registerdaten sprechen zudem für einen dosisabhängigen Anstieg des CV Risikos, während belastbare Daten zur Dauer-/Langzeitexposition begrenzt sind. Ein einheitlicher Klasseneffekt über alle NSAR hinweg ist nicht konsistent belegt; Risikosignale sind v. a. substanz- und populationsabhängig. Als zentrale Sicherheitsaspekte wurden Blutdruckanstieg, renale Effekte und Ödeme unter längerer Exposition bewertet. Die Evidenzlage ist für Langzeit-/Hochdosisexposition sowie für Populationen mit bestehender CV Erkrankung und/oder gleichzeitiger ASS-Therapie eingeschränkt.

2.2 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Glukokortikoiden

2.2	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad B ↑	Glukokortikoide sollten bei Patient:innen mit ERE in der niedrigsten wirksamen Dosis und für die kürzest mögliche Dauer angewendet werden, auch um CV Risiken zu minimieren.	
Evidenzgrad Level 2	LoE 2a: (47, 71, 72); (LoE 2b: (73) nicht in SLR bewertet)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: Primär aggregierte Evidenz (Reviews/Metaanalysen) überwiegend beobachtend; klare Dosis-/Expositionsbeziehung; Endpunkte teils indirekt.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: rasche Entzündungskontrolle; Schaden: metabolisch/CV expositionsabhängig → Steroid-Sparing-Ansatz.

Begründung des Empfehlungsgrades: B: Confounding by indication und heterogene Endpunkte; konsistente Richtung für höhere Exposition; Konsens: „auch um CV-Risiken zu minimieren“ zulässig als Sicherheitslogik.

Limitationen: Residualkonfounding; uneinheitliche Expositionsmessung; begrenzte Entitäts-/Subgruppenanalysen.

Zielpopulation/Abgrenzung: Erwachsene mit ERE unter GC-Therapie; Empfehlung betrifft Minimierung der Steroidlast, nicht die Indikationsstellung an sich.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Dokumentation Tages- und kumulative Dosis; Tapering-Plan; Monitoring RR/Glukose/Lipide/Gewicht; Steroid-Sparing-Strategie.

Die SLR zeigte konsistent, dass Dosis und Dauer der Glukokortikoid-(GC-)Therapie entscheidend für das CV Risiko sind.

Für den SLE ergab ein systematischer Review keinen statistisch signifikanten Anstieg des Risikos für MI oder Schlaganfall unter moderater GC-Dauertherapie insgesamt (72). In derselben Analyse zeigte sich jedoch eine klare dosisabhängige Risikoerhöhung: Über sechs Beobachtungsstudien hinweg war trotz ausgeprägter Heterogenität der eingeschlossenen Studien eine Steigerung der täglichen Prednisondosis mit einem signifikant höheren Risiko CV Ereignisse assoziiert (OR pro Dosisanstieg 1,12; 95 % CI 1,02-1,24, p=0,019) (72).

Ein vergleichbarer dosis- und expositionsabhängiger Zusammenhang wurde auch für die RA beschrieben. In einer populationsbasierten Kohortenstudie war jede zusätzliche kumulative Glukokortikoiddosis von 1 g Prednisolonäquivalent mit einem messbaren Anstieg des Risikos für koronare Herzerkrankungen assoziiert (73). Diese Befunde sprechen gegen einen eigenständigen protektiven Effekt von GC auf CV Endpunkte und unterstreichen vielmehr den schädlichen Einfluss höherer kumulativer Expositionen.

Insgesamt bestätigt die Evidenz aus der SLR, dass höhere tägliche Dosierungen und längere Glukokortikoidexposition mit einem erhöhten CV Risiko einhergehen, während kurzzeitige und niedrigdosierte Therapien mit einem vergleichsweise geringeren Risiko verbunden sind. Diese Bewertung ist konsistent mit den EULAR-Empfehlungen, in denen Strategien zur

Reduktion kumulativer Glukokortikoidexposition als Ansatz zur Senkung therapieassoziierter Risiken dargestellt werden (1, 2).

2.3 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Methotrexat

2.3	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad B ↑	Bei RA-Patient:innen sollte Methotrexat (MTX) bei bestehender Indikation eingesetzt werden, auch um CV Risiken zu minimieren.	
Evidenzgrad Level 2	(74, 75)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: Primär aggregierte Evidenz (Metaanalysen/Reviews) überwiegend beobachtend; bei RA konsistente Assoziation MTX ↔ niedrigere CV Ereignisse; RCT-Endpunktdaten fehlen.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: etablierte RA-Therapie; potenziell günstiges CV-Profil (wahrscheinlich inflammationsgetrieben); Schaden: bekannte MTX-Risiken, durch Standardmonitoring steuerbar.

Begründung des Empfehlungsgrades: B: fehlende CV-Endpunkt-RCTs; Bias-Risiken; Konsens: „bei bestehender Indikation“ verhindert Fehlinterpretation als primär kardiologische Indikation.

Limitationen: Indikations-/Channeling-Bias; unvollständige Adjustierung für Aktivität/Komorbiditäten; mögliche Subgruppenunterschiede.

Zielpopulation/Abgrenzung: RA-Patient:innen; keine Empfehlung zur Add-on-Gabe allein zur CV-Prävention.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Standardtherapie-Setting; Labormonitoring; Dokumentation Indikation/Abwägung; Adhärenzförderung.

Evidenz aus der SLR zeigt konsistent, dass eine Therapie mit MTX bei RA-Patient:innen mit einer Reduktion CV Ereignisse und der CV Mortalität assoziiert ist. In der in unserer SLR berücksichtigten Übersichtsarbeit von Sun et al. (10 Beobachtungsstudien; insgesamt ca. 195.416 RA-Patient:innen) wurde für MTX im Vergleich zu keiner MTX-Exposition bzw. zu alternativen konventionellen Strategien eine relative Risikoreduktion CV Ereignisse in der Größenordnung von etwa 20 % berichtet (RR = 0,798, 95 % KI 0,726-0,876) (74). Zudem war MTX nach multivariabler Adjustierung unabhängig mit einer geringeren CV bedingten Mortalität assoziiert (HR 0,72; 95 % KI 0,53-0,97; p=0,031) (74). Diese Befunde werden durch weitere aktuelle systematische Reviews und Metaanalysen von Beobachtungsstudien gestützt, die ebenfalls eine relevante Risikoreduktion CV Endpunkte unter MTX beschreiben (75).

Die beobachtete Assoziation ist pathophysiologisch plausibel und wird durch Evidenz zur Bedeutung der inflammatorischen Krankheitslast für das CV Risiko bei RA gestützt: Mehrere prospektive Kohortenstudien belegen, dass eine höhere Krankheitsaktivität, kumulative Entzündungsbelastung sowie Anzahl und Dauer von Flares mit einem erhöhten Risiko CV Ereignisse und einer erhöhten Mortalität einhergehen (50-52). Vor diesem Hintergrund liegt als zentrale Erklärung für einen potenziellen MTX-Nutzen eine nachhaltige Reduktion der

systemischen Entzündungsaktivität („cumulative inflammatory burden“) mit konsekutiver Abschwächung proatherogener Prozesse sowie atherosklerotischer Progression nahe. Ergänzend werden vaskuläre Effekte diskutiert; In den EULAR-Empfehlungen 2015/2016 werden für MTX sowie für biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapien (bDMARDs), insbesondere TNFi, günstige Effekte auf Surrogatparameter der vaskulären Funktion beschrieben (1); darüber hinaus zeigen systematische Auswertungen eine Assoziation zwischen DMARD-Therapie und einem reduzierten CV Ereignisrisiko (69).

Mehrere Langzeitbeobachtungen sprechen zudem dafür, dass der CV Nutzen unter effektiver Krankheitskontrolle und mit zunehmender Therapiedauer möglicherweise stärker ausgeprägt ist; dies entspricht der Hypothese eines zeit- bzw. kumulationsabhängigen Effekts, wie auch in den EULAR-Empfehlungen von 2015/2016 mit dem Hinweis auf eine weitere Abnahme des CV Risikos nach Langzeitanwendung von DMARDs (einschließlich MTX) reflektiert (1). Methodisch ist dabei zu berücksichtigen, dass die zugrunde liegende Evidenz überwiegend aus Beobachtungsstudien stammt und trotz Adjustierung ein Restrisiko für Residual-Confounding und Indikationsbias verbleibt.

In der Gesamtschau wird MTX in der Evidenzbasis als csDMARD beschrieben, das bei RA neben der krankheitsmodifizierenden Wirkung in Beobachtungsdaten mit einer klinisch relevanten Reduktion CV Ereignisse assoziiert ist; die Evidenzsicherheit bleibt durch das überwiegend beobachtende Studiendesign begrenzt (1, 74, 75).

2.4 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Hydroxychloroquin

2.4	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad B ↑	Bei SLE-Patient:innen sollte HCQ auch zur Reduktion des CV Risikos eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 2	(76, 77)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: Primär aggregierte Evidenz (Reviews) überwiegend beobachtend; bei SLE Hinweise auf Assoziation HCQ ↔ niedrigere CV Ereignisse; EULAR-Referenzrahmen stützt HCQ als Standardtherapie, CV-Nutzen als Zusatzaspekt.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: SLE-Standardbaustein; möglicher Zusatznutzen auf vaskuläre/metabolische Marker; Schaden: bekannte Sicherheitsaspekte (v. a. Retinopathie) → Monitoring.

Begründung des Empfehlungsgrades: B: Limitierungen/Indirectness, Bias möglich; dennoch konsensfähig durch Standardtherapie-Kontext (SLE) und potenziell günstige Richtung; keine Ausweitung auf RA in der Empfehlung (Konsens: RA ggf. nur im Hintergrundtext).

Limitationen: Confounding/Selektionsbias; fehlende Stratifikation nach Antiphospholipidantikörpern (aPL)/APS; Expositionsdauer/ Komedikation heterogen.

Zielpopulation/Abgrenzung: SLE-Patient:innen; nicht als generische CV-Indikation oder auf andere ERE zu übertragen.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Dosis/Monitoring nach Standard (ophthalmologisch); Dokumentation Sicherheitsaspekte; Kontextualisierung CV-Nutzen als Zusatzinformation.

Die Evidenz aus der SLR (76, 77) sowie die in den EULAR-Empfehlungen von 2022 zusammengefassten Daten (2) weisen bei SLE auf eine mögliche Assoziation zwischen HCQ-Exposition und niedrigeren Raten CV Ereignisse hin. In den EULAR-Empfehlungen 2022 wird HCQ als zentraler Therapiebaustein bei SLE dargestellt; ein potenzieller Zusatznutzen hinsichtlich CV Ereignisse wird dort diskutiert (LoE/GoR wie angegeben). Die vorhandenen Daten sind insgesamt durch Confounding/Selektionsbias und eine häufig fehlende Stratifikation nach aPL/APS limitiert.

Bei schwangeren SLE-Patientinnen war die kontinuierliche Einnahme von HCQ in einer Meta-Analyse mit niedrigeren Risiken für Präeklampsie (OR 0,35; 95 % KI 0,21-0,59) und Gestationshypertonie (OR 0,41; 95 % KI 0,19-0,89) assoziiert (77).

Für RA beschreibt ein systematischer Review heterogene Daten; als Einzelbefund wird eine reduzierte CVD-Inzidenz unter HCQ berichtet (HR 0,28; 95 % KI 0,12-0,60), was derzeit keine belastbare Grundlage für eine primär CV Indikationsstellung von HCQ bei RA darstellt (76). Ergänzend wird berichtet, dass in dieser Auswertung (HCQ überwiegend in Kombination, häufig mit MTX oder Sulfasalazin) neben der Gesamt-CVD-Reduktion auch die Inzidenz koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacke (TIA) im Vergleich zu keiner HCQ-Exposition um etwa 70 % geringer war.

In einer nach dem Zeitraum der SLR veröffentlichten Kohortenstudie fand sich für eine HCQ-Exposition innerhalb der letzten 365 Tage ein niedrigeres Risiko für zusammengesetzte CV Ereignisse (OR 0,63; 95 % KI 0,57-0,69) sowie für MI (OR 0,72; 0,60-0,85), Schlaganfall (OR 0,69; 0,60-0,81) und andere thromboembolische Ereignisse (OR 0,58; 0,49-0,69).

2.5 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit TNF-Inhibitoren

2.5	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad B ↑	Bei RA-Patient:innen sollten TNF-Inhibitoren bei bestehender Indikation auch zur Reduktion des CV Risikos eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 1-2	LoE 1:(78); LoE 2a: (79, 80)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: Aggregierte Evidenz (Meta-Analysen/Reviews) überwiegend beobachtend; RCTs selten CV-gepowert; TNFi bei RA meist mit niedrigeren CV-Ereignisraten assoziiert.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: wirksame Entzündungskontrolle; plausibler CV-Nutzen v. a. über Reduktion inflammatorischer Last; Schaden: Infektionen/klassenspezifische Risiken.

Begründung des Empfehlungsgrades: B: Bias-Risiko (Channeling/Residualkonfounding) trotz konsistenter Richtung; Konsens: indikationsgebunden („bei bestehender Indikation“) und als Zusatzaspekt zur Therapiewahl.

Limitationen: Subgruppen-Risikodaten (manifeste CVD, HF-Phänotypen) begrenzt; Stroke-Signale inkonsistent.

Zielpopulation/Abgrenzung: RA-Patient:innen mit TNFi-Indikation; keine pauschale „kardiologische“ Klasseneffekt-Aussage unabhängig von Aktivität.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: CV Risikoprofil dokumentieren; interdisziplinäre Abstimmung bei Hochrisiko; Monitoring/Infektionsprävention gemäß Standard.

Die aggregierte Evidenz zu TNF-Inhibitoren (TNFi) und CV Risiko bei RA spricht insgesamt für einen überwiegend protektiven, antiinflammatorisch vermittelten Effekt auf harte CV Endpunkte, wobei die Evidenzbasis für klinische Ereignisse weiterhin wesentlich durch Beobachtungsdaten geprägt ist (Residualkonfounding/Channeling-Bias möglich) und RCTs selten primär auf CV Endpunkte gepowert sind. In unserer SLR zeigte eine systematische Review- und Metaanalyse von Kohortenstudien/RCTs zu bDMARDs (bis Januar 2021; 72 Studien, davon 38 RA) im Vergleich zu nicht-bDMARD-Exposition eine signifikante Reduktion CV Ereignisse, die wesentlich durch RA-Daten getragen war: MI (OR 0,74; 95% KI 0,63-0,87), Herzinsuffizienz (OR 0,84; 95% KI 0,74-0,95), CV Tod (OR 0,62; 95% KI 0,40-0,95), Gesamtmortalität (OR 0,64; 95% KI 0,58-0,70) sowie 3-P-MACE (MI/Apoplex/CV-Tod; OR 0,69; 95% KI 0,53-0,89). Für die TNFi-Subgruppe fanden sich konsistente Risikoreduktionen gegenüber nicht-bDMARD-Exposition (u.a. MI OR 0,74; 95% KI 0,63-0,88; Herzinsuffizienz OR 0,83; 95% KI 0,73-0,95; CV-Tod OR 0,53; 95% KI 0,33-0,86; Gesamtmortalität OR 0,63; 95% KI 0,47-0,84) sowie eine Reduktion des 3-Punkt-MACE in TNFi-Analysen (OR 0,61; 95% KI 0,45-0,84); der Effekt war ausgeprägter bei Follow-up >1 Jahr (z. B. 3-P-MACE OR 0,59; 95% KI 0,43-0,80), während für Apoplex insgesamt kein konsistenter protektiver Effekt gezeigt wurde (78). Diese Richtung wird durch vergleichende Metaanalysen bei RA ergänzt: In einem systematischen Review/einer Meta-Analyse, die überwiegend Beobachtungsdaten zu CV Ereignissen zwischen DMARD-Strategien synthetisierte, war das Risiko für MACE unter csDMARDs im Vergleich zu TNFi erhöht (OR 1,45; 95% KI 1,09-1,93) ebenso das Schlaganfall-Risiko (OR 1,17; 95% KI 1,01-1,36). Gleichzeitig zeigten sich in denselben Analysen für andere bDMARD-Klassen teils ähnliche bzw. günstigere Risiken (z. B. Tocilizumab vs. TNFi mit niedrigerem MACE-Risiko), ohne dass daraus ein genereller Nachteil von TNFi gegenüber allen Alternativen ableitbar war (79), zumal das MACE-Risiko in der großen randomisierten ENTRACTE-Studie für Etanercept und Tocilizumab in etwa gleich hoch war (81).

Eine systematische Review/Meta-Analyse aus administrativen Gesundheitsdaten (31 Studien; >1 Mio. RA-Patient:innen) fand insgesamt keinen Hinweis auf ein erhöhtes Sicherheitsrisiko durch bDMARDs; in Subgruppenanalysen wurde jedoch - bei insgesamt niedriger bzw. sehr niedriger Evidenzsicherheit - ein geringeres Risiko CV Ereignisse für Abatacept vs. TNFi berichtet (RR 0,37; 95% KI 0,24-0,55) (82). Diese Befunde unterstreichen, dass das CV Profil der bDMARD-Klassen im Evidence-to-Decision (EtD)-Framework klassenvergleichend und differenziert bewertet wurde und dass TNFi in der Regel CV nicht nachteilig sowie im Vergleich zu csDMARD-Strategien eher günstig einzustufen sind (82).

