

Justus-Liebig-Universität Gießen

Fachbereich Medizin

Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen und Ihres Fachbereichs

Medizin,

Abteilung für Rheumatologie & Klinische Immunologie

und

Abteilung für Physikalische Medizin & Osteologie

**Wirkeffekte multimodaler
rheumatologischer physikalischer Behandlung**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi

für das Fach

„Innere Medizin und Rheumatologie“ und „Physikalische Medizin“

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dr. med. Philipp Christof Moritz Klemm

Gießen 2022

Inhaltsverzeichnis

Der Arbeit zugrundeliegende Publikationen.....	4
1 Einleitung	6
1.1 Ausgewählte rheumatische Erkrankungen	6
1.1.1 Rheumatoide Arthritis	6
1.1.2 Spondyloarthritiden	8
1.1.3 Fibromyalgie	11
1.2 Stellenwert und Evidenz physikalischer Therapien.....	12
1.3 Aktuelle Wirknachweise verschiedener physikalischer Therapien.....	14
1.4 Verordnungsfrequenz physikalischer Therapien	15
1.5 Brauchen wir noch rheumatologische physikalische Therapie?	16
1.6 Multimodale rheumatologische Komplexbehandlung (MRKB).....	17
1.6.1 Gesetzliche Voraussetzungen	17
1.7 Zielsetzung der Habilitationsschrift.....	18
2 Eigene Arbeiten	19
2.1 Analyse der rheumatologischen MRKB in einzelnen Kollektiven.....	19
2.1.1 MRKB bei rheumatoider Arthritis.....	19
2.1.2 MRKB bei axialer Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis	25
2.1.3 MRKB bei Kollagenosen und Osteoarthrose.....	31
2.1.4 MRKB bei Fibromyalgie	33
2.1.5 Vergleich der MRKB in unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungen und Einfluss von Komorbiditäten.....	37
2.2 Prospektive Untersuchungen der MRKB	47
2.2.1 Prospektive Untersuchung der MRKB bei rheumatoider Arthritis.....	48
2.2.2 Prospektive Untersuchung der MRKB bei axialer Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis.....	54
2.3 Untersuchungen ausgewählter physikalischer Therapien im Rahmen der MRKB	61

2.3.1	Effekte der Ganzkörper-Kryotherapie bei rheumatoider Arthritis.....	62
2.3.2	Effekte der Ganzkörper-Kryotherapie bei Fibromyalgie	69
2.3.3	Effekte der lokalen wasser-gefilterten Infrarot A Bestrahlung bei axialer Spondyloarthritis	73
2.3.4	Effekte von warmen Heiltorfpackungen bei Gonarthrose	81
3	Diskussion.....	86
3.1	Analyse der rheumatologischen MRKB in einzelnen Kollektiven.....	86
3.2	Prospektive Untersuchungen der MRKB	95
3.3	Untersuchungen ausgewählter physikalischer Therapien im Rahmen der MRKB	101
4	Zusammenfassende Darstellung	110
5	Abkürzungsverzeichnis	111
6	Abbildungsverzeichnis	114
7	Tabellenverzeichnis	115
8	Literaturverzeichnis	117
8.1	Zitierte Literatur	117
8.2	Verzeichnis der Publikationen des Verfassers	134
9	Danksagung.....	139
10	Erklärung über die eigenständige Anfertigung der Arbeit und Kenntlichmachung der benutzten Hilfsmittel bzw. Hilfen	140
11	Zugrundeliegende Publikation.....	141

Der Arbeit zugrundeliegende Publikationen

Diese kumulative Habilitationsschrift basiert auf den folgenden Publikationen:

1. Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Lange U, Tarner IH. Multimodal rheumatologic complex treatment of rheumatoid arthritis - a monocentric retrospective analysis. *Z. Rheumatol.* 2019; 78:136-42
2. Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Tarner IH et al. Multimodale rheumatologische Komplexbehandlung: Eine „Wunderwaffe“ zur additiven Schmerzreduktion. *Orthopädie & Rheuma.* 2019; 22:33-8
3. Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Lange U et al. Evaluation of a special concept of physical therapy in spondyloarthritis: German multimodal rheumatologic complex treatment for spondyloarthritis. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39:1513-1520
4. Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Lange U et al. Multimodal physical therapy for treating primary and secondary fibromyalgia–German multimodal rheumatologic complex treatment. *Eur J Physiother.* 2020; Sep 24;1-6
5. Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Tarner IH et al. Multimodal Rheumatologic Complex Treatment - does Conception Capture the Clinical Reality? *Phys Med Rehab Kuror.* 2020; 30:317-326
6. Klemm P, Preusler P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Neumann E, et al. Effects of multimodal rheumatologic complex treatment in patients with rheumatoid arthritis: a monocentric prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Jul;40(7):1343-1351
7. Klemm P, Preusler P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Neumann E, et al. Multimodal rheumatologic complex treatment in patients with spondyloarthritis - a prospective study. *Eur J Intern Med* 2021; 93:42–9
8. Klemm P, Asendorf T, Aykara I, Frommer K, Dischereit G, Müller-Ladner U, et al. Whole-body cryotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis: a monocentric, single-blinded randomized controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Nov;40(11):2133-21409

9. Klemm P, Becker J, Aykara I, Asendorf T, Dischereit G, Neumann E, et al. Serial whole-body cryotherapy in fibromyalgia is effective and alters cytokine profiles. Adv Rheumatol 2021; 61:3
10. Klemm P, Eichelmann M, Aykara I, Hudowenz O, Dischereit G, Lange U. Serial locally applied water-filtered infrared a radiation in axial spondyloarthritis - a randomized controlled trial. Int J Hyperthermia 2020; 37:965-970
11. Klemm P, Aykara I, Eichelmann M, Neumann E, Frommer K, Lange U. Treatment of back pain in active axial spondyloarthritis with serial locoregional water-filtered infrared A radiation: A randomized controlled trial. J Back Musculoskelet Rehabil 2022;35(2):271-278
12. Lange U, Fetaj S, Ehnert M, Klemm P*, Dischereit G*. Serial Mud Packs Induce Anti-inflammatory Effects in Knee Osteoarthritis - A Randomized, Prospective Clinical Study. Phys Med Rehab Kuror. 2021; 31:20-24

* shared senior authorship

1 Einleitung

Zwei Prozent der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland leiden unter entzündlich-rheumatischen Erkrankungen – das sind ca. 1,5 Millionen Menschen [1,2]. Rheumatische Erkrankungen werden u.a. in entzündliche und nicht-entzündliche Erkrankungen eingeteilt. Entzündliche Erkrankungen umfassen Arthritiden, Spondyloarthritiden, Kollagenosen, Myositiden und Vaskulitiden. Unter nicht-entzündlichen Erkrankungen werden oftmals Osteoarthrosen und chronische Schmerzsyndrome bzw. das Fibromyalgie-Syndrom zusammen gefasst [1]. Neben der pharmakologischen Therapie nimmt die rheumatologisch-physikalische Medizin und -Therapie in der Behandlung all dieser rheumatologischen Erkrankungen einen großen Stellenwert ein. Dabei umfasst die physikalische Medizin die Diagnostik zur Detektion von Funktions- und Strukturstörungen und deren Behandlung mit Methoden der physikalischen Therapie.

Einleitend werden die für das Verständnis dieser Habilitationsschrift wichtigsten rheumatischen Erkrankungen, der aktuelle Einsatz und Herausforderungen physikalischer Medizin sowie die multimodale rheumatologische Komplexbehandlung als eine Therapiemaßnahme der rheumatologisch-physikalischen Medizin vorgestellt.

1.1 Ausgewählte rheumatische Erkrankungen

1.1.1 *Rheumatoide Arthritis*

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische entzündliche autoimmun-bedingte Erkrankung des mesodermalen Gewebes, welche primär Gelenke betrifft und durch eine chronische Entzündung der Synovialmembran zu einer Knorpel- und Knochenzerstörung der betroffenen Gelenke führt [3,4]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können auch innere Organe betroffen sein.

Die RA ist die häufigste rheumatische Erkrankung und hat international wie deutschlandweit eine Prävalenz von ca. 0,8% [1,3,5]. In Deutschland sind ca. 550.000 Menschen betroffen, wobei Frauen 3-mal häufiger erkrankt sind als Männer [1,3].

Häufig beginnt die Erkrankung zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr [1,3] mit typisch symmetrischen schmerzhaften Schwellungen der kleinen Gelenke, v.a. der Hände und Füße. Es können auch größere Gelenke betroffen sein. Die Entzündung führt neben

dem Schmerz und der (Morgen-)Steifigkeit zu einem progressiven Funktionsverlust und Zerstörung der betroffenen Gelenke [3,6].

Diagnosekriterien existieren bislang nicht. Die Diagnose kann analog der American College of Rheumatology (ACR) und European League against Rheumatism (EULAR) Klassifikationskriterien von 2010 erfolgen [7].

Neben den direkten Krankheitsfolgen ist die RA mit systemischen Komplikationen, einem frühen Tod und erheblichen sozioökonomischen Kosten assoziiert [6]. Typische und im Kontext dieser Arbeit wichtige Komorbiditäten der RA sind die (Glukokortikoid (GC) -assoziierte) Osteoporose (OP), die sekundäre Fibromyalgie (FM) und die sekundäre (postarthritische) Osteoarthritis/-arthrose (OA). Diese Komorbiditäten bedingen eine größere Beeinträchtigung und Krankheitslast, eine schlechtere Prognose und haben zudem Einfluss auf das pharmakologische Therapieansprechen. Zum Beispiel haben Patienten mit RA und sekundäre FM (SFM) eine höhere Krankheitsaktivität und schlechtere Lebensqualität [8], wie auch ein schlechteres pharmakologisches Therapieansprechen. Lage-Hansen et al. beobachteten longitudinal über 6 Monate, dass im Gegensatz zu RA-Patienten ohne SFM kein Patient mit RA und SFM eine Remission unter pharmakologischer Therapie erreichte [9]. Durchschnittlich erhalten Patienten mit RA und SFM häufiger eine intensivere pharmakologische anti-rheumatische Therapie [10].

Dank der pharmakologischen Weiterentwicklung in den letzten Dekaden haben sich die erzielten Therapieergebnisse und die Prognose der RA verbessert [4]. Die Entdeckung von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) als ein wichtiges Zytokin in der Pathogenese der RA Ende der 80iger Jahre bzw. Anfang der 90iger Jahre nimmt hierbei eine Schlüsselrolle ein [11,12] und markiert den Beginn der modernen Rheumatologie. Ab 1992 erfolgte die Entwicklung und Erprobung von TNF- α -Inhibitoren (TNFi), sowie schlussendlich die Zulassung der TNFi Etanercept, Infliximab und Adalimumab zur Behandlung der RA in den Jahren 1998,1999 und 2002 [13]. Hiermit war die Ära der „biologicals“ eingeleitet, welche die erzielten Behandlungserfolge deutlich steigerten. Es folgten weitere Entwicklungen, sodass mittlerweile zusätzliche Therapien gerichtet gegen Interleukin (IL)-6, Cluster of Differentiation (CD) 20⁺-positive B-Zellen, die CD80 und CD86-abhängige T-Zellaktivierung [4] oder den Januskinase (JAK) / Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription („signal transducers and activators of transcription“) (STAT)-Signalweg in der Therapie der RA zur Anwendung kommen [14].

Die rheumatisch-therapeutisch genutzten Medikamente werden krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)) bzw. umgangssprachlich „Basis- oder Langzeittherapeutika“ genannt. DMARDs werden aktuell in drei Untergruppen eingeteilt [15,16]:

- konventionell synthetische DMARDs (csDMARDs: „cs“ für „conventional synthetic“) wie Hydroxychloroquin, Leflunomid, Methotrexat (MTX), Ciclosporin und Sulfasalazin stellen die „älteste“ Gruppe an Medikamenten dar.
- biologische DMARDs (bDMARDs: „b“ für „biological“ bzw. „bo- und bsDMARDs“ für „biological originator“ bzw. „biological similar“ DMARDs) wie z.B. Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Etanercept, Infliximab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Abatacept, Tocilizumab, Sarilumab und Rituximab.
- zielgerichtete synthetische DMARDs (tsDMARDs: „ts“ für „targeted synthetic“) wie Apremilast, Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib.

Die Therapie der RA ist primär medikamentös. Die deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) empfiehlt nach Diagnosestellung eine cs-DMARD Therapie, in erster Linie MTX [17]. Bei Verfehlen des Therapieziels mit der Starttherapie soll die Behandlung im Sinne eines „treat-to-target“ Ansatzes eskaliert werden. Die „treat-to-target“ Strategie basiert auf engmaschigen Kontrollen der Krankheitsaktivität und der Adaption bzw. Eskalation der Therapie bei Verfehlen des Therapieziels, i.d.R. Remission oder niedrige Krankheitsaktivität [17]. Bei Fehlen von ungünstigen Prognosefaktoren und moderater Krankheitsaktivität soll eine Kombination mehrerer csDMARDs eingesetzt werden [17]. Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARD (in der Regel MTX) mit einem bDMARD oder tsDMARD zum Einsatz kommen [17]. Bei nicht ausreichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen [17]. Auf europäischer Ebene wird ein sehr ähnliches Vorgehen von der EULAR empfohlen [18].

1.1.2 Spondyloarthritis

Unter Spondyloarthritis (SpA) bzw. Spondyloarthritis werden eine Reihe von verwandten, autoimmun-bedingten entzündlichen Erkrankungen zusammengefasst, welche die klinischen Charakteristika Spondylitis, Arthritis, Enthesitis, Daktylitis,

Uveitis und die genetische Assoziation zu HLA-B27 teilen [19,20]. Namentlich sind das die axiale Spondyloarthritis (axSpA), welche weiter unterteilt wird in die nicht-röntgenologische (nr-) und röntgenologische (r-) apparente axSpA, die Psoriasisarthritis (PsA), die enteropathische Spondylitis (Arthritis/Spondylitis assoziiert mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen), die reaktive Arthritis und die undifferenzierte Spondyloarthritis. Jede Erkrankung hat ihren eigenen, charakteristischen klinischen Phänotyp mit unterschiedlicher Ausprägung der aufgeführten Charakteristika. Beispielsweise zeigt die r-axSpA einen prädominanten axialen Befall, die PsA entgegen ein prädominant peripheres Befallsmuster.

SpA Patienten haben krankheitsbedingt eine verminderte Funktionalität durch entzündlich-bedingte (ossäre) Schäden der Wirbelsäule sowie peripherer Gelenke, eine verminderte Lebensqualität und eine erhöhte Morbidität [21,22]. Zudem bedingen krankheits-assoziierte Komorbiditäten eine weitere Abnahme der Lebensqualität und Zunahme von Schmerzen und Funktionseinschränkungen. Beispielsweise weisen SpA Patienten mit SFM zum einen eine höhere Krankheitsaktivität gemessen am Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [23] und zum anderen ein schlechteres Ansprechen auf eine neu begonnene TNFi Therapie [24] sowie geringere TNFi Retentionsraten nach 2 Jahren im Vergleich zu SpA-Patienten ohne SFM auf [25].

Im Kontext dieser Arbeit sind vor allem die SpA-Formen r-, nr-axSpA und PsA von Bedeutung.

Axiale Spondyloarthritis

Die axSpA, synonym zu den älteren Begriffen ankylosierende Spondylitis und Morbus Bechterew, mit ihren Untergruppen r- und nr-axSpA ist die häufigste Form der axialen Spondyloarthritiden. Ca. 0,5 % der deutschen Bevölkerung (ca. 340.000 Menschen) sind betroffen [1]. Die Prävalenz und Inzidenz ist dabei stark abhängig von der (lokalen) Häufigkeit von HLA-B27 in der Bevölkerung [1,26], mit welchem die axSpA assoziiert ist. Unter Hinzunahme von undifferenzierten und sonstigen Spondyloarthritiden sind ca. 550.000 Menschen in Deutschland von einer Form der axialen Spondyloarthritis betroffen [1]. Unabhängig der HLA-B27-assoziierten familiären Häufung ist vor allem das männliche Geschlecht betroffen [26]. Meist beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [26]. Die Erkrankung kann analog der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)

Klassifikationskriterien [19,20] diagnostiziert werden. Durch die entzündlichen und strukturellen Veränderungen, v.a. der Wirbelsäule, kommt es zu Verlusten der Funktionsfähigkeit sowie Einschränkung der Lebensqualität, Alltagsaktivität und der Partizipation am sozialen Leben mit auch erheblichen gesellschaftlichen sozioökonomischen Konsequenzen [22].

