

2. Methoden

2.1. Genehmigung durch das Ethische Komitee des Universitätsklinikums

Benjamin Franklin

Die Durchführung der Studie wurde beim Ethischen Komitee des Universitätsklinikums Benjamin Franklin beantragt und genehmigt.

2.2. Rekrutierung der Patienten

Die Identifizierung der Patienten (Rheumatoide Arthritis (RA), Ankylosierende Spondylitis (AS)) erfolgte über die Kerndokumentation des Regionalen Rheumazentrums Berlin.

In der Kerndokumentation werden sämtliche Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, die in Berliner Praxen und Krankenhäusern behandelt werden, mit ihrer Diagnose epidemiologisch erfasst.

Die Diagnose wird durch erfahrene Rheumatologen gemäß etablierter Kriterien gestellt. Für die Rheumatoide Arthritis sind dies die 1987 revidierten Kriterien der American Rheumatism Association (33), für die Ankylosierende Spondylitis die 1984 modifizierten New York-Kriterien (30). Um mögliche Unsicherheiten in der Diagnose Rheumafaktor-negative RA auszuräumen, wurden ausschließlich Rheumafaktor-positive RA-Patienten selektiert.

Wir wählten bewusst nur ehemals „West-Berliner“ Kliniken und Praxen, da verschiedene Studien signifikant unterschiedliche Atopieprävalenzen zwischen west- und ostdeutschen Kollektiven ergaben. Nowak et al. fanden im Untersuchungszeitraum von 1990 bis 1992 signifikant höhere Atopieprävalenzen bei Erwachsenen in Hamburg als in Erfurt (34). Mutius et al. fanden 1991/92 signifikant höhere Prävalenzen für Heuschnupfen und Atopien bei Kindern in westdeutschen Städten im Vergleich zu Kindern in ostdeutschen Städten(35). Der Unterschied

zwischen Ost und West in der Prävalenz von Atopien wird mit unterschiedlichen Lebensverhältnissen in Zusammenhang gebracht. Demnach begünstigt der westliche Lebensstil das häufigere Vorkommen von Atopien (Hygiene-Hypothese).

2.3. Auswahl des Kontrollkollektivs

Als Kontrollkollektiv wurden in erster Linie Mitarbeiter des Klinikums Benjamin Franklin herangezogen.

Um ein möglichst repräsentatives Kontrollkollektiv zu rekrutieren, hatten wir die Mitarbeiter je zur Hälfte aus dem klinischen Bereich sowie aus dem technischen und Verwaltungsbereich ausgewählt.

Leider war es uns nicht möglich, auch das Alter der Kontrollen beim Anschreiben zu berücksichtigen. Da bekannt war, dass die Klinikumsmitarbeiter auf jeden Fall unter 65 Jahre sein würden (Rente mit 65), wurden zusätzlich Patienten der Osteoporosesprechstunde im Klinikum befragt, da davon auszugehen war, dass diese eher älter seien.

2.4. Erhebungszeitraum

Im Zeitraum von Januar bis März 1998 wurden von uns 2008 Personen befragt. Diese Zeit des Jahres wurde bewusst gewählt, damit die Patienten und Kontrollen in Hinblick auf ihre atopischen Erkrankungen auf das vergangene Jahr zurückblicken konnten. Auf Grund der saisonalen Häufung beispielsweise für Heuschnupfen (Frühjahr/ Sommer) hielten wir es für sinnvoll, diese Zeit in der Befragung auszusparen, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch den Leidensdruck der Befragten in dieser Zeit zu vermeiden.

2.5. Geschlechtsverteilung

Bisher wurde aus der Literatur keine Dominanz in der Geschlechtsverteilung bezüglich Atopien nachgewiesen.

Da insgesamt die Zahl der zu rekrutierenden RA-Patienten weitaus höher war als die der AS-Patienten, wurde die Geschlechtsverteilung der Kontrollen der Geschlechtsverteilung für die RA-Patienten angepasst. Die RA ist eine „frauenlastige“ Erkrankung (weiblich : männlich: 3:1).

2.6. Fragebogen

Per Fragebogen wurden schriftlich Symptome bezüglich atopischer Erkrankungen erfragt. Fragebögen zur Feststellung der Prävalenz atopischer Erkrankungen wurden bereits in anderen Studien evaluiert und erfolgreich eingesetzt:

- der Fragebogen von Asher et al, der standardisierte Fragen entwickelte, um international die Prävalenz und den Schweregrad von Asthma und Allergien bei Kindern und Jugendlichen in den verschiedensten Ländern zu ermitteln (36).
- der Fragebogen von Nowak et al., der die Prävalenz von Atopien bei Erwachsenen in Hamburg und Erfurt untersuchte (34).