Der jüngere Sicherheits-SLR für das EULAR-Update zur RA-Therapie von 2022 bestätigt die robuste Sicherheitsdatenlage für bDMARDs insgesamt; für MACE wird in

Beobachtungsstudien ein ähnliches Risiko zwischen bDMARDs und Tofacitinib berichtet (wenige Studien), während in der großen, auf Sicherheit ausgelegten RCT bei Patient:innen mit CV Risikofaktoren numerisch mehr MACE unter Tofacitinib als unter TNFi auftraten (HR 1,33; 95% KI 0,91-1,94). Dies stützt TNFi in Hochrisikokollektiven als relevante Referenztherapie im Sicherheitsvergleich (80).

Neben harten Endpunkten sprechen Surrogat-Parameter für einen günstigen vaskulären Effekt: Eine Meta-Analyse zu arterieller Steifigkeit zeigte unter TNFi eine signifikante Verbesserung der aortalen Steifigkeit (cfPWV) (mittlere Änderung $-0,53$ m/s; 95% KI $-0,833$ bis $-0,218$) und des Augmentation Index (AIx) (mittlere Änderung $-1,48\%$; 95% KI $-2,89$ bis $-0,078$), wobei die PWV-Reduktion in Subanalysen unter Etanercept/Adalimumab ausgeprägter war als unter Infliximab (83). Ein neuerer systematischer Review zur vaskulären Funktion unter biologischen und zielgerichtet synthetischen DMARDs beschreibt - bei erheblicher methodischer Heterogenität - in der Mehrzahl der Studien eine Verbesserung endothelialer Funktion und arterieller Steifigkeit unter TNFi, während Effekte auf subklinische Atherosklerosemarker inkonsistent waren (84).

Spezifisch zur Herzinsuffizienz (HI) ist die Evidenz heterogen und insgesamt zurückhaltend zu interpretieren: In der bDMARD-Metaanalyse war eine TNFi-Exposition gegenüber nicht-bDMARD-Exposition mit einem geringeren HI-Risiko assoziiert (OR $\sim 0,83$). Ergänzend zeigen Beobachtungs- und Registerdaten überwiegend ein reduziertes HI-Risiko unter TNFi (z. B. geringere HI-Hospitalisation vs. keine TNFi/DMARD-Therapie: RR $\sim 0,5$ (85) kein Unterschied vs. andere DMARD-Strategien: HR 1,05 (86) niedrigere Inzidenzraten vs. csDMARDs: 1,7 vs. 3,3/1000 Patientenjahre (87); abweichende Einzelbefunde sind im Kontext methodischer Limitationen und breiter Konfidenzintervalle nicht als konsistent zu werten. Entsprechend betont ein fokussierter systematischer Review die begrenzte Qualität und Heterogenität der verfügbaren Studien und fordert vorsichtige Schlussfolgerungen sowie weitere hochwertige Untersuchungen (88). Für TNFi ergibt sich bei RA hinsichtlich HI kein konsistentes nachteiliges Signal; Hochrisikokonstellationen wurden in der EtD-Bewertung mit besonderem Gewicht berücksichtigt. Ein weiterer (primär deskriptiver) systematischer Review zur TNFi-Therapie und CV Outcomes bei RA kommt insgesamt ebenfalls zu dem Schluss, dass TNFi häufig mit einer Reduktion CV Ereignisse assoziiert sind, weist jedoch auf inkonsistente Einzelbefunde und offene Fragen (u. a. HI-Subgruppen) hin (89). Nur bei Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III/IV führte die hohe Dosierung von Infliximab von 10 mg/kg, nicht aber die von 5 mg/kg, zu einer Verschlechterung des kombinierten Risikos von Tod oder von Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (90).

In der Gesamtschau zeigen die Daten in RA überwiegend eine Assoziation zwischen TNFi-Exposition und niedrigeren Raten mehrerer CV Endpunkte; die Interpretation bleibt durch den hohen Anteil beobachtender Studien und mögliche Channeling-Effekte begrenzt.

Insgesamt stützen die Daten aus unserer SLR, Metaanalysen klinischer Endpunkte und Surrogatmarker den Einsatz von TNFi bei bestehender rheumatologischer Indikation auch unter dem Aspekt eines potentiell günstigeren CV Risikoprofils.

Die CV Risikoreduktion ist dabei plausibel vor allem als Konsequenz effektiver Entzündungskontrolle zu interpretieren (Treat-to-Target/Remission), nicht als isolierter „kardiologischer“ Klasseneffekt unabhängig von Krankheitsaktivität. Die Evidenzlage bleibt eingeschränkt für definierte Hochrisikokonstellationen (z. B. fortgeschrittene manifester CVD, spezifische Herzinsuffizienz-Subtypen, Kombinationen mit weiteren CV-relevanten Begleittherapien), sodass in diesen Gruppen eine besonders sorgfältige, risikoadaptierte Therapieentscheidung erforderlich ist (1).

2.6 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit nicht-TNFi bDMARDs

2.6	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad B ↑	Bei RA-Patient:innen sollten Abatacept und IL-6-Inhibitoren bei bestehender Indikation auch zur Reduktion des CV Risikos eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 2	LoE 2a: (79, 80, 82, 88, 91)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 19/20, Enthaltungen 1/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: aggregierte Evidenz heterogen und überwiegend beobachtend; einzelne Sicherheits-RCT-Daten als Referenzrahmen; kein konsistentes Signal für erhöhtes MACE-Risiko; teils günstigere Ereignisraten in Kohorten.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: effektive Krankheitskontrolle; potenziell günstiges CV-Profil in Teilanalysen; Schaden: klassenspezifische Risiken; IL-6-assoziierte Lipidveränderungen berücksichtigen.

Begründung des Empfehlungsgrades: B: heterogene/indirekte Endpunkt-Evidenz; begrenzte Substanz-spezifische Daten; Konsens: „bei bestehender Indikation“ + Hinweis Lipidmanagement im Hintergrundtext.

Limitationen: Residualkonfounding; komorbide Vergleichskollektive (z. B. Medicare); uneinheitliche Endpunkte.

Zielpopulation/Abgrenzung: RA-Patient:innen mit Indikation für Abatacept oder IL-6-Inhibition; keine Primärindikation zur CV-Prävention.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Lipidmonitoring (v. a. IL-6); dokumentierte CV Risikostratifikation; Standard-Safety-Monitoring.

Die Evidenz zum CV Risiko von nicht-TNFi-bDMARDs bei RA ist insgesamt limitiert, heterogen und überwiegend beobachtend; ein konsistenter Klasseneffekt im Sinne eines erhöhten Risikos schwerer CV Ereignisse (MACE) lässt sich daher nicht belegen. In vergleichenden Kohorten-Metaanalysen war Tocilizumab gegenüber TNFi mit einer tendenziell niedrigeren MACE-Rate assoziiert (OR 0,59; 95 % KI 0,34-1,00), während für Abatacept kein signifikanter Unterschied gezeigt wurde (OR 0,89; 95 % KI 0,71-1,11); jedoch waren nach Ausschluss älterer, komorbider Medicare-Populationen diese Assoziationen nicht mehr statistisch signifikant (Tocilizumab vs. TNFi OR 0,56; 95 % KI 0,29-1,08; Abatacept vs. TNFi OR 0,98; 95 % KI 0,86-

1,13). Für Schlaganfall/TIA ergaben sich gegenüber TNFi weder für Tocilizumab (OR 0,98; 95 % KI 0,59-1,61) noch für Abatacept (OR 1,08; 95 % KI 0,86-1,34) signifikante Unterschiede (79).

Register- und Datenbankanalysen berichten für Abatacept im Vergleich zu TNFi teils ein geringeres Risiko CV Ereignisse (RR 0,37; 95 % KI 0,24-0,55), bei ausgeprägter Heterogenität und niedriger bis sehr niedriger Evidenzsicherheit (82).

Für Tocilizumab zeigen systematische Reviews und Netzwerk-Metaanalysen insgesamt ein neutrales CV Sicherheitsprofil gegenüber anderen bDMARDs (vs. TNFi RR 0,78; 95 % KI 0,53-1,16; vs. Rituximab RR 1,04; 95 % KI 0,60-1,81; vs. Abatacept RR 0,66; 95 % KI 0,42-1,03). Ergänzend (außerhalb der SLR): In der randomisierten ENTRACTE-Sicherheitsstudie war Tocilizumab im Vergleich zu Etanercept hinsichtlich MACE nicht unterlegen (HR 1,05; 95 %-KI 0,77-1,43; mittlere Nachbeobachtung 3,2 Jahre) (92). In kombinierten Analysen aus RCTs und Kohorten war das MI-Risiko unter Tocilizumab im Vergleich zu Abatacept niedriger (RR 0,67; 95 % KI 0,47-0,97), während für Schlaganfall kein relevanter Unterschied zu TNFi nachweisbar war; für Herzinsuffizienz lagen keine ausreichenden Vergleichsdaten vor (91).

Für Rituximab und Anakinra sind klinische CV Endpunktdaten insgesamt spärlich; die vorhandene Evidenz erlaubt keine belastbare Quantifizierung des Risikos (79).

Surrogatendpunkte sprechen konsistent für einen überwiegend entzündungsgetriebenen vaskulären Effekt: Unter Tocilizumab und Rituximab wurden in kleineren Studien günstige Effekte auf die Karotis-Intima-Media-Dicke und die Endothelfunktion beschrieben, während Abatacept in dieser Evidenzbasis keine konsistente Verbesserung der flussvermittelten Dilatation zeigte (84).

Im Einklang mit der Sicherheits-SLR zur Aktualisierung der EULAR-Empfehlungen von 2022 ist die wirksame Kontrolle der Krankheitsaktivität die zentrale Determinante des CV Risikos, während der spezifische Wirkmechanismus eine untergeordnete Rolle spielt (80). Bei IL-6-Blockade ist die therapieassoziierte Erhöhung von Lipidparametern zu berücksichtigen; entsprechende Lipidveränderungen wurden im Evidence-to-Decision-Prozess als relevanter Sicherheits- und Qualitätsaspekt bewertet.

Insgesamt spricht die verfügbare Evidenz für einen substanz- und risikoadaptierten Einsatz von nicht-TNFi-bDMARDs ohne Hinweis auf einen ungünstigen CV Klasseneffekt (80).

Die verfügbare Evidenz zeigt, dass Abatacept und IL-6-Inhibitoren bei RA in den vorliegenden Daten nicht mit einem erhöhten Risiko schwerer CV Ereignisse assoziiert sind; einzelne Kohortenanalysen berichten im Vergleich zu TNFi teils günstigere Ereignisraten, bei insgesamt niedriger Evidenzsicherheit.

2.7 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit JAK-Inhibitoren

2.7	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad B ↑	JAK-Inhibitoren sollten bei RA Patient:innen mit zusätzlichen CV Risikofaktoren und/oder stattgehabtem CV Ereignis nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 1-2b	LoE 1a: (93, 94); LoE 2a: (80, 95); (LoE: 1b: (96-101) nicht in SLR bewertet)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 19/20, Enthaltungen 1/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: aggregierte RCT-Metaanalysen: kurzfristig kein klares Signal (niedrige Ereignisraten/kurzes Follow-up); Sicherheits-RCT in Hochrisiko + Real-World-Daten: divergente Befunde → risikokonstellationsabhängiges Profil.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: hohe Wirksamkeit; Schaden: potenzielles MACE/VTE-Risikosignal in Hochrisikokonstellationen → Nutzen-Risiko-Abwägung zwingend.

Begründung des Empfehlungsgrades: B: Divergenz zwischen Hochrisiko-RCT und Routinekohorten; Indirectness/Selektion; Konsens: Fokus auf „zusätzliche Risikofaktoren und/oder stattgehabtes Ereignis“.

Limitationen: Generalisierbarkeit der Sicherheits-RCT; Substanz-/Dosis-Heterogenität; Einfluss unzureichender Risikofaktorkontrolle.

Zielpopulation/Abgrenzung: RA-Patient:innen mit zusätzlichen CV Risikofaktoren und/oder stattgehabtem CVE; keine generelle Negativempfehlung bei Niedrigrisiko.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Strukturierte Risikostratifikation (ASCVD, Alter, Rauchen etc.); dokumentiertes Shared Decision; Optimierung klassischer Risikofaktoren; Monitoring.

Die verfügbare Evidenz zu CV Sicherheitsaspekten der Therapie der RA mit Januskinase-Inhibitoren (JAKi) weist auf ein Patient:innen- und dosisabhängiges Risikoprofil hin (80). Kurz- bis mittelfristige randomisierte Studien erlauben aufgrund niedriger Ereignisraten und begrenzter Nachbeobachtungsdauer nur eingeschränkt belastbare Aussagen zu „harten“ CV-Endpunkten, während relevante Sicherheitsrisikosignale vor allem aus Hochrisikokollektiven und Post-Marketing-Daten abzuleiten sind (80).

In unserer SLR zeigte eine Metaanalyse randomisierter Studien bei RA (26 RCTs; n = 11 799) keinen signifikanten Anstieg CV Ereignisse unter JAKi gegenüber Placebo (OR 1,05; 95 % KI 0,61-1,76) und keinen Unterschied für MACE (OR 0,80; 95 % KI 0,36-1,75) (94). Auch für VTE ergab sich kein signifikanter Unterschied (OR 1,16; 95 % KI 0,48-2,81). Substanz- und dosisbezogene Analysen zeigten keine konsistenten Signale, waren jedoch durch breite Konfidenzintervalle und kurze kontrollierte Beobachtungszeiträume (meist 12-52 Wochen) limitiert. Insgesamt spricht die RCT-Evidenz gegen einen kurzfristig klar nachweisbaren Klasseneffekt auf MACE, ist für seltene Ereignisse und Hochrisiko-Subgruppen jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig (94).

Als potenzielle Surrogatmarker sind unter JAKi konsistente Lipidveränderungen zu berücksichtigen (93). Ein systematischer Review mit Netzwerk-Metaanalyse zeigte unter empfohlenen Dosierungen mehrerer JAKi signifikante Anstiege von LDL- und HDL-Cholesterin gegenüber Placebo (HDL MD 8,11; 95 % KI 6,65-9,58; LDL MD 11,37; 95 % KI 7,84-14,91)(93)

Die klinische Langzeitrelevanz dieser Lipidverschiebungen für CV-Endpunkte ist bislang unklar (93).

Indikationsübergreifende Sicherheitsanalysen aus anderen immunvermittelten Erkrankungen zeigten insgesamt niedrige Inzidenzraten für MACE und VTE, bei jedoch eingeschränkter Übertragbarkeit auf RA-Hochrisikokollektive (95).

Ein zentrales Sicherheitssignal stammt aus der offenen, randomisierten ORAL-Surveillance-Studie, die gezielt eine definierte Hochrisikopopulation untersuchte (RA $\geq$ 50 Jahre und $\geq$ 1 zusätzlicher CV Risikofaktor) (96). Im direkten Vergleich von Tofacitinib (5 mg bzw. 10 mg BID) versus TNFi wurde die Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich MACE und Malignomen nicht erreicht, und die Inzidenzraten für beide Endpunkte waren unter Tofacitinib höher (96). Post-hoc-Analysen zeigten zudem eine dosisabhängige Zunahme von VTE sowie eine Risikoerhöhung insbesondere bei Patient:innen mit vorbestehender atherosklerotischer CV Erkrankung, höherem Alter und Raucherstatus (97, 98). Trotz der höheren Evidenzstufe als randomisierte Sicherheitsstudie ist ORAL Surveillance kritisch zu interpretieren, u. a. aufgrund des selektiven Hochrisiko-Designs, fehlender MTX-Monotherapie-Kontrollgruppe, hoher Abbruchraten, regionaler Unterschiede sowie einer offenbar unzureichenden Kontrolle klassischer CV Risikofaktoren in Teilen der Studienpopulation (96). Zudem wurde in einer post hoc-Auswertung der Oral Surveillance Studie gezeigt, dass das MACE-Risiko unter Therapie mit JAKi durch die Behandlung einer Hypercholesterinämie mit Statinen auf das Niveau des Risikos unter TNFi reduziert wurde (102).

Ergänzend zeigten große Register- und Krankenkassendatenanalysen aus der Routineversorgung, darunter das deutsche RABBIT-Register sowie US-amerikanische Claims- und Registerdaten (STAR-RA, COREvitas), in der Gesamtpopulation überwiegend keinen signifikanten Anstieg von MACE oder VTE unter JAKi im Vergleich zu TNFi, wobei die Aussagekraft für klar definierte Hochrisikokollektive begrenzt bleibt (99-101).

