

**Aus der Medizinischen Poliklinik, Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Vorstand: Prof. Dr. D. Schlöndorff

**Untersuchungen zur Compliance
und Verträglichkeit der Sulfasalazin-
Therapie bei rheumatoider Arthritis
und seronegativen
Spondylarthropathien**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Herbert Plischke

aus

Haag

2002

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Professor Dr. med. K. Krüger

Mitberichterstatter : Priv. Doz. Dr. M.-C. Jung

Dekan: Professor Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2002

"WIE ABER NUN GOT BESCHAFFEN HAT DIE WELT, IST ALSO. ER HATS IN EIN CORPUS GEMACHT DIESES CORPUS HAT ER GESETZT IN DREI STÜCK, IN MERCURIUM, SULPHUR UND SAL, ALSO DAS DO SEIND DREI DING MACHEN EIN CORPUS; DISE DREI DING MACHEN ALLES. DIESE DREI DING HABEN IN INEN ALLE KRAFT UND MACHT DER ZERGENGLICHEN DINGEN"

"WAS IST DAS NIT GIFFT IST? ALLE DING SIND GIFFT/UND NICHTS OHN GIFFT/ ALLEIN DIE DOSIS MACHT DAS EIN DING KEIN GIFFT IST".

Theophrast von Hohenheim (1494-1541)

**Ehrwürdiger Doctor der Medicin (Ferrara),
verstarb am 24.9.1541 in Salzburg als mittelloser Wanderarzt und
Laienprediger.**

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Allgemeiner Teil	3
2.1	Entzündlich rheumatische Gelenkerkrankungen.....	3
2.1.1	Klassifikation entzündlicher Gelenkerkrankungen	3
2.1.2	Genetische Faktoren bei chronischen Arthritiden	4
2.1.3	Rheumatoide Arthritis	5
2.1.3.1	Definition.....	6
2.1.3.2	Epidemiologie	6
2.1.3.3	Ätiologie.....	6
2.1.3.4	Pathogenese.....	8
2.1.3.5	Klinik.....	9
2.1.3.6	Diagnosesicherung.....	9
2.1.3.7	Differenzialdiagnosen.....	11
2.1.4	Seronegative Spondylarthropathien	11
2.1.4.1	Spondylitis ankylosans.....	11
2.1.4.2	Arthritis psoriatica.....	12
2.1.4.3	Reaktive Arthritiden und Reiter-Syndrom	12
2.1.4.4	Arthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	13
2.1.4.5	Undifferenzierte Spondylarthropathien.....	13
2.1.4.6	Ätiologie seronegativer Spondylarthropathien	13
2.2	Therapie von chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen.....	14
2.2.1	Medikamentöse Therapie	14
2.2.1.1	Symptomatika (NSAR, NSAID).....	14
2.2.1.2	Kortikosteroide	15
2.2.1.3	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD).....	15
2.2.1.4	Biologika	16
2.2.2	Therapie mit Sulfasalazin.....	16
2.2.2.1	Historie.....	17
2.2.2.2	Sulfasalazin bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn	18
2.2.2.3	Sulfasalazin bei chronischen Arthritiden.....	18
2.2.2.4	DMARD-Kombinationstherapie mit Sulfasalazin	18
2.2.2.5	Pharmakologie.....	19
2.2.2.6	Bioverfügbarkeit.....	19
2.2.2.7	Verteilung.....	19
2.2.2.8	Wirkmechanismus und Wirkeintritt.....	20
2.2.2.9	Einfluss des Azetylierer-Typus.....	20
2.2.2.10	Unerwünschte Wirkungen	21
2.3	Nichtmedikamentöse Therapieformen.....	23
2.3.1	Physiotherapie und Ergotherapie	23
2.3.2	Begleitende psychologische Therapie	23
2.3.3	Rheumachirurgie	24
2.3.4	Orthopädische Hilfsmittel.....	24
2.4	Parameter zur Erfassung der Krankheitsaktivität (DAS).....	24

2.5	<i>Sozioökonomik und Compliance von medikamentösen Therapien ...</i>	26
2.5.1	Begriffsbestimmung.....	26
2.5.2	Begriffliche Unterscheidung von Efficacy versus Efficiency.....	27
2.5.3	Sozioökonomische Auswirkungen chronisch entzündlicher Gelenkerkrankungen.....	27
2.5.4	Sozioökonomische Auswirkungen mangelnder Compliance.....	27
2.5.5	Die Einflussfaktoren der Compliance	28
2.5.6	Methoden zur Quantifizierung der Compliance.....	29
2.5.6.1	Fragebögen	30
2.5.6.2	Tabletten- oder Mengenzähleinrichtungen	30
2.5.6.3	Laboruntersuchungen	31
2.5.6.4	Direkte Supervision	31
2.5.6.5	Wirksamkeit der Therapie.....	31
2.5.6.6	Einschätzung des Arztes	31
2.5.7	Die Bedeutung der Compliance in der Rheumatologie	31
2.5.7.1	Compliance bei Basistherapien (ohne Sulfasalazin)	33
2.5.7.2	Compliance bei Patienten mit Sulfasalazin-Medikation	34
3	<i>Spezieller Teil</i>	36
3.1	<i>Patienten und Methoden.....</i>	36
3.1.1	Durchführung.....	36
3.1.2	Datenschutz.....	36
3.1.3	Datenverarbeitung.....	37
3.1.4	Gestaltung des Fragebogens	37
3.1.5	Statistische Methoden.....	38
3.1.5.1	Life-table-Analyse	38
3.1.5.2	Statistischer Gruppenvergleich.....	38
3.1.5.3	Score-Bildung und Korrelationsrechnung	38
3.1.6	Durchführung der Basistherapie	41
3.2	<i>Ergebnisse.....</i>	41
3.2.1	Patientenkollektiv.....	41
3.2.2	Dosierung von Sulfasalazin.....	43
3.2.3	Dauer der Einnahme von Sulfasalazin und Abbruchgründe	43
3.2.4	Abbruchratenanalyse (survival analysis).....	46
3.2.5	Einflussfaktoren der Compliance.....	50
3.2.5.1	Einfluss des Ausbildungsstandes auf die Compliance.....	50
3.2.5.2	Einfluss des Geschlechts auf die Compliance	52
3.2.5.3	Vorbestehende zusätzliche Erkrankungen.....	52
3.2.5.4	Zusätzlich einzunehmende Medikamente.....	54
3.2.5.5	Aufgetretene Verständigungsschwierigkeiten	55
3.2.5.6	Zufriedenheit mit der Behandlung.....	56
3.2.5.7	Begleiterscheinungen	61
3.2.5.8	Schwere der Nebenwirkungen	63
3.2.5.9	Schwierigkeiten bei der Tabletteneinnahme	64
3.2.5.10	Informationen zur Erkrankung.....	64
3.2.5.11	Eigenständiges Weglassen der Medikation	65
3.2.5.12	Leidensdruck und verspürte Wirkung bei der Therapie mit Sulfasalazin.....	67
3.2.6	Ausprägung der Scores und Korrelationen	70
3.2.6.1	Ausprägung des Informationsscores	70
3.2.6.2	Berechnung der Compliance	73

3.2.6.3	Vergleich der Compliance bei Patienten mit Abbrüchen und laufenden Therapien.....	73
3.2.6.4	Nebenwirkungsscore.....	75
3.2.6.5	Zufriedenheitsscore.....	76
3.2.6.6	Wirkungs-Nebenwirkungs-Beziehung.....	78
3.2.7	Weitere bivariate Zusammenhänge.....	80
4	<i>Diskussion</i>	81
4.1	Relevanz der Compliance.....	81
4.2	Auswahl der Methoden dieser Untersuchung.....	82
4.3	Therapiedauer mit Sulfasalazin.....	82
4.4	Dosierung von Sulfasalazin.....	84
4.5	Einflussfaktoren der Compliance.....	84
4.5.1	Einfluss der Patienteninformation.....	85
4.5.2	Einfluss von zusätzlichen Erkrankungen und Medikamenten.....	86
4.5.3	Verständigungsprobleme.....	86
4.5.4	Zufriedenheit mit der Behandlung und Wartezeit.....	86
4.5.5	Einfluss des Alters.....	87
4.5.6	Nebenwirkungen, Compliance und Abbruchraten.....	87
4.5.7	Abbruchgründe in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkung.....	88
4.6	Einfluss des metabolischen Systems auf die Therapie mit Sulfasalazin.....	89
5	<i>Ausblick</i>	93
6	<i>Zusammenfassung</i>	94
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	96
8	<i>Anhang</i>	
	<i>Korrelationstabelle</i>	
	<i>Fragebogen</i>	
	<i>Danksagung</i>	
	<i>Lebenslauf</i>	

1 Einleitung

Das Gesundheitswesen in Deutschland befindet sich seit einigen Jahren im Umbruch. Durch steigende Ausgaben für Gesundheitsleistungen - die auch der medizinische Fortschritt mit sich bringt - bei gleichzeitig nur begrenzt steigerbaren Einnahmen ist eine Lösung, die alle Interessengruppen befriedigt, schwer zu finden. Die demografische Bevölkerungsentwicklung bringt zudem weitere unvermeidliche Kostensteigerungen mit sich.

Die Reduzierung vermeidbarer Kosten ist ein essenzieller Beitrag zur Verbesserung der gegenwärtigen Situation. Nur mit der Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven im vorhandenen Gesundheitssystem kann die Qualität der medizinischen Leistungen unter Budgetbedingungen auf hohem Niveau gehalten werden.

Im Bereich der therapeutischen Interventionen ist die Evaluation und Verbesserung der Compliance ein wichtiger Punkt, um Vergeudung von Ressourcen (z. B. durch erhaltene, aber nicht eingenommene Arzneimittel) zu vermeiden. Insbesondere Langzeittherapien bei chronischen Erkrankungen haben hohes Optimierungspotenzial, berücksichtigt man auch noch die Folgekosten inadäquater Behandlung (Arbeitsunfähigkeit, Frühberentung, Operationen, RehaMaßnahmen etc.).

Nach den Schätzungen von Volmer et al. (145) belaufen sich die Kosten von Non-Compliance durch nicht eingenommene Arzneien, zusätzliche ärztliche Konsultationen und unnötige Krankenhauseinweisungen in Deutschland jährlich auf 10,5 Milliarden DM.

Epidemiologische Daten zeigen, dass rheumatische Krankheiten einen hohen Anteil an den Kosten der Gesundheitsversorgung in Deutschland verursachen. Ungefähr ein Drittel aller dauerhaften Behinderungen und knapp die Hälfte aller von den Rentenversicherungen getragenen medizinischen RehabilitationsMaßnahmen, gehen auf Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zurück. 20% aller Arbeitsunfälle und 10% aller Arztbesuche werden durch rheumatische Krankheiten verursacht. Insgesamt sind etwa 3 Millionen Bundesbürger von rheumatischen Erkrankungen betroffen. Hauptvertreterin der entzündlich rheumatischen Erkrankungen ist die rheumatoide Arthritis (rheumatoide Arthritis = RA oder chronische Polyarthritits = c. P.). Ihre Prävalenz liegt abhängig von der jeweiligen Literatur bei 0,3-1% der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Die Inzidenz beträgt nach Untersuchungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie ca. 0,25% (77).

Trotz intensiver Forschung sind die Ursachen von chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen noch nicht geklärt. Präventiv kann daher nur wenig unternommen werden, um die Erkrankungen zu verhindern. Hauptziel ärztlichen Handelns ist somit die bestmögliche Kontrolle dieser Krankheiten und die Vermeidung von Langzeitschäden. Dazu müssen die Patienten ohne längere Verzögerung die richtige Diagnosestellung erhalten und die adäquate medikamentöse Behandlung muss rasch etabliert werden. 1997 betrug die mittlere Krankheitsdauer bis zum erstmaligen Rheumatologenkontakt immer noch 1,6 Jahre. Diese lange Latenz gilt es zu verkürzen, unter anderem durch die Etablierung von regionalen Rheumazentren, deren Startfinanzierung durch Programme des Bundesgesundheitsministeriums erfolgte (77).

Ein weiteres Problem besteht bei der medikamentösen Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen. Die für die Krankheitskontrolle verwendeten klassischen Medikamente, die so genannten Basismedikamente, wirken verzögert und bei nicht wenigen Patienten zeigt sich erst nach einem viertel- bis halben Jahr ein sichtbarer Erfolg. Bei nicht effektiver Medikation kann die Krankheit im ungünstigen Fall schon erhebliche Destruktionen an den betroffenen Gelenken

hinterlassen haben, bevor eine wirksame Therapie begonnen werden konnte.

Dies gilt auch für die Therapie mit Sulfasalazin. Die Wirksamkeit dieses Basismedikamentes ist zum einen in den letzten 20 Jahren durch vergleichende Studien gut belegt und für viele Patienten eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption. Zum anderen wird die Therapie häufig in den ersten Monaten aufgrund von Unverträglichkeit und/oder Ineffizienz abgebrochen.

Welche Rolle spielt die Compliance bei diesen Abbrüchen? Der „zermürbende“ Krankheitsverlauf mit langer Latenz der Wirkung der Basismedikamente kann die Compliance des Patienten ungünstig beeinflussen. Eine schlechte Compliance verzögert wiederum den Wirkeintritt der Therapie. Die Einflussfaktoren der Compliance und der individuellen Medikamentenverträglichkeit sind jedoch vielfältig und die Literatur dazu ist zum Teil widersprüchlich.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Untersuchung der Compliance und der Verträglichkeit während der Therapie mit Sulfasalazin bei rheumatoider Arthritis und seronegativen Spondylarthropathien des Erwachsenen. Es sollen folgende Fragestellungen näher betrachtet werden:

- Wie lange ist die durchschnittliche Therapiedauer mit Sulfasalazin und aus welchen Gründen ergeben sich die Abbrüche?
- Lassen sich individuelle Faktoren bestimmen, die die Abbruchgründe erklären könnten?
- Wie relevant ist die Compliance bei rheumatologischen Basistherapien? Wie hoch ist die Compliance der untersuchten Patienten und welche individuellen Faktoren beeinflussen die Compliance?
- Ist mangelnde Compliance die Ursache von Therapieabbrüchen?
- Ist durch die Verbesserung der Compliance oder anderer Faktoren eine Optimierung der Therapie möglich?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden Einflussfaktoren aus der Literatur bestimmt, die einerseits die individuelle Verträglichkeit und andererseits die Compliance der Therapie betreffen. Die Relevanz der Compliance für die untersuchten Krankheitsentitäten wurde bestimmt, die bisher bekannten Einflussfaktoren identifiziert und die verschiedenen Methoden zur Quantifizierung der Compliance für die Anwendbarkeit in dieser Untersuchung geprüft. Aus diesen Ergebnissen wurde ein Fragebogen erstellt, mit dem die relevanten Parameter erhoben wurden.

Daten von 117 Patienten der Rheuma-Einheit in der Medizinischen Poliklinik der LMU mit einer Sulfasalazin-Basistherapie (Azulfidine® RA) wurden von Anfang 1997 bis Ende 1999 mit diesem Fragebogen erfasst und der Verlauf retrospektiv und prospektiv ausgewertet.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Entzündlich rheumatische Gelenkerkrankungen

Rheuma oder rheumatische Beschwerden sind im Allgemeinen Ausdrücke für schmerzhafte Erscheinungen am Stütz- und Bewegungsapparat. Die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind somit sehr vielfältig. Obwohl die Ätiologie der meisten dieser Erkrankungen noch unbekannt ist, gibt es verschiedene Erklärungsmodelle, die dem medikamentösen Therapieansatz der letzten Jahrzehnte zugrundeliegen.

Die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, bei denen eine Behandlung mit Sulfasalazin durchgeführt wird – die rheumatoide Arthritis und die seronegativen Spondylarthropathien - sollen im Folgenden näher erläutert werden. Die Darstellung beschränkt sich jedoch auf die wichtigsten Aspekte, die zum Verständnis dieser Arbeit nötig sind.

2.1.1 Klassifikation entzündlicher Gelenkerkrankungen

Entzündungen in Gelenken können vielfältige Ursachen haben. Unfälle (mit möglicher Sequesterbildung), Überlastung eines gesunden Gelenkes oder die zu starke Belastung eines vorgeschädigten Gelenkes können eine entzündliche Reaktion in dem betroffenen Gelenk zur Folge haben. Hierbei handelt es sich um aktivierte, degenerativ oder akut entzündliche Gelenkerkrankungen ohne mikrobiellen Erreger. Diese Arthritiden können aufgrund eines bleibenden Defektes auch chronifizieren und in Schüben reaktivieren, das Entzündungsgeschehen ist aber lokal begrenzt und konservativ, respektive operativ in den meisten Fällen gut behandelbar.

Verschiedene Stoffwechselerkrankungen, wie z. B. Arthritis urica, Chondrocalzinosis, Diabetes mellitus oder Bluterkrankungen, wie z. B. Hämochromatose oder Gerinnungsstörungen sind systemische Ursachen, bei denen sich Begleitarthritiden zeigen. Aufgrund anderer Ätiologie und unterschiedlichem Therapieansatz werden diese Erkrankungen hier nur kurz erwähnt.

Arthritiden können auch aufgrund einer akuten Infektion (septisch) direkt im Gelenk oder indirekt (parainfektios) bei einer systemischen bakteriellen oder viralen Infektion auftreten. Diese sind meist temporärer Natur und zeigen nach Abwehr des Erregers durch ein intaktes Immunsystem keine chronischen Verläufe.

Manifestiert sich eine Arthritis einige Zeit nach einer Infektion (z. B. urethral oder intestinal) und ist - im Regelfall - der Erreger nicht mehr nachweisbar, spricht man von einer reaktiven Arthritis. Es zeigen sich chronische Verläufe, die pathophysiologisch eine fehlgeleitete Immunreaktion als Ursache haben.

Unter chronischen (Poly-) Arthritiden versteht man, dass ein oder mehrere Gelenke - aber auch innere Organe - betroffen sind und es sich um eine systemische, autoimmune, nach heutigem Wissen multifaktorielle Ursache der Entzündung handelt. Auslösende Keime sind bisher nicht identifiziert worden. Hauptvertreter dieser Gruppe sind die rheumatoide Arthritis und die seronegativen Spondylarthropathien.

Die Einteilung entzündlicher Gelenkerkrankungen kann nach Dumonde et al. in 4 Typen erfolgen.

Typ	Mikrobielle Ätiologie	Erreger im Gelenk	Erkrankung	Defekte Immunregulation	Genetische Faktoren
I septisch	ja	ja	septische Arthritis	Nein	Nein
II para-/post-infektiös	ja	ja?	Infektarthritis /Panarteriitis	nein?	?
III reaktiv	ja	nein	reaktive Arthritiden Rheumatisches Fieber M. Bechterew	"Molekulares Mimikry" Kreuzreaktion	Ja
IV chronisch entzündlich	?	nein	Syst. Lupus Rheumatoide Arthritis	multiple Autoallergie polyklonale B-Zell Aktivierung	Ja

Tabelle 1: Klassifikation entzündlicher Gelenkerkrankungen (modifiziert nach Dumonde, 44).

2.1.2 Genetische Faktoren bei chronischen Arthritiden

Es ist derzeit gut belegt, dass genetische Prädispositionen bei chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen eine sehr wichtige Rolle spielen.

Die wichtigsten bekannten genetischen Merkmale befinden sich im „Major Histocompatibility Complex“ (MHC) auf dem kurzen Arm von Chromosom 6. Hier werden die Klasse 1, 2 und 3 Rezeptoren codiert, die die Antigenerkennung von T-Lymphozyten ermöglichen. Diese Region der menschlichen DNS unterteilt sich in die Bereiche D, C4, C2, Bf, B, C, A.

MHC-Abschnitt auf Chromosom 6 (HLA-coding-Komplex)							
Klasse	II			III	I		
Region	D			C4, C2, Bf	B, C, A		
Locus	DP	DQ	DR		B5	B27	

Tabelle 2: Organisation des MHC-Abschnittes auf dem kurzen Arm vom menschlichen Chromosom 6.

Die Produkte dieser Gensequenzen werden beim Menschen als Human Leucocyte Antigen (HLA-Antigene) bezeichnet, da man sie erstmals auf Leukozyten entdeckt hatte.

Besonders hervorstechend ist das HLA B27, das aufgrund der hohen Sensitivität für seronegative Spondylarthropathien eine wichtige diagnostische Bedeutung besitzt. Belegte Assoziationen

bestehen zu: (jeweils prozentualer Anteil HLA B27 positiver Patienten)

- Spondylitis ankylosans und Sakroiliitis 90-95%
- Reaktive Arthritiden incl. Reiter-Syndrom 70-80%
- Axiale Form der Psoriasisarthritis 50-70%
- Spondylarthritis bei Colitis ulcerosa und M. Crohn 60-70%
- Juvenile chronische Arthritis - Subgruppe 50-70%
- Uveitis anterior = Iritis 40-50%

Darüber hinaus tragen RA-Patienten mit 10% und die Normalbevölkerung mit 7-10% diesen genetischen Marker. Deshalb kann gefolgert werden, dass HLA B27 nur eine geringe Spezifität besitzt. Berücksichtigt man die Gesamthäufigkeit der B27 assoziierten Erkrankungen (kleiner als 1% der Bevölkerung), so zeigt sich, dass weit mehr als 85% der B27 positiven Individuen nicht an den oben erwähnten Erkrankungen leiden (81).

Bestimmte weitere Loci z. B. Cw6, DR, B5, B8 sind auch signifikant mit rheumatischen Krankheiten assoziiert. Die wichtigsten weiteren Assoziationen sind folgend aufgeführt:

Krankheit	MHC Locus
Morbus Behcet	B5
Prim. Sjögren Syndrom	B8, DR2, DR3, DRw25
Rheumatoide Arthritis	DR4, DR1, DW14
Psoriasis Arthritis	B17, Cw6
Hämochromatose	A3, B7, B14

Tabelle 3: Weitere HLA Assoziationen von entzündlich rheumatischen Erkrankungen (123).

Neuere Forschungen zeigen, dass bestimmte Allele von HLA-DR gemeinsame Regionen besitzen (shared epitope). Diese Regionen beeinflussen die Eiweissbindung und die T-Zell-Interaktion von DR4-Molekülen (101). So ist eine stärkere Progredienz einer rheumatoiden Arthritis bei Individuen mit DR4, Allele 0401, 0404, 0405, 0408 beobachtet worden, insbesondere bei gleichzeitiger Epstein Barr Virus Persistenz (siehe Kapitel 2.1.3.3, 119).

Die am häufigsten auftretende Vertreterin der chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen ist die rheumatoide Arthritis, die im Folgenden näher betrachtet wird.

2.1.3 Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA), Synonyma: chronische Polyarthrit (RA) oder primär chronische Polyarthrit¹, ist die häufigste Vertreterin der Erkrankungen aus dem entzündlich rheumatischen

¹ Alte Bezeichnung, Abkürzung: P.C.P. International setzt sich die Bezeichnung „Rheumatoide Arthritis“ (RA) durch, deshalb wurde diese Bezeichnung in dieser Arbeit verwendet, obwohl „rheumatoid“ für die Hauptvertreterin des „eigentlichen Gelenk rheumas“ eine nach Auffassung des Autors semantisch eher ungenaue Bezeichnung darstellt.

Formenkreis. Der Großteil der Patienten, die für diese Arbeit rekrutiert wurden, leidet unter rheumatoider Arthritis.

2.1.3.1 Definition

Die RA ist eine in Schüben, mit manchmal jahrelangen Remissionen verlaufende entzündliche Erkrankung des mesodermalen Gewebes. Es sind grosse und kleine Gelenke (seltener grosse, nie Fingerendgelenke) sowie extraartikuläre Strukturen (Sehnen, Sehnenscheiden, Gefässe) betroffen. In der Folge kommt es zur Atrophie der ansetzenden Muskulatur. Die Entzündung der Gelenke geht in eine chronisch-proliferierende Synovitis mit Pannusbildung über und destruiert mit fortschreitender Krankheit die beteiligten Strukturen bis zur Funktionsunfähigkeit. Der Befall innerer Organe und auch des Achsenskelettes (insbesondere HWS) kann zu akut bedrohlichen Komplikationen führen.

2.1.3.2 Epidemiologie

Die Erkrankung tritt vorwiegend in den gemäßigten Klimazonen der Erde auf. Die Prävalenz für Deutschland wird mit ca. 1% der Bevölkerung angenommen. Aus dem Patientengut der Rheuma-Einheit lassen sich die weiteren epidemiologisch festgestellten Parameter bestätigen. 2/3 der Betroffenen sind Frauen. Die RA kann in jedem Lebensalter auftreten, beginnt jedoch meist im jugendlichen und mittlerem Lebensalter. Der Gipfel der Erkrankung liegt im 4. bis 6. Lebensjahrzehnt. 16% der Erkrankungen treten nach dem 60. Lebensjahr auf (157).

2.1.3.3 Ätiologie

Nach wie vor ist die Ursache der rheumatoiden Arthritis noch nicht geklärt. Ein multifaktorielles Geschehen kann als sicher angenommen werden.

Da sich bisher bei den Entzündungen der RA keine direkten Erreger finden ließen, vermutet man eine fehlgeregelt, übersteigerte Aktivität des Immunsystems gegen eigene Gewebsbestandteile, getriggert von exogenen, eventuell infektiösen Antigenen.

Eine genetische Prädisposition für eine RA haben z. B. 70% der Erkrankten mit dem Merkmal DR4, mit unterschiedlichen Subepitopen (DRw4, 10, 13, 14, 15, DQW7 oder DRB1). Bestimmte Subepitope von HLA-DRB1 fördern die T-Zell-Bildung und interagieren mit der Expressierung von 70 kD Heat-Shock-Proteinen an der Zelloberfläche (8).

Die Detektion von Viren (z. B. Rubella, Parvovirus B19, EBV, ZMV) aus Synoviagewebe ist in einigen Fällen beschrieben, jedoch wurden auch in Vergleichsproben von Patienten mit Arthrose diese Viren entdeckt und keine Unterschiede in den Häufigkeiten gefunden. Somit ist die Assoziation dieser Viren mit dem Auftreten der RA nicht klar (103).

Der heute dominierende Erklärungsansatz postuliert ein molekulares Mimikry, bei dem ein Erreger ein ähnliches Oberflächenantigen wie das Gewebe des Erkrankten besitzt. Die durch den Erreger aktivierte Immunabwehr richtet ihr destruktives Potenzial nach Elimination des ursprünglichen Antigens gegen die eigenen, ähnlichen Zellen. Diese Theorie ist gut am Diabetes mellitus Typ 1 mit einem Modell an transgenen Mäusen untersucht (99).

Ein weiteres Indiz für molekulares Mimikry ist eine homologe Struktur zwischen DRb und gp110 des Epstein-Barr-Virus. Die dritte hypervariable Region der DRb-Kette von HLA-DR1 oder HLADR4 ist ähnlich einem Hexapeptid des gp110-Moleküls von EBV. Patienten mit diesen Strukturen in der MHC II Region der DNA könnten deshalb auf eine Infektion mit EBV kreuzreagieren. Dieses konnten Saal et al. (119) im Jahre 1999 in einer klinischen Studie belegen, indem sie nachwiesen, dass HLA-DRB1*0401,0404,0405,0408-positive, oder shared epitope-positive Patienten ein 10fach erhöhtes Risiko haben, an rheumatoider Arthritis zu erkranken.

Ebenso fanden sie, dass sich bei RA Patienten dreimal häufiger ein Epstein-Barr-Virus-Titer findet als bei einer vergleichbaren RA negativen Kontrollgruppe. Sie folgerten daraus, dass eine EBV-Virus-Persistenz als ein Risikofaktor zu werten ist, um an RA zu erkranken, besonders bei Patienten mit den oben erwähnten HLA-DRB1 Allelen. Patienten mit HLA-DRB1 und EBV-Virus-Persistenz hätten insgesamt ein 15-fach, HLA-DR4 positive Patienten mit EBV-Persistenz sogar ein 41-fach höheres Risiko, an rheumatoider Arthritis zu erkranken.

Patienten mit rheumatoider Arthritis scheinen zudem eine verringerte T-Zell-Immunreaktion gegen gp110 des EBV zu besitzen. Da gp110 aber eine wichtige Rolle bei der Replikation von EBV spielt, kann das zu einer mangelhaften Abwehr gegen das Virus beitragen und demzufolge eine chronifizierende Entzündung begünstigen (138).

Ein weiterer Fortschritt bei der Aufklärung der Ätiologie ist die Entdeckung der Heat-shock Proteine (HSP). Diese Gruppe von Proteinen, die an der Zelloberfläche zu finden sind, werden aufgrund von unterschiedlichen Stimuli exprimiert. Entdeckt wurden sie bei der Hitzebehandlung von Zellen, da hier die Syntheserate dieser Proteine drastisch erhöht ist. Die physiologische Aufgabe von HSP, die bei vielen Organismen (Pflanzen, Bakterien, Mensch) vorkommen, scheint die unterschiedliche Präsentation im Sinne einer Markierung von kranken und gesunden Zellen bei Stress (z. B. Fieber) zu sein (155).

Interessant ist auch eine Ähnlichkeit zwischen einem 65 kDa HSP des Mycobakterium tuberculosis und Peptidsequenzen von menschlichem Kollagen und Proteoglykan. Diese Baustoffe der Knorpel werden bei der RA im besonderen Maße vom Immunsystem attackiert. Kreuzreagierende T-Zellen wurden bereits aus Synovia isoliert. Kreuzreaktionen sind auch klinisch von iatrogen ausgelösten reaktiven Arthritiden nach mehrmaliger Instillation mit Bacille Calmette-Guérin (BCG = bovine Art des M. tuberculosis) - z. B. im Rahmen einer Blasenkarzinom- Nachbehandlung - bekannt. Hier könnte die vermehrte Bildung von reaktiven T-Zellen und Antikörpern gegen HSP 65 des BCG im Rahmen eines fieberbedingten Stresses im Synovium humane kreuzreagierende HSP erzeugen, oder direkt mit Kollagenbestandteilen reagieren. Der experimentelle Beweis dieser Theorie ist gut belegt für die adjuvante Arthritis, hingegen ist bei der RA die Rolle von HSP noch nicht genügend erforscht (55).

Kanerud et al. (74) untersuchten 1994 den Zusammenhang zwischen der Heat-Shock-Protein-Expression an Darmmukosazellen der gastrointestinalen Mikroflora und der Krankheitsaktivität bei Patienten mit RA vor und nach 16-wöchiger Therapie mit Sulfasalazin. Die Bindung des monoklonalen Antikörpers ML30, der spezifisch an das 65 kDa Heat-Shock-Protein von Mykobakterien bindet, war bei RA-Patienten im Vergleich zu Normalpersonen erhöht, korrelierte aber nicht mit Krankheitsaktivität und war nach Therapie mit Sulfasalazin nicht verändert. Diese Ergebnisse ließen nur den Schluss zu, dass eine Infektion durch Darmbakterien in der Ätiologie der RA eine Rolle spielen könnte, wobei keine weiteren Untersuchungen über das auslösende Bakterium durchgeführt wurden.

Somit scheint "Molekulares Mimikry", bei dem sich ausgehend von einer exogenen Noxe die

gebildeten Antikörper oder T-Zellen gegen physiologische Strukturen richten, eventuell auch bei der rheumatoiden Arthritis für das Krankheitsgeschehen von Bedeutung zu sein. Bei reaktiven Arthritiden ist diese Vermutung schon mehrmals bestätigt worden (siehe Abschnitt Seronegative Spondylarthropathien).

2.1.3.4 Pathogenese

Die Entwicklung des Krankheitsgeschehens zeigt sich weitgehend stereotyp. Nach „vermeintlicher“ Antigenerkennung im Gelenk erfolgt eine Einwanderung von Makrophagen und Granulozyten. Nach Andocken an die „infizierten“ Zellen (z. B. Synovialis oder Knorpel) kommt es zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Dadurch werden sowohl weitere immunkompetente Zellen in das Gelenk gelockt, als auch die vorhandenen Zellen zur Proliferation angeregt.

Die massive Zerstörung von Knorpel- und auch Knochenstrukturen setzt ein. Die freigesetzten Proteoglykane des Kollagens verstärken weiter die Immunreaktion und die Synovialis wuchert zu einem Pannus aus Bindegewebe und Entzündungszellen. Das Endstadium sind zerstörte Knorpel und Knochen, die die Funktion des Gelenkes nicht mehr gewährleisten. Infolge kommt es zu biomechanischer Instabilität mit Mutilationen und knöchernen Ankylosen.

Aber nicht nur lokal an den Gelenken zeigt sich ein entzündliches Geschehen. Die systemisch inflammatorische Aktivität kann besonders in Schüben der Erkrankung stark zunehmen. Es werden „Akute-Phase-Proteine“ (z. B. C-reaktives Protein) und andere Proteine (z. B. „Rheumafaktoren“) gebildet. Neben der akuten Wirkung auf das Immunsystem sind nach längerem Verlauf durch vermehrte Ablagerung im Gewebe (z. B. Nieren, Lunge) ernste Komplikationen (z. B. Amyloidose) zu erwarten (siehe Abschnitt 2.1.3.5). Die als „Rheumafaktoren“ bezeichneten Proteine sind eine Gruppe von unspezifischen Autoantikörpern gegen das Fc –Fragment von IgG. Sie treten als A, M, G und E Immunglobuline auf und deren negativer Nachweis ist keinesfalls ein Ausschlusskriterium für die Rheumatoide Arthritis (79).

Pathogenetisch spielen auch intrazelluläre Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle. Diese Proteine induzieren die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie den Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF α) und Interleukin 1 (IL1). Im Besonderen untersucht wurde der Transkriptionsfaktor kappa B (NF-kappaB), da er die Transkription der genannten Zytokine aktiviert. Zudem kann er selbst weiter durch das Vorhandensein dieser Zytokine aktiviert werden - das entspricht einer positiven Regelschleife - die somit zu einer „Selbst-Perpetuation“ des Entzündungsgeschehens beiträgt (73). Weitergehende Untersuchungen an „Knock-out“ Mäusen zeigten, dass verschiedene Untereinheiten dieses Proteins stark bei der Pathogenese von chronischen Arthritiden beteiligt sind. So waren c-Rel defiziente Mäuse resistent gegen Kollagen-induzierte Arthritis, jedoch nicht gegen akute, destruierende Arthritis (methylierte BSA/IL1 induzierte Arthritis). P50-Subunit defiziente Mäuse zeigten sich hingegen resistent gegen beide Arten von induzierter artifizierender Arthritis. Aspirin und Salicylate blocken die I-kappaB-Kinase, die wiederum die Aktivierung von NF-kappaB hemmt. Glukokortikoide unterdrücken die Expression von inflammatorischen Genen im Zellkern durch Bindung des Glukokortikoids mit Rezeptor an NF-kappaB und verstärken die Expression von inhibitorischen Proteinen (I-kappaB- α). Sulfasalazin und Gold hemmen die Aktivierung von NF-kappaB direkt (147).

2.1.3.5 Klinik

Ein Patient, der an rheumatoider Arthritis leidet, stellt sich in der Regel mit Gelenkschmerzen oder -schwellungen, aber auch mit systemischen Beschwerden wie leichte Ermüdbarkeit, Übelkeit, Gewichtsverlust, Depression, allgemeiner Müdigkeit, Unwohlsein, nächtlichem Schwitzen oder Fieber vor.

Der Schmerz besteht bei Ruhe und in Bewegung und hindert den Patienten oft am Durchschlafen. Eine oft Stunden dauernde morgendliche Steifigkeit der Gelenke wird angegeben und ist ein wichtiges Kriterium der RA. Die entzündeten und/oder schmerzhaften Gelenke sind im akuten Schub überwärmt und manchmal erythematös verändert. Prinzipiell können alle Gelenke betroffen sein, Ausnahmen bilden die Finger- und Zehenendgelenke, die aus nicht bekannten Gründen in der Regel verschont bleiben. Zeigt sich ein symmetrischer Befall, mit Bevorzugung von Fingermittelgelenken (syn.: proximale Interphalangealgelenke, "PIP") und/oder Fingergrundgelenken (syn.: Metacarpophalangealgelenke, "MCP"), so ist dies für die RA charakteristisch. Gleiches gilt für den Befall der Zehengelenke (Zehengrundgelenk, Zehnmittelgelenk). Bei älteren Patienten können sich zusätzlich arthrotische Veränderungen der Endgelenke, z. B. im Sinne einer Heberden-Arthrose einstellen, die aber nicht mit der RA assoziiert sind. Diese Endgelenksarthrose wird im aktivierten Zustand oft als eine Endgelenksbeteiligung fehlgedeutet.

Bei länger bestehender Krankheit zeigen sich Atrophien in den muskulären Anteilen der betroffenen Gelenke (z. B. Handrücken, M. interosseus dors. I), sowie Subluxationen und Ulnardeviationen, Knopfloch- und Schwanenhalsdeformitäten, die sich aus Verkürzungen von Sehnen und Instabilität der Gelenkanteile ergeben (139). Durch reaktives periartikuläres Wachstum des Knochengewebes entstehen Versteifungen, die letztendlich zu knöchernen Ankylosen und somit zum Funktionsverlust der Gelenke führen können. Letal bedrohlich kann - wenn nicht rechtzeitig erkannt - eine Beteiligung der oberen Wirbelsäule im Sinne einer atlanto-axialen Instabilität oder Dislokation werden, die in ca. 30% der RA-Fälle nachzuweisen ist (92).

Rheumaknoten sind knotige in der subcutis gelegene Zellaggregate mit einer zentralen fibrinoiden Nekrose und palisadenartiger Anordnung von Epitheloidzellen. Diese zeigen sich bei ca. 20% der Betroffenen. Die Rheumaknoten sind meist gut sichtbar an den Streckseiten der Ellbogen lokalisiert, können aber auch in viszeralen Organen vorkommen. So ist auch der Befall der Lunge beschrieben, differenzialdiagnostisch dürfen hier eine Tuberkulose oder ein Bronchialkarzinom nicht übersehen werden. Begleitende Vaskulitiden können zu Infarzierungen, Ulzera und Gangrän im Bereich der Akren führen.

Weiterhin beschrieben sind: Pleuritis, Perikarditis, Endokarditis, Iritis oder Iridozyklitis. Eine Amyloidose ist bei ca. 10% der Patienten beschrieben. Prädisponierend sind langjähriger Verlauf mit hoher Aktivität und hochtitrigem Rheumafaktor.

Durch Entzündungs- oder Regeneratgewebe kann es zur Kompression von Nervengewebe kommen, insbesondere durch Druck auf den N. medianus im Bereich des Karpaltunnels. Folge sind Schmerzen oder Parästhesien in den ersten drei Fingern der betroffenen Hand. Unbehandelt führt dies auch zu Lähmungserscheinungen.

2.1.3.6 Diagnosesicherung

Je früher die Diagnose gesichert werden kann, desto frühzeitiger ist die Aktivität und das Destruktionspotenzial der Erkrankung beurteilbar. Nur so kann eine notwendige adäquate

Therapie rechtzeitig beginnen, um bleibende Zerstörungen an den Gelenken aufzuhalten.

International einheitliche Kriterien zur Diagnose der RA wurden von der American Rheumatism Association erstmals 1956 mit dem Ziel der Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Studien veröffentlicht. Die revidierte Form der ACR²-Kriterien von 1988 ist heute wichtiger Bestandteil der Diagnosesicherung auch außerhalb von Studien. Die Diagnose einer RA kann gestellt werden, wenn mindestens 4 oder mehr Kriterien erfüllt sind. Die Kriterien 1-4 müssen jedoch mindestens 6 Wochen bestanden haben.

- Morgensteifigkeit von mindestens 1 Stunde bis zur maximalen Besserung
- durch den Arzt festgestellte Schwellung (Arthritis) an mind. 3 Gelenkregionen
- Schwellung der PIP-, MCP-, oder Handgelenke
- Symmetrische Arthritis
- Rheumaknoten
- Positiver Rheumafaktornachweis
- Typische Röntgenveränderungen: Gelenknahe Osteoporose oder Erosionen der Handgelenke.

Die frühzeitige Diagnose der RA ist ein entscheidender Faktor für den Verlauf der Erkrankung. Im Gegensatz zu den Auffassungen der 70er und 80er-Jahre des 20. Jahrhunderts wonach man die Mehrzahl der RA-Fälle mit gut eingeführten, konservativen Therapien zufriedenstellend behandeln kann, wird heute ein entschieden „radikaleres“ Vorgehen favorisiert (31).

Wird eine hohe klinische Aktivität der Erkrankung festgestellt, versucht man heute, frühzeitig hochwirksame Medikamente einzusetzen. Die Indikatoren einer hohen klinischen Aktivität sind:

- Hoher Ritchie-Index (siehe Kap. 2.5)
- Schlechte Funktionsindizes (z. B. im Health Assessment Questionnaire)
- Systemische Manifestationen (z. B. Rheumaknoten)
- Hohe serologische Entzündungszeichen (BSG, CRP)
- Positiver Rheumafaktor
- Nachweis von HLA-DR4 / Epitopen (nicht routinemässig)
- Radiologischer Nachweis von Destruktionen
- Niedriges Alter bei Krankheitsbeginn
- Weibliches Geschlecht

Die im vorigen Absatz genannten klinischen Manifestationen sind in der Praxis selten alle am Patienten in charakteristischer Weise festzustellen, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung. Deshalb ist die frühzeitige Diagnose der RA oft schwierig und muss gegebenenfalls auch nach Ausschluss anderer Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises gestellt werden.

