

Z Rheumatol 2008 · 67:503–510  
 DOI 10.1007/s00393-008-0316-3  
 Online publiziert: 20. August 2008  
 © Springer Medizin Verlag 2008

**Redaktion**

W.L. Gross, Lübeck/Bad Bramstedt  
 F. Moosig, Bad Bramstedt

W. Ebner<sup>1</sup> · T. Palotai<sup>2</sup> · C. Codreanu<sup>3</sup> · P. Géher<sup>4</sup> · A. Pahor<sup>5</sup> · K. Pavelka<sup>6</sup> · J. Smolen<sup>1</sup> · J. Szechiński<sup>7</sup> · M. Žlínay<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Medical Department II, Rheumatology, Hietzing Hospital, Wien

<sup>2</sup> Global Medical Affairs, Wyeth Pharmaceuticals, Wien

<sup>3</sup> Center of Rheumatology, Bukarest

<sup>4</sup> Budapesti Irgalmasrendi Kórház, Budapest

<sup>5</sup> Splošna Bolnišnica Maribor

<sup>6</sup> Revmatologický ústav, Prag

<sup>7</sup> Zakład Reumatologii Akademii Medycznej, Wrocław

<sup>8</sup> National Institute of Rheumatology, Piestany

# Ankylosierende Spondylitis in Mittel- und Osteuropa

## Querschnittsstudie zu Behandlungsmustern, Krankheitsaktivität und Lebensqualität

Die ankylosierende Spondylitis (AS) ist eine chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung, die sich durch Rückenschmerzen infolge Sakroiliitis und Spondylitis und die Bildung von Syndesmophyten kennzeichnet, in Spätstadien zu spinaler Ankylose führt und vielfach mit peripherer Arthritis und Entesitis einhergeht [1, 2]. Die Krankheit kann einen leichten bis schweren Verlauf nehmen, zu funktionellen und psychologischen Beeinträchtigungen führen und die Lebensqualität des Patienten erheblich mindern [3, 4]. Die Prävalenz wird je nach Population auf zwischen 0,1 und 2% geschätzt, in Mitteleuropa sind etwa 0,9% der Bevölkerung betroffen [3]. Aufgrund ihres schleichenden Verlaufs wird die AS selten frühzeitig diagnostiziert. Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung können 4–9 Jahre vergehen [5, 6]. Von der Krankheit betroffen sind vor allem junge Menschen, die bei Auftreten der ersten Symptome ein mittleres Alter von etwa 26 Jahren aufweisen [3]. AS ist bei Männern etwa 2-mal häufiger als bei Frauen [1, 6].

Bis vor kurzem waren die therapeutischen Möglichkeiten bei AS auf die Gabe nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR)

beschränkt, die durch Heilgymnastik und andere Formen der Physiotherapie ergänzt wird. Diese Behandlungsmodalitäten sind auch heute noch die Eckpfeiler der AS-Behandlung. Krankheitsmodifizierende Antirheumatika („disease-modifying antirheumatic drugs“, DMARD) wie etwa Methotrexat haben sich in der Behandlung axialer Verlaufsformen als nicht oder kaum wirksam erwiesen, und Sulfasalazin wird ausschließlich für Patienten mit zusätzlicher peripherer Arthritis bzw. enteritischer Beteiligung empfohlen [7, 8].

### Die Einführung von TNF- $\alpha$ -Hemmern hat die Behandlung der AS grundlegend verändert

Die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit der Biologika in der symptomatischen Behandlung der AS ist durch zahlreiche Studien überzeugend belegt [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Die nachgewiesene Wirksamkeit der Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Therapie basiert auf der Rolle, die TNF- $\alpha$  in der Pathogenese der AS zukommt und die durch hohe TNF- $\alpha$ -Werte in entzündeten Iliosakralgelenken von Patienten mit AS belegt wurde [1, 20].

Die internationale Arbeitsgruppe „Assessment in Ankylosing Spondylitis“ (ASAS) und die „European League Against Rheumatism“ (EULAR) haben vor kurzem evidenzbasierte Empfehlungen für den Einsatz der Anti-TNF-Therapie bei AS erarbeitet [8, 21]. Danach sollten Anti-TNF-Medikamente insbesondere in der Behandlung von Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz adäquaten Therapieversuchs mit

#### Abkürzungen

AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Arbeitsgruppe „Assessment in Ankylosing Spondylitis“
ASQoL	„Ankylosing Spondylitis Quality of Life“ Questionnaire (Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis)
BASDAI	„Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index“
BASFI	„Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index“
DMARD	„Disease-modifying antirheumatic drug“ (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
SD	Standardabweichung

mindestens 2 NSAR in optimaler Dosierung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten auf der 10-teiligen BASDAI („Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index“)-Skala einen Wert von mindestens 4 aufweisen. Zusätzlich sollte die Entscheidung für eine Anti-TNF-Therapie dem Spezialisten, in der Regel also einem Rheumatologen mit Erfahrung auf dem Gebiet der inflammatorischen Rückenschmerzen und im Einsatz von Biologika, vorbehalten bleiben [8, 21].

Im Jahr 2006 wurde die erste Überarbeitung der ASAS-Empfehlungen veröffentlicht [22], die die gute Akzeptanz der ursprünglichen Konsenserklärung belegt [8, 21]. Für den deutschsprachigen Raum führten Braun et al. [23] eine Evaluierung der ASAS-Kriterien durch und zeigten anhand eines Mittelwerts von 9,13 Punkten auf einer 10-teiligen Bewertungsskala den weitgehenden Konsens zwischen den deutschsprachigen Experten und den internationalen Empfehlungen.