In der Gesamtschau zeigt sich für JAK-Inhibitoren bei RA ein patient:innen- und risikokonstellationsabhängiges CV Sicherheitsprofil. Während randomisierte Kurz- bis Mittelfriststudien und Registerdaten aus unselektierten Routinepopulationen kein konsistentes Klassensignal für MACE oder VTE zeigen, weist die randomisierte Sicherheitsstudie ORAL Surveillance in einer gezielt ausgewählten Hochrisikopopulation auf ein relevantes Risiko hin, dessen Übertragbarkeit auf die allgemeine RA-Population begrenzt ist (80, 96). Die verfügbaren Daten sprechen dafür, dass potenzielle MACE-/VTE-Risiken unter JAKi wesentlich durch klassische Risikofaktoren (u. a. höheres Alter, Rauchen, vorbestehende atherosklerotische CV Erkrankung) bestimmt sind. In der EtD-Bewertung wurde das in ORAL Surveillance beobachtete MACE-/VTE-Risikosignal in einer definierten Hochrisikopopulation als zentraler Grund für die Gewichtung klassischer Risikofaktoren (Alter, Rauchen, vorbestehende ASCVD) herangezogen; die Übertragbarkeit auf unselektierte Routinepopulationen bleibt begrenzt.

2.8 Kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Xanthinoxidasehemmern

2.8	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad 0 ⇔	Bei Patient:innen mit Gicht können Xanthinoxidasehemmer auch zur Reduktion CV Ereignisse erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 1-3b	LoE 1: (103-113); LoE 2a: (114); LoE 3b: (115)	
	Konsensstärke: Konsens (Zustimmung 15/20, Enthaltungen 3/20, Gegenstimmen 2/20)	

Evidenzgrundlage: Primär aggregierte RCT-Evidenz: überwiegend neutral für harte CV-Endpunkte; sekundäre Endpunkte/Beobachtungsdaten teils günstig, heterogen; Mortalitätssignale in gemischten Analysen widersprüchlich.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: möglicher Zusatznutzen unsicher; primärer Nutzen bleibt Gicht-Management; Schaden: potenzielle Sicherheitsaspekte/Fehlinterpretation als CV-Indikation.

Begründung des Empfehlungsgrades: 0: fehlender gesicherter Nutzen auf harte Endpunkte; widersprüchliche Signale; Konsens: „kann erwogen werden“ (keine eigenständige CV-Indikation ableitbar).

Limitationen: Heterogene Populationen (mit/ohne CVD); Dosierung/Dauer variabel; Endpunkte uneinheitlich. Zielpopulation/Abgrenzung: Patient:innen mit Gicht; keine Empfehlung für asymptomatische Hyperurikämie als CV-Indikation.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Einbettung in Gicht-Treat-to-Target; Monitoring Nierenfunktion/Interaktionen; klare Dokumentation, dass CV-Nutzen unsicher ist.

Die Evidenz aus randomisierten Studien zeigt keinen konsistenten Unterschied im CV Risiko zwischen Febuxostat und Allopurinol (2, 104). In einer Metaanalyse von 10 RCTs (n = 13 249; mittlere Behandlungsdauer 17 Monate) ergab sich für Febuxostat gegenüber Allopurinol keine signifikante Differenz für MI (RR 0,92; 95 % KI 0,72-1,18), Schlaganfall (RR 1,05; 95 % KI 0,77-1,43), Blutdruck oder MACE (104, 105). Eine weitere Metaanalyse randomisierter Studien (20 RCTs, n = 19 986) fand ebenfalls keinen Hinweis auf eine Erhöhung CV Ereignisse (RR 0,98; 95 % KI 0,83-1,16), CV Mortalität (RR 0,84; 95 % KI 0,49-1,45) oder Gesamtmortalität (RR 0,87; 95 % KI 0,57-1,32) unter Febuxostat (105).

Metaanalysen unter Einbezug heterogener Studiendesigns (RCTs und Beobachtungsdaten) berichten zwar ebenfalls keine Differenz für MACE (OR 1,01; 95 % KI 0,83-1,23), zeigen jedoch ein Signal für eine höhere CV Mortalität unter Febuxostat (OR 1,38; 95 % KI 1,23-1,54), das aufgrund ausgeprägter Heterogenität und methodischer Limitationen zurückhaltend zu interpretieren ist (111).

In den EULAR-Empfehlungen von 2022 wird aus CV Perspektive keine substanzspezifische Präferenz zwischen Febuxostat und Allopurinol abgeleitet; CARES und FAST sowie deren Limitationen werden dort diskutiert (2, 116, 117). Dies ist konsistent mit der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Gicht, die Serumurat-Zielwerte im Rahmen eines Treat-to-Target-Ansatzes darstellt, ohne eine eigenständige Substanzpräferenz bzgl. CV Aspekten abzuleiten.

Ergänzend zeigen Metaanalysen von Xanthinoxidasehemmern im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung keinen signifikanten Effekt auf harte Endpunkte wie MACE oder Mortalität (z. B. MACE: OR 0,71 [0,46-1,09]; Tod: OR 0,89 [0,59-1,33]). Für sekundäre Endpunkte wurden jedoch konsistente Signale beschrieben, darunter ein geringeres Neuauftreten bzw. eine geringere Verschlechterung arterieller Hypertonie (OR 0,54 [0,37-0,80]) sowie niedrigere Raten CV Ereignisse insgesamt (OR 0,66 [0,54-0,80]) und schwerwiegender CV Ereignisse (OR 0,64 [0,51-0,81]). Ein konsistenter Effekt auf die Gesamtmortalität wurde hingegen nicht belegt (z. B. RR 1,04; 95 % KI 0,78-1,39).

Zur Dosierung liegen nur begrenzte Daten vor: Subgruppen- bzw. Metaregressionsanalysen deuten darauf hin, dass Allopurinol in niedriger bzw. Standarddosierung (≤ 300 mg/Tag) mit einer Reduktion CV Ereignisse assoziiert sein könnte, während sich für Dosierungen > 300 mg/Tag kein entsprechender Effekt zeigte; für Febuxostat sind dosisabhängige Unterschiede bislang nicht belegt. Auch hinsichtlich unterschiedlicher Risikokonstellationen ist die Evidenz heterogen: In einzelnen Analysen wurde bei Patient:innen mit vorangegangenen ischämischen Ereignissen ein reduziertes MACE-Risiko unter Xanthinoxidasehemmern beschrieben, während sich bei niedrigem CV Risiko keine signifikante Reduktion zeigte. Aussagen zum Einfluss der Therapiedauer sind aufgrund variabler und meist begrenzter Beobachtungszeiträume (typischerweise ca. 6-40 Monate) nicht belastbar.

Insgesamt zeigt die randomisierte Evidenz keinen gesicherten CV Nutzen von Xanthinoxidasehemmern. Beobachtungsdaten und Analysen sekundärer Endpunkte legen jedoch nahe, dass eine effektive Harnsäuresenkung und niedrigere Serumharnsäurespiegel mit einem günstigeren CV Risikoprofil assoziiert sein können.

Vor diesem Hintergrund wurde im EtD-Prozess festgehalten, dass sich aus der Gesamtevidenz keine eigenständige CV Indikation und keine substanzspezifische Präferenz ableiten lässt; potenzielle CV Effekte wurden als unsicher und kontextabhängig bewertet (2, 103, 105, 111).

3 Einfluss kardiovaskulär wirksamer Medikamente und Lebensstilmodifikationen auf das kardiovaskuläre Risiko bei ERE

3.1 Einfluss von Antihypertensiva auf das kardiovaskuläre Risiko rheumatischer Erkrankungen

3.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad 1. A ↑↑ 2. B ↑	1. Bei Patient:innen mit ERE soll ein regelmäßiges Monitoring des Blutdrucks erfolgen. 2. Der Einsatz blutdrucksenkender Medikamente sollte bei Patient:innen mit ERE nach den gleichen Kriterien wie in der Allgemeinbevölkerung erfolgen.	
Evidenzgrad Level 1b-4	LoE 1b: (118-120); LoE 2b: (121-123); LoE 3b: (124); LoE 4: (125) (126)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (1. Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20; 2. Zustimmung 19/20, Enthaltungen 1/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: ERE-spezifische Endpunktdaten begrenzt; Surrogat-/Strategiestudien + Beobachtungsdaten;

Referenzrahmen Allgemeinbevölkerung: BP-Kontrolle ist populationsübergreifend prognostisch günstig

Nutzen-Schaden-Abwägung: Monitoring: hoher Nutzen, minimaler Schaden; Therapie: erwarteter Nutzen analog Allgemeinbevölkerung, Nebenwirkungen/Interaktionen berücksichtigen.

Begründung des Empfehlungsgrades: A (Monitoring): Good-Practice-Statement (hohe Relevanz, geringe Schäden); B (Therapie): Indirectness/fehlende isolierte ERE-Daten, daher Leitlinien-Adaption „wie Allgemeinbevölkerung“; Konsens: Extrapolation zulässig bei gut belegtem Nutzen im Referenzrahmen und ohne plausiblen Zusatzschaden.

Limitationen: Keine klaren ERE-Sonder-Schwellen/Intervalle; Substanzklasseneffekte in ERE unklar; Komedikation (NSAR/GC) beeinflusst BP.

Zielpopulation/Abgrenzung: Erwachsene mit ERE; Fokus auf konsequente Erkennung und leitliniengerechte Behandlung.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Standardisierte Messmethodik; dokumentierte Intervalle; Interaktionscheck; klare Zuständigkeiten (Rheuma/Hausarzt).

PICO 3.1 untersuchte, inwieweit blutdrucksenkende Medikamente das CV Risiko bei Patient:innen mit ERE im Vergleich zu Patient:innen ohne blutdrucksenkende Therapie beeinflussen. Die Evidenzbasis umfasst 12 Arbeiten (Evidenzlevel 2-4) und ist heterogen; harte Endpunkte werden nur begrenzt adressiert.

In einer randomisierten „treat-to-target“-Strategie zur konsequenten Kontrolle klassischer CV-Risikofaktoren bei RA (inkl. Antihypertensiva nach Bedarf) traten weniger erste CV-Ereignisse auf als unter Standardversorgung; der spezifische Anteil der Blutdrucktherapie ist jedoch nicht isolierbar (118).

Beobachtungsdaten bei RA deuten darauf hin, dass bestimmte Substanzklassen (RAS-Inhibition, Calciumantagonisten) mit einem geringeren MI-Risiko assoziiert sein können; diese Ergebnisse sind potenziell durch Confounding/Indikationsbias limitiert (121) (122).

Kleinere Studien zeigen darüber hinaus günstige Effekte auf Surrogatmarker (z. B. Endothelfunktion, Blutdruckkontrolle) u.a. für Spironolacton bei therapieresistenter Hypertonie bei RA bzw. bei ankylosierender Spondylitis sowie für Nebivolol bei Morbus Behçet; die klinische Relevanz für MACE bleibt unklar (119, 125, 126).

Für SLE liegen Hinweise auf Surrogat-Verbesserungen unter Ramipril vor; für Lupusnephritis sind CV-Endpunktdaten zu ACE-Hemmer / Angiotensin-Rezeptorblocker widersprüchlich und durch Risikounterschiede der Gruppen limitiert (120, 124).

Bei SSc ist der prophylaktische Einsatz von ACE-Hemmern im Kontext der renalen Krise in Metaanalysen mit einem erhöhten Risiko assoziiert; dies spricht für eine besonders sorgfältige Indikationsstellung und engmaschiges Monitoring (123, 127).

Vor dem Hintergrund heterogener, überwiegend indirekter Evidenz zu harten Endpunkten in ERE wurde als EtD-Kriterium die in der Allgemeinbevölkerung eindeutig belegte prognostische Relevanz einer konsequenten Blutdruckkontrolle herangezogen (vgl. ESC/ESH-Leitlinie zur arteriellen Hypertonie sowie Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga bzw. der Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie (128-130); auf dieser Basis wurde eine starke Soll-Empfehlung ausgesprochen und die Indikationsstellung zur antihypertensiven Therapie leitlinienanalog an der Allgemeinbevölkerung ausgerichtet.

3.2 Einfluss von lipidsenkender Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko rheumatischer Erkrankungen

3.2	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad 1. A ↑↑ 2. B ↑	1. Bei Patient:innen mit ERE soll eine regelmäßige Beurteilung des Lipidprofils erfolgen. 2. Eine lipidsenkende Therapie sollte unter Berücksichtigung des erhöhten CV Gesamtrisikos erfolgen.	
Evidenzgrad Level 1b -2b	LoE 1b: (118, 131); LoE 2a (132); LoE 2b: (133-137)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: ERE-Endpunktdaten begrenzt/teils unterpower; IMID-Beobachtungsdaten + Surrogate; Referenzrahmen Allgemeinbevölkerung: LDL-Senkung reduziert Ereignisse (Leitlinien-Adaption) plus ERE-Besonderheiten (Lipid-Paradox).

Nutzen-Schaden-Abwägung: Lipidmonitoring: geringer Schaden, hoher potenzieller Nutzen; Therapie: erwarteter Nutzen, UAW/Interaktionen monitorbar; Fehlklassifikation bei hoher Entzündung vermeiden.

Begründung des Empfehlungsgrades: A (Lipidprofil): Good-Practice-Statement; B (Therapie): Indirectness/residuelles Confounding in ERE, daher risikoadaptiert („CV-Gesamtrisiko“); Konsens: Orientierung an Allgemeinbevölkerung bei zusätzlicher Berücksichtigung des entzündungsbedingt erhöhten Risikos.

Limitationen: Timing der Messung (Entzündung); heterogene Entitäten; wenige harte Endpunkte.

Zielpopulation/Abgrenzung: Erwachsene mit ERE; Therapieintensität abhängig vom Gesamtrisiko.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Messzeitpunkt dokumentieren; Score/Risikokategorie dokumentieren; Adhärenz fördern; Verlaufskontrolle nach Therapieänderungen.

PICO 3.2 untersuchte, in welchem Ausmaß eine lipidsenkende Therapie bei Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen das Risiko für CV Ereignisse im Vergleich zu Patient:innen ohne lipidsenkende Therapie reduziert.

Die Evidenzbasis umfasst 8 Arbeiten. Eine Metaanalyse bei IMIDs zeigt eine Assoziation von Statintherapie mit einer Reduktion von MACE sowie Gesamt-/CV-Mortalität; aufgrund des überwiegend beobachtenden Designs bleibt residuelles Confounding möglich (132).

In einer großen randomisierten Studie bei RA (Atorvastatin 40 mg vs. Placebo) zeigte sich numerisch eine Risikoreduktion von CV Ereignissen, die aufgrund niedriger Ereignisraten statistisch nicht signifikant war; die Richtung des Effekts ist jedoch konsistent mit der allgemeinen LDL-Risikoreduktion (131).

Mehrere Studien adressieren v. a. Surrogatendpunkte (Endothelfunktion, cIMT/Progression, Plaqueparameter) und stützen eine potenziell günstige vaskuläre Wirkung der Statintherapie, erlauben aber keine belastbare Quantifizierung des Effekts auf harte Endpunkte in allen Entitäten (118, 133-135).

Daten aus anderen Erkrankungen sind inkonsistent (z.B. Gicht vs. Riesenzellarteriitis) und überwiegend beobachtend (136, 137).

Da die LDL-Senkung in der Allgemeinbevölkerung in großen randomisierten Studien konsistent CV Ereignisse reduziert und in kardiologischen Leitlinien fest verankert ist (z. B. ESC/EAS-Leitlinie zum Management der Dyslipidämien) (138), wurde trotz begrenzter ERE-Endpunktdaten eine starke Soll-Empfehlung für die regelmäßige Beurteilung des Lipidprofils ausgesprochen; die Entscheidung zur lipidsenkenden Therapie erfolgt risikoadaptiert unter Berücksichtigung des erhöhten CV-Gesamtrisikos

3.3 Einfluss von antithrombotischer Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko bei rheumatischen Erkrankungen

3.3	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad 1. B ↑ 2. A ↑↑	1. Für Patient:innen mit ERE sollte die Anwendung antithrombotischer Therapien zur Reduktion des CV Risikos analog zu den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung erfolgen. 2. Bei APS soll der Einsatz anhand der gültigen S3-Leitlinie erfolgen	
Evidenzgrad Level 1a-4	LoE 1a: (139); LoE 2a: (140-142); LoE 2b: (92, 143); LoE 3b: (144-146); LoE 4b: (147)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (1. Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20; 2. Zustimmung 19/20, Enthaltungen 1/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: ERE allgemein: Zusatznutzen antithrombotischer Therapie über Allgemeinbevölkerung hinaus unklar/heterogen; APS: entitätsspezifischer Referenzrahmen über gültige S3-Leitlinie (Leitlinien-Adaption).

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: thrombotische Ereignisse verhindern; Schaden: Blutungsrisiko zentral, daher individualisieren.

Begründung des Empfehlungsgrades: B (Analogon Allgemeinbevölkerung): fehlende eindeutige ERE-Zusatznutzen-Evidenz; A (APS): Leitlinien-Adaption + höhere klinische Relevanz (Rezidivrisiko).

Limitationen: Heterogene Studien, selten RCTs; unterschiedliche APS/aPL-Profile; Confounding/Indikationsbias.