² American College of Rheumatology

2.1.3.7 Differenzialdiagnosen

Die Differenzialdiagnosen der rheumatoiden Arthritis sind vielfältig. Wertvolle Informationen zur Abgrenzung von anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises bringen die bereits erwähnte Anamnese und die detaillierte Befunderhebung. Die häufigsten Differenzialdiagnosen sind:

- Arthrosen (z. B. Heberden-, Bouchard-, Rhiz-Arthrose)
- Andere Autoimmunerkrankungen (z. B. seronegative Spondylarthropathien, Vaskulitiden, Kollagenosen)
- Infektionsassoziierte Arthritiden (z. B. Arthritis bei: Lyme Borreliose, Streptokokken-Infekt, Parvovirus B19-Infekt)
- Stoffwechselerkrankungen (z. B. Arthritis urica, Chondrocalzinosis, Diabetes mellitus)
- Bluterkrankungen (z. B. Hämochromatose, Gerinnungsstörungen)

2.1.4 Seronegative Spondylarthropathien

Sulfasalazin wird neben der Behandlung der rheumatoiden Arthritis auch bei der Krankheitsgruppe der seronegativen Spondylarthropathien verwendet (33). Diese Krankheitsentität ist sehr heterogen und versteht sich als entzündliche Erkrankung, die durch Beteiligung von Sehnen und Gelenkstrukturen des Achsenskeletts und peripheren Gelenken definiert ist. Häufig sind Sakroiliitis, Spondylitis, periphere Arthritis, Enthesitis, manchmal ist die Beteiligung anderer Strukturen wie: Haut/Schleimhaut, Augen, Urogenital- und Gastrointestinaltrakt zu finden. Die Bezeichnung "seronegativ" bedeutet, dass im Allgemeinen kein Rheumafaktor im Blut oder in der Synovia nachweisbar ist. Sehr häufig ist eine Assoziation mit HLA B27 gegeben.

Zu dieser Krankheitsgruppe werden die Entitäten

- Spondylitis ankylosans
 - Arthritis psoriatica
 - Reaktive Arthritis
 - Arthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
 - und undifferenzierte Spondylarthropathien
- gezählt.

2.1.4.1 Spondylitis ankylosans

Der Morbus Bechterew (Synonym: Ankylosierende Spondylitis, Spondylitis ankylosans, oder Marie-Strümpell-Krankheit) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Wirbelsäulengelenke (mit Bandapparat der Bandscheiben und wirbelsäulennaher Gelenke, z. B. Rippen-Wirbel-Gelenke) und

der Iliosakralgelenke mit deren fortschreitender Fibrose u. Verknöcherung ("Ankylosierung"). Die peripheren Gelenke sind zu 30-50% mitbeteiligt, am häufigsten in Form einer Oligoarthritis. Männer sind ca. dreimal häufiger als Frauen betroffen.

Initial zeigt sich die Krankheit mit uncharakteristischen Beschwerden, anfangs im Rücken und Gesäß, später mehr und mehr übergehend zu schmerzhafter Bewegungs- und Erschütterungsempfindlichkeit der Wirbelsäule. Ischialgien und tiefsitzende Kreuzschmerzen (positives Mennell Zeichen) sind häufige Zeichen. Charakteristisch ist die anamnestiche Angabe des nächtlichen oder frühmorgendlichen Umherwanderns, da die Patienten durch Bewegung eine Linderung der auftretenden Morgensteifigkeit erfahren. Die Erkrankung kann auch mit einer akuten Iritis beginnen. Leitsymptom ist jedoch der entzündliche Rückenschmerz.

Nach mehrjähriger Krankheit, in der die Patienten versuchen, die Schmerzen und paraspinalen Verspannungen durch eine gebeugte oder überhängende Schonhaltung zu vermindern, stabilisiert sich die zunächst "funktionelle", dann knöchern-irreversible Wirbelsäulen- und Thoraxversteifung zu der typischen Rundrücken-Haltung. Es entsteht eine Abflachung der lumbalen Lordose sowie eine Vergrößerung der thorakalen Kyphose. Durch die entzündliche Versteifung der Costovertebral- und Costotransversal-Gelenke kann die Brustatmung stark behindert werden. Ebenso wird das Gesichtsfeld aufgrund der HWS-Steifigkeit und BWS-Kyphose eingeschränkt. Die Erkrankung manifestiert sich aber auch an extraartikulären Strukturen. Neben der erwähnten - oft einseitigen - anterioren Uveitis, die bei etwa einem Viertel der Patienten festgestellt wird, kann gelegentlich auch eine Herzbeteiligung in Form einer Myokarditis, Endokarditis oder Aortitis auftreten, oder sich im EKG als atrioventrikuläres Blockbild zeigen.

2.1.4.2 Arthritis psoriatica

Die Arthritis bei Psoriasis vulgaris zeigt sich überwiegend als Sekundärmanifestation dieser Erkrankung. Nur selten ist die Arthritis primäres Zeichen der Schuppenflechte. Jedoch wird in vielen Fällen die Psoriasis erst durch die auftretende Arthritis diagnostiziert.

Die Gelenkentzündung hat ein relativ typisches Befallsmuster. So sind an den Händen und Füßen benachbarte Gelenke in Form eines „Strahls“ betroffen. Dies zeigt sich klinisch in plumpen, manchmal mit Verfärbung der Haut eingehenden Schwellungen eines einzelnen Fingers oder Zehs, auch als "Wurstfinger bzw. -zeh" bezeichnet. Eine Beteiligung des Achsenskeletts tritt überwiegend in HLA-B27 positiven Individuen auf.

Radiologisch zeigt sich ein typisches Bild von gleichzeitig stattfindenden auf- und abbauenden Prozessen. Weiteres wichtiges diagnostisches Zeichen ist der Befall der Nägel. Die Onychopathien sind sichtbar als subunguale Hyperkeratosen, Tüpfelnägel, Krümelnägel oder Ölflecken.

2.1.4.3 Reaktive Arthritiden und Reiter-Syndrom

Die reaktiven Arthritiden entwickeln sich nach derzeitigem Wissen auf einer genetischen Prädisposition (80% HLA-B27 pos. Patienten) und einem mikrobiellen Auslöser. Die zur Manifestation führende Erkrankung ist überwiegend eine urogenitale oder intestinale Infektion, seltener pulmonale oder kutane Infektionen durch Keime. Die Arthritis entwickelt sich in der Regel einige Wochen bis Monate nach der extraartikulären Primärinfektion. Daher ist im Gegensatz zu bakteriell-infektiösen Arthritiden zum Zeitpunkt der Arthritis kein Erreger in der Synovia anzüchtbar.

Die von Hans Reiter 1916 beschriebene Trias des nach ihm benannten Syndroms mit Urethritis, Konjunktivitis und Arthritis wird heute nicht mehr als eigenständiges Krankheitsbild, sondern als Symptomenkomplex der reaktiven Arthritis betrachtet.

2.1.4.4 Arthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Arthritiden sind häufige Beschwerden, die bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auftreten. Die Inzidenz des Auftretens wird in der Regel mit ca. 20% der Fälle angegeben (19), (58). De Vlam et al. (37) wiesen jedoch in einer neueren Arbeit darauf hin, dass die Zahl der auftretenden Begleitarthritiden möglicherweise unterschätzt wird. In der von den Autoren vorgestellten Studie, wurde die Prävalenz des Auftretens mit ca. 40% angegeben, 90% der untersuchten 103 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung erfüllten jedoch die Kriterien einer Spondylarthropathie.

2.1.4.5 Undifferenzierte Spondylarthropathien

Für einen Teil der Patienten mit Oligoarthritis oder entzündlichem Rückenschmerz sind die Kriterien zur Einteilung in die vorgenannten Erkrankungsgruppen nicht erfüllt. Zumeist wird bei diesen Patienten eine undifferenzierte Spondylarthropathie diagnostiziert. Zur Diagnosestellung sollten folgende Symptome vorliegen (123):

- entzündlicher Rückenschmerz oder Arthritis (entweder asymmetrisch oder an den unteren Extremitäten)

plus eines der folgenden Kriterien:

- positive Familienanamnese für M. Bechterew, A. psoriatica, reaktive Arthritis oder für entzündliche Darmerkrankungen
- wechselnder Gesäß-Schmerz (als Ausdruck einer Enthesitis im Beckenbereich)
- Enthesiopathie (Entzündung/Schmerzen z. B. der Achillessehne oder der Ferse).

2.1.4.6 Ätiologie seronegativer Spondylarthropathien

Bei vielen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wie auch bei den seronegativen Spondylarthropathien besteht noch Unklarheit über die genaue Ätiologie. Bekannt ist bei diesen Erkrankungen die mehr oder weniger starke Assoziation mit dem MHC Klasse 1 Genlokus HLA-B27. Deshalb ist die Erfassung dieses Parameters ein wichtiges diagnostisches Kriterium. Bei der Spondylitis ankylosans sind über 90% der Patienten HLA-B27 positiv, dies ist derzeit eine der höchsten Assoziationen einer Erkrankung mit einem bekannten Genort in der Medizin. Jedoch nicht alle HLA-B27 positiven Merkmalsträger erkranken an einer Spondylarthropathie, wie bereits im Kapitel „Klassifikation entzündlicher Gelenkerkrankungen“ beschrieben. Somit ist HLA-B27 ein wichtiger, aber nicht allein verantwortlicher Faktor für die Entwicklung einer Spondylarthropathie. Ein Ansatzpunkt zur Erklärung der Ätiologie ist die Vermutung eines „molekularen Mimikry“.

Bachmaier et al. konnten nachweisen, dass Proteine der äußeren Membran von Chlamydia

pneumoniae, C. psittaci and C. trachomatis eine ähnliche Struktur wie ein Peptid der schweren Kette von Alpha-Myosin des Herzmuskels besitzt. Injektionen von homologen Chlamydien-Proteinen verursachten eine Myositis des Herzmuskels bei Mäusen (10). Hier insbesondere wird diese Prädisposition bei HLA-B27 positiven Individuen vermutet (43).

Treten nun beide Dispositionen auf, die homologen Strukturen eines Antigens und eine genetisch disponierte besondere Präsentation eines Antigens (HLA B27), ist für die beschriebenen Organmanifestationen wie Myokarditis, Perikarditis mit infarktähnlichem EKG, Pleuritis, Myositis, Skleritis und Episkleritis, Vaskulitis ein Zusammenhang zu vermuten.

2.2 Therapie von chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen

2.2.1 Medikamentöse Therapie

Aufgrund der unterschiedlichen Genese rheumatischer Erkrankungen bedarf es unterschiedlicher Therapieansätze.

Chronisch entzündliche Arthritiden werden in der Regel durch mehrere Medikamentengruppen behandelt. Aufgeteilt in die hauptsächlichen Therapeutika der Grunderkrankung kommen Symptomatika (NSAR, Steroide) und Basismedikamente zur Anwendung. Allgemeine Therapeutika z. B. Analgetika, Antacida, Antibiotika, Hormone und Anti-Osteoporose Medikamente sind weiterhin zur Ergänzung der Therapie wichtig.

2.2.1.1 Symptomatika (NSAR, NSAID³)

Antientzündlich wirkende Medikamente haben insbesondere in der Frühphase und bei noch nicht gesicherter Diagnose einen hohen Stellenwert, auch zur Abmilderung eines entzündlichen Schubes werden NSAR bei laufender Basistherapie verwendet.

Die Medikamente aus dieser Gruppe wirken in unterschiedlichem Ausmaß antiphlogistisch, analgetisch und teilweise antipyretisch. Der wesentlichste Effekt ist der Eingriff in den Prostaglandin-Stoffwechsel über die Hemmung der Cyclooxygenase I und II (siehe Abb. 1)

Dadurch definiert sich auch das Nebenwirkungsspektrum. Insbesondere die Minderung der durch Prostaglandin E gesteuerten Schleimproduktion im Gastrointestinaltrakt ist mit der renalen durchblutungsreduzierenden Wirkung die hauptsächlichste unerwünschte Therapiefolge. Allergische, knochenmarktoxische und sonstige Unverträglichkeiten sind selten, bedürfen aber trotzdem der Kontrolle zumindest bei Therapiebeginn. Das Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkung der NSAR ist jedoch von Patient zu Patient verschieden und kann nur während der Therapie empirisch ermittelt werden (54).

Kombinationspräparate mit einem künstlichen Prostaglandin-E Analogon begrenzen die gastrointestinalen Schäden bei der Langzeittherapie mit NSAR (11).

³ NSAID= nonsteroidal antiinflammatory drug, Synonym für NSAR = Nichtsteroidales Antirheumatikum.

Mit Entdeckung der Wirkungsweise der beiden Untereinheiten der Cyclooxygenase erschlossen sich neue Ansätze zur antiphlogistischen Therapie. Seit Ende 1999 sind die ersten hoch-selektiven COX-II-Hemmer (Rofecoxib, Celecoxib) verfügbar, die nur noch geringe Affinität zur Cyclooxygenase I besitzen, dessen Funktionieren für die protektiven Wirkungen notwendig ist.

Der Arachidonsäuremetabolismus ist nachfolgend in der Übersicht vereinfacht dargestellt.

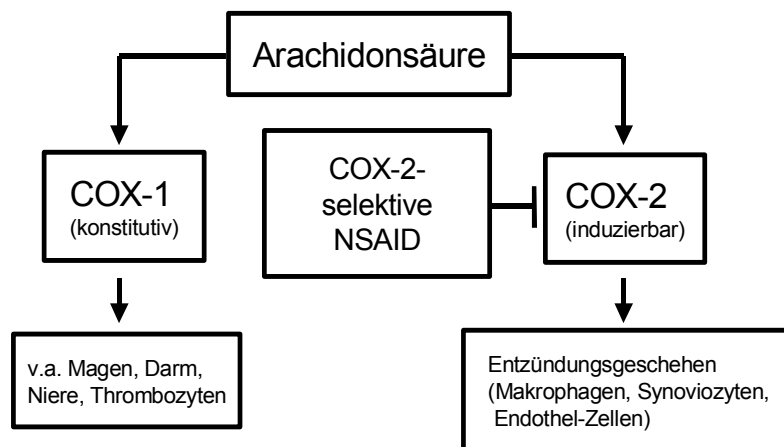


Abbildung 1: Prinzip des Arachidonsäuremetabolismus. Die beiden Isoenzyme COX-1 und COX-2 werden konstitutiv exprimiert und spalten Prostaglandine aus dem Substrat Arachidonsäure. Bei einer Entzündung wird vermehrt proinflammatorisches COX-2 induziert, das durch neue COX-2 Hemmstoffe selektiv geblockt werden kann, mit dem Ziel, weniger gastrointestinale Nebenwirkungen zu verursachen. Auch Sulfasalazin hat modulierenden Einfluß auf den Arachidonsäuremetabolismus (126).

2.2.1.2 Kortikosteroide

Nach wie vor stellen die Kortikosteroide eine wichtige therapeutische Option bei der Behandlung von chronischen Arthritiden dar. Die ausgesprochen antiphlogistische Wirkung bei schnellem Einsetzen ist in fast allen Abschnitten der Erkrankung eine notwendige Therapieergänzung. Insbesondere in hochaktiven Krankheitsphasen kann der systemische Einsatz von Kortikosteroiden akut lebensrettend sein.

Häufig ist auch die lokale Applikation hilfreich, um entzündungsbedingte Schmerzen zu unterdrücken. Infiltrationen oder Injektionen direkt in ein betroffenes Gelenk stehen hierbei im Vordergrund.

Bei Sonderformen chronischer Arthritiden kann auch eine niedrig dosierte „low dose“ Kortikoid-Langzeittherapie im Bereich von 3 bis 7,5 mg Prednisolon erfolgversprechend sein, insbesondere bei den Altersformen der Erkrankung. Besonders zu beachten ist jedoch die gesteigerte Toxizität bei einer Kombination von Kortikosteroiden und NSAR bei einer Langzeittherapie (131). Das „low dose“ Kortikoid kann in diesen speziellen Fällen auch als "Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug“ betrachtet werden.

2.2.1.3 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD)

Bei den meisten chronisch entzündlichen Rheumaerkrankungen reicht die Therapie mit NSAR nicht aus, um die Krankheit suffizient zu behandeln. Aufgrund der autoimmunen Genese wird zusätzlich im Sinne einer Immunsuppression therapiert, um die Aktivität der fehlgeleiteten Immunabwehr zu modulieren. Die Therapie mit langfristig wirksamen Medikamenten, die so genannte "Basistherapie"⁴ soll die destruierende Potenz der Krankheit weitestgehend vermindern.

DMARD beeinflussen die pathophysiologischen Mechanismen des Krankheitsverlaufes und zielen darauf ab, eine Krankheitsremission einzuleiten. Leider wirken die heute üblichen Basistherapeutika nicht unmittelbar, sondern erst nach einer „Anlaufzeit“ von bis zu mehreren Monaten.

Die Heilung ist heute im Falle einer rheumatoiden Arthritis nur in wenigen Fällen möglich und kann nach derzeitigem Stand des Wissens - abhängig von der Aggressivität der Krankheit - nur bei möglichst frühzeitiger und „radikaler“ Intervention erreicht werden (48).

Die wichtigsten eingesetzten DMARD sind:

- Methotrexat
- Sulfasalazin
- Chloroquin/Hydroxychloroquin
- Goldsalze
- Leflunomid
- Ciclosporin A
- Cyclophosphamid
- Azathioprin
- D-Penicillamin

2.2.1.4 Biologika

Der Begriff "Biologika" ist oftmals irreführend. Die Namensgebung geschah mit der Intention, die Gruppe von Medikamenten so zu bezeichnen, dass der „biologische“ Ursprung des Wirkstoffes, zum Beispiel ein Antikörper, deutlich wird. Keine Gemeinsamkeit besteht mit „biologischen Heilverfahren“ im Sinne von Naturheilverfahren oder Homöopathie. Zu dieser modernen Medikamentengruppe gehören zum Beispiel: Lösliche TNF- α -Rezeptoren, TNF- α -Rezeptor-Antagonisten und IL1-Antagonisten.

Für das untersuchte Patientengut war jedoch eine Begleittherapie mit Biologika sowie eine Kombinationstherapie aus zwei oder mehreren DMARD Ausschlußkriterium. Im Folgenden soll die Basistherapie mit Sulfasalazin näher erläutert werden.

2.2.2 Therapie mit Sulfasalazin

Sulfasalazin⁵ wird seit über 50 Jahren als ein DMARD für die Basistherapie bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises verwendet. Diese Substanz wurde speziell für die Behandlung der

⁴ Die Basistherapie wird oft auch als Therapie mit *langsam* wirksamen Antirheumatika bezeichnet. "LWAR" aus dem englischen „slow acting antirheumatic drugs“, Abkürzung: SAAD. Synonym gebraucht für "DMARD“.

⁵ Synonyme: Sulfasalazin, Salazopyrin, Salizylazosulfapyridin. Abkürzungen: SASP, SSZ.

rheumatoiden Arthritis entwickelt, man hatte Sulfasalazin auch als eine der ersten „Designerdrogen“ in der Rheumatologie bezeichnet. Nach wenigen Jahren der Anwendung verlor Sulfasalazin jedoch an Beachtung. Aufgrund mehrerer Studien der letzten 20 Jahre erlebt das Medikament nun wieder eine Renaissance und gilt heute als eines der Basistherapeutika der ersten Wahl bei leicht bis mittelaktiver rheumatoider Arthritis (61).

2.2.2.1 Historie

Als gängige Vorstellung der Ursache der rheumatoiden Arthritis wurde in den 40er-Jahren des 20. Jahrhunderts ein chronisch-infektiöses Geschehen vermutet, das man damals üblicherweise mit Sulfonamid-Antibiotika behandelte. 1941 berichtete Nanna Svartz erstmals über ein neuartiges Sulfonamidpräparat, 1942 folgten von ihr die ersten Berichte einer Studie über die therapeutischen Ergebnisse dieses Präparates bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Colitis ulcerosa (132). Dieses neue Medikament „Sulfasalazin“ kombinierte zwei therapeutische Ziele, die antibiotische Therapie mit Sulfonamiden und die anti-entzündliche Therapie mit einem Salizylat. Somit sollte mit den Sulfonamiden die Infektion bekämpft und mit den Salizylaten die Gelenkschwellungen gemildert werden. Um eine hohe Bioverfügbarkeit zu erreichen, verband man das Salizylat und das Sulfonamid mittels einer Stickstoff-Doppelbindung oder Azobindung. Nach enteraler Aufnahme wird die relativ inaktive Ausgangssubstanz durch Darmbakterien mit Azoreduktasen wieder in seine aktiven Teile gespalten, um so den therapeutischen Nutzen zu entfalten.

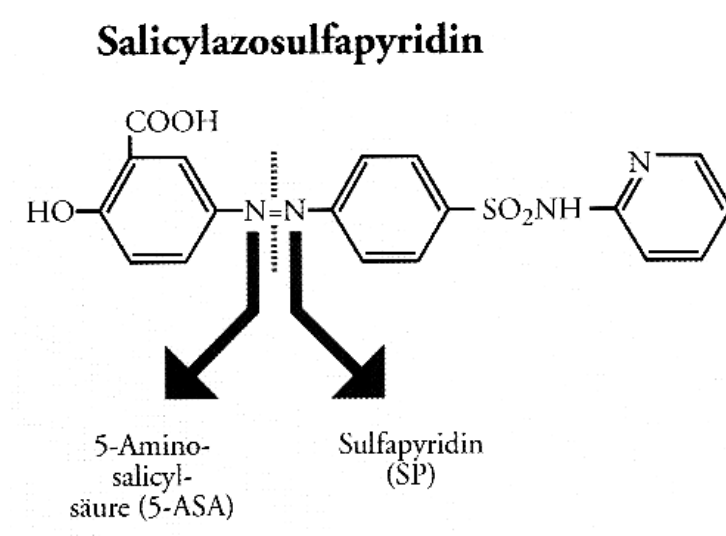


Abbildung 2: Molekularer Aufbau von Sulfasalazin. Die Ausgangssubstanz wird durch Darmbakterien in 5-ASA und Sulfapyridin gespalten.

Trotz guter Berichte von frühen Studien der Gruppe von Nanna Svartz, wurde im Jahre 1948 durch eine britische Studie von Sinclair et al. (124) die Wirksamkeit von Sulfasalazin stark angezweifelt, was auf ein mangelhaftes Studiendesign von Sinclair zurückgeführt werden kann. Die gleichzeitige erfolgreiche Markteinführung von Kortikosteroiden bei chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen, trug möglicherweise auch dazu bei, dass sich Sulfasalazin als Medikament damals nicht durchsetzen konnte. Gleichwohl wurde es weiterhin erfolgreich zur Therapie von entzündlichen Darmerkrankungen wie dem Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa verwendet (149).

2.2.2.2 Sulfasalazin bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Wie bereits beschrieben, sind Arthritiden häufige Begleiterkrankungen bei chronischen Darmentzündungen. Zur Therapie der Grunderkrankung wird ebenfalls Sulfasalazin verwendet. Die Wirksamkeit von Sulfasalazin bei der Behandlung der Colitis ulcerosa belegen mehrere Studien (89),(86). Nicht nur bei der aktiven Krankheit, sondern auch zur Remissionserhaltung (39) wird Sulfasalazin erfolgreich eingesetzt. Trotz widersprüchlicher Studien (107),(128) kann auch für die Behandlung des Morbus Crohn Sulfasalazin empfohlen werden.

2.2.2.3 Sulfasalazin bei chronischen Arthritiden

Nach einer ca. 20 Jahre dauernden Phase des Dornröschenschlafes wurde Sulfasalazin in den späten 70er-Jahren des 20. Jahrhunderts in einer offenen Studie von McConkey et al. (87) mit 74 Patienten wieder verwendet. Die Studie zeigte in 38 Fällen nach einem Jahr der Anwendung eine gute therapeutische Wirksamkeit. Anfang der 80er-Jahre des 20. Jahrhunderts führten weitere Studien (105) unter kontrollierten Bedingungen zu positiven Ergebnissen, so dass Sulfasalazin als Basistherapeutikum wieder Beachtung fand.

In doppelblinden Studien zeigte sich die Überlegenheit von Sulfasalazin zu anderen DMARD, so berichteten Grindulis et al. (60) und Bax et al. (13), dass die Verträglichkeit von Sulfasalazin signifikant höher ist als bei parenteralem Gold, die Abbruchquote aber nach einem bzw. zwei Jahren, wie auch schon bei der Studie von McConkey 1980, bis zu 50% beträgt. Gründe waren damals Ineffektivität, aber auch vereinzelt Nebenwirkungen und Toxizität.

Heute gilt Sulfasalazin aufgrund mehrerer placebokontrollierter und vergleichender Studien als gut wirksames Basistherapeutikum. So konnten Hannonen et al. (65) in einer Untersuchung mit 80 Patienten (Sulfasalazin vs. Placebo) zeigen, dass die klinischen, laborchemischen und szintigraphischen Entzündungszeichen in der Sulfasalazin-Gruppe signifikant geringer ausfielen. Es wurden Patienten mit mindestens einjährig symptomatischer RA randomisiert zu Placebo oder Sulfasalazin zugeteilt. Der Beobachtungszeitraum war 48 Wochen.

Capell (24) verfasste 1995 eine Übersichtsarbeit über die klinische Wirksamkeit von Sulfasalazin. Insbesondere wurde ein schnelleres Ansprechen der Krankheitszeichen gegenüber anderen DMARD beschrieben. Meta-Analysen aus Studien in den Jahren 1981 bis 1990 zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit mit intramuskulärem Gold und Penicillamin. Eine höhere Wirksamkeit wurde gegenüber oralem Gold und Hydroxychloroquin gefunden. Die Verträglichkeit wurde als ein limitierender Faktor in ca. 25-30% der Therapien beobachtet. Abbrüche wegen Ineffektivität wurden in 7-9% festgestellt. Die möglichen Vorteile einer Kombination von DMARDs wurden diskutiert. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen konnte Capell keine statistisch signifikante Überlegenheit von Kombinationen mit Sulfasalazin und anderen DMARDs feststellen.

2.2.2.4 DMARD-Kombinationstherapie mit Sulfasalazin

Die Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber der Therapie mit Einzelsubstanzen wurde auch in weiteren Arbeiten nicht zweifelsfrei belegt (49),(62),(46),(40), sie wird jedoch aufgrund besserer Remissionsinduktion und Prävention von Therapieresistenzen zunehmend favorisiert (18),(50),(63),(93).

O'Dell et al. veröffentlichten 1996 die Ergebnisse einer kontrollierten Studie mit 102 RA-Patienten

über 9 Monate mit offener Weiterbehandlung für 2 Jahre. Es wurde eine bessere Wirksamkeit in der Kombinationsgruppe festgestellt. Die Toxizität war dabei nicht erhöht (97). Verhoeven et al. zeigten im Jahre 1998 anhand von Auswertungen einer Multicenterstudie, eine gute Kosten-Nutzen-Relation von Kombinationstherapien aufgrund höherer Wirksamkeit bei niedrigeren oder gleichen direkten Kosten (143).

Heute wird die Kombination von mehreren DMARDs bei Versagen einer Monotherapie mit Sulfasalazin oder Mtx ausdrücklich empfohlen (96).

2.2.2.5 Pharmakologie

Sulfasalazin wurde durch zwei verschiedene Wirksubstanzen synthetisiert, die mit einer Stickstoff-Doppelbindung (AZO-Bindung) verbunden sind. Die Substanzen sind das antientzündliche Agens 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) und die antibiotisch wirksame Substanz Sulfapyridin. Heute wird Sulfasalazin als magensaftresistente Filmtablette verabreicht, so dass der Wirkstoff erst im oberen Darmabschnitt aktiv wird.

Nach der enteralen Wirkstoff-Abgabe werden ca. 30% der Ausgangssubstanz relativ rasch im Jejunum absorbiert und im entero-hepatischem Kreislauf über die Galle wieder überwiegend unverändert dem oberen Dünndarm zugeführt. In der Summe ist somit eine ca. 90% Verfügbarkeit der Substanz im oberen Intestinum gegeben. Im Dickdarm wird durch coliforme Bakterien die Stickstoff-Doppelbindung aufgespalten und die Einzelkomponenten werden freigesetzt (72).

Sulfapyridin wird zum Großteil absorbiert und 70% mit dem Urin in azetylierter und glucuronidierter Form wieder ausgeschieden, die verbleibenden 30% verlassen den Körper wieder mit dem Fäzes. Im Gegensatz dazu kann 5-ASA enteral schlecht resorbiert werden und wird überwiegend ausgeschieden.

2.2.2.6 Bioverfügbarkeit

Die maximale Plasmakonzentration ist nach enteraler Gabe in ca. 6 Stunden erreicht, wobei hier Werte von weniger als 10% der verabfolgten Dosis gemessen werden (121). Die mittlere Halbwertszeit liegt bei ca. 9 Stunden und kann bei älteren Patienten auf das doppelte verlängert sein. Der Einfluss des Alters auf die Serumkonzentration ist somit zu berücksichtigen, entscheidender jedoch sei, laut Taggart et al., der individuelle Azetyliererstatus des Patienten (135).

2.2.2.7 Verteilung

Sulfasalazin verteilt sich mit hoher Plasmaproteinbindung gleichmäßig im Körper, die Konzentration in der Synovia ist im Mittel gleich der Serumkonzentration. Sulfasalazin ist nicht liquorfähig. Ebenso wenig scheint die Originalsubstanz in die Muttermilch zu gelangen, der Metabolit Sulfapyridin wird dort jedoch mit ca. 40% der Serumkonzentration gefunden.

2.2.2.8 Wirkmechanismus und Wirkeintritt

Die Frage, ob Sulfasalazin direkt oder die Spaltprodukte 5-ASA oder Sulfapyridin bei chronischen Gelenkentzündungen die hauptsächliche therapeutische Wirkung besitzen, wurde bis heute nicht zweifelsfrei geklärt (126),(116).

Pullar et al. und Taggart et al. sahen 1985/86 den Sulfonamid-Metaboliten Sulfapyridin als das wirksamere Agens bei der rheumatoiden Arthritis an (112),(137). Sie verabreichten über 24 Wochen 5-ASA und Sulfapyridin als Einzelstoffe und fanden eine überlegene Wirksamkeit von Sulfapyridin gegenüber 5-ASA, vergleichbar mit der Wirkung und dem Toxizitätsprofil bei der Gabe von Sulfasalazin.

Jedoch nicht alle Sulfonamid-Verbindungen, insbesondere Sulfonamid-Antibiotika zeigten diese Wirkung, wie Astbury et al. 1988 feststellt (7). Verglichen mit Sulfapyridin fand sich für Cotrimoxazol (Co-Trim) fast keine Wirksamkeit, nur 5 von 13 RA-Patienten beendeten einen 24-wöchigen Behandlungsversuch mit Co-Trim bei unveränderter oder verschlechterter Krankheitsaktivität.

Sulfasalazin wirkt neben der Reduktion von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin 1 und 2, der Bindungshemmung von TNF-alpha an TNF-Rezeptoren auch über die Hemmung der T-Zell-Proliferation. Einige Hinweise dafür sind in neueren Studien zu lesen. Bird vermutete 1995 trotz der bis dahin vorherrschenden Auffassung, Sulfapyridin verursache den entscheidenden pharmakologischen Effekt, dass die ungespaltene Substanz Sulfasalazin einen inhibierenden Effekt bei der Signalkaskadierung der proinflammatorischen Zytokine von Lymphozyten in den Payer-Plaques besitzt (17).

Ebenso wurde für die Originalsubstanz die Hemmung von folatabhängigen Enzymen beschrieben. Die Beeinflussung der postrezeptorischen Signaltransduktion mit Verringerung der Prostaglandin-Synthese über die Hemmung der Hydroxyprostaglandin-Dehydrogenase ließ sich ebenfalls zeigen (116). Wahl et al. stellten 1997 eine Untersuchung über den Transkriptionsfaktor kappa B (NF-kappa B) in humanen Dickdarm-Epithelzellen vor. Sie fanden, dass Sulfasalazin als potenter Inhibitor von NF-kappa B wirkt, jedoch nicht Sulfapyridin oder 5-AZA (147).

Sulfasalazin gilt im Vergleich mit anderen DMARDs als ein relativ schnell wirksames Medikament (129). Trotzdem kann sich der Wirkeintritt um Monate hinauszögern (102).

2.2.2.9 Einfluss des Azetylierer-Typus

Die Elimination von Sulfapyridin hängt davon ab, wie schnell und wie viel der Substanz in der Leber azetyliert und glucuronidiert werden kann (35). Entscheidend ist hierbei der genetisch determinierte Azetylierer-Typus des Patienten, der über den Abbau der Substanz die wirksame Konzentration im Blut beeinflusst (12) und vermutlich dadurch stark für die auftretenden Nebenwirkungen verantwortlich ist (9).

Langsame Azetylierer eliminieren Sulfapyridin mit einer Geschwindigkeit von 0,6 ml/min/kg, schnelle Azetylierer hingegen mit 2,1 ml/min/kg. Die Halbwertszeit beträgt in etwa 14 h mit 40 ml/min für langsame und 6 h mit 150 ml/min für schnelle Azetylierer (76). Im Brater Manual (21) sind sogar Plasmahalbwertszeiten bis zu 1,4 h für schnelle Azetylierer vermerkt. Somit haben langsame Azetylierer wesentlich länger höhere Serum-Konzentrationen von wirksamen Bestandteilen des Medikamentes als schnelle Azetylierer.

2.2.2.10 Unerwünschte Wirkungen

In der Gruppe der heute verwendeten Basistherapeutika gilt Sulfasalazin als eine der gut verträglichen Substanzen mit relativ geringem Nebenwirkungsspektrum.

Aus Metaanalysen ist bekannt, dass sich die Rate der durch Toxizität bedingten Abbrüche um ca. 25% beläuft, mit einem Maximum bei ca. 3 Monaten nach Beginn der Basistherapie (20). Die Erscheinungen lassen sich grob in "Minor" und andere Symptome einteilen. Zu den Minor-Symptomen - die am häufigsten auftreten - zählen gastrointestinale Störungen, wie Magen- oder Bauchschmerzen, Aufstoßen, Durchfall, Appetitverlust, Übelkeit und zentralnervöse Störungen. Diese Nebenerscheinungen verursachen mit ca. 76% die meisten Therapieabbrüche (4).

Zudem treten häufig Kopfschmerzen und bei Männern eine reversible Oligospermie auf. Die Spermatogenese normalisiert sich in der Regel nach Absetzen innerhalb von 3 Monaten. Auf die mögliche passagere Infertilität muss jedoch hingewiesen werden. Eine Beeinflussung der Potenz oder eine teratogene Schädigung sind nicht bekannt (1).

Die Nebenerscheinungen an der Haut manifestieren sich mit einer Häufigkeit von ca. 5%, wobei hier eine Hypersensitivitätsreaktion in Form von Juckreiz, Ausschlag und Lichtempfindlichkeit evtl. mit Fieber und Lymphadenopathie angegeben wird.

Hämatologische Nebenerscheinungen treten mit einer Häufigkeit bis 10% auf und sind mitunter lebensbedrohlich (116).

Leukopenien sind mit 2-4% als häufigste ernste Nebenwirkung festzustellen, können aber manchmal durch Reduktion der Dosis gebessert werden (52).

In den ersten Behandlungswochen auftretendes Fieber und Halsschmerzen sollten auch an eine Agranulozytose denken lassen. Diese seltene Nebenwirkung ist ein unbedingter Absetzgrund (104).

Die Indikation zur einer Veränderung der Therapie ist gestellt bei:

Dermatologie	Exanthem, Stomatitis
Gastroenterologie	Stärkere gastrointestinale Beschwerden, Hepatitis, Cholestase
Hämatologie	Leukopenie < 3.000/ μ l, Granulopenie < 2.000/ μ l, Thrombopenie < 100.000/ μ l Aplastische Anämie (Abgrenzung zu Entzündungs- und Blutungsanämie!)
Nephrologie	Anhaltende Proteinurie > 0,3 g/l, Kreatininanstieg, Hämaturie
Sonstiges	Pulmonale Infiltrate, stärkere neurologische Beschwerden oder allergische Symptome, Schwangerschaft, Kinderwunsch

Tabelle 4: Symptome unter Sulfasalazintherapie, die eine Therapiemodifikation erfordern.

Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen)	+++
Kopfschmerzen / Müdigkeit	+++
Reversible Oligospermie	+++
Exanthem / Pruritus	++
Knochenmarktoxizität (z. B. Agranulozytose, Leukopenie)	++
Cholestase, Hepatitis	++
Bildung von Auto-Antikörpern (ANA, ds-DNS)	++
Schwere dermatologische Nebenwirkungen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom)	+
Proteinurie, interstitielle Nephritis	+
Pankreatitis	+
Fibrosierende Alveolitis	+
Polyneuropathie, Tinnitus, Schlafstörungen, psychische Störungen	+
Medikamentenfieber, Quincke-Ödem	+
Hypersensitivitäts-Syndrom (Fieber, Ausschlag, Hepatitis, Lymphadenopathie)	+

Tabelle 5: Beobachtete Nebenwirkungen bei Therapie mit Sulfasalazin. Nur solche Nebenwirkungen sind aufgeführt, deren Häufigkeit über Einzelfallberichte hinausgeht. Quelle: Krüger (79).

+++ entspricht einer Häufigkeit von > 10%, ++ entspricht 1 - 10%, + entspricht < 1%.

Die folgenden Nebenwirkungen sind in selteneren Fällen beschrieben:

- Heinz-Körper-Anämien, hämolytische und aplastische Anämien (104)
- Thrombozytopenien (1)
- Zyanosen, Hepatitis (1)
- Interstitielle Pneumonie (1)
- Stevens-Johnson-Syndrom (Erythema multiforme)
- Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
- Medikamenteninduzierter Lupus (148),(27),(122)
- Myalgie als Nebenwirkung wurde in den Arzneimittel-Schnellinformationen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte erstmals im November 1997 erwähnt.

Absolute Kontraindikationen bestehen bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide oder Salicylate und bei bekannter akuter intermittierender Porphyrie.

Relative Kontraindikationen ergeben sich bei:

- Vorbestehender stärkerer Nierenfunktionseinschränkung
- Vorbestehender stärkerer Leberfunktionseinschränkung
- Vorbestehenden Blutbildveränderungen
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Gefahr der hämolytischen Anämie).

2.3 Nichtmedikamentöse Therapieformen

Die bisher dargestellten Therapieformen stellen jedoch nur einen Teil der Therapieoptionen dar. Sehr wichtig für die Compliance bei einer Basistherapie und somit für das Outcome ist ein adäquates supportives Angebot an nichtmedikamentösen Behandlungsformen.

2.3.1 Physiotherapie und Ergotherapie

Eine wichtige Säule der unterstützenden Therapie ist die Physiotherapie, ein Oberbegriff aus aktiver und passiver Krankengymnastik und physikalischer Therapie, wie die Behandlung mit Wärme, Kälte, Elektrizität oder Ultraschall. Ein Hauptansatzpunkt dieser Therapie zielt auf die Vermeidung von Schonhaltung, kompensatorischer Überlastung, Muskelatrophien, Kontrakturen und sich daraus ergebenden Funktionseinbußen der betroffenen Gliedmaßen. Aber auch Schmerzlinderung wird z. B. durch Muskelentspannung erreicht. Die gesamte Breite der Physiotherapie soll hier nur im Ansatz erwähnt werden, jedoch soll die Wichtigkeit für eine effiziente, nebenwirkungsarme medikamentöse Therapie unterstrichen werden. Allein die Anleitung und die Ermunterung zu selbstdurchgeführter Gymnastik verbessert die Bewegungsfähigkeit und lindert die Schmerzhaftigkeit betroffener Gelenke (117),(98). Hier greift ergänzend auch die Ergotherapie, die durch Übung, Mobilisation und Fertigkeitstraining das tägliche Leben mit der Krankheit und den Umgang mit orthopädischen Hilfsmitteln (siehe Kap. 2.3.4) erleichtert.

2.3.2 Begleitende psychologische Therapie

Ein für den Betroffenen sehr belastender Aspekt chronisch entzündlicher Gelenkerkrankungen ist das Leben mit Schmerzen. Die sonst so wichtige Schutzfunktion des Körpers wird bei diesen Patienten zur zermürbenden Qual. Die Psyche reagiert stark auf diesen ständigen Warnreiz. Persönlichkeitsveränderungen im Sinne starker depressiver Verstimmungen sind nur eine Erscheinungsform, die stark die Compliance der Therapie beeinträchtigen kann. Wichtiges Ziel der unterstützenden psychologischen Therapie ist es daher, dem Patienten zu helfen, chronische Schmerzen, Depressionen, Angst und die Unsicherheit über den Verlauf der Krankheit kognitiv besser zu verarbeiten. Dabei können mit Bewältigungstraining, Verhaltens-, Entspannungstraining und allgemeiner Gruppentherapie das „Akzeptieren“ und die aktive Auseinandersetzung mit der Krankheit gefördert werden.