Wir führten in 7 mittel- und osteuropäischen Ländern eine Erhebung zum demographischen und klinischen Profil von AS-Patienten, zu Aktivität und Schweregrad der Erkrankung sowie zu den von praktizierenden Rheumatologen derzeit eingesetzten Therapiestrategien durch. Darüber hinaus erhoben wir den Anteil und das Profil jener AS-Patienten, die gegenwärtig mit anderen Medikamenten behandelt werden, aber nach Auffassung ihrer Rheumatologen für eine Anti-TNF-Therapie infrage kommen. Schließlich untersuchten wir, inwieweit diese Entscheidungen mit den ASAS-Empfehlungen im Einklang standen.

## Methoden

Zur Erhebung der Patientendaten wurde im 2. Halbjahr 2006 eine Querschnittsumfrage in Österreich, der Tschechischen Republik, Ungarn, Polen, Rumänien, der Slowakei und Slowenien durchgeführt. Die zur Teilnahme an der Umfrage ausgewählten Rheumatologen gelten als Experten in der Behandlung der AS. Die Daten wurden mittels eines Fragebogens erhoben, der anlässlich des Arztbesuchs sowohl vom Arzt als auch vom Patienten sowie anhand von Daten aus der Pa-

tientenakte ausgefüllt wurde. Jeder Rheumatologe sollte 3–5 AS-Patienten, die bislang noch keiner Anti-TNF-Therapie unterzogen worden waren, in die Studie einbringen. Die Fallzahl von 200 Rheumatologen bzw. 600–1000 Patienten wurde so gewählt, dass die Erhebung sowohl national als auch international repräsentative Ergebnisse erbrachte.

## Einschlusskriterien

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten zum Zeitpunkt des Arztbesuchs mindestens 18 Jahre alt sein und an entzündlichen Rückenschmerzen leiden, die durch mindestens 4 der folgenden 5 Kriterien gekennzeichnet waren:

- erstes Auftreten vor dem 45. Lebensjahr,
- schleichender Beginn,
- Linderung bei Bewegung, nicht aber im Ruhezustand,
- Morgensteifigkeit,
- Dauer mehr als 3 Monate.

Zudem musste radiologisch eine Sakroiliitis von mindestens Grad 1 vorliegen. AS-Patienten, die schon zuvor mit einem Anti-TNF-Medikament behandelt worden waren, wurden nicht eingeschlossen.

## Ergebnisvariablen

Zur Beschreibung des demographischen und klinischen Profils der Patienten wurden folgende Daten erhoben:

- Geschlecht,
- Alter,
- Alter bei Arztbesuch,
- Alter bei Einsetzen der ersten Symptome,
- Zeit bis zur Diagnose,
- Vorliegen von früheren oder bestehenden Begleiterkrankungen,
- frühere oder bestehende Enthesiopathien,
- HLA-B27-Status,
- Familiengeschichte,
- frühere Krankenhausaufenthalte oder Operationen wegen AS.

Aktivität und Schweregrad der Erkrankung wurden anhand folgender Kriterien beurteilt:

Hier steht eine Anzeige  
This is an advertisement

Z Rheumatol 2008 · 67:503–510 DOI 10.1007/s00393-008-0316-3  
© Springer Medizin Verlag 2008

W. Ebner · T. Palotai · C. Codreanu · P. Géher · A. Pahor · K. Pavelka · J. Smolen · J. Szechiński · M. Žlínay

### Ankylosierende Spondylitis in Mittel- und Osteuropa. Querschnittsstudie zu Behandlungsmustern, Krankheitsaktivität und Lebensqualität

#### Zusammenfassung

**Ziele.** Analyse des Patientenprofils, der Krankheitsaktivität und vorheriger bzw. aktueller Erkrankungen bei ankylosierender Spondylitis (AS) sowie Erhebung des Anteils und des Profils von Patienten, die mit konventioneller Medikation behandelt werden, aber nach Ansicht ihres behandelnden Rheumatologen für eine Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Therapie infrage kommen.

**Methoden.** An der Studie nahmen Rheumatologen aus 7 mittel- und osteuropäischen Ländern teil, die als Experten in der Behandlung von Patienten mit AS galten. Pro Rheumatologe sollten 3–5 Patienten, die noch nie zuvor eine Anti-TNF-Therapie erhalten hatten, in die Studie aufgenommen werden. Anschließend entschieden die Rheumatologen, ob ihre Patienten für eine Anti-TNF-Therapie infrage kommen.

**Ergebnisse.** Insgesamt wurden 1506 Patienten ausgewertet. 61% der Patienten mit AS, die bis zum Zeitpunkt der Erhebung noch keine Anti-TNF-Therapie erhalten hatten, eigneten sich dem klinischen Urteil ihrer Rheumatologen entsprechend für diese Therapie („Kandidaten“). Der Anteil der Kandidaten lag zwischen 40% in der Slowakei und 84% in Rumänien. Insgesamt wiesen Kandidaten eine höhere Krankheitsaktivität, eine stärkere funktionelle Beeinträchtigung sowie eine stärker verminderte Lebensqualität auf. Nur 38% der Kandidaten erfüllten die Kriterien der „Assessment in Ankylosing Spondylitis“ (ASAS)-Empfehlungen hinsichtlich eines „Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index“ (BASDAI) von mindestens 4 und dem früheren Einsatz von mindestens 2 nicht-steroidalen Antirheumatika; dieser Anteil lag zwischen 18% in Polen und 57% in Ungarn.