Die bereits dargestellte kontinuierliche pharmakologische Weiterentwicklung revolutionierte zuerst die Therapie und das Management der RA, jedoch konnten vergleichbare therapeutische Weiterentwicklung für Patienten mit axSpA und PsA erzielt werden. So wurde TNF- α ebenfalls als ein Schlüsselzytokin in der Pathogenese der PsA und axSpA entdeckt [27] und die TNFi folgerichtig bald auch für die Therapie der axSpA und PsA zugelassen [28]. Neben den TNFi kommen in der Therapie der axSpA wie der PsA IL-17-Inhibitoren (IL17i), IL-12/23-Inhibitoren [29] und Januskinase-Inhibitoren (JAKi) [14] therapeutisch zur Anwendung. Obwohl die Therapieergebnisse für die axSpA wie auch PsA deutlich verbessert werden konnten, gelingt eine Heilung weiterhin nicht [30–33].

Die Empfehlungen der DGRh bezüglich der Therapie der axSpA decken sich mit dem international-europäischen Therapiealgorithmus der ASAS und EULAR [22,34]. Bei axialer Beteiligung sollte zunächst die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) inklusive der Coxibe erfolgen. Bei Nicht-Ansprechen einer 2-4-wöchigen NSAR-Therapie sollte zunächst ein weiteres NSAR für 2-4 Wochen ausgetestet werden, bevor dann eine (primäre) bDMARD Therapie erfolgen kann. Bei peripherer Beteiligung kann eine csDMARD-Therapie überlegt werden, auch Gelenkinfiltrationen sind möglich [22,35]. Neben der pharmakologischen Therapie ist die körperliche Aktivität ein wesentlicher Bestandteil des Behandlungskonzepts der axSpA [22]. Dabei bezieht sich der Begriff „körperliche Aktivität“ sowohl auf die Steigerung der Alltagsaktivität, die sportliche Betätigung oder Durchführung physikalischer Therapiemaßnahmen [22]. Ziele der physikalischen Therapie sind nicht nur der Erhalt der körperlichen Beweglichkeit und die Verminderung der Steifheit, sondern auch die Schmerzreduktion, eine verbesserte Haltung, Koordination, Sturzprophylaxe und der Erhalt der funktionalen Gelenkgesundheit [22].

Psoriasisarthritis

Die PsA ist eine sehr heterogene Erkrankung mit muskuloskelettalen (Mon- bis Polyarthritis, Spondylitis, Enthesitis) und nicht-muskuloskelettalen (u.a. Psoriasis, Nagelbeteiligung, Uveitis, entzündliche Darmbeteiligung) Manifestationen [36]. Von der PsA sind ca. 140.000 Menschen in Deutschland betroffen [1]. Wichtigster Faktor für die Entstehung einer PsA ist das Bestehen einer Psoriasis: 10% bis 30% der Personen mit Psoriasis erkranken zusätzlich an einer PsA [36]. Die Erkrankung kann analog der Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) Klassifikationskriterien diagnostiziert werden [37]. Wichtigster Faktor für die Entstehung einer PsA ist das Bestehen einer Psoriasis: 10% bis 30% der Personen mit Psoriasis erkranken zusätzlich an einer PsA [36]. Die Erkrankung kann analog der Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) Klassifikationskriterien diagnostiziert werden [37]. Die PsA ist assoziiert mit kardiovaskulärer, metabolischer und psychischer Komorbidität, sodass zusammen mit den krankheitsspezifischen Manifestationen PsA Patienten signifikante Einschränkungen in der Funktionalität, der Lebensqualität und der Lebenszeit erfahren [21].

Derzeit existiert keine Leitlinie der DGRh bezüglich der Therapie der PsA, sodass in der Regel auf die Empfehlungen der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) und EULAR zurück gegriffen wird [21,38]. Aufgrund der starken Heterogenität der PsA empfehlen beide Gesellschaften zunächst eine differenzierte Analyse des Manifestationsmusters mit anschließender spezifischer Empfehlung von einzelnen DMARDs im Sinne einer individualisierten und problem-adressierten pharmakologischen Therapie [21,38].

1.1.3 Fibromyalgie

Fibromyalgie (FM), synonym Fibromyalgie-Syndrom, ist ein chronisches Schmerzsyndrom, charakterisiert durch einen ausgedehnten, generalisierten Schmerz und somatische Symptome wie Fatigue, Schlafstörungen, kognitive Beeinträchtigungen und psychische Besonderheiten, meist in Form von Depressivität und Angst [39]. Es ist eine der nicht-entzündlichen Erkrankungen, welche auch dem Fachgebiet der Rheumatologie zugeordnet werden. Die Ätiopathogenese des FM ist unklar, wobei eine multifaktorielle Genese postuliert wird, mit verschiedenen

Einflussfaktoren wie Stress, Umweltfaktoren und Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem [39,40].

Frauen um das 50. Lebensjahr sind am häufigsten betroffen, wobei die Geschlechtsverteilung in epidemiologischen Studien zum Teil ausgeglichen ist [39,40]. Die geschätzte globale Prävalenz liegt bei 2,7% [39]. FM führt nicht nur zu einem ausgeprägten individuellen Leidensdruck mit konsekutiven Einschränkungen und Behinderungen [39,40], sondern stellt auch ein großes sozioökonomisches Problem dar. So führt eine minimale Steigerung in der Krankheitsaktivität gemessen im Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) zu einer Steigerung der jährlichen Gesundheitskosten von 865 € [41]. Die Diagnose des FM kann mithilfe der ACR Diagnosekriterien von 2016 gestellt werden [42]. Das FM kann primär (PFM) oder sekundär (SFM) im Rahmen anderer, oft muskuloskelettaler Erkrankungen auftreten. Derzeit wird diskutiert, ob PFM und SFM gleich sind [43].

Wie dargestellt, ist das Auftreten einer SFM mit vermehrten Schmerzen, Funktionseinschränkungen und einem verschlechterten pharmakologischen Behandlungsansprechen der rheumatischen Grunderkrankung assoziiert. Die Therapie der FM beruht auf vier Säulen: (I) Patientenaufklärung, (II) pharmakologische Therapie, (III) physikalische Aktivität (PA) und physikalische Therapie sowie (IV) Psychotherapie [39]. Am besten scheint ein multimodales Therapiekonzept zu funktionieren mit einer Kombination aus physikalischer und pharmakologischer Therapie, PA und ggf. Psychotherapie. Die multimodale Therapie wird daher von der EULAR empfohlen [44].

1.2 Stellenwert und Evidenz physikalischer Therapien

1913 beschlossen deutsche Balneologen und Badeärzte national wie international die primär von ihnen behandelten rheumatischen Erkrankungen weiter zu erforschen. Somit wurde schlussendlich die DGRh wie auch die EULAR begründet [45,46]. Der beigemessene Stellenwert der physikalischen Medizin und - Therapie in der Rheumatologie hat sich jedoch über die Jahrzehnte a.e. durch die Erkenntnisse in der Pathogenese und den konsekutiven pharmakologischen Entwicklungen maßgeblich verändert. Mittlerweile werden (entzündlich-)rheumatische Erkrankungen i.d.R. primär und v.a. alleinig pharmakologisch therapiert [31,33,47]. Dieses Vorgehen kann hinterfragt werden, da rheumatische Erkrankungen die Funktionalität maßgeblich

vermindern und somit im besonderen Maße von differentialindikativer PT profitieren [48].

Die Verordnung physikalischer Therapien ist in der Rheumatologie auf einem historischen Tiefstand [47]. Der Einsatz physikalischer Medizin basiert im besten Fall auf „alten“ Untersuchungen, welche die derzeitige geltenden wissenschaftlichen Standards nicht (mehr) erfüllen, bzw. es erfolgt der tradierte Einsatz von einzelnen Anwendungen der physikalischen Therapie ohne adäquaten Wirknachweis. Die Erforschung physikalischer Therapien ist ein mittlerweile wissenschaftliches Randgebiet geworden und wird nur in wenigen nationalen Zentren nach aktuellen wissenschaftlichen Qualitätsmerkmalen (z.B. Planung der Studie und Erstellung eines Studienprotokolls analog der „SPIRIT“-Kriterien [49], Studienregistrierung oder Durchführung einer (nicht-pharmakologischen) randomisiert kontrollierten Studie (RCTs) analog der „CONSORT“-Empfehlungen [50]) durchgeführt. Nichtsdestotrotz ist die PT neben der primären pharmakologischen Therapie eine wichtige Behandlungsoption in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen.

Dies gilt im besonderen Ausmaß für Funktionsstörungen und Schmerzen der Bewegungsorgane unabhängig der Ätiologie. Der Einsatz von PA und PT wird explizit von der EULAR für die Therapie entzündlicher und degenerativer Gelenkschmerzen empfohlen [51]. In den nationalen wie internationalen Leitlinien ist PT folgerichtig als ein integraler Bestandteil in der Behandlung der axSpA [22,34], PsA [21,38,52] und RA [17,18,53] verankert.

Die beste Evidenz für den therapeutischen Einsatz von PT und PA besteht dabei bei der axSpA. In die deutsche Leitlinie zur Therapie der axSpA fanden 11 Gebiete der PT (Bewegungstherapie, Einzeltherapien, Eigenübungsprogramme, Balneotherapie, manuelle Therapie, Hyperthermie, Kryo-/Kältetherapie, Elektrotherapie, Magnetfeldtherapie, Ultraschalltherapie, Ergotherapie) Einzug. Dennoch ist die für eine Leitlinie benötigte Evidenz bezüglich der PT im Vergleich zur pharmakologischen Therapie begrenzt und unterstreicht die dargestellten Entwicklungen. Für die in der Leitlinie aufgeführten 11 PT-Gebiete mit jeweils verschiedenen Applikationsmethoden und -intervallen fanden 38 Quellen Einzug in die Leitlinie. Dementsprechend wird jeweils der Empfehlungsgrad „B“ und der Evidenzgrad „2+“ nicht überschritten [22]. Im Vergleich finden für das Thema „NSAR“ als eine der vielen pharmakologischen Behandlungsoptionen 35 Quellen Einzug in die Leitlinie [22].

Eine noch geringere Evidenzlage für PT findet sich in der Therapie der RA. Die deutsche Leitlinie zum Management der (frühen) RA empfiehlt bei Patienten mit RA-bezogenen Funktionseinschränkungen „Physiotherapie“ und „physikalische Aktivität“ [53]. Dennoch wird die Evidenz für einzelnen Behandlungen oder gar Gebiete der physikalischen Medizin, z.B. der Balneologie, als „spärlich“ bis „unzureichend“ bewertet [53]. Eine Empfehlung für spezielle Therapie, z.B. Kryotherapie, oder eine spezifische problemorientierte Therapie, z.B. Ergotherapie für fehlende Griffkraft, kann im Gegensatz zu einzelnen pharmakologischen Therapien nicht gegeben werden [53]. Die Leitlinien äußern, unabhängig vom Patientenkollektiv, eine wiederkehrende methodische Kritik an den durchgeführten PT-Studien, sodass insgesamt nur wenige Studien Einzug in die jeweilige Leitlinie fanden. Bemängelt werden fehlende Kontrollgruppen, fehlende Randomisierung, fehlende Verblindung, kurze Studiendauern ohne Nachbeobachtungszeit (Follow-Up), kleine Studienteilnehmerzahlen und fehlende definierte Endpunkte [22,53]. Zudem ist ein Studienvergleich oft schwierig, da Art und Weise der Interventionen, z.B. Frequenz, Behandlungsdauer [Minuten] oder Behandlungstemperaturen, und die verwendeten Outcome-Parameter meist unterschiedlich und nicht standardisiert sind [22,53]. Somit erbringen wenige Studien die für eine Leitlinie nötige wissenschaftliche Qualität [22,53].

Zusammenfassend besteht national wie auch auf europäischer Ebene seitens der EULAR die Empfehlung, in der Therapie der axSpA, PsA und RA physikalische Aktivität, PT und eine multimodale physikalische Therapie zu nutzen. Dabei fehlen jedoch Empfehlung für den differenzial-indikativen und problembezogenen Einsatz einzelner physikalischer Therapiemaßnahmen.

1.3 Aktuelle Wirknachweise verschiedener physikalischer Therapien

Die an der Justus-Liebig-Universität Gießen vorhandene Professur für internistische Rheumatologie, Osteologie und Physikalische Medizin nimmt bezüglich der Erforschung physikalischer Medizin im rheumatischen Kontext eine nationale Vorreiterrolle ein. Unter Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange konnten wichtige Wirknachweise und zugrundeliegende Effekte physikalischer Therapien im Kollektiv der rheumatisch Erkrankten nach geltenden wissenschaftlichen Qualitätskriterien in den vergangenen 20 Jahren erbracht werden [54–56].

Für eine Vielzahl von physikalischen Behandlungen und Maßnahmen wurde neben der guten klinischen Wirkung auch Effekte auf humoral-molekularer Ebene nachgewiesen [54,55,57–61]. Ganzkörper-Hyperthermiebehandlungen, z.B. mittels wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung (wIRA), haben als mögliches Korrelat der Reduktion der Krankheitsaktivität und Zunahme der Funktionalität bei Patienten mit RA, PsA und axSpA eine Verminderung der Serumspiegel der pro-entzündlichen Zytokine IL-1, -6 und TNF- α sowie eine Erhöhung des anti-entzündlichen Zytokins IL-10 [54,55,57–62]. Die additive Wirkweise von PT unterstreichend, konnte prospektiv bei Patienten mit aktiver axSpA durch intensivierete Physiotherapie und nur halber Standarddosis von Etanercept (25 mg einmal wöchentlich) über einen Behandlungszeitraum von 4 Monaten eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität und signifikante Besserung der Funktionalität über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten erreicht werden [48].

1.4 Verordnungsfrequenz physikalischer Therapien

Nach den aktuellen Daten der Kerndokumentation der deutschen kooperativen Rheumazentren erhielten im Jahr 2014 26% der Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen Physiotherapie, 5% Ergotherapie und 4% Rheumafunktionstraining. Patienten mit axSpA erhielten dabei häufiger Physiotherapie (47%) als Patienten mit RA (26%), PsA (24%) oder Lupus erythematoses (14%). Im Vergleich lag in einer französischen Frühkohorte die Verordnungsfrequenz bei 24% innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnosestellung der axSpA [63]. Die Rate an Verordnungen bei Patienten mit Funktionseinbußen war am höchsten, jedoch nur 40 % aller RA Patienten mit ausgeprägten Funktionseinschränkungen (FFbH < 50) erhielten 2014 Physiotherapie [47]. Im Vergleich zur Patientendokumentation aus früheren Jahren (1996–2004) zeigte sich 2014 damit die von den Ärzten dokumentierte Verordnungsfrequenz deutlich niedriger [47]. Ergotherapie (5%) und Funktionstraining (4%) spielten bei der Rezeptierung 2014 fast keine Rolle [47].

In 2019 publizierte Daten basierend auf Abrechnungsdaten der BARMER zeigte sich ein nur geringfügig besseres Bild bezüglich der nicht-pharmakologischen Behandlung der RA [64]. 47% der Patienten mit rheumatischen Erkrankungen erhielten eine Form der physikalischen Therapie (PT) (35% Krankengymnastik, 15% Thermo-, 15% manuelle Therapie, 6% Massage, 2% Elektrotherapie). Nur 3% erhielten Ergotherapie.

37% der PT-Rezepte wurden von Hausärzten, 27% von Orthopäden und nur 18% von internistischen Rheumatologen ausgestellt [64].

1.5 Brauchen wir noch rheumatologische physikalische Therapie?

Angesichts der pharmakologischen Weiterentwicklung und der deutlich gebesserten Prognose entsteht die Frage, ob es nicht gerechtfertigt ist, „nur“ 26% der rheumatisch-erkrankten Patienten mit PT zu behandeln.

Nach den aktuellen Daten aus der Kerndokumentation zur Versorgung der RA, erreichen unter der pharmakologischen Standardtherapie (GC, cs- und bDMARDs) nur 36% der betroffenen Patienten eine Remission [31]. Zudem berichten etwa 50% aller RA-Patienten über mäßige bis starke Schmerzen, durchschnittlich werden dabei 48,5% mit Coxiben, 14,4% mit Analgetika und 9,7% mit Opioiden behandelt [31]. Ähnliche Resultate zeigen sich auch bei der axSpA [30].

Um den ultimativ gelenkzerstörenden Prozess der Grunderkrankung aufzuhalten, muss eine Remission bis maximal eine niedrige Krankheitsaktivität („low disease activity“ (LDA)) erreicht werden [3]. Sowohl aktuelle pharmakologische Studien, in welchen durchschnittlich nur 20-23% bzw. 30% der eingeschlossenen Patienten mit RA oder PsA eine Remission nach 12 (3 Monate) bzw. 24 Wochen (6 Monate) Therapie erreichen [65,66], wie auch „real-world“ Daten der Kerndokumentation zeigen lediglich eine Remissionsrate von 36% [31].