Zielpopulation/Abgrenzung: ERE-Patient:innen allgemein; APS als definierte Subgruppe nach S3-Leitlinie.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Risikostratifikation Thrombose/Blutung; Interaktionsmanagement; Dokumentation Indikation; INR-Kontrollen bei VKA.

Für APS mit arterieller Thrombose sprechen metaanalytische Daten dafür, dass eine Intensivierung/ Kombination antithrombotischer Strategien (z. B. VKA+SAPT oder DAPT) die Rezidivrate senken kann; die Evidenz ist jedoch durch Heterogenität und teils geringe Ereigniszahlen limitiert (140).

Für SLE zeigt eine retrospektive Kohorte eine niedrigere Inzidenz von CV-Ereignissen unter niedrig dosierter ASS-Prophylaxe; aufgrund des nicht-randomisierten Designs ist Confounding möglich (145).

Für RA zeigen bevölkerungsbasierte Daten und eine Sekundäranalyse keine überzeugende kardioprotektive Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) bei gleichzeitigem Blutungsrisiko (144, 146).

Für Riesenzellarteriitis ist der Nutzen des ASS add-on zu Glukokortikoiden insgesamt unsicher (fehlende RCTs, heterogene Beobachtungsdaten) (139, 141).

Vor dem Hintergrund der limitierten und heterogenen Evidenz zu CV Endpunkten wurden Nutzen und Schaden antithrombotischer Strategien entitätsspezifisch bewertet. Für APS

wurde die dort spezifische Evidenz- und Leitlinienlage als maßgebliche Referenz der EtD-Bewertung herangezogen; für andere Entitäten wurde bei unklarer Nutzenlage das Blutungsrisiko stärker gewichtet.

3.4 Einfluss von Gewichtsreduktion auf das kardiovaskuläre Risiko bei rheumatischen Erkrankungen

3.4	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad A ↑↑	Bei Patient:innen mit ERE soll bei Übergewicht/Adipositas eine Gewichtsreduktion angestrebt werden, auch um das CV Risiko zu senken.	
Evidenzgrad Level 2-4	LoE 2b: (148-150); LoE 3b: (151-153)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 19/20, Enthaltungen 1/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: ERE-Studien heterogen, Surrogatdominanz; Referenzrahmen Allgemeinbevölkerung (Übergewicht/Adipositas als CV Risikofaktor; Nutzen von Gewichtsreduktion) als Leitlinien-Adaption.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: Verbesserung Risikoprofil; möglicher Zusatznutzen auf Aktivität/Funktion; Schaden: gering bei adäquater Umsetzung.

Begründung des Empfehlungsgrades: A: Good-Practice-Statement (hohe Relevanz, geringe Schäden, starke Plausibilität über Referenzrahmen); Konsens bestätigt starke Empfehlung trotz indirekter ERE-Endpunktdaten.

Limitationen: Keine robusten MACE-Endpunkte; Adhärenz/Interventionsheterogenität.

Zielpopulation/Abgrenzung: ERE-Patient:innen mit Übergewicht/Adipositas.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Strukturierte Programme; realistische Ziele; Verlaufskontrolle (Gewicht, Risikofaktoren); interprofessionelle Unterstützung.

PICO 3.4 untersuchte, in welchem Ausmaß eine Gewichtsreduktion das CV Risiko im Vergleich zu keiner relevanten Gewichtsreduktion senkt. Die Evidenzbasis umfasst 6 Arbeiten (Evidenzlevel 2-4) mit überwiegend surrogaten Endpunkten und häufig kombinierten Interventionen (Bewegung/Diät/Gewichtsverlust).

Interventionen mit geringer Gewichtsabnahme zeigten teils keine konsistenten Verbesserungen klassischer CV-Risikofaktoren, während ein deutlicher Gewichtsverlust (>10%) bei adipösen PsA-Patient:innen mit einer Verbesserung des metabolischen Profils und der Krankheitsaktivität assoziiert war (148, 151).

Aufgrund der Heterogenität und indirekten Evidenz wird die Ableitung für harte CV-Endpunkte konservativ bewertet.

Die Evidenzbasis zeigt in ERE überwiegend Effekte auf Risikofaktoren und Aktivitätsparameter; harte CV Endpunkte werden kaum adressiert. In der EtD-Bewertung wurde der erwartete Nutzen über Risikofaktoren und Krankheitsaktivität höher gewichtet als potenzielle Schäden.

3.5 Einfluss von Ernährungsumstellung auf das kardiovaskuläre Risiko bei rheumatischen Erkrankungen

3.5	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad A ↑↑	Bei Patient:innen mit ERE soll eine gesunde Ernährung entsprechend der allgemeinen Empfehlungen angestrebt werden, auch um das CV Risiko zu senken.	
Evidenzgrad Level 2-4	LoE 2b: (149, 150, 154); LoE 3b: (151, 155)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 19/20, Enthaltungen 1/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: ERE-Evidenz limitiert, heterogene Diäten, keine harten Endpunkte; Referenzrahmen Allgemeinbevölkerung (gesunde Ernährung verbessert Risikofaktoren) als Leitlinien-Adaption.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: Risikofaktoren/Metabolik; Schaden: gering, Mangelernährung bei restriktiven Diäten vermeiden.

Begründung des Empfehlungsgrades: A: Good-Practice-Statement (geringe Schäden, plausibler Nutzen, breite Übertragbarkeit über Referenzrahmen).

Limitationen: Surrogatdominanz; Diätdefinition/ Adhärenz variabel.

Zielpopulation/Abgrenzung: Erwachsene mit ERE; keine Empfehlung für spezifische Diätkonzepte.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Praktikable Kernbotschaften; ggf. Ernährungsberatung; Dokumentation Ziele/Adhärenz.

PICO 3.5 untersuchte, in welchem Ausmaß eine Ernährungsumstellung das CV Risiko im Vergleich zu keiner Ernährungsumstellung beeinflusst.

Die Evidenzbasis umfasst 5 Arbeiten (Evidenzlevel 2-4) und zeigt v. a. Effekte auf Lipidparameter und einzelne metabolische Marker; harte Endpunkte fehlen.

Ernährungsinterventionen (z. B. „antiinflammatorische“ Diät, Fasten/plant-based Ernährung) verbesserten in RA metabolische Parameter (u. a. LDL, Triglyceride) teils unabhängig von ausgeprägter Gewichtsreduktion (150, 154).

Für SLE deuten Daten auf eine Assoziation zwischen Diätadhärenz und CV-Risikoprofil hin; die Evidenz ist jedoch überwiegend beobachtend (155).

Die Studienlage in ERE adressiert überwiegend Surrogatmarker (Lipid-/Metabolik-Parameter) bei heterogenen Diätinterventionen. Als Referenzrahmen wurden allgemeine Ernährungsempfehlungen herangezogen; ERE-spezifische Endpunktdaten bleiben begrenzt.

3.6 Einfluss von körperlicher Bewegung auf das kardiovaskuläres Risiko bei rheumatischen Erkrankungen

3.6	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad 1. A ↑↑ 2. 0 ↔	1. Bei Patient:innen mit ERE soll eine regelmäßige körperliche Aktivität mit mindestens 150 Minuten moderatem oder 75 Minuten intensivem Training pro Woche angestrebt werden, auch um das CV Risiko zu senken. 2. Spezielle Trainingsformen (wie z. B. hochintensives Intervalltraining) können bei geeigneten Patient:innen in Betracht gezogen werden.	
Evidenzgrad Level 2-4	LoE 2a: (71); LoE 2b: (148, 153, 156-160) LoE 3b: (152, 161, 162); LoE 4: (163-167)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 19/20, Enthaltungen 1/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: ERE-Interventionsstudien: Nutzen v. a. auf Surrogate (Fitness, Gefäßfunktion); harte Endpunkte selten; Referenzrahmen Allgemeinbevölkerung: Bewegungsempfehlungen (150/75 min) als Adaption.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Basisaktivität: hoher Nutzen, geringe Schäden bei Anpassung; hochintensives Intervalltraining (HIIT): potenziell zusätzlicher Nutzen, aber stärker selektions-/kontextabhängig.

Begründung des Empfehlungsgrades: A (Basisaktivität): Good-Practice-Statement; 0 (HIIT): begrenzte/heterogene Evidenz und notwendige Patient:innenselektion; Konsensprozess bestätigt Trennung „soll“ vs. „kann“.

Limitationen: Heterogene Programme; MACE-Daten fehlen; Hochrisiko-Subgruppen unterrepräsentiert.

Zielpopulation/Abgrenzung: Erwachsene mit ERE; HIIT nur für geeignete Patient:innen.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Individualisierte Trainingsplanung; Sicherheitscheck; ggf. Supervision; Dokumentation unerwünschter Ereignisse/Adhärenz.

PICO 3.6 untersuchte, in welchem Ausmaß regelmäßige körperliche Bewegung das CV Risiko im Vergleich zu keiner regelmäßigen Bewegung senkt.

Die Evidenzbasis umfasst 16 Arbeiten (Evidenzlevel 2-4) und zeigt konsistent günstige Effekte strukturierter Trainingsprogramme auf Surrogatmarker (Fitness/Maximale Sauerstoffaufnahme VO₂max, Körperzusammensetzung, einzelne Risikofaktoren, Endothel-/Gefäßfunktion), jedoch kaum Daten zu MACE/Mortalität.

Interventionsstudien (u. a. moderates Training und HIIT) berichten Verbesserungen der kardiorespiratorischen Fitness und vaskulärer Parameter bei RA, axSpA/PsA sowie SLE ohne klare Hinweise auf nachteilige Effekte auf die Krankheitsaktivität in den untersuchten Settings (153, 159, 160) (162).

Die Ableitung einer Reduktion harter CV-Endpunkte bleibt indirekt und rechtfertigt eine konservative LoE-Bewertung für allgemeine Bewegungsziele.

Die Evidenzbasis zeigt konsistent günstige Effekte strukturierter Trainingsprogramme auf Fitness und vaskuläre Surrogatmarker; Daten zu MACE/Mortalität sind selten. In der

EtD-Bewertung wurde der Nutzen über Risikofaktoren, Funktion und Sicherheitsprofil der untersuchten Programme höher gewichtet als potenzielle Schäden.

4 Diagnostik, Verlaufskontrollen und Risikostratifizierung kardiovaskulärer Manifestationen bei ERE

4.1 Verfahren zur Detektion und Charakterisierung kardialer und vaskulärer Manifestationen

4.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad A ↑↑, B ↑, 0 ⇔	1. Bei Patient:innen mit ERE und Verdacht auf eine kardiale/vaskuläre Beteiligung soll eine Basisdiagnostik mittels gründlicher Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG, transthorakaler Echokardiographie sowie Laboruntersuchungen mit NT-proBNP und Troponin erfolgen. 2. Bei Patient:innen mit ERE und Verdacht auf eine Myokardbeteiligung sollte zunächst eine nicht-invasive Diagnostik mittels kardialer MRT erfolgen. Eine Endomyokardbiopsie sollte in ausgewählten Fällen erfolgen. 3. Bei Patient:innen mit ERE und Verdacht auf Aortitis sollte die weiterführende Diagnostik mittels MR-Angiographie, CT-Angiographie oder 18F-FDG-PET/CT erfolgen. 4. Bei Patient:innen mit ERE und Verdacht auf myokardiale Ischämien sollen Diagnostik und Therapie in Analogie zur Allgemeinbevölkerung erfolgen, wobei das erhöhte CV Risiko berücksichtigt werden muss. 5. Bei Patient:innen mit ERE kann für die Modifikation der Einschätzung der CV Risikokategorie die Koronarkalkmessung mittels CT oder die Plaquedetektion mittels Sonographie der A. carotis oder A. femoralis erwogen werden. 6. Bei Patient:innen mit ERE und Verdacht auf PAH soll die Diagnostik und Therapie anhand der gültigen Leitlinie erfolgen	
Evidenzgrad Level 2-4	LoE 2a: (168-170); LoE 2b: (171, 172); LoE 3a: (56); LoE 3b: (173-179); LoE 4b: (180, 181)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (1.-4., 6: Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20; 5. Zustimmung 19/20, Enthaltungen 1/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: Überwiegend Level 2-4 (Kohorten/Reviews/diagnostische Studien); mehrere Subpfade (Myokarditis, Aortitis, Ischämie, Atherosklerose-Reklassifikation, PAH); Referenzrahmen durch Leitlinien-Adaption (Ischämie analog Allgemeinbevölkerung; PAH nach gültiger Leitlinie).

Nutzen-Schaden-Abwägung: Basisdiagnostik: hoher Nutzen, geringe Risiken; kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)/CTA/PET: Nutzen zur Charakterisierung, aber Ressourcen/Strahlen-/Kontrastaspekte; Biopsie: diagnostischer Referenzstandard, aber invasiv; CAC/Plaque-Sono: potenzieller Zusatznutzen zur Reklassifikation, kontextabhängig.

Begründung des Empfehlungsgrades: A für Basisdiagnostik (Good-Practice-Standard, Patient:innensicherheit); B für selektive weiterführende Diagnostik (Indirektheit/Verfügbarkeit/Invasivität); 0 für CAC/Plaque-Sono (Outcome-Impact begrenzt, kontextabhängig); A für Ischämie/PAH als Leitlinien-Adaption (Referenzrahmen Allgemeinbevölkerung bzw. gültige Leitlinie).

Limitationen: Heterogene Verdachtskonstellationen; wenige Outcome-Studien zu Diagnostikstrategien; Sensitivität unter Immunsuppression kann variieren; Standardisierung der Bildgebung erforderlich.

Zielpopulation/Abgrenzung: ERE-Patient:innen mit klinischem Verdacht auf kardiale/vaskuläre Beteiligung; CAC/Plaque-Sono als Zusatzoption bei therapeutischer Konsequenz, nicht als Screening für alle.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Stufendiagnostik mit klaren Indikationskriterien; standardisierte Protokolle/Befundberichte; interdisziplinäre Pfade (Rheuma-Kardio-Radiologie); Dokumentation Strahlen/Kontrast/Komplikationen.

PICO 4.1 untersuchte diagnostische Verfahren zur Detektion und Charakterisierung kardialer und vaskulärer Manifestationen bei erwachsenen Patient:innen mit ERE.

In der Literatur werden als häufige Manifestationen u. a. Myokarditis, Endo-/Perikarditis, Klappenerkrankungen sowie Störungen des Reizbildungs- und Reizleitungssystems beschrieben. Die initiale Abklärung wird in Studien und Übersichtsarbeiten typischerweise als strukturierte Basisdiagnostik dargestellt, bestehend aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG (ggf. Langzeit EKG) und transthorakaler Echokardiographie zur Beurteilung von Morphologie, systolischer/diastolischer Funktion und valvulären Veränderungen. Kardiale Biomarker (insbesondere NT proBNP (170) und hochsensitives Troponin (171)) werden in der Evidenzbasis als sensitive Marker einer myokardialen Beteiligung genutzt.

Bei Verdacht auf entzündliche Myokardbeteiligung wird die kardiale MRT (CMR) in der Evidenzbasis häufig als nicht-invasiver Goldstandard zur myokardialen Gewebecharakterisierung beschrieben. Die CMR erlaubt neben Darstellung von Anatomie und Funktion sowohl die Darstellung von a) diffusen fibrotischen und/oder entzündlichen Prozessen mittels quantitativer Mappingverfahren, als auch b) den Nachweis von irreversiblen Narben mittels Late Gadolinium Enhancement. (182, 183). Kohorten- und Multizenterstudien berichten entitätsspezifische Prävalenzen und Muster (174-176, 181).

Die Endomyokardbiopsie wird als histologischer Referenzstandard beschrieben; Limitationen ergeben sich durch Invasivität und Sampling Error, weshalb sie in der Literatur überwiegend in ausgewählten Konstellationen mit erwarteter therapeutischer Konsequenz eingesetzt wird. Nuklearmedizinische Verfahren, insbesondere ¹⁸F FDG PET/CT, werden als ergänzende Methode zur Detektion aktiver kardialer Inflammation dargestellt (180).

Zur Detektion entzündlicher Aortenbeteiligung bei Großgefäßvaskulitiden werden CT- und MRT-basierte Verfahren genutzt; die ¹⁸F FDG PET/CT weist in Metaanalysen eine hohe

Sensitivität für aktive Gefäßinflammation auf (168, 169). Duplexsonographie wird insbesondere für axilläre/subklaviale Gefäße berichtet (169). Unter immunsuppressiver Therapie wird eine reduzierte Sensitivität bildgebender Verfahren beschrieben (184).

Atherosklerotische Veränderungen sind bei ERE häufig und prognostisch relevant (178, 185). Die Intima Media Dicke wird in neueren Arbeiten nicht als alleiniger Risikomarker gewertet; zur Risikostratifizierung werden Koronarkalkbestimmung mittels CT (178) sowie Plaque Detektion mittels Gefäßsonographie (v. a. A. carotis) beschrieben (172, 173).