Ergänzend wurden Zusatzfragen und Fragen zum zeitlichen Auftreten der Atopie gestellt:

- Die Arzt diagnose der atopischen Erkrankung in Frage 9 sollte die Diagnose zusätzlich erhärten, ähnlich dem in der holländischen Studie durchgeführten Prick-Test bzw. der IgE-Bestimmung (22).
- Frage 10 nach dem zeitlichen Auftreten der atopischen Erkrankung in Zusammenhang mit der rheumatischen Erkrankung sollte einen eventuellen protektiven Effekt einer atopischen Erkrankung auf die rheumatische Erkrankung klären.

Der komplette Fragebogen ist im Anhang auf den Seiten 65 bis 71 abgebildet.

2.7. mHAQ-Fragebogen (modified Health Assessment Questionnaire)

Zur Beurteilung des Schweregrades der RA diente der mHAQ-Fragebogen (37). Dieser enthält spezielle Fragen zu Beweglichkeit und Behinderung des Patienten, welche ermöglichen, die Einschränkung des Patienten im täglichen Leben einzuschätzen.

Der Schweregrad der RA wird durch den mHAQ in 4 Grade (Grad 0 bis Grad III) eingeteilt. Auch die AS-Patienten wurden gebeten, den mHAQ-Fragebogen zu beantworten.

Der mHAQ-Fragebogen ist im Anhang auf den Seiten 69 und 70 abgebildet unter „Teil B (Fragen zur aktuellen Krankheitssituation)“.

2.8. Medikamentenfragebogen

Der Medikamentenfragebogen wurde zusammengestellt, um einen eventuell unterschiedlichen Medikamentengebrauch der RA-Patienten ohne Atopie im Vergleich zu RA-Patienten mit Atopie zu ermitteln. Es war möglich, 28 RA-Patienten mit Heuschnupfen und 28 RA-Patienten ohne Heuschnupfen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer zu matchen. Alter und Krankheitsdauer waren plus/minus ein bis zwei Jahre gematcht. Diese Patienten wurden bezüglich ihrer Medikamenteneinnahme sowie der mittleren Kortisondosis und mittleren Einnahmedauer des Kortisons befragt. Dieser ist im Anhang auf den Seiten 72 bis 73 zu finden.

2.9. Auswertung der Fragebögen

Die Eingabe der Fragen und statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS Version 6.1.3.. Alle Fragen wurden eingegeben, und die Beantwortung wurde wie folgt kodiert:

Teil A

Frage 1 bis 9

0 = nein 1 = ja

Frage 10: Zeitlicher Zusammenhang zur Rheumaerkrankung

1= vor der Rheuma-Erkrankung

2= zeitgleich mit der Rheuma-Erkrankung

3= nach der Rheuma-Erkrankung

Teil B

Frage 1 bis 8: Krankheitssituation der Rheumaerkrankung-mHAQ

0 = ohne jede Schwierigkeit

1 = mit einiger Schwierigkeit

2 = mit großer Schwierigkeit

3 = nicht in der Lage

Frage 9: Krankheitsdauer

in Jahren

Geschlecht

1=männlich 2=weiblich

Alter

in Jahren

2.10. Auswerten der Fragen hinsichtlich Asthma, Heuschnupfen oder Neurodermitis des Befragten

Orientiert an den bereits vorhandenen evaluierten und validierten Fragen stellten wir unter zusätzlicher Berücksichtigung unserer eigenen Fragen Bedingungen für eine „wahrscheinliche“ Allergie auf.

„Wahrscheinliches“ Asthma

Frage **1.2.**

Hatten Sie dieses Pfeifen oder Brummen,
wenn Sie nicht erkältet waren?

oder **5.**

Haben Sie in den letzten 12 Monaten einen Asthmaanfall
gehabt?

oder **6.**

Nehmen Sie derzeit irgendeine Medizin (zum Beispiel
Inhalationen, Dosieraerosole (Sprays) oder Tabletten gegen
Asthma?

und

Frage **9.**

Wurde bei Ihnen jemals durch einen Arzt eine der folgenden
Krankheiten ... (allergisches Asthma) ... diagnostiziert?

mit "ja" beantwortet.