Somit scheint es genug „Luft“ zu geben, durch komplementäre und nicht-pharmakologische Therapie das Behandlungsergebnis zu verbessern, um schwerwiegende Komplikationen wie dauerhafte Gelenkfunktionsstörungen und einen Verlust an Lebensqualität zu verhindern. Argumentativ sprechen folgende Punkte im Biologika-Zeitalter für physikalisch-therapeutische Anwendungen [67]: Die Gelenkfunktion kann nur durch frühzeitigen und langfristigen Einsatz physikalischer Therapie gewährleistet werden. Bewegung dient (i) als formativer Reiz für Gewebe und deren Funktion, (ii) als Ausdauertraining zur Beeinflussung kardiopulmonaler Leistungsminderung, als Kraft- und Koordinationstraining und zum Erhalt der Muskulatur und des Knochens, sowie zur psychophysischen Konditionierung und als Schmerztherapie. Die Behandlung einer eingeschränkten funktionalen Gesundheit ist nur durch PT möglich. Komponenten der ICF (Körperfunktion, -strukturen, Aktivitäten, Partizipation) werden unter einer pharmakologischen Therapie nur teilweise

beeinflusst, Kontextfaktoren bleiben davon unberührt. Psychosoziale Faktoren werden durch eine antirheumatische Therapie nicht ausreichend beeinflusst. Nicht zuletzt ist PT für präventive Strategien im Sinne der Beeinflussung anatomischer Veränderungen und konsekutiver Funktionsstörungen bzw. Störungen der Funktionalität essenziell.

Zusammenfassend ist die Rate der physiotherapeutischen Verordnungen, trotz explizierter Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften sowie einer kumulierenden Evidenz bezüglich des Nutzens von PT, unabhängig der Erkrankung gering bis sehr gering. Gründe hierfür stellen u.a. gravierende Defizite in der studentischen Ausbildung sowie der ärztlichen Weiterbildung und Fortbildung sowie Vorschriften der Heilmittelverordnung dar [67], sodass Patienten mit rheumatischer Erkrankung eine effiziente multimodale Behandlung vielfach aus Unkenntnis vorenthalten wird.

1.6 Multimodale rheumatologische Komplexbehandlung (MRKB)

Neben der ambulanten PT, deren Umsetzung von verschiedenen örtlichen (z.B. Verfügbarkeit) und patientenseitigen (z.B. Berufstätigkeit) Faktoren wie der ärztlichen Bereitschaft zur Verordnung abhängig ist, besteht die Möglichkeit, im Rahmen der akut-stationären rheumatologischen Versorgung intensive physikalische Therapiemaßnahmen durchzuführen. Dazu wurde im Jahr 2005 mit der multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung (MRKB; OPS 8-983) ein Versorgungskonzept (DRG I97Z) etabliert, das unter stationären Bedingungen eine intensive und differenzierte Behandlung akuter Funktionseinschränkungen und Schmerzexazerbationen, die durch entzündliche rheumatische, nicht-entzündliche rheumatische und degenerative Erkrankungen bedingt sind, ermöglicht [68]. Mittlerweile werden deutschlandweit jährlich über 10.000 Patienten in der DRG I97Z abgebildet [69]. Obwohl die MRKB im Jahr 2005 konzipiert und etabliert wurde und in Deutschland flächendeckend vielfach verordnet wird, erfolgte bislang kein Wirknachweis dieser multimodalen rheumatologisch-physikalischen Therapieform.

1.6.1 Gesetzliche Voraussetzungen

Im Rahmen der MRKB erfolgen durch ein multiprofessionelles Team unter fachärztlicher Leitung therapeutische Interventionen nach einem festgelegten Therapiekonzept in drei Zeitintervallen: über mindestens 7 bis höchstens 13

Behandlungstage (OPS 8-983.0), mindestens 14 bis höchstens 20 Behandlungstage (OPS 8-983.1) oder mind. 21 Behandlungstage (OPS 8-98.2) [68,70]. Das Therapiekonzept sieht den Einsatz von mindestens drei der vier Therapiebereiche Physiotherapie/Physikalische Therapie, Ergotherapie, Schmerztherapie und kognitive Verhaltenstherapie/Gesprächspsychotherapie vor. Diese Therapien sind patientenbezogen in unterschiedlichen Kombinationen mit einer Therapiedichte von mindestens 11 Stunden pro Woche anzuwenden [68,69]. Zu Beginn und am Ende der Maßnahme ist ein prozessorientiertes Behandlungsmanagement mit standardisierter Befunderhebung, Bestimmung der Krankheitsaktivität, der Funktionseinschränkung und des Schmerzausmaßes durchzuführen [68,70]. Indikation und Ziel der MRKB ist es, durch rheumatische Erkrankungen bedingte akute Schmerzexazerbationen und/oder Funktionseinschränkungen zu behandeln bzw. zu lindern.

1.7 Zielsetzung der Habilitationsschrift

Zielsetzung dieser Habilitationsschrift ist die Untersuchung physikalisch-rheumatologischer Therapien als Schnittmenge der internistisch-rheumatologischen und physikalischen Medizin. Es erfolgt eine systematische Untersuchung der MRKB als ein primär physikalisch-rheumatologisches Behandlungskonzept sowie weiterer ausgewählter physikalisch-rheumatologischer Einzelverfahren im Rahmen der MRKB.

Dargestellt werden eigene Untersuchungen *(i)* zur klinischen Wirksamkeit der MRKB in verschiedenen Kollektiven, *(ii)* zur Wirksamkeit der MRKB und Beeinflussung des pro- und anti-inflammatorischen Zytokinmilieus als mögliches Korrelat der klinischen Wirkung, und *(iii)* zu klinischen und molekularen Effekten einzelner physikalischer Therapien und ihres Stellenwertes innerhalb der MRKB.

Neben der erstmaligen Beschreibung klinischer und molekularer Wirkungen der MRKB und einzelner physikalischer Therapien werden zudem Determinanten und Zusammenhänge im Kontext der internistischen rheumatologisch-physikalischen Therapie untersucht.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Analyse der rheumatologischen MRKB in einzelnen Kollektiven

Trotz nationaler und internationaler Empfehlungen PT in der Behandlung von Patienten mit RA einzusetzen [51,53], wird PT ambulant nur auf einem geringen Niveau verordnet [47,64]. Nur ca. 1/3 aller RA Patienten erreichen eine Remission, sodass eine Vielzahl an Patienten von komplementärer PT profitieren könnte [71].

PT kann nicht nur ambulant, sondern auch stationär in besonders hoher Intensität therapeutisch eingesetzt werden. Eines dieser Behandlungskonzepte ist die MRKB, welche primär PT differentialindikativ als Therapeutikum einsetzt. Obwohl die MRKB seit 2005 in Deutschland etabliert ist [70] und jährlich mehr als 10.000 MRKB erfolgen [69], lagen zu Beginn dieser Arbeiten noch keine Auswertungen der Wirkung und Effekte der MRKB vor.

Ebenso wird bei axSpA Patienten PT in nationalen wie internationalen empfohlenen Behandlungsalgorithmen eine große Rolle zugesprochen [22,35]. Dementgegen ist die ambulante PT Verordnungsfrequenz niedrig [47,72]. Zur stationären PT im Sinne der MRKB bei Patienten mit SpA gab es bislang keine Daten.

Die Therapie von Patienten mit FM ist anspruchsvoll. Die beste Therapieoption scheint eine multimodale Therapie mit pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Behandlung zu sein. Neben der Psychotherapie hat die PT einen großen Stellenwert. Insofern scheint die MRKB ein ideales Therapiekonzept. Diese Arbeit untersucht erstmalig die Wirkung der MRKB bei Patienten mit primärer und sekundärer FM.

2.1.1 MRKB bei rheumatoider Arthritis

Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Lange U, Tarner IH. Multimodal rheumatologic complex treatment of rheumatoid arthritis—a monocentric retrospective analysis. Z. Rheumatol. 2019; 78:136–42

Die Arbeit untersuchte, ob eine Veränderung der Schmerzintensität, der Funktionalität und der entzündlichen Krankheitsaktivität bei Patienten mit RA während der MRKB erzielt wird.

Methodik

Retrospektiv wurden alle in den Jahren 2014 bis 2017 an unserem Zentrum (Abt. für Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin,

Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen) dokumentierten Fälle von MRKB bei Patienten mit gesicherter RA ausgewertet. Als gesichert galt die RA, wenn die ACR/EULAR Klassifikationskriterien von 2010 erfüllt wurden [73].

Die Auswertung dieser Parameter erfolgte anhand standardisierter Skalen und Fragebögen, die bei allen Patienten routinemäßig zu Beginn und am Ende der MRKB dokumentiert wurden. Die Erfassung der Schmerzintensität erfolgte mittels einer numerischen Rangskala (NRS) von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximaler Schmerz). Die Funktionalität wurde mittels zweier für die RA validierter Fragebögen evaluiert, des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH) und des Health Assessment Questionnaire (HAQ). Beide Fragebögen erheben semiquantitativ Einschränkungen bei der Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens. Die entzündliche Aktivität der RA wurde mithilfe des Disease Activity Score of 28 Joints (DAS28) bestimmt. Primärer Endpunkt der Untersuchung war eine Änderung der Schmerzintensität, sekundäre Endpunkte waren eine Änderung der Krankheitsaktivität und der Funktionalität.

Es erfolgte eine deskriptive Erhebung der Patientencharakteristika Alter und Geschlecht und des bisherigen Krankheitsverlaufes bis zur Durchführung der MRKB einschließlich Erkrankungsdauer, Nebendiagnosen (OA und/oder FMS), Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)), Immunserologie (Rheumafaktoren (RF) und Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA)) sowie aktuelle und frühere Basistherapie (cs-, b- und/oder ts- DMARDs).

Die statistische Analyse der Differenzen der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter erfolgte durch Lineare Gemischte Modelle mit zufälligem Achsenabschnitt [74]. Ein etwaiger Einfluss der aufgeführten Patienten- und Erkrankungscharakteristika auf die Aktivitäts- und Funktionsparameter wurde ebenfalls durch Lineare Gemischte Modelle mit zufälligem Achsenabschnitt ermittelt. Alle Berechnungen wurden in R Version 3.6.0 durchgeführt.

Die Untersuchung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki und wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen (Votum Nr. 231/16) begonnen.

Ergebnisse

Im untersuchten Zeitraum erfüllten $n = 103$ multimodale rheumatologische Komplexbehandlungen an $N = 75$ Patienten mit RA die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden analysiert.

Die Patienten waren im Durchschnitt 61 Jahre alt, und 77% waren Frauen. Es zeigte sich ein Geschlechtsverhältnis von 3,4 zu 1 und ein Anteil von 52% Rheumafaktorpositiver bzw. 49% ACPA-positiver Krankheitsfälle. Die Mehrzahl der Patienten wies einen mehrjährigen Krankheitsverlauf (durchschnittlich 10 Jahre), niedrige systemische Entzündungsparameter und eine OA als Begleiterkrankung auf. In 85% der Fälle bestand eine medikamentöse Basistherapie (einschließlich einer Glukokortikoidtherapie, welche im Durchschnitt 5 mg pro Tag Prednisolonäquivalent betrug), und mehr als die Hälfte der Patienten hatte zuvor bereits andere Basistherapeutika erhalten. Bei einigen Patienten ($n=7$; 9,3%) erfolgte während der MRKB wegen unzureichender Kompensation der entzündlichen Aktivität der RA auch eine Umstellung der medikamentösen Basistherapie. Diese Patienten erhielten aufgrund der Schmerzen und Funktionseinschränkungen bei Polyarthritiden einen begleitenden Prednisolonstoß von max. 15 mg Prednisolon pro Tag mit anschließender Reduktion. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika [75]. CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, RF: Rheumafaktoren, ACPA: Antikörper gegen citrullinierte Peptide, OA: Osteoarthritis, FMS: Fibromyalgiesyndrom, DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug, csDMARD: conventional synthetic DMARD, bDMARD: biologic DMARD, tsDMARD: targeted synthetic DMARD, NSAR: nichtsteroidales Antirheumatikum, GC: Glucocorticoid

		Anzahl/Wert
Patienten (n=75)	Frauen	58
	Männer	17
Alter [Jahre]	Mittelwert	61,3
	Median	59,9
	Minimum	34,1
	Maximum	79,9
Erkrankungsdauer [Jahre]	Mittelwert	10,4
	Median	8,5

	Minimum		0
	Maximum		37,1
Nebendiagnosen	OA		38
	FMS		12
	OA + FMS		15
Entzündungsparameter bei Aufnahme	CRP [mg/dl]	Mittelwert	0,38
		Median	0,2
		Minimum	0
		Maximum	4,2
	BSG [mm in der 1. h]	Mittelwert	12,8
		Median	9
		Minimum	0
		Maximum	49
Immunserologie	RF	positiv	38
		negativ	35
		fehlend	2
	ACPA	positiv	37
		negativ	36
		fehlend	2
Aktuelle DMARD-Therapie	csDMARD	Ja	61
		Nein	42
	bDMARD/ tsDMARD	Ja	46
		Nein	57
	Kombination	Ja	19
		Nein	84
	Kein DMARD, nur NSAR und/oder GC		
Bisherige DMARD-Therapien	csDMARD	Nein	36
		Ja	67
		Bisherige Anzahl [n]	n=1: 17 Patienten n=2: 19 Patienten n=3: 16 Patienten n=4: 11 Patienten n=5: 3 Patienten

			n=6: 0 Patienten n=7: 1 Patienten
	bDMARD/ tsDMARD	Nein	53
		Ja	50
		Bisherige Anzahl [n]	n=1: 19 Patienten n=2: 6 Patienten n=3: 11 Patienten n=4: 6 Patienten n=5: 5 Patienten n=6: 1 Patienten n=7: 0 Patienten n=8: 1 Patienten n=9: 1 Patienten

Während der MRKB reduzierte sich die Schmerzintensität [NRS] signifikant im Mittel von 6 auf 3 ($p < 0,0001$). Die Krankheitsaktivität [DAS28] minderte sich signifikant im Mittel von 3,3 auf 2,8 ($p < 0,0001$). Hinsichtlich der Funktionsparameter wurde eine signifikante ($p = 0,0013$) Steigerung der Funktionskapazität [FFbH] im Mittel von 63% auf 69% während der MRKB erzielt während sich die Funktionalität [HAQ] nicht signifikant ($p = 0,1396$) verbesserte (s. Abbildung 1).