4.2 Kardiale und großgefäßbezogene Manifestationen rheumatischer Erkrankungen: Risiko und Verlaufskontrollen

4.2	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad B ↑, 0 ↔	1. Bei Patient:innen mit ERE und nachgewiesener kardialer Beteiligung sollte eine regelmäßige Überwachung kardialer Komplikationen durch Basisdiagnostik (Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG, NT-proBNP, Troponin) sowie ggf. weiterführende Diagnostik (CMR, 24-h-Holter) erfolgen. 2. Bei Patient:innen mit ERE und nachgewiesener Aortitis sollten regelmäßige bildgebende Verlaufskontrollen erfolgen. 3. Spezifische Marker für eine myokardiale Beteiligung wie NT-proBNP, Troponin und Late Gadolinium Enhancement in der CMR können die Risikoabschätzung verbessern.	
Evidenzgrad Level 2-5	LoE 2a: (186); LoE 2b: (187-190); LoE 3b: (191-195); LoE 4b: (196)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (1.-2.: Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20; 3. Zustimmung 16/20, Enthaltungen 4/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: Prognoseassoziationen entitätsspezifisch; Intervall-Evidenz begrenzt; Marker (NT-proBNP/ Troponin/LGE) als ergänzende Risikoprädiktoren, aber nicht endpunktgeprüfte Monitoringstrategie.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: Progress/Komplikationen früher erkennen; Schaden: Ressourcen/Belastung, potenziell Überdiagnostik; daher risikoadaptierte Frequenz.

Begründung des Empfehlungsgrades: B: plausibler Nutzen bei fehlenden Intervall-RCTs; 0 für Marker-Aussage: Zusatznutzen kontextabhängig, Schwellen/Handlungsfolgen nicht standardisiert.

Limitationen: Heterogene Entitäten/Manifestationen; fehlende Daten zu optimalen Intervallen und Outcome-Impact.

Zielpopulation/Abgrenzung: ERE mit nachgewiesener kardialer Beteiligung bzw. Aortitis; keine Screeningempfehlung.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Standardisierte Verlaufsparemeter; gleiche Modalität/Standardbedingungen; definierte Eskalations-Trigger; interdisziplinäre Koordination.

In PICO 4.2 wurde untersucht, ob kardiale und vaskuläre Manifestationen bei Patient:innen mit rheumatischen Erkrankungen mit einer erhöhten Inzidenz schwerer CV Ereignisse und/oder einer erhöhten Gesamtmortalität einhergehen und eine strukturierte Verlaufskontrollen begründen. Kardiale und vaskuläre Manifestationen treten bei

verschiedenen rheumatischen Erkrankungen gehäuft auf und umfassen entzündliche, strukturelle und funktionelle Veränderungen des assoziierte Kardiomyopathien Herzens und/oder der großen Arterien, insb. der thorakalen Aorta. Die Evidenz zur Prognoserelevanz (MACE und Gesamtmortalität) ist entitäts- und manifestationsspezifisch und erlaubt häufig keine Ableitung standardisierter Intervalle oder Modalitäten der Verlaufskontrolle.

4.2.1 Rheumatoide Arthritis

Bei Patient:innen mit RA, der ERE mit der bislang umfassendsten Evidenz zu CV Manifestationen, treten CV Veränderungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gehäuft auf; sie können Perikard, Myokard, Herzklappen und das Erregungsleitungssystem betreffen und schließen eine beschleunigte Atherosklerose mit epikardialer KHK ein (197).

Perikarditiden werden je nach Untersuchungsmethode (echokardiographisch oder postmortal) bei 30-50 % der Patient:innen beschrieben (198, 199), sind klinisch jedoch deutlich seltener (<10 %) und symptomatisch bei weniger als 1 % der Patient:innen (200, 201). Sie treten häufiger bei Männern mit destruktiver, nodulärer RA und weiteren extraartikulären Manifestationen auf (201). Die Prognose von RA-Patient:innen mit klinischen Perikarditiden ist insbesondere im ersten Jahr nach Diagnosestellung ungünstiger; Alter und kardialer Status gelten als die wichtigsten Prädiktoren für das Überleben (202). Ob Perikarditiden die Mortalität unabhängig erhöhen, ist insgesamt unklar, abgesehen von seltenen Verläufen wie der konstriktiven oder rasch progredienten effusiven Perikarditis, die mit hoher Morbidität und Mortalität einhergehen.

RA-assoziierte Kardiomyopathien können postmortal histologisch als unspezifische fokale, diffuse nekrotisierende oder granulomatöse Myokarditis nachgewiesen werden (3-30 %) (198). Klinisch tritt bei RA-Patient:innen eine Herzinsuffizienz, insbesondere mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung, und häufiger als eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), welche bei RA ebenfalls vermehrt auftritt (203, 204).

Herzklappenerkrankungen stellen eine häufige kardiale Anomalie bei Patient:innen mit RA dar und traten in kleineren Fall-Kontroll-Studien signifikant häufiger auf als in den jeweiligen Kontrollgruppen. Die Mitralklappeninsuffizienz zeigte mit einer Prävalenz von 23-80 % (vs. 9-37 % in den Kontrollgruppen) die höchste Häufigkeit, gefolgt von der Aortenklappeninsuffizienz mit 7-33 % (vs. 6-23 % in den Kontrollgruppen), der Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie sehr selten Klappenstenosen (205, 206). Die häufigsten morphologischen Klappenveränderungen beinhalten Verdickungen (53 %) und Noduli (32 %), überwiegend solitär und klein (4-12 mm) (207).

Hinsichtlich Erregungsleitungsstörungen deuten Daten aus einer multizentrischen Kohortenstudie auf einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des inflammatorischen Substrats, gemessen am C-reaktiven Protein, und dem Auftreten verlängerter QTc-Intervalle als arrhythmogenes Substrat bei Patient:innen mit RA hin; darüber hinaus wurden höheres

Lebensalter und weibliches Geschlecht als unabhängige Prädiktoren identifiziert, die ebenfalls mit einer QTc-Verlängerung assoziiert sind (194).

Hinweise bestehen zudem für einen Zusammenhang zwischen CRP und QTc Verlängerung; Vorhofflimmern ist im Registervergleich häufiger (IRR ca. 1,41) (194, 208, 209).

In longitudinalen Beobachtungsstudien war die Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patient:innen mit RA gegenüber der Allgemeinbevölkerung um etwa 40 % erhöht (IRR 1,41), mit konsistenten Ergebnissen in unabhängigen Kohorten (208, 209).

Während für die genannten kardialen Manifestationen bei Patient:innen mit RA bislang nur begrenzte Evidenz für eine Assoziation mit MACE und Mortalität vorliegt, ist die Evidenz für eine akzelerierte Atherosklerose und koronare Herzkrankheit (KHK) deutlich konsistenter. Angiographische Studien zeigen, dass etwa 75 % der RA-Patient:innen im Alter von 65 Jahren eine KHK aufweisen (210) und ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für einen MI im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben. Zusätzlich wurden eine beeinträchtigte koronare Mikrozirkulation (INOCA) sowie eine erhöhte Aortensteifigkeit als weitere relevante vaskuläre Befunde bei RA beschrieben (210).

4.2.2 Systemische Sklerose

Die kardiale Beteiligung bei SSc ist prognostisch besonders relevant. Systematische Reviews und Kohortenstudien zeigen eine Assoziation zu Myokardfibrose, diastolischer Dysfunktion sowie ventrikulären Rhythmusstörungen mit erhöhter Mortalität und plötzlichem Herztod (186, 195). Biomarker wie NT-proBNP, Troponin sowie CMR-Parameter, insbesondere diffuse Fibrose und Late Gadolinium Enhancement, sind mit einem erhöhten Risiko für CV Ereignisse assoziiert (191). Auch echokardiographisch nachgewiesene diastolische Dysfunktion ist mit erhöhter Mortalität verbunden (192). Pulmonal-arterielle Hypertonie ist bei SSc in der systematischen Literatur konsistent mit einer erhöhten Mortalität assoziiert; die Heterogenität der eingeschlossenen Studien erlaubt jedoch keine Ableitung gepoolter Effektgrößen (OR/IR) (186, 195).

4.2.3 Idiopathische inflammatorische Myopathien

Bei Patient:innen mit Dermatomyositis und Polymyositis besteht ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz, Arrhythmien und MACE. Nationale Inzptionskohorten zeigen insbesondere im ersten Jahr nach Diagnosestellung eine deutlich erhöhte Inzidenz CV Ereignisse sowie eine erhöhte Mortalität bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz (190). Pulmonale Hypertonie, bestimmte Autoantikörper (z.B. AMA-M2) sowie erhöhte Entzündungsmarker sind mit kardialer Beteiligung assoziiert (196).

4.2.4 Vaskulitiden

Für AAV zeigen populationsbasierte Kohortenstudien ein deutlich erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Myokarditis und Gesamtmortalität im ersten Jahr nach Diagnosestellung (189). Für die Verlaufskontrolle von Patient:innen nach

Riesenzellarteriitis ist neben dem gegenüber der Allgemeinbevölkerung gering-moderat erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall auch ein relevant erhöhtes Risiko für aortale Spätkomplikationen (Aneurysma, Dissektion und -ruptur insb. der thorakalen Aorta) zu berücksichtigen (211, 212). Die Inzidenz aortaler Komplikationen steigt etwa 5 Jahre nach Diagnose an (213), insbesondere bei bildgebendem Nachweis einer Beteiligung extrakranialer Arterien (Aorta) bei Diagnosestellung und bei Patient:innen mit persistenter Inflammation unter Therapie. Aortale Akutereignisse (Dissektion, Ruptur) bedingen ein erhöhtes Sterberisiko der Betroffenen.

4.2.5 Weitere rheumatische Erkrankungen

Für PsA, SpA, pSS und Mischkollagenosen ist die Evidenzlage heterogen und überwiegend beobachtend (214).

Zusammenfassend wurden die verfügbaren Daten als Hinweis bewertet, dass nachgewiesene kardiale Beteiligung in mehreren Entitäten mit ungünstigerer Prognose assoziiert ist; Ausmaß und Relevanz variieren entitätsspezifisch. Die Rolle strukturierter Verlaufskontrollen wurde daher im EtD-Prozess als plausibles Managementelement gewichtet, bei insgesamt begrenzter Evidenz zu optimalen Intervallen.

4.3 Kardiovaskuläre Risikostratifizierung bei rheumatischer Erkrankungen

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu
Empfehlungsgrad B ↑, 0 ↔	1. Bei Patient:innen mit ERE sollte die CV Risikoabschätzung alle fünf Jahre erfolgen, bei Hochrisikopatient:innen jährlich. 2. Bei Patient:innen mit ERE können zur Verbesserung der Risikoabschätzung spezifische Multiplikatoren von Risikovorhersage-Tools (z. B. 1,5 bei RA) angewendet und ergänzende diagnostische Verfahren wie Carotis-Sonographie oder spezialisierte Tools (wie z. B. QRISK3, aGAPSS-CVD) eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 2-4	LoE 2a: (215); LoE 2b: (2, 216-219); LoE 3b: (173, 220-231); LoE 4: (232)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20)	

Evidenzgrundlage: Validierungsstudien heterogen; generische Scores unterschätzen häufig; Modifikatoren/Tools/Bildgebung teils surrogatbasiert; Intervall „5-jährlich/jährlich bei Hochrisiko“ überwiegend pragmatisch/konsensgestützt.

Nutzen-Schaden-Abwägung: Nutzen: strukturierte Präventionssteuerung; mögliche Reklassifikation; Schaden: Fehlklassifikation/Überdiagnostik, Ressourcen bei Bildgebung.

Begründung des Empfehlungsgrades: B für regelmäßige Risikoabschätzung (Plausibilität, Konsens, hoher klinischer Nutzen); 0 für Modifikatoren/zusätzliche Diagnostik (heterogene Validierung, kontextabhängiger Zusatznutzen); Konsens: Underestimation als Statement in Hintergrundtext, nicht als Empfehlung.

Limitationen: Kalibration/Diskrimination entitätsspezifisch begrenzt; externe Validierung unvollständig; Endpunkte/Definitionen uneinheitlich.

Zielpopulation/Abgrenzung: Erwachsene mit ERE; Hochrisiko enger überwachen; ergänzende Tools/Bildgebung nur bei klarer Konsequenz.

Umsetzbarkeit/Qualität der Umsetzung: Score-Berechnung standardisieren; Verantwortlichkeiten definieren; Trigger bei klinischen Änderungen; standardisierte Bildgebung falls eingesetzt.

Bei PICO 4.3 wurde die prognostische Performance etablierter und krankheitsspezifischer Risikovorhersage-Tools zur Abschätzung des CV Risikos bei Patient:innen mit rheumatischen Erkrankungen bewertet. Die SLR zu PICO 4.3 umfasste 10 Publikationen (inkl. 1 systematischer Übersichtsarbeit) und adressierte u.a. RA, SLE, APS, axSpA, SSc und Gicht.

Übergreifend zeigen die verfügbaren Daten, dass generische Scores (z. B. SCORE/SCORE2, Framingham-basierte Scores, ASCVD/PCE, QRISK) das Risiko bei ausgewählten ERE häufig unterschätzen; Modifikationen (Multiplikatoren, Krankheitsvariablen) verbessern die Sensitivität teils, bleiben aber insgesamt heterogen (215).

4.3.1 Arthritiden

Bei der RA sprechen Daten dafür, dass SCORE/SCORE2 und die anderen Scores die Patient:innen häufig nicht adäquat „hochstufen“ und dass vaskuläre Bildgebung (v.a. Carotis-Sonographie/Plaque) zur Risikoreklassifikation beitragen kann (216). In einer RA-Kohorte klassifizierte SCORE2 mehr Patient:innen in höhere Risikokategorien als der alte SCORE; zugleich blieb die Diskrimination insgesamt begrenzt (surrogatbasiert über subklinische Atherosklerose) (226).

Auch bei axSpA zeigen Untersuchungen eine relevante Reklassifikation durch Carotis-Ultraschall und eine Unterschätzung durch klinische Scores (173). Eine weitere Studie berichtete eine eingeschränkte Performance etablierter Scores gegenüber Vergleichspopulationen (223). Für PsA ist die Evidenz in der SLR insgesamt deutlich geringer und überwiegend beobachtend; die systematische Übersichtsarbeit weist aber ebenfalls auf eine Untererfassung des Risikos durch generische Tools hin (215).

Bei Gicht zeigte sich eine nur geringe bis moderate Genauigkeit von SCORE/FHS-basierten Tools zur Detektion von Hochrisiko (hier: Carotis-Plaques) - mit dem Hinweis, dass Prävention/Risikomanagement bereits bei Erstvorstellung relevant ist (225).

4.3.2 Kollagenosen

In SLE-Kohorten wurden mehrere generische und SLE-spezifische Scores parallel untersucht (u.a. FRS, QRISK2/3, SCORE, ACC/AHA sowie SLE-spezifische Tools); insgesamt ist die Identifikation von „Hochrisiko“ durch Scores allein unzuverlässig, während Gefäßultraschall Patient*innen in höhere Risikokategorien reklassifizieren kann (217). Für SCORE2 vs. SCORE in SLE liegen ebenfalls Vergleichsdaten vor (224). Handgesuchte Evidenz ergänzt, dass mehrere Scores (inkl. QRISK2/3, FRS u. a.) in einer SLE-Kohorte mit Atherosklerose-Progression bzw. CV-Risikoparametern assoziiert wurden, jedoch ohne „perfektes“ Tool (218).

Für SSc liegen Daten zur Häufung CV-Ereignisse und zur limitierten Abbildung durch klassische Faktoren vor, allerdings ist die Validierung von Scores insgesamt deutlich weniger robust als

z. B. bei RA/SLE (222). Für pSS/MCTD/Myositis bleibt die Datenlage zur Score-Validität insgesamt begrenzt, weshalb in der Literatur häufig generische Tools in Kombination mit ergänzenden Risikomodifikatoren oder Bildgebung beschrieben werden.

Für APS existieren APS-spezifische Risikoscores (z. B. GAPSS-Derivate) (233). In einer Analyse einer prospektiven Kohorte wurden verschiedene Scores systematisch verglichen (234). Zusätzlich liegen Daten zur prädiktiven Bedeutung des aGAPSS im APS-Kontext vor (232).

4.3.3 Vaskulitiden

Es wurde ein Vaskulitis-spezifisches 5-Jahres-Risikomodell (EUVAS/WGET-Daten) entwickelt und extern validiert, das besser performte als generische Tools (u. a. im Vergleich zu Framingham/QRISK-Ansätzen) (228).

Zusammenfassend zeigen die eingeschlossenen Arbeiten, dass generische Risikoscores das CV Risiko in mehreren ERE-Entitäten häufig unterschätzen und dass das Risiko dynamisch durch Krankheitsaktivität, Organschaden, Therapieexposition und Komorbiditäten beeinflusst wird. In der EtD-Bewertung wurde daher die wiederholte Risikoeinschätzung als relevantes Element gewichtet; die Evidenzbasis zu optimalen Intervallen ist jedoch begrenzt und beruht überwiegend auf indirekten Daten und Konsensanteilen. Zur Verbesserung der Risikostratifizierung wurden in der Literatur Multiplikatoren (z. B. bei RA/PsA) sowie ergänzende Verfahren wie Plaque-Detektion mittels Carotis-Sonographie und einzelne entitätsspezifische Tools (z. B. QRISK3, aGAPSS-Varianten) beschrieben; der Zusatznutzen ist kontextabhängig und nicht in allen Entitäten gleich robust validiert. Die EULAR-Empfehlungen von 2015/2016 und 2022 werden in diesem Zusammenhang als Referenzrahmen dargestellt, in denen eine risikoadaptierte, wiederholte Bewertung des CV Risikos bei ERE diskutiert wird.