Patientenschulungen und Informationsprogramme ergänzen die begleitende psychologische Therapie (siehe Kap. 2.5.7).

2.3.3 Rheumachirurgie

Auch bei adäquater Ausschöpfung der medikamentösen und physiotherapeutischen Möglichkeiten ist es bisher in vielen Fällen nicht möglich, Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis zu heilen. Im Laufe des Krankheitsprozesses treten dann mitunter Situationen auf, die eine chirurgische Intervention unumgänglich machen. Insbesondere Instabilitäten der HWS, wie eine atlantoaxiale Dislokation mit Gefahr der Schädigung des Rückenmarks sind akute Operationsindikationen, weniger dringlich, aber doch notwendig sind die Wiederherstellung der Bewegungsfähigkeit (z. B. Sehnenrekonstruktion, Umstellungsosteotomie, Gelenkersatz oder auch Arthrodesen) und die Entfernung von Pannusgewebe (Synovektomie und Tenosynovektomie).

2.3.4 Orthopädische Hilfsmittel

Weiterhin notwendig sind insbesondere bei weit fortgeschrittenen Verläufen konservative Stabilisierungen von Gelenken, um deren Funktionsfähigkeit zu verbessern. Angeboten werden Schienen (Orthesen) und andere Stützgeräte sowie Werkzeuge zur leichten Verrichtung täglicher Notwendigkeiten (z. B. Flaschenöffner, Zuknöpfvorrichtung), Gehhilfen und orthopädische Schuhversorgung.

Zusammenfassend stellt die nichtmedikamentöse Behandlung von chronischen Arthritiden eine wichtige Säule der Therapie dar, die einen entscheidenden Einfluss auf die Compliance und die Lebensqualität des Patienten besitzt (67).

2.4 Parameter zur Erfassung der Krankheitsaktivität (DAS)

Je nach Aktivität der rheumatischen Erkrankung bedarf es eines angepassten Therapieschemas. Die Strategie des „Herantastens“ mit immer wirksameren und natürlich auch nebenwirkungsreicheren Therapeutika ist heute verlassen worden. Die frühzeitige und wenn notwendig aggressive Therapie bringt signifikante Verbesserungen im Langzeitverlauf der Erkrankung (129).

Dazu ist ein Instrumentarium notwendig, um die Wirkung von Basistherapien in kontrollierten Studien vergleichen zu können. Für klinische Erhebungen der Krankheitsaktivität einer rheumatoiden Arthritis wird in der Regel der „Disease Activity Score“ (DAS) verwendet. Um die im Diskussionsteil dieser Arbeit verwendeten Indices zu verdeutlichen, wird im Folgenden kurz deren Bedeutung erklärt, wobei in erster Linie nur für die rheumatoide Arthritis gut validierte Scores zum allgemeinen und krankheitsbezogenen Status international zur Verfügung stehen (130).

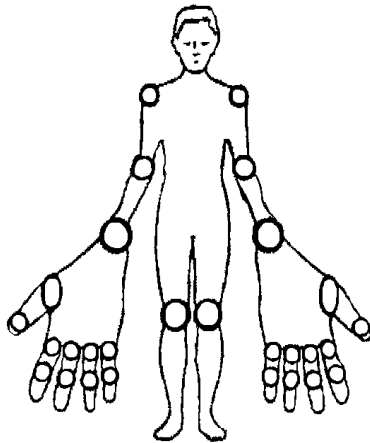


Abbildung 3: Einbezogene Gelenke im DAS 28

Der DAS ist die Summe aus bestimmten, zu einem Zeitpunkt am Patienten erhobenen krankheitsassoziierten Parametern, die je nach Wertigkeit mit einem Faktor gewichtet werden. Die wiederholte Erhebung nach einem definierten Zeitraum ermöglicht eine Abschätzung der Zunahme oder Abnahme der Krankheitsaktivität. Der DAS setzt sich aus der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke „tender joint count = TJC“, der Anzahl geschwollener Gelenke „swollen joint count = SJC“, der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer Stunde (BSG) und aus einem Wert der persönlichen Einschätzung der Krankheitsaktivität des Patienten auf einer visuellen Analogskala (VAS 0-100) zusammen. Die Eintragung erfolgt üblicherweise in ein Formblatt mit vordefinierten Gelenken.

Für klinische Studien gebräuchlich ist z. B. der DAS 28 mit 28 bewertbaren Gelenken (siehe Abbildung 3). Die Berechnung des DAS 28 geschieht nach Formel [1]:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0,70 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{Pat - Urteil} \quad [1]$$

DAS 28 ≤ 3,2	gering aktiv
DAS 28 > 3,2 ≤ 5,1	mäßig aktiv
DAS 28 > 5,1	sehr aktiv

Tabelle 6: Einteilung des DAS 28 in drei Gruppen als ein Maß für die Aktivität einer rheumatoiden Arthritis nach Emmerich, Rheumaklinik Berlin-Buch, Bewertungsblatt DAS 28.

Die Zuordnung des DAS 28 zur klinischen Einschätzung der Aktivität einer rheumatoiden Arthritis

ist in Tabelle 6 gezeigt.

Für die Durchführung von klinischen Studien hat sich der DAS als Standard etabliert. Allerdings konnten van der Heijde et al. Unterschiede der Sensitivität des DAS im Vergleich mit den Einzelparametern feststellen (140). Im klinischen Alltag werden diese Parameter nicht streng nach diesem Schema berechnet, zumal auch nicht alle bei einer Untersuchung sichtbaren Aktivitätsparameter im DAS erfasst werden. Die Aktivitätseinschätzung ergibt sich in der Regel aus der Beurteilung des Untersuchers in Anlehnung an die Einzelparameter SJC, TJC, BSG oder CRP.

2.5 Sozioökonomik und Compliance von medikamentösen Therapien

2.5.1 Begriffsbestimmung

Compliance hat in der Medizin unterschiedliche Bedeutungen. Schlägt man in den gängigen Medizinlexika (109) nach, so wird dem Begriff "Compliance" eine physiologische und eine psychologische Bedeutung zugewiesen. In beiden Fällen wird Compliance als ein Maß der „Mitwirkung“ bezeichnet. Zum einen im physiologischen Sinne als Kennwert für die Volumenausdehnung z. B. des Thorax-Lungen-Systems, dargestellt durch den Quotienten aus der Änderung des Lungenvolumens in Abhängigkeit des intrapulmonalen Druckes. Zum anderen ist im psychologischen Sinne die Bereitschaft des Patienten gemeint, bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen mitzuwirken, im Sinne der Zuverlässigkeit bei der Durchführung der vereinbarten Therapie.

Bemerkenswerterweise ist die zweite Bedeutung der Compliance nur auf die Mitwirkung des Patienten bezogen. Die Compliance des Arztes und des medizinischen Umfeldes wird nicht berücksichtigt. In der Mehrzahl der Veröffentlichungen wird von einer bestmöglichen Betreuung durch den Arzt ausgegangen, was in klinischen Studien durchaus nachvollziehbar ist. Hier wird jedoch entgegen des üblichen Praxis- und Klinikalltages ein wesentlich höheres Mass an Dokumentation, Diagnostik und Qualitätssicherung angewandt. Die Aufklärung des Patienten über die Mitwirkung in einer Studie ist umfangreicher, da die Informationen über Krankheit, Wirkung und Nebenwirkung der Therapie mündlich und schriftlich erfolgen, ebenso wie die Einwilligung in die vorgesehene Therapie. Absehbar "schwierige" Patienten werden oftmals nicht in Studien aufgenommen.

In der Praxis muss der Arzt trotz der knappen zur Verfügung stehenden Zeit, individuell auf die Ängste, Wertungen und die Persönlichkeit des Patienten eingehen. Dies wird jedoch nicht den Umfang der Betreuung einer klinischen Studie haben. Man geht davon aus, dass nur ein Drittel der Patienten in einer allgemeinmedizinischen Praxis die ärztlichen Anordnungen komplett einhält, ein weiteres Drittel soweit, dass ein Erfolg noch möglich erscheint und sich das letzte Drittel komplett noncompliant verhält (69). Das bedeutet, dass 66% der Patienten partielle bis vollständige „Noncomplier“ sind. Andere Quellen gehen von ca. 50% „Noncomplier“ aus (78). Diese Zahlen deuten darauf hin, wie wichtig die Compliance bei der ökonomischen Betrachtung von Gesundheitsleistungen ist. Je niedriger die Compliance, desto geringer ist die Effizienz (efficiency) einer Therapie bei gleicher klinischer Wirksamkeit (efficacy).

Der Begriff Medikamenten-Compliance oder Langzeit-Compliance beinhaltet nicht nur die Therapiadhärenz im Sinne der Mitwirkung der Beteiligten, sondern auch die Erfassung der Dauer der Medikation und der Abbruchgründe (80).

2.5.2 Begriffliche Unterscheidung von Efficacy versus Efficiency

Die englischen Begriffe Efficacy und Efficiency werden in vielen Lexika synonym mit dem Begriff "Wirksamkeit" übersetzt.

Im medizinischen Sinne wird Efficacy als klinische Wirksamkeit verstanden. Sie gibt Auskunft über die Wirkung einer therapeutischen Maßnahme unter kontrollierten Studienbedingungen, wie bereits erwähnt mit maximaler Compliance und bei bestmöglicher Anwendung.

„Effectiveness is a measure of how well a drug does work, while efficacy, the measure used in randomised controlled trials, means that a drug can work; however, efficacy may or may not translate to usefulness in the clinic. F. Wolfe (154).“

Die Effektivität (efficiency oder effectiveness) einer Therapie ist ein weiterreichenderes Kriterium bei der Bewertung einer Therapie. Die Effektivität berücksichtigt neben dem "clinical outcome" (Wirksamkeit) auch die Wahrscheinlichkeit von falscher Therapieführung, den Einfluss auf die Lebensqualität, der Häufigkeit von Therapieabbrüchen. Diese werden mit den Kosten der Therapie ins Verhältnis gesetzt. Letztendlich entscheidend für den rationellen Einsatz von Ressourcen ist die Effektivität (59).

2.5.3 Sozioökonomische Auswirkungen chronisch entzündlicher Gelenkerkrankungen

Die Schäden, die durch chronische Gelenkerkrankungen bedingt sind, verursachen erhebliche Belastungen für die Träger der Gesundheitsversorgung in Deutschland. Ungefähr ein Drittel aller dauerhaften Behinderungen und knapp die Hälfte aller von den Rentenversicherungen getragenen medizinischen Rehabilitationsmaßnahmen gehen auf Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zurück. 20% aller Arbeitsunfälle und 10% aller Arztbesuche werden durch rheumatische Krankheiten verursacht. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung sind etwa 3 Millionen Bundesbürger von rheumatischen Erkrankungen betroffen (77).

Insbesondere die Langzeitkosten der rheumatoiden Arthritis verursachen nach Pagner et al. (110) einen hohen Anteil an den Ausgaben der Versorgungsträger. Eine Verbesserung der Situation ist, wie auch von den rheumatologischen Fachgesellschaften gefordert, durch die frühzeitige effektive Intervention notwendig. Die möglichst frühzeitige Verzögerung der Krankheitsprogression reduziert in großen Maße die Langzeit-Kosten der Gesellschaft. Die verbesserte Krankheitskontrolle senkt wiederum die unnötigen Ausgaben durch mangelhafte Compliance wie sie Volmer & Kielhorn bezifferten (145).

2.5.4 Sozioökonomische Auswirkungen mangelnder Compliance

Im Sinne einer Kostenminimierung ohne Qualitätseinbußen ist die Reduktion von vermeidbaren Kosten ein erster Ansatzpunkt zur Effektivitätssteigerung. Schlechte Compliance verursacht ein hohes Maß an vermeidbaren Kosten.

Verschriebene, aber nicht oder zu wenig eingenommene Arzneimittel, vorzeitiges Absetzen, das Horten von nicht eingenommenen Arzneien über das Verfallsdatum, sind einige kostenintensive Auswirkungen von Non-Compliance. Schwerwiegender sind jedoch die Folgekosten inadäquater Behandlung. Gerade bei chronischen Gelenkentzündungen ist der Destruktionsprozess der

Krankheit auf lange Sicht meist irreversibel und mit steigenden Behandlungskosten verbunden.

Frühere Untersuchungen aus den USA zeigten ein enormes Einsparpotenzial. Das Department of Health and Human Services veranschlagte die Kosten durch Non-Compliance in den Jahren 1978-1979 auf 400 bis 800 Millionen US-Dollar (91).

Volmer & Kielhorn (145) versuchten diese Kosten für Deutschland zu quantifizieren: Nach den Schätzungen dieser Arbeitsgruppe belaufen sich die direkten Kosten durch nicht eingenommene Arzneien, zusätzliche Arztbesuche und unnötige Krankenhauseinweisungen in Deutschland jährlich auf 10,5 Milliarden DM.

Im Einzelnen sind folgende Kostenbereiche aufgliedert:

Krankenhauseinweisungen	5,6 Mrd. DM
Arztbesuche	2,3 Mrd. DM
Nicht eingenommene Arzneimittel	1,0 Mrd. DM
Notfalleinweisungen	0,96 Mrd. DM
Pflegeleistungen	0,68 Mrd. DM

Tabelle 7: Vermeidbare Leistungen durch Non-Compliance in Deutschland (145).

2.5.5 Die Einflussfaktoren der Compliance

Auf der Patientenseite beeinflussen mehrere Faktoren die Compliance. Laut Carpenter & Davis (25) und Holman & Lorig (71) sind das:

- Die Art der Erkrankung und der Leidensdruck
- Der Verlauf der Erkrankung (z. B. in Phasen)
- Alter und Geschlecht
- Soziales Umfeld, Einfluss durch Freunde und Bekannte
- Ausbildungsstand
- Persönlichkeitstyp (z. B. Bereitschaft zur Mitarbeit, Verhaltensänderung, Ängstlichkeitstyp)
- Begleitmedikation, Begleiterkrankungen
- Krankheitsdauer
- Zufriedenheit mit der Therapie und dem therapeutischen Umfeld, (z. B. Wartezeit, Arzt-Patienten-Interaktion, Empathie)
- Nebenwirkungen
- Information über Krankheit und Therapie durch den Arzt (z. B. komplizierte Zusammenhänge)
- Vorstellungen der Patienten über die Erkrankung ("health belief model")
- Vorstellungen der Patienten über das Medikament (z. B. Angst vor Kortison)

- Verzögert einsetzende Wirkung (z. B. Basistherapien)
- Vom Patienten zu tragende Therapiekosten.

Auch auf der ärztlichen Seite kann es zur Verminderung der Compliance kommen durch:

- Unverständliche oder zu schwierige Anweisungen
- Kommunikationsprobleme, Fachsprache
- Übertragung und Gegenübertragung
- Zeitdruck
- Mangelnde Empathie
- Mangelnde Zufriedenheit mit der Behandlung und der Mitarbeit des Patienten.

Unabhängig von Arzt und Patient ist die Compliance abhängig von:

- Art der Medikamenteneinnahme (z. B. Tabletten oder Injektionen)
- Beschaffenheit der Medikamente (z. B. große Tabletten, schlechter Geschmack, Schluckproblematik)
- Häufigkeit der Anwendung (z. B. alle 4 Stunden, nachts)
- Menge der gleichzeitig einzunehmenden Medikamente (z. B. „Aids-Frühstück“).

2.5.6 Methoden zur Quantifizierung der Compliance

Die Messung und Quantifizierung der Compliance gestaltet sich problematisch. Bei den unterschiedlichen Anwendungsformen der Therapeutika kann mehr oder weniger leicht manipuliert werden. So ist die Compliance z. B. bei einwöchiger Verabreichung von Methotrexat i.v. durch den Hausarzt oder niedergelassenen Rheumatologen sehr hoch, da hier wenig vom Therapieregime abgewichen werden kann, oder die Abweichung zumindest schnell offensichtlich wird, wenn sich der Patient der Medikamentenapplikation entzieht.

Anders verhält es sich bei oraler oder topischer Darreichungsform, die der Patient zuhause anwendet. Hierbei ist der Patient leichter im Stande, die Medikation abweichend vom Therapieplan einzunehmen.

Welche Instrumente stehen zur Verfügung, um die Compliance zu bestimmen?

Die in Studien am häufigsten verwendeten Methoden sind nach Dunbar et al. (45):

- Fragebögen
- Tabletten- oder Mengenzähleinrichtungen
- Laboruntersuchungen
- Direkte Supervision
- Wirksamkeit der Therapie
- Einschätzung des Arztes.

Auf die einzelnen Methoden soll im Folgenden näher eingegangen werden.

2.5.6.1 Fragebögen

Die Erhebung von Daten mit Fragebögen ist einfach durchführbar und wenig kostenintensiv. Die Befragung ist das am häufigsten verwendete Verfahren um die Compliance zu bestimmen. Vergleiche mit Labormethoden (68) zeigten eine gute Korrelation zwischen der Messung von Laborparametern und Auswertung von Befragungen. Die Ergebnisse aus den erhobenen Daten sind jedoch aus folgenden Gründen kritisch zu werten:

- Die Patienten machen ungern Angaben über das Nichteinhalten der eigenen Therapie
- Aus schlechtem Gewissen werden oft unzutreffende Angaben gemacht
- Medikamenteneinnahme wird aus Vergesslichkeit oder Verdrängung nicht durchgeführt
- Aufgrund mangelnden Verständnisses der Therapie wird vom Patienten vermutet, alles richtig zu machen (z. B. einmal vergessen, ein zweites Mal doppelt nehmen).

Diese Probleme können mit geeigneter Auswahl der Fragestellung etwas verbessert werden. Ein Beispiel ist: Nehmen Sie Ihre Medikamente so wie vorgeschrieben? Oder: Lassen Sie, wenn nötig (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen) auch mal eine Tabletteneinnahme weg? Jedoch kann auch eine vermutet geschickte Fragestellung vom Patienten durchschaut werden.

Sind die Patienten vergesslich oder verdrängen sie gerne, kann sich der Therapeut durch einen schriftlichen Therapieplan behelfen, indem der Patient die Medikamenteneinnahme dokumentiert. Bei der schriftlichen Dokumentation kann auch mangelndes Verständnis verbessert werden.

2.5.6.2 Tabletten- oder Mengenzähleinrichtungen

Aus der Annahme, dass die Menge der erhaltenen Medikamente minus der Menge der verbleibenden Medikamente die Summe der vom Patienten genommenen Medikamente ist, wurde die Compliancebestimmung durch Zählen etabliert. Diese Methode ist einfach, hat aber offensichtliche Probleme:

- Die Patienten entnehmen die Medikamente, aber werfen sie
- Die Patienten vergessen die Medikamentenbehälter mitzubringen
- Nur die Menge der verbrauchten Medikamente wird überprüft, nicht die jeweils richtige Einnahme zur richtigen Zeit
- Versuche mit elektronischen Monitoren für die Inhalationstherapie bei Asthmapatienten ergaben im Vergleich mit den Aufzeichnungen der Patienten ein genaueres Bild der Compliance (16). Jedoch sind mechanische Zähleinrichtungen aufwendig und entsprechend teuer. Auch sind sie nicht bei jeder Art von Medikation einsetzbar. Eine Gewähr, dass der Patient die Medikation auch wirklich zu sich nimmt, ist nicht gegeben.

2.5.6.3 Laboruntersuchungen

Die Untersuchung von Blut oder Urin des Patienten auf die Konzentration von Metaboliten oder auf laborchemische Indikatoren ist ein weiteres objektives Vorgehen, um die Compliance zu überprüfen. Aber auch diese Methode birgt Nachteile:

- Eine kontinuierliche Überwachung ist nicht gegeben, die Kontrolle bezieht sich nur auf den Zeitraum Tage vor dem Besuch in der Praxis oder Klinik
- Unterschiedliche Metabolismen der Patienten müssen berücksichtigt werden
- Signifikante Korrelationen mit dem Spiegel des Indikators und der Wirksamkeit der Therapie müssen vorhanden sein. Z. B. Nachweis von Mtx im Speichel hat sich als unzureichend herausgestellt (108)
- Häufige Blut- oder Urinuntersuchungen belasten den Patienten
- Es werden hohe Laborkosten verursacht.

2.5.6.4 Direkte Supervision

Die direkte Beobachtung der Medikamenteneinnahme ist mit wenigen Ausnahmen nur bei stationärem Aufenthalt des Patienten möglich (Ausnahme: Ambulante Besuche von Arzt oder Pflegekräften).

2.5.6.5 Wirksamkeit der Therapie

Das "clinical outcome" oder die Wirksamkeit kann ein objektives Mittel zur Überprüfung der Therapieadhärenz sein. Bei gutem klinischen Ansprechen auf die Therapie ist efficacy gleich der efficiency und die wenigsten Therapeuten werden an der Compliance zweifeln. Ziel der Therapie sollte auch nicht die bestmögliche Compliance sein, sondern die bestmögliche Effektivität der Therapie. Jedoch ist bei schlechtem Ansprechen der Therapie nicht erwiesen, dass die notwendige Compliance nicht eingehalten wird.

2.5.6.6 Einschätzung des Arztes

Die Fähigkeit des behandelnden Arztes, die Compliance des Patienten einzuschätzen, hat sich als mangelhaft herausgestellt. Brody (22) zeigte, dass fast 80% der behandelnden Ärzte nicht erkannten, dass Patienten ihre Bluthochdruck-Therapie unzureichend durchführten.

2.5.7 Die Bedeutung der Compliance in der Rheumatologie

Studien über Compliance bei chronischen Erkrankungen nahmen in den letzten Jahren deutlich zu, mitbegründet durch die gestiegene Notwendigkeit einer besseren Kostenkontrolle. Besonders schlecht ist die Compliance bei chronischen Erkrankungen mit vorübergehend oder über lange Zeit asymptomatischem Verlauf, so zum Beispiel beim Hypertonus. Oparil & Calhoun (100) beschrieben die Rate der adäquat behandelten Patienten mit Bluthochdruck in den USA auf unter 25%. Als Hauptursache gaben die Autoren nicht adäquate Therapien und Non-Compliance an.

In der Rheumatologie umfassen die Krankheitsformen über hundert verschiedene Entitäten. Die überwiegende Zahl der Erkrankungen verläuft chronisch und schubweise, also intermittierend symptomatisch. Dies gibt Anhalt für bessere Compliance. Doch gerade dieser Verlauf ist für Patienten sehr zermürend. Ein hohes Frustrationspotenzial wiederum behindert das optimale "Outcome". Gerster (56) geht bei rheumatischen Erkrankungen von ca. 30% Noncompliance aus.

Bei den nichtmedikamentösen Maßnahmen sind nur wenig Zahlen zur Compliance bekannt. Im Schnitt hält sich nur etwa die Hälfte der Patienten an die angegebenen Maßnahmen zur physikalischen Therapie. Bei ergotherapeutischen Hilfsmitteln scheint die Compliance etwas besser auszufallen. In einer Studie von Nicholas et al. (95) verwendeten mehr als 80% der Patienten die verschriebenen Armschienen.

Bei neu aufgetretener Krankheit findet die Überweisung zu einem rheumatologisch spezialisierten Arzt auch heute immer noch nicht schnell genug statt (157). Als Folge haben die Patienten schon einige Therapieansätze versucht, die evtl. nicht die gewünschte Linderung brachten. Anderson et al. (5) belegten mit einer Analyse von 14 Studien, dass sich mit steigender Dauer einer rheumatoiden Arthritis das Ansprechen auf die Therapie verschlechtert. Dies vermindert das Vertrauen in die klassische medikamentöse Therapie und hat negativen Einfluss auf die Compliance.

Williams & Wood (152) beschäftigten sich 1986 mit der Auseinandersetzung des Patienten mit der eigenen Krankheitsvorstellung und der Mittlerrolle des Arztes bei rheumatoider Arthritis. Sie konstatierten, dass im Gespräch mit dem Patienten ein besseres Verständnis des Arztes für die Sichtweise des Krankheitserlebens des Patienten zu besserer Compliance führe. Nach ihrer Ansicht sei das primäre Streben des Arztes, die Ätiologie der Krankheit zu vermitteln, doch erwarteten die Patienten mehr die Empathie bezüglich der besseren Bewältigung der zerstörerischen Auswirkungen der Krankheit.

Daltroy (34) beschrieb 1993 die Notwendigkeit von gezielten, gut geplanten Patienten-Informationsprogrammen. Je mehr Aufklärung und Wissen der Patient über seine Erkrankung besitze, desto besser sei das "Outcome". 1995 folgte von ihm eine Arbeit, die die Arzt-Patienten-Kommunikation bei rheumatischen Erkrankungen als wichtigen Faktor zur Verbesserung der Compliance betont. Er fasste aus der bisherigen Literatur folgende Punkte zusammen, die als hilfreich vorgeschlagen werden:

- Den Patienten ermutigen, Fragen oder Bedenken vor dem Arztbesuch aufzuschreiben,
- auf jeden Punkt sollte der Arzt im Speziellen - jedoch kurz – eingehen,
- den Patienten fragen, was seiner Meinung nach die Probleme verursacht,
- die Therapie auf die Ziele des Patienten bestmöglich abzustimmen,
- den Zweck der Therapie, Dosierung, übliche Nebenwirkungen und die zeitliche Verzögerung des Ansprechens der Therapie erklären,
- die Informationen anhand der Verständnisfähigkeit des Patienten für die eigene Problematik anpassen,
- mit dem Patienten übliche Probleme, aber insbesondere den Behandlungsplan betreffende Probleme diskutieren und Lösungswege vorschlagen,
- Diagnose und Behandlungsplan in schriftlicher Form dem Patienten mitgeben,
- Informationsblätter über Krankheit und Therapie aushändigen,

- die Kontrolle über die Krankheit durch die Therapie im Bewusstsein des Patienten stärken,
- zusätzlich Personal für Patientenschulung bereitstellen,
- zum Besuch von öffentlichen Informationsveranstaltungen von Interessengruppen anregen.

Besonders Patientenschulungen zeigten einen sehr positiven Effekt auf die Krankheitsbewältigung und die Compliance bei rheumatoider Arthritis und sollten deshalb verstärkt angeboten werden (133).

Carpenter & Davis (25) subsummieren Alter, Aktivität des Patienten, Familienstand und Informationszustand über die Krankheit als Compliance-beeinflussende Faktoren.

McEntegart et al. (88) untersuchten 1997 den Effekt von sozialer Deprivation auf Krankheitsausprägung und -verlauf bei rheumatoider Arthritis. Ihre Ergebnisse nach 5 Jahren und 440 beobachteten Patienten aus Glasgow in Schottland zeigten signifikant schlechtere klinische Parameter (u. a. Laborwerte) sowie Funktionsindizes (HAQ) für Patienten aus ärmeren Gegenden. Dies bedinge Ressourcen und Strategien darauf auszurichten. Bei einer weiteren Untersuchung des Patientengutes in Glasgow mit Auswertung des Sterberegisters konnte auch eine höhere Mortalität mit geringerem sozialen Status korreliert werden.

2.5.7.1 Compliance bei Basistherapien (ohne Sulfasalazin)

Bei chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen wird die Prognose der Krankheit von der zunehmenden Destruktion der Gelenke stark beeinflusst. Zum einen soll die Therapie die akute Krankheitsausprägung kontrollieren, die Schmerzen lindern und die Funktionseinschränkung verbessern, zum anderen ist die Verhinderung von irreversiblen Destruktionen und Mutilationen von hoher Bedeutung für den Erhalt der Lebensqualität des Patienten. Die Kosten der Folgeschäden sind erfahrungsgemäß höher als die der Akutbehandlung (z. B. Frühberentung, Rehamaßnahmen etc.) (110). Vom Gesichtspunkt der Effektivität der Therapie und natürlich für das langfristige Befinden des Patienten, nimmt gute Compliance bei der Basistherapie mit "Disease-Modifying-Antirheumatic-Drugs" (DMARD) - einen höheren Stellenwert ein, als die antientzündliche Akuttherapie durch Antiphlogistika (NSAID = Nonsteroidal-Anti-Inflammatory-Drugs).

Die Datenbank MEDLINE beinhaltet derzeit etwa 150 Publikationen, die sich mit DMARD-Compliance bei Arthritiden beschäftigen, etwa die Hälfte davon wurden in den letzten 10 Jahren veröffentlicht. Dies belegt ein zunehmendes Interesse an der Erschließung von validierten Methoden zur Bestimmung und Verbesserung der Compliance bei rheumatologischen Basistherapien.

Die wenigen Studien, die quantitative Schätzungen zur Compliance bei Basistherapien vornehmen, kommen auf enttäuschend niedrige Werte. Lee & Tan (83) hielten in ihrer Arbeit 93% der ambulant betreuten Patienten für nicht vollständig compliant. Die Compliance bei allgemeiner Rheuma-Medikation (NSAID oder DMARD) liegt nach Deyo et al. (38) zwischen 55% und 73% (verordnete Medikamente genommen, Methode: Tablettenzählung), bzw. bei 63% bis 78% bei Auswertung der Patienteneinschätzung mittels Fragebogen (53).

Einige Autoren beschäftigten sich mit der Compliance bei Therapie D-Penicillamin. Deyo et al. (38) fanden die Compliance bei 84% (Tablettenzählung), allerdings umfasste die Studie nur 9 Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Objektiver versuchten Pullar et al. (114) die Compliance

mit einer Indikatormethode bei 26 Patienten mit RA zu überprüfen. Sie fanden eine Compliance-Rate von 58%. Dieser geringe Wert war den Autoren zufolge verantwortlich für das schlechte klinische Outcome der Therapie. Die Ursachen für diese geringen Werte wurden nicht offenkundig. Doyle et al. (41) entwickelten einen Urin-Test (Flüssigkeitschromatographie von Cystein-Penicillamin-Disulfid), um die Compliance von 59 RA Patienten zu bestimmen. Sie konnten gute Compliance in 61% der Fälle feststellen. Sie fanden keinen Zusammenhang zwischen klinischer Aktivität der Erkrankung und Compliance. Als Gründe dafür wurde die in Studien gefundene ähnliche klinische Wirksamkeit von D-Penicillamin bei intermittierender und kontinuierlicher Langzeittherapie angegeben.

Neun Arbeiten beschäftigen sich mit der Compliance bei Sulfasalazin-Therapien.

2.5.7.2 Compliance bei Patienten mit Sulfasalazin-Medikation

Im Jahre 1988 verglichen Williams et al. (153) in einer randomisierten Doppelblind-Studie an 186 Patienten die Wirkung von Sulfasalazin, parenteralem Gold und Placebo bei rheumatoider Arthritis. Nach 37 Wochen beendeten 109 Patienten die Studie. Die Wirkung war in der Gold- und Sulfasalazin-Gruppe in Bezug auf BSG und Griffstärke signifikant besser als bei der Placebo-Gruppe. Die Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen war 41% bei Gold (Ausschlag, Stomatitis und Proteinurie) und 16% bei Sulfasalazin (am häufigsten: Ausschlag und gastrointestinale Beschwerden). Es zeigte sich bei ähnlicher Wirksamkeit eine bessere Verträglichkeit von Sulfasalazin im Vergleich zu Gold. Diese Arbeit untersuchte die Efficacy, also die klinische Wirksamkeit, bei gegebener guter Compliance von Studienbedingungen.

Die Efficiency - also die Wirksamkeit unter besonderer Berücksichtigung der Compliance - von Basistherapien war Grundlage einer Arbeit von Wolfe im Jahr 1995 (154). Er untersuchte die Therapiedauer von Basistherapien als Maßstab für den therapeutischen Nutzen einer Therapie. In einem Review analysierte er die Therapiedauer von 5.809 Patienten unter DMARDs. Die kürzeste "Survivaltime" fand er für Sulfasalazin mit 1,1 Jahren, die längste für Azathioprin mit 2,27 Jahren. Mtx wurde mit 1,41 Jahren in dieser Erhebung ähnlich lang verordnet wie Penicillamin (1,42 Jahre) und intramuskuläres Gold (1,40 Jahre). Als Einflussfaktoren für die Therapiezeit wurden Alter, Ausbildung, psychische Verfassung, Begleiterkrankungen, Krankheitsausprägung oder Begleitmedikation genannt.

Den Erfolg von Sulfasalazin in der Therapie der Spondylitis ankylosans untersuchten 1996 Clegg et al. (30). 264 Patienten mit SpA wurden doppelblind über 36 Wochen einer Therapie mit Placebo oder Sulfasalazin unterzogen. Bewertungsparameter waren Gelenkschmerz, Schwellungen, Entzündungsparameter und die Therapieeinschätzung des Patienten. Er fand nur Überlegenheit von Sulfasalazin vs. Placebo bei SpA mit peripherer Gelenkbeteiligung ($p=0,02$). Die Verträglichkeit war bis auf wenige unspezifische gastrointestinale Beschwerden sehr gut.

Zur gleichen Zeit überprüfte diese Arbeitsgruppe auch die Wirksamkeit von Sulfasalazin bei Arthritis psoriatica (A. ps.) und reaktiver Arthritis. 221 A. ps.-Patienten bzw. 134 Patienten mit reaktiver Arthritis wurden jeweils unter kontrollierten Bedingungen 36 Wochen einer klinischen Studie Sulfasalazin vs. Placebo zugeführt. Es zeigte sich für beide Krankheitsentitäten eine gute Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo. Nebenwirkungen zeigten sich in beiden Studien weniger als erwartet, bedrohliche Ereignisse wurden keine festgestellt, die Symptome wurden hauptsächlich als gastrointestinale Beschwerden wie Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall beschrieben.

Den Effekt einer differenzierten Patientenschulung bei Patienten mit neu aufgetretener

rheumatoider Arthritis und Sulfasalazin-Therapie untersuchten Brus et al. 1998 (23). Dies war die erste Untersuchung über die Verbesserung der Compliance von Basistherapien durch Patientenschulungen. 65 Patienten wurden randomisiert und nach der klinischen Krankheitsaktivität taxiert entweder in eine Schulungsgruppe oder in eine Kontrollgruppe eingeteilt, die Daten von 55 Patienten konnten ausgewertet werden. Die Schulungsgruppe erhielt vier Doppelstunden im ersten Monat, weiteren Unterricht gab es nach 4 und 8 Monaten. Die Kontrollgruppe erhielt bei Beginn der Therapie nur eine Informationsbroschüre. Ausgewertet wurde in jeder Gruppe die Medikamenteneinnahme durch Tablettenzählung, die Compliance bei physikalischer Therapie und Ergotherapie durch Fragebögen. Die Ergebnisse zeigten hohe Compliance bei der Basistherapie von über 80% in beiden Gruppen. Es war aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar.

Nach einem Jahr nahmen 60% (N=15) der Schulungsgruppe und 76% (N=23) der Vergleichsgruppe noch Sulfasalazin. Der Unterschied war ebenso nicht signifikant.

Die für diese Arbeit relevanten Daten der Studie von Brus et al.:

	Schulungsgruppe	Kontrollgruppe
Patienten	25	30
Frauen	23 (92%)	21 (70%)
Alter	59,7 (15,0)	58,7 (9,2)
Anzahl der ACR-Kriterien	4,6 (0,6)	4,8 (0,8)
BSG (mm/1h)	57,4 (36,1)	53,3 (24,4)
Geschwollene Gelenke	2,3 (2,5)	2,7 (2,4)
Schmerzhafte Gelenke	14,8 (9,2)	13,1 (8,5)

Tabelle 8: Effekt einer differenzierten Patientenschulung nach Brus et al. (23).

Ineffektivität	3	1
Nebenwirkungen	7	6

Tabelle 9: Anzahl der Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen oder Ineffektivität.

Somit konnte postuliert werden, dass die Compliance bei der medikamentösen Therapie mit Sulfasalazin hoch ist, jedoch verbesserte die zusätzliche Patientenschulung nicht den gemessenen Gesundheitszustand. Ähnliches fanden Hammond & Lincoln (64) im Jahr 1999 in einer vergleichbaren Studie über Verwendung von Stützschiene bei rheumatoider Arthritis. Die Schulungsgruppe zeigte keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Vergleichsgruppe bezüglich gemessener Schmerzintensität und Health Assessment Questionnaire (HAQ). Die einzig signifikante Verbesserung ergab sich im Wissen um die Anwendung der Stützschiene, die konsequente Anwendung wurde jedoch nicht verbessert. Die Autoren folgerten daraus, dass die Patientenschulung insbesondere auf die Verbesserung der Compliance auszurichten sei, um den Patienten die Notwendigkeit des regelmäßigen Gebrauchs der Schiene nahezu legen und nicht nur deren richtige Verwendung zu schulen.

3 Spezieller Teil

3.1 Patienten und Methoden

Am Patientengut der Rheuma-Einheit der Medizinischen Poliklinik, Klinikum Innenstadt der LMU wurden in einem Zeitraum von 3 Jahren (1997 bis Ende 1999) neu begonnene Basistherapien mit Sulfasalazin einer Untersuchung für die Ermittlung der Compliance und Verträglichkeit zugeführt.

Einschlusskriterien waren neu begonnene Monotherapien mit Sulfasalazin oder Patienten, die zur Nachuntersuchung kamen und vor 1997 bereits Sulfasalazin als Mono-Basistherapie erhalten hatten.

Ausschlusskriterien waren Patienten mit akuten schweren Begleiterkrankungen und Kombinationstherapien, die ein mögliches Confounding mit unerwünschten Wirkungen von Sulfasalazin hervorrufen könnten. Die zusätzliche Einnahme von Steroiden und NSAR war - wie bei RA-Studien üblich - auch für diese Untersuchung möglich, wurde aber dokumentiert. Die Datenerhebung wurde mittels eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. Diese Untersuchung entspricht im Konzept einer erweiterten Anwendungsbeobachtung.

Die Patienten der Subgruppe mit rheumatoider Arthritis und Basistherapie mit Sulfasalazin hatten nach den Therapierichtlinien der Rheuma-Einheit eine geringe bis mässig aktive Krankheitseinstufung⁶. Fand sich bei Vorstellung ein höher aktiver Krankheitsverlauf wurde die Basistherapie in der Regel mit Methotrexat eingeleitet.

3.1.1 Durchführung

Die Patientenauswahl wurde nach Mitteilung durch das ärztliche Personal vorgenommen. In einem Patienten-Erfassungsbogen wurden Adresse, Diagnose, Geburtsdatum, behandelnder Arzt und Behandlungsbeginn festgehalten und kontinuierlich gesammelt. Nach Ablauf von spätestens 6 Monaten erfolgte die persönliche Einbestellung oder die Zusendung des Patientenbogens mit telefonischer Befragung. Wurde die Therapie früher abgebrochen, erfolgte die Befragung zeitnah zum Abbruchtermin. Bei den länger laufenden Therapien wurde am Ende des Untersuchungszeitraumes eine abschliessende Erhebung per Fragebogen vorgenommen. Dies diente der Feststellung der Therapiedauer, wohingegen die übrigen Parameter aus der Erstbefragung verwendet wurden, da die Angaben zur Krankheit, Wirkung und Nebenwirkung des Medikamentes durch einen zu lange zurückliegenden Zeitraum, zur Ungenauigkeit bei den Ausprägungen geführt hätte.

3.1.2 Datenschutz

Um den Erfordernissen des Datenschutzes gerecht zu werden, sind getrennte Personendaten- und Parameterdateien eingerichtet worden. Adressen, Geburtsdatum und Telefonnummern sind in

⁶ Nach der Bewertung des DAS 28 nach Emmerich, Rheumaklinik Berlin-Buch (Chefärztin: Frau Prof. Dr. med. Gromnica-Ihle) entspricht eine inaktive bis mässig aktive Erkrankung einem DAS von < 5,1.

einer getrennten Datei auf einem mobilen Datenträger (ZIP) im MS-Excel-Format abgelegt und werden nur zur notwendigen Kommunikation mit dem Patienten verwendet. Die Fragebögen enthalten außer einer Seriennummer, Geschlecht und Geburtsjahr keine Hinweise auf Ident-Daten des Patienten. Das Geschlecht und Geburtsjahr sind die einzig redundanten Daten - d. h. auf Fragebogen/Parameterdatei und Adressdatei vorhanden - dies ist bei der Auswertung zur Detektion von Erfassungsfehlern nötig - und ermöglicht nicht den Rückbezug von Daten auf einen speziellen Patienten. In einem persönlichen Anschreiben wurden alle Patienten vor der Befragung über die Anonymität der Auswertung informiert.

3.1.3 Datenverarbeitung

Um die erhaltenen Informationen der Auswertebögen computergestützt weiterverarbeiten zu können, wurden diese zunächst in eine computerlesbare Form gebracht (ASCII-Datensatz). Nach der Erfassung der Daten wurden die Fragebögen einer weiteren Prüferfassung durch eine andere Person zugeführt. Mit dieser so genannten Doppelerfassung kann von einer relativ fehlerfreien Übertragung der Parameter des Fragebogens ausgegangen werden. Danach wurden die Daten in das Statistikprogramm SPSS (Version 10) übertragen und ausgewertet. Die erstellte SPSS-Datenbank wurde der Rheuma-Einheit für weitergehende Untersuchungen überlassen.