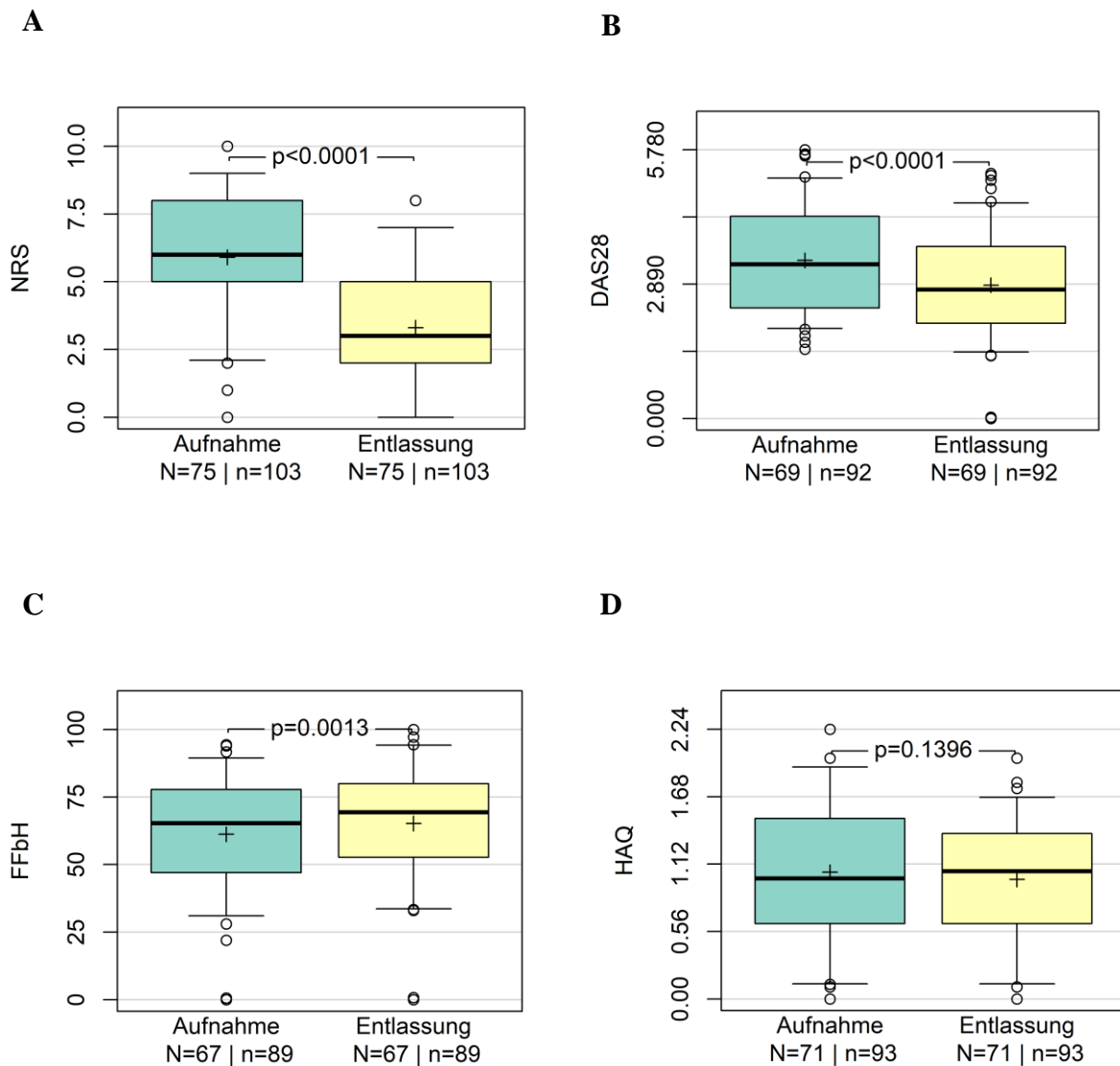


Abbildung 1: Veränderung der untersuchten Aktivitäts- und Funktionsparameter durch die MRKB zwischen Aufnahme und Entlassung [75]. N steht für die Anzahl an behandelten Patienten, n für die Anzahl an verschiedenen MRKB Episoden, welche analysiert wurden. Zwischen den Jahren 2014 - 2017 konnte ein Patient mehr als eine MRKB erhalten. Die Anzahl variiert aufgrund der retrospektiven Analyse mit gewählten Ein- und Ausschlusskriterien. **(A)** Signifikante Änderung des Schmerzniveaus (NRS) bei N = 75 RA-Patienten bzw. n = 103 Behandlungsepisoden. **(B)** Signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität (DAS28) bei N= 69 RA-Patienten bzw. n=92 Behandlungsepisoden. **(C)** Signifikante Verbesserung der Funktionskapazität (FFbH) bei N= 67 RA-Patienten bzw. n=89 Behandlungsepisoden. **(D)** Nicht signifikante Verbesserung der Funktionalität (HAQ) bei N=71 RA-Patienten bzw. n=93 Behandlungsepisoden.

Univariate Analysen ergaben, dass die signifikanten Reduktionen bzw. Verbesserungen der Schmerzen, der Funktionskapazität und der Krankheitsaktivität nicht signifikant beeinflusst wurden durch das Patientenalter, die Erkrankungsdauer,

die Höhe der systemischen Entzündungsparameter, die Immunserologie, die medikamentöse Basistherapie oder etwaige schmerzinduzierende Begleiterkrankungen.

Schlussfolgerungen

In den analysierten Fällen zeigte sich in prä-post Vergleichen unabhängig der Krankheitsdauer, dem Lebensalter und weiterer Patienten- und Krankheitscharakteristika eine signifikante und klinisch relevante Schmerzlinderung wie auch eine signifikante Reduktion von Funktionseinschränkungen und der Krankheitsaktivität bei Patienten mit RA, welche eine MRKB über 14 Behandlungstage erhielten. Weitere Untersuchungen sollten sich nun anschließen, um die MRKB als Behandlungsmethode weiter zu untersuchen und Wirkeffekte zu belegen.

2.1.2 MRKB bei axialer Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis

Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Lange U et al. Evaluation of a special concept of physical therapy in spondyloarthritis: German multimodal rheumatologic complex treatment for spondyloarthritis. Clin. Rheumatol. 2020; 39:1513-1520

Die Arbeit untersuchte erstmalig, ob eine Veränderung der Schmerzintensität, der Funktionalität und der entzündlichen Krankheitsaktivität bei Patienten mit SpA und PsA während der MRKB erzielt wird.

Methodik

Alle Patienten mit gesicherter r-axSpA, nr-axSpA und PsA, welche eine MRKB mit 14 Behandlungstagen in den Jahren 2014-2017 an unserem Zentrum erhielten, wurden analysiert. Die Diagnose der r- und nr-axSpA musste die ASAS Klassifikationskriterien erfüllen, die Diagnose der PsA wurde mittels der CASPAR und ASAS Klassifikation überprüft [19,20,37]. Patienten, welche eine Änderung ihrer pharmakologischen Therapie (Glukokortikoidtherapie, cs- und bDMARD-Therapie) während der MRKB erfuhren, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Primärer Endpunkt war eine Änderung der Schmerzintensität gemessen auf einer NRS (0 – 10). Sekundär wurde eine Änderung der Funktionskapazität (FFbH, HAQ und Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)) sowie eine Änderung der

Krankheitsaktivität (DAS28, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)) untersucht.

Unterschiede in den Aktivitäts- und Funktionsscores wurden mittels Linear Gemischter Modelle mit zufälligen Abschnitten berechnet, um Messwiederholungsfehler zu vermeiden. Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika und den Unterschieden in Aktivitäts- und Funktionsscores wurde ebenfalls mittels linear gemischter Modelle mit zufälligen Abschnitten analysiert. Alle abgebildeten p-Werte wurden nicht adjustiert. Alle Berechnungen wurden in R Version 3.6.0 durchgeführt.

Die Untersuchung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki und wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen (Votum Nr. 231/16) begonnen.

Ergebnisse

Innerhalb des 3-Jahres-Intervalls wurden an unserem Zentrum n=145 MRKB Behandlungen an N=111 Patienten durchgeführt. N=134 MRKB Behandlungen an N=100 Patienten erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien (r-axSpA: 45, nr-axSpA: 24 und axPsA: 31).

Die Patienten waren im Durchschnitt 58 Jahre alt, 46 % waren männlich. HLA-B27 war positiv bei 54% der Patienten. Die durchschnittliche Krankheitsdauer war 9,1 Jahre. Alle Patienten erhielten eine NSAR-Therapie, die Hälfte erhielt eine zusätzliche DMARD-Therapie. Entsprechend der Krankheitsdauer und Vormedikation waren die Patienten im Mittel hochgradig eingeschränkt und schmerzgeplagt: der durchschnittliche BASFI war 5,22, das durchschnittliche Schmerzniveau wurde mit 5,6 von 10 Punkten (NRS) angegeben. Weitere Patientencharakteristika zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Patientencharakteristika [76]. CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, OA: osteoarthritis, FMS: fibromyalgia, DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug, csDMARD: conventional synthetic DMARD, bDMARD: biologic DMARD, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug.

		number/value	
patients [n]	female	54	
	male	46	
age [years]	mean value	58.5	
	median	58	
	minimum	28.6	
	maximum	80.5	
disease [years]	duration	mean value	10
		median	7.2
		minimum	0
		maximum	47.6
comorbidity [n]		OA	32
		FMS	19
		OA & FMS	9
		Other	74
inflammatory parameters (at admission)	CRP [mg/dl]	mean value	0.44
		median	0.2
		minimum	0
		maximum	3.3
	ESR [mm in 1. h]	mean value	11.26
		median	8
		minimum	0
		maximum	65
HLA-B27 status	positive	54	
	negative	35	
	missing	11	
current therapy	bDMARD	yes	64
		no	70

	combination therapy	yes	22
		no	112
	NSAIDs only	48	
previous therapy	bDMARD	no	65
		yes	69
		amount	n=1: 39 n=2: 16 n≥3: 14

Unter der MRKB kam es zu einer signifikanten Abnahme der Schmerzen. Die Schmerzintensität (NRS) konnte durchschnittlich von 5,62 auf 3,47 ($p < 0,0001$) reduziert werden. Die Reduktion der Schmerzen war klinisch relevant (minimal clinically important difference: MCID) [77]. Funktionseinschränkungen abgebildet und gemessen im FFbH, HAQ und BASFI zeigten sich jeweils signifikant gebessert: der FFbH verbesserte sich von 62% auf 66% ($p = 0,0332$), der HAQ reduzierte sich von 1,09 auf 0,98 ($p = 0,022$), und der BASFI stieg von 5,22 auf 4,27 ($p < 0,0001$). Die Änderung im BASFI erfüllte die MCID von mind. -0,6 [78]. Die Krankheitsaktivität wurde signifikant beeinflusst: die Krankheitsaktivität gemessen im BASDAI wurde von 5,18 auf 3,78 ($p < 0,0001$) reduziert, was klinisch relevant ist [78]. Der DAS28 wurde von 4,19 auf 3,5 verbessert ($p = 0,0097$) (s. Abbildung 2).

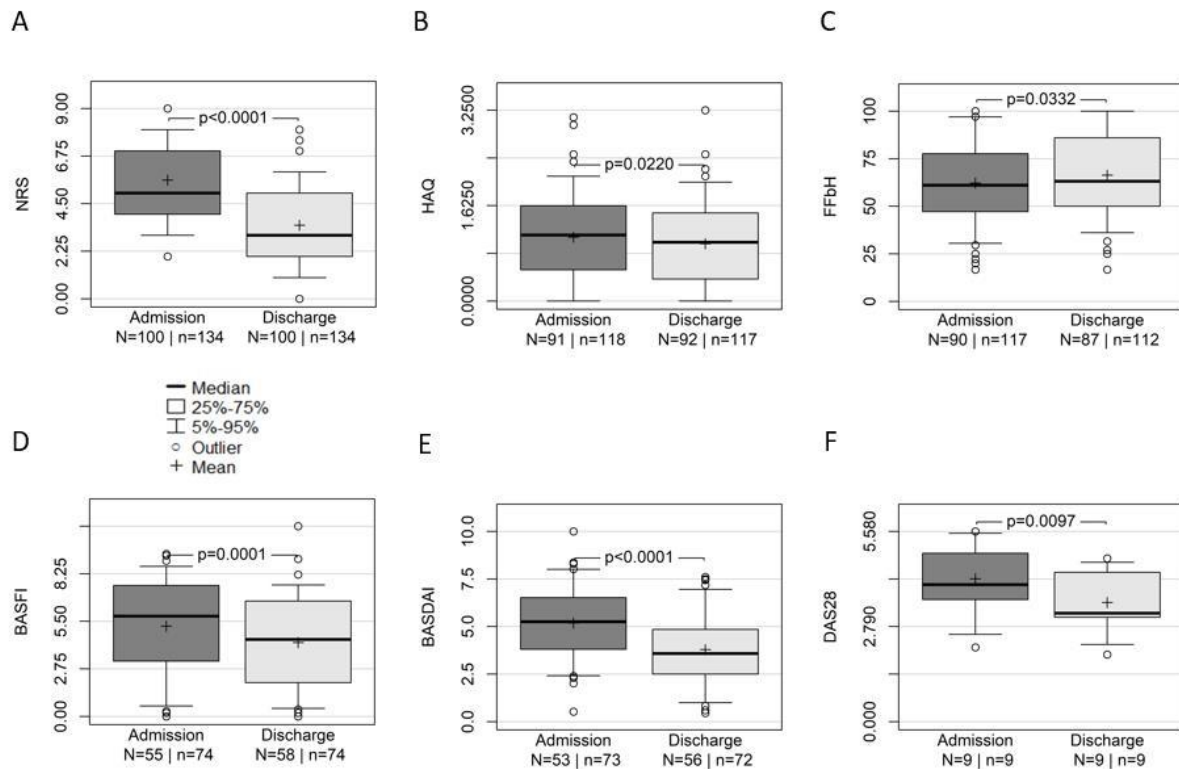


Abbildung 2: Veränderungen in der Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkungen bei Patienten mit axSpA durch eine 14-tägige MRKB [76]. N steht für die Anzahl an behandelten Patienten, n für die Anzahl an verschiedenen MRKB Episoden, welche analysiert wurden. Zwischen den Jahren 2014 - 2017 konnte ein Patient mehr als eine MRKB erhalten. Die Anzahl variiert aufgrund der retrospektiven Analyse mit gewählten Ein- und Ausschlusskriterien. (A) Signifikante Reduktion der Schmerzintensität (NRS). (B) Signifikante Verbesserung der Funktionalität (FFbH). (C) Signifikante Verbesserung der Alltagseinschränkungen (HAQ). (D) Signifikante Reduktion der Funktionalität (krankheitsspezifisch) (BASFI). (E) Signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität (BASDAI). (F) Signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität (DAS28)

NRS: numeric rating scale, FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire, DAS28: Disease Activity Score of 28 Joints, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Univariate Analysen zeigten, dass die beobachteten Veränderungen der Krankheitsaktivität und der Funktionseinschränkungen nicht signifikant durch das Patientenalter, die Krankheitsdauer, Entzündungswerte, den HLA-B27 Status, Komorbiditäten oder die aktuelle und/oder vorherige pharmakologische Therapie beeinflusst wurden.

Varianzanalysen mit gemischten linearen Modellen bestätigten diese Ergebnisse. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Form der axSpA und einer Komorbidität (hier OA oder FM) im Vergleich zu Patienten mit derselben Erkrankung ohne Komorbidität nicht

unterschiedlich MRKB Verläufe zeigten, obwohl sich signifikante Unterschiede in den Ausgangswerten für Schmerz, Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkungen zeigten (s. Tabelle 3 und Abbildung 3).

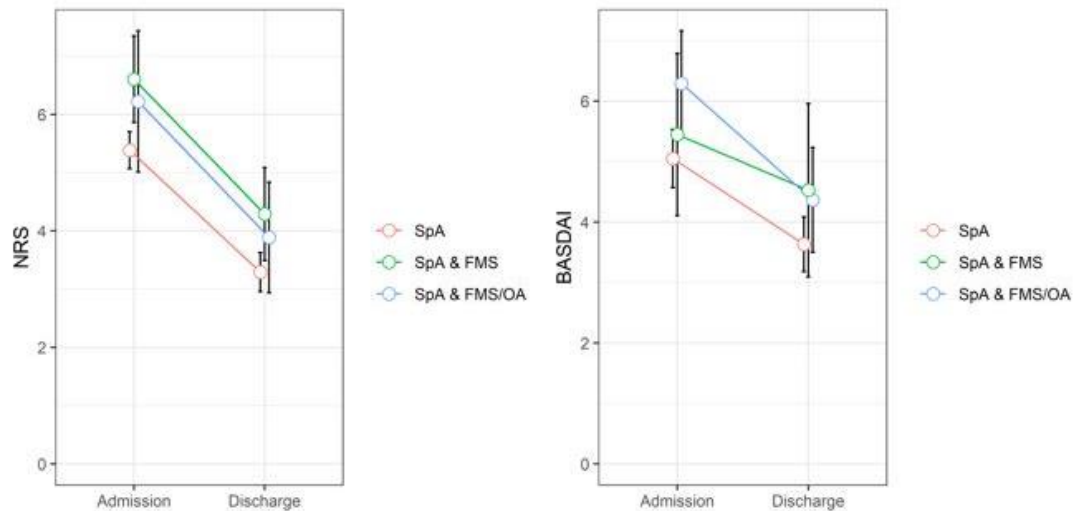


Abbildung 3: Varianzanalysen des möglichen Einflusses der Komorbiditäten bei SpA Patienten auf die Schmerzintensität und die Krankheitsaktivität [76]. Exemplarische graphische Darstellung der durchgeführten Analysen bzgl. der Schmerzintensität (NRS) und der Krankheitsaktivität (BASDAI) mit SpA Patienten ohne Komorbiditäten, mit FM oder mit FM und OA. Es liegen unterschiedliche hohe Eingangs- und Ausgangswerte vor, jedoch ist das Ansprechen auf die MRKB nicht signifikant unterschiedlich.

SpA: Spondyloarthritis, FMS: Fibromyalgia, OA: Osteoarthritis

Tabelle 3: Varianzanalysen bezüglich des möglichen Einflusses der Komorbiditäten bei SpA Patienten auf die Schmerzintensität, die Funktionalität und die Krankheitsaktivität [76].