**Schlussfolgerung.** Mehr als die Hälfte der gegenwärtig mit anderen Medikamenten behandelten AS-Patienten könnten sich für eine Anti-TNF-Therapie eignen. Für die behandelnden Rheumatologen war die Krankheitsaktivität ein für die Verschreibung einer Anti-TNF-Therapie ausschlaggebender Faktor. Allerdings stimmte ihre Entscheidung nicht immer zur Gänze mit den ASAS-Empfehlungen überein. Dies unterstreicht die Wichtigkeit eines anhaltenden Dialogs innerhalb der Ärzteschaft, um das Bewusstsein für die ASAS-Empfehlungen weiter zu steigern.

#### Schlüsselwörter

Ankylosierende Spondylitis · Anti-TNF-Therapie · Querschnittserhebung · ASAS-Empfehlungen

### Ankylosing spondylitis in Central and Eastern Europe. Cross-sectional study on treatment modalities, disease activity and quality of life

#### Abstract

**Objectives.** To obtain information on the profile of patients with ankylosing spondylitis (AS), disease activity, previous and current treatments, and the proportion and profile of patients treated with conventional medications but considered eligible for anti-tumour necrosis factor (TNF) therapy.

**Methods.** Participants were rheumatologists from seven Central and Eastern European countries who were considered experts in the treatment of AS and were to include 3–5 patients who had never received anti-TNF therapy. Rheumatologists were asked to decide whether they considered their patients candidates for anti-TNF therapy.

**Results.** A total of 1506 patients were analysed. Overall, 61% of AS patients who had

never received anti-TNF therapy until the time of the survey were considered candidates for anti-TNF therapy based on the clinical judgement of their rheumatologists. This proportion ranged from 40% in Slovakia to 84% in Romania. Candidates had higher levels of disease activity and functional impairment, and they were more likely to report a lower quality of life. Only 38% of candidates fulfilled the Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) recommendations with respect to a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) of at least 4 combined with previous use of at least two non-steroidal anti-inflammatory drugs, ranging from 18% in Poland to 57% in Hungary.

**Conclusion.** More than half of AS patients currently treated with other medications may be eligible for anti-TNF therapy. Also, rheumatologists regarded disease activity as the determining factor for starting anti-TNF drugs, but their decision did not always fully comply with the ASAS recommendations, confirming the need for continued exchange among the medical community to increase awareness of the ASAS recommendations.

#### Keywords

Ankylosing spondylitis · Anti-TNF therapy · Cross-sectional survey · ASAS recommendations

**Tab. 1** Demographie und Krankheitsverlauf der AS-Patienten nach Land

Land	[n]	Geschlecht (männlich)	Alter zum Zeitpunkt des Arztbesuchs	Alter bei Auftreten der ersten Symptome	Zeitraum zwischen Auftreten der ersten Symptome und Diagnosestellung	Krankheitsdauer seit Diagnose
		[%]	[Jahre] <sup>a</sup>	[Jahre] <sup>a</sup>	[Jahre] <sup>b</sup>	[Jahre] <sup>b</sup>
Österreich	132	67	48 (12)	29 (9)	5 (0;33)	11 (0;43)
Tschechische Republik	209	72	41 (12)	25 (7)	4 (0;34)	8 (0;40)
Ungarn	150	77	48 (12)	29 (10)	5 (0;37)	10 (0;47)
Polen	368	79	45 (13)	27 (8)	4 (0;46)	9 (0;46)
Rumänien	397	79	40 (11)	28 (9)	2 (0;32)	6 (0;45)
Slowakei	188	84	45 (13)	25 (7)	4 (0;40)	11 (0;47)
Slowenien	62	63	50 (12)	29 (10)	5 (0;37)	12 (0;36)
<b>GESAMT</b>	<b>1506</b>	<b>77</b>	<b>44 (13)</b>	<b>27 (9)</b>	<b>4 (0;46)</b>	<b>8 (0;47)</b>

<sup>a</sup> Werte als Mittelwert ausgedrückt (SD). <sup>b</sup> Werte als Median ausgedrückt (Spanne).

**Tab. 2** Krankheitsaktivität, Grad der funktionellen Einschränkung und Lebensqualität der AS-Patienten nach Land

Land	[n]	BASDAI Mittelwert (SD)	BASFI Mittelwert (SD)	ASQoL Mittelwert (SD)
Österreich	132	3,6 (2,4)	3,9 (2,3)	8,3 (4,8)
Tschechische Republik	209	4,3 (2,7)	4,6 (2,2)	9,4 (4,8)
Ungarn	150	4,7 (2,9)	5,9 (2,5)	10,9 (4,8)
Polen	368	4,2 (2,5)	5,3 (2,4)	9,8 (5,0)
Rumänien	397	4,0 (2,4)	5,5 (2,4)	10,9 (4,8)
Slowakei	188	3,9 (2,7)	4,5 (2,4)	8,4 (5,2)
Slowenien	62	3,9 (2,6)	5,5 (2,3)	11,1 (5,3)
<b>GESAMT</b>	<b>1506</b>	<b>4,1 (2,6)</b>	<b>5,1 (2,4)</b>	<b>9,9 (5,5)</b>

- Vorliegen einer akuten Enthesiopathie,
- akute Hüftbeteiligung,
- Ergebnis des modifizierten Schober-Tests,
- Brustexpansion,
- Hinterhaupt-Wand-Abstand,
- Erythrozytensenkungsrate (ESR),
- C-reaktives Protein (CRP).