„Wahrscheinlicher“ Heuschnupfen

Frage 7. Hatten Sie jemals Probleme mit einer kribbelnden, laufenden oder auch verstopften Nase, **ohne** daß gleichzeitig eine Erkältung oder ein grippaler Infekt vorlagen?

und

Frage 9. Wurde bei Ihnen jemals durch einen Arzt eine der folgenden Krankheiten ... (Heuschnupfen) ... diagnostiziert?

mit "ja" beantwortet.

„Wahrscheinliche“ Neurodermitis

Frage 8. Hatten Sie jemals einen juckenden Hautausschlag, der über mindestens 6 Monate kam und ging?

und

Frage 8.2. Wenn Sie diesen juckenden Hautausschlag hatten, war zu irgendeinem Zeitpunkt mindestens eine der folgenden Lokalisationen betroffen: die Ellenbeugen, die Kniekehlen, die Vorderseite der Sprunggelenke, das Gesäß, der Hals, die Ohren oder die Augen?

und

Frage 9. Wurde bei Ihnen jemals durch einen Arzt eine der folgenden Krankheiten ... (Neurodermitis) ... diagnostiziert?

mit "ja" beantwortet.

Die Diagnose der atopischen Erkrankung durch einen Arzt in Frage 9 setzten wir ein, um die Diagnose zusätzlich zu sichern. Die holländische Arbeitsgruppe um Verhoef et al. hatte dazu einen Prick-Test sowie die IgE-Bestimmung verwendet (22).

2.11. Einfluss einer atopischen Erkrankung auf den Schweregrad der RA

Wenn eine erhöhte Th1-Aktivität durch eine RA die Prävalenz atopischer Erkrankungen beeinflussen könnte, könnte andererseits eine ausgeprägte Th2-Aktivität aufgrund einer atopischen Erkrankung den Verlauf einer RA positiv beeinflussen. Daher sollte untersucht werden, ob eventuell RA-Patienten mit einer atopischen Erkrankung einen geringeren Schweregrad der RA haben als RA-Patienten ohne eine atopische Erkrankung.

2.12. Manifestationszeitpunkt einer atopischen Erkrankung in Bezug zur RA und möglicher Einfluss auf den Schweregrad der RA

Wenn man davon ausgeht, dass die Th2-Aktivität der atopischen Erkrankung die Th1-Aktivität der RA-Erkrankung hemmen könnte und somit der Schweregrad der RA geringer ausgeprägt ist, könnte es auch sein, dass eine vor der RA-Erkrankung aufgetretene atopische Erkrankung einen protektiven Effekt auf den Schweregrad der RA hat.

Es sollte also die Hypothese untersucht werden, ob RA-Patienten, die vor Auftreten der RA eine atopische Erkrankung hatten, einen geringeren Schweregrad der RA haben, als RA-Patienten, die erst nach Auftreten der RA-Erkrankung eine atopische Erkrankung entwickelten.

Für diese Fragestellung wurden alle RA-Patienten mit Heuschnupfen ausgewählt und über die Frage 10 zum zeitlichen Zusammenhang zwischen RA-Erkrankung und Heuschnupfen befragt.

Frage 10. In welchem zeitlichen Zusammenhang zu Ihrer Rheuma-Erkrankung traten die oben erfragten Beschwerden - sofern Sie welche hatten - auf?

Beschwerden bestanden bereits vor der Rheuma-Erkrankung

Beschwerden sind in etwa zeitgleich mit der Rheuma-Erkrankung aufgetreten

Beschwerden sind erst nach Beginn der Rheuma-Erkrankung aufgetreten

2.13. Medikamenteneinnahme von RA-Patienten mit Heuschnupfen und RA-Patienten ohne Heuschnupfen

Auf Grund der Tatsache, dass viele Medikamente, die bei rheumatoider Arthritis eingesetzt werden, eine antiphlogistische oder eine antiallergische Wirkung (Kortison) haben, sollte untersucht werden, ob die Medikamenteneinnahme und Einnahmedauer in einer Gruppe von RA-Patienten mit Heuschnupfen und einer alters-, geschlechts- und Krankheitsdauer-gematchten Gruppe von RA-Patienten ohne Heuschnupfen vergleichbar ist, da es ja denkbar wäre, dass die Heuschnupfenprävalenz durch eine Kortisontherapie gesenkt würde.