NRS: numeric rating scale, FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index

	Schmerzintensität [NRS]	FFbH	HAQ	BASFI	BASDAI
Gibt es einen Unterschied in der Ausprägung der Outcome-Parameter (Aufnahme / Entlassung) zwischen den Krankheitsentitäten?	Ja ($p=0,037$)	Ja ($p=0,007$)	Ja ($p=0,076$)	Ja ($p<0,001$)	Ja ($p=0,0407$)
Ist das Ansprechen der einzelnen Krankheitsentitäten unterschiedlich?	Nein ($p=0,797$)	Nein ($p=0,733$)	Nein ($p=0,778$)	Nein ($p=0,0869$)	Nein ($p=0,5442$)

Schlussfolgerungen

In Prä-post-Vergleichen zeigte sich eine signifikante Reduktion von Schmerzen, Funktionseinschränkungen und der Krankheitsaktivität bei Patienten mit axSpA (r-axSpA, nr-axSpA wie PsA), welche mittels MRKB über 14 Tage behandelt wurden. Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung und Patienten mit lang bestehender Erkrankung profitierten in vergleichbarem Ausmaß. Die beobachteten Veränderungen wurden weder signifikant durch das Patientenalter, die Krankheitsdauer, Entzündungswerte noch die aktuelle und bisherige medikamentöse Therapie beeinflusst. Wichtige krankheitsassoziierte Komorbiditäten wie FM oder OA hatten keinen signifikanten Einfluss. Prospektive Untersuchungen der MRKB sollten sich nun anschließen.

2.1.3 MRKB bei Kollagenosen und Osteoarthritis

Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Turner IH et al. Multimodale rheumatologische Komplexbehandlung: Eine „Wunderwaffe“ zur additiven Schmerzreduktion. Orthopädie & Rheuma. 2019; 22:33-8

Die Arbeit untersuchte erstmalig den Verlauf der MRKB bei Patienten mit Kollagenosen oder nicht-entzündliche Erkrankungen bzw. degenerativen Erkrankungen (OA).

Methodik

Alle in den Jahren 2014 bis 2017 an unserem Zentrum dokumentierten MRKB-Fälle bei Patienten mit primärer OA und mit Kollagenosen (systemischer Lupus erythematoses (SLE) oder systemische Sklerose (SSc) wurden retrospektiv analysiert. Eingeschlossene Patienten mussten jeweils die gängigen Klassifikationskriterien ihrer Erkrankung erfüllen (ACR/EULAR-Kriterien für die systemische Sklerose von 2013 [79] und den Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) - Kriterien für den systemischen Lupus erythematoses von 2012 [80]) und eine MRKB mit 14 Behandlungstagen (OPS 8-983.1) abgeschlossen haben. Die OA musste klinisch wie nativradiologisch apparent sein.

Untersucht wurde, ob eine Veränderung der Schmerzintensität, der Funktionalität und bei entsprechender Grunderkrankung der entzündlichen Krankheitsaktivität zwischen Aufnahme und Entlassung während der MRKB erzielt wurde. Die Erfassung der Schmerzintensität erfolgte mittels einer numerischen Rangskala (NRS) von 0 (kein

Schmerz) bis 10 (maximaler Schmerz). Die Funktionalität wurde mittels zweier validierter Fragebögen evaluiert, dem FFbH und dem HAQ.

Die Differenzen der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter wurden mittels gemischter linearer Modelle [10] statistisch analysiert, um Messwiederholungen zwischen den Zeitpunkten und mehrfache Behandlungen einzelner Patienten zu berücksichtigen. Geschätzte Effekte und Standardfehler werden berichtet. Mittelwerte werden mit Standardabweichung berichtet. Die dargestellten p-Werte wurden nicht adjustiert. Das lineare Modell wurde multivariat erweitert, um mögliche Kovariableneinflüsse zu untersuchen. Alle Berechnungen erfolgten in R Version 3.6.0.

Die Studie erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki und wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen (Votum Nr. 231/16) begonnen.

Ergebnisse

N=27 Patienten mit OA (59,8 Jahre \pm 8,3 Jahre) bzw. n=28 MRKB bei Patienten mit OA und N=9 Patienten mit Kollagenosen (58,7 Jahre \pm 10,5 Jahre) bzw. n=12 Behandlungen bei Patienten mit Kollagenosen erfüllten die beschriebenen Kriterien und wurden ausgewertet. Die N=9 Patienten mit Kollagenose hatten in 6 Fällen die Diagnose einer SSc und in 3 Fällen die Diagnose eines SLE. 2 Patienten mit SSc und 1 Patient mit SLE wurden in den Jahren 2014 bis 2017 zweimalig mittels MRKB behandelt.

Die Diagnose der OA war im Median seit 3,5 Jahren etabliert. Das CRP (mg/dl) war im Durchschnitt mit $0,32 \pm 0,38$ nicht erhöht, die BSG (mm n. W.) mit $11 \pm 8,1$ ebenfalls nicht. Alle Patienten mit OA nahmen eine analgetische Bedarfsmedikation ein. Kein Patient erhielt eine rheumatische Basistherapie (cs- oder bDMARD). Ärztliche Interventionen wie z.B. Gelenkpunktionen erfolgten nicht während des Aufenthalts.

Von den Patienten mit Kollagenose erhielten alle eine analgetische Bedarfsmedikation. 7 der 12 Behandlungen erfolgten unter einer csDMARD-Therapie, 2 von 12 Behandlungen erfolgten unter einer bDMARD-Therapie (in Kombination zu einer bestehenden csDMARD-Therapie). Die Diagnose einer Kollagenose (SSc oder SLE) war im Median 5,1 Jahre etabliert. Das CRP (mg/dl) war im Durchschnitt mit $0,23 \pm 0,23$ nicht erhöht, die BSG (mm n. W.) mit $11 \pm 12,0$ ebenfalls nicht.

Die Ergebnisse der Analyse zeigt Tabelle 4. Die Schmerzen [NRS] sanken während der MRKB in allen Indikationen signifikant. Eine signifikante Verbesserung der

Funktionalität [FFbH und/oder HAQ] konnte während der MRKB bei Patienten mit OA und Kollagenose nicht erreicht werden.

Tabelle 4: Wirkeffekte der MRKB bei Patienten mit Kollagenose und Osteoarthritis [81].

NRS: numeric rating scale, FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire

	Effektgröße	Standardfehler	p-Wert
Osteoarthritis			
NRS	-2,375	0,417	< 0,001
FFbH	1,352	2,617	0,613
HAQ	-0,094	0,056	0,109
Kollagenose			
NRS	-2,125	0,518	< 0,001
FFbH	3,148	2,542	0,236
HAQ	0,015	0,106	0,892

In multivariaten Analysen wurde der Einfluss des Patientenalters, der Erkrankungsdauer und der Entzündungswerte auf die Wirkeffekte untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der möglichen Störfaktoren auf die beobachteten Wirkeffekte. Gleichzeitig zeigte die Therapie auch im multivariaten Modell einen signifikanten Einfluss auf den Outcome-Parameter Schmerzintensität.

Schlussfolgerungen

Es zeigte sich eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Schmerzen bei Patienten mit OA und Kollagenosen im Vergleich vor und nach der MRKB über 14 Behandlungstagen. Es zeigte sich keine Verbesserung der Funktionseinschränkungen.

2.1.4 MRKB bei Fibromyalgie

Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Lange U et al. Multimodal physical therapy for treating primary and secondary fibromyalgia–German multimodal rheumatologic complex treatment. Eur J Physiother. 2020; Sep 24;1-6.

Die Arbeit untersuchte erstmalig den MRKB-Verlauf bei Patienten mit primärer und sekundärer Fibromyalgie.

Methodik

Alle Patienten mit gesicherter PFM und SFM, welche an unserem Zentrum im Zeitraum 2014 bis 2017 eine MRKB erhielten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Diagnose galt als sicher, wenn die ACR Diagnosekriterien von 2016 [42] erfüllt waren. Untersucht wurde, ob eine Veränderung der Schmerzintensität, der Funktionalität und der Krankheitsaktivität zwischen Aufnahme und Entlassung durch die MRKB erzielt wurde. Primärer Endpunkt war eine Änderung der Schmerzintensität [NRS], sekundäre Endpunkte untersuchten die Änderung der Funktionalität [FFbH, HAQ] und die Krankheitsaktivität [FIQ].

Die Differenzen der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter wurden mittels gemischter linearer Modelle [10] statistisch analysiert, um Messwiederholungen zwischen den Zeitpunkten und mehrfache Behandlungen einzelner Patienten zu berücksichtigen. Geschätzte Effekte und Standardfehler wurden berichtet. Mittelwerte wurden mit Standardabweichung berichtet. Die dargestellten p-Werte wurden nicht adjustiert. Das lineare Modell wurde multivariat erweitert, um mögliche Kovariableneinflüsse zu untersuchen. Alle Berechnungen erfolgen in R Version 3.6.0. Die Studie erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki und wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen (Votum Nr. 231/16) begonnen.

Ergebnisse

N=102 MRKB Behandlungen (PFM: 50; SFM: 52) an n=83 Patienten mit FM (PFM: 39; SFM: 44) erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden analysiert.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer war 6,8 bzw. 9 Jahre (PFM / SFM). Die Schmerzintensität lag im Mittel bei 6,5. Alle Patienten mit PFM wurden pharmakologisch behandelt, während nur 42% der Patienten mit SFM eine medikamentöse Therapie erhielten (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Patientencharakteristika [82]. n gibt die Anzahl der analysierten Patienten an, N die Anzahl an der analysierten MRKB Episoden. Zwischen den Jahren 2014 - 2017 konnte ein Patient mehr als eine MRKB erhalten.

CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, PFM: primary fibromyalgia, SFM: secondary fibromyalgia, DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug, csDMARD: conventional synthetic DMARD, bDMARD: biologic DMARD, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug, RA: rheumatoid arthritis, SpA: spondyloarthritis.

		PFM (n=39; N=50)	SFM (n=44; N=52)	
patients [n]	female	34	42	
	male	5	2	
age [years]	mean value	57.8	56.8	
	median	58.5	56.8	
	minimum	37.1	29.5	
	maximum	74.3	56.8	
disease [years]	duration			
	mean value	6.8	9	
	median	2.4	8.8	
	minimum	0	0	
SFM associated with [n]	RA	n.a.	23	
	SpA	n.a.	21	
inflammatory parameters (at the time of admission)	CRP [mg/dl]	mean value	0.3	0.3
		median	0.2	0.5
		minimum	0	0.1
		maximum	1.4	4.2
	ESR	mean value	14.5	13.4
		median	13	11
		minimum	4	2
		maximum	42	52
current therapy	csDMARD	yes	n.a.	22
		no	n.a.	30
	bDMARD	yes	n.a.	26
		no	n.a.	26
	NSAIDs only	yes	29	41
		no	21	11
	pharmacological FM treatment	yes	50	22
		no	0	30

In Prä-Post-Vergleichen zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität [NRS] von 6,5 auf 4 ($p < 0,0001$). Die Krankheitsaktivität [FIQ] nahm signifikant von 61,9 auf 49,2 % ab ($p = 0,001$). Funktionseinschränkungen wurden nicht signifikant beeinflusst (FFbH: 55,5% auf 57,0% ($p = 0,619$); HAQ: 1,14 auf 1,13 ($p = 0,939$)). Bei Patienten mit SFM zeigte sich die Krankheitsaktivität der zugrundeliegenden Erkrankungen (RA oder SpA) signifikant beeinflusst: die RA-assoziierte Arthritis gemessen im DAS28 ($p = 0,002$) und die SpA-assoziierte Spondylitis gemessen im BASDAI ($p = 0,016$) wurden signifikant verbessert (s. Abbildung 4).

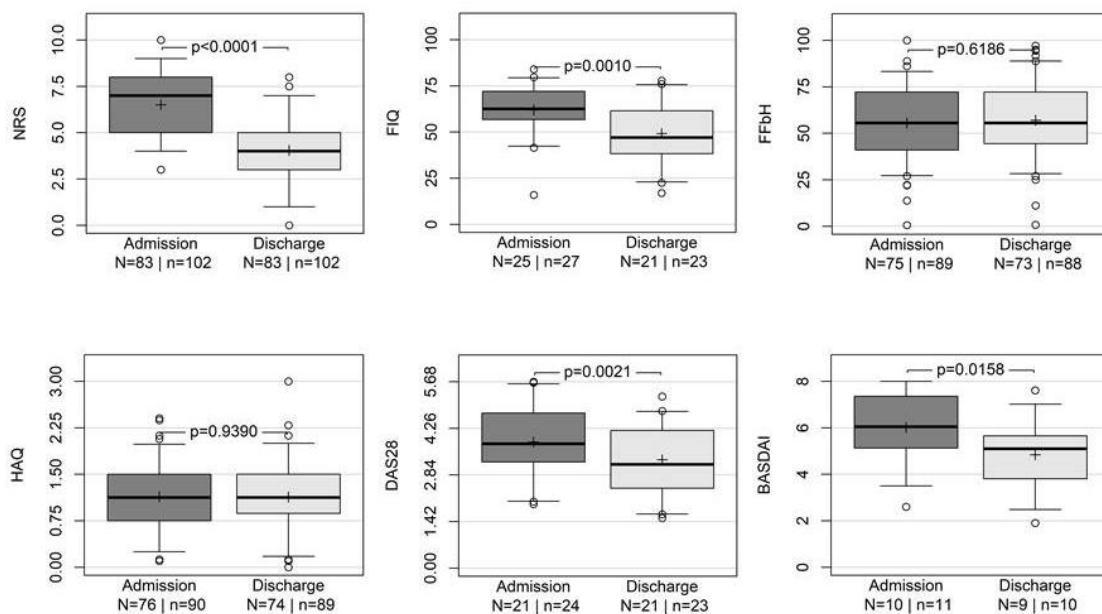


Abbildung 4: Wirkeffekte einer 14-tägigen MRKB bei Patienten mit PFM und SFM [82]. N steht für die Anzahl an behandelten Patienten, n für die Anzahl an verschiedenen MRKB Episoden, welche analysiert wurden. Zwischen den Jahren 2014 - 2017 konnte ein Patient mehr als eine MRKB erhalten. Die Anzahl variiert aufgrund der retrospektiven Analyse mit gewählten Ein- und Ausschlusskriterien. (A) Signifikante Reduktion der Schmerzintensität (NRS). (B) Verbesserung der Krankheitsaktivität (FIQ). (C) Verbesserung der Funktionalität (FFbH). (D) Signifikante Verbesserung der Funktionalität (HAQ). (E) Signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität der begleitenden RA (DAS28). (F) Signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität der begleitenden axSpA (BASDAI)

NRS: numeric rating scale, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index, DAS28: Disease Activity Score of 28 Joints

Univariate Analysen zeigten, dass die beobachteten Effekte nicht signifikant durch das Patientenalter, Krankheitsdauer oder pharmakologische Therapie beeinflusst wurden.

In Varianzanalysen zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Entwicklung der Schmerzen und der Krankheitsaktivität während der MRKB bei Patienten mit PFM und SFM

(s. Abbildung 5).

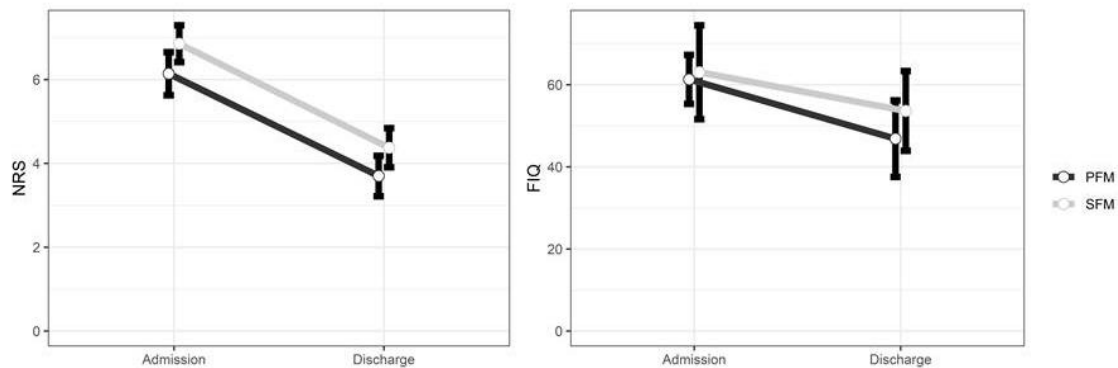


Abbildung 5: Varianzanalysen des möglichen Einflusses der Hauptdiagnose (primäre oder sekundäre Fibromyalgie) auf die Schmerzintensität und die Krankheitsaktivität [82]. Die Schmerzintensität wurde auf einer NRS (0=kein Schmerz, 10=maximaler Schmerz) gemessen. Die Krankheitsaktivität wurde mittels FIQ beurteilt (0=keine Krankheitsaktivität, 100=maximale Krankheitsaktivität).