Die radiologische Beurteilung erfolgte anhand des Stadiums und der Lokalisation der Sakroiliitis. Ferner wurden die Patienten gebeten, folgende 3 Selbstbeurteilungsfragebögen auszufüllen:

- „Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index“ (BASDAI) mit 6 Fragen,
- „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI) mit 10 Fragen sowie
- „Ankylosing Spondylitis Quality of Life“ (ASQoL)-Fragebogen mit 18 Fragen.

Ein BASDAI-Wert von 0 steht für keine, ein Wert von 10 für sehr schwere Symptomatik. Ein BASFI-Wert von 0 gibt an, dass der Patient keine Schwierigkeiten bei der Ausführung bestimmter körperlicher Aktivitäten hat, während eine Punktezahl von 10 bedeutet, dass die Ausführung dieser körperlichen Aktivitäten nicht möglich ist. Der ASQoL-Fragebogen reicht von 0 bis 18, wobei eine höhere Punktezahl für eine schlechtere Lebensqualität steht.

Darüber hinaus wurden frühere und aktuelle medikamentöse und nichtmedikamentöse Behandlungen über den Zeitraum des gesamten Krankheitsverlaufs hinweg – also etwa eine Behandlung mit NSAR, DMARD oder Kortikosteroiden sowie Kurbehandlungen, Physiotherapie und Heilgymnastik – dokumentiert. Schließlich wurden die Rheumatologen gebeten zu entscheiden, ob sie allein aufgrund ihrer klinischen Beurteilung der Auffassung waren, der jeweilige Patient

sei für eine Anti-TNF-Therapie geeignet. Wenn dies nicht der Fall war, wurden die Ärzte konkret danach gefragt, welche Gründe gegen eine Anti-TNF-Therapie sprachen.

## Datenanalyse

Alle Daten wurden deskriptiv ausgewertet. Für jede Variable wurde eine zusammenfassende Statistik mit Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum für kontinuierliche Variablen sowie mit Häufigkeit und Prozentanteilen für kategoriale Variablen erstellt. Die statistischen Tests und entsprechenden p-Werte sind deskriptiv und nicht als Hypothesentests zu verstehen.

Um die Eignung für eine Anti-TNF-Therapie auszuwerten, wurden die Patienten in folgende 2 Gruppen unterteilt:

- in „Kandidaten“, die nach Einschätzung der behandelnden Rheumatologen für eine Anti-TNF-Therapie infrage kommen, und
- in „Nicht-Kandidaten“, bei denen eine derartige Behandlung nicht in Betracht gezogen wird.

Welche Variablen für die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Anti-TNF-Therapie ausschlaggebend waren, wurde mittels Mann-Whitney-U-Tests oder Chi-Quadrat-Test erhoben.

## Ergebnisse

Insgesamt rekrutierten 281 Rheumatologen aus 7 Ländern 1626 Patienten mit AS.

**Tab. 3** Frühere oder aktuelle medikamentöse Therapien wegen AS

Vorbehandlungen	[n (%)] <sup>a</sup>
NSAR	1438 (95)
Phenylbutazon	137 (10)
Indomethazin	446 (31)
Andere NSAR	1340 (93)
COX-2-Hemmer	284 (20)
DMARD	1009 (67)
Sulfasalazin	924 (92)
Methotrexat	349 (35)
Leflunomid	42 (4)
Kortikosteroide	553 (37)
Oral	327 (59)
Lokal	226 (41)

<sup>a</sup> Summe der Prozentzahlen ergibt nicht 100%, weil Mehrfachnennungen möglich waren.

Davon konnten 120 Patienten aus unterschiedlichen Gründen wie etwa Nichterfüllung der Einschlusskriterien oder fehlende Datenangaben nicht in die Auswertung einbezogen werden, sodass schließlich 1506 Patienten ausgewertet wurden.

## Demographisches und klinisches Profil der Patienten

Die demographischen Merkmale der Patienten sowie Angaben zum Krankheitsverlauf sind in **Tab. 1** zusammengefasst. Fast 80% der 1506 Patienten waren männlich. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Arztbesuchs betrug 44 Jahre, das mittlere Alter bei Auftreten der ersten Symptome lag bei 27 Jahren. Die mediane Dauer zwischen Auftreten der ersten Symptome und Diagnosestellung betrug 4 Jahre. Die Daten stimmten in den einzelnen Ländern weitgehend überein.

Bei 692 (46%) der 1506 auswertbaren Patienten lagen frühere oder aktuelle Begleiterkrankungen vor, am häufigsten Uveitis (24%) und Gastroduodenalulcus (11%). Insgesamt litten 863 Patienten (57%) früher oder aktuell an Enthesiopathien. Bei 985 Patienten (65%) wurde der HLA-B27-Status ermittelt, der bei 89% dieser Patienten positiv war.