3.1.4 Gestaltung des Fragebogens

Da die Compliance - wie im allgemeinen Teil erläutert - einen breiten Themenkomplex umschließt, wurde nach Studium der Outcome-Scores und aufgrund der publizierten Methoden der Complianceliteratur ein Fragebogen entwickelt, der die verschiedenen Einflussfaktoren zur Compliance weitgehend berücksichtigt. Die Verwendung von validierten, standardisierten Instrumenten zur Beurteilung des Outcomes erschien aufgrund der Heterogenität der erfassten Diagnosen und der abweichenden Thematik nicht sinnvoll.

Es wurden 27 Fragen mit insgesamt 133 Ausprägungen zu folgenden Themen gestellt:

- Geburtsjahr, Geschlecht, Familienstand, Beruf
- Die effektive Therapiedauer mit Sulfasalazin
- Die Häufigkeit und Ursachen von Therapieabbrüchen
- Ärztliches oder eigenes Absetzen der Sulfasalazin -Therapie
- Anzahl und Art der zusätzlich eingenommenen Medikamente und weitere Erkrankungen
- Die Zufriedenheit der Patienten bezogen auf das Umfeld der Behandlung, z. B. Wartezeit in der Klinik, Betreuung durch den Arzt
- Das Auftreten unerwünschter Wirkungen während der Therapie
- Der Einfluss der Aufklärung bzw. Information des Patienten über Krankheit und Therapie
- Leidensdruck der Patienten und die subjektive Wirksamkeit von Sulfasalazin.

3.1.5 Statistische Methoden

3.1.5.1 Life-table-Analyse

Die Life-table-Analyse nach "Kaplan-Meier" wurde erstmals 1987 von Situnayake et al. (125) für den Vergleich von Langzeittherapien von Sulfasalazin, Gold und Penicillamin verwendet. Diese Methode eignet sich besonders gut, um Modelle, die die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses angeben, beim Vorhandensein zensierter Fälle zu schätzen. Das Kaplan-Meier-Modell basiert auf der Schätzung bedingter Wahrscheinlichkeiten zu jedem Zeitpunkt eines auftretenden Ereignisses und durch Bilden des Produktgrenzwerts dieser Wahrscheinlichkeiten zur Schätzung der Überlebensrate je Zeitpunkt. Als Test für signifikante Unterschiede der Überlebensverteilungen wurde der Log-Rank Test verwendet.

3.1.5.2 Statistischer Gruppenvergleich

Zum Vergleich der Parameterausprägungen von zwei Gruppen wurde bei parametrischen Daten der t-Test, bei nichtparametrischen Daten der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Signifikanz ist in Klammern mit dem Formelbuchstaben „ p “ bezeichnet.

3.1.5.3 Scorebildung und Korrelationsrechnung

Um Zusammenhänge zwischen gemessenen Parametern finden zu können, kann die Korrelationsrechnung verwendet werden. Mit Korrelationen werden die Beziehungen zwischen Variablen, oder bei nichtparametrischen Daten, deren Rängen gemessen. Dazu müssen die Daten in mindestens ordinaler, besser in metrischer Form vorliegen. Aus diesem Grund ist eine Scorebildung bei mehreren ordinalen Parametern günstig, um die Daten in die metrische Form zu überführen. Da es zum Zeitpunkt der Planung dieser Untersuchung noch keine geeigneten Instrumente zur Untersuchung von Compliance, Nebenwirkungs-, Informations-, oder Zufriedenheitsparametern und deren Korrelationen für die Gesamtheit des untersuchten Patientengutes gab, wurden die Scores aus den Literaturangaben über deren wichtigste Einflussfaktoren bestimmt. Summen- oder Mittelwertbildung erschien als das einzig zulässige mathematische Verfahren, da keine Wichtungen aus faktorenanalytischen Berechnungen verfügbar sind.

Untersucht wurden die Daten vor dem Berechnen eines Korrelationskoeffizienten zunächst auf Ausreisser, da diese zu irreführenden Ergebnissen führen können. Stehen zwei Variablen miteinander in Beziehung, der Zusammenhang ist aber nicht linear, so ist der berechnete Korrelationskoeffizient auch nicht repräsentativ. Deshalb wurde der Zusammenhang mit einem Scatter-Plot auf Linearität geprüft. Die gefundenen bivariaten Zusammenhänge wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman geprüft, mit dem die Beziehungen zwischen Rangordnungen gemessen werden. Die Signifikanz ist in Klammern mit dem Formelbuchstaben „ p “ bezeichnet, zusätzlich ist bei einer Korrelationsrechnung der Koeffizient „ r “ angegeben. Der Wertebereich für den Korrelationskoeffizienten reicht von -1 (perfekter negativer Zusammenhang) bis +1 (perfekter positiver Zusammenhang). Der Wert 0 bedeutet, dass kein linearer Zusammenhang besteht.

Signifikante Zusammenhänge auf dem 0,05-Niveau, wurden mit einem einfachen Stern „*“ angezeigt. Liegen diese signifikant auf dem 0,01-Niveau, wurden sie mit zwei Sternen „**“

angezeigt. Als Testvariable zur Überprüfung der Korrelationstabellen diene der Zusammenhang zwischen Geburtsjahr und Alter, hier muss der Koeffizient -1,0 und die Signifikanz 0,000 ergeben.

3.1.5.3.1 Compliance

Die Compliance wurde als arithmetischer Mittelwert aus den Angaben von selbständigem Reduzieren oder Weglassen der Therapie und Vergessen der Medikamente bestimmt. Ähnlich wie bei Schulnoten wird schlechtere Compliance durch steigende Zahlen repräsentiert. Zum Beispiel:

Medikamente nie selbst reduziert oder weggelassen = 1, selten vergessen = 2, daraus berechnet sich der Compliancescore mit dem Wert 1,5. Der Bereich der Compliance erstreckt sich damit von 1,0 bis 4,0.

3.1.5.3.2 N-Score

Der N-Score wurde aus der Angabe der Schwere der Nebenwirkungen beziffert. Die Zuordnung der Schwere der Nebenwirkungen zu Zahlenwerten wurde wie folgt vorgenommen:

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------|
| 1 = gut tolerable Nebenwirkungen | 3 = sehr belastend |
| 2 = mäßig tolerable Nebenwirkungen, | 4 = nicht auszuhalten |

3.1.5.3.3 Z-Score

Die allgemeine Zufriedenheit (als Z-Score definiert) berechnet sich aus dem arithmetischen Mittelwert der Wertungen von Zufriedenheit mit den behandelnden Ärzten, der Behandlung, der Verständlichkeit der ärztlichen Kommunikation und der Wartezeit.

„Haben Sie Schwierigkeiten, Ihren betreuenden Arzt zu verstehen?“	Antwort	Wertung:
	nein	1
	manchmal	2
	oft	3
	ja, generell	4

„Sind Sie mit Ihrer Behandlung zufrieden?“	Antwort	Wertung:
	ja, sehr	1
	ja	2
	geht so	3
	nein	4

„Sind Sie mit Ihren Ärzten zufrieden?“	Antwort	Wertung:
	ja, sehr	1
	ja	2
	geht so	3
	nein	4

„Ist die Wartezeit für Sie?“	Antwort	Wertung:
	in Ordnung	1
	geht so	2
	lästig	3
	nicht akzeptabel	4

Der schlechteste Wert für Zufriedenheit ist 4 = vollkommen unzufrieden. Das bedeutet, der Patient gab an: „generell Probleme, die Ärzte zu verstehen, mit der Behandlung nicht zufrieden, mit den Ärzten nicht zufrieden, Wartezeit nicht akzeptabel“.

Der beste Wert für die Zufriedenheit ist 1 = sehr zufrieden. Das bedeutet, der Patient gab an: „Mit Ärzten, Behandlung sehr zufrieden, keine Probleme, meinen Arzt zu verstehen, Wartezeit in Ordnung“.

3.1.5.3.4 I-Score

Der Informationsstand über die Krankheit und die Behandlung (definiert als I-Score) berechnet sich aus der Summe von schriftlichen und mündlichen Informationen zur Behandlung. Die Berechnung des I-Scores wurde folgendermaßen festgelegt:

Auf die Frage: „Schreibt Ihnen Ihr Arzt auf, was Sie zur Behandlung tun müssen?“ waren folgende Antworten vorgegeben:

- A: schreibt alles auf,
- B: schreibt überwiegend auf,
- C: schreibt nur das Wichtigste auf,
- D: ist durch das Gespräch ausreichend klar,
- E: ich habe ein Formblatt mit Hinweisen.

Nachdem die Antworten A oder B oder C und D und E ausgewählt werden konnten, sind natürlich mehrere Permutationen möglich. Das Maximum des I-Scores ist somit die Angabe: Ist durch das Gespräch klar, habe ein Informationsblatt mit Hinweisen und Arzt schreibt alles auf.

Das Minimum des I-Scores ist definiert als: Arzt schreibt nur das Wichtigste auf, nicht ausreichend

durch das Gespräch klar, kein Informationsblatt. Es wurden aus 13 möglichen Permutationen der Ausprägungen A bis E je nach Erwünschtheit für die Qualität der Informationen Ränge gebildet. Rang 1 entspricht dem Minimum des I-Scores, Rang 13 dem Maximum. Danach wurde die Rangskala grob in 3 Bereiche mit steigendem Informationswert für den Patienten eingeteilt.

3.1.6 Durchführung der Basistherapie

Die Standarddosierung im ersten halben Jahr wurde einschleichend nach den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie durchgeführt.

1. Woche:	0 - 0 - 1	Tabl./die, (500 mg)
2. Woche:	1 - 0 - 1	Tabl./die, (1000 mg)
3. Woche:	1 - 0 - 2	Tabl./die (1500 mg)
4. Woche:	2 - 0 - 2	Tabl./die (2000 mg).

Tabelle 10: Dosierungsschema von Sulfasalazin bei Initiierung der Therapie.

Dosisreduktionen erfolgten bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Bei nicht ausreichender Wirkung konnte die Dosis nach 3 Monaten auf 3 x 2 Tabl./die (3000 mg) erhöht werden. Bei nicht ausreichender Wirkung sollte das Medikament spätestens nach 6 Monaten abgesetzt werden.

Die Therapieinitiierung erfolgte in der Rheuma-Einheit, die Fortführung der Therapie übernahmen überwiegend die betreuenden Hausärzte oder niedergelassene Rheumatologen.

3.2 Ergebnisse

Der Ergebnisteil gliedert sich in deskriptive Statistik zur Medikamenteneinnahme, zu Begleiterkrankungen, zusätzlich eingenommener Medikation, Zufriedenheit mit der Behandlung, festgestellten unerwünschten Begleiterscheinungen, Information über die Erkrankung und den subjektiven Erfolg der Therapie. Die Auswertung erfolgte als Subgruppenanalyse jeweils für die RA und die seronegativen Spondylarthropathien.

Die bivariaten Analysen beschreiben Zusammenhänge wie z. B. von Wirkung vs. Nebenwirkung, Leidensdruck vs. Wirkung und weiteren Parametern.

3.2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt umfasste das Patientenkollektiv 150 Patienten, in die Auswertung konnten 117 Patienten einbezogen werden. Die Gründe für den Recall von 0,78 liegt mit an der Eigenheit der Rheuma-Einheit als Spezialambulanz. Patienten kommen oft von weiter entfernten Orten oder sind für die Erhebung der Nebenwirkungen nach der notwendigen Wartezeit nicht mehr verfügbar.

Das Diagnosespektrum der Patienten unter Sulfasalazin umfasste 6 Entitäten.

Diagnosespektrum	Anzahl	Prozent
RA	56	47,9
RA seronegativ	23	19,7
undifferenzierte seronegative Spondylarthritis	10	8,5
reaktive Arthritis	2	1,7
Arthritis bei entzündlichen Darmerkrankungen	1	0,9
Arthritis psoriatica	24	20,5
Spondylitis ankylosans	1	0,9
Gesamt	117	100,0

Tabelle 11: Diagnosespektrum und Verteilung des Patientenkollektivs.

Diese wurden in zwei Gruppen bestehend aus 79 Patienten (67,5%) mit rheumatoider Arthritis (RA) und 38 Patienten (32,5%) mit seronegativen Spondylarthropathien (SpA) zusammengefasst.

	Rheumatoide Arthritis	Seroneg. Spondylarthropathien	Summe
Frauen	49	11	60
[Alter in J]	58 ± 14	48 ± 15	53 ± 15
Männer	30	27	57
[Alter in J]	61 ± 11	45 ± 12	53 ± 12
Gesamt	79	38	117
[Alter in J]	59 ± 13	46 ± 13	52 ± 13

Tabelle 12: Diagnose-, Alters-, und Geschlechtsverteilung der Patienten.

Das gemittelte Alter der Patienten mit RA lag bei Frauen bei 58 ± 14 Jahren, bei Männern bei 61 ± 11 Jahren, über beide Geschlechter bei 59 ± 13 Jahren.

Für die Gruppe mit seronegativen Spondylarthropathien war das mittlere Alter der Frauen bei 48 ± 15 Jahren, bei Männern bei 45 ± 12 Jahren, über beide Geschlechter bei 46 ± 13 Jahren. Über das gesamte Patientenkollektiv hatten Frauen und Männer in etwa die gleiche Altersverteilung, das mittlere Alter lag bei 52 ± 13 Jahren. Bei der Frage bezüglich der Betreuung zu Hause gaben 24 Patienten (20,5%) an allein zu leben, 93 Patienten (79,5%) lebten zusammen mit Partner, Kindern oder anderen Personen.

Der Erwerbsstatus des Patientenkollektivs stellte sich gemäß Tabelle 13 dar: Etwa 60% der Patienten waren berufstätig, ca. 36% waren berentet und ca. 4% arbeitslos.

Erwerbsstatus	Häufigkeit	Prozent
Berufstätig	70	59,8
Berentet	42	35,9
Arbeitslos	5	4,3
Gesamt	117	100,0

Tabelle 13: Erwerbsstatus der Patienten.

3.2.2 Dosierung von Sulfasalazin

Die Dosierung nach der Aufsättigungsphase beträgt im Normalfall 2000 mg/die. Im untersuchten Gesamtkollektiv zeigte sich, dass ca. 73% (85) mit der Standarddosis behandelt wurden, 3,4% mit einer höheren Dosis (3g/die) und ca. 24% (28) mit einer niedrigeren Dosis. Die Patienten mit der Dosis "0" entschlossen sich entweder zu einer alternativen Therapie oder wurden einer anderen Studie zugeführt. Eine Patientin nahm seit zehn Jahren täglich 500 mg Sulfasalazin und befand sich in Remission. Nebenwirkungen gab sie nicht an. Die 2 weiteren Patienten der Subgruppe 500 mg berichteten über starke Nebenwirkungen ebenso wie 5 Patienten in der 1.000 mg Gruppe. Unwirksamkeit war für 4 und Besserung für 2 Patienten Grund für die reduzierte Dosis in dieser Gruppe. Bei den Patienten mit 1500 mg klagten zwei über Nebenwirkungen. Von den 4 Patienten mit der Dosierung 3000 mg litten jeweils zwei unter RA und s. SpA. Drei der Patienten nahmen noch Sulfasalazin, ein RA-Patient musste die Therapie wegen Unwirksamkeit abbrechen, der zweite Patient mit RA empfand die Wirkung als gut (angegebener Wert der Wirkung „8“). Die Nebenwirkungen wurden in einem Fall als gering eingestuft oder nicht angegeben.

Dosis [mg]	Häufigkeit	Prozent
0	3	2,6
500	3	2,6
1000	11	9,4
1500	11	9,4
2000	85	72,6
3000	4	3,4
Gesamt	117	100,0

Tabelle 14: Dosisverteilung Sulfasalazin im Gesamtkollektiv.

3.2.3 Dauer der Einnahme von Sulfasalazin und Abbruchgründe

Im Gesamtkollektiv nahmen nach einem Jahr noch 71,8% (84) der Patienten Sulfasalazin, 28,2% (33) hatten die Therapie beendet. Von den Patienten der RA-Gruppe hatten nach 6 Monaten noch 50% und nach einem Jahr 28,8% Sulfasalazin. Etwa 25% hatten das Medikament zwei Jahre und länger eingenommen.

In der Gruppe der seronegativen Spondylarthropathien beendeten 58% (7) der Patienten die Therapie nach 12 Monaten. 42% (5) Patienten nahmen das Medikament länger als ein Jahr.

Insgesamt 35% (41) Therapien wurden im Beobachtungszeitraum beendet, 83% (34) durch ärztliche Anordnung, 17% (7) durch die Patienten selbst.

Absetzung der Therapie durch	Anzahl Patienten	Prozent
Rheumatologe	26	63%
Hausarzt	8	20%
Selbst abgesetzt	7	17%
Gesamt	41	100,0

Tabelle 15: Beendigung der Therapie durch Arzt oder Patienten.

Für die Beendigungsgründe wurden die drei Gruppen Besserung, Unwirksamkeit, Nebenwirkungen definiert. Im Fragebogen stand noch Sonstiges zur Auswahl. Da auch Kombinationen von mehreren Gründen als Antwort möglich waren, erklären sich kumulative Werte über 100%. Unter Sonstiges gaben die Patienten z. B. einen Therapiewechsel wegen eines Krankheitsschubes oder anderer Gründe an. Diese Patienten wurden je nach Ursache des Abbruchs auf die drei Gruppen verteilt.

Abbruch wg.	Häufigkeit	% aller Pat.	% der Abbrecher
Besserung	11	9,4	26,8
Unwirksamkeit	15	12,8	36,6
Nebenwirkungen	15	12,8	36,6
Gesamt	41	35,0	100,0

Tabelle 16: Abbruchgründe bezogen auf das Gesamtkollektiv.

Abbruch wg.	Häufigkeit	% der RA Gruppe	% der Abbrecher
Besserung	7	8,9	24,1
Unwirksamkeit	10	12,7	34,5
Nebenwirkungen	12	15,2	41,4
Gesamt	29	36,7	100,0

Tabelle 17: Abbruchgründe der Patienten mit rheumatoider Arthritis.

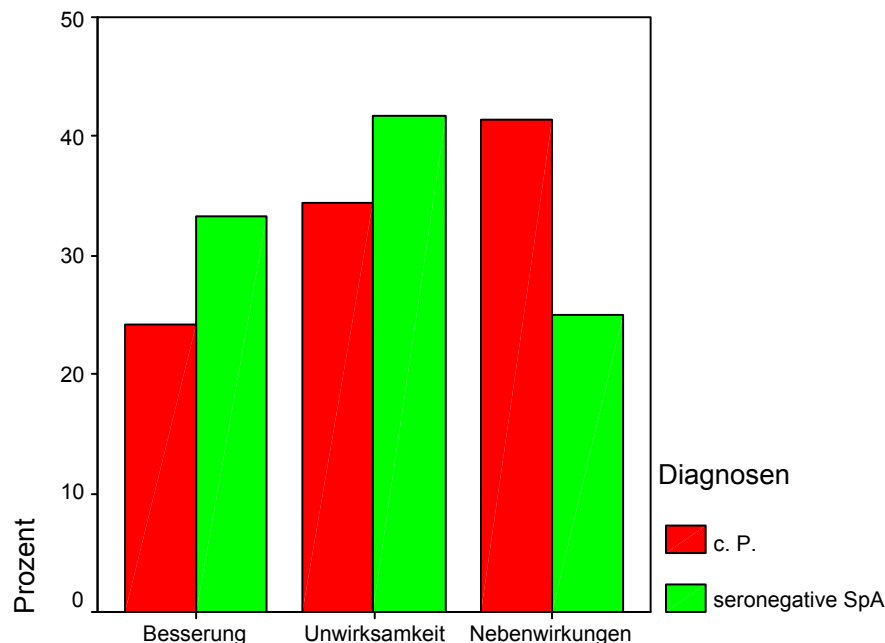
Abbruch wg.	Häufigkeit	% der SpA. Gruppe	% der Abbrecher
Besserung	4	10,5	33,3
Unwirksamkeit	5	13,2	41,7
Nebenwirkungen	3	7,9	25,0
Gesamt	12	31,6	100,0

Tabelle 18: Abbruchgründe der Patienten mit seronegativen Spondylarthropathien.

Die Häufigkeiten sind getrennt nach Kollektiv in Tabelle 19 dargestellt:

Abbruch wegen:	RA	Seroneg. SpA.	Gesamt
Besserung	7 (24%)	4 (33%)	11 (27%)
Unwirksamkeit	10 (34%)	5 (42%)	15 (36%)
Nebenwirkungen	12 (41%)	3 (25%)	15 (36%)
Gesamt	29 (100%)	12 (100%)	41 (100%)

Tabelle 19: Absolute und prozentuale Werte der Abbrüche bezogen auf die Subgruppen RA und seronegative Spondylarthropathien.



Abbruch wegen:

Abbildung 5: Abbruchgründe der Sulfasalazin-Therapie aufgetragen als Prozentwert bezogen auf die Subgruppen RA und seronegative Spondylarthropathien. Die Unterschiede in den Häufigkeiten der Abbruchgründe bezogen auf die Subgruppen sind nicht signifikant.

Allgemein ist der Anteil der Abbrüche durch Besserung für die RA-Patienten am geringsten, gefolgt von Abbrüchen durch Unwirksamkeit und am häufigsten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen beendet oder umgestellt. Etwas anders das Bild bei der Gruppe der Patienten mit seronegativen Spondylarthropathien. Hier war der Abbruch wegen Unwirksamkeit am häufigsten gefolgt von Besserung und am geringsten wegen verspürter Nebenwirkungen.

3.2.4 Abbruchratenanalyse (survival analysis)

Die Abbruchratenanalyse wurde mit der SPSS-Prozedur „Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier“ durchgeführt, nachdem 1987 diese Methode von Situnayake et al. (125) für den Vergleich von Langzeittherapien für die rheumatoide Arthritis eingeführt wurde.

Die „survival curve“ nach Kaplan-Meier mit den definierten Endpunkten (Faktoren), Unwirksamkeit und Nebenwirkungen ergab eine mediane Therapiedauer von 8 Monaten (N=29 Pat.) für die RA-Gruppe und 10 Monate (N=12 Pat.) für die Gruppe der seronegativen Spondylarthropathien. Deutlich ergeben sich die meisten Therapieabbrecher in den ersten Monaten nach Therapiebeginn. Der Abbruchgrund Besserung wurde als „zensiert“ gekennzeichnet (Abbildung 6) und wirkt sich somit nicht auf die Kurvenform aus. Die Abbildung verdeutlicht so die unerwünschten Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen und Ineffektivität.

Unterschiede zeigten sich in der Abbruchrate zwischen Männern und Frauen bei rheumatoider Arthritis. Die Patientinnen hatten eine deutlich kürzere mediane „Medikamenten-Überlebenszeit“ von 8 Monaten (N=16 Pat.), bei den Männern war die mediane Überlebenszeit 50 Monate (N=12 Pat.). Der Unterschied der Verteilungen ist jedoch nicht signifikant (Abbildung 7).

In der zeitlichen Abfolge der abgebrochenen Sulfasalazin-Therapien (Gesamt = 15) aufgrund von Unwirksamkeit im Gesamtkollektiv ist erkennbar, dass sich ein Drittel der durchgeführten Therapien als ineffizient erwiesen. 28% wurden im ersten Jahr, bzw. 33% bis Ende des zweiten Jahres aufgrund von Ineffektivität abgebrochen. Als „zensiert“ gekennzeichnet wurden die Abbrüche aus anderen Gründen (Abbildung 8).

Abbruchrate (survival-curve)

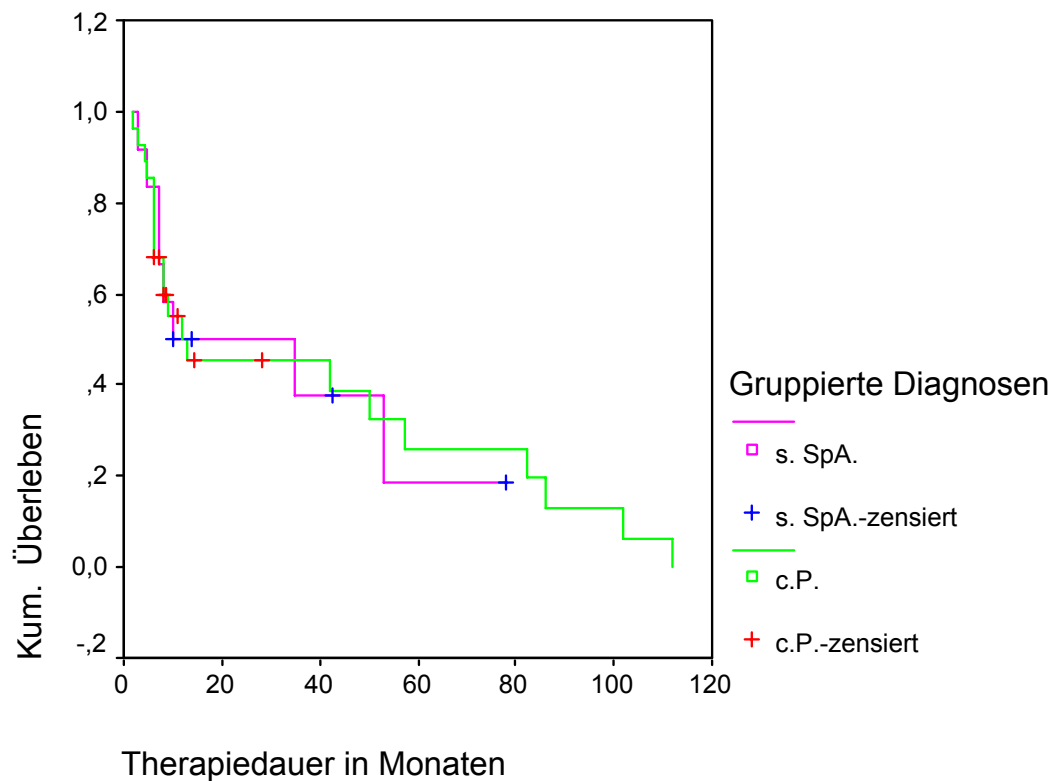


Abbildung 6: Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen und Unwirksamkeit bezogen auf die Therapiedauer (survival-curve) für beide Gruppen bis zum Absetzen von Sulfasalazin. Deutlich ergeben sich die meisten Therapieabbrecher in den ersten Monaten nach Therapiebeginn. Der Median der Therapiedauer bei RA beträgt 8 Monate (N=29 Pat.) bei seronegativen Spondylarthropathien 10 Monate (N=12 Pat.). Als zensiert gekennzeichnet sind Abbrüche aufgrund von Besserung.

Abbruchrate (survival-curve)

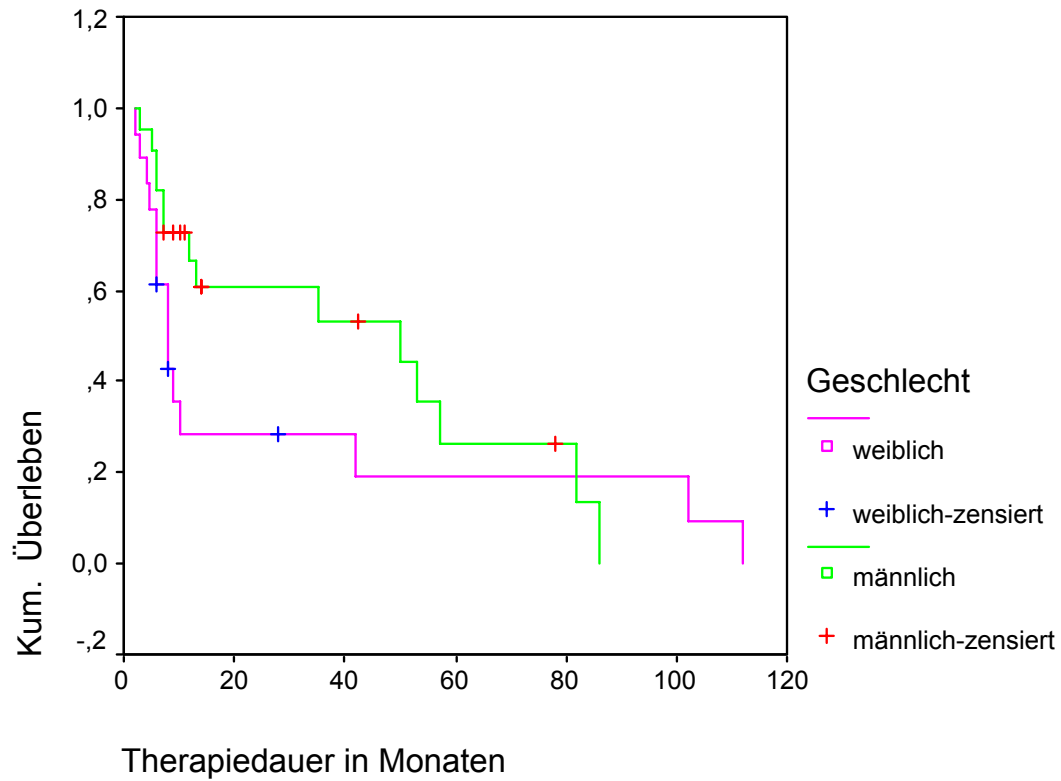


Abbildung 7: Unterschiede in der Abbrecherquote zwischen Männern und Frauen bei rheumatoider Arthritis. Die Patientinnen hatten eine mediane „Medikamenten-Überlebenszeit“ von 8 Monaten (N=16 Pat.), bei den Männern war die mediane Überlebenszeit 50 Monate (N=12 Pat.). Der Unterschied der Verteilungen ist jedoch nicht signifikant. Als zensiert gekennzeichnet sind Abbrüche aufgrund von Besserung.

Abbruchrate (survival-curve)

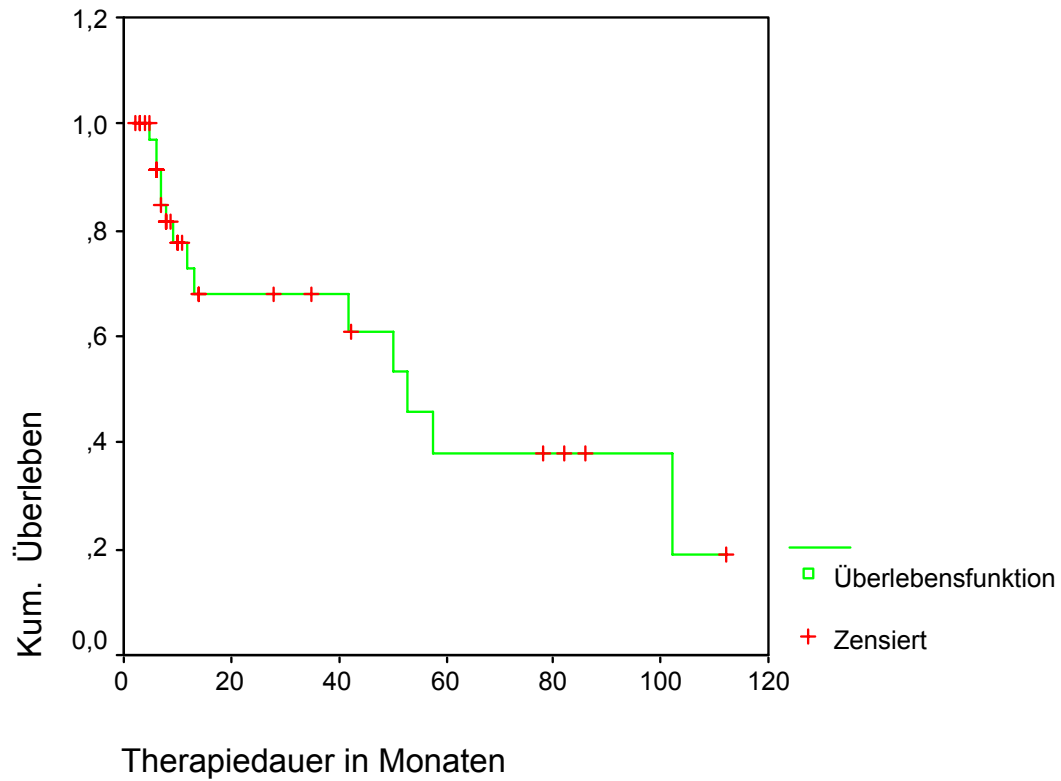


Abbildung 8: Zeitliche Abfolge der abgebrochenen Sulfasalazin-Therapien (Gesamt = 15) aufgrund von Unwirksamkeit im Gesamtkollektiv. 28% wurden im ersten Jahr, bzw. 33% bis Ende des zweiten Jahres aufgrund von Ineffektivität abgebrochen. Als „zensiert“ gekennzeichnet wurden die Abbrüche wegen anderer Gründe.

3.2.5 Einflussfaktoren der Compliance

3.2.5.1 Einfluss des Ausbildungsstandes auf die Compliance

Hinsichtlich des Ausbildungsstandes ergab sich die in Tabelle 20 dargestellte Verteilung:

Ausbildung	Häufigkeit	Prozent	Männer	Frauen
Hochschulabschluss	19	16,2	14	5
Mittlere Reife (qualifizierter Lehrberuf)	27	23,2	14	13
Hauptschule (Lehrberuf)	42	35,9	16	24
ungelernt	10	8,5	1	9
keine Angabe	19	16,2		
Gesamt	117	100,0		

Tabelle 20: Verteilung des Ausbildungsstandes.

Es zeigte sich eine sehr schwache signifikante Korrelation von höherer Ausbildung und schlechterer Compliance ($p=0,026$, $r=0,198$) in der Gesamtgruppe. Betrachtet man die Aufschlüsselung nach Geschlecht und Ausbildung wird der Zusammenhang in der Tendenz sichtbar. Männer hatten hochsignifikant ($p=0,002$) eine höhere Ausbildung und signifikant schlechtere Compliance als die Patientinnen ($p=0,032$). Patientinnen mit höherer Ausbildung hatten tendenziell schlechtere Compliance ($p=0,56$) ebenso wie die Patienten.

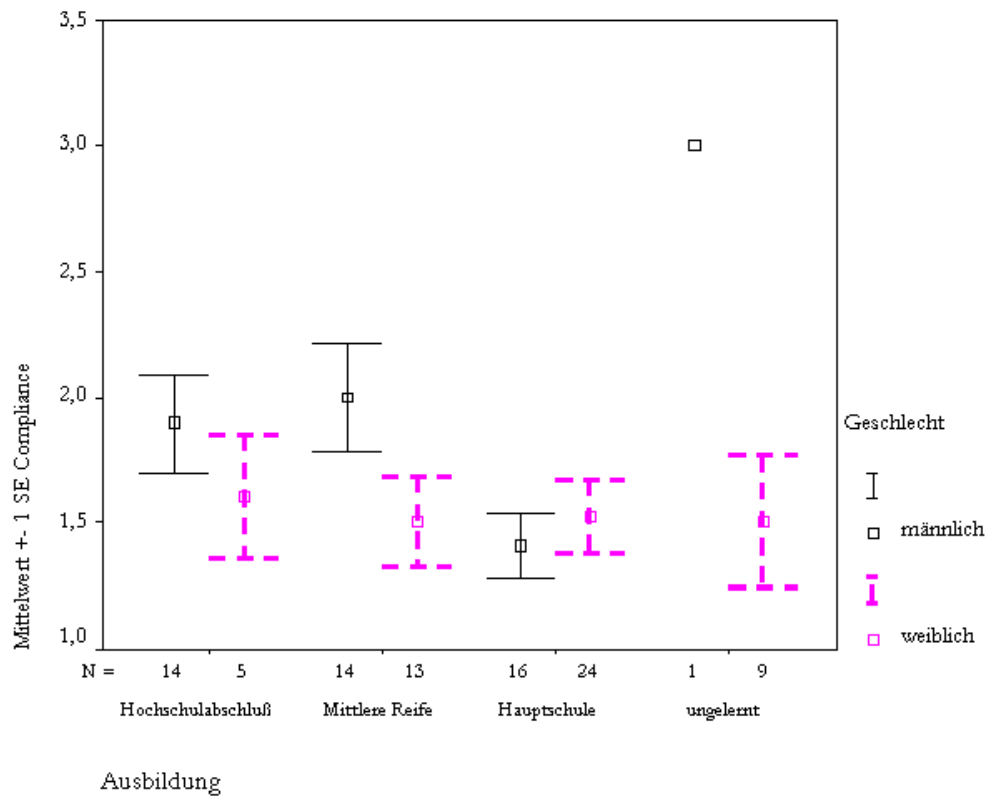


Abbildung 9: Mittelwert der Compliance bezogen auf das Geschlecht und den Ausbildungsstand. Die Patienten hatten hochsignifikant ($p=0,002$) eine höhere Ausbildung und signifikant schlechtere Compliance als die Patientinnen ($p=0,032$). Patientinnen mit höherer Ausbildung hatten tendenziell schlechtere Compliance ($p=0,56$), ebenso die Männer ($p=0,146$). Die schlechte mittlere Compliance bei den ungelerten Männern ist auf die geringe Fallzahl von 1 (siehe Tabelle 20) zurückzuführen.

3.2.5.2 Einfluss des Geschlechts auf die Compliance

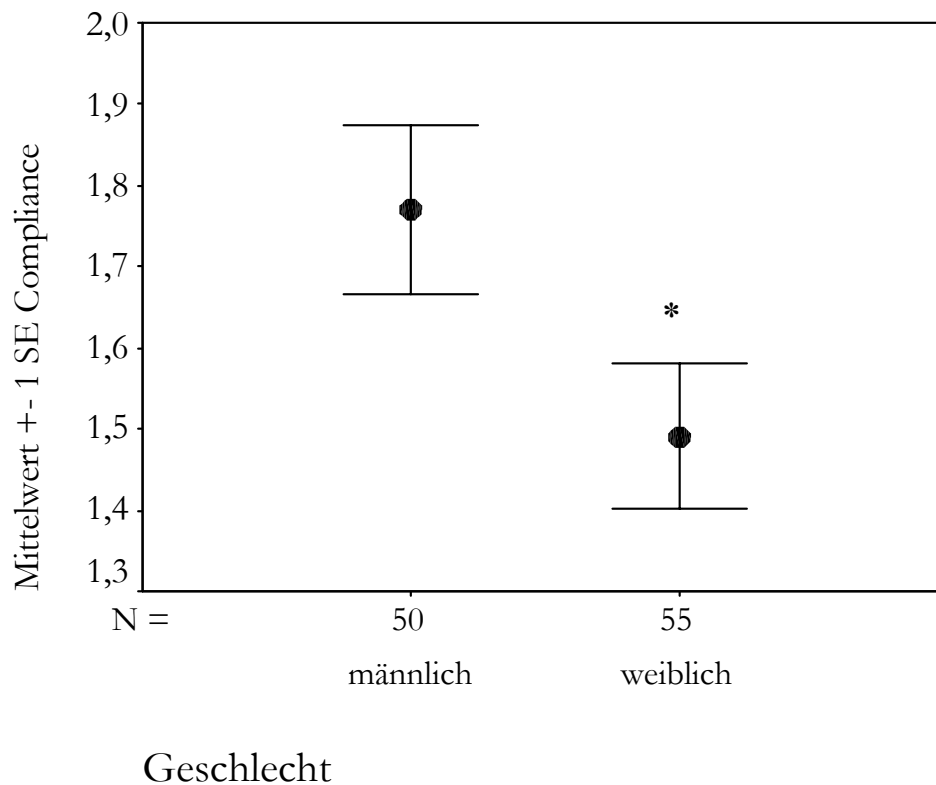


Abbildung 10: Einfluss des Geschlechts auf die Compliance. Eine schlechtere Compliance (Score) ist mit höheren Werten gekennzeichnet. Die männlichen Patienten zeigten signifikant ($p=0,032$) schlechtere Compliance als die weiblichen Patienten.

3.2.5.3 Vorbestehende zusätzliche Erkrankungen

Die Abgrenzung von Nebenwirkungen durch das zu untersuchende Medikament von Begleiterscheinungen anderer Ursache, wie dem Einfluss zusätzlicher Medikation oder weiterer Erkrankungen der Patienten ist generell schwierig. Deshalb wurden auch 2 Fragen zu diesen Punkten in den Prüfbogen aufgenommen. Diese dienten zur orientierenden Abschätzung, ob nicht auch die genannten Faktoren einen Einfluss bei der Ausprägung von Nebenwirkungen besitzen. An einer oder mehreren zusätzlichen Erkrankungen litten 40 (34,2%) Patienten des Gesamtkollektivs. Von den insgesamt angegebenen Begleiterkrankungen wurden 51 Nennungen acht Entitäten zugeordnet. Begleiterkrankungen, die in deutlichem Zusammenhang mit der Grundkrankheit stehen, wurden nicht gewertet (z. B. Schuppenflechte bei Arthritis psoriatica). Folgende, zusätzliche Erkrankungsgruppen wurden genannt:

Zusätzliche Erkrankung (en)	Häufigkeit	Prozent
Blutdruckerkrankungen	10	8,5
Stoffwechsel-Störungen	10	8,5
Degenerative Störungen	10	8,5
Herzerkrankungen	7	6,0
Lungenerkrankungen	5	4,3
Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes	4	3,4
Neoplasien	3	2,6
Allergien	2	1,7
Gesamt	51	43,5

Tabelle 21: Häufigkeit der von den Patienten angegebenen zusätzlichen Erkrankungen.