PFM: primary fibromyalgia, SFM: secondary fibromyalgia, NRS: numeric rating scale, FIQ: fibromyalgia impact questionnaire

Schlussfolgerungen

In den analysierten Fällen zeigte sich bei Patienten mit PFM und SFM eine signifikante Reduktion der Schmerzen und der Krankheitsaktivität im Vergleich zwischen Beginn und Ende der MRKB über 14 Behandlungstage. Es zeigte sich keine signifikante Verbesserung der berichteten Funktionseinschränkungen. Bei Patienten mit SFM reduzierte sich die Krankheitsaktivität der zugrundeliegenden Erkrankung. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beobachteten Veränderungen der Schmerzen und Krankheitsaktivität während der MRKB zwischen Patienten mit PFM und SFM.

2.1.5 Vergleich der MRKB in unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungen und Einfluss von Komorbiditäten

Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Tarnier IH et al. Multimodal Rheumatologic Complex Treatment – does Conception Capture the Clinical Reality? Phys Med Rehab Kuror. 2020; 30:317-326

Mittlerweile konnten für die im Jahr 2005 eingeführte MRKB erste wissenschaftliche Untersuchungen des Einsatz bei Patienten mit RA, PsA, axSpA, OA und FM durchgeführt werden [75,76,81,82]. Dennoch blieb unklar, ob die MRKB dem selbstgestelltem Anspruch gerecht wird, diese pathogenetisch wie auch phänotypisch sehr unterschiedlichen Erkrankungen ähnlich gut zu behandeln.

Die vorliegende Arbeit untersuchte daher, ob während der MRKB ihrer Konzeption entsprechend (i) sowohl die durch entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (EGW), weichteilrheumatische Erkrankungen (WRE) und degenerative Erkrankungen (OA) bedingten Schmerzen und Funktionsstörungen reduziert werden, ob es (ii) Einflussfaktoren auf den Behandlungseffekt gibt, und ob (iii) die verschiedenen Erkrankungen unterschiedliche MRKB-Verläufe zeigen. Zudem wurde der Einfluss von typischen krankheitsassoziierten Komorbiditäten wie sekundärer OA, sekundärer FM und sekundären Knochendichteminderungen auf das Behandlungsergebnis untersucht.

Methodik

Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller in den Jahren 2014 bis 2017 an unserem rheumatologischen Zentrum dokumentierten MRKB-Fälle von Patienten mit EGW, OA und WRE. Nur Patienten mit peripherer OA wurden einbezogen. Unter EGW wurden die RA, die r- und nr- axSpA sowie die PsA zusammengefasst. Unter WRE wurden als entzündliche Erkrankungen die Kollagenosen (SSc und SLE) und als nicht-entzündliche Erkrankung die PFM subsumiert. Die eingeschlossenen Patienten mussten die gängigen Klassifikationskriterien ihrer jeweiligen Erkrankung erfüllen [7,19,20,42,79,80] und erhielten eine ununterbrochene MRKB über 14 Behandlungstage. Zur Analyse etwaiger Knochendichteveränderungen wurde allein die Knochendichte herangezogen, welche in einer an unserem Zentrum durchgeführten Knochendichtemessung mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA; Prodigy Lunar System von GE Healthcare) in einem Zeitraum bis maximal ein Jahr vor der MRKB erhoben wurde. Anhand der T-Werte wurde zwischen normaler Knochendichte (NKD), Osteopenie und Osteoporose unterschieden. Für die Gruppeneinteilung wurde die World Health Organisation (WHO)-Definitionen der Osteopenie und Osteoporose benutzt [83]. Ausgeschlossen wurden Patienten, die während der MRKB eine Änderung ihrer Therapie mit Glukokortikoiden oder DMARDs erfuhren.

Im Besonderen wurde untersucht, ob eine Veränderung der Schmerzintensität [NRS], der Funktionalität [HAQ, FFbH] und der entzündlichen Krankheitsaktivität zwischen stationärer Aufnahme und Entlassung erzielt wurde. Die entzündliche Aktivität der peripheren Arthritis wurde mit Hilfe des DAS28 bestimmt. Analog wurden die Aktivität der Spondylitis mittels BASDAI und BASFI bestimmt. Bei Patienten mit PFM wurde der FIQ zur Bestimmung der Krankheitsaktivität erhoben.

Die statistische Analyse der Differenzen der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter erfolgte durch Lineare Gemischte Modelle mit zufälligem Achsenabschnitt zur Berücksichtigung von Mehrfachbehandlungen [74]. Ein etwaiger Einfluss der untersuchten Patienten- und Erkrankungscharakteristika auf die Änderung der Aktivitäts- und Funktionsparameter wurde ebenfalls durch Lineare Gemischte Modelle mit zufälligem Achsenabschnitt ermittelt. Alle Berechnungen erfolgten in R Version 3.6.0.

Die Untersuchung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki und wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen (Votum Nr. 231/16) begonnen.

Ergebnisse

Es wurden N = 324 multimodale rheumatologische Komplexbehandlungen an n = 249 Patienten analysiert. Dabei erhielten n=27 Patienten mit OA N=28 MRKB, n=175 Patienten mit EGW N=238 MRKB und n=47 Patienten mit WRE n=58 MRKB.

Die Patienten waren im Durchschnitt 58,5 Jahre alt, und 68% waren Frauen. Die Mehrzahl der Patienten wies einen mehrjährigen Krankheitsverlauf auf, wobei Patienten mit EGW im Vergleich zu Patienten mit OA oder WRE den längsten Krankheitsverlauf mit 11,8 Jahren hatten. Bezogen auf die Entzündungszeichen waren alle Erkrankungen im Durchschnitt moderat aktiv, wobei Patienten mit EGW einen maximalen CRP-Spiegel von 4,2 mg/dl und eine BSG von 65 mm/h aufwiesen. 11,2% der Patienten hatten ein sekundäres Schmerzsyndrom, 24,9% der Patienten hatten eine sekundäre Arthrose und 7% der Patienten hatten eine Kombination aus beidem. 56,6% der Patienten hatten eine weitere Nebendiagnose, z.B. eine arterielle Hypertonie. 11,6% der eingeschlossenen Patienten hatten eine Osteoporose und 17,3% eine Osteopenie. Frakturen ereigneten sich im gesamten analysierten Therapieverlauf nicht. Weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6: Patientencharakteristika [84].

OA: Osteoarthritis, EGW: entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen, WRE: weichteilrheumatische Erkrankungen, n.a.: nicht anwendbar/unzutreffend (not applicable), CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, RF: Rheumafaktoren, ACPA: Antikörper gegen citrullinierte Peptide, SOA: sekundäre Osteoarthritis, SFM: sekundäre Fibromyalgie, DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug, csDMARD: conventional synthetic DMARD, bDMARD: biologic DMARD, NSAR: nicht-steroidales Antirheumatikum, NKD: normale Knochendichte

		OA (n=27; N=28)	EGW (n=175; N=238)	WRE (n=47; N=58)	
Geschlecht [n]	weiblich	9	63	7	
	männlich	18	112	40	
Alter [Jahre]	Mittelwert	59,8	58,6	57,8	
	Median	59	58	58,5	
	Minimum	41	28,6	37,1	
	Maximum	75,7	80,5	74,3	
Krankheitsdauer [Jahre]	Mittelwert	5	11,8	5,9	
	Median	3,2	9	3,1	
	Minimum	0	0	0	
	Maximum	29,3	47,6	25,2	
Nebendiagnosen [n]	SOA	0	45	17	
	SFM	4	24	0	
	SOA + SFM	0	18	0	
Knochendichte [n]	NKD	24	118	35	
	Osteopenie	2	33	8	
	Osteoporose	1	24	4	
Entzündungs- parameter bei Aufnahme	CRP [mg/dl]	Mittelwert	0,3	0,4	0,3
		Median	0,2	0,2	0,2
		Minimum	0	0	0
		Maximum	1,5	4,2	1,4
	BSG [mm in 1. h]	Mittelwert	11	12	13,5
		Median	7,5	8	12
		Minimum	2	0	1
		Maximum	28	65	42

Aktuelle Therapie [n]	csDMARD	Ja	n.a.	115	n.a.
		Nein	n.a.	123	n.a.
	bDMARD	Ja	n.a.	111	n.a.
		Nein	n.a.	127	n.a.
	nur NSAR	Ja	n.a.	184	n.a.
		Nein	n.a.	54	n.a.

Über alle Erkrankungen reduzierte sich die Schmerzintensität [NRS] im Mittel von 5,8 auf 3,4 ($p < 0,0001$). Eine Änderung von mehr als -2 [NRS] bei muskuloskelettalen Erkrankungen, hier -2,4, wird als klinisch relevant (MCID) angesehen [77]. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Funktionskapazität im FFbH ($p = 0,0005$) und HAQ ($p = 0,0065$). Bezüglich der krankheitsspezifischen Einschränkungen und Krankheitsaktivitätsindizes zeigte sich bei den EGW folgendes Bild: Die Krankheitsaktivität der peripheren Arthritis gemessen am DAS28 sowie die Krankheitsaktivität der axialen Arthritis bzw. Spondylitis gemessen im BASDAI wurden jeweils signifikant ($p < 0,0001$) reduziert. Analog wurde die krankheitsspezifische Funktionalität bei SpA gemessen im BASFI ebenfalls signifikant ($p = 0,0001$) verbessert. Aus der Gruppe der WER zeigte sich bei Patienten mit PFM die Krankheitsaktivität [FIQ] signifikant ($p = 0,0024$) gemindert (s. Abbildung 6).

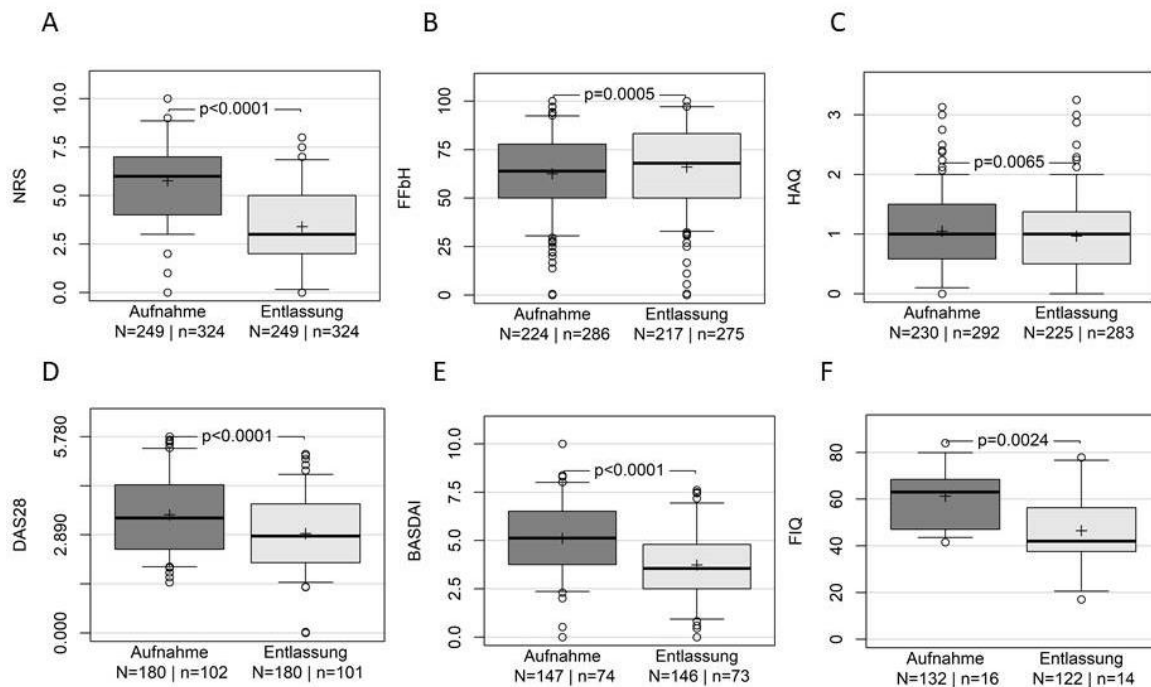


Abbildung 6: Veränderung der untersuchten Aktivitäts- und Funktionsparameter durch die MRKB zwischen Aufnahme und Entlassung [84]. N steht für die Anzahl an behandelten Patienten, n für die Anzahl an verschiedenen MRKB Episoden, welche analysiert wurden. Zwischen den Jahren 2014 - 2017 konnte ein Patient mehr als eine MRKB erhalten. Die Anzahl variiert aufgrund der retrospektiven Analyse mit gewählten Ein- und Ausschlusskriterien. (A) Signifikante Änderung des Schmerzniveaus (NRS), (B) signifikante Verbesserung der Funktionskapazität (FFbH), (C) signifikante Verbesserung der Funktionskapazität (HAQ), (D) signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität bei peripherer Arthritis (DAS28), (E) signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität bei axialer Spondylitis (BASDAI), (F) signifikante Reduktion der Beeinträchtigung durch Fibromyalgie (FIQ).

NRS: numerische Rangskala, FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire, DAS28: Disease Activity Score of 28 Joints, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der Mittelwerte, Mediane und der Standardabweichung der Veränderungen sowie die durchschnittliche Veränderung.

Tabelle 7: Übersicht über die statistische Auswertung der therapeutischen Effekte [84].

NRS: numerische Rangskala, FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire, DAS28: Disease Activity Score of 28 Joints, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire, SD: Standardabweichung (standard deviation)

Score	Bei Aufnahme			Bei Entlassung			absolute mittlere Veränderung	p-Wert
	Mittelwert	Median	SD	Mittelwert	Median	SD		
NRS [Schmerz]	5,8	6	1,9	3,4	3	1,8	-2,4	<0,0001
FFbH	62,6	63,9	20,1	66	68	21	3,4	0,0005
HAQ	1,05	1	0,63	0,97	1	0,6	-0,08	0,0065
DAS28	3,51	3,39	1,1	2,92	2,85	1,1	-0,58	<0,0001
BASDAI	5,1	5,1	2,0	3,7	3,6	1,8	-1,4	<0,0001
BASFI	5,2	5,8	2,7	4,2	4,3	2,6	-1	0,0001
FIQ	61,2	63	13	46,5	41,9	19	-14,7	0,0024

Univariate Analysen ergaben, dass die Differenzen zwischen Aufnahme und Entlassung der Schmerzen, Funktionskapazität und Krankheitsaktivitäten nicht wesentlich durch das Patientenalter, die Erkrankungsdauer, die Höhe der systemischen Entzündungsparameter, die medikamentöse Basistherapie, die Nebendiagnosen oder die Knochendichte (s. Tabelle 8) beeinflusst werden. Allerdings zeigten die nicht-adjustierten p-Werte eine signifikante Korrelation zwischen dem Patientenalter und dem BASFI sowie FIQ, der BSG und dem HAQ, den Nebendiagnosen und den Schmerzen, dem FFbH und dem DAS28. Zusätzlich zeigte sich eine Korrelation zwischen der Knochendichte und dem FFbH und dem HAQ. Aufgrund der vielen Vergleiche kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich hierbei um Typ I Fehler handelt.

Tabelle 8: Univariate Varianzanalysen bezüglich des möglichen Einflusses verschiedener Faktoren auf die Differenz der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter [84]. Angegeben sind die p-Werte der einzelnen univariaten Analysen.

NRS: numerische Rangskala, FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire, DAS28: Disease Activity Score of 28 Joints, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire, CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug, csDMARD: conventional synthetic DMARD, bDMARD: biologic DMARD, tsDMARD: targeted synthetic DMARD

Einflussfaktor	Aktivitäts-/Funktionsparameter						
	NRS Schmerz	FFbH	HAQ	DAS28	BASDAI	BASFI	FIQ
Alter	0,8	0,37	0,25	0,65	0,1	0,05	0,05
Krankheitsdauer	0,99	0,61	0,23	0,36	0,14	0,49	0,45
CRP	0,3	0,31	0,04	0,1	0,18	0,65	0,53
BSG	0,35	0,92	0,01	0,36	0,5	0,75	0,35
Nebendiagnosen	0,028	0,019	0,17	0,024	0,09		0,46
Knochendichte	0,52	0,03	0,039	0,9	0,22		0,39
csDMARD	0,54	0,18	0,4	0,69	0,37		
bDMARD/tsDMARD	0,46	0,49	0,93	0,46	0,61		

Mittels einer Varianzanalyse für gemischte lineare Modelle (ANOVA) wurde erneut der Zusammenhang zwischen der Art der Nebendiagnosen, der Knochendichte und der Wirkung der MRKB auf die erhobenen Funktions- und Krankheitsaktivitätsindizes überprüft. In Univariaten-Analysen hatten sich hier vereinzelt signifikante Korrelationen ergeben, welche z.T. klinisch begründbar wären. Bei den Nebendiagnosen wurde in der Analyse auf folgende Nebendiagnosen geachtet: sekundäre Arthrosen (SOA), sekundäre Schmerzsyndrome (SFM) oder eine Kombination aus SOA und SFM. Bei der Knochendichte wurde analog der WHO-Definition anhand der T-Werte eingeteilt und zwischen normaler Knochendichte (NKD), Osteopenie und Osteoporose unterschieden.