5 Wichtige Forschungsfragen

Trotz erheblicher Fortschritte in der CV Prävention bei ERE bestehen zahlreiche Evidenzlücken. Für zukünftige Forschung erscheinen insbesondere folgende Fragen relevant:

Krankheits- und endpunktspezifische Risikoprofile

Wie groß ist das absolute und relative Risiko (MACE, CV-Mortalität, MI, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Klappenerkrankungen, Myokarditis/Perikarditis, pAVK, PAH, VTE) je ERE-Entität (RA, PsA, axSpA/nr-axSpA, SLE, SSc, pSS, IIM, Vaskulitiden, PMR/GCA, Gicht, APS), unter modernen Therapiestrategien (Treat-to-Target)?

Welche CV “Hochrisiko-Phänotypen” (z. B. frühe Ereignisse, Rezidive, HFpEF, Leitungsstörungen, VTE) existieren innerhalb einzelner ERE, und wodurch sind sie gekennzeichnet (klinisch, immunologisch, bildgebend)?

Zeitliche Dynamik: Ist das Risiko im 1. Jahr nach Diagnose, während Flares oder bei kumulativer Entzündung besonders hoch und unterscheidet sich dieses Muster zwischen Entitäten?

Unabhängigkeit von traditionellen Risikofaktoren: In welchem Ausmaß ist das erhöhte Risiko unabhängig von klassischen Faktoren, und wie stark ist der Anteil von Inflammation/Organschaden/Therapieexposition?

Risikoprädiktion: Scores, Kalibration, dynamische Modelle

Validierung generischer Scores (z. B. SCORE2, QRISK, Framingham/ASCVD) in großen, prospektiven ERE-Kohorten: Wie gut sind Diskrimination und Kalibration je Entität und je Outcome?

Adjustments/Multiplikatoren vs. neue Modelle: Welche Anpassung (Multiplikationsfaktor, Ergänzung um Krankheitsvariablen, "disease-specific equation") liefert den größten Zugewinn und für welche Populationen (Alter, Geschlecht, Dauer, Aktivität, Komorbiditäten)?

Lebenszeit-Risiko und "dynamische" Risikomodelle: Können Modelle entwickelt werden, die zeitabhängige Faktoren (kumulative Aktivität, Remissionsdauer, GC-Dosis, DMARD-Wechsel, Lipid-Paradox) abbilden und die Re-Evaluation steuern?

Impact-Analysen: Führt die Nutzung verbesserter Scores im Alltag tatsächlich zu mehr evidenzbasierter Prävention und weniger Ereignissen, oder nur zu mehr Diagnostik/Medikation?

Subklinische Atherosklerose und Bildgebung: Zusatznutzen, Schwellenwerte, Kosten-Effektivität

Additiver Wert von Gefäßbildgebung (Carotis/Femoralis-Plaque, Koronarkalk-CT, ggf. CT-Koronarangiographie): In welchen (Sub-)Populationen verbessert Bildgebung die Risikoklassifikation über Scores hinaus?

Welche Bildgebungsstrategie ist "optimal"? (welches Verfahren, ab welchem Alter/Score-Risiko, welche Intervalle, welche therapeutischen Konsequenzen).

Kosten-Effektivität & Ressourcensteuerung: Ist ein bildgebungs-basiertes Vorgehen (z. B. Carotis-US oder Koronar-CT) kosteneffektiv im Vergleich zu intensiver Risikofaktorthherapie ohne Bildgebung?

Krankheitsaktivität, kumulative Inflammation und Treat-to-Target

Langfristiger Effekt früher, konsequenter Krankheitskontrolle: In welchem Ausmaß reduziert eine frühe Treat-to-Target-Strategie (schnelle Remissionsinduktion, niedrige kumulative Aktivität) die Inzidenz von MACE/CV-Mortalität im Vergleich zu verzögerten/ weniger stringenten Strategien?

Residualaktivität unter stabiler DMARD-Therapie: Wie stark erhöht "Residual disease activity" das CV-Risiko, und gibt es Schwellenwerte/Zeiträume, die klinisch relevant sind?

Entzündung vs. spezifische vaskuläre Wirkmechanismen: In welchem Umfang sind "kardioprotektive" Effekte einzelner DMARD-Klassen (z. B. MTX, TNFi, Abatacept, IL-6-Inhibition, HCQ) rein über Inflammationskontrolle erklärbar und was sind spezifische Mechanismen?

Therapieeffekte & Sicherheit: DMARDs, JAK-Inhibitoren, NSAR, Glukokortikoide

Vergleichende Wirksamkeit/Sicherheit der antirheumatischen Strategien auf harte CV-Endpunkte: Welche Mechanismen/Targets (TNF, IL-6, CTLA-4, B-Zell-Depletion, JAK, TYK2, neue bDMARDs) sind in Real-World-Daten und idealerweise kontrollierten Designs mit MACE/Herzinsuffizienz/VTE assoziiert?

JAK-Inhibitoren: Risikostratifizierung & Subgruppen: In welchen Subgruppen (z.B. bestehende ASCVD, Alter, Rauchen, Diabetes, CKD) ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis akzeptabel? Welche Marker/Algorithmen identifizieren HochrisikoPatient:innen am zuverlässigsten (klinisch + Biomarker + Bildgebung)? Ist das in Oral Surveillance beobachtete erhöhte MACE-Risiko unter Tofacitinib auf die anderen JAKi und auf andere Erkrankungen als RA extrapolierbar?

NSAR: Substanz-, Dosis-, Dauer- und Strategiedebatte (kontinuierlich vs. intermittierend):

Wie beeinflussen unterschiedliche NSAR-Strategien (insb. bei AS/axSpA) das CVD und renale Risiko? Wie sind die wechselseitigen Auswirkungen mit ASS/Antikoagulation, Hypertonie und CKD?

Glukokortikoide: Schwellendosis & kumulative Exposition: Welche kumulative Dosis/“Dosis-Zeit-Profil” sind langfristig noch vertretbar (v. a. in modernen Treat-to-Target-Pfaden), und wie gut funktionieren GC-sparende Strategien in Bezug auf harte CV-Endpunkte?

Langfristige Sicherheit neuer Therapieklassen: Welche Effekte zeigen Register/RCTs in Hochrisikokollektiven über längere Nachbeobachtung (MACE, Herzinsuffizienz, VTE, Arrhythmien)?

Klassische Risikofaktoren: Zielwerte, Intensität, Timing

Sollten Blutdruck- und Lipid-Zielwerte bei ERE anders sein als in der Allgemeinbevölkerung (z. B. frühere/intensivere Therapie aufgrund höherer Grundgefährdung)?

Lipidsenkung in ERE: “Welche LDL-Ziele sind optimal?”

Brauchen wir entitätsspezifische LDL-Zielwerte?

Sind ERE-spezifische Strategien (z. B. frühes intensives LDL-Senken) klinisch überlegen (MACE) oder reicht ESC/EULAR-Analogon?

Medikamentenklassen bei klassischen Risikofaktoren: Gibt es in ERE Subgruppen, die von bestimmten Antihypertensiva/Lipidtherapien stärker profitieren (oder Risiken haben) oder gilt vollständig “wie Allgemeinbevölkerung”?

Biomarker, Lipid-Subpartikel und Omics-basierte Risikoprädiktion

Zusatznutzen zirkulierender Biomarker (z. B. hsCRP/IL-6, Troponin, NT-proBNP, Lp(a), Lipid-Subpartikel, miRNA/Proteomik):

Welche Marker verbessern die Risikoprädiktion über Scores hinaus?

Eignen sie sich, Präventionsstrategien zu steuern (Therapieintensivierung, Bildgebung, Verlaufskontrolle)?

Krankheitsspezifische Biomarker-Profile: Gibt es entitätsspezifische Biomarker-Signaturen für MI/Stroke vs. Herzinsuffizienz vs. Arrhythmien vs. VTE?

Venöse Thromboembolien und antithrombotische Strategien

VTE-Risiko in IJD/ERE: Ist die Prävalenz in bestimmten Entitäten (und Therapien) erhöht, welche Mechanismen liegen zugrunde (Inflammation, Endothel, Immobilität, Therapie, aPL/APS-Overlap)?

Rolle antithrombotischer Medikamente (z. B. ASS/LMWH in SLE/APS, antithrombotische Primärprävention in ausgewählten ERE):

Bei wem überwiegt der Nutzen gegenüber Blutungsrisiko?

Wie integriert man diese Strategien in ein gesamtes CV-Risikomanagement?

Kardiale Beteiligung jenseits Atherosklerose: Screening und Monitoring

SpA-assoziierte kardiale Anomalien: Wie hoch ist die Prävalenz von Aortenklappenerkrankungen und Leitungsstörungen (inkl. AV-Block) bei SpA-Spektrum, und wie beeinflusst dies das Gesamtrisiko (inkl. plötzlicher Herztod/Schrittmacherpflicht)?

Myokarditis/Fibrose-Phänotypen (z. B. SSc, IIM, SLE):

Welche Rolle haben CMR Marker(Late Gadolinium Enhancement /Mapping), sowie Troponin/NT-proBNP für Prognose und Monitoring?

Welche Screening-Algorithmen sind effektiv (wer, wann, wie oft)?

Optimale Monitoring-Intervalle (Blutdruck, Lipide, Glukose, Gewicht, Raucherstatus; plus ggf. Echo/CMR/Holter in Subgruppen): Welche Intervalle verhindern Ereignisse, ohne Ressourcen zu überlasten?

Lebensstilinterventionen & Verhaltensmedizin: Wirksamkeit auf harte Endpunkte

Strukturierte Lebensstilprogramme (Gewichtsreduktion, Bewegung inkl. HIIT, Ernährung, Rauchstopp): Welche Programme reduzieren harte Endpunkte (MACE, CV-Mortalität) - nicht nur Surrogatmarker?

Wie groß ist der Zusatznutzen über verbesserte Risikofaktoren hinaus (z. B. über Entzündung/Remission/Adhärenz)?

Welche Interventionen sind am effektivsten für nachhaltige Lebensstiländerungen und Patientenedukation in IJD/ERE (nurse-geleitet, digital, gruppenbasiert, hybride Modelle)?

Implementierung, Versorgungsmodelle, Health Economics

Welche Versorgungsmodelle sind am effektivsten, um CV-Prävention in der Routine umzusetzen (Kardio-Rheuma-Sprechstunde, nurse-led Programme, digitale Rechner/Entscheidungshilfen, automatisierte Erinnerungen, Register-gestützte Versorgung)?

Implementierungsforschung: Welche Implementierungsstrategien erhöhen Awareness, Mess-/Therapieraten (BP/Lipide/Rauchen) und senken Ereignisse messbar?

Gesundheitsökonomie: Welche Interventionen (Bildgebung, Biomarker, intensive Risikofaktorprogramme, intensivisierte antiinflammatorische Therapie) sind kosteneffektiv gemessen an verhüteten fatalen und nicht-fatalen CV-Ereignissen?

Patient:innenzentrierte Outcomes & Shared Decision-Making

Integration patient:innenrelevanter Endpunkte (Lebensqualität, Funktion, Fatigue, Behandlungslast, Präferenzsensitivität) in CV-Präventionspfade: Was sind "akzeptable" Strategien aus Patientensicht?

Shared Decision-Making & Adhärenz: Welche Formen von SDM/Decision Aids verbessern langfristige Adhärenz (Statine/Antihypertensiva, Lebensstil, DMARD-Strategien) und klinische Outcomes?

6Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bezeichnung
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitiden
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
aPL	Antiphospholipidantikörper
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
axSpA	axiale Spondyloarthritis
bDMARD	biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie (engl. biological disease-modifying antirheumatic drugs)
cfPWV	carotid-femorale Pulswellengeschwindigkeit (engl. carotid-femoral pulse wave velocity);
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein

Abkürzung	Bezeichnung
csDMARD	konventionell-synthetische krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie (engl. biological disease-modifying antirheumatic drugs)
CT	Computertomographie
CVD	kardiovaskuläre Erkrankung(en) (engl. cardiovascular disease)
DMARD	krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie
EKG	Elektrokardiogramm
ERE	entzündlich-rheumatische Erkrankungen
ESSDAI	EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index
EtD	Evidence-to-Decision
FDG	Fluordesoxyglukose
GC	Glukokortikoide (entsprechend der international gebräuchlichen Abkürzung für engl. glucocorticoids)
HCQ	Hydroxychloroquin
HF	Herzinsuffizienz (engl. heart failure)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HIIT	High-Intensity Interval Training
HR	Hazard Ratio
IIM	idiopathische inflammatorische Myopathien
JAKi	Januskinase-Inhibitor
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LoE	Level of Evidence
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events

Abkürzung	Bezeichnung
MI	Myokardinfarkt
MTX	Methotrexat
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain-natriuretisches Peptid
OR	Odds Ratio
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMR	Polymyalgia rheumatica
PsA	Psoriasis-Arthritis
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
pSS	primäres Sjögren-Syndrom
RA	rheumatoide Arthritis
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trials)
RR	relatives Risiko
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
SCORE2	aktualisierte Version des SCORE-Risikoscores
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SLR	systematische Literaturrecherche
SpA	Spondyloarthritis
SSc	systemische Sklerose (engl. systemic sclerosis)
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFi	Tumornekrosefaktor-(TNF-)Inhibitor

Abkürzung	Bezeichnung
VTE	venöse Thromboembolie

7 Literaturverzeichnis

1. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.
2. 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.
3. Bello N, Meyers KJ, Workman J, Hartley L, McMahon M. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic literature review and meta-analysis. *Lupus*. 2023;32(3):325-41.
4. Chen Y, Fu L, Pu S, Xue Y. Systemic lupus erythematosus increases risk of incident atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(10):1097-106.
5. Chuang KW, Chang HC. Risk of ischaemic heart diseases and stroke in behcet disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(8):e13778.
6. Cox P, Gupta S, Zhao SS, Hughes DM. The incidence and prevalence of cardiovascular diseases in gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2021;41(7):1209-19.
7. Guo Y, Zhou F, Xu H. Gout and risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(2):344-53.
8. 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.
9. Houben E, Penne EL, Voskuyl AE, van der Heijden JW, Otten RHJ, Boers M, et al. Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):555-62.
10. Hussain K, Gauto-Mariotti E, Cattoni HM, Arif AW, Richardson C, Manadan A, et al. A Meta-analysis and Systematic Review of Valvular Heart Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Its Association With Antiphospholipid Antibodies. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e525-e32.
11. Kim JH, Choi IA. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with spondyloarthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(4):477-86.
12. Li H, Tong Q, Guo L, Yu S, Li Y, Cao Q, et al. Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2018;356(5):451-63.
13. Liu W, Ma W, Liu H, Li C, Zhang Y, Liu J, et al. Stroke risk in arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248564.
14. Lu X, Wang Y, Zhang J, Pu D, Hu N, Luo J, et al. Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: A systematic review and Meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;94:107466.
15. Lv TT, Wang P, Guan SY, Li HM, Li XM, Wang B, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2018;187(3):723-30.
16. Ma Y, Pan Z, Fan D, Xu S, Pan F. The increased risk of atrial fibrillation in inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Immunol Invest*. 2022;51(4):1095-107.
17. Morovatdar N, Watts GF, Bondarsahebi Y, Goldani F, Rahmanipour E, Rezaee R, et al. Ankylosing Spondylitis and Risk of Cardiac Arrhythmia and Conduction Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(5):e150521193326.
18. Partington R, Helliwell T, Muller S, Abdul Sultan A, Mallen C. Comorbidities in polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):258.
19. Restivo V, Candiloro S, Daidone M, Norrito R, Cataldi M, Minutolo G, et al. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular risk in rheumatological disease: Symptomatic and non-symptomatic events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2022;21(1):102925.

20. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Dejhsansathit S, Cheungpasitporn W. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies-Associated Vasculitides and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurol India*. 2022;70(5):1868-73.
21. Vrancianu CA, Gheorghiu AM, Popa DE, Chan JSK, Satti DI, Lee YHA, et al. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Patients with Systemic Sclerosis-A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21).
22. Wang X, Hou Y, Wang X, Li Z, Wang X, Li H, et al. Relationship between serum uric acid levels and different types of atrial fibrillation: An updated meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(10):2756-65.
23. Xiong A, Hu Z, Zhou S, Qiang Y, Song Z, Chen H, et al. Cardiovascular events in adult polymyositis and dermatomyositis: a meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(7):2728-39.
24. Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. Association between primary Sjogren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):190-7.
25. Zhao SS, Robertson S, Reich T, Harrison NL, Moots RJ, Goodson NJ. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv47-iv57.
26. Zhen C, Wang Y, Wang H, Wang X. The risk of ischemic stroke in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):4101-8.
27. Beltai A, Barnetche T, Daien C, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Combe B, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Primary Sjogren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(1):131-9.
28. Forte F, Buonaiuto A, Calcaterra I, Iannuzzo G, Ambrosino P, Di Minno MND. Association of systemic lupus erythematosus with peripheral arterial disease: a meta-analysis of literature studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3181-92.
29. Karakasis P, Lefkou E, Pamporis K, Nevras V, Bougioukas KI, Haidich AB, et al. Risk of Subclinical Atherosclerosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome and Subjects With Antiphospholipid Antibody Positivity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(6):101672.
30. Park HS, Laiz A, Diaz Del Campo P, Martin Martinez MA, Guerra-Rodriguez M, Alonso-Martin C, et al. Prevalence and Risk for Bundle Branch Block, Atrioventricular Block and Pacemaker Implantation in Spondyloarthritis. A Systematic Review of the Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:851483.
31. Pastori D, Bucci T, Triggiani M, Ames PRJ, Parrotto S, Violi F, et al. Immunoglobulin G (IgG) anticardiolipin antibodies and recurrent cardiovascular events. A systematic review and Bayesian meta-regression analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):519-25.
32. Zhou Z, Liang Y, Lin J, Zhang X, Qu H, Xu J, et al. Serum uric acid concentrations and risk of intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2018;275:352-8.
33. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):67-74.
34. Chan SCW, Teo CK, Li PH, Lau KK, Lau CS, Chung HY. Cardiovascular risk in patients with spondyloarthritis and association with anti-TNF drugs. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211032444.
35. Wang X, Li X, Wang H, Chen M, Wen C, Huang L, et al. All-cause and specific mortality in patients with gout: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;63:152273.
36. Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL, Stogiannis D, Smeeth L, Hemingway H. Associations between polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and 12 cardiovascular diseases. *Heart*. 2016;102(5):383-9.

37. Berti A, Matteson EL, Crowson CS, Specks U, Cornec D. Risk of Cardiovascular Disease and Venous Thromboembolism Among Patients With Incident ANCA-Associated Vasculitis: A 20-Year Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(5):597-606.
38. Choi SR, Shin A, Ha YJ, Lee YJ, Lee EB, Lee ES, et al. All-cause and cause-specific mortality in patients with Behcet disease versus the general population. *Br J Dermatol.* 2024;190(6):858-66.
39. Chen IW, Wang WT, Lai YC, Lin CM, Liu PH, Wu SZ, et al. Association between systemic sclerosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):6445.
40. Barkhane Z, Zaree A, Zulfiqar S, Qudoos A, Vaidhyula S, Jaiprada F, et al. Comparison of Cardiovascular Outcomes in Patients With and Without Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cureus.* 2023;15(6):e40348.
41. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):326-32.
42. Wu Q, Fu C, Lu Z. The risk of myocardial infarction and heart failure in patients with gouty arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(3):415-24.
43. Kariyanna PT, Shah P, Jayarangaiah A, Chowdhury YS, Lazaro D. Acute coronary syndrome in Behcet's syndrome: A systematic review. *Eur J Rheumatol.* 2021;8(1):31-5.
44. Zoubi T, Gordon H. Systematic review of associations between concomitant rheumatoid arthritis and peripheral arterial disease, health-related quality of life and functional capacity. *Rheumatol Int.* 2023;43(2):221-32.
45. Baker JF, Schumacher HR, Krishnan E. Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial. *Angiology.* 2007;58(4):450-7.
46. Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, Thongprayoon C, Knight EL. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2014;33(3):297-304.
47. Katayama Y, Yanai R, Itaya T, Nagamine Y, Tanigawa K, Miyawaki Y. Risk factors for cardiovascular diseases in patients with systemic lupus erythematosus: an umbrella review. *Clin Rheumatol.* 2023.
48. Hansrivijit P, Trongtorsak A, Gadhiya KP, Lnu K, Dimech CT, Thongprayoon C, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis and metaregression. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2843-53.
49. Malik M, Gor R, Siddiqui NA, Gor D, Ahmed KI. Elucidating the Intriguing Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease. *Cureus.* 2021;13(6):e15538.
50. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):560-5.
51. Ajeganova S, Andersson ML, Frostegard J, Hafstrom I. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study. *J Rheumatol.* 2013;40(12):1958-66.
52. Innala L, Moller B, Ljung L, Magnusson S, Smedby T, Sodergren A, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R131.
53. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, Poppa CD, van Riel PL. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):998-1003.
54. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol.* 2012;176(8):708-19.
55. Houben E, Mendel A, Carette S, Voskuyl AE, Penne EL, Pagnoux C. Predictors of fatal and non-fatal cardiovascular events in ANCA-associated vasculitis: Data from the Toronto CanVasc cohort. *Joint Bone Spine.* 2020;87(3):221-4.
56. Bai YH, Li ZY, Chang DY, Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. The BVAS is an independent predictor of cardiovascular events and cardiovascular disease-related mortality in patients with

ANCA-associated vasculitis: A study of 504 cases in a single Chinese center. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):524-9.

57. Jiang Y, Turk MA, Pope JE. Factors associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmun Rev*. 2020;19(9):102602.
58. Park HS, Laiz A, Sanchez-Vega J, Diaz Del Campo P, Martin-Martinez MA, Guerra-Rodriguez M, et al. Valve Abnormalities, Risk Factors for Heart Valve Disease and Valve Replacement Surgery in Spondyloarthritis. A Systematic Review of the Literature. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:719523.
59. Wang P, Huang L, Xu Q, Xu L, Deng FY, Lei SF. Assessment of Aortic Stiffness in Patients with Rheumatoid Arthritis Using Pulse Wave Velocity: An Update Meta-analysis. *Arch Med Res*. 2019;50(7):401-12.
60. Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, Rantapaa Dahlqvist S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus*. 2012;21(4):452-9.
61. Kocabay G, Hasdemir H, Yildiz M. Evaluation of pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Behcet's disease. *J Cardiol*. 2012;59(1):72-7.
62. Juneblad K, Rantapaa-Dahlqvist S, Alenius GM. Disease Activity and Increased Risk of Cardiovascular Death among Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(12):2155-61.
63. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1397-404.
64. Klingberg E, Svealv BG, Tang MS, Bech-Hanssen O, Forsblad-d'Elia H, Bergfeldt L. Aortic Regurgitation Is Common in Ankylosing Spondylitis: Time for Routine Echocardiography Evaluation? *Am J Med*. 2015;128(11):1244-50 e1.
65. Ljung L, Sundstrom B, Smeds J, Ketonen M, Forsblad-d'Elia H. Patterns of comorbidity and disease characteristics among patients with ankylosing spondylitis-a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):647-53.
66. Fernandez-Nebro A, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alen J, Olive-Marques A, et al. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(29):e1183.
67. Wang K, Li X. Comparison of cardiorenal safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis: a network meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2022;10(24):1388.
68. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, Gao QY, Li WH, Yan LJ, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261239.
69. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480-9.
70. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, Ahlehoff O, Olsen AM, Madsen OR, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1515-21.
71. Hadwen B, Stranges S, Barra L. Risk factors for hypertension in rheumatoid arthritis patients- A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102786.
72. Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, Dharmadhikari B, Kow NY, Reátegui-Sokolova C, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: a systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1).
73. Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA, Choi HK, Sayre EC, Rahman MM, et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):68-75.
74. Sun KJ, Liu LL, Hu JH, Chen YY, Xu DY. Methotrexate can prevent cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(7):e24579.

75. Xu J, Xiao L, Zhu J, Qin Q, Fang Y, Zhang JA. Methotrexate use reduces mortality risk in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;55:152031.
76. Nazir AM, Koganti B, Gupta K, Memon MS, Aslam Zahid MB, Shantha Kumar V, et al. Evaluating the Use of Hydroxychloroquine in Treating Patients With Rheumatoid Arthritis. *Cureus.* 2021;13(11):e19308.
77. Duan J, Ma D, Wen X, Guo Q, Gao J, Zhang G, et al. Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus.* 2021;30(7):1163-74.
78. Hu S, Lin C, Cai X, Zhu X, Lv F, Nie L, et al. The Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and the Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:7712587.
79. 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.
80. Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):107-18.
81. 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.
82. de Queiroz MJ, de Castro CT, Albuquerque FC, Brandão CC, Gerlack LF, Pereira DCR, et al. Safety of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis in administrative health databases: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:928471.
83. 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.
84. 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.
85. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(5):677-80.
86. Al-Aly Z, Pan H, Zeringue A, Xian H, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Tumor necrosis factor- α blockade, cardiovascular outcomes, and survival in rheumatoid arthritis. *Transl Res.* 2011;157(1):10-8.
87. Morgan CL, Emery P, Porter D, Reynolds A, Young A, Boyd H, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(1):186-94.
88. Baniaamam M, Paulus WJ, Blanken AB, Nurmohamed MT. The effect of biological DMARDs on the risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(5):585-94.
89. Nair S, Singh Kahlon S, Sikandar R, Peddemul A, Tejovath S, Hassan D, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(6):e26430.
90. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti TNFTACHFI. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107(25):3133-40.
91. Castagné B, Viprey M, Martin J, Schott AM, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220178.

92. Achuthan S, Ahluwalia J, Shafiq N, Bhalla A, Pareek A, Chandurkar N, et al. Hydroxychloroquine's Efficacy as an Antiplatelet Agent Study in Healthy Volunteers: a Proof of Concept Study. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2015;20(2):174-80.
93. Li N, Gou ZP, Du SQ, Zhu XH, Lin H, Liang XF, et al. Effect of JAK inhibitors on high- and low-density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(3):677-88.
94. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1048-54.
95. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1554-73.e12.
96. 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.
97. Charles-Schoeman C, Choy E, McInnes IB, Mysler E, Nash P, Yamaoka K, et al. MACE and VTE across upadacitinib clinical trial programmes in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *RMD Open*. 2023;9(4).
98. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, Wang C, Nagy E, Modesto I, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(7):901-10.
99. Meissner Y, Schafer M, Albrecht K, Kekow J, Zinke S, Tony HP, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic, biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: observational data from the German RABBIT register. *RMD Open*. 2023;9(4).
100. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):798-804.
101. Kremer JM, Bingham CO, 3rd, Cappelli LC, Greenberg JD, Madsen AM, Geier J, et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(3):173-84.
102. Giles JT, Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Szekanecz Z, Mikuls TR, et al. Use of statins and its association with major adverse cardiovascular events with tofacitinib vs TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with and without atherosclerotic cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2025.
103. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, Hickmann S, Bongiorno GK, d'Avila R, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):24.
104. Barrientos-Regala M, Macabeo RA, Ramirez-Ragasa R, Pestaño NS, Punzalan FER, Tumanan-Mendoza B, et al. The Association of Febuxostat Compared With Allopurinol on Blood Pressure and Major Adverse Cardiac Events Among Adult Patients With Hyperuricemia: A Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(4):461-71.
105. Deng H, Zhang BL, Tong JD, Yang XH, Jin HM. Febuxostat Use and Risks of Cardiovascular Disease Events, Cardiac Death, and All-cause Mortality: Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. 2021;48(7):1082-9.
106. Al-Abdoun A, Khan SU, Barbarawi M, Upadhrasta S, Munira S, Bizanti A, et al. Effects of Febuxostat on Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4(4):434-42.
107. Chen Q, Wang Z, Zhou J, Chen Z, Li Y, Li S, et al. Effect of Urate-Lowering Therapy on Cardiovascular and Kidney Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(11):1576-86.
108. Gois PHF, Souza ERM. Pharmacotherapy for hyperuricaemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):Cd008652.

109. Guan X, Zhang S, Liu J, Wu F, Zhou L, Liu Y, et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout: A meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:998441.
110. Ying H, Yuan H, Tang X, Guo W, Jiang R, Jiang C. Impact of Serum Uric Acid Lowering and Contemporary Uric Acid-Lowering Therapies on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:641062.
111. Wang M, Zhang Y, Zhang M, Li H, Wen C, Zhao T, et al. The major cardiovascular events of febuxostat versus allopurinol in treating gout or asymptomatic hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):10327-37.
112. Zhang S, Xu T, Shi Q, Li S, Wang L, An Z, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Hyperuricemic Patients With or Without Gout: A Network Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:698437.
113. Cuenca JA, Balda J, Palacio A, Young L, Pillinger MH, Tamariz L. Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2019;2019:1076189.
114. Zhao L, Cao L, Zhao TY, Yang X, Zhu XX, Zou HJ, et al. Cardiovascular events in hyperuricemia population and a cardiovascular benefit-risk assessment of urate-lowering therapies: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(8):982-93.
115. Chen CH, Chen CB, Chang CJ, Lin YJ, Wang CW, Chi CC, et al. Hypersensitivity and Cardiovascular Risks Related to Allopurinol and Febuxostat Therapy in Asians: A Population-Based Cohort Study and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(2):391-401.
116. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-10.
117. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10264):1745-57.
118. Burggraaf B, Van Breukelen-Van Der Stoep DF, De Vries MA, Klop B, Liem AH, Van De Geijn GJ, et al. Reduced subclinical and clinical atherosclerosis by a treat-to-target intervention of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: results of the Francis, a randomized clinical trial. *Circulation*. 2018;138.
119. Kondratiuk V, Stakhova A, Hai O, Karmazina O, Karmazin Y. EFFICACY OF SPIRONOLACTONE IN ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION IN COMBINATION WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *Georgian Med News*. 2020(309):51-9.
120. Oliveira ACD, Arismendi MI, Machado LSG, Sato EI. Ramipril Improves Endothelial Function and Increases the Number of Endothelial Progenitor Cells in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(7):349-53.
121. Lin TT, Wu CK, Liao MT, Yang YH, Chen PC, Yeih DF, et al. Primary prevention of myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertensive patients with rheumatoid arthritis-A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188720.
122. Lin TT, Ko TY, Lin LY, Wu CK. Use of calcium channel blockers and myocardial infarction in hypertensive patients with rheumatoid arthritis - A nationwide cohort study. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(1 Pt 2):350-8.
123. Gordon SM, Hughes JB, Nee R, Stitt RS, Bailey WT, Little DJ, et al. Systemic sclerosis medications and risk of scleroderma renal crisis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):279.
124. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Does Renin-Angiotensin System Blockade Protect Lupus Nephritis Patients From Atherosclerotic Cardiovascular Events? A Case-Control Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(10):1497-504.
125. Syngle A, Vohra K, Khichi D, Garg N, Verma I, Kaur L. Spironolactone improves endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1029-36.
126. Akkaya H, Sahin O, Borlu M, Oguzhan A, Karakas MS. Effect of nebivolol on endothelial dysfunction in patients with Behçet's disease; a prospective single-arm controlled study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(2):115-20.

127. Xiong A, Cao Y, Xiang Q, Song Z, Zhang Y, Zhou S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prior to scleroderma renal crisis in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(6):722-31.
128. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018.
129. Kramer BK, Hausberg M, Sanner B, Kusche-Vihrog K, Weil J, Weisser B, et al. [Blood Pressure Measurement and Treatment Targets: Position Paper of the DHL(R) Task Force Scientific Statements and Guidelines]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017;142(19):1446-7.
130. Bundesärztekammer, Kassenärztliche B, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen F. Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie – Langfassung. Version 1.0. 2023.
131. Kitas GD, Nightingale P, Armitage J, Sattar N, Belch JF, 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.
132. Xie W, Huang H, Xiao S, Yang X, Zhang Z. Effect of statin use on cardiovascular events and all-cause mortality in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis involving 148,722 participants. *Pharmacol Res.* 2020;160:105057.
133. Ik Dahl E, Hisdal J, Rollefstad S, Olsen IC, Kvien TK, Pedersen TR, et al. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:279.
134. Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg CI, Barnhart HX, Evans GW, Yow E, et al. Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):557-66.
135. Karpouzas GA, Ormseth SR, Hernandez E, Budoff MJ. The impact of statins on coronary atherosclerosis progression and long-term cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(5):1857-66.
136. Garcia-Gil M, Comas-Cufí M, Ramos R, Martí R, Alves-Cabrato L, Parramon D, et al. Effectiveness of Statins as Primary Prevention in People With Gout: A Population-Based Cohort Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2019;24(6):542-50.
137. Pugno G, Sailer L, Fournier JP, Bourrel R, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Predictors of Cardiovascular Hospitalization in Giant Cell Arteritis: Effect of Statin Exposure. A French Population-based Study. *J Rheumatol.* 2016;43(12):2162-70.
138. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozoglu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;46(42):4359-78.
139. Mollan SP, Sharrack N, Burdon MA, Denniston AK. Aspirin as adjunctive treatment for giant cell arteritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(8).
140. Aibar J, Schulman S. Arterial Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(6):709-23.
141. Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Narvaez J, Muñoz-Cacho P. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(8):788-94.
142. Andrades C, Fuego C, Manrique-Ariza S, Fernandez-Nebro A. Management of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus.* 2017;26(13):1407-19.
143. Erkan D, Unlu O, Sciascia S, Belmont HM, Branch DW, Cuadrado MJ, et al. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. *Lupus.* 2018;27(3):399-406.
144. Durán J, Peloquin C, Zhang Y, Felson DT. Primary Prevention of Myocardial Infarction in Rheumatoid Arthritis Using Aspirin: A Case-crossover Study and a Propensity Score-matched Cohort Study. *J Rheumatol.* 2017;44(4):418-24.

145. Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, Pantano I, La Montagna G, Migliaresi S, et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1623-30.
146. Solomon DH, Libby P, Yeomans ND, Wang Q, Wolski KE, Nissen SE, et al. The potential benefits of aspirin for primary cardiovascular prevention in rheumatoid arthritis: a secondary analysis of the PRECISION Trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(8):1364-9.
147. Chen RX, Zhou YZ, Li PC, Yang HX, Fei YY, Hu XM, et al. The efficacy and safety of antithrombotic therapy in patients with positive antiphospholipid antibodies receiving invasive procedures: experience from a single tertiary center. *Clin Rheumatol*. 2019;38(7):1897-904.
148. Azeez M, Clancy C, O'Dwyer T, Lahiff C, Wilson F, Cunnane G. Benefits of exercise in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial of a patient-specific exercise programme. *Clinical rheumatology*. 2020;39(6):1783-92.
149. da Silva SGL, Terreri MT, Abad TTO, Machado D, Fonseca FLA, Hix S, et al. The effect of nutritional intervention on the lipid profile and dietary intake of adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus: a randomized, controlled trial. *Lupus*. 2018;27(5):820-7.
150. Hulander E, Bärebring L, Turesson Wadell A, Gjerdtsson I, Calder PC, Winkvist A, et al. Diet intervention improves cardiovascular profile in patients with rheumatoid arthritis: results from the randomized controlled cross-over trial ADIRA. *Nutr J*. 2021;20(1):9.
151. Klingberg E, Björkman S, Eliasson B, Larsson I, Bilberg A. Weight loss is associated with sustained improvement of disease activity and cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis and obesity: a prospective intervention study with two years of follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):254.
152. Sandstad J, Stensvold D, Hoff M, Nes BM, Arbo I, Bye A. The effects of high intensity interval training in women with rheumatic disease: a pilot study. *European journal of applied physiology*. 2015;115(10):2081-9.
153. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, Nightingale P, Kitas GD, Koutedakis Y. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1819-25.
154. Hartmann AM, Dell'Oro M, Spoo M, Fischer JM, Steckhan N, Jeitler M, et al. To eat or not to eat-an exploratory randomized controlled trial on fasting and plant-based diet in rheumatoid arthritis (NutriFast-Study). *Front Nutr*. 2022;9:1030380.
155. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparros MG, et al. Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):160-9.
156. Garcia ABA, Dardin LP, Minali PA, Trevisani VFM. Cardiovascular Effect of Physical Exercise on Primary Sjogren's Syndrome (pSS): randomized Trial. *Frontiers in medicine*. 2021;8:719592.
157. Haglo H, Wang E, Berg OK, Hoff J, Helgerud J. Smartphone-Assisted High-Intensity Interval Training in Inflammatory Rheumatic Disease Patients: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(10):e28124.
158. Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, Semb AG, Hagen KB, Vøllestad N, et al. Efficacy of high intensity exercise on disease activity and cardiovascular risk in active axial spondyloarthritis: a randomized controlled pilot study. *PloS one*. 2014;9(9):e108688.
159. Sveaas SH, Bilberg A, Berg IJ, Provan SA, Rollefstad S, Semb AG, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentre randomised trial of 100 patients. *British journal of sports medicine*. 2020;54(5):292-7.
160. Thomsen RS, Nilsen TIL, Haugeberg G, Bye A, Kavanaugh A, Hoff M. Effect of high-intensity interval training on cardiovascular disease risk factors and body composition in psoriatic arthritis: a randomised controlled trial. *RMD Open*. 2018;4(2):e000729.
161. Shin JH, Lee Y, Kim SG, Choi BY, Lee HS, Bang SY. The beneficial effects of Tai Chi exercise on endothelial function and arterial stiffness in elderly women with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1) (no pagination).

162. Soriano-Maldonado A, Morillas-de-Laguno P, Sabio JM, Gavilán-Carrera B, Rosales-Castillo A, Montalbán-Méndez C, et al. Effects of 12-week Aerobic Exercise on Arterial Stiffness, Inflammation, and Cardiorespiratory Fitness in Women with Systemic LUPUS Erythematosus: Non-Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2018;7(12).
163. Fenton SAM, Veldhuijzen van Zanten J, Kitaz GD, Duda JL, Rouse PC, Yu CA, et al. Sedentary behaviour is associated with increased long-term cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis independently of moderate-to-vigorous physical activity. *BMC musculoskeletal disorders*. 2017;18(1):131.
164. Hammam N, Ezeugwu VE, Rumsey DG, Manns PJ, Pritchard-Wiart L. Physical activity, sedentary behavior, and long-term cardiovascular risk in individuals with rheumatoid arthritis. *Phys Sportsmed*. 2019;47(4):463-70.
165. Hörnberg K, Pomeroy J, Sandberg C, Södergren A, Ångström L, Sundström B, et al. Physical activity in rheumatoid arthritis: relationship to cardiovascular risk factors, subclinical atherosclerosis, and disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(2):112-21.
166. Khoja SS, Almeida GJ, Chester Wasko M, Terhorst L, Piva SR. Association of Light-Intensity Physical Activity With Lower Cardiovascular Disease Risk Burden in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(4):424-31.
167. Legge A, Blanchard C, Hanly JG. Physical activity, sedentary behaviour and their associations with cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):1128-36.
168. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis : A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2016;75(9):924-31.
169. Moreel L, Betrains A, Doumen M, Molenberghs G, Vanderschueren S, Blockmans D. Diagnostic yield of combined cranial and large vessel PET/CT, ultrasound and MRI in giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2023;22(7):103355.
170. Zhang Y, Qin D, Qin L, Yang X, Luo Q, Wang H. Diagnostic value of cardiac natriuretic peptide on pulmonary hypertension in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2022;89(2):105287.
171. Karpouzas GA, Estis J, Rezaeian P, Todd J, Budoff MJ. High-sensitivity cardiac troponin I is a biomarker for occult coronary plaque burden and cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1080-8.
172. Rueda-Gotor J, Genre F, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, et al. Detection of high cardiovascular risk patients with ankylosing spondylitis based on the assessment of abdominal aortic calcium as compared to carotid ultrasound. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):195.
173. González Mazón I, Rueda-Gotor J, Ferraz-Amaro I, Genre F, Corrales A, Calvo Rio V, et al. Subclinical atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. A multicenter study on 806 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):395-403.
174. Greulich S, Mayr A, Kitterer D, Latus J, Henes J, Steubing H, et al. T1 and T2 mapping for evaluation of myocardial involvement in patients with ANCA-associated vasculitides. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):6.
175. Greulich S, Kitterer D, Kurmann R, Henes J, Latus J, Gloekler S, et al. Cardiac involvement in patients with rheumatic disorders: Data of the RHEU-M(A)R study. *Int J Cardiol*. 2016;224:37-49.
176. Mayr A, Kitterer D, Latus J, Steubing H, Henes J, Vecchio F, et al. Evaluation of myocardial involvement in patients with connective tissue disorders: a multi-parametric cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):67.
177. McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):130-9.
178. Rotondo C, Sciacca S, Rella V, Busto G, Colia R, Cantatore FP, et al. Subclinical coronary atherosclerosis, detected by computer tomography with coronary calcium score, and the occurrence of major cardiovascular events at 5 years of follow-up in a cohort of patients with systemic sclerosis. *Eur J Intern Med*. 2023;115:62-9.

179. Sanz Pérez I, Martínez Valle F, Guillén-Del-Castillo A, Roque Pérez A, Cuéllar Calàbria H, Pizzi MN, et al. Subclinical cardiovascular disease and Systemic Sclerosis: A comparison between risk charts, quantification of coronary calcium and carotid ultrasonography. *Autoimmun Rev.* 2018;17(9):900-5.
180. Berthod PE, Aho-Glélé S, Ornetti P, Chevallier O, Devilliers H, Ricolfi F, et al. CT analysis of the aorta in giant-cell arteritis: a case-control study. *Eur Radiol.* 2018;28(9):3676-84.
181. Greulich S, Mayr A, Kitterer D, Latus J, Henes J, Vecchio F, et al. Advanced myocardial tissue characterisation by a multi-component CMR protocol in patients with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol.* 2017;27(11):4639-49.
182. Weber BN, Paik JJ, Aghayev A, Klein AL, Mavrogeni SI, Yu PB, et al. Novel Imaging Approaches to Cardiac Manifestations of Systemic Inflammatory Diseases: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(22):2128-51.
183. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76.
184. Slart R, Writing g, Reviewer g, Members of EC, Members of EI, Inflammation, et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(7):1250-69.
185. Bai R, Zhang Y, Liu W, Ma C, Chen X, Yang J, et al. The Relationship of Ankylosing Spondylitis and Subclinical Atherosclerosis: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Angiology.* 2019;70(6):492-500.
186. Fairley JL, Ross L, Quinlivan A, Hansen D, Paratz E, Stevens W, et al. Sudden cardiac death, arrhythmias and abnormal electrocardiography in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;62:152229.
187. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *New England journal of medicine.* 2016;375(26):2519-29.
188. Radwan Y, Kurmann R, Sandhu AS, El-Am E, Crowson C, Matteson E, et al. Systemic Sclerosis Portends a Higher Risk of Conduction and Rhythm Disorders at Diagnosis and during Disease Course: results from a US Population Based Study. *Arthritis & rheumatology.* 2020;72(SUPPL 10):1829-31.
189. Sun G, Yafasova A, Baslund B, Faurschou M, Schou M, Shams-Eldin AN, et al. Long-term Risk of Heart Failure and Other Adverse Cardiovascular Outcomes in Granulomatosis With Polyangiitis: A Nationwide Cohort Study. *J Rheumatol.* 2022;49(3):291-8.
190. Yafasova A, Diederichsen LP, Schou M, Sun G, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Increased long-term risk of heart failure and other adverse cardiac outcomes in dermatomyositis and polymyositis: Insights from a nationwide cohort. *J Intern Med.* 2021;290(3):704-14.
191. Dumitru RB, Bissell LA, Erhayiem B, Kidambi A, Dumitru AH, Fent G, et al. Cardiovascular outcomes in systemic sclerosis with abnormal cardiovascular MRI and serum cardiac biomarkers. *RMD Open.* 2021;7(3).
192. Faludi R, Költö G, Bartos B, Csima G, Czirják L, Komócsi A. Five-year follow-up of left ventricular diastolic function in systemic sclerosis patients: determinants of mortality and disease progression. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):220-7.
193. Mavrogeni S, Gargani L, Pepe A, Monti L, Markousis-Mavrogenis G, De Santis M, et al. Cardiac magnetic resonance predicts ventricular arrhythmias in scleroderma: the Scleroderma Arrhythmia Clinical Utility Study (SAnCtUS). *Rheumatology (Oxford, England).* 2020;59(8):1938-48.
194. Panoulas VF, Toms TE, Douglas KM, Sandoo A, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(1):131-7.
195. Bissell LA, Md Yusof MY, Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma-a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(6):882-95.

196. Zhang L, Zhu H, Yang P, Duan X, Wei W, Wu Z, et al. Myocardial involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a multi-center cross-sectional study in the CRDC-MYO Registry. *Clin Rheumatol*. 2021;40(11):4597-608.
197. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 4:iv4-7.
198. Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1979;8(3):151-76.
199. Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60(4):288-97.
200. Wyre HW, Jr. Alkaptonuria with extensive ochronosis. *Arch Dermatol*. 1979;115(4):461-3.
201. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(3):190-2.
202. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(2):81-91.
203. Chioncel O, Benson L, Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJS, Filippatos G, et al. Comprehensive characterization of non-cardiac comorbidities in acute heart failure: an analysis of ESC-HFA EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(13):1346-58.
204. Huang S, Cai T, Weber BN, He Z, Dahal KP, Hong C, et al. Association Between Inflammation, Incident Heart Failure, and Heart Failure Subtypes in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(5):1036-45.
205. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1999;18(5-6):163-9.
206. Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, Barthelemy B, Rat AC, Boissier MC. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum*. 2001;45(2):129-35.
207. Roldan CA, DeLong C, Qualls CR, Crawford MH. Characterization of valvular heart disease in rheumatoid arthritis by transesophageal echocardiography and clinical correlates. *Am J Cardiol*. 2007;100(3):496-502.
208. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Svendsen JH, et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344:e1257.
209. Kim SC, Liu J, Solomon DH. The risk of atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1091-5.
210. Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: Systemic Disorders in heart disease. *Heart*. 2008;94(8):1089-101.
211. Jain H, Shahzad M, Patel N, Passey S, Singh J, Khan R, et al. Is Giant Cell Arteritis Associated with Increased Risk of Cardiovascular Disease? A Meta-Analysis. *Cardiol Rev*. 2025. May 2. doi: 10.1097/CRD.0000000000000928.
212. Therkildsen P, de Thurah A, Nielsen BD, Hansen IT, Eldrup N, Norgaard M, et al. Increased risk of thoracic aortic complications among patients with giant cell arteritis: a nationwide, population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(7):2931-41.
213. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1989-94.
214. Markousis-Mavrogenis G, Pepe A, Gargani L, Kariki U, Bonou M, Koutsogeorgopoulou L, et al. Myocardial Involvement in Rheumatic Disorders. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17(5):171-80.
215. Colaco K, Ocampo V, Ayala AP, Harvey P, Gladman DD, Piguet V, et al. Predictive Utility of Cardiovascular Risk Prediction Algorithms in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2020;47(6):928-38.

216. Wah-Suarez MI, Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, Cardenas-de la Garza JA, Vera-Pineda R, et al. The best cardiovascular risk calculator to predict carotid plaques in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2373-80.
217. Drosos GC, Konstantonis G, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Underperformance of clinical risk scores in identifying vascular ultrasound-based high cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Eur J Prev Cardiol*. 2020:2047487320906650.
218. Panopoulos S, Drosos GC, Konstantonis G, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Generic and disease-adapted cardiovascular risk scores as predictors of atherosclerosis progression in SLE. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1).
219. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Lato V, Becciolini A, et al. The Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA): performance of a disease-specific calculator in comparison with the traditional prediction scores in the assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14656.
220. Arts EE, Popa CD, Den Broeder AA, Donders R, Sandoo A, Toms T, et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):674-80.
221. Di Battista M, Tani C, Elefante E, Chimera D, Carli L, Ferro F, et al. Framingham, ACC/AHA or QRISK3: which is the best in systemic lupus erythematosus cardiovascular risk estimation? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(4):602-8.
222. Kurmann RD, Sandhu AS, Crowson CS, Matteson EL, Osborn TG, Warrington KJ, et al. Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerotic Cardiovascular Events Among Incident Cases of Systemic Sclerosis: Results From a Population-Based Cohort (1980-2016). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1369-78.
223. Liew JW, Reveille JD, Castillo M, Sawhney H, Naovaratt BS, Heckbert SR, et al. Cardiovascular Risk Scores in Axial Spondyloarthritis Versus the General Population: A Cross-sectional Study. *J Rheumatol*. 2021;48(3):361-6.
224. Quevedo-Abeledo JC, González-Gay M, Ferraz-Amaro I. SCORE2 versus SCORE in patients with systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720x221092373.
225. Andrés M, Bernal JA, Sivera F, Quilis N, Carmona L, Vela P, et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1263-8.
226. Ferraz-Amaro I, Corrales A, Atienza-Mateo B, Vegas-Revenga N, Prieto-Pena D, Sanchez-Martin J, et al. Correction: Ferraz-Amaro et al. SCORE2 Assessment in The Calculation of Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Diagnostics* 2021, 11, 2363. *Diagnostics* (Basel). 2022;12(2).
227. Sivakumaran J, Harvey P, Omar A, Tayer-Shifman O, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Assessment of cardiovascular risk tools as predictors of cardiovascular disease events in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1).
228. Suppiah R, Judge A, Batra R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):588-96.
229. Curtis JR, Xie F, Crowson CS, Sasso EH, Hitraya E, Chin CL, et al. Derivation and internal validation of a multi-biomarker-based cardiovascular disease risk prediction score for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):282.
230. Cafaro G, Perricone C, Riccucci I, Bursi R, Calvacchi S, Alunno A, et al. Traditional and disease-related non-computed variables affect algorithms for cardiovascular risk estimation in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 133(6):107-13.
231. Triantafyllidis 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.
232. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, et al. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):464-8.

233. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397-403.
234. Drosos GC, Konstantonis G, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Cardiovascular risk assessment in patients with antiphospholipid syndrome: a cross-sectional performance analysis of nine clinical risk prediction tools. *RMD Open*. 2023;9(4).

Versionsnummer:	1.0
Erstveröffentlichung:	12.03.2026
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	12.03.2026
Nächste Überprüfung geplant:	11.03.2031

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online