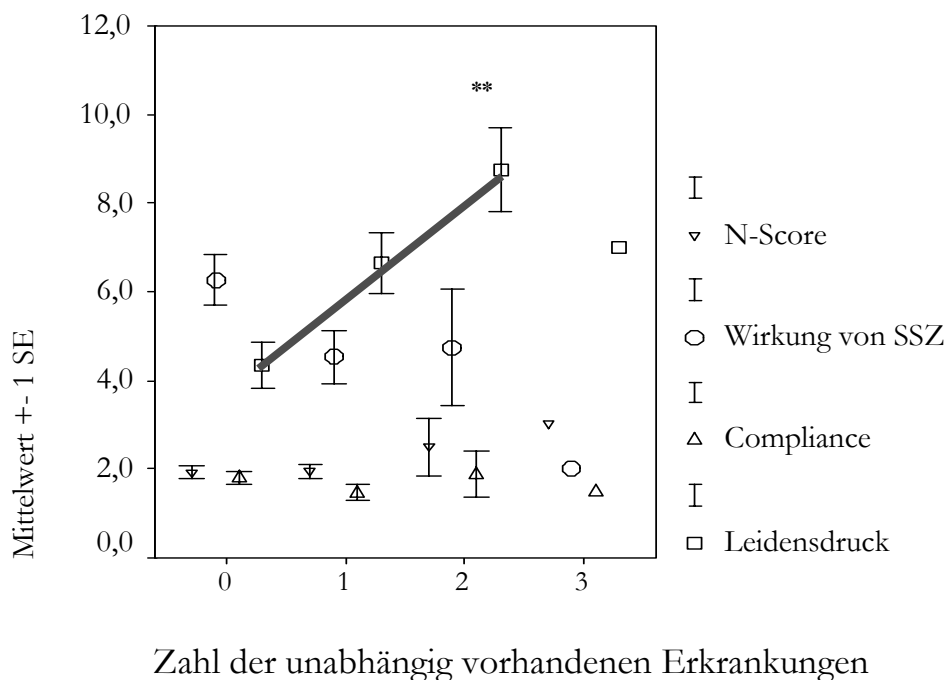


Abbildung 11: Abhängigkeit der empfundenen Wirkung und Nebenwirkung von Sulfasalazin, dem Leidensdruck und der Compliance (Score) von der Anzahl der zusätzlich zu der rheumatologischen Grunderkrankung bestehenden weiteren Erkrankungen. Tendenziell werden stärkere Nebenwirkungen, geringere Wirkung bei mehreren bestehenden Erkrankungen angegeben. Es ergibt sich nur eine hochsignifikante Korrelation von steigendem Leidensdruck ($p=0,001$, $r=0,32$) mit steigender Anzahl der zusätzlich bestehenden Erkrankungen, wie an der eingezeichneten Geraden verdeutlicht wird. Die Compliance (Score) zeigt sich in der untersuchten Patientengruppe dagegen durch zusätzliche Erkrankungen unbeeinflusst.

Von den in Abbildung 11 dargestellten Beziehungen zwischen der empfundenen Wirkung und Nebenwirkung von Sulfasalazin, der Compliance und dem Leidensdruck in Abhängigkeit von den zusätzlich vorhandenen Erkrankungen der Patienten, können tendenziell ein subjektives Ansteigen

der angegebenen Nebenwirkungen, des Leidensdrucks und eine Verminderung der empfundenen Wirkung festgestellt werden. Die Berechnung des Signifikanzniveaus (siehe Anhang, Korrelationstabelle 1) ergibt hochsignifikante Korrelationen von steigendem Leidensdruck ($p=0,001$, $r=0,320$) mit steigender Anzahl der zusätzlich bestehenden Erkrankungen. Die Compliance (Score) zeigt sich in der untersuchten Patientengruppe dagegen durch zusätzliche Erkrankungen unbeeinflusst. Eine signifikante Korrelation ergibt sich ebenso zu den mit dem Lebensalter der Patienten steigenden zusätzlichen Erkrankungen ($p=0,023$, $r=0,185$).

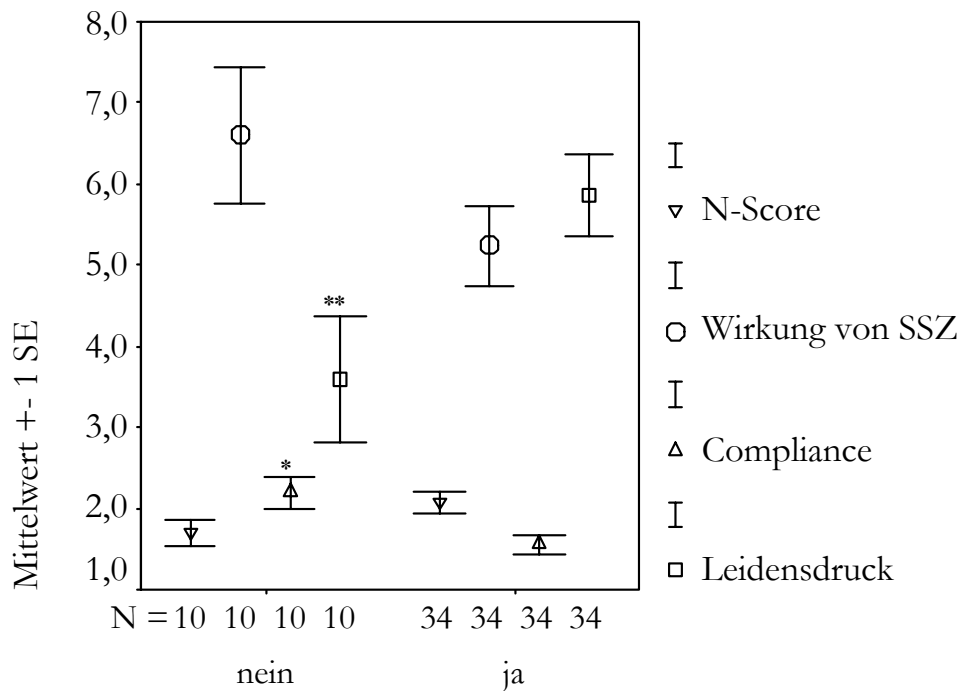
3.2.5.4 Zusätzlich einzunehmende Medikamente

Zur Ergänzung der Basistherapie, aber auch aufgrund der Begleiterkrankungen kann es notwendig sein, dass den Patienten zusätzliche Medikamente verordnet werden. Von dem Gesamtkollektiv gaben 23 Patienten (21%) an, keine weitere Medikation zu nehmen, 87 (79%) nahmen ein oder mehrere Arzneien. Am häufigsten wurden Steroide und nichtsteroidale Antirheumatika eingenommen.

Frage zur zusätzlich genommenen Medikation

	Häufigkeit	Prozente
Nein	23	20,9
Ja	87	79,1
Gesamt	110	100,0

Tabelle 22: Patienten mit zusätzlicher Medikation. Ca. 80% benötigen zusätzlich zur Basistherapie weitere Medikamente.



Zusätzliches Medikament

Abbildung 12: Einfluss der zusätzlichen Verordnung von Medikamenten auf die empfundene Wirkung und Nebenwirkungen von Sulfasalazin, die Compliance (Score) und den subjektiven Leidensdruck der Patienten. Tendenziell werden bei zusätzlicher Einnahme von Medikamenten höhere Nebenwirkungen und eine geringere Wirkung von Sulfasalazin verspürt. Statistisch signifikant im T-Test zeigte sich die verminderte Compliance ($p=0,039$) und hochsignifikant der höhere Leidensdruck bei zusätzlich eingenommener Medikation ($p=0,002$).

Der Einfluss der zusätzlichen Verordnung von Medikamenten auf die empfundene Wirkung und Nebenwirkung von Sulfasalazin, die Compliance (Score) und den subjektiven Leidensdruck der Patienten lässt sich aus Abbildung 12 ablesen. Das Diagramm zeigt bei zusätzlicher Einnahme von Medikamenten tendenziell höhere Nebenwirkungen und eine geringere empfundene Wirkung von Sulfasalazin. Statistisch signifikant im t-Test zeigt sich eine verminderte Compliance ($p=0,039$) und hochsignifikant der höhere Leidensdruck ($p=0,002$) bei zusätzlich eingenommener Medikation.

3.2.5.5 Aufgetretene Verständigungsschwierigkeiten

Wie Verständigungsschwierigkeiten semantischer Art oder Schwerhörigkeit des Patienten die Therapie beeinflussen, ist in Abbildung 13 dargestellt. Die große Mehrheit der befragten Patienten (N=102, 91,1%) gab keine Schwierigkeiten mit der Verständigung an. Zehn Patienten (8,9%) hatten hingegen manchmal Verständigungsschwierigkeiten.

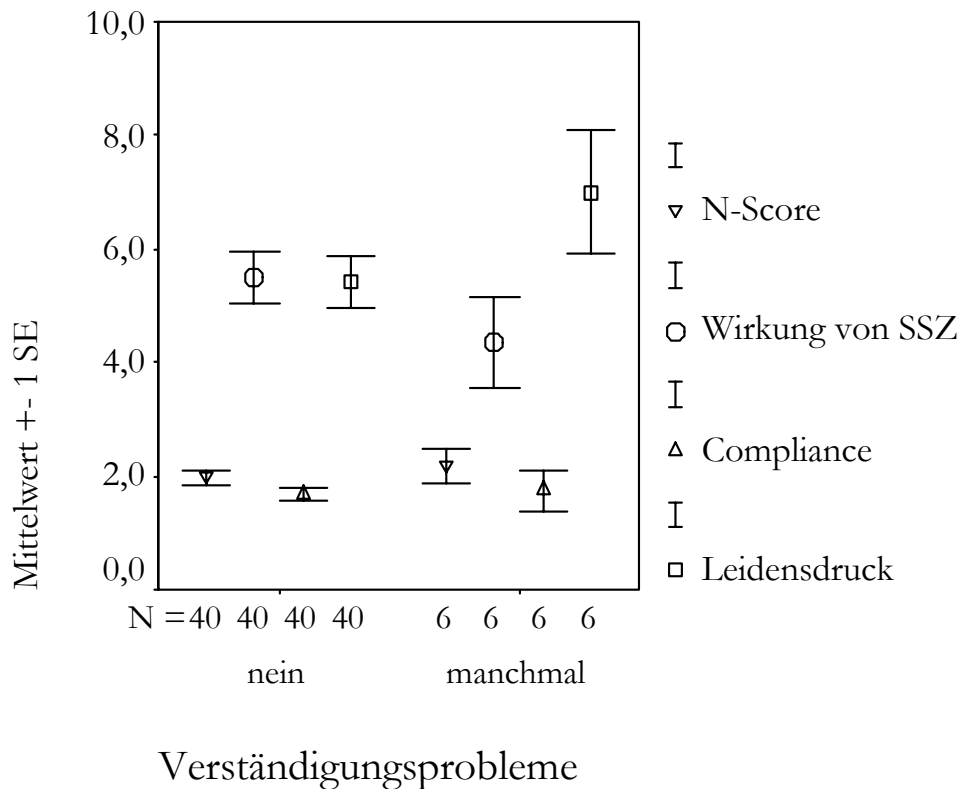


Abbildung 13: Einfluss von Verständigungsproblemen auf die empfundenen Nebenwirkungen, Wirkung, Compliance und Leidensdruck. Es zeigt sich kein signifikanter Einfluss; tendenziell zeigt sich der Leidensdruck bei schlechter angegebener Verständigung höher und die Wirkung von SSZ schlechter, Nebenwirkungen und Compliance scheinen von Verständigungsproblemen unbeeinflusst zu sein.

Es konnte kein signifikanter Einfluss durch schlechtere Verständigung auf die empfundene Wirkung und Nebenwirkung, den Leidensdruck oder die Compliance gefunden werden. Tendenziell zeigt sich der Leidensdruck bei schlechter angegebener Verständigung höher und die Wirkung von SSZ schlechter, Nebenwirkungen und Compliance scheinen von Verständigungsproblemen unbeeinflusst zu sein.

3.2.5.6 Zufriedenheit mit der Behandlung

Insgesamt waren mit dem ärztlichen Personal 86,7% des Kollektivs zufrieden, sehr zufrieden zeigten sich 30,7% der Patienten.

Aussage	Häufigkeit	Prozente
Nein	3	2,7
Geht so	17	15,5
Ja	66	60,0
Sehr zufrieden	24	21,8
Gesamt	110	100,0
Fehlend	7	
Gesamt	117	

Tabelle 23: Häufigkeit der Antworten zur Zufriedenheit mit der Behandlung.

Graphisch dargestellt ist gut ersichtlich, dass die grosse Mehrheit der Patienten (81,8%) mit der Behandlung gut bis sehr gut zufrieden ist. Von den unzufriedenen Patienten wurden lange Wartezeit und häufiger Wechsel der behandelnden Ärzte als Kritikpunkte aufgeführt.

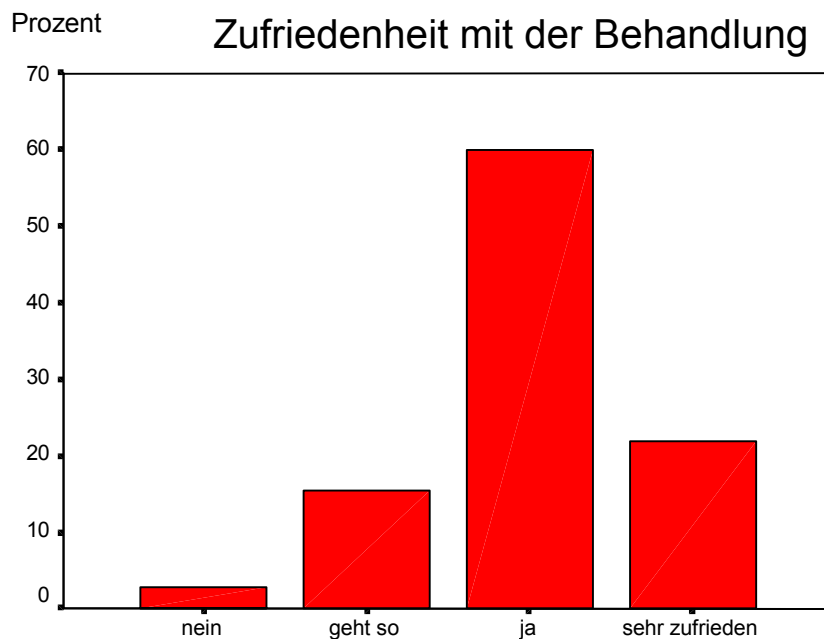
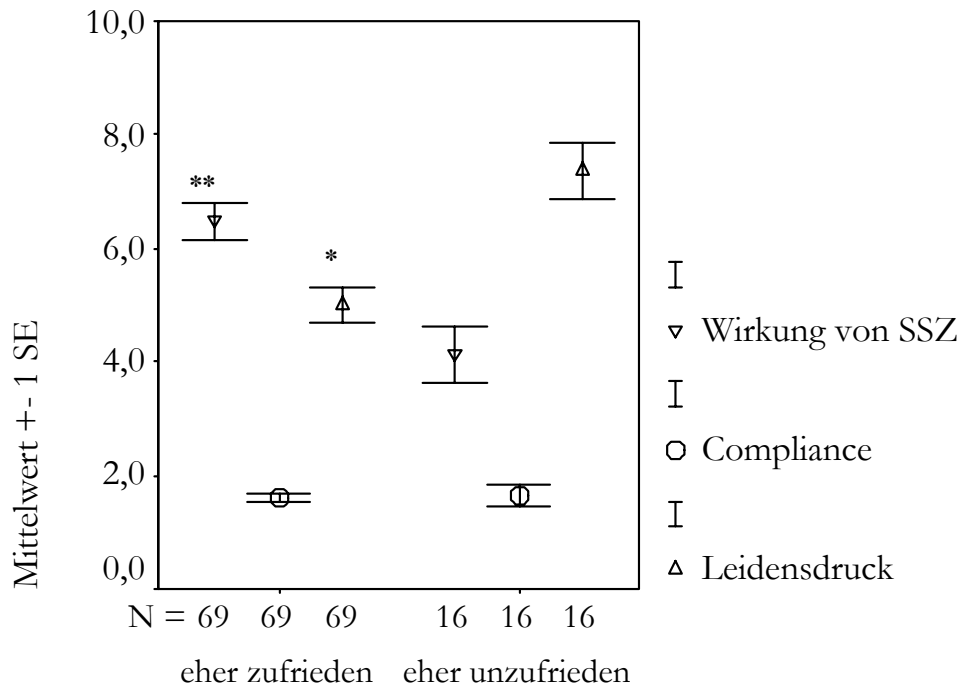


Abbildung 14: Ausprägung der Zufriedenheit mit der Behandlung. Graphisch dargestellt ist gut ersichtlich, dass die grosse Mehrheit der Patienten (81,8%) mit der Behandlung gut bis sehr gut zufrieden ist. Von den unzufriedenen Patienten wurden lange Wartezeit und häufiger Wechsel der behandelnden Ärzte als Kritikpunkte aufgeführt.

Recodiert man nun die angegebenen Werte in eine Gruppe mit höherer und eine mit niedrigerer Zufriedenheit und testet die Auswirkung auf die in Abbildung 15 angegebenen Parameter, so ergibt sich kein statistisch signifikanter Effekt auf die Compliance ($p=0,172$). Statistisch signifikant ist jedoch der Zusammenhang des höheren Leidensdrucks mit weniger Zufriedenheit ($p=0,032$) und

hochsignifikant die geringer verspürte Wirkung von SSZ und der geringeren Zufriedenheit mit der Behandlung ($P=0,001$).



Zufriedenheit recodiert in:

Abbildung 15: Einfluss der Zufriedenheit nach Recodierung der Patienten in zwei Gruppen mit höherer und geringerer Zufriedenheit. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Effekt auf die Compliance ($p=0,172$). Statistisch signifikant ist jedoch der Zusammenhang des höheren Leidensdrucks mit geringerer Zufriedenheit ($p=0,032$) und hochsignifikant ist der Zusammenhang von geringer verspürter Wirkung von SSZ und der geringeren Zufriedenheit mit der Behandlung ($p=0,001$). Die Skalierung der Ordinate ist der Mittelwert der jeweiligen erhobenen Parameter auf einer Skala von 0 bis 10.

Da die lange Wartezeit häufig als Kritikpunkt von Patienten geäußert wurde, interessierte die tatsächlich angegebene Wartezeit in der Rheuma-Einheit verglichen mit der in einer Praxis. Die Ergebnisse zeigten eine deutlich kürzere mittlere Wartezeit zugunsten der Praxen, im Mittel 15 Minuten weniger. Bemerkenswert ist auch, dass über die Hälfte der Patienten eine Stunde und mehr in der Klinikambulanz warten mussten, hingegen in der Praxis nur ein Viertel der Patienten eine Wartezeit von über einer Stunde angegeben hatte.

Vergleich der mittleren Wartezeit in der Klinikambulanz und Praxis.

		Praxis	Klinikambulanz
Anzahl der Wertungen	n =	64	100
Fehlend	n =	53	17
Mittelwert in Minuten		35,84	50,60
Standardabweichung in Minuten		19,00	24,93
Varianz		361,12	621,45

Tabelle 24: Mittlere Patienten-Wartezeit in der Klinikambulanz und Praxen von niedergelassenen Ärzten.

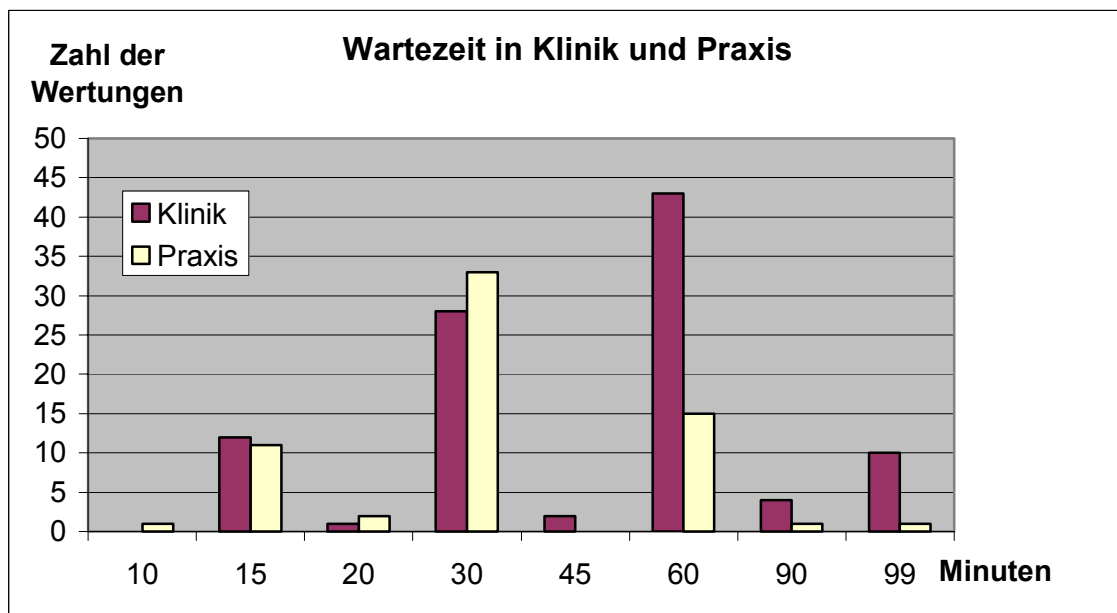


Abbildung 16: Wartezeit in der Klinikambulanz und Arzt-Praxis. Die Patienten gaben eine deutlich längere Wartezeit in der Klinikambulanz an.

Die Frage, wie die Wartezeit in der Klinikambulanz oder der Arztpraxis empfunden wird, beantworteten die Patienten wie in Tabelle 25 dargestellt. So ist für die überwiegende Mehrheit (89,4%) die Wartezeit gut tolerierbar, in der Praxis sowie in der Klinikambulanz. Etwa 10% empfinden die Wartezeit als lästig bis nicht akzeptabel.

Tatsächlich ist eine als ärgerlich empfundene Wartezeit signifikant ($p=0,027$) mit geringerer Zufriedenheit mit der Behandlung verknüpft. Die Compliance ist jedoch nicht signifikant ($p=0,37$) von der Wartezeit beeinflusst (Abbildung 17).

Antwort	Häufigkeit	Prozent
In Ordnung	59	52,2
Geht so	42	37,2
Lästig	7	6,2
Nicht akzeptabel	5	4,4
Gesamt	113	100,0
Fehlend	4	
Gesamt	117	

Tabelle 25: Einschätzung der Wartezeit. Antwort auf die Frage: „Ist die Wartezeit für Sie:...?“.

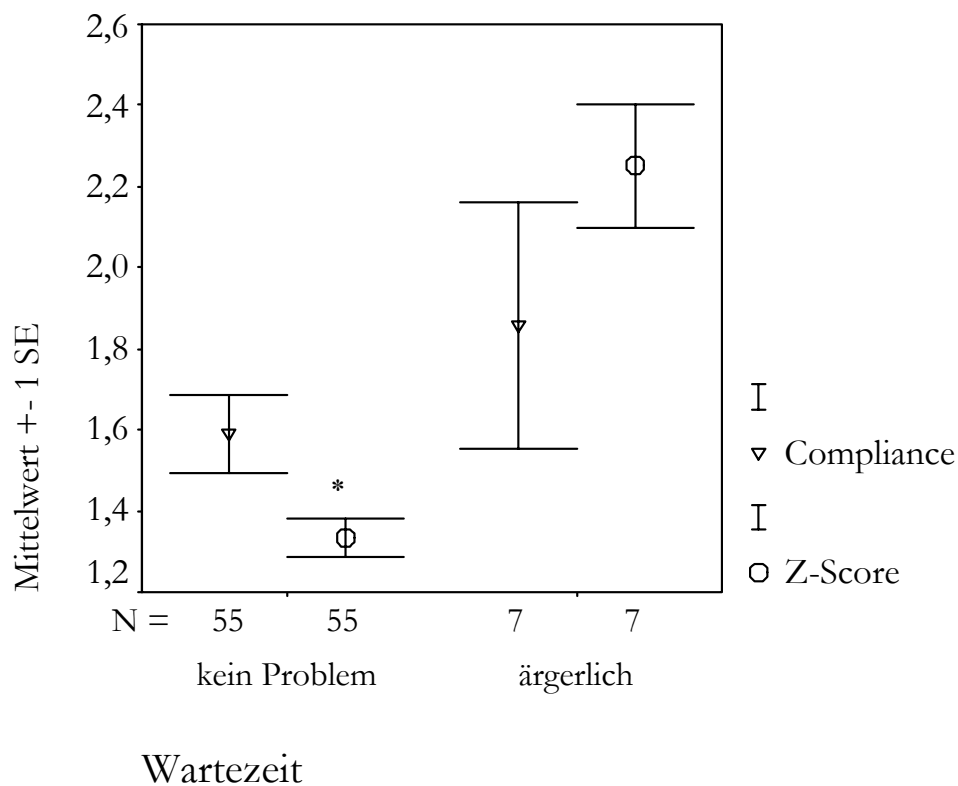


Abbildung 17: Abhängigkeit der Zufriedenheit von der Wartezeit in der Klinikambulanz. Da die lange Wartezeit häufig als Kritikpunkt von Patienten geäußert wurde, interessierte der statistische Zusammenhang der Compliance und der Zufriedenheit mit der Behandlung. Tatsächlich ist eine als ärgerlich empfundene Wartezeit signifikant ($p=0,027$) mit geringerer Behandlungszufriedenheit verknüpft (Höherer Wert des Z-Scores entspricht geringerer Zufriedenheit). Die Compliance ist jedoch nicht signifikant von der Wartezeit beeinflusst ($p=0,37$).

3.2.5.7 Begleiterscheinungen

Der Fragenblock, der sich mit den unerwünschten Erscheinungen während der Therapie beschäftigt, gliederte sich in 4 Teilbereiche. Er beginnt mit der Frage, ob der Patient selbst oder der behandelnde Arzt anhand der Laborparameter Nebenwirkungen bemerkt hat. Danach folgen je eine Frage zur Dauer des Auftretens und zur Schwere der bemerkten Nebenwirkungen.

		Patient	%	Arzt	%
Antwort:	ja	65	56,5	26	23,0
	nein	50	43,5	87	77,0
	Gesamt	115	100,0	113	100,0
Fehlend		2		4	
Gesamt		117		117	

Tabelle 26: Anzahl der Patienten mit festgestellten Begleiterscheinungen. Antwort auf die Frage: „Haben Sie oder der Arzt während der Therapie Begleiterscheinungen festgestellt?“.

Etwas über die Hälfte der Patienten (56,5%) gab an, Begleiterscheinungen festgestellt zu haben, 43,5% der Patienten verneinten dies. Von den behandelnden Ärzten wurden in 23% der Behandlungen Nebenwirkungen anhand von Laborparametern festgestellt. Dies sind etwa 12% aller Patienten mit angegebenen Nebenwirkungen. Davon abgebrochen wurden 25%, das entspricht einer Abbruchrate aufgrund ernsterer Nebenwirkungen von etwa 4%.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die die Patienten selbst oder der behandelnde Arzt feststellte ist in Tabelle 27 dargestellt.

Durch die Möglichkeit Mehrfachantworten zu geben, ist die Summe der angegebenen Nebenwirkungen größer als 100%. Die Unterscheidung von therapiebedingten und krankheitsbedingten Symptomen kann hier jedoch nicht vorgenommen werden, dazu wären strenggenommen plazebotherapierte Kontrollgruppen nötig, was ethisch nicht vertretbar wäre.

Art der Begleiterscheinung	Häufigkeit	Prozent
Müdigkeit	31	47,7
Magen/Bauchschmerzen	20	30,8
Hautausschlag/Jucken	15	23,1
Kopfschmerzen	13	20,0
Appetitlosigkeit	12	18,5
Schwächegefühl	12	18,5
Übelkeit/Erbrechen	11	16,9
Depressionen	11	16,9
Erhöhte Leberwerte	11	9,4
Schwindel	10	15,4
Durchfall	7	10,8
Anämie, Leukopenie	4	6,2
Konzentrationsschwierigkeiten	4	6,2
Haarausfall	3	4,6
Aktivitätsverlust	3	4,6
Erhöhte Retentionsparameter	2	1,7
Fieber	1	1,5
Schlaflosigkeit	1	1,5
Lichtempfindlichkeit	1	1,5
Oligospermie	1	,9
Gewichtszunahme	1	,9
Tinnitus	1	,9

Tabelle 27: Art und Häufigkeit der festgestellten Begleiterscheinungen. Durch die Möglichkeit Mehrfachantworten zu geben, ist die Summe der angegebenen Nebenwirkungen > 100%.

Zeitliches Auftreten von Nebenwirkungen:	Häufigkeit	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Nur anfangs	5	12,2	12,2
In den ersten 3 Monaten	16	39,0	51,2
Im ersten Jahr	14	34,1	85,4
Länger als ein Jahr	6	14,6	100,0
Gesamt	41	100,0	
Fehlend	76		
Gesamt	117		

Tabelle 28: Häufigkeit und Dauer der festgestellten Begleiterscheinungen unter SSZ-Therapie. Antwort auf die Frage: „Wenn Begleiterscheinungen auftraten, wie lange war das Auftreten?“.

Tabelle 28 zeigt das zeitliche Auftreten der festgestellten Nebenwirkungen, so gaben über 50% an,

anfangs und in den ersten 3 Monaten Nebenwirkungen verspürt zu haben, 34,1% während des ersten Jahres und 5,1% länger als ein Jahr.

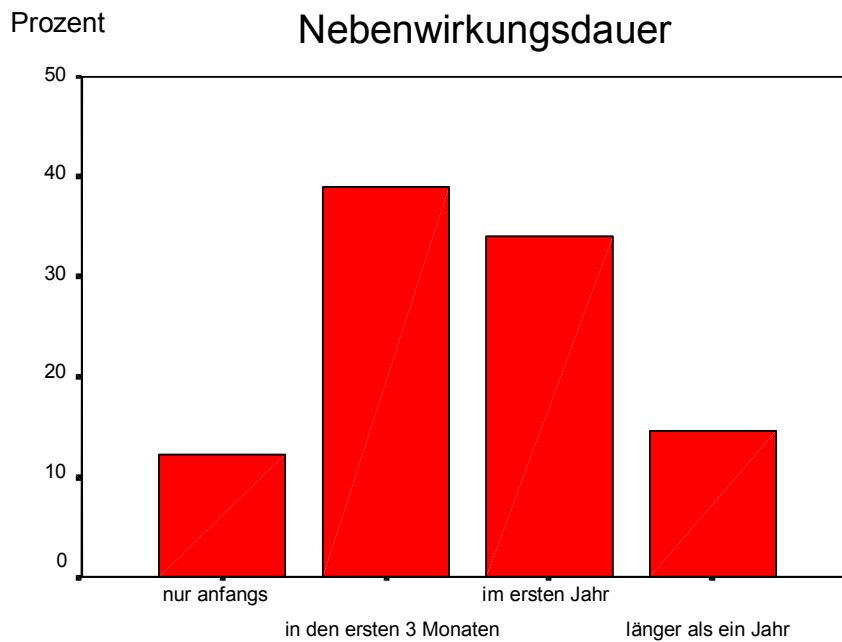


Abbildung 18: Dauer der festgestellten Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen traten bei den untersuchten Patienten überwiegend im ersten Jahr auf. So gaben über 50% an, anfangs und in den ersten 3 Monaten Nebenwirkungen verspürt zu haben, 34,1% während des ersten Jahres und 5,1% länger als ein Jahr.

3.2.5.8 Schwere der Nebenwirkungen

	Häufigkeit	Gültige Prozente
Gut tolerabel	14	23,3
Tolerabel	31	51,7
Belasten mich sehr	12	20,0
Nicht auszuhalten	3	5,0
Gesamt	60	100,0
Fehlend	57	
Gesamt	117	

Tabelle 29: Häufigkeit und subjektive Schwere der Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungen empfanden 3/4 der Patienten als tolerabel, 23% davon als gut tolerabel, starke Beeinträchtigungen gaben 20% an, bei 5% waren die Nebenwirkungen „nicht auszuhalten“.

Graphisch dargestellt zeigt sich die Verteilung wie folgt:

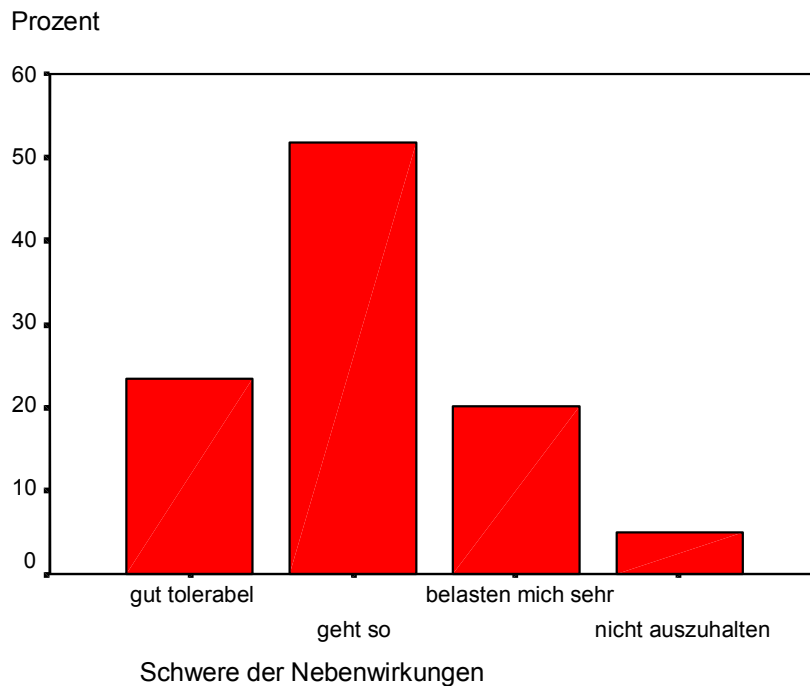


Abbildung 19: Subjektive Schwere der Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen empfanden 3/4 der Patienten als tolerabel, 23% davon als gut tolerabel, starke Beeinträchtigungen gaben 20% an, bei 5% waren die Nebenwirkungen „nicht auszuhalten“.

3.2.5.9 Schwierigkeiten bei der Tabletteneinnahme

Mitunter berichten Patienten aus unterschiedlichsten Gründen über Schwierigkeiten, die Medikation zu sich zu nehmen. Dies kann negative Auswirkungen auf die Compliance haben. Deshalb interessierten auch eventuelle Schwierigkeiten bei der Tabletteneinnahme. Es zeigte sich, dass nur 2 Patientinnen (1,8%) Probleme beim Schlucken der Sulfasalazin-Tabletten angaben. 110 Patienten (98,2%) gaben an, keine Schwierigkeiten bezüglich der Größe der Tabletten zu haben.

3.2.5.10 Informationen zur Erkrankung

Einer der wichtigsten Aspekte in der Arzt-Patienten-Kommunikation ist die ausreichende Information über die Krankheit und deren Verlauf. Schriftliche Informationen sind neben der mündlichen Aufklärung zwar bei den untersuchten Krankheiten nicht zwingend erforderlich, komplettieren jedoch die Therapieunterstützung. Durch das ausführliche Gespräch fühlten sich 64,1% genügend informiert, 43,6% hatten eine gedruckte Informationsbroschüre über ihre Therapie, 1/4 der Patienten bekam das Therapievorgehen vom Arzt in unterschiedlicher Ausführlichkeit aufgeschrieben. Bei 14,5% gab der Arzt detaillierte handschriftliche Informationen und bei ca. 10% war die schriftliche Information aus der Sicht des Patienten nicht vollständig.

Antwort	Patienten-Wertung	Häufigkeit	%
A	Ist durch das Gespräch mit dem Arzt klar	75	64,1
B	Ich habe ein Informationsblatt mit Hinweisen	51	43,6
C	Arzt schreibt alles auf	17	14,5
D	Arzt schreibt überwiegend auf	6	5,1
E	Arzt schreibt nur das Wichtigste auf	6	5,1

Tabelle 30: Häufigkeit der Antworten zur erhaltenen Information über die Erkrankung.

3.2.5.11 Eigenständiges Weglassen der Medikation

Bei der Frage nach der Adhärenz zum Therapieschema zeigte sich, dass sich 67 Patienten (62,6%) komplett compliant sehen, 19 Patienten (17,8%) lassen selten oder in Ausnahmefällen die Medikation weg. Wie aus Tabelle 31 ersichtlich, verändern fast 20% nach eigenem Ermessen die Tabletteneinnahme, indem sie die Dosis verringern oder weglassen. Tabelle 32 zeigt die Häufigkeit des Vergessens der Medikamenteneinnahme. Dies ist bei fast allen Patienten sehr selten (96,4%). 63 Patienten (56,3%) gaben an, nie die Medikation zu vergessen.

Antwort:	Häufigkeit	Prozente
Nein, nie	67	62,6
In Ausnahmefällen	16	15,0
Selten	3	2,8
Ja, wenn nötig	21	19,6
Gesamt	107	100,0
Fehlend	10	
Gesamt	117	

Tabelle 31: Häufigkeit der eigenständigen Reduktion der Medikation. Antwort auf die Frage: „Haben Sie die Medikamente selbst reduziert oder weggelassen?“.

Antwort:	Häufigkeit	Prozente
Nie	63	56,3
Sehr selten	45	40,2
Hin und wieder (1-2 mal / Woche)	3	2,7
Häufig	1	,9
Gesamt	112	100,0
Fehlend	5	
Gesamt	117	

Tabelle 32: Häufigkeit des Vergessens der Medikation. Antwort auf die Frage: „Vergessen Sie manchmal die Medikamenteneinnahme?“.

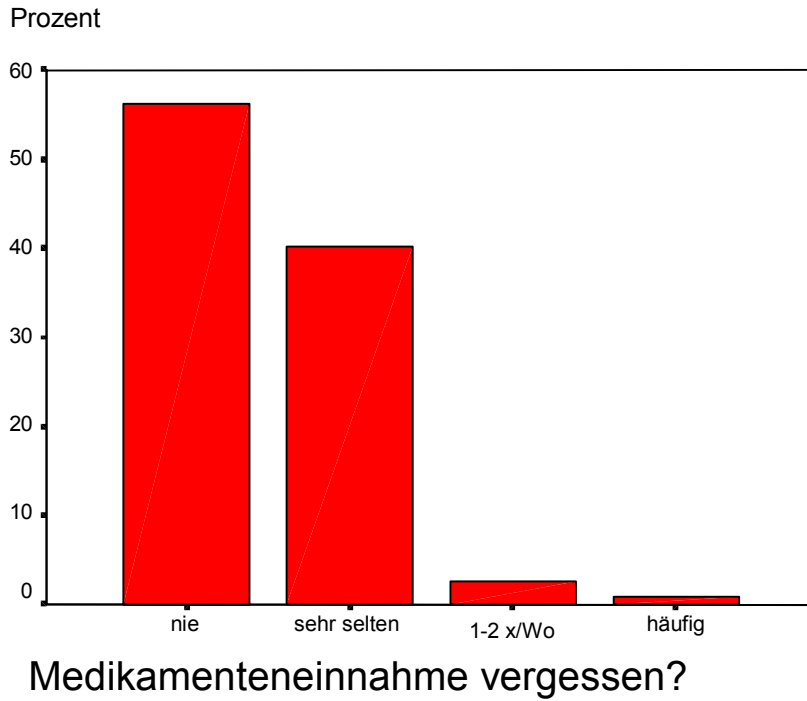


Abbildung 20: Prozentuale Häufigkeit des Vergessens der Medikation. Kumulativ ist das Vergessen der Medikation sehr selten. Etwa 96% gaben an, nie oder sehr selten die Einnahme zu vergessen.

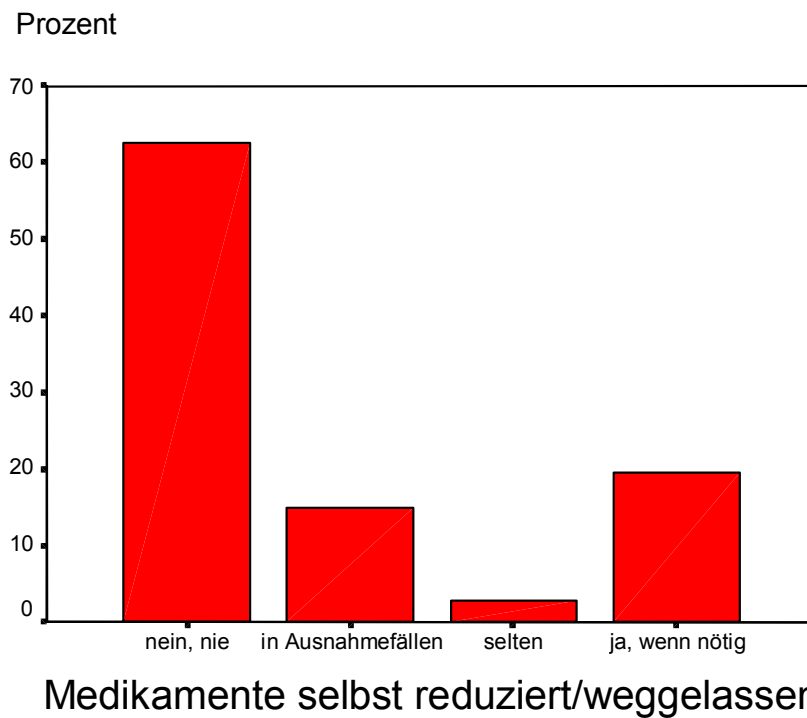


Abbildung 21: Häufigkeit des eigenständigen Weglassens oder Reduktion der Medikation in Prozent.