Varianzanalysen bezüglich der Nebendiagnosen zeigte, dass es zwar signifikante Unterschiede bei Patienten mit unterschiedlichen Nebendiagnosen (SOA, SFM, SOA und SFM) bezüglich der Schmerzen (NRS), des FFbH und des DAS28 bei Aufnahme

und Entlassung gab, jedoch dass das Therapieansprechen auf die MRKB keine signifikanten Unterschiede zeigte (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Varianzanalysen des möglichen Einflusses der Nebendiagnosen auf die Differenz der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter [84]. Angegeben sind die p-Werte der einzelnen Analysen (Haupteffekt zur Nebendiagnose und zeitlicher Interaktion).

NRS: numerische Rangskala, FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire, DAS28: Disease Activity Score of 28 Joints, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire

	Schmerz [NRS]	FFbH	HAQ	DAS28	BASDAI	FIQ
Gibt es einen signifikanten Unterschied in den Indizes (Aufnahme/Entlassung) für Patienten mit unterschiedlichen Nebendiagnosen?	Ja (p=0,039)	Nein (p=0,12)	Nein (p=0,69)	Ja (p<0,001)	Ja (p=0,02)	Nein (p=0,33)
Gibt es einen Unterschied im Therapieansprechen für Patienten mit unterschiedlichen Nebendiagnosen?	Nein (p=0,96)	Nein (p=0,13)	Nein (p=0,65)	Nein (p=0,75)	Nein (p=0,50)	Nein (p=0,95)

Bei Patienten mit unterschiedlichen Knochendichten (NKD, Osteopenie, Osteoporose) zeigten sich zwar signifikante Unterschiede bezüglich der Funktionalität (FFbH und HAQ) bei Aufnahme und Entlassung, jedoch war das Therapieansprechen auf die MRKB nicht signifikant unterschiedlich (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Varianzanalysen des möglichen Einflusses der Knochendichte auf die Differenz der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter [84]. Angegeben sind die p-Werte der einzelnen Analysen (Haupteffekt zur Knochendichte und zeitliche Interaktion).

NRS: numerische Rangskala, FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire, DAS28: Disease Activity Score of 28 Joints, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire

	Schmerz [NRS]	FFbH	HAQ	DAS28	BASDAI	FIQ
Gibt es einen Unterschied in den Indizes (Aufnahme/Entlassung) für Patienten mit unterschiedlichen Knochendichten?	Nein (p=0,52)	Ja (p=0,028)	Ja (p=0,039)	Nein (p=0,9)	Nein (p=0,22)	Nein (p=0,39)
Gibt es einen Unterschied im Therapieansprechen für Patienten mit unterschiedlichen Knochendichten?	Nein (p=0,52)	Nein (p=0,34)	Nein (p=0,46)	Nein (p=0,88)	Nein (p=0,59)	Nein (p=0,22)

Somit konnten die univariaten Analysen bestätigt werden. Trotz einiger signifikanter Unterschiede in Funktions- und Krankheitsaktivitätsindizes bei Aufnahme und Entlassung sprechen Patienten mit unterschiedlichen Nebendiagnosen und unterschiedlicher Knochendichte nicht signifikant anders auf die MRKB an (s. Tabelle 9 und Tabelle 10).

Zur Klärung der letzten und wichtigen Frage, ob es insgesamt ein unterschiedliches Ansprechen der EGW, OA und WRE auf die MRKB gibt, wurden weitere Analysen durchgeführt. In diesen zeigten sich weder signifikant unterschiedliche Funktions- und Krankheitsaktivitätsindizes bei Aufnahme und Entlassung noch ein signifikant unterschiedliches Ansprechen auf die MRKB, gemessen an den Parametern, die bei allen Patienten unabhängig von der jeweiligen Erkrankung erhoben wurden (Schmerzintensität, FFbH und HAQ) (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Varianzanalysen des möglichen Einflusses der Hauptdiagnosen auf die Differenz der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter [84]. Angegeben sind die p-Werte der einzelnen Analysen (Haupteffekt zur Hauptdiagnose und zeitliche Interaktion).

NRS: numerische Rangskala, FFbH: Funktionsfragebogen Hannover, HAQ: Health Assessment Questionnaire

	Schmerz [NRS]	FFbH	HAQ
Gibt es einen Unterschied in den Indizes (Aufnahme/Entlassung) für Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen?	Nein (p=0,56)	Nein (p=0,27)	Nein (p=0,53)
Gibt es einen Unterschied im Therapieansprechen für Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen?	Nein (p=0,98)	Nein (p=0,55)	Nein (p=0,42)

Schlussfolgerungen

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beobachteten signifikanten Veränderungen der Schmerzen und Funktionseinschränkungen von Patienten mit entweder entzündlicher Gelenk- oder Wirbelsäulenerkrankung, Osteoarthritis oder sog. weichteilrheumatischer Erkrankung, welche eine 14-tägige MRKB erhielten. Hervorzuheben ist, dass Patienten mit geänderter pharmakologischer Therapie von der Analyse ausgeschlossen wurden. In multivariaten Vergleichen hatten Faktoren wie Patientenalter, Erkrankungsdauer, Höhe der Entzündungsparameter bei Aufnahme oder die Art und Weise der aktuellen Therapie keinen Einfluss auf die beobachtete Reduktion der Schmerzen und Funktionseinschränkungen. Selbst Nebendiagnosen wie sekundäre Arthrosen, eine sekundäre Fibromyalgie oder eine Kombination aus beidem hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Art und Weise der beobachteten Veränderungen, obwohl es zum Teil signifikante Unterschiede in der Höhe der Funktions- und Krankheitsaktivitätsindizes bei Aufnahme und Entlassung zwischen den einzelnen Subgruppen gab. Wichtig scheinen jetzt prospektive Untersuchungen der MRKB mit einer Vergleichsgruppe, um Effekte zu belegen.

2.2 Prospektive Untersuchungen der MRKB

2.2.1 Prospektive Untersuchung der MRKB bei rheumatoider Arthritis

Klemm P, Preusler P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Neumann E, et al. Effects of multimodal rheumatologic complex treatment in patients with rheumatoid arthritis: a monocentric prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Jul;40(7):1343-1351.

Um die ersten Analysen zu bestätigen und die MRKB weiter zu untersuchen, erfolgte die prospektive Untersuchung der MRKB bei Patienten mit RA. Neben klinischen Effekten wurde eine Veränderung ausgewählter Serumzytokinspiegel untersucht.

Methodik

In dieser prospektiven Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Wochen wurden Patienten mit gesicherter RA eingeschlossen, welche eine 16-tägige MRKB an unserem Zentrum erhielten. Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie das Studiendesign adressierten auch Einschränkungen der retrospektiven Vorläuferstudie [75].

So wurde MRKB-Programm wurde für alle Studienteilnehmer standardisiert, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Während der MRKB gab es 14 Behandlungstage (Sonntag frei) mit mind. 700 Behandlungsminuten pro 7 Behandlungstage. Insgesamt wurde über min. 1400 Minuten über die gesamte MRKB-Episode behandelt. 32 einzelne PT Behandlungen wurden pro 7 Behandlungstage durchgeführt (insg. mind. 64 Behandlungen). Jede Behandlung hatte eine Dauer von mind. 20 min bis max. 30 min. Jeder Patient erhielt 6 Physiotherapie-Sitzungen, 6 Atemgymnastik-, 6 Balneotherapie-, 6 Massage-Sitzungen, 6 warme Packungen, 12 Peloidbehandlungen, 6 progressive Muskelentspannungssitzungen, 4 Thermotherapiebehandlungen und 6 Ergotherapien. Zudem erfolgen 2 Patientenaufklärungen. Die MRKB wird i.d.R. gezielt patientenindividuell zusammengestellt. Daher konnten im Rahmen der Studie 6 zusätzliche „freie“ Behandlungen pro Patient pro 7 Behandlungstage ärztlich angeordnet werden konnten, um gezielt und individuell zu behandeln.

Die Untersuchungen erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki und wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der

Justus-Liebig-Universität Gießen (Votum Nr. 231/16) begonnen. Die Studie wurde registriert (DRKS00021261, Deutsches Register Klinischer Studien: www.drks.de).

Ergebnisse

Von 64 Patienten wurden 59 Patienten in die Studie eingeschlossen. 53 Patienten mit RA schlossen die Studie ab und wurden analysiert (s. Abbildung 7).

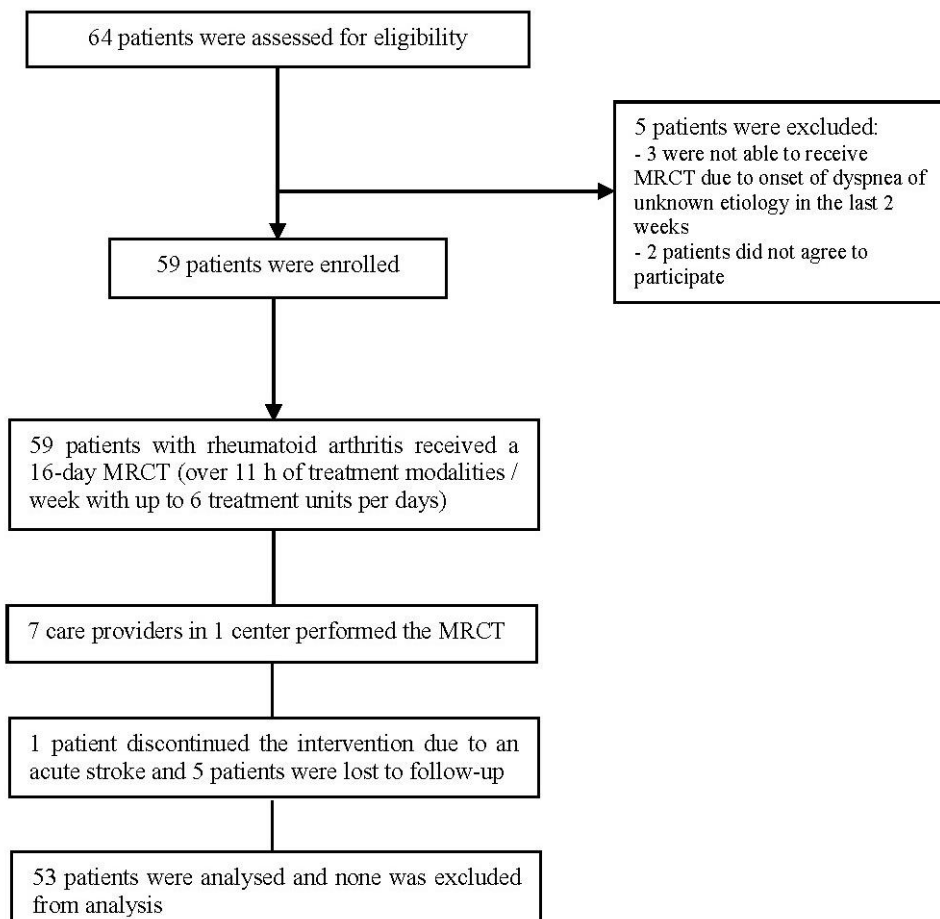


Abbildung 7: Übersicht der Studieneinschlüsse [85].

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 60 Jahre. Die meisten Teilnehmer waren weiblich (n=38, 72%). Im Durchschnitt waren die Patienten seit 11 Jahren erkrankt. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte eine RA-assoziierten Komorbidität. 19% der Patienten (n=10) hatten eine sekundäre FM, 36% (n=19) hatten eine sekundäre OA, 15% (n=8) wiesen beide Komorbiditäten auf. 15% (n=8) der Patienten hatten eine sekundäre Osteoporose, 30% (n=16) hatten eine Osteopenie (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Patientencharakteristika [85].

CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, OA: osteoarthritis, FM: fibromyalgia, DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug, csDMARD: conventional synthetic DMARD, bDMARD: biologic DMARD, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug

		Number/value	
Patients (n = 53)	female	38 (71%)	
	male	15 (29%)	
Serology	seropositive	29	
	seronegative	24	
	ACPA-positive	16	
	ACPA-negative	37	
Age [years]	mean value \pm SD	60.7 \pm 9.3	
	median	60	
	minimum	41	
	maximum	81	
Disease duration [years]	mean value \pm SD	11.1 \pm 10.3	
	median	8	
	minimum	0.5	
	maximum	39	
Comorbidity	OA	19 (36%)	
	FM	10 (19%)	
	OA and FM	8 (15%)	
Bone mineral density	osteoporosis	8 (15%)	
	<i>T-score lumbar spine \pm SD [min;max]</i>	-2.5 \pm 0.7 [-3.2; -1.2]	
	<i>T-score total left hip \pm SD [min;max]</i>	-1.53 \pm 0.69 [-2.4; -0.5]	
	osteopenia	16 (30%)	
	<i>T-score lumbar spine \pm SD [min;max]</i>	-1.23 \pm 1.06 [-2.3; 1.6]	
	<i>T-score total left hip \pm SD [min;max]</i>	-0.86 \pm 0.56 [-1.5; 0.3]	
	normal	29 (55%)	
Inflammatory parameters (on admission)	CRP [mg/dl]	mean value \pm SD	0.44 \pm 0.62
		median	0.2

		minimum	0
		maximum	3.7
	ESR [mm in 1 st h]	mean value ± SD	14.3 ± 13.7
		median	11
		minimum	4
		maximum	86
Current therapy	csDMARD	yes	30
		no	23
	bDMARD	yes	36
		no	17
	NSAIDs	yes	32
		no	21
Previous therapy	csDMARD	yes	44
		no	9
	bDMARD	yes	29
		no	24
Change in pharmacological therapy during MRCT	yes		32
	<i>csDMARD change</i>		21
	<i>bDMARD change</i>		21
	no		21

Der primäre Endpunkt wurde mit einer durchschnittlichen Abnahme der Schmerzintensität (NRS) von -2,1 (95%-CI: [-2,76; -1,47], $p < 0,001$) erreicht. Regressionsanalysen zeigten keinen signifikanten Einfluss der oben aufgeführten Charakteristika auf die beobachtete Schmerzreduktion.

Die Krankheitsaktivität konnte signifikant mit einer durchschnittlichen Änderung von -0,39 (95% CI: [-0,69; -0,08], $p = 0,009$) gemindert werden. 12 Wochen nach Entlassung zeigte sich keine signifikante Veränderung mehr ($p = 0,676$).

Die Funktionskapazität (HAQ und FFbH) wurden nicht signifikant beeinflusst.

Das Gesamturteil des Patienten über seine Gesundheit (patient's global health assessment (PGHA)) zeigte sich durch die MRKB signifikant verbessert (95%-CI: [-35,2; -23,1], $p < 0,001$). In den 12 Wochen der Nachbeobachtung zeigte sich eine

Verschlechterung des PGHA nach MKRB, jedoch wurden die Ausgangswerte vor MRKB nicht erreicht (s. Abbildung 8).