1270 Patienten (84%) hatten bereits Spezialambulanzen aufgesucht, etwa in den Bereichen orthopädische Chirurgie, Ophthalmologie oder Kardiologie. 1097 Patienten (73%) hatten mindestens einen stationären Krankenhausaufenthalt we-

**Tab. 4** Frühere oder aktuelle nichtmedikamentöse Therapien wegen AS

Land	[n]	Kurbehandlungen			Physikalische Therapie	Heilgymnastik
		[n (%)] <sup>a</sup>				
		0	1–4	>4		
Österreich	132	32 (24)	40 (30)	58 (44)	60 (45)	75 (57)
Tschechische Republik	209	82 (39)	50 (24)	40 (19)	155 (74)	110 (53)
Ungarn	150	14 (9)	49 (33)	78 (52)	97 (65)	96 (64)
Polen	368	47 (13)	269 (73)	51 (14)	243 (66)	249 (68)
Rumänien	397	11 (3)	260 (65)	124 (31)	242 (61)	285 (72)
Slowakei	188	24 (13)	88 (47)	76 (40)	146 (78)	159 (85)
Slowenien	62	4 (6)	24 (39)	32 (52)	32 (52)	44 (71)
GESAMT	1506	214 (14)	780 (52)	459 (30)	975 (65)	1018 (68)

<sup>a</sup> Summe der Prozentzahlen ergibt nicht 100%, weil Mehrfachnennungen möglich waren.

**Tab. 5** Alter, Krankheitsaktivität und funktionelle Einschränkung bei Kandidaten und Nicht-Kandidaten

	Kandidaten (n=913) <sup>a</sup>	Nicht-Kandidaten (n=587) <sup>a</sup>	p-Werte für den Unterschied zwischen Kandidaten und Nicht-Kandidaten
Alter (Jahre)	41,5 (11,3)	48,0 (13,4)	p<0,001
BASDAI	5,6 (1,9)	4,1 (2,1)	p<0,001
BASFI	5,6 (2,3)	4,3 (2,5)	p<0,001
ASQoL	11,3 (4,6)	7,7 (4,9)	p<0,001
Akute Enthesiopathien	429 (47%)	123 (21%)	p<0,001
Akute Hüftbeteiligung	612 (67%)	229 (39%)	p<0,001
Schober-Index	4,0 (4,9)	4,9 (9,7)	p=0,05
Brustexpansion (cm)	3,2 (2,8)	3,1 (2,6)	p=0,91
Hinterhaupt-Wand-Abstand (cm)	6,1 (7,0)	6,1 (7,0)	p=0,59
Erythrozytensenkungsrate (mm/h)	36,3 (22,8)	21,3 (16,5)	p<0,001
C-reaktives Protein (mg/l)	25,4 (38,2)	12,1 (14,1)	p<0,001

Werte für Enthesiopathie und Hüftbeteiligung sind als n (%) ausgedrückt, alle anderen Werte als Mittelwert (SD).

<sup>a</sup> Patientenzahl ergibt nicht 1506, weil bei 6 Patienten Datenangaben hinsichtlich ihrer Eignung für die Anti-TNF-Therapie fehlten.

gen AS hinter sich, 38 dieser Patienten (3%) gaben mehr als 20 Krankenhausaufenthalte an. 110 Patienten (7%) waren wegen AS operiert worden.

## Krankheitsaktivität und Schweregrad

Die Krankheitsaktivität, der Grad der funktionellen Einschränkung sowie die Lebensqualität der Studienteilnehmer sind in **Tab. 2** zusammengefasst. Der mittlere BASDAI lag bei 4,1, der mittlere BASFI bei 5,1 und der ASQoL-Mittelwert bei 9,9.

## Vorherige und aktuelle Behandlungen

Frühere und aktuelle Behandlungen sind in **Tab. 3 und 4** zusammengefasst. So waren 68 Patienten (5%) während des gesamten Verlaufs ihrer Erkrankung noch nie mit einem NSAR behandelt worden, 845 Patienten (56%) hatten ein, 363 Patienten (24%) hatten 2, 170 Patienten (11%) hatten 3 NSAR und 60 Patienten (4%) hatten 4 oder mehr NSAR erhalten. 1009 Patienten (67%) waren mit mindestens einem DMARD behandelt worden, wobei Sulfasalazin am häufigsten verabreicht worden war, gefolgt von Methotrexat und

**Tab. 6** Vergleich zwischen Kandidaten und Nicht-Kandidaten hinsichtlich BASDAI und früherer NSAR-Einnahme

	Kandidaten [n (%)]	Nicht-Kandidaten [n (%)]
<i>Österreich (n=130)</i>	70 (54)	60 (46)
BASDAI $\geq 4$	41 (59)	25 (42)
BASDAI $\geq 4$ + NSAR $\geq 2$	17 (24)	2 (3)
<i>Tschechische Republik (n=207)</i>	117 (57)	90 (43)
BASDAI $\geq 4$	91 (78)	37 (41)
BASDAI $\geq 4$ + NSAR $\geq 2$	38 (32)	16 (18)
<i>Ungarn (n=149)</i>	84 (56)	65 (44)
BASDAI $\geq 4$	73 (87)	45 (69)
BASDAI $\geq 4$ + NSAR $\geq 2$	48 (57)	13 (20)
<i>Polen (n=368)</i>	204 (55)	164 (45)
BASDAI $\geq 4$	165 (81)	66 (40)
BASDAI $\geq 4$ + NSAR $\geq 2$	37 (18)	20 (12)
<i>Rumänien (n=396)</i>	333 (84)	63 (16)
BASDAI $\geq 4$	287 (86)	34 (54)
BASDAI $\geq 4$ + NSAR $\geq 2$	167 (50)	20 (32)
<i>Slowakei (n=188)</i>	75 (40)	113 (60)
BASDAI $\geq 4$	54 (72)	45 (40)
BASDAI $\geq 4$ + NSAR $\geq 2$	29 (39)	17 (15)
<i>Slowenien (n=62)</i>	30 (48)	32 (52)
BASDAI $\geq 4$	27 (90)	18 (56)
BASDAI $\geq 4$ + NSAR $\geq 2$	10 (33)	4 (13)
<b>GESAMT (n=1500)</b>	<b>913 (61)</b>	<b>587 (39)</b>
BASDAI $\geq 4$	738 (81)	270 (46)
BASDAI $\geq 4$ + NSAR $\geq 2$	346 (38)	92 (16)

Leflunomid. Orale oder lokale Kortikosteroide waren 553 Patienten verordnet worden (37%).