3.2.5.12 Leidensdruck und verspürte Wirkung bei der Therapie mit Sulfasalazin

Auf die Frage "Wie sehr leiden Sie unter Ihrer rheumatischen Erkrankung?" konnten die Patienten ihren Leidensdruck mit einem Kreuz zwischen der Ausprägung "gar nicht" und "sehr stark" in einer Analogskala von 0 bis 10 eintragen. Analog dazu war die Frage „Wie empfinden Sie die Wirkung von Sulfasalazin bei Ihrer Erkrankung?“, ebenso mit einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 zu beantworten.

Es zeigte sich aus der Subgruppenanalyse folgendes Bild:

Seronegative Spondylarthropathien	Leidensdruck	Wirkung von Sulfasalazin
Anzahl Wertungen	36	32
Fehlend	2	6
Mittelwert	5,61	5,78
Standardabweichung	2,87	2,67
Varianz	8,24	7,14

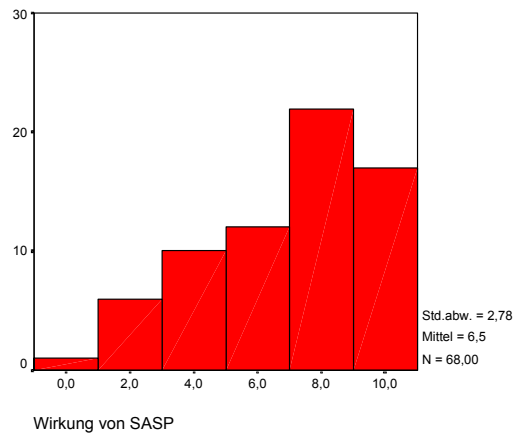
Tabelle 33: Leidensdruck und empfundene Wirksamkeit von Sulfasalazin bei Patienten mit seronegativen Spondylarthropathien.

Rheumatoide Arthritis	Leidensdruck	Wirkung von Sulfasalazin
Anzahl Wertungen	73	68
Fehlend	6	11
Mittelwert	5,96	6,51
Standardabweichung	2,58	2,78
Varianz	6,65	7,72

Tabelle 34: Leidensdruck und empfundene Wirksamkeit von Sulfasalazin bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Bei annähernd gleicher Varianz und Standardabweichung sind die Mittelwerte für den Leidensdruck und die Wirkung von Sulfasalazin bei seronegativen Spondylarthropathien nur gering unterschiedlich. Deutlicher wird das Bild bei direkter Gegenüberstellung der Histogramme (siehe Abbildung 22). Hier zeigt sich, dass wesentlich mehr Patienten bei seronegativen Spondylarthropathien einen Leidensdruck im unteren Bereich angeben, hingegen die CP eine deutliche Häufung im oberen Bereich besitzt.

Subgruppe Rheumatoide Arthritis



Subgruppe seronegative Spondylarthropathien

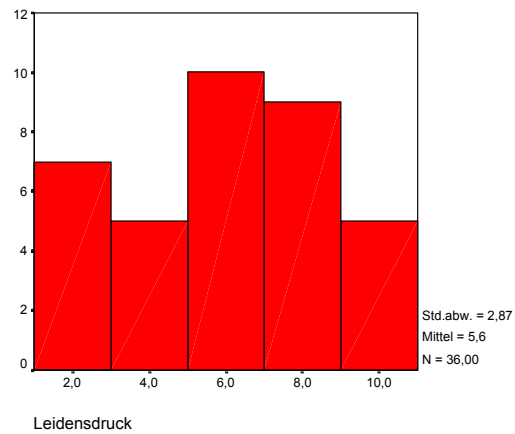
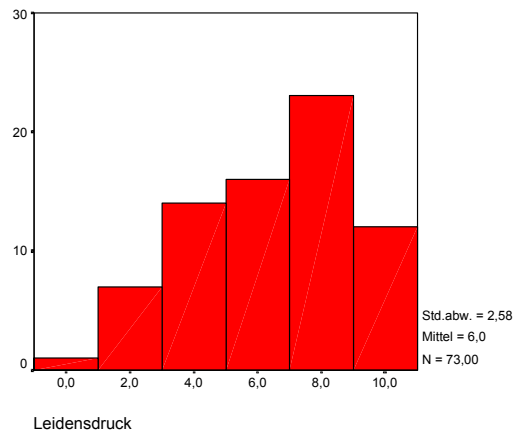
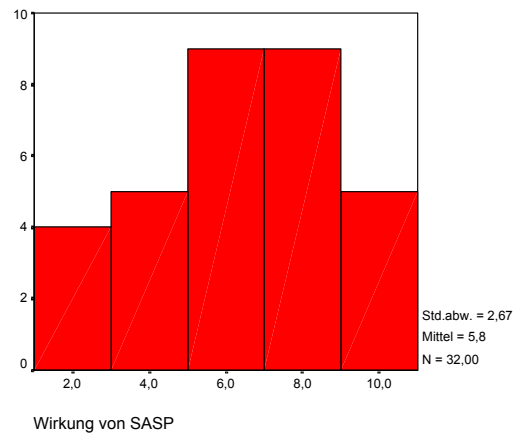


Abbildung 22: Ausprägung von empfundener Wirkung von Sulfasalazin und dem Leidensdruck. RA- Patienten geben weniger häufig einen geringen Leidensdruck an, verglichen mit den Patienten mit Spondylarthropathien. Interessant hierzu die subjektive Wirkung von Sulfasalazin. 50% der RA-Patienten empfinden eine gute bis sehr gute Wirkung (8 -10), hingegen in der Gruppe der seronegativen Spondylarthropathien nur 31,3%. Sulfasalazin zeigt somit geringere subjektive Wirksamkeit bei Spondylarthropathien als bei rheumatoider Arthritis.

Skala	Rheumatoide Arthritis				Seroneg. SpA			
	Leidensdruck		Wirkung		Leidensdruck		Wirkung	
	N=	%	N=	%	N=	%	N=	%
0	1	1,4	1	1,5	0	0	0	0
1	3	4,1	1	1,5	4	11,1	3	9,4
2	4	5,5	5	7,4	3	8,3	1	3,1
3	5	6,8	7	10,3	3	8,3	3	9,4
4	9	12,3	3	4,4	2	5,6	2	6,3
5	9	12,3	9	13,2	5	13,9	7	21,9
6	7	9,6	3	4,4	5	13,9	2	6,3
7	14	19,2	5	7,4	1	2,8	4	12,5
8	9	12,3	17	25,0	8	22,2	5	15,6
9	4	5,5	5	7,4	1	2,8	2	6,3
10	8	11,0	12	17,6	4	11,1	3	9,4
Ges.	73	100,0	68	100,0	36	100,0	32,0	100,0

Tabelle 35: Angegebene Ausprägungen für Leidensdruck und Wirkung von Sulfasalazin bei seronegativen Spondylarthropathien und rheumatoider Arthritis.

Aus den zugrundeliegenden Daten der obigen Wertetabelle kann man den Leidensdruck je Subgruppe in 3 Ausprägungsbereiche zusammenfassen:

Antwort:	% der RA-Pat.	% der s.SpA-Pat.
wenig Leidensdruck (0-3)	17,8	27,8
mittlerer Leidensdruck (4-7)	53,4	36,1
starker Leidensdruck (8-10)	28,8	36,1

Tabelle 36: Häufigkeiten für die in 3 Klassen zusammengefassten Ausprägungsbereiche des Leidensdrucks bezogen auf die Subgruppen.

Und der subjektiven Wirkung je Subgruppe:

	% der RA-Pat	% der s.SpA-Pat.
wenig Wirkung (0-3)	20,6	21,9
mittlere Wirkung (4-7)	29,4	64,9
starke Wirkung (8-10)	50,0	31,3

Tabelle 37: Häufigkeiten für die Wirkung in Gruppen mit wenig, mittlerer und stark empfundener Wirkung.

Somit empfinden Patienten mit Spondylarthropathien häufiger einen geringeren Leidensdruck als RA-Patienten. Im mittleren Ausprägungsbereich kehrt sich das Bild um und einen starken

Leidensdruck scheinen mehr s.SpA-Patienten zu haben als Patienten mit RA.

Interessant hierzu die subjektive Wirkung von Sulfasalazin. 50% der RA-Patienten empfinden eine gute bis sehr gute Wirkung (8-10), hingegen in der Gruppe der seronegativen Spondylarthropathien nur 31,3%. Keine oder geringe Wirkung (0-3) verspürten 20,6% der RA Patienten; 21,9% der s.SpA-Gruppe und wesentlich mehr s. SpA-Patienten verspürten nur eine mittlere Wirksamkeit.

Die Wirkung wird von den Patienten mit RA insgesamt etwas besser eingeschätzt, als von der s.SpA-Gruppe. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,216$). Ebenso wie die feststellbaren Gruppenunterschiede des Leidensdrucks ($p=0,525$).

3.2.6 Ausprägung der Scores und Korrelationen

Wie wirken sich Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Zufriedenheit mit den Ärzten und der Behandlung, Nebenwirkungen, Informationsstand, Wirkung des Medikamentes und der Leidensdruck auf die Compliance aus?

Dazu wurden jeweils für die Subgruppen Korrelationsrechnungen durchgeführt. Mit Korrelationen werden die Beziehungen zwischen Variablen oder deren Rängen gemessen. Hierbei ist es notwendig, mathematisch verwendbare, zumindest ordinalskalierte Scores zu bilden. Mit der Prozedur "Bivariate Korrelationen" des Statistikprogramms SPSS wurde der Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau-b mit dem jeweiligen Signifikanzniveau errechnet. Dieser eignet sich für nichtparametrische Daten mit ordinal oder ranggeordneten Variablen. Untersucht wurden die Daten vor dem Berechnen des Korrelationskoeffizienten auf Ausreisser, da diese zu irreführenden Ergebnissen führen können. Bei einer festgestellten mindestens statistisch auffälligen ($p=0,05$) Korrelation wurde mittels Scatterplot überprüft, ob wirklich ein linearer Zusammenhang existiert. War das nicht der Fall, wurden die Korrelationen nur qualitativ gewertet.

3.2.6.1 Ausprägung des Informationsscores

In der kombinierten Analyse hatten 29 Patienten (26,6%) handschriftliche Anweisungen vom Arzt, 11 (10,0%) Patienten hatten zusätzlich ein Informationsblatt, 30 Patienten (27,5%) ein Infoblatt zusätzlich zu ausführlicher Beratung. Keine Angaben dazu machten 8 Patienten. Nur ein Patient (0,9%) gab an, nur das Wichtigste vom Arzt aufgeschrieben zu bekommen und keine Klarheit über die Therapie durch das Gespräch mit dem Arzt zu erreichen.

Der Informationsstand über die Krankheit und die Behandlung (definiert als I-Score) kann aus der Summe von schriftlichen und mündlichen Informationen zur Behandlung berechnet werden. Die Permutationen der Antworten wurden aufsteigend zu besserer Information in 13 Ränge eingeteilt. Diese Ränge wurden wiederum in drei Gruppen aufgegliedert. Eine Gruppe mit sehr gutem Informationsstand, eine Gruppe mit gutem Informationsstand und eine Gruppe mit ausbaufähigem Informationsstand. Es wurden folgende Ausprägungen ermittelt:

Permutation	I-Score	Bereich	Häufigkeit	Prozent	Gültige%	Kum.%
E	1	Ausbau- fähig				
D	2					
C	3		13	11,1	11,9	11,9
B + E	4	Gut				
B + D	5					
B + C	6					
A + E	7					
A + D	8		60	51,3	55,0	67,0
A + C	9	Sehr gut				
A + B	10					
A + B + E	11					
A + B + D	12					
A + B + C	13		36	30,8	33,0	100,0
		Gesamt	109	93,2	100,0	
Fehlend			8	6,8		
Gesamt			117	100,0		

Tabelle 38: Häufigkeiten der Antworten zum Informationsstand mit Zuordnung zum I-Score.

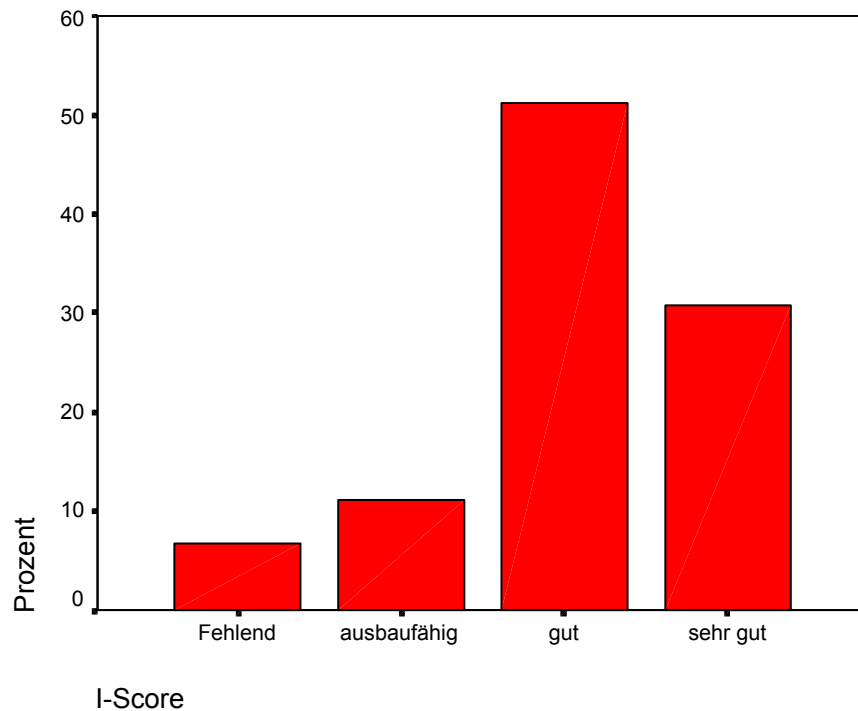


Abbildung 23: Ausprägung des Informations-Indexes (I-Score). Deutlich wird, dass über 85% des untersuchten Patientenguts mit einem guten oder sehr guten schriftlichen und mündlichen Informationsangebot versorgt wurden. Ausbaufähig durch weitere klärende Gespräche und ein Formblatt wären ca. 12% der Therapien. Ca. 7% der Patienten machten zu diesem Punkt keine Angaben.

Man sieht, dass über 85% des untersuchten Patientengutes mit einem guten oder sehr guten schriftlichen und mündlichen Informationsangebot versorgt wurden. Ausbaufähig durch weitere klärende Gespräche oder ein Formblatt wären ca. 12% der Therapien. Ca. 7% der Patienten machten zu diesem Punkt keine Angaben.

Die bivariate Analyse über den Zusammenhang von Compliance und Information (I-Score) zeigte im Scatterplot sowie in der Korrelationsrechnung keinen signifikanten Zusammenhang und ist deshalb hier nicht dargestellt ($p=0,24$, $r=0,073$).

3.2.6.2 Berechnung der Compliance

Die Compliance wurde als mathematischer Mittelwert von selbständigem Reduzieren oder Weglassen der Therapie und Vergessen der Medikamente bestimmt. Die berechneten Werte sind in folgender Tabelle dargestellt:

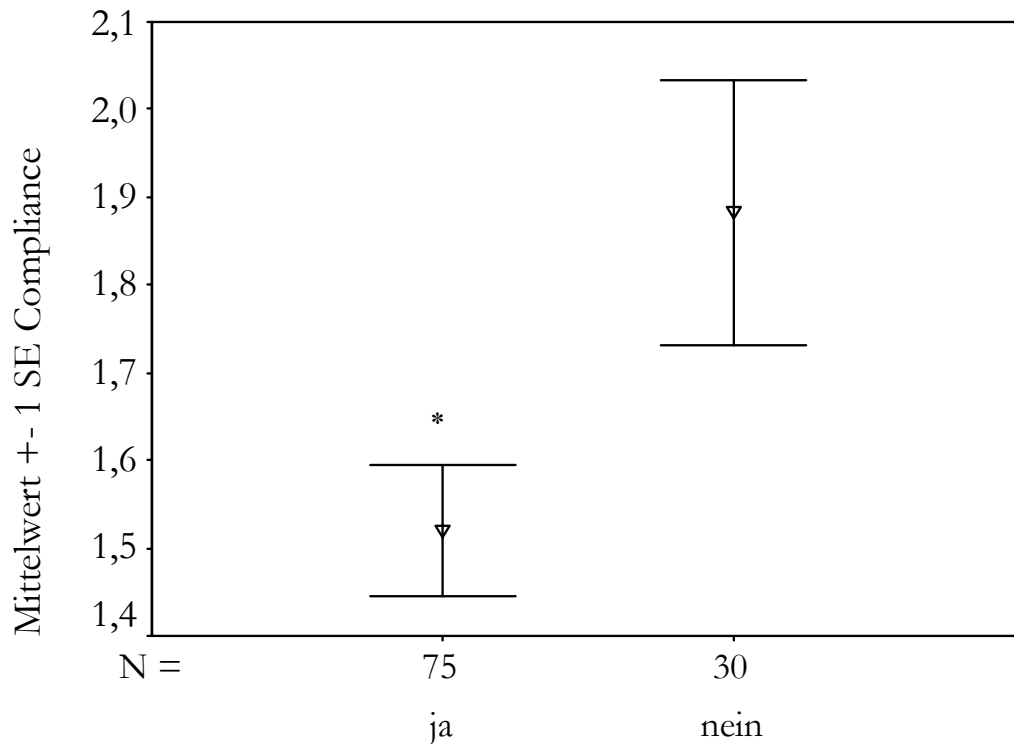
Compliance	Häufigkeit	%	Kumulierte %
1,0	47	44,8	44,8
1,5	21	20,0	64,8
2,0	13	12,4	77,1
2,5	13	12,4	89,5
3,0	10	9,5	99,0
3,5	1	1,0	100,0
Gesamt	105	100,0	
Fehlend	12		
Gesamt	117		

Tabelle 39: Die Compliance wurde als mathematischer Mittelwert von selbständigem Reduzieren oder Weglassen der Therapie und Vergessen der Medikamente bestimmt.

Somit kann mit diesem Ordinalskalensystem eine Bewertung der Angaben vorgenommen werden. Die Compliance ist nach dieser Definition bei dem untersuchten Patientengut hoch. 89,5% der Patienten befolgten die ärztlichen Anweisungen sehr gut bis gut. Nur ca. 10% reduzieren die Medikamente eigenständig oder vergessen öfter die Medikation.

3.2.6.3 Vergleich der Compliance bei Patienten mit Abbrüchen und laufenden Therapien

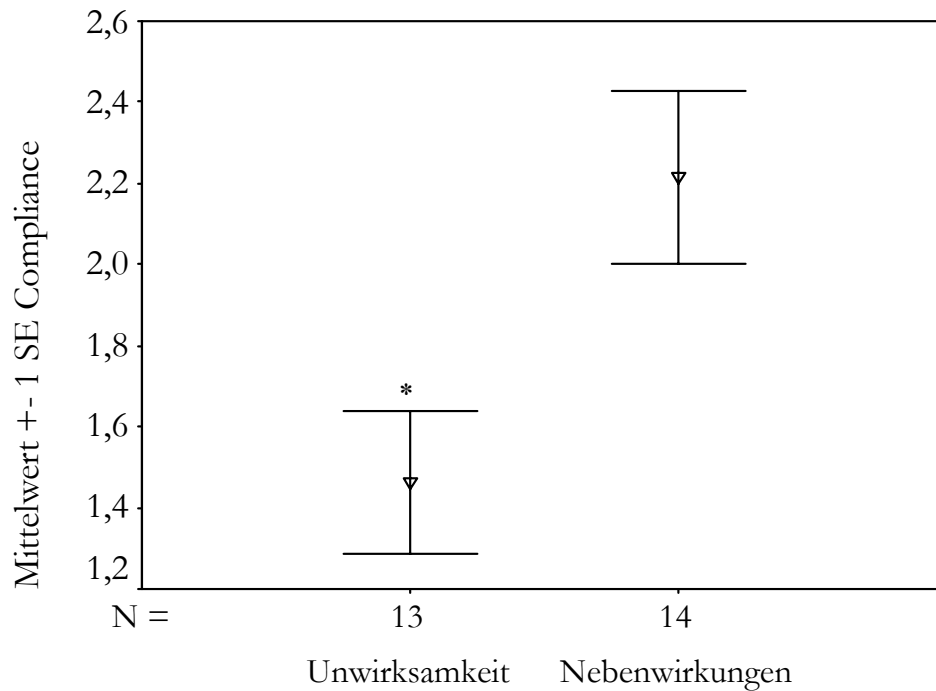
Interessant war weiterhin, ob sich die Compliance bei den Therapieabbrechern von der bei den laufenden Therapien unterscheidet. Deshalb wurde eine Gruppeneinteilung in Abbrecher aufgrund von Nebenwirkungen und Ineffektivität und laufenden Therapien vorgenommen.



Ich nehme Azulfidine noch

Abbildung 24: Vergleich der Compliance bei RA-Patienten, die die Therapie mit Sulfasalazin abbrechen mit den RA-Patienten, die sich noch in einer laufenden Sulfasalazin-Therapie befanden. Deutlich ist eine bessere Compliance bei den laufenden Therapien zu erkennen (kleinerer Wert). Der Unterschied der Compliance ist im U-Test signifikant ($p=0,031$).

Gliedert man nun die 30 Patienten in der Abbruchgruppe nochmals in Gruppen mit den Abbruchgründen Nebenwirkungen und Unwirksamkeit auf, zeigt sich eine signifikant unterschiedliche Compliance. Somit haben Patienten mit nebenwirkungsbedingtem Abbruch der Therapie eine signifikant schlechtere Compliance (größerer Wert) als Patienten mit Abbruch wegen Unwirksamkeit ($p=0,031$). Die Patienten mit Abbrüchen aufgrund von Unwirksamkeit zeigten keinen statistischen Unterschied bezüglich der Compliance zu den Patienten mit den laufenden Therapien.



Abbruch wegen:

Abbildung 25: Unterschiedliche Compliance von Patienten mit den Abbruchgründen Unwirksamkeit und Nebenwirkungen. Es zeigt sich eine signifikant unterschiedliche Compliance zwischen Abbrechern aufgrund Nebenwirkungen und Unwirksamkeit ($p=0,031$) in der Gesamtgruppe. Somit haben Patienten mit nebenwirkungsbedingtem Abbruch der Therapie eine signifikant schlechtere (größerer Wert) Compliance als Patienten mit Abbruch wegen Unwirksamkeit.

3.2.6.4 Nebenwirkungsscore

Der N-Score wurde aus der Angabe der Schwere der Nebenwirkungen beziffert. Die Zuordnung der Schwere der Nebenwirkungen zu Zahlenwerten wurde wie folgt vorgenommen:

- 1 = gut tolerable Nebenwirkungen, 2 = mäßig tolerable Nebenwirkungen,
- 3 = sehr belastend, 4 = nicht auszuhalten.

Die Ausprägungen sind unter 3.2.5.8 dargestellt.

3.2.6.5 Zufriedenheitsscore

Es ergaben sich folgende Kennwerte bzw. Verteilung für das Zufriedenheitsmaß:

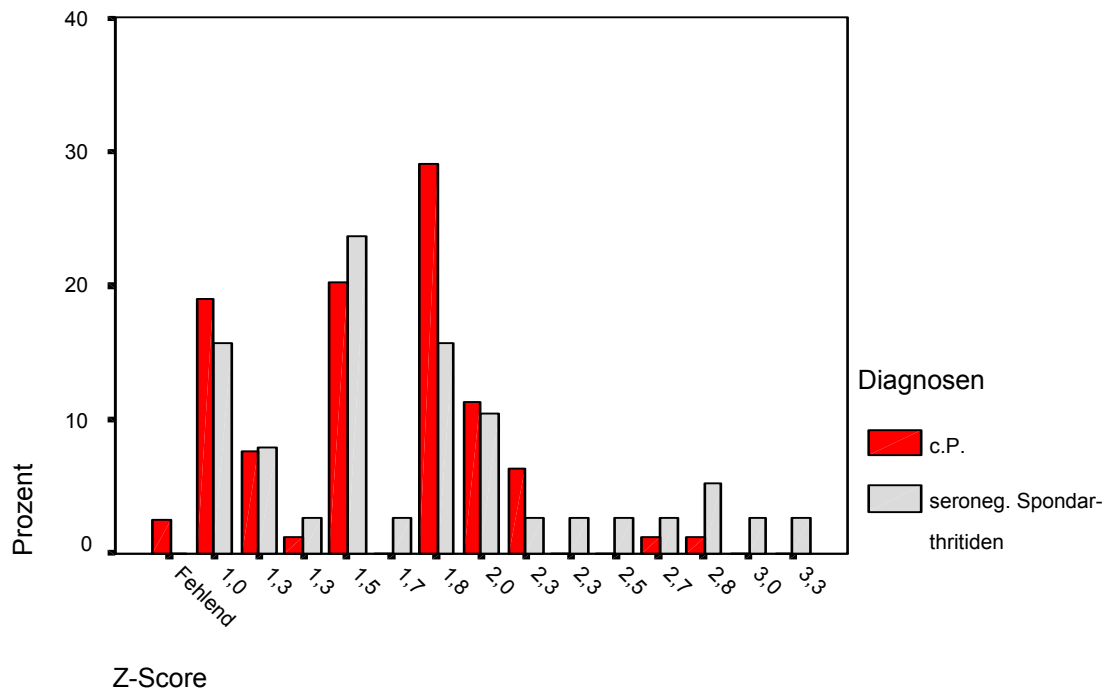
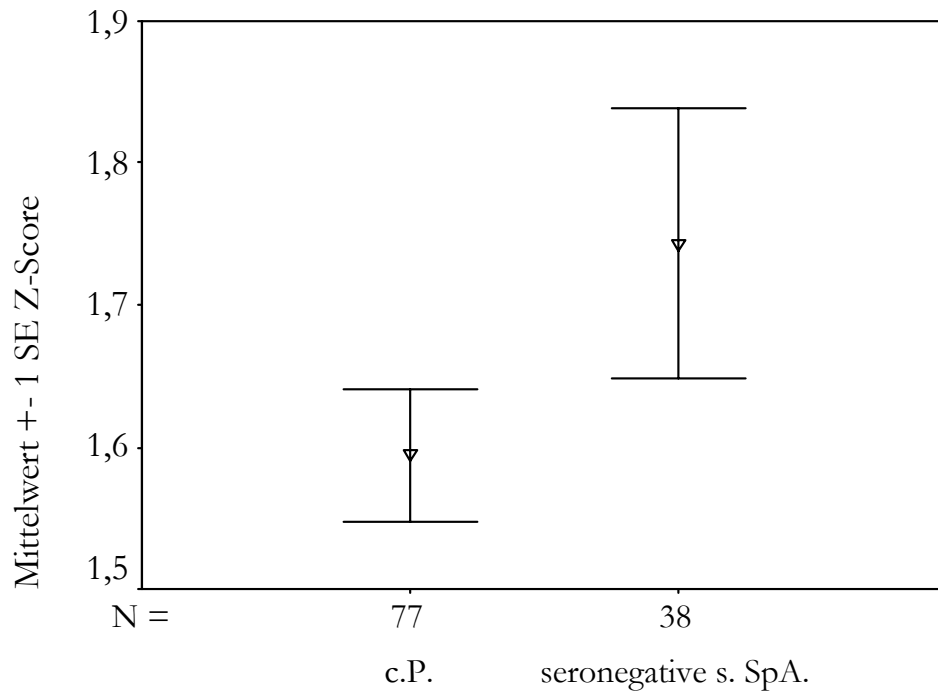


Abbildung 26: Verteilung für das allgemeine Zufriedenheitsmaß (Z-Score)

Zufriedenheit	Bewertung	%	Kumulierte %
Sehr gut	1,00	18,3	18,3
Gut	2,00	68,7	87,0
Befriedigend (geht so)	3,00	12,1	99,1
Ungenügend	4,00	0,9	100,00
	Gesamt	115	100,00
Fehlend		2	
Gesamt		117	

Tabelle 40: Einteilung der Angaben über die Zufriedenheit in 4 Bereiche.

Bestätigt wurde eine hohe Zufriedenheit mit der Behandlung in der Klinikambulanz und beim betreuenden Hausarzt. 18,3% der Patienten gaben die Bestbewertung, 68,7% eine gute Bewertung, ca. 12% hatten nur zufriedenstellende bis schlechte Bewertungen abgegeben. Aus dem Mittelwertvergleich in Abbildung 27 ist erkennbar, dass bei der Subgruppe der seronegativen Spondylarthropathien eine geringere Zufriedenheit mit der Therapie angegeben wurde. Der Unterschied im U-Test für unabhängige Stichproben ist jedoch nicht signifikant ($p=0,118$).



Gruppierte Diagnosen

Abbildung 27: Angabe der Zufriedenheitsmaßes (Z-Score) mit der Therapie bei Patienten mit RA und bei Patienten mit seronegativen Spondylarthropathien. Man erkennt eine deutlich schlechtere Zufriedenheit (größerer Wert auf der Ordinate) von Patienten mit seronegativen Spondylarthropathien. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,118$).

3.2.6.6 Wirkungs-Nebenwirkungs-Beziehung

Untersucht wurde, ob sich ein Zusammenhang zwischen der empfundenen Wirkung von Sulfasalazin und der Schwere der Nebenwirkungen zeigt. Von den 60 Patienten, die die Schwere der Begleiterscheinungen angegeben hatten, kann eine Gegenüberstellung von Wirkung und Nebenwirkung vorgenommen werden. Unterteilt in abgebrochene Therapien wegen Nebenwirkungen, Besserung, Unwirksamkeit und laufende Therapien, stellten sich die Mittelwerte des N-Score und der Wirkung von Sulfasalazin wie folgt dar:

RA-Patienten

Bei Abbruch wegen:	N-Score	Wirkung
Nebenwirkungen	2,7 ± 1,1 (N=5)	3,3 ± 2,1 (N=5)
Besserung	2,0 ± 1,0 (N=5)	8,4 ± 1,1 (N=5)
Unwirksamkeit	0,6 (N=3)	2,7 (N=3)
Laufende Therapien	1,9 ± 1,7 (N=47)	6,9 ± 2,6 (N=47)

Tabelle 41: Mittelwerte des N-Scores und der Wirkung von Sulfasalazin berechnet für die Subgruppe RA bei verschiedenen Abbruchkriterien und unter laufenden Therapien.

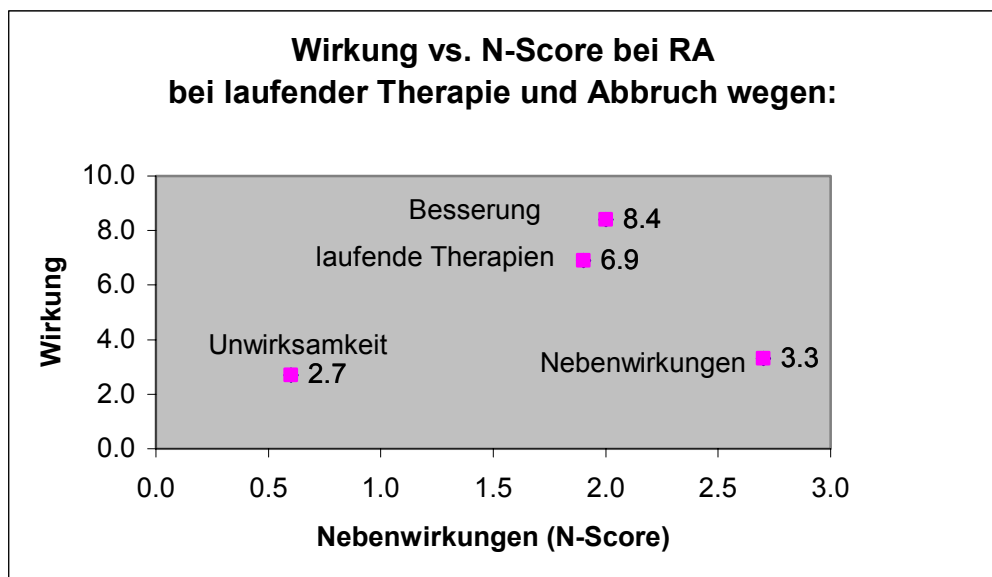


Abbildung 28: Mittelwerte der empfundenen Wirkung vs. Nebenwirkung bei 60 Patienten mit RA bei laufender Therapie oder bezogen auf die Abbruchgründe.

Aus den erhobenen Werten ist ersichtlich, dass bei Beendigung der Therapie wegen Besserung und bei den noch laufenden Therapien ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum - im mittleren Bereich – von den Patienten angegeben wurde. Bei Abbruch wegen Unwirksamkeit zeigten sich auch geringe Nebenwirkungen. Bei Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen war die subjektiv verspürte Wirkung ebenfalls gering.

Bei der Subgruppe der seronegativen Spondylarthropathien zeigten sich folgende Werte:

Bei Abbruch wegen:	N-Score	Wirkung
Nebenwirkungen	3,6 (N=3)	5,7 (N=3)
Besserung	2,0 (N=2)	5,2 (N=2)
Unwirksamkeit	1,0 (N=2)	7,0 (N=2)
Laufende Therapien	1,9 ± 0,6 (N=12)	5,8 ± 2,79 (N=25)

Tabelle 42: Mittelwerte des N-Scores und der Wirkung von Sulfasalazin berechnet für die Subgruppe SpA. bei verschiedenen Abbruchkriterien oder bei laufenden Therapien (Standardabweichung bei zu geringen Fallzahlen weggelassen).

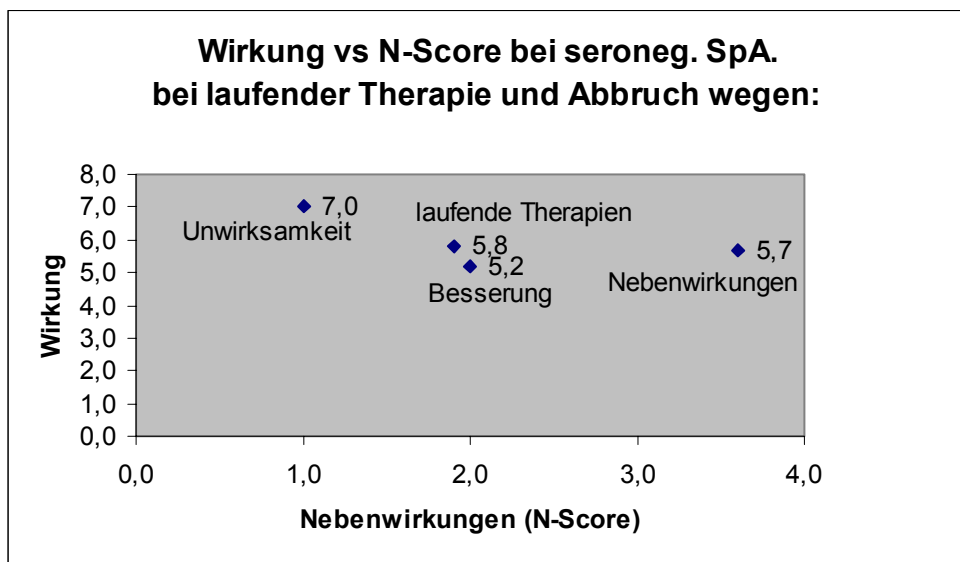


Abbildung 29: Mittelwerte der empfundenen Wirkung vs. Nebenwirkung bei Patienten mit seronegativen Spondylarthropathien bei laufender Therapie oder bezogen auf die Abbruchgründe.

Anders als bei der Subgruppe mit RA wurde bei Abbruch wegen Unwirksamkeit eine hohe subjektive Wirkung bei geringen Nebenwirkungen verspürt. Laufende Therapien und Abbruch wg. Besserung zeigten fast gleiche Nebenwirkungen, aber höher als bei den Patienten, die die Therapie aufgrund Unwirksamkeit abbrachen. Bei Abbruch aufgrund Nebenwirkungen zeigte sich hier im Gegensatz zur RA-Gruppe eine gut empfundene Wirkung. Bei der Bewertung ist natürlich die geringe Fallzahl zu berücksichtigen.

3.2.7 Weitere bivariate Zusammenhänge

Die Korrelationstabelle im Anhang zeigt die weiteren durchgeführten Korrelationsrechnungen zur Bestimmung des Einflusses von Bildungsstand, Zufriedenheit, Wirkungen, Nebenwirkungen, Informationsstand, Leidensdruck und Compliance.

Es fanden sich bei den untersuchten Patienten folgende Zusammenhänge:

- Patienten mit höherer Ausbildung empfanden die Wirkung von Sulfasalazin geringer ($p=0,01$, $r=0,244$)
- Geringere empfundene Wirkung von Sulfasalazin war auch mit geringerer Zufriedenheit assoziiert ($p=0,0001$, $r=0,333$)
- Geringere empfundene Wirkung von Sulfasalazin korrelierte signifikant mit geringeren Nebenwirkungen ($p=0,042$, $r=0,240$)
- Höhere Nebenwirkungen waren hochsignifikant mit höherem Leidensdruck korreliert ($p=0,0001$, $r=0,434$).

Die weiteren in der Tabelle markierten Korrelationen konnten aufgrund von Nichtlinearität bzw. Heterogenität nicht verwertet werden.

4 Diskussion

Bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen steht auch heute noch kein kausal angreifendes Medikament zur Verfügung. Therapeutisches Ziel ist nach der möglichst frühzeitigen Diagnosestellung, die unmittelbare Auswahl und Einleitung einer für den Patienten am besten verträglichen und zur Remissionserzielung geeigneten Basistherapie. Die heute noch in den meisten Fällen auftretenden irreversiblen Langzeitschäden können nur bei frühestmöglicher, effektiver Kontrolle der Krankheit verzögert oder im Idealfall vermieden werden.

4.1 Relevanz der Compliance

Die frühzeitige Diagnosestellung und die unmittelbare Auswahl einer effizienten und verträglichen Basistherapie sind somit wichtige „Meilensteine“ für die optimierte medikamentöse Therapie. Im Wesentlichen beeinflussen zwei Faktoren das Erreichen der Meilensteine.

Ein negativer Faktor ist in Deutschland immer noch die zu lange Zeit vom Krankheitsausbruch bis zur Vorstellung bei einem rheumatologischen Spezialisten. Auswertungen der bundesweiten rheumatologischen Kerndokumentation zeigten, dass im Jahr 1993 42% der Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen erst nach Ablauf eines Jahres erstmalig einem Rheumatologen vorgestellt wurden. 1997 betrug die mittlere Krankheitsdauer bis zum erstmaligen Rheumatologenkontakt immer noch 1,6 Jahre (157). Dadurch verzögert sich in vielen Fällen die Etablierung einer adäquaten Basistherapie.

Ein anderer Faktor ist der „zermürbende“ Krankheitsverlauf mit langer Latenz bis zum Wirkeintritt der Basismedikation. Da heute zwar viele Basismedikamente verfügbar sind, die Wirkung und Verträglichkeit aber immer noch nicht genau prognostiziert werden können, ist eine empirische Vorgehensweise unumgänglich, mit dem Nachteil, dass aufgrund individueller Unverträglichkeiten oder mangelnder Wirksamkeit die Therapie oft nach einigen Monaten auf ein anderes Basismedikament umgestellt werden muss. Dies wirkt sich negativ auf die Compliance des Patienten aus und eine schlechte Compliance verzögert wiederum den Wirkeintritt der Therapie. Im Sinne einer optimalen Therapie gilt es, diesen „Teufelskreis“ weitestgehend zu durchbrechen.

Die Beachtung der Compliance ist aber nicht nur für die effektive Therapie des Patienten notwendig, sondern auch aus sozioökonomischen Gründen erforderlich. Nach den Schätzungen von Volmer & Kielhorn (145) belaufen sich die Kosten von Non-Compliance durch nicht eingenommene Arzneien, zusätzliche Arztbesuche und unnötige Krankenhauseinweisungen in Deutschland jährlich auf mehrere Milliarden DM.

Newhall-Perry et al. (94) bezifferten die durchschnittlichen direkten und indirekten Kosten für eine beginnende rheumatoide Arthritis im ersten Jahr mit insgesamt 481\$ pro Monat. Ein Therapieabbruch nach 6 Monaten, der bei ca. 50% der untersuchten RA-Patientinnen erfolgte, kostet demzufolge in den USA ca. 2.900\$.