2.14. Statistik

2.14.1. Benötigte Stichprobenumfänge

Für die Berechnung des Stichprobenumfangs lagen uns bereits Daten aus anderen Studien vor.

So hatte eine 1997 durchgeführte Pilotstudie am Klinikum Benjamin Franklin eine Atopieprävalenz von 12,8% für RA-Patienten versus 18,4% bei einem Kontrollkollektiv ohne RA gefunden. Dies entspricht etwa der Prävalenz von Allergien für die Normalbevölkerung, die mit 15-20% angegeben wird (38,39).

Eine französische Studie von Allanore et al. gelangte später zu ähnlichen Ergebnissen: Sie fanden eine kumulative Inzidenz von Atopien bei RA-Patienten von 7,5 % gegenüber 18,8% bei Kontrollen (23).

Wir legten unserer Berechnung die Daten der holländischen Studie von Verhoef et al. zu Grunde (22), die zum Zeitpunkt der Planung der vorliegenden Studie bereits als „Abstract“ zur Verfügung stand (40). Diese Autoren ermittelten eine Prävalenz von Heuschnupfen bei RA-Patienten von 4% versus 8% bei Kontrollen.

Bei einer erwarteten Rücksendequote der Fragebögen von 60% und einem statistischen Signifikanzniveau von $p=0,05$ (einseitiger p-Wert) wurde berechnet, dass 721 Probanden pro Gruppe erforderlich sind, um mit einer Power von 80% den Unterschied in der Prävalenz (4% versus 8%) von Heuschnupfen bzw. atopischen Erkrankungen bei RA-Patienten im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv ohne RA nachzuweisen.

Formel (41)

$$N = \frac{\{ \mu \sqrt{[\pi_1(1 - \pi_1) + \pi_2(1 - \pi_2)]} + v \sqrt{[2\pi(1 - \pi)]} \}^2}{(\pi_2 - \pi_1)^2}$$

wobei $\pi_1, \pi_2 =$ Proportionen

$$\pi = \frac{\pi_1 + \pi_2}{2}$$

$\mu =$ einseitiger Prozentpunkt der Normalverteilung bezogen auf eine Power von hier 80%

$v =$ Prozentpunkt der Normalverteilung bezogen auf einen einseitigen Signifikanzlevel (41)

$$N = \frac{\{ 0,84 \sqrt{[0,08(1 - 0,08) + 0,04(1 - 0,04)]} + 1,64 \sqrt{[2 \times 0,06(1 - 0,06)]} \}^2}{(0,08 - 0,04)^2}$$

$$N = 433 \qquad 433 = 60\%$$

$$x = 100\% \qquad \underline{x = 721}$$

Da für die ankylosierende Spondylitis keine Daten zu Atopieprävalenzen bekannt sind, konnte auch keine Berechnung der benötigten Stichprobenumfänge durchgeführt werden. Wir entschlossen uns daher, möglichst viele Patienten mit ankylosierender Spondylitis zu erfassen. Obgleich die Prävalenz der AS mit 0,2% bis 1,4% nur leicht geringer ist als die der rheumatoiden Arthritis (0,5% bis 1,5%), standen uns in der Berliner Kerndokumentation weniger Patienten mit ankylosierender Spondylitis als mit rheumatoider Arthritis zur Verfügung.

2.14.2. Statistische Tests

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS Version 6.1.3.

Die Häufigkeiten der Atopien gesamt, Asthma, Heuschnupfen und Neurodermitis wurden mit Kreuztabellen ausgewertet und die p-Werte mit dem Chi-Quadrat-Test bestimmt.

Odds ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (CI) wurden berechnet.

Der Odds ratio entspricht bei dieser Fragestellung das relative Risiko, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken, wenn ein bestimmter Risikofaktor vorliegt.

Ein $OR > 1$ weist auf ein höheres Risiko der Exponierten in Bezug auf die betrachtete Erkrankung hin, Werte < 1 auf ein geringeres Risiko.

Als non-parametrischer Test bei geringer Fallzahl wurde der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Wilcoxon-Test für die Auswertung des Einflusses einer atopischen Erkrankung auf den Schweregrad der RA, den Manifestationszeitpunkt einer atopischen Erkrankung in Bezug zur RA und den möglichen Einfluss auf den Schweregrad der RA sowie die mittlere Dosis und mittlere Einnahmedauer von Kortison bei RA-Patienten herangezogen.