Nur 214 Patienten (14%) hatten noch nie einen Kuraufenthalt konsumiert, 780 Patienten (52%) waren bereits zwischen ein- und 4-mal und 459 Patienten (30%) mehr als 4-mal zur Kur gewesen. 975 Patienten (65%) hatten sich einer physikalischen Therapie unterzogen, und 1018 Patienten (68%) war eine Heilgymnastik verordnet worden (■ Tab. 4).

### Eignung der Patienten für eine Anti-TNF-Therapie

Insgesamt wurden 913 Patienten (61%) von ihren Rheumatologen als Kandidaten für eine Anti-TNF-Therapie eingestuft (■ Tab. 5). Zu den Gründen, weshalb die behandelnden Rheumatologen einzelnen Patienten keine Anti-TNF-Therapie verschreiben würden, zählten geringe Krankheitsaktivität (74%, Spanne 67–82%) gefolgt von hohen Arzneikosten oder fehlender Kostenübernah-

me durch die Krankenkasse (16%, Spanne 0–30%), mangelnde Verfügbarkeit von verschreibenden Spezialisten (6%, Spanne 0–12%) sowie das Nebenwirkungsrisiko (3%, Spanne 0–8%). Weitere Gründe waren AS im Endstadium, Tuberkulose in der Krankengeschichte, gute Wirksamkeit der aktuellen Therapie, eine überstandene oder aktuelle bestehende Tumorerkrankung oder Kinderwunsch.

■ Tab. 5 fasst den Vergleich zwischen Therapiekandidaten und Nicht-Kandidaten hinsichtlich Krankheitsaktivität, funktioneller Einschränkung und Lebensqualität zusammen. Die Kandidaten waren signifikant jünger als die Nicht-Kandidaten, hatten signifikant höhere Werte hinsichtlich Krankheitsaktivität und Schweregrad der Erkrankung einschließlich Akute-Phase-Proteine sowie eine höhere Rate an Enthesiopathien und akuter Hüftbeteiligung. Außerdem berichteten die Kandidaten über eine signifikant stärker beeinträchtigte Lebensqualität als die Nicht-Kandidaten.

■ Tab. 6 zeigt den Vergleich zwischen Kandidaten und Nicht-Kandidaten bezüglich des kombinierten ASAS-Kriteriums BASDAI-Wert und NSAR-Einnahme. So erfüllten nur 346 (38%) der 913 Kandidaten die ASAS-Empfehlungen hinsichtlich eines BASDAI-Werts von mindestens 4 und einer vorherigen Behandlung mit mindestens 2 NSAR. Dieser Anteil schwankte zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Ländern sehr stark und reichte von 18% in Polen bis 57% in Ungarn (■ Tab. 6). 392 Kandidaten (43%) mit einem BASDAI-Wert von mindestens 4 waren noch nicht mit 2 NSAR behandelt worden, und 175 Patienten (19%), die nach Auffassung ihres behandelnden Rheumatologen für eine Anti-TNF-Therapie geeignet wären, wiesen einen BASDAI unter 4 auf.

Im Gegensatz dazu erfüllten 92 Patienten (16%), die als Nicht-Kandidaten eingestuft wurden, das kombinierte ASAS-Kriterium; hier lag der Anteil zwischen 3% in Österreich und 32% in Rumänien (■ Tab. 6). 178 Nicht-Kandidaten (30%) hatten einen BASDAI von mindestens 4, waren aber noch nicht mit 2 NSAR behandelt worden, und 317 Nicht-Kandidaten (54%) hatten einen BASDAI unter 4.

### Diskussion

Dies ist die erste Studie, die eine repräsentative Stichprobe von AS-Patienten in rheumatologischen Praxen in Mittel- und Osteuropa daraufhin untersucht, ob die Patienten für eine Anti-TNF-Behandlung infrage kommen. Alle 1506 in die Studie aufgenommenen Patienten hatten eine lange Krankengeschichte einer schweren und aktiven AS mit beträchtlicher funktioneller Einschränkung und verminderter Lebensqualität hinter sich, wie ein mittlerer BASDAI von 4,1, ein mittlerer BASFI von 5,1 und ein mittlerer ASQoL-Wert von 9,9 zeigten.

Insgesamt kamen nach dem klinischen Urteil der behandelnden Rheumatologen 61% der mittel- und osteuropäischen AS-Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Umfrage noch keine Anti-TNF-Therapie erhalten hatten, für eine derartige Therapie infrage. Allerdings schwankte dieser Wert stark und reichte von 40% in der Slowakei bis 84% in Rumänien (■ Tab. 6).

Ähnliche Unterschiede zwischen einzelnen Ländern waren zuvor von Pham et al. [24] in deren internationaler Erhebung beschrieben worden, die vor Veröffentlichung der ASAS-Konsenserklärung in verschiedenen westeuropäischen Ländern sowie in Kanada, Mexiko und Australien durchgeführt worden war.