Wenn Therapieabbrüche aufgrund von Ineffektivität geschehen, ist folglich auch die Progression der Erkrankung nicht verzögert und es folgen zusätzliche Kosten, durch irreversible Schäden an den Gelenken, die erst in späteren Jahren zum Tragen kommen und die initialen Kosten bei weitem übersteigen können. Dies zeigte eine Metaanalyse von Maetzel et al. (84).

Deshalb sollten in dieser Arbeit bei Patienten mit Sulfasalazintherapie die Dauer, die

Abbruchgründe, die Verträglichkeit, die Compliance und deren Einflussfaktoren bestimmt werden, um mögliche Faktoren zu benennen, die sich negativ auf die Effektivität der Therapie auswirken.

4.2 Auswahl der Methoden dieser Untersuchung

Um die Compliance der Patienten bei einer Basistherapie zu bestimmen, sind mehrere der in Kap. 2.1 genannten Möglichkeiten vorstellbar. Als Instrument für diese Studie ist die Befragung als sinnvollstes Verfahren gewählt worden.

Da es zum Zeitpunkt der Planung dieser Untersuchung keine validierten Instrumente zur Erfassung der Verträglichkeit und Compliance von Basistherapien gab, wurde die Gestaltung des Fragebogens analog der im Kap. 2.1 beschriebenen Literatur vorgenommen. Die Aussagekraft hängt natürlich stark von der Fragestellung, der Art der Befragung und dem aktuellen Befindlichkeitszustand des Patienten ab, so dass die Ergebnisse einer Befragung immer kritisch betrachtet werden müssen.

Auch wurden in dieser Untersuchung nur die wichtigsten in der Literatur beschriebenen Faktoren bei der Planung dieser Arbeit berücksichtigt. Eine multivariate Analyse mit datenreduzierenden Verfahren (z. B. Cluster- oder Faktorenanalyse), die dazu dienen, den Merkmalsraum zu komprimieren und hypothesentestende Verfahren, in denen die Einflüsse mehrerer Variablen auf eine oder mehrere zu erklärende Variablen untersucht werden, erschien aufgrund der geringen Fallzahlen nicht sinnvoll. Deshalb wurden nur bivariate Analysen durchgeführt.

Eingeschlossen wurden alle neu begonnenen und laufenden Monotherapien mit Sulfasalazin während eines Zeitraums von drei Jahren. Wie in Studien mit Sulfasalazin gebräuchlich, war Steroid- und NSAR-Komedikation erlaubt. Die Anzahl der Patienten in den zwei Subgruppen entspricht in der Tendenz der Häufigkeit des Auftretens der Erkrankungen. So ist die RA die häufigste entzündlich rheumatische Erkrankung, was sich auch an etwa doppelt so viel eingeschlossenen Patienten in Gruppe 1 (RA) verglichen mit Gruppe 2 (s. SpA) zeigt. Die Altersverteilung der RA und der Bildungsstand sind vergleichbar mit den epidemiologischen Daten der bundesweit durchgeführten Kerndokumentation entzündlich rheumatischer Erkrankungen (157).

Dieses Patientengut ist jedoch bezüglich der Compliance nicht repräsentativ. Es handelt sich um ein gut betreutes Klientel einer Spezialambulanz. Allgemeine Folgerungen aus den Ergebnissen sind immer im Hinblick darauf zu werten.

4.3 Therapiedauer mit Sulfasalazin

Ein Vergleich mit einer 1993 durchgeführten Untersuchung in der Rheuma-Einheit von Krüger et al. (80) zeigt, dass in der vorliegenden Erhebung nur noch halb soviel Patienten die Therapie mit Sulfasalazin länger als ein Jahr fortführten als 1993. Andererseits gab es bei den Patienten mit einer Therapiedauer von mehr als 2 Jahren in dieser Untersuchung fast die doppelte Anzahl von beibehaltenen SSZ-Therapien. Es wurden etwas weniger Therapien innerhalb des ersten Jahres wegen Ineffizienz umgestellt und unwesentlich mehr wegen Nebenwirkungen. Im zweiten Jahr dieser Untersuchung gab es weniger Abbrüche der Therapie wegen Ineffizienz oder Nebenwirkungen als in der Untersuchung von 1993.

	N=	Sulfasalazin Therapiedauer		Abbruch wg. Ineffizienz		Abbruch wg. Nebenwirkungen	
		> 1 Jahr	>2 Jahre	1. J.	1.+2. J.	1. J.	1.+2. J.
Krüger et al.1993	112	56,4%	13,6%	20,0%	48,2%	21,8%	27,3%
RA-Gruppe	79	28,8%	25,0%	14,3%	21,4%	25,0%	25,0%

Tabelle 43: Prozentuale Therapiedauer von Patienten mit RA und Sulfasalazintherapie bezogen auf Abbruchgründe. Daten aus einer Untersuchung von Krüger et al. 1993 (80) verglichen mit der Subgruppe RA dieser Untersuchung.

Die vermehrte Umstellung der Therapie im ersten Jahr kann Ausdruck der sich verändernden Therapiestrategie sein, in dem Sinne, dass die Patienten schneller einer „aggressiveren“ Basistherapie zugeführt werden (106).

Die geringe Zahl der umgestellten Therapien zwischen dem ersten und dem zweiten Behandlungsjahr (3,8%) sowie die meisten Therapieabbrüche innerhalb der ersten 6 Monate findet sich auch in früheren Untersuchungen von van Riel et al. (142) und Situnayake et al. (125).

Die Folgerung der Autoren scheint sich auch in der vorliegenden Arbeit zu bestätigen, dass die Therapie mit Sulfasalazin wirksam und gut verträglich ist, wenn die ersten Monate mit vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen überstanden werden. Deshalb empfehlen die Autoren Sulfasalazin als eine Therapie erster Wahl bei der primären Etablierung einer Basistherapie, mit der Empfehlung den Azetylierer-Status zu bestimmen, um niedrigere Dosen bei schnellen Azetylierern applizieren zu können und langsame Azetylierer primär zu desensibilisieren. Situnayake et al. bestätigten die Aussage von Holdsworth (70), dass die Desensibilisierung nach primärer Sulfasalazin-Unverträglichkeit einfach durchzuführen und effektiv sei. Gleichzeitig wurde jedoch auch erwähnt, dass sich vermutlich durch Messungen vor dem Therapiebeginn keine Verbesserungen der Wirksamkeit erzielen lassen.

Die Abbrüche aufgrund von Ineffizienz sind erfreulicherweise heute seltener als noch vor einigen Jahren. Eine Begründung ist wiederum die vermutlich frühere Anwendung von Mtx als Basistherapeutikum bei Patienten mit höher aktiver RA, die damals noch zu einem höheren Prozentsatz mit Sulfasalazin behandelt wurden. An den Zahlen ist deutlich das generelle Problem bei Basistherapien mit „milden“ Substanzen wie Sulfasalazin, D-Penicillamin und Chloroquin/Hydroxy-Chloroquin erkennbar. Bei der Dauer der Therapie von einigen Monaten und schließlichem Abbruch wegen Ineffizienz, hat der Patient wertvolle Therapiezeit verloren. Durch die nur gering gebremste Krankheitsprogression ist der Schaden nicht wieder einzuholen. In der Regel werden diese Patienten früher invalide und arbeitsunfähig, was wiederum vermehrte Kosten verursacht. Dies ist von Pugner et al. (110) in einer 2000 erschienenen Übersicht ausführlich dargestellt worden.

Die geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Therapiedauer von Patientinnen mit RA mit einer medianen Behandlungszeit von 8 Monaten (N=16 Pat.) sowie bei männlichen Patienten mit RA von 50 Monaten (N=12 Pat.) dieser Arbeit fanden auch Wijnands et al. (150), maßen dem jedoch keine klinische Relevanz zu, sondern empfehlen, dies bei der Interpretation oder zum Vergleich von Studien zu berücksichtigen. Weitere Untersuchungen dieses Phänomens sind in der Literatur nicht zu finden.

4.4 Dosierung von Sulfasalazin

Die verabreichte Dosis von Sulfasalazin im untersuchten Patientengut entspricht in ca. 73% der Fälle der allgemeinen Dosisempfehlung zur Sulfasalazin-Therapie. Die Dosierung nach der Aufsättigungsphase ist hierbei 2.000 mg/Tag. Die Patienten mit einer niedrigeren Dosierung klagten fast alle über starke Nebenwirkungen, nur für 2 Patienten war eine Besserung des Zustands Grund für eine reduzierte Dosis. Erstaunlicherweise gaben 4 Patienten Unwirksamkeit als Grund für eine Dosisreduktion an.

Bei 4 Patienten mit der Dosierung 3.000 mg zeigte sich eine gute Verträglichkeit mit guter Wirkung in einem Fall. In zwei anderen Fällen war die Verträglichkeit gut und die Wirkung noch nicht absehbar, in einem Fall wurde die Therapie wegen Unwirksamkeit abgebrochen.

Eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung ist nicht zu erheben, da zwar die Serumkonzentration von Sulfasalazin und seiner Metaboliten mit höheren verabreichten Dosen steigt, sich aber keine Korrelation der Dosis im Verhältnis zum Körpergewicht mit der Effektivität des Medikaments nachweisen ließ (3), (111). Diese Daten, in Kenntnis mit dem - im allgemeinen Teil dieser Arbeit beschriebenen - vermuteten Wirkmechanismus von Sulfasalazin, deuten wiederum auf einen starken Zusammenhang der Wirkung und Verträglichkeit mit dem genetisch bedingten Metabolismus des Medikaments hin.

4.5 Einflussfaktoren der Compliance

Haynes et al. beschreiben in „Compliance in Health Care“ (68) verschiedene Bereiche bei einer Therapie, mit denen die Compliance korrelieren kann. Dies sind 100 patientenbezogene, 13 krankheitsbezogene, 13 therapiebezogene und 49 Arzt-Patienten interaktive Faktoren, die in mehreren Studien untersucht wurden. Die hohe Anzahl der Parameter zeigt, wie komplex eine genaue Ermittlung der Compliance werden kann. Die von den Autoren positiv korrelierend gefundenen patientenbezogenen Faktoren waren:

- Health belief model (z. B. Wirksamkeit der Therapie, Leidensdruck)
- Einfluss von Familie und Freunden

Die anderen patientenbezogenen Faktoren zeigten keine Korrelation.

Die krankheitsbezogenen Faktoren zeigten ebenso keine auffällige Korrelation.

Bei den therapiebezogenen Faktoren zeigten 2 eine negative Korrelation:

- Dauer der Therapie
- Komplexität der Therapie
(z. B. Anzahl der Medikamente, die ein Patient nehmen muss)

Von den untersuchten Faktoren bezüglich der Arzt-Patienten-Interaktion hatten drei eine positive Korrelation:

- Zufriedenheit des Patienten
- Erfüllungsgrad der Erwartungen des Patienten
- Bessere Überwachung der Therapie durch den Arzt
- Einfluss des Health-Belief-Models (z. B. Kommunikation über Krankheit und Therapie)

In dieser Untersuchung hatte die Anzahl der Medikamente, die ein Patient nehmen muss, einen signifikant negativen Einfluss ($p=0,039$) auf die Compliance. Der Leidensdruck war bei diesen Patienten ebenso hochsignifikant höher ($p=0,002$). Diese hohe Signifikanz ist nicht verwunderlich, da Patienten mit mehreren Medikamenten in der Regel mehr Beschwerden haben.

Das Geschlecht zeigte in dieser Untersuchung einen Einfluss auf die Compliance. Männer waren signifikant weniger compliant als Frauen ($p=0,032$). Viller et al. (144) fanden in einer prospektiven Studie mit 556 Patienten ebenso, dass Frauen die besseren Complier sind.

Auch Patienten mit höherer Ausbildung zeigten signifikant schlechtere Compliance ($p=0,026$, $r=0,198$), wenngleich mit geringem Koeffizienten. Im Subgruppenvergleich zwischen Männern und Frauen verschwand die festgestellte Signifikanz, so dass sich kein sicherer Zusammenhang ableiten lässt.

Weiterhin korrelierten weder die empfundene Wirkung der Therapie ($p=0,319$) noch der Leidensdruck ($p=0,250$) positiv mit der Compliance. Auch mit Freunden oder Angehörigen wohnende Patienten zeigten keine bessere Compliance ($p=0,448$) ebenso war auch die Dauer der Therapie ($p=0,496$) nicht entscheidend.

Ebenso keinen signifikanten Zusammenhang zeigte die Zufriedenheit der Patienten mit der Compliance, jedoch hochsignifikant mit der Wirkung von Sulfasalazin. Bei gering empfundener Wirkung waren die Patienten auch nicht mit der Behandlung bzw. mit den Ärzten zufrieden ($p=0,0001$, $r=0,333$) und hatten einen höheren Leidensdruck ($p=0,0001$, $r=0,393$).

Im Vergleich zeigten die Patienten mit seronegativen Spondylarthropathien weniger Zufriedenheit mit der Wirkung mit der Behandlung. Die Wirkung von Sulfasalazin wird in dieser Krankheitsgruppe geringer eingeschätzt, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

4.5.1 Einfluss der Patienteninformation

Die Wichtigkeit einer umfassenden Information über Krankheit und Verlauf ist schon in der Untersuchung von Krüger et al. (80) besonders betont worden, seit 1993 wurden in der Rheuma-Einheit auch konsequent zusätzliche Informationsblätter für den behandelnden Arzt und für die Patienten eingesetzt. Trotzdem gaben nur etwa die Hälfte der Patienten an, ein Formblatt mit Hinweisen zu besitzen. Ausführlich geführte Gespräche mit dem behandelnden Arzt, bei dem die Krankheit und der Behandlungsablauf klar erläutert wurden, gaben 67% der Patienten an. Betrachtet man die Kombinationen aus schriftlicher und mündlicher Information mit Hilfe des gebildeten Informations-Indexes (I-Score) und teilt man die Patienten in 3 Gruppen mit sehr gutem, gutem und ausbaufähigem Informationsangebot ein, zeigt sich, dass 85% der untersuchten Patienten ein gutes bis sehr gutes Informationsniveau besitzen, das heisst: Ausführliche schriftliche Instruktionen und für den Patienten verständliche mündliche Aufklärungsgespräche. Bei 12% der untersuchten Patienten wären Verbesserungen im Informationsangebot angebracht, da in dieser Gruppe die Therapie durch das Gespräch nicht ausreichend klar vermittelt wurde. Die Patienten hatten auch kein standardisiertes Informationsblatt erhalten, allerdings mehr oder weniger ausführliche vom Arzt aufgeschriebene Informationen.

Ob die erhobenen Werte auch das tatsächliche Informationsniveau widerspiegeln, ist wiederum kritisch zu sehen. Denn mehr Informationsmaterial ist noch kein Garant für mehr aktives Wissen über Krankheit und Therapie. Kessler (75) sieht jedoch im Allgemeinen die inadäquate

Kommunikation über die verwendeten Medikamente als eine der Hauptursachen für Non-Compliance. In dieser Untersuchung zeigten der Scatterplot sowie die Korrelationsrechnung keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,24$, $r=0,073$) von Compliance und Information (I-Score). In einer 3-Jahres Compliance-Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis fanden Viller et al. (144) ebenso ein kontroverses Ergebnis. Einerseits schienen besser informierte Patienten eine bessere Compliance zu zeigen, andererseits waren Non-Complier auch gut informiert. Als Interpretation dieses Befunds wurde die Überschätzung des eigenen Wissens von Non-Compliern angeführt.

4.5.2 Einfluss von zusätzlichen Erkrankungen und Medikamenten

Ob und wie weit zusätzliche, von den rheumatischen Beschwerden unabhängige Erkrankungen, die Wirkung und Nebenwirkungsempfindung der Patienten gegenüber Sulfasalazin beeinflussen, ist generell schwer zu differenzieren. Somit ist nur eine abschätzende Bestimmung des Einflusses auf die gegebene Fragestellung möglich. Von den dargestellten Beziehungen zwischen der empfundenen Wirkung und Nebenwirkung von Sulfasalazin, der Compliance und dem Leidensdruck in Abhängigkeit von den zusätzlich vorhandenen Erkrankungen der Patienten zeigte sich, dass die Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen vermehrt Nebenwirkungen, höheren Leidensdruck und eine Verminderung der empfundenen Wirkung feststellten. Als signifikant ist im Patientengut auch der schon fast „triviale“ Zusammenhang zwischen steigendem Lebensalter und vermehrt auftretenden Erkrankungen finden. Die Compliance zeigt sich in der untersuchten Patientengruppe zwar durch zusätzliche Erkrankungen unbeeinflusst, zusätzlich eingenommene Medikamente beeinflussten die Compliance jedoch negativ.

4.5.3 Verständigungsprobleme

Bezüglich der Auswirkung von Verständigungsproblemen auf die empfundenen Nebenwirkungen, Wirkung, Compliance und den Leidensdruck konnte kein signifikanter Zusammenhang erhoben werden; tendenziell zeigt sich der Leidensdruck bei schlechter angegebener Verständigung höher und die Wirkung von SSZ schlechter. Die empfundenen Nebenwirkungen und die Compliance scheinen bei den untersuchten Patienten von Verständigungsproblemen unbeeinflusst zu sein. Genaue Untersuchungen hierzu sind in der Literatur wenig zu finden. Anderson et al. (6) untersuchten das Erinnerungsvermögen von Patienten nach einem Beratungsgespräch und fanden eine Abhängigkeit der Compliance von dem richtigen Verstehen der Instruktionen. Ausreichendes Hörvermögen und semantisches Verstehen ist natürlich Voraussetzung einer effektiven Kommunikation zwischen Arzt und Patient. Den negativen Einfluss auf die Compliance vermuteten Anderson et al. auch als besonderes Problem von Großbritannien, in dem nicht englisch sprechende Immigranten überproportional repräsentiert sind.

4.5.4 Zufriedenheit mit der Behandlung und Wartezeit

Da die lange Wartezeit während der Interviews häufig als Kritikpunkt von Patienten der Rheuma-Einheit geäußert wurde, interessierte der statistische Zusammenhang mit der Zufriedenheit mit der Behandlung und der Einfluss auf die Compliance. Tatsächlich ist eine als ärgerlich empfundene Wartezeit signifikant ($p=0,027$) mit geringerer Zufriedenheit mit der Behandlung verknüpft.

Die Zufriedenheit mit der Behandlung ließ aber keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Compliance ($p=0,172$) der untersuchten Patienten belegen, ebenso die Wartezeit in der

Klinikambulanz ($p=0,370$).

4.5.5 Einfluss des Alters

Die Produktmonographie für Sulfasalazin erwähnt, dass durch verringerte Leber- und Nierenfunktion die Halbwertszeit für die Metaboliten verlängert sein kann. Empfohlen wird dann eine Dosisreduktion auf 1.000 bis 1.500 mg pro Tag. In Studien gilt Sulfasalazin auch für ältere Menschen als gut verträgliches Medikament, ohne dass das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit oder die Toxizität gezeigt hat (151). Taggart et al. (136) fanden ebenso einen Zusammenhang zwischen Alter und Serumhalbwertszeit der Metaboliten, jedoch nur geringen Einfluss des Alters auf metabolische Veranlagungsparameter. Sie wiesen deutlich darauf hin, dass der altersunabhängige genetische Azetylierer-Status den wesentlichsten Einfluss auf die Serumhalbwertszeit besitzt. In dieser Untersuchung zeigte sich analog zur Literatur kein Einfluss des Alters auf die Wirkung, Nebenwirkungen oder Compliance. Hochsignifikant war nur eine positive Korrelation des Alters auf das Vorhandensein von zusätzlichen Erkrankungen und zusätzlich zu nehmenden Medikamenten ($p=0,001$, $r=0,185$).

4.5.6 Nebenwirkungen, Compliance und Abbruchraten

Etwas über die Hälfte der Patienten (56,5%) gab an, Nebenwirkungen der Basistherapie mit Sulfasalazin zu verspüren, 43,5% verneinten dies. Von den behandelnden Ärzten wurden in 23% der Behandlungen unerwünschte Wirkungen anhand von Laborparametern festgestellt. Dies entspricht etwa 12% aller Therapien. Abgebrochen wurden von diesen Therapien wiederum 25%. Damit ergibt sich in dieser Untersuchung eine Abbruchrate aufgrund schwerwiegender Laborbefunde von ca. 4%.

Das von den Patienten angegebene Nebenwirkungsspektrum ist gut vereinbar mit den in der Literatur benannten häufig auftretenden Nebenwirkungen (127), (142), (116).

Am häufigsten wurde in dieser Untersuchung von den Patienten Müdigkeit (47,7%) als Nebenwirkung angegeben. Hier kann es zum Confounding mit der Grunderkrankung kommen, andererseits ist Müdigkeit in Kombination mit Kopfschmerzen in der Literatur eine häufige Nebenwirkung.

Es werteten 75% der Patienten die Nebenwirkungen als tolerabel oder gut tolerabel. Das Auftreten der Nebenwirkungen war bei der Hälfte der Patienten nach einem halben Jahr vorbei, bei insgesamt 85% nach einem Jahr. Diese Zeit stimmt gut mit dem Zeitraum der häufigsten Therapieabbrüche überein. Daraus ist zu folgern, wie auch die Arbeiten von Farr et al. (51) und Amos (2) bestätigen, dass die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Sulfasalazin als vergleichsweise gut verträgliche Basistherapie mit definiertem, aber überwiegend harmlosem Nebenwirkungsspektrum gilt. „Überstehen“ die Patienten die ersten Monate der Therapie mit den unangenehmen aber meist harmlosen Nebenwirkungen ist Sulfasalazin für viele Patienten ein effektives Medikament.

In dieser Untersuchung gab es keine medikamentenassoziierten Todesfälle. Solche wurden in Einzelfällen berichtet, traten überwiegend im Zusammenhang mit Knochenmarktoxizität (20) oder einer fulminanten Hepatitis auf. Diese sehr seltenen Ereignisse werden wegen des relativ frühzeitigen Auftretens auch als „3-Week Sulphasalazin Syndrome“ bezeichnet (82).

Eine im Jahre 2001 von Grove et al. (61) vorgestellte Metaanalyse aus 2.170 durchgeführten

Basistherapien bei RA-Patienten zeigte für Sulfasalazin die geringste Frequenz von Nebenwirkungen (definiert durch Blut- oder Urintests) verglichen mit vier anderen in England üblichen DMARDs, darunter Mtx und D-Penicillamin. Dieser offensichtliche Behandlungsvorteil war allerdings verknüpft mit einer hohen Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen und Abbrüchen wegen Ineffektivität. Die vermutlichen Gründe für die hohe Zahl an Ineffektivitätsabbrüchen wurden nicht diskutiert. Wie beschrieben, finden sich auch in dieser Untersuchung hohe Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen und Ineffizienz. Nur wenige dieser Abbrüche (4%) erfolgten wegen schwerwiegender Begleiterscheinungen.

Das Vorhandensein von Nebenwirkungen ($p=0,68$) sowie die Schwere der Nebenwirkungen ($p=0,089$) zeigten zwar keinen signifikanten Einfluss auf die Compliance in der Gesamtgruppe, jedoch stellte sich ein signifikanter Einfluss auf die Patienten mit abgebrochenen Therapien heraus.

Zur Untersuchung des Einflusses der Compliance auf die Abbruchraten wurden die Patienten in eine Gruppe mit noch laufender und in eine mit beendeter Therapie geteilt.

Der Vergleich der Ausprägungen der Compliance bei den gruppierten Patienten zeigte für die Abbruchgruppe eine signifikant schlechtere Compliance ($p=0,031$). Weiter wurde in Gruppen mit unterschiedlichen Abbruchgründen aufgegliedert. Es zeigte sich auch eine signifikant schlechtere Compliance ($p=0,031$) bei den Abbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen.

Ob die Abbrüche durch generelle Complianceprobleme oder durch die Nebenwirkungen bedingt sind, ist schwer eindeutig nachweisbar. Der Zusammenhang von schlechterer Compliance bei stärkeren Nebenwirkungen ist mit der von Haynes et al. (68) publizierten Liste von positiv korrelierenden patientenbezogenen Einflussfaktoren vereinbar, da Leidensdruck und Nebenwirkungen in dieser Untersuchung hochsignifikant korrelierten ($p=0,0001$, $r=0,434$). Somit sind auch Nebenwirkungen ein negativ beeinflussender Faktor für die Compliance, der vermutlich in der Folge die Abbruchrate ungünstig beeinflusst.

In einem Review von Belcon et al. (15) aus dem Jahre 1984 wurden 19 Studien zur Compliance bei RA überprüft, mit der Frage nach der Wertigkeit von Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Krankheitsausprägung, Häufigkeit der Medikamentenapplikation und Nebenwirkungen. Die Autoren konnten keine konsistente Korrelation zwischen den Faktoren und der Compliance finden. Neuere Arbeiten mit dieser Fragestellung sind nicht verfügbar.

4.5.7 Abbruchgründe in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkung

Die nähere Untersuchung der Abbruchgründe erscheint aufgrund der genannten gravierenden Einflüssen auf die Gesundheit der Patienten und die Sozioökonomik der Behandlung wünschenswert. Wird eine bivariate Analyse der Parameter Wirkung versus Nebenwirkung bezogen auf die Abbruchgründe (siehe Abbildung 28, Abbildung 29) vorgenommen, lassen sich folgende Feststellungen treffen:

- Bei Abbrüchen aufgrund mangelnder Wirkung wurden bei beiden Subgruppen auch geringe Nebenwirkungen (N-Score zwischen 0,5 und 1) ermittelt
- Laufende Therapien und Abbrüche aufgrund von Besserung hatten in beiden Subgruppen mittlere Nebenwirkungsraten (N-Score bei 2)

- Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen hatten in beiden Subgruppen eine hohe Ausprägung des N-Scores (zw. 2,7 und 3,6)
- Die empfundene Wirkung war in der RA-Gruppe bei Abbruch wegen Unwirksamkeit erwartungsgemäß gering, aber auch bei Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen (Subjektive Wirkstärke 2,7 –3,3)
- In der Gruppe der seronegativen Spondylarthropathien gaben die Patienten bei allen Abbruchgründen eine mittlere Wirksamkeit an (5-7), erstaunlicherweise auch die Patienten, die wegen Unwirksamkeit die Therapie abbrachen. Aufgrund der geringen Fallzahl von Abbrechern in dieser Gruppe sind Rückschlüsse entsprechend kritisch zu werten.

Daraus ergibt sich für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis folgende zu diskutierende Überlegung:

Bei geringer Wirksamkeit treten auch wenig Nebenwirkungen auf. Bei starken Nebenwirkungen ist auch die verspürte Wirkung gering, vermutlich aufgrund der meist vorgenommenen Dosisreduktion.

Ein gewisses Maß an Nebenwirkungen scheint also auch ein früher Indikator für eine effektive Therapie zu sein. Sollten sich in den ersten Wochen der Therapie bei Standarddosierung keine oder wenige (harmlose) Nebenwirkungen bemerkbar machen, ist der Patient möglicherweise ein schneller Metabolisierer und benötigt für die effektive Behandlung eine höhere Dosis des Medikamentes. Die Erhöhung sollte dann schon vor dem Nachweis von Ineffektivität erfolgen.

Bei den Patienten, die subjektiv starke Nebenwirkungen angeben, wird eine Dosisreduktion erfolgen. Die Dosis sollte jedoch nicht bis zum Verschwinden der Nebenwirkungen reduziert werden, da sonst die Ineffektivität wahrscheinlich wird. Diese Folgerungen beziehen sich natürlich nur auf die häufigen harmlosen Nebenerscheinungen, bei ernsten Komplikationen ist die Therapie mit SSZ natürlich sofort abzusetzen.

Für die seronegativen Spondylarthropathien kann im Prinzip die gleiche Überlegung angestellt werden. Für die Validierung ist jedoch eine größere Fallzahl von Abbrechern nötig.

4.6 Einfluss des metabolischen Systems auf die Therapie mit Sulfasalazin

Das eigentlich wirksame Agens bei der Therapie mit SSZ ist noch nicht einwandfrei identifiziert. Vermutlich wirkt SSZ einerseits als Originalsubstanz über die Hemmung des NF-kappa B und über die Hemmung von folatabhängigen proinflammatorischen Enzymen. Andererseits ist ein Teil der Wirkung – aber auch ein hoher Anteil der Nebenwirkungen – von Sulfapyrin bedingt und direkt abhängig von der individuellen Metabolisierungsgeschwindigkeit der Patienten.

Aus diesem Grund wurde von Cowan et al. (32) für die Abschätzung der Compliance die Bestimmung des Azetylierer-Status als sinnvoll erwogen. Wie nachfolgend dargestellt, bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit die Schlussfolgerung von Cowan et al.

Entscheidend für die Elimination von Sulfapyrin - der Metabolit von Sulfasalazin, der stark für die Nebenwirkungen verantwortlich gemacht wird - ist, wie schnell und wie viel der Substanz in der Leber azetyliert und glukuronidiert werden kann (35). Für die bei jedem Patienten unterschiedliche

Elimination verantwortlich ist der genetisch determinierte Azetylierer-Typus des Patienten, der Genotyp, der stark mit dem Phänotyp eines schnelleren oder langsamen Azetylierers korreliert (90). Über den Abbau der Substanz wird die wirksame Konzentration im Blut beeinflusst (12) und vermutlich dadurch ist die Stärke der auftretenden Nebenwirkungen bedingt (9).

Drayer & Reidenberg (42) und Clark (28) empfahlen die Bestimmung des Azetylierer-Typs, um medikamenten-induzierte toxische Reaktionen abzuschätzen. Langsame Azetylierer (SA = slow acetylators) unter Patienten mit chronischen Darmerkrankungen haben dreimal soviel Nebenwirkungen wie schnelle Azetylierer (RA= rapid Acetylator) (115). 80% der Patienten mit leichten Nebenwirkungen sind SA und können oftmals erfolgreich desensibilisiert werden (134), über 90% von untersuchten Patienten mit Hämolyse sind SA (141).

Wadelius et al. (146) fanden eine signifikant höhere Anzahl von langsamen Azetylierern bei Patienten mit Sulfasalazin-induzierter Agranulozytose. Das Risiko einer Agranulozytose schien aber in dieser Studie bei langsamen Azetylierern nicht signifikant erhöht zu sein. Die Autoren vermuteten, dass die untersuchte Population einem Selektions-Bias unterlag, da langsame Azetylierer die Therapie frühzeitig aufgrund von Intoleranz abbrachen. Sulfasalazin-induzierte Agranulozytose kann durch Folatmangel verursacht werden, insbesondere bei Verabreichung von hohen Dosen Sulfasalazin an langsame Azetylierer ist das Risiko einer Agranulozytose erhöht (66).

Bei Patienten mit chronischem Lupus erythematoses discoides wird über erfolgreiche Therapieverläufe mit Sulfasalazin berichtet, der Outcome zwischen den Patienten ist jedoch sehr variabel und nicht vorhersehbar. Sabbagh et al. (120) sahen ein starkes Ansprechen von schnellen Azetylierern auf die Therapie mit Sulfasalazin und einen Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von toxischen Ereignissen und langsamen Azetylierern. Sie gaben aufgrund der Ergebnisse die dringende Empfehlung zur Genotypisierung des Azetylierer-Status, um die Patienten zu identifizieren, die vermutlich am meisten von Sulfasalazin profitieren. Bei Patienten mit M. Bechterew empfahlen Rojkovich et al. (118) die Bestimmung des Azetylierer-Status, um die effektive Dosis zu finden und die Nebenwirkungen gering zu halten.

Untersuchungen, die keinen offensichtlichen Zusammenhang von Wirksamkeit mit dem Azetyliererstatus feststellten, sind auch zu finden. Clarke et al. (29) untersuchten 17 Kinder und 4 Jugendliche mit chronischen Darmerkrankungen. Die Untersuchungen wurden überwiegend an bereits länger medikamentös eingestellten Patienten oder in Remission befindlichen Patienten vorgenommen.

Goldstein et al. (57) empfahlen 1979, auf die Bestimmung des Azetylierer-Status bei der Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen zu verzichten, da der verwendete Dosisbereich von 1 bis 4 Gramm/Tag aus der wissenschaftlichen Datenlage als sicher und wirksam bekannt ist. Obwohl sie berücksichtigten, dass 1/3 der Patienten als schnelle Azetylierer gelten und somit verringerte Sulfasalazinkonzentrationen im Blut aufweisen, erachteten sie das Routinemonitoring für das Therapiemanagement als nicht notwendig.

Eine weitere untersuchte Patientengruppe von langsamen Azetylierern mit entzündlichen Darmerkrankungen schien eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen zu haben (36).

Bax et al. (14) fanden eine Überrepräsentation von langsamen Azetylierern in einer Gruppe von guten Respondern. Eine Empfehlung zur Erhebung des Azetylierer-Phänotyps vor Therapiebeginn erachteten sie für die Abschätzung des Therapieerfolges als nicht notwendig.

Ähnliches fanden Pullar et al. (113) 1985 bei einer Gruppe von 54 RA-Patienten. Sie konnten einen signifikant höheren Anteil von langsamen Azetylierern bei Patienten mit nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen feststellen, sahen aber keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Azetylierer-Phänotyp und der Effektivität der Therapie. In einem Review 1986 betonten sie die signifikante Korrelation des Azetylierer-Phänotyps mit den Nebenwirkungen, sahen aber keinen Vorteil den Phänotyp für das Therapieansprechen zu bestimmen. Vermutlich stand auch der klinische Aufwand der Bestimmungsmethode des Azetylierer-Phänotyps in keinem vernünftigen Verhältnis zur Therapierrelevanz, auch „vereinfachte“ Methoden wie die von el-Yazigi (47) vorgeschlagene chromatographische Bestimmung der Spitzenwerte von Koffeinmetaboliten im Urin erscheint in der klinischen Routine nicht sinnvoll.

Derzeit wird in der Packungsbeilage die Untersuchung des Azetylierer-Typus vor Initiierung einer Sulfasalazin-Therapie nur bei Patienten mit starken Nebenwirkungen nahegelegt. Aufgrund der unklaren Relevanz und aufwendigen Diagnostik wurde die Bestimmung des Azetylierertyps noch nicht in die Therapierichtlinien der Fachgesellschaften aufgenommen (79).

Die überwiegende Anzahl der Studien teilt die Patienten in schnelle und langsame Azetylierer ein, dies stellt auch einen Confounding-Faktor dar, da auch Intermediärtypen beschrieben sind. Die Erfolge bei der Sequenzierung des menschlichen Genoms ermöglichten auch die Bestimmung der Polymorphismen der NAT2. Mittlerweile sind 28 Polymorphismen (SNPs) bekannt, von denen einige „still“ sind, andere jedoch jeweils unterschiedlich aktive oder stabile Enzyme kodieren können. Zudem zeigen sich ethnische Unterschiede, die bei Studienvergleichen berücksichtigt werden müssen (26). Chinesische Frauen sind im Gegensatz zu Europäerinnen (ca. 50% langsame Azetylierer) nur in etwa 25% langsame Azetylierer (156).

Berücksichtigt man diese Erkenntnisse, kann die Einstufung von Sulfasalazin als unwirksames Medikament nach der Studie von Sinclair & Duthie 1949 (124) auch mit einem anderen Aspekt beleuchtet werden. Nanna Svartz berichtete 1942 (132) über sehr gute Erfolge bei der Therapie von rheumatoider Arthritis mit Sulfasalazin, sie stellte in dieser Veröffentlichung 8 Fälle mit sehr gutem Ansprechen vor. Die Dosierung war jedoch mit 6 g/die weit höher als heute verwendet. Aber sie berichtete in ihrer Darstellung der Fälle von keinen besonderen Nebenwirkungen, die jedoch bei dieser Dosierung auftreten müssten, außer die ausgewählten Patienten waren schnelle Azetylierer.

Sinclair & Duthie behandelten 60 Patienten mit einheitlichem klinischen Setting, jeweils 20 mit Gold, 20 mit Placebo und 20 Patienten mit Sulfasalazin. Sie verabreichten in der ersten Woche die von N. Svartz empfohlene Dosis von 6 g/die, reduzierten aber die Dosis auf 2 g/die, nach Berichten von 12 der ersten 14 Patienten über massive Nebenwirkungen. Die Dosis wurde dann in den ersten drei Wochen bis auf 5 g/die gesteigert. Weitergeführt wurde ab der 4. Woche bis zum 6. Monat jedoch mit nur 1 g/die, mit milden Nebenwirkungen, wie Sinclair & Duthie anmerkten. Nach der Endevaluation der Patienten nach 6 Monaten stellten Sinclair & Duthie eine gute Wirkung von Gold und keine bessere Wirkung in der Sulfasalazin-Gruppe als in der Placebo-Gruppe fest. Sie konnten die Resultate von N. Svartz nicht nachvollziehen.

Die Gründe, warum Sinclair & Duthie die Wirkung von Sulfasalazin bei Patienten mit RA so drastisch anzweifelten, mögen vielfältig sein. Schon fast „tragisch“ ist die daraus resultierende 20-jährige Nichtverwendung von Sulfasalazin. Eine dezidiertere Betrachtung der Non-Responder und der Abbruchgründe durch N. Svartz wäre auch für Sinclair & Duthie hilfreich gewesen.

Nanna Svartz schrieb:

“The cases were selected from my material and represent patients who reacted rapidly or favourably to the treatment. The reason why I have not presented the whole material is, that it is not yet possible to evaluate the results in a great part of it. As pointed out introductorily, however, it must be admitted that in certain cases, particularly markedly chronic ones, the treatment often has little if any effect. In other cases the improvement does occur, but not until after two to three months of treatment. N. Svartz 1942 (132). ”

Die nicht angemessene Dosierung aufgrund der individuellen Verträglichkeitsunterschiede war damals und ist vermutlich auch heute noch einer der entscheidenden Faktoren für den hohen Anteil an abgebrochenen Therapien, berücksichtigt man die sehr geringe Rate an ernsthaften Nebenwirkungen.

Die Anpassung der Dosis ist aber im klinischen Alltag keine einfache Aufgabe, zumal derzeit keine Verfahren zur Abschätzung der individuellen Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Initiierung einer Therapie mit Sulfasalazin verfügbar sind. Letztendlich bestimmt heute immer noch die Empirie das Dosisschema.

5 Ausblick

Die Therapie der chronisch entzündlichen Arthritiden entwickelt sich in Richtung frühzeitiger, gezielter medikamentöser Behandlung, in zunehmendem Maß mit den neuen Biologika. Nachteilig sind die noch hohen Kosten der neuen Therapeutika, da hier nicht alle Patientenschichten gleichermaßen profitieren können. Darum ist auch die Optimierung der Effektivität der vorhandenen Medikamente ein Weg, um gezielter zu behandeln. Dies kann zum Beispiel durch bessere Arzt- und Patientenschulung erreicht werden.

Für das zukünftige ärztliche Vorgehen, nicht nur bei chronischen Arthritiden, ist die „individualisierte medikamentöse Therapie“ nach Meinung des Autors ein weiteres wichtiges Ziel, um effektiver behandeln zu können. Die Berücksichtigung der Pharmakogenetik, im Sinne der Diagnose individueller genetischer Unterschiede im metabolisierenden Enzymsystem vor Initiierung einer medikamentösen Therapie ist wünschenswert. Die kostengünstige Realisierung gelingt möglicherweise mit Hilfe von „high throughput systems“ oder der DNA-Chip-Technologie.

Evans et al. stellten am 3. internationalen SNP-Meeting⁷ in Taos, New Mexico, USA (2000) einen mikroelektronischen DNA-Chip vor, mit dem 100 Polymorphismen gleichzeitig detektiert werden können, unter diesen auch NAT2-, Hämochromatose- und Cytochrom-P450-Polymorphismen.

Die interdisziplinäre Forschung (Medizin, Genetik, Informatik, Computertechnik u. a.) ermöglichte die Sequenzierung des menschlichen Genoms. Nun gilt es, die Information der etwa 30.000 entdeckten Gene durch die Entschlüsselung der Funktionsproteine (Proteomics) und der Erforschung der Epigenomik (Methylierung der DNA, Azetylierung der Histone) umzusetzen. Die enormen Fortschritte der letzten 10 Jahre in diesem Forschungsbereich sind vielversprechend, um 460 Jahre nach Paracelsus (Theophrast von Hohenheim), die immer noch praktizierte Empirie der Dosierung und der Auswahl eines Patienten für eine medikamentöse Therapie verlassen zu können.

Diese Entwicklung voranzutreiben, ist nicht nur wertvoll im Sinne der Gesundheitsökonomie, sondern vor allem im Interesse der Patienten.

⁷ Derzeit nur Tagungs-Abstract unter: <http://www.cgr.ki.se/cgr/groups/brookes/snp2000/abstracts.htm#AbstOral>

6 Zusammenfassung

Chronisch entzündliche Gelenkerkrankungen sind für betroffene Patienten mit einem langen Leidensweg verbunden. Die Ätiologie dieser Erkrankungen ist größtenteils nicht bekannt und kausale Therapien sind heute noch nicht verfügbar. Sozioökonomisch bedeuten chronische Arthritiden für die Träger der Gesundheitsversorgung einen hohen Aufwand, der sich aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland in Zukunft noch steigern wird.