Zum Zeitpunkt unserer Studie waren die ASAS-Empfehlungen bereits veröffentlicht worden. Diesen Empfehlungen zufolge sind die wichtigen Kriterien für den Beginn einer Anti-TNF-Therapie ein BASDAI-Wert von mindestens 4, das Nichtansprechen auf mindestens 2 NSAR sowie die Therapieempfehlung eines Spezialisten, in die sämtliche klinischen Aspekte, Serumwerte der Akute-Phase-Proteine sowie die Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik einfließen sollten. In unserer Studie hatten jene Patienten, die als Therapiekandidaten eingestuft wurden, eine stärkere Krankheitsaktivität, eine größere funktionelle Einschränkung und eine geringere Lebensqualität als Nicht-Kandidaten. Außerdem litten sie mit größerer Wahrscheinlichkeit an Enthesiopathien und akuter Hüftbeteiligung und hatten höhere ESR- und CRP-Werte (■ **Tab. 5**). Eine Einschränkung unserer Studie liegt darin, dass die teilnehmenden Rheumatologen zwar ausdrücklich danach befragt wurden, weshalb sie Nicht-Kandidaten keine Anti-TNF-Therapie verschreiben würden, nicht aber, welche Gründe dafür ausschlaggebend waren, Kandidaten für eine Anti-TNF-Therapie in Betracht zu ziehen. Pham et al. [24] berichteten, dass sämtliche objektive Variablen wie etwa erhöhte Akute-Phase-Proteine sowie die Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik zur Entscheidung zugunsten einer Anti-TNF-Therapie beigegeben hatten, und dies könnte auch in unserer Studie der Fall gewesen sein.

Nur 38% der Kandidaten in unserer Studie erfüllten das kombinierte ASAS-Kriterium eines BASDAI-Werts von mindestens 4 und der vorherigen Einnahme von 2 NSAR, wobei dieser Anteil zwischen 18% in Polen und 57% in Ungarn lag (■ **Tab. 6**). Eine Erklärung für den verhältnismäßig niedrigen Prozentsatz von 38% könnte im retrospektiven Charakter unserer Umfrage liegen. Die mediane Krankheitsdauer in den einzelnen

teilnehmenden Ländern lag zwischen 6 und 12 Jahren. Dies bedeutet, dass bei vielen Patienten die AS bereits zu einem Zeitpunkt diagnostiziert worden war, bevor die ASAS-Empfehlungen ausgearbeitet wurden.

Ein wichtiges Entscheidungskriterium für eine Anti-TNF-Therapie bei AS-Patienten ist eine aktive Erkrankung mit einem BASDAI von mindestens 4 – ein Schwellenwert, der Untersuchungen zufolge als robust gilt und einer höheren Krankheitsaktivität mit verminderter Lebensqualität entspricht [25]. Dies zeigte sich auch in unserer Studie, in der 81% der Kandidaten einen BASDAI von mindestens 4 hatten. Allerdings hatten 43% der Kandidaten einen BASDAI von mindestens 4, waren aber noch nicht mit 2 NSAR behandelt worden.

Besonders in Mittel- und Osteuropa nehmen nichtmedikamentöse Methoden wie Kurbehandlungen, physikalische Therapie und Heilgymnastik in der Behandlung der AS traditionell einen sehr hohen Stellenwert ein. So waren nur 14% unserer Patienten noch nie in den Genuss eines Kuraufenthalts gekommen, während 52% bereits zwischen ein- und 4-mal zur Kur waren und 31% sogar mehr als 4 Kurbehandlungen hinter sich hatten, wobei diese Prozentsätze in den einzelnen Ländern vergleichbar waren. Ein ähnliches Bild präsentierte sich in Bezug auf physikalische Therapie und Heilgymnastik, denen sich 65% bzw. 68% der Patienten unterzogen hatten.

Pham et al. [24] hatten vor Veröffentlichung der ASAS-Empfehlungen eine internationale Umfrage durchgeführt, um Anteil und Profil jener Patienten zu ermitteln, die von Rheumatologen als Kandidaten für eine Anti-TNF-Therapie eingestuft wurden. In der Folge untersuchten die Autoren auch, inwieweit die Ergebnisse ihrer Untersuchung mit den ASAS-Empfehlungen zur Anti-TNF-Therapie übereinstimmten. Insgesamt stuften die befragten Rheumatologen 49% der 1207 untersuchten Patienten als Kandidaten für eine Anti-TNF-Therapie ein. Ähnlich wie in unserer Studie wiesen deren Kandidaten eine höhere Krankheitsaktivität, eine stärker beeinträchtigte spinale Mobilität, höhere Werte der Akute-Phase-Proteine, eine stärkere funktionelle Be-

einträchtigung sowie eine häufigere Hüftbeteiligung auf. Die Wichtigkeit des BASDAI zeigte sich erneut darin, dass 77% der Kandidaten einen Wert von mindestens 4 hatten. Insgesamt erfüllten 60% der Kandidaten das kombinierte ASAS-Kriterium eines BASDAI-Werts von mindestens 4 und der vorherigen Einnahme von 2 NSAR.