Es zeigte sich, dass die frühzeitige „aggressive“ oder besser „effektive“ Therapie bei der rheumatoiden Arthritis das Langzeit-Outcome verbessert. Neben der korrekten Diagnosestellung ist die unmittelbare Einleitung einer effektiven Basistherapie entscheidend. Sulfasalazin ist heute durch sein moderates Nebenwirkungsspektrum ein Basistherapeutikum der ersten Wahl bei leichten bis mittelschweren Krankheitsverläufen. Wie bei allen klassischen Basistherapeutika, ist der Wirkeintritt verzögert und häufig kommt es in den ersten Monaten zu Therapieabbrüchen.

Da Non-Compliance als wesentliche Ursache von ineffizienten Therapien angesehen wird, war es Ziel dieser Arbeit, die Häufigkeit und die Ursachen von Therapieabbrüchen, die Compliance und deren Einflussfaktoren sowie die Verträglichkeit näher zu untersuchen. Es wurden 117 Basistherapien mit Sulfasalazin, die in der Rheuma-Einheit der Medizinischen Poliklinik, Klinikum Innenstadt der LMU in einem Zeitraum von 3 Jahren (1997 bis Ende 1999) begonnen oder weitergeführt wurden, bezüglich dieser Fragestellung untersucht. Die Patienten wurden für die Auswertung in eine Gruppe mit rheumatoider Arthritis und in eine Gruppe mit seronegativen Spondylarthropathien eingeteilt.

Ergebnisse:

Die Lifetable-Analyse zeigte bei der RA-Gruppe eine mediane Therapiedauer von 8 Monaten und bei den Patienten mit seronegativen Spondylarthropathien von 10 Monaten. Die Frauen der RA-Gruppe zeigten mit 50% Abbruchrate in 8 Monaten die häufigsten Therapieabbrecher. Insgesamt beliefen sich die Abbrüche innerhalb eines halben Jahres auf etwa 35%. Die Gründe hierfür waren in 36% Ineffektivität und in 36% zu stark verspürte Nebenwirkungen und in 28% die Besserung der Beschwerden. Die Anzahl der Abbrüche wegen schwerwiegenderer Nebenwirkungen belief sich auf ca. 4%, bezogen auf die Gesamtgruppe.

Die Zahlen belegen die immer noch zu hohe Zahl an Therapieabbrüchen, insbesondere aufgrund von Ineffektivität, da hierbei die Therapiezeit ab der Diagnosestellung nicht zur adäquaten Progressionshemmung genutzt werden konnte.

Die Compliance im untersuchten Patientengut war mit etwa 90% hoch. Hierbei ist jedoch ein Bias anzunehmen, da sich die untersuchten Patienten aus einem besonders betreuten Klientel einer Spezialambulanz rekrutierten.

Die Anzahl der vom Patienten zu nehmenden Medikamente verminderte die Compliance. Frauen hatten eine signifikant bessere Compliance als Männer, höherer Bildungsstand beeinflusste die Compliance negativ. Die anderen untersuchten Faktoren zeigten für die Gesamtgruppe keinen signifikanten Einfluss.

Bezüglich der abgebrochenen Therapien zeigte sich, dass die Compliance bei den Abbrechern aufgrund von Nebenwirkungen signifikant schlechter war als bei Abbrechern aufgrund von Ineffektivität oder in der Gesamtgruppe. Die Nebenwirkungen sind somit ein wichtiger Faktor für

die Compliance und für die Abbruchraten.

Die bivariate Analyse von Wirkungen versus Nebenwirkungen bezogen auf die Abbruchgründe lässt folgern, dass das Vorhandensein von unangenehmen, aber ungefährlichen Nebenwirkungen ein früher Indikator für eine effektive Therapie sein kann.

Aufgrund der gewonnenen Daten lässt sich folgende Hypothese formulieren: Zeigt ein Patient wenig oder keine der üblichen ungefährlichen Nebenwirkungen, liegt wahrscheinlich eine schnelle Metabolisierung vor und für die wirksame Behandlung wird eine höhere Dosis des Medikamentes erforderlich. Um nicht wertvolle Behandlungszeit zu vergeuden, sollte das starre Therapieschema verlassen und eine Erhöhung bis an die obere Grenze der empfohlenen Dosierung schon vor dem Nachweis von Ineffektivität vorgenommen werden.

Bei den Patienten, die subjektiv starke Nebenwirkungen angeben, erfolgt nach den Therapierichtlinien eine Dosisreduktion. Hier erscheint es nicht zweckmäßig, die Dosis bis zum Verschwinden der Nebenwirkungen zu reduzieren, da sonst die Therapie stark an Effektivität verliert. Diese Folgerungen beziehen sich natürlich nur auf die häufigen harmlosen Nebenerscheinungen, ernste Komplikationen, wie zum Beispiel eine sich abzeichnende Hepatotoxizität, sind zwingender Absetzgrund.

Schlussfolgerung:

In der Synopsis dieser Ergebnisse mit der Fachliteratur, der fehlenden Dosis-Wirkungs-Beziehung, der beobachteten Nebenwirkungen und der Pharmakokinetik ist die individuelle Metabolisierung des Medikamentes ein entscheidender Faktor, der die Verträglichkeit, die Compliance, die Abbruchraten und somit den Therapieerfolg beeinflusst.

Diese Untersuchung zeigte in Übereinstimmung mit der Literatur, dass die Sulfasalazin-Therapie gut verträglich bei definiertem aber überwiegend harmlosem Nebenwirkungsspektrum ist. Wichtig ist die adäquate, möglichst individuell abgestimmte Dosierung.

Die Schulung der Patienten und der betreuenden Ärzte bezüglich der Dosierung und der Verträglichkeit von Sulfasalazin ist wichtig, um die unerwünschten Abbrüche wegen harmloser Nebenwirkungen oder Ineffektivität zu verringern. Insbesondere Männer, Personen mit höherer Ausbildung, Patienten mit Polymedikation und Patienten, die über Nebenwirkungen klagen, benötigen bezüglich der Compliance besondere Betreuung.

Effektiv können auch die Vorauswahl der Patienten und die individuelle Dosierung mit Hilfe einer Genotypisierung vor Therapiebeginn sein. Die Metabolisierungsgeschwindigkeit wird im Wesentlichen von N-Azetyl-Transferase 2 bestimmt, die durch ihre Polymorphismen schnelle und langsame Metabolisierer von Sulfasalazin definiert. Heute ist die Analyse der Polymorphismen der NAT2 mit vertretbarem Aufwand durchführbar.

Bisher wird die klinische Relevanz einer Bestimmung des Azetylierertyps in der Literatur allerdings noch kontrovers diskutiert. Studien über die Korrelation der Polymorphismen der NAT2 mit Verträglichkeit, Wirksamkeit und Outcome einer Sulfasalazin-Therapie sind zur weiteren Klärung hilfreich.

7 **Literaturverzeichnis**

- (1) Allgayer H. Sulfasalazine and 5-ASA compounds. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992;21:643-58.
- (2) Amos RS. The history of the use of sulphasalazine in rheumatology. *Br J Rheumatol.* 1995;34 Suppl 2:2-6.
- (3) Amos RS, Bax DE, Greaves MS. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis. Studies on dose, acetylator phenotype and efficacy. *Drugs.* 1986;32 Suppl 1:58.
- (4) Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293:420-3.
- (5) Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000;43:22-9.
- (6) Anderson JL, Dodman S, Kopelman M, Fleming A. Patient information recall in a rheumatology clinic. *Rheumatol Rehabil.* 1979;18:18-22.
- (7) Astbury C, Hill J, Bird HA. Co-trimoxazole in rheumatoid arthritis: a comparison with sulphapyridine. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:323-7.
- (8) Auger I, Roudier J. HLA-DR and the development of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 1997;26:123-8.
- (9) Azad Khan AK, Nurazzaman M, Truelove SC. The effect of the acetylator phenotype on the metabolism of sulphasalazine in man. *J Med Genet.* 1983;20:30-6.
- (10) Bachmaier K, Neu N, de la Maza LM, Pal S, Hessel A, Penninger JM. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science.* 1999;283:1335-9.
- (11) Barradell LB, Whittington R, Benfield P. Misoprostol: pharmacoeconomics of its use as prophylaxis against gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (published erratum appears in *Pharmacoeconomics* 1994 Aug;(6)2:185). *Pharmacoeconomics.* 1993;3:140-71.
- (12) Bates TR, Blumenthal HP, Pieniaszek HJ Jr. Salivary excretion and pharmacokinetics of sulfapyridine after sulfasalazine. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;22:917-27.
- (13) Bax DE, Amos RS. Sulphasalazine in the long term management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 1986;32 Suppl 1:73-6.
- (14) Bax DE, Greaves MS, Amos RS. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: relationship between dose, acetylator phenotype and response to treatment. *Br J Rheumatol.* 1986;25:282-4.
- (15) Belcon MC, Haynes RB, Tugwell P. A critical review of compliance studies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:1227-33.

- (16) Berg J, Dunbar-Jacob J, Rohay JM. Compliance with inhaled medications: the relationship between diary and electronic monitor. *Ann Behav Med.* 1998;20:36-8.
- (17) Bird HA. Sulphasalazine, sulphapyridine or 5-aminosalicylic acid--which is the active moiety in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol.* 1995;34 Suppl 2:16-9.
- (18) Boers M, Verhoeven AC, van der Linden S. [Combination therapy in early rheumatoid arthritis: the COBRA study]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141:2428-32.
- (19) Bourne JT, Kumar P, Huskisson EC, Mageed R, Unsworth DJ, Wojtulewski JA. Arthritis and coeliac disease. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:592-8.
- (20) Box SA, Pullar T. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:382-6.
- (21) Brater D. *Pocket Manual of Drug Use in Clinical Medicine.* 4th. ed, B.C. Decker Inc. Toronto, Philadelphia. 1989;139.
- (22) Brody DS. An analysis of patient recall of their therapeutic regimens. *J Chronic Dis.* 1980;33:57-63.
- (23) Brus HL, van de Laar MA, Taal E, Rasker JJ, Wiegman O. Effects of patient education on compliance with basic treatment regimens and health in recent onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:146-51.
- (24) Capell HA. Clinical efficacy of sulphasalazine--a review. *Br J Rheumatol.* 1995;34 Suppl 2:35-9.
- (25) Carpenter JO, Davis LJ. Medical recommendations--followed or ignored? Factors influencing compliance in arthritis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1976;57:241-6.
- (26) Cascorbi I, Roots I. Pitfalls in N-acetyltransferase 2 genotyping. *Pharmacogenetics.* 1999;9:123-7.
- (27) Caulier M, Dromer C, Andrieu V, Le Guennec P, Fournie B. Sulfasalazine induced lupus in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1994;21:750-1.
- (28) Clark DW. Genetically determined variability in acetylation and oxidation. Therapeutic implications. *Drugs.* 1985;29:342-75.
- (29) Clarke DF, George D, Milsap RL, Pogonowska-Wala E, Owerbach J, Lebenthal E et al. Sulfasalazine metabolite pharmacokinetics in pediatric patients with inflammatory bowel disease: effects of disease activity, acetylator phenotype, and age. *Pediatr Pharmacol (New York).* 1982;2:323-33.
- (30) Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39:2004-12.
- (31) Conaghan PG, Lehmann T, Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9:183-90.

- (32) Cowan GO, Das KM, Eastwood MA. Further studies of sulphasalazine metabolism in the treatment of ulcerative colitis. *Br Med J*. 1977;2:1057-9.
- (33) Creemers MC, van Riel PL, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW. Second-line treatment in seronegative spondylarthropathies. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;24:71-81.
- (34) Daltroy LH. Doctor-patient communication in rheumatological disorders. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1993;7:221-39.
- (35) Das KM, Dubin R. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine. *Clin Pharmacokinet*. 1976;1:406-25.
- (36) Das KM, Eastwood MA, McManus JP, Sircus W. Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N Engl J Med*. 1973;289:491-5.
- (37) de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. 2000;27:2860-5.
- (38) Deyo RA, Inui TS, Sullivan B. Noncompliance with arthritis drugs: magnitude, correlates, and clinical implications. *J Rheumatol*. 1981;8:931-6.
- (39) Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (Salazopyrin). *Gut*. 1973;14:923-6.
- (40) Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:220-5.
- (41) Doyle DV, Perrett D, Foster OJ, Ensor M, Scott DL. The long-term use of D-penicillamine for treating rheumatoid arthritis: is continuous therapy necessary? *Br J Rheumatol*. 1993;32:614-7.
- (42) Drayer DE, Reidenberg MM. Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;22:251-8.
- (43) Dulphy N, Peyrat MA, Tieng V, Douay C, Rabian C, Tamouza R et al. Common intra-articular T cell expansions in patients with reactive arthritis: identical beta-chain junctional sequences and cytotoxicity toward HLA-B27. *J Immunol*. 1999;162:3830-9.
- (44) Dumonde DC, Jones EH, Kelly RH, Oates CM. Experimental models of rheumatoid inflammation. In: Glynn LE, Schlumberger HD, ed. *Experimental models of chronic inflammatory diseases*. Berlin, Springer. 1977;4-27.
- (45) Dunbar J, Dunning EJ, Dwyer K. Compliance measurement with arthritis regimen. *Arthritis Care Res*. 1989;2:S8-16.
- (46) Duncan MR, Capell HA. The use of antimalarials in combination with other disease modifying agents in RA--the British experience. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S50-8.

- (47) el-Yazigi A, Chaleby K, Martin CR. A simplified and rapid test for acetylator phenotyping by use of the peak height ratio of two urinary caffeine metabolites. *Clin Chem.* 1989;35:848-51.
- (48) Emery P, Luqmani R, Gordon C. Disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: current concepts. *Br J Clin Pract.* 1994;48:82-6.
- (49) Faarvang KL, Egsmose C, Kryger P, Podenphant J, Ingeman-Nielsen M, Hansen TM. Hydroxychloroquine and sulphasalazine alone and in combination in rheumatoid arthritis: a randomised double blind trial. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:711-5.
- (50) Farr M, Bacon PA. How and when should combination therapy be used? The role of an anchor drug. *Br J Rheumatol.* 1995;34 Suppl 2:100-3.
- (51) Farr M, Scott DG, Bacon PA. Side effect profile of 200 patients with inflammatory arthritides treated with sulphasalazine. *Drugs.* 1986;32 Suppl 1:49-53.
- (52) Farr M, Tunn EJ, Symmons DP, Scott DG, Bacon PA. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: haematological problems and changes in haematological indices associated with therapy. *Br J Rheumatol.* 1989;28:134-8.
- (53) Ferguson K, Bole GG. Family support, health beliefs, and therapeutic compliance in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Couns Health Educ.* 1979-1980;1:101-5.
- (54) Fries JF, Britton MC. Some problems in the interpretation of clinical trials: longterm parallel study of fenoprofen in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1976;2:61-5.
- (55) Gaston JS. The role of heat shock protein in the persistence of arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1992;6:309-23.
- (56) Gerster JC. [Compliance to therapy in daily practice--rheumatologic diseases (published erratum appears in *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994 Jan 11;83(2):51)]. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1993;82:1381-3.
- (57) Goldstein PD, Alpers DH, Keating JP. Sulfapyridine metabolites in children with inflammatory bowel disease receiving sulfasalazine. *J Pediatr.* 1979;95:638-40.
- (58) Gravalles EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1988;83:703-9.
- (59) Greiner W . Ökonomische Evaluationen von Gesundheitsleistungen – Fragestellungen, Methoden und Grenzen. *Gesundheitsökonomische Beiträge* (Hrsg.: Gäfgen, G. und Oberender, P.) Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden(Band 31). 99.
- (60) Grindulis KA, McConkey B. Outcome of attempts to treat rheumatoid arthritis with gold, penicillamine, sulphasalazine, or dapsone. *Ann Rheum Dis.* 1984;43:398-401.
- (61) Grove ML, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *QJM.* 2001;94:309-19.
- (62) Haagsma CJ, van Riel PL. Combination of second-line antirheumatic drugs. *Ann Med.* 1997;29:169-73.

- (63) Haagsma CJ, van Riel PL, van de Putte LB. Combining sulphasalazine and methotrexate in rheumatoid arthritis: early clinical impressions. *Br J Rheumatol.* 1995;34 Suppl 2:104-8.
- (64) Hammond A, Lincoln N. The effect of a joint protection education programme for people with rheumatoid arthritis. *Clin Rehabil.* 1999;13:392-400.
- (65) Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1501-9.
- (66) Hawkey CJ, Cullen DJ, Pearson G, Holmes S, Doherty M, Wilson JV et al. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:177-85.
- (67) Hawley DJ. Psycho-educational interventions in the treatment of arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1995;9:803-23.
- (68) Haynes, R. B., Taylor, D. W., and Sackett, D. L. eds. *Compliance in Health Care.* Johns Hopkins University Press, Baltimore, London. 79.
- (69) Helmich, P. *Allgemeinmedizin: Grundlagen hausärztlichen Handelns.* München - Wien - Baltimore: Urban & Schwarzenberg. 6ff. 93.
- (70) Holdsworth CD. Sulphasalazine desensitisation. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282:110.
- (71) Holman H, Lorig K. Patient education in the rheumatic diseases--pros and cons. *Bull Rheum Dis.* 1987;37:1-8.
- (72) Hoult JR. Pharmacological and biochemical actions of sulphasalazine. *Drugs.* 1986;32 Suppl 1:18-26.
- (73) Jue DM, Jeon KI, Jeong JY. Nuclear factor kappaB (NF-kappaB) pathway as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 1999;14:231-8.
- (74) Kanerud L, Scheynius A, Nord CE, Hafstrom I. Effect of sulphasalazine on gastrointestinal microflora and on mucosal heat shock protein expression in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994;33:1039-48.
- (75) Kessler DA. Communicating with patients about their medications. *N Engl J Med.* 1991;325:1650-2.
- (76) Klotz U. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10:285-302.
- (77) Kneip H, Raven U, Dick W. ModellMaßnahmen zum Aufbau regionaler kooperativer Rheumazentren. *Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit.* 1999;Nomos Verl.-Ges.:11-12.
- (78) Kochen M. *Allgemeinmedizin,* Stuttgart: Hippokrates-Verlag. 1992;208ff.
- (79) Kruger K. Sulfasalazin. In Rau, R. (Hsg.) : *Basistherapie der rheumatoiden Arthritis.* Uni-Med Verlag, Bremen [u.a.], 1. Aufl. 2000;226-31.

- (80) Kruger K, Bube U, Schattenkirchner M. Untersuchungen zur Langzeit-Compliance von Basistherapeutika in der Therapie der chronischen Polyarthritits. *Akt. Rheumatol.* 1993;120-26.
- (81) Krüger K . Diagnostische Richtlinien und Therapieprinzipien in der Rheumatologie. *Script des Intensivkurses Rheumatologie, München.* 1999.
- (82) Lau G, Kwan C, Chong SM. The 3-week sulphasalazine syndrome strikes again. *Forensic Sci Int.* 2001;122:79-84.
- (83) Lee P, Tan LJ. Drug compliance in outpatients with rheumatoid arthritis. *Aust N Z J Med.* 1979;9:274-7.
- (84) Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:975-81.
- (85) Maiden N, Capell HA, Madhok R, Hampson R, Thomson EA. Does social disadvantage contribute to the excess mortality in rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 1999;58:525-9.
- (86) Marinos G, Riley J, Painter DM, McCaughan GW. Sulfasalazine-induced fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol.* 1992;14:132-5.
- (87) McConkey B, Amos RS, Butler EP, Crockson RA, Crockson AP, Walsh L. Salazopyrin in rheumatoid arthritis. *Agents Actions.* 1978;8:438-41.
- (88) McEntegart A, Morrison E, Capell HA, Duncan MR, Porter D, Madhok R et al. Effect of social deprivation on disease severity and outcome in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:410-3.
- (89) McIntyre PB, Rodrigues CA, Lennard-Jones JE, Barrison IG, Walker JG, Baron JH et al. Balsalazide in the maintenance treatment of patients with ulcerative colitis, a double-blind comparison with sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther.* 1988;2:237-43.
- (90) Meisel P, Arndt D, Scheuch E, Klebingat KJ, Siegmund W. Prediction of metabolic activity from genotype: the gene-dose effect of N-acetyltransferase. *Ther Drug Monit.* 2001;23:9-14.
- (91) Moll JM. Compliance with NSAID Therapy. in *Therapeutic applications of NSAIDs.* 1992;41:54ff .
- (92) Montemerani M, Venturi C, Bracco S, Coviello G, Minari C, Fioravanti A et al. Involvement of atlanto-axial joint in rheumatoid arthritis: rare or frequent? *Clin Rheumatol.* 1994;13:459-63.
- (93) Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet.* 1999;353:1568-73.

- (94) Newhall-Perry K, Law NJ, Ramos B, Sterz M, Wong WK, Bulpitt KJ et al. Direct and indirect costs associated with the onset of seropositive rheumatoid arthritis. Western Consortium of Practicing Rheumatologists. *J Rheumatol*. 2000;27:1156-63.
- (95) Nicholas JJ, Gruen H, Weiner G, Crawshaw C, Taylor F. Splinting in rheumatoid arthritis: I. Factors affecting patient compliance. *Arch Phys Med Rehabil*. 1982;63:92-4.
- (96) O'Dell J. Conventional DMARD options for patients with a suboptimal response to methotrexate. *J Rheumatol Suppl*. 2001;62:21-6.
- (97) O'Dell JR, Haire C, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Maloley P et al. Efficacy of triple DMARD therapy in patients with RA with suboptimal response to methotrexate. *J Rheumatol Suppl*. 1996;44:72-4.
- (98) O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:15-9.
- (99) Ohashi PS, Oehen S, Aichele P, Pircher H, Odermatt B, Herrera P et al. Induction of diabetes is influenced by the infectious virus and local expression of MHC class I and tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol*. 1993;150:5185-94.
- (100) Oparil S, Calhoun DA. Managing the patient with hard-to-control hypertension. *Am Fam Physician*. 1998;57:1007-14, 1019-20.
- (101) Patil NS, Pashine A, Belmares MP, Liu W, Kaneshiro B, Rabinowitz J et al. Rheumatoid Arthritis (RA)-Associated HLA-DR Alleles Form Less Stable Complexes with Class II-Associated Invariant Chain Peptide Than Non-RA-Associated HLA-DR Alleles. *J Immunol*. 2001;167:7157-68.
- (102) Peliskova Z, Vacha J, Trnavsky K. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 1985;44:263-6.
- (103) Phillips PE. Virologic studies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1975;6:353-60.
- (104) Pinals RS. Sulfasalazine in the rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;17:246-59.
- (105) Pinals RS, Kaplan SB, Lawson JG, Hepburn B. Sulfasalazine in rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1427-34.
- (106) Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med*. 1999;131:768-74.
- (107) Prantera C, Scribano ML. Current treatment for prevention of relapse and recurrence in Crohn's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31:515-8.
- (108) Press J, Berkovitch M, Laxer R, Giesbrecht E, Verjee Z, Silverman E et al. Evaluation of therapeutic drug monitoring of methotrexate in saliva of children with rheumatic diseases. *Ther Drug Monit*. 1995;17:247-50.

- (109) Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. de Gruyter Verlag, Berlin, 258. Auflage, Version 2. 98.
- (110) Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, Hieke K. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:305-20.
- (111) Pullar T, Capell HA. Variables affecting efficacy and toxicity of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. A review. *Drugs.* 1986;32 Suppl 1:54-7.
- (112) Pullar T, Hunter JA, Capell HA. Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;290:1535-8.
- (113) Pullar T, Hunter JA, Capell HA. Effect of acetylator phenotype on efficacy and toxicity of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:831-7.
- (114) Pullar T, Peaker S, Martin MF, Bird HA, Feely MP. The use of a pharmacological indicator to investigate compliance in patients with a poor response to antirheumatic therapy. *Br J Rheumatol.* 1988;27:381-4.
- (115) Rahav G, Zylber-Katz E, Rachmilewitz D, Levy M. Relationship between the acetylator phenotype, plasma sulfapyridine levels and adverse effects during treatment with salicylazosulfapyridine in patients with chronic bowel diseases. *Isr J Med Sci.* 1990;26:31-4.
- (116) Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 1995;50:137-56.
- (117) Rogind H, Bibow-Nielsen B, Jensen B, Moller HC, Frimodt-Moller H, Bliddal H. The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knees. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79:1421-7.
- (118) Rojkovich B, Genti G, Borbas E, Balint G, Gomor B. [Acetylator phenotype in spondylarthritis ankylopoietica]. *Orv Hetil.* 1989;130:2639-41.
- (119) Saal JG, Krimmel M, Steidle M, Gerneth F, Wagner S, Fritz P et al. Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1485-96.
- (120) Sabbagh N, Delaporte E, Marez D, Lo-Guidice JM, Piette F, Broly F. NAT2 genotyping and efficacy of sulfasalazine in patients with chronic discoid lupus erythematosus. *Pharmacogenetics.* 1997;7:131-5.
- (121) Schroder H, Campbell DE. Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1972;13:539-51.
- (122) Siam AR, Hammoudeh M. Sulfasalazine induced systemic lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:207.
- (123) Sieper J, Gotzen R. *Manual Rheumatologie (2. Aufl.)*, Kohlhammer Verlag, Stuttgart . 1996.
- (124) Sinclair RJG, Duthie JJR. Salazopyrin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1949;8:226-31.

- (125) Situnayake RD, Grindulis KA, McConkey B. Long-term treatment of rheumatoid arthritis with sulphasalazine, gold, or penicillamine: a comparison using life-table methods. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:177-83.
- (126) Smedegard G, Bjork J. Sulphasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34 Suppl 2:7-15.
- (127) Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet.* 1999;353:259-66.
- (128) Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:2116-24.
- (129) Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM, Bruyn GA, Speerstra F, Barendsen BC et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1157-63.
- (130) Stucki G, Stucki S, Sangha O. [Patient-centered evaluation of illness outcome in musculoskeletal diseases: adaptation and revision of outcome instruments]. *Z Rheumatol.* 1997;56:266-75.
- (131) Sung J, Russell RI, Nyeomans, Chan FK, Chen S, Fock K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug toxicity in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15 Suppl:G58-68.
- (132) Svartz N. Salazopyridin, a new sulphanilamide preparation. *Acta Med Scand.* 1942;60:577-98.
- (133) Taal E, Rasker JJ, Seydel ER, Wiegman O. Health status, adherence with health recommendations, self-efficacy and social support in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns.* 1993;20:63-76.
- (134) Taffet SL, Das KM. Desensitization of patients with inflammatory bowel disease to sulfasalazine. *Am J Med.* 1982;73:520-4.
- (135) Taggart AJ, McDermott B, Delargy M, Elborn S, Forbes J, Roberts SD et al. The pharmacokinetics of sulphasalazine in young and elderly patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;64:29-36.
- (136) Taggart AJ, McDermott BJ, Roberts SD. The effect of age and acetylator phenotype on the pharmacokinetics of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet.* 1992;23:311-20.
- (137) Taggart AJ, Neumann VC, Hill J, Astbury C, Le Gallez P, Dixon JS. 5-Aminosalicylic acid or sulphapyridine. Which is the active moiety of sulphasalazine in rheumatoid arthritis? *Drugs.* 1986;32 Suppl 1:27-34.

- (138) Toussirot E, Wendling D, Tiberghien P, Luka J, Roudier J. Decreased T cell precursor frequencies to Epstein-Barr virus glycoprotein gp110 in peripheral blood correlate with disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:533-38.
- (139) van de Putte LB, van Riel PL. Rheumatoid arthritis--changing theories and treatment modalities. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1995;266:10-3.
- (140) van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:538-41.
- (141) van Hees PA, van Elferen LW, van Rossum JM, van Tongeren JH. Hemolysis during salicylazosulfapyridine therapy. *Am J Gastroenterol.* 1978;70:501-5.
- (142) van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Long-term usage and side-effect profile of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34 Suppl 2:40-2.
- (143) Verhoeven AC, Bibo JC, Boers M, Engel GL, van der Linden S. Cost-effectiveness and cost-utility of combination therapy in early rheumatoid arthritis: randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone. COBRA Trial Group. *Combinatietherapie Bij Reumatoide Artritis.* *Br J Rheumatol.* 1998;37:1102-9.
- (144) Viller F, Guillemin F, Briancon S, Moum T, Suurmeijer T, van den Heuvel W. Compliance to drug treatment of patients with rheumatoid arthritis: a 3 year longitudinal study. *J Rheumatol.* 1999;26:2114-22.
- (145) Volmer T, Kielhorn A. Kosten der Non-Compliance. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement.* 1999;4:55-61.
- (146) Wadelius M, Stjernberg E, Wiholm BE, Rane A. Polymorphisms of NAT2 in relation to sulphasalazine-induced agranulocytosis. *Pharmacogenetics.* 2000;10:35-41.
- (147) Wahl C, Liptay S, Adler G, Schmid RM. Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. *J Clin Invest.* 1998;101:1163-74.
- (148) Walker EM, Carty JE. Sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus in a patient with erosive arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994;33:175-6.
- (149) Watkinson G. Sulphasalazine: a review of 40 years' experience. *Drugs.* 1986;32 Suppl 1:1-11.
- (150) Wijnands MJ, Van 't Hof MA, Van De Putte LB, Van Riel PL. Rheumatoid arthritis: a risk factor for sulphasalazine toxicity? A meta- analysis. *Br J Rheumatol.* 1993;32:313-8.
- (151) Wilkieson CA, Madhok R, Hunter JA, Capell HA. Toleration, side-effects and efficacy of sulphasalazine in rheumatoid arthritis patients of different ages. *Q J Med.* 1993;86:501-5.
- (152) Williams GH, Wood PH. Common-sense beliefs about illness: a mediating role for the doctor. *Lancet.* 1986;2:1435-7.

- (153) Williams HJ, Ward JR, Dahl SL, Clegg DO, Willkens RF, Oglesby T et al. A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:702-13.
- (154) Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1995;9:619-32.
- (155) Wordsworth, P. and Pile, K. Rheumatoid Arthritis and Spondylarthropathy: Etiology. In: Klippel JH, Dieppe PA, (eds.), *Rheumatology*. St. Louis (MO): Mosby Year-Book , Kap.3.8. 94.
- (156) Zhao B, Seow A, Lee EJ, Lee HP. Correlation between acetylation phenotype and genotype in Chinese women. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56:689-92.
- (157) Zink A, Listing J. Rheumatologische Kerndokumentation in den BMG-geförderten Rheumazentren 1996 und 1997. Epi-Report No 9. 1999.

8 Anhang

Korrelations-Tabelle

Korrelationen

Spearman-Rho	Ausbildung	Alter	Compliance	Zahl der unabhängig vorhandenen Erkrankungen	Z-Score	N-Score	I-Score	Leidensdruck	Wirkung von SASP
Korrelationskoeffizient	1,000	,199*	-,198*	,159	,131	,160	,021	,303**	-,244**
Sig. (1-seitig)	,	,021	,026	,052	,092	,126	,419	,001	,010
N	106	106	96	106	104	53	98	98	91
Korrelationskoeffizient	,199*	1,000	-,095	,185*	-,184*	,136	,066	,116	,128
Sig. (1-seitig)	,021	,	,167	,023	,025	,150	,246	,115	,103
N	106	117	105	117	115	60	109	109	100
Korrelationskoeffizient	-,198*	-,095	1,000	-,101	,132	,183	,073	-,085	-,051
Sig. (1-seitig)	,026	,167	,	,154	,090	,089	,236	,200	,313
N	96	105	105	105	105	56	100	100	92
Korrelationskoeffizient	,159	,185*	-,101	1,000	,060	,104	,035	,320**	-,115
Sig. (1-seitig)	,052	,023	,154	,	,264	,215	,360	,000	,127
N	106	117	105	117	115	60	109	109	100
Korrelationskoeffizient	,131	-,184*	,132	,060	1,000	,062	-,062	,111	-,333**
Sig. (1-seitig)	,092	,025	,090	,264	,	,319	,262	,126	,000
N	104	115	105	115	115	60	109	109	99
Korrelationskoeffizient	,160	,136	,183	,104	,062	1,000	,082	,434**	-,240*
Sig. (1-seitig)	,126	,150	,089	,215	,319	,	,272	,000	,042
N	53	60	56	60	60	60	57	58	53
Korrelationskoeffizient	,021	,066	,073	,035	-,062	,082	1,000	,190*	-,151
Sig. (1-seitig)	,419	,246	,236	,360	,262	,272	,	,027	,072
N	98	109	100	109	109	57	109	104	95
Korrelationskoeffizient	,303**	,116	-,085	,320**	,111	,434**	,190*	1,000	-,393**
Sig. (1-seitig)	,001	,115	,200	,000	,126	,000	,027	,	,000
N	98	109	100	109	109	58	104	109	94
Korrelationskoeffizient	-,244**	,128	-,051	-,115	-,333**	-,240*	-,151	-,393**	1,000
Sig. (1-seitig)	,010	,103	,313	,127	,000	,042	,072	,000	,
N	91	100	92	100	99	53	95	94	100

*. Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (1-seitig).

**. Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (1-seitig).

Korrelationstabelle: Bivariater Zusammenhang zwischen den gemessenen Parametern und den berechneten Scores.

Befragung zur Verträglichkeit von Azulfidine (Sulphasalazin)

Bitte ausfüllen oder Zutreffendes ankreuzen ✓

Lfn. Nr.: _____

1. Allgemeine Angaben:

In welchem Jahr sind Sie geboren? 19_____ Geschlecht: männlich weiblich

Wie leben Sie? allein mit Partner mit Kindern mit anderen Personen

Was sind Sie von Beruf? _____

Jetzige Tätigkeit? _____ Berentet Arbeitslos

2. Tabletteneinnahme

Ich nehme Azulfidine (Sulphasalazin) noch ein: ja nein

Wann war die erste Einnahme? _____ / _____ (Monat/Jahr),

Wann war die letzte Einnahme (wenn das Medikament abgesetzt wurde) _____ / _____ (Monat/Jahr)

Wieviele Tabletten Azulfidine nehmen/nahmen Sie täglich ein? (1 Tabl. = 500mg)

morgens () mittags () abends ()

Wenn Sie Azulfidine nicht mehr nehmen, was war der Grund der Beendigung?

Besserung Unwirksamkeit Nebenwirkungen (NW) sonstiges

und zwar: _____

Wenn Sie Azulfidine nicht mehr nehmen, von wem wurde das Medikament abgesetzt?

Rheumatologe Hausarzt selbst nicht mehr genommen Andere wer? _____

3. Begleiterkrankungen

Welche Medikamente nehmen Sie zusätzlich zu Azulfidine ein (Auch Rheumamedikamente)?

keine ja, ich nehme noch: _____

Haben Sie außer Rheuma noch sonstige Erkrankungen? nein

ja, und zwar: _____

4. Zufriedenheit mit der Behandlung

Haben Sie Schwierigkeiten Ihren betreuenden Arzt zu verstehen?

(z.B. schlechtes Hörvermögen, Sprachschwierigkeiten, Fachsprache)

nein manchmal oft ja, generell

Sind Sie mit Ihrer Behandlung zufrieden? nein geht so ja ja, sehr

Wie lange schätzen Sie Ihre durchschnittliche Wartezeit in der Klinik und Praxis ein?

Klinik: _____ Std Praxis: _____ Std

Ist die Wartezeit für Sie: in Ordnung geht so lästig nicht akzeptabel

Sind Sie mit Ihren Ärzten zufrieden? ja, sehr ja geht so nein

5. Begleiterscheinungen

Haben Sie während der Therapie mit Azulfidine Begleiterscheinungen bemerkt?

nein ja, und zwar _____

Hautausschlag/Jucken Übelkeit/Erbrechen Magen/Bauchschmerzen Appetitlosigkeit

Kopfschmerzen Schwächegefühl Müdigkeit Schwindel Fieber

Depressionen Andere , und zwar _____

Hat Ihr Arzt während der Therapie Begleiterscheinungen festgestellt? nein ja

wo? im Blut Nieren/Urin Leberwerte Lunge Zeugungsfähigkeit

Sonstige , und zwar _____

Wenn Begleiterscheinungen auftraten, wie lange war das Auftreten ?

weiß nicht nur anfangs i.d. ersten 3 Mon. im ersten Jahr. länger als ein Jahr

Wie schwer schätzen Sie die von Ihnen erwähnten Begleiterscheinungen ein?

gut tolerabel geht so belasten mich sehr nicht auszuhalten

6. Tabletteneinnahme

Haben/Hatten Sie Schwierigkeiten die Tabletten einzunehmen? (Öffnen der Packung, Schlucken, etc.)

nein ja , und zwar _____

Ich sehe schlecht, darum finde ich die Medikamente oft nicht

Schreibt Ihnen Ihr Arzt auf, was Sie zur Behandlung tun müssen:

ja, schreibt alles auf schreibt es mir überwiegend auf schreibt nur das Wichtige auf

ist durch das Gespräch mit meinem Arzt ausreichend klar ich habe ein Formblatt mit Hinweisen

ich habe einen Rheuma-Paß

Haben Sie die verordneten Medikamente aus irgendeinem Grund schon einmal selbst reduziert oder weggelassen? (z. B. wegen schwerer Nebenwirkungen)

nein, nie in Ausnahmefällen selten ja, wenn nötig

Vergessen Sie hin und wieder die Medikamenteneinnahme?

nein, nie sehr selten hin und wieder (ca 1-2/Woche) häufig

7. Erfolg der Therapie

Wie sehr leiden Sie unter Ihrer rheumatischen Erkrankung? (Bitte ein x zwischen 0 und 10)

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

Wie empfinden Sie die Wirkung von Azulfidine bei Ihrer Erkrankung:

keine 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 wirkt sehr gut

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. med. Manfred Schattenkirchner, dem Leiter der Rheuma-Einheit, der die Durchführung dieser Arbeit in seiner Abteilung ermöglichte.

Professor Dr. med. Klaus Krüger danke ich für die Überlassung des Themas und die vielfältige kompetente Unterstützung bei der Realisierung dieser Arbeit.

Für die Hilfe beim Korrekturlesen und für die vielen Anregungen, möchte ich mich ganz besonders bei Professor Dr. med. Stefan Schewe, Dr. med. Carsten Böger, Dr. rer. nat. Stefan Götz, Dr. med. Bertram Scheller, Dipl. Biol. Armin Koroknay und Regine Karcher-Reiners bedanken.

Für die statistische Beratung bedanke ich mich bei Dr. Hans-Joachim Eißner vom Institut für Medizinische Informationsbearbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU.

Lebenslauf

NAME

Herbert Plischke

ZUR PERSON

Geboren in Haag/Obb. am 26.04.1961,
ledig, Staatsangehörigkeit: Deutsch

SCHULISCHE AUSBILDUNG

Sept. 1967

Volksschule Ramsau/Obb.

Aug. 1976

Qualifizierender Abschluss an der Hauptschule
Wasserburg

Sept. 1976 - Jan. 1980

Berufsschule Rosenheim

Feb. 1980 - Juli 1981

Berufsaufbauschule Wasserburg
Abschluss Mittlere Reife

Sept. 1981 - Aug. 1983

BOS/FOS Altötting/Obb
Abschluss Fachhochschulreife

STUDIUM:

Okt. 1983

Studium der Elektrotechnik
(Regelungs-, Steuerungs-, Prozessrechen-technik)
an der Fachhochschule München

Mai 1989

Abschluss des Studiums Elektrotechnik mit
der Abgabe der Diplomarbeit
Akademischer Grad: Dipl.-Ing. (FH) Elektrotechnik

Nov. 1993

Studium der Humanmedizin an der LMU München

Aug. 1995

Ärztliche Vorprüfung Humanmedizin LMU München

Aug. 1996

1. Staatsexamen Humanmedizin LMU München

Aug. 1998

2. Staatsexamen Humanmedizin LMU München

Feb. 1999

Praktisches Jahr an der LMU München

April 2000

3. Staatsexamen an der LMU München

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Sept. 1976 - Jan. 1980

Lehre als Elektroinstallateur, Firma Stümpfl/Edling

Mai 1989 - Nov. 1990

Zivildienst an der Augenklinik der LMU München

Juni 1991 - Sept. 1991

Ingenieur im Behandlungsbereich HF-Hyperthermie,
Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern der
LMU, Leiter: Prof. Dr. med. R. Issels

Okt.1991 - Feb.1992

Mela GmbH Elektromedizin, Entwicklungsingenieur

Feb.1992 - Okt.1993

Mela GmbH Elektromedizin, Projektmanager
Mikrowellen-, Ultraschallgeräte, Bauartzulassungen
Defibrillatoren, CE Zertifizierung

Mai 2000 bis Aug. 2000

Arzt im Praktikum, Rheuma-Einheit der LMU,
Klinikum Innenstadt

Aug. 2000 bis Mai 2001

Arzt im Praktikum, Institut für Anaesthesiologie,
Klinikum Innenstadt

Juni 2001 bis Nov. 2001

Arzt im Praktikum, Institut für Med. Psychologie

seit Dez. 2001

Wiss. Assistent am Institut für Med. Psychologie