Insgesamt zeigt unsere Studie die grundsätzliche Bereitschaft von Rheumatologen, einem hohen Anteil ihrer Patienten eine Anti-TNF-Therapie zu verschreiben. Allerdings ergaben sich sowohl in unserer Studie als auch in der zitierten Literatur erhebliche landesspezifische Unterschiede in der Umsetzung einzelner Teilaspekte einer Anti-TNF-Therapie, etwa hinsichtlich der Therapievorsetzungen oder der Verfügbarkeit des Medikaments. Dies unterstreicht einmal mehr, wie wichtig allgemein gültige Leitlinien für die Durchführung einer Anti-TNF-Therapie sind, um sicherzustellen, dass sie tatsächlich jenen Patienten zugute kommt, die sich ihrem Krankheitsprofil entsprechend dafür eignen. Zudem ergab unsere Studie, dass die Entscheidung der behandelnden Ärzte für oder gegen eine Anti-TNF-Therapie nicht immer zur Gänze den ASAS-Empfehlungen entsprach, was teilweise in der Berücksichtigung nationaler Richtlinien sowie in individuell und vor Ort durch den betreuenden Rheumatologen anders zu beurteilenden Faktoren begründet sein kann. Andererseits sollte es aber auch Anlass dafür sein, das Bewusstsein für die ASAS-Empfehlung innerhalb der Rheumatologie weiter zu schärfen.

## Korrespondenzadresse

**Dr. W. Ebner**

Medical Department II, Rheumatology,  
Hietzing Hospital  
Wolkersbergenstr. 1, 1130 Wien  
Österreich  
wolfgang.ebner@wienkav.at

**Danksagung.** Wir bedanken uns bei BIOCONSULT GmbH, Perchtoldsdorf, Österreich, für die statistische Auswertung und bei Gabriele Berghammer, the text clinic, für die Unterstützung bei Manuskripterstellung und Übersetzung.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: TP war während des Zeitraums der Studie Mitarbeiter von Wyeth Pharmaceuticals, Wien. WE, CC, PG, AP, KP, JSm, JSz und MZ haben Referentenhonorare von Abbott, Schering-Plough und Wyeth erhalten. Diese Studie wurde von Wyeth Pharmaceuticals, Wien, gesponsert.

## Literatur

1. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M et al. (2002) Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 61: iii8–iii18
2. Braun J, Sieper J (2007) Ankylosing spondylitis. *Lancet* 369: 1379–1390
3. Braun J, Bollow M, Remlinger G et al. (1998) Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41: 58–67
4. Ward MM (1999) Quality of life in patients with ankylosis spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 12: 247–255
5. Van der Linden SM, Valkenburg HA, Jongh BM de, Cats A (1984) The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 27: 241–249
6. Feldtkeller E, Khan MA, Heijde D van der et al. (2003) Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 23: 61–66
7. Dougados M, Dijkmans B, Khan M et al. (2002) Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 61 (Suppl 3): iii40–iii50
8. Zochling J, Heijde D van der, Burgos-Vargas R et al. (2006) ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65: 442–452
9. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr (2002) Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 346: 1349–1356
10. Brandt J, Haibel H, Sieper J et al. (2001) Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year follow-up. *Arthritis Rheum* 44: 2936–2937
11. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D et al. (2002) Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 46: 755–765
12. Kruithof E, Van den Bosch F, Baeten D et al. (2002) Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNFalpha monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up. *Ann Rheum Dis* 61: 207–212
13. Breban M, Vignon E, Claudepierre P et al. (2002) Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 41: 1280–1285
14. Braun J, Brandt J, Listing J et al. (2002) Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 359: 1187–1193
15. Braun J, Brandt J, Listing J et al. (2003) Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 48: 2224–2233
16. Davis JC Jr, Heijde D van der, Braun J et al. (2003) Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 48: 3230–3236
17. Braun J, McHugh N, Singh A et al. (in press) Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)*: Epub ahead of print
18. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J (2007) Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Pharmacother* 8: 831–838
19. Davis J Jr, Webb A, Lund S, Sack K (2004) Results from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 51: 302–304
20. Braun J, Bollow M, Neure L et al. (1995) Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 38: 499–505
21. Braun J, Pham T, Sieper J et al. (2003) ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 62: 817–824
22. Braun J, Davis J, Dougados M et al. (2006) First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65: 316–320
23. Braun J, Zochling J, Märker-Hermann E et al. (2006) Recommendations for the management of ankylosing spondylitis after ASAS/EULAR: evaluation in the German language area. *Z Rheumatol* 65: 728–742
24. Pham T, Landewe R, Linden S van der et al. (2006) An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65: 1620–1625
25. Barkham N, Kong KO, Fraser A et al. (2003) The unmet need for effective therapy in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 48: 5175

## Neues Zentrum für Immundefizienz in Freiburg

Immundefizienzerkrankungen machen sich vor allem durch Infektanfälligkeit und Störungen der Immunregulation wie Autoimmunität, Fiebererkrankungen oder gutartige Lymphdrüenschwellungen bemerkbar. Häufig begrenzen die Folgen der Immundefizienz Fortschritte in der Krebsbehandlung und der Transplantationsmedizin.

Als Modellzentrum der besseren Zusammenarbeit von Patientenbehandlung und Forschung wird in Freiburg das Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. In den nächsten fünf Jahren stehen dem Zentrum damit rund 25 Millionen Euro zum Aufbau neuer Strukturen in der Patientenversorgung und Forschung zur Verfügung.

Hier wird erstmals altersübergreifend und interdisziplinär die gesamte klinische und grundlagenwissenschaftliche Kompetenz auf einem Krankheitsgebiet in einer eigenständigen Einrichtung des Klinikums zusammengeführt.

Damit gibt es die notwendigen Ressourcen, um in Freiburg ein internationales Exzellenzzentrum auf- und auszubauen, das durch die Integration von Krankenversorgung und Spitzenforschung den Patienten völlig neue Behandlungsoptionen ermöglichen wird. Weitere Informationen finden Sie unter <http://www.cci.uniklinik-freiburg.de>

Quelle:  
Universitätsklinikum Freiburg