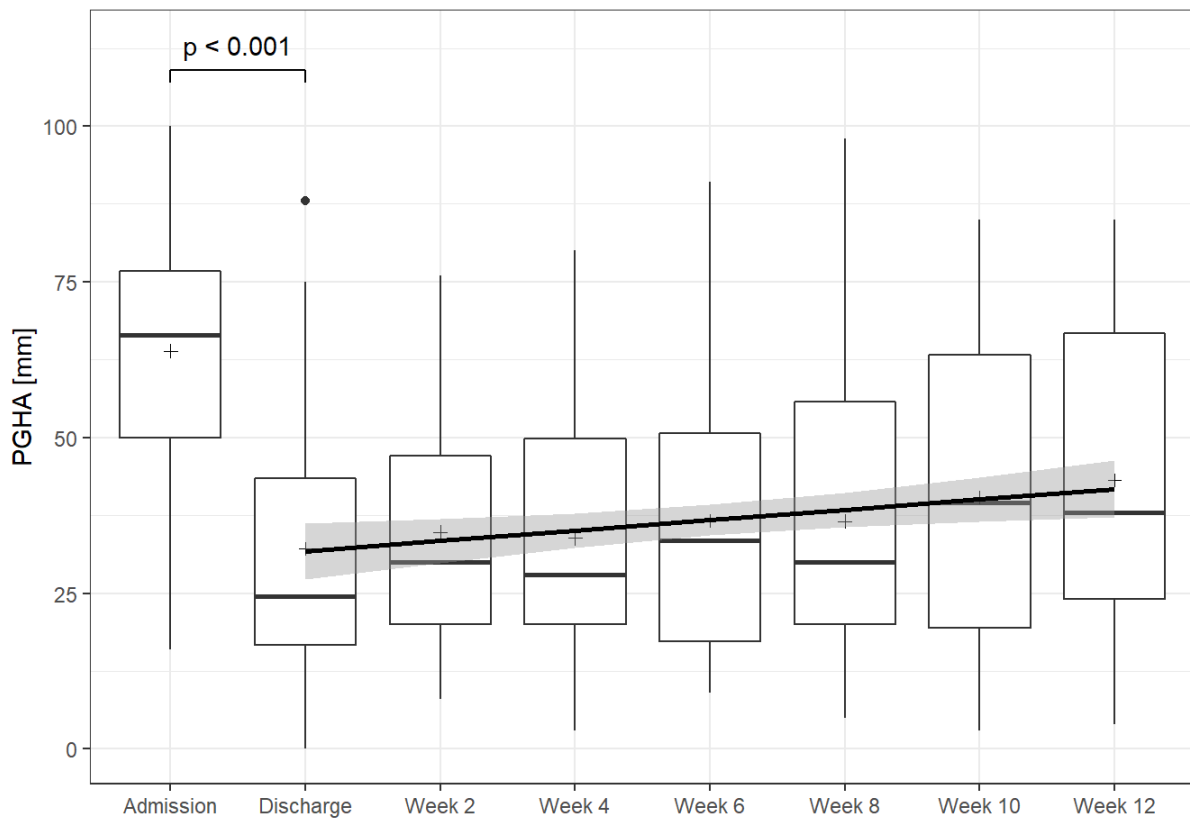


Abbildung 8: Patientenurteil über die Gesundheit im Verlauf[85]**Abbildung 9: Patientenurteil über die Gesundheit im Verlauf[85].** Benutzt wurde eine Visuelle Analogskala (0 = sehr gute Gesundheit bis 100 mm = sehr schlechte Gesundheit) um das Patientenurteil über die Gesundheit (PGHA) vor und nach der MRKB sowie über eine 12-wöchige Nachbeobachtungszeit zu messen.

PGHA: patient global health assesement (engl.)

Der Schmerzmittelbedarf und -einnahme konnte durch die MRKB reduziert werden. Zum Ende der MRKB und der Nachbeobachtungszeit gab es mehr Patienten ohne analgetische Therapie und weniger Patienten mit permanentem Bedarf (s. Abbildung 10).

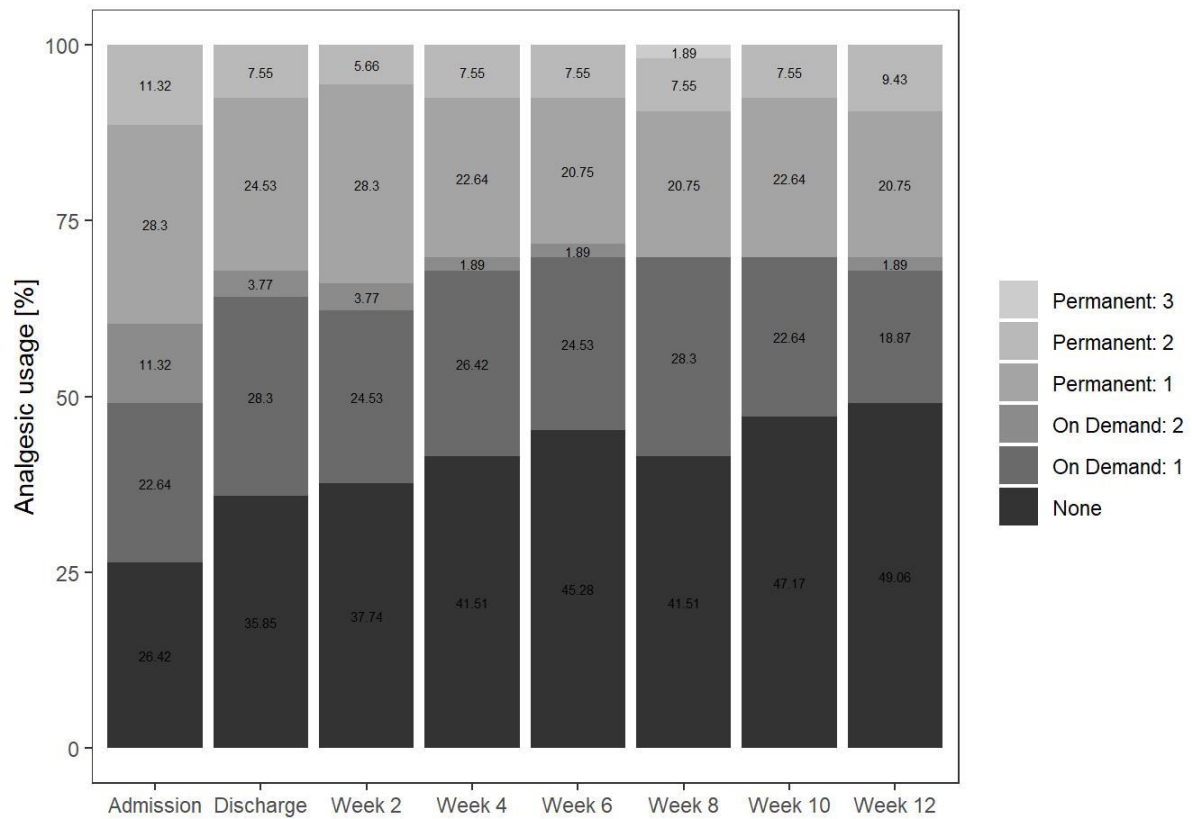


Abbildung 10: Schmerzmittelbedarf im Verlauf der Studie [85]. Graphische Darstellung des angegebenen Schmerzmittelbedarfs (permanente Einnahme von 1, 2 oder 3 verschiedenen Schmerzmitteln, bedarfsgerechte Einnahme von 1 oder 2 verschiedenen Schmerzmitteln, keine Einnahme/Bedarf) vor und nach der MRKB sowie über eine 12-wöchige Nachbeobachtungszeit.

Entgegen der gestellten Hypothese zeigte sich keine Änderung der Zytokinserumspiegel als mögliches Korrelat der beobachteten klinischen Veränderungen. Sowohl pro- (IL-1 und IL-6) wie anti-inflammatorische (IL-10) Zytokine zeigten keine signifikante Änderung ihrer Serumspiegel am Ende der MRKB und der Nachbeobachtungszeit (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Serumzytokinspiegel im Studienverlauf [85].

SD: standard deviation, CI: 95% confidence interval; IQR: interquartile ratio, IL: interleukin

	At the time of admission (A)		At the time of discharge (B)		3 months after discharge (C)		p-value A->B (95% CI)	p-value A->C (95% CI)
	mean value \pm SD	median (IQR)	mean value \pm SD	median (IQR)	mean value \pm SD	median (IQR)		
IL-1 [pg/ml]	0.11 \pm 0.07	0.09 (0.077; 0.1)	0.09 \pm 0.04	0.08 (0.076; 0.09)	0.09 \pm 0.03	0.08 (0.076; 0.1)	0.193 [-0.02; 0.004]	0.06 [-0.03; 0.0005]
IL-6 [pg/ml]	0.16 \pm 0.13	0.13 (0.11; 0.15)	0.15 \pm 0.13	0.12 (0.11; 0.15)	0.17 \pm 0.24	0.12 (0.11; 0.15)	0.902 - 0.04; 0.03]	0.701 [-0.03; 0.05]
IL-10 [pg/ml]	0.11 \pm 0.04	0.09 (0.09; 0.11)	0.11 \pm 0.05	0.1 (0.09; 0.11)	0.11 \pm 0.04	0.1 (0.09; 0.11)	0.793 [-0.01; 0.02]	0.988 [-0.02; 0.01]

Schlussfolgerungen

In dieser prospektiven Untersuchung mit einer 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit zeigte sich bei Patienten mit RA, welche mittels MRKB an unserem Zentrum behandelt wurden, eine signifikante Reduktion der Schmerzen und der Erkrankungsaktivität im Vergleich vor und nach MRKB. Der Schmerzmittelbedarf reduzierte sich im Verlauf der MRKB. Es zeigte sich keine signifikante Änderung ausgewählter pro- und anti-inflammatorischer Serumzytokinspiegel als mögliches Korrelat der beobachteten klinischen Veränderungen. Weitere, insbesondere randomisiert kontrollierte Studien sind nun benötigt, um Wirkeffekte der MRKB zu belegen.

2.2.2 Prospektive Untersuchung der MRKB bei axialer Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis

Klemm P, Preusler P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Neumann E, et al. Multimodal rheumatologic complex treatment in patients with spondyloarthritis - a prospective study. Eur J Intern Med 2021; 93:42–9.

Die ersten, retrospektiv erhobenen Ergebnisse zur MRKB bei SpA Patienten zeigten eine Änderung der Schmerzintensität, Krankheitsaktivität und Funktionalität unter der MRKB [76]. Diese Studie untersuchte prospektiv und über eine 12-wöchige

Nachbeobachtungszeit die klinischen Veränderungen während der MRKB und eine Veränderung ausgewählter Zytokine bei Patienten mit SpA.

Methodik

SpA Patienten mit gesicherter PsA, r- und nr-axSpA, welche eine MRKB an unserem Zentrum erhielten, konnten in diese monozentrische prospektiv kontrollierte Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Wochen eingeschlossen werden. Die Diagnose musste die gängigen Klassifikationskriterien [19,20,37] erfüllen. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sowie das Studiendesign adressierten u.a. gezielt die Limitationen der retrospektiven Vorläuferstudie [76]. Hervorzuheben ist die Selektion von Patienten mit aktiver Erkrankung wie auch die standardisierte MRKB.

Primärer Endpunkt war eine Änderung der Schmerzintensität (NRS). Sekundäre Endpunkte untersuchten eine Änderung der Krankheitsaktivität (BASDAI, DAS28), der Funktionseinschränkungen (BASFI, HAQ, FFbH), des Analgetikabedarfs wie auch eine Änderung ausgewählter pro- und anti-inflammatorischer Zytokine.

Die Untersuchung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki und wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen (Votum Nr. 231/16) begonnen. Die Studie wurde registriert (DRKS00021261, Deutsches Register Klinischer Studien: www.drks.de).

Ergebnisse

Von 59 Patienten wurden 54 eingeschlossen. 50 Patienten mit SpA schlossen die Studie ab und wurden analysiert (s. Abbildung 11).

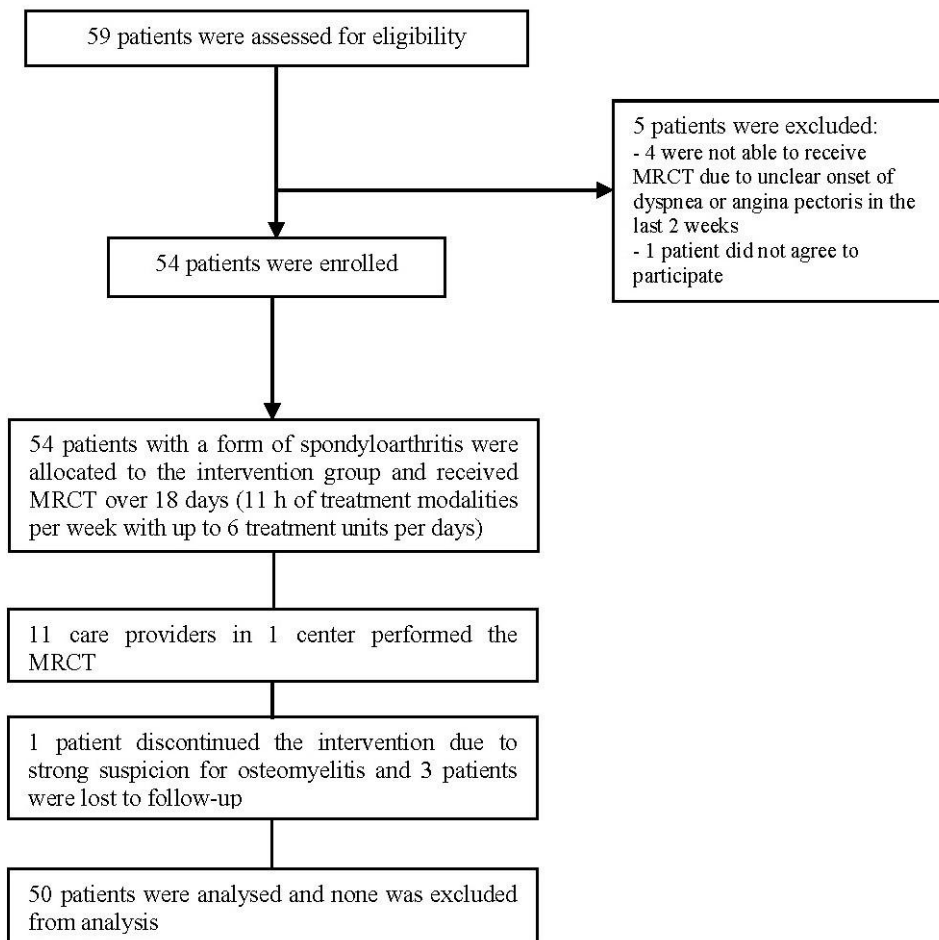


Abbildung 11: Übersicht der Studieneinschlüsse [86].

13 (26%) Patienten hatten eine r-axSpA, 19 (38%) eine nr-axSpA und 18 (36%) eine PsA. Durchschnittlich waren die Patienten 58 Jahre alt und seit 13 Jahren erkrankt. Komorbiditäten waren häufig: 17 (34%) Patienten hatten eine sekundäre OA, 11 (22%) eine sekundäre FM und 4 (8%) beides. 6 (12%) Patienten hatten eine Osteoporose und 16 (32%) eine Osteopenie (s. Tabelle 14)

Tabelle 14: Patientencharakteristika [86].

r-axSpA: radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA: non-radiographic axial spondyloarthritis; PsA: psoriatic arthritis, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, OA: osteoarthritis, FM: fibromyalgia, DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug, csDMARD: conventional synthetic DMARD, bDMARD: biologic DMARD, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug

		number/value
patients (n=50)	female	26
	male	24
diagnosis	r-axSpA	13

	nr-axSpA		19
	PsA		18
HLA-B27	positive		21
	negative		29
age [years]	mean value \pm SD		58.8 \pm 9.6
	median		59
	minimum		37
	maximum		81
disease [years]	duration	mean value \pm SD	13 \pm 10.7
		median	11
		minimum	0.5
		maximum	48
secondary comorbidity		OA	17
		FM	11
		OA + FM	4
bone mineral density		osteoporosis	6
		<i>T-score axial \pm SD [min;max]</i>	-2.67 \pm 0.72 [-3.4; -1.3]
		<i>T-score peripher \pm SD [min;max]</i>	-1.26 \pm 0.57 [-1.7; -0.3]
		osteopenia	16
		<i>T-score axial \pm SD [min;max]</i>	-1.07 \pm 0.94 [-2.1; 1.2]
		<i>T-score peripher \pm SD [min;max]</i>	-1.18 \pm 0.59 [-1.9; 0]
		normal	28
inflammatory parameters (at admission)	CRP [mg/dl]	mean value \pm SD	0.33 \pm 0.33
		median	0.3
		minimum	0
		maximum	1.7
	ESR [mm in 1. h]	mean value \pm SD	12 \pm 9
		median	11
		minimum	1
		maximum	49
current therapy	csDMARD	yes	20
		no	30
	bDMARD	yes	26

		no	24
	NSAIDs	yes	32
		no	18
Previous therapy	csDMARD	yes	31
		no	19
	bDMARD	yes	21
		no	29
change in pharmacological therapy during MRCT	yes		15
	<i>csDMARD change</i>		15
	<i>bDMARD change</i>		15
	no		35

Der primäre Endpunkt wurde erreicht. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität mit einer durchschnittlichen Änderung von -1,5 (95% CI: [-2,25; -0,8], $p < 0,001$). 12 Wochen nach der MRKB zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten (95% CI: [-0,8; 0,67], $p = 0,967$). Regressionsanalysen zeigten keinen Einfluss der aufgeführten Patientencharakteristika und/oder Komorbiditäten auf die erzielte Schmerzreduktion. Weiterhin konnte kein relevanter Unterschied im Behandlungsansprechen der unterschiedlichen SpA-Formen gefunden werden ($p = 0,895$).

Das PGHA zeigte sich signifikant verbessert mit einer durchschnittlichen Änderung von -24 mm (SE 3 mm) (95% CI: [-29,8; -17,4], $p < 0,001$) (s. Abbildung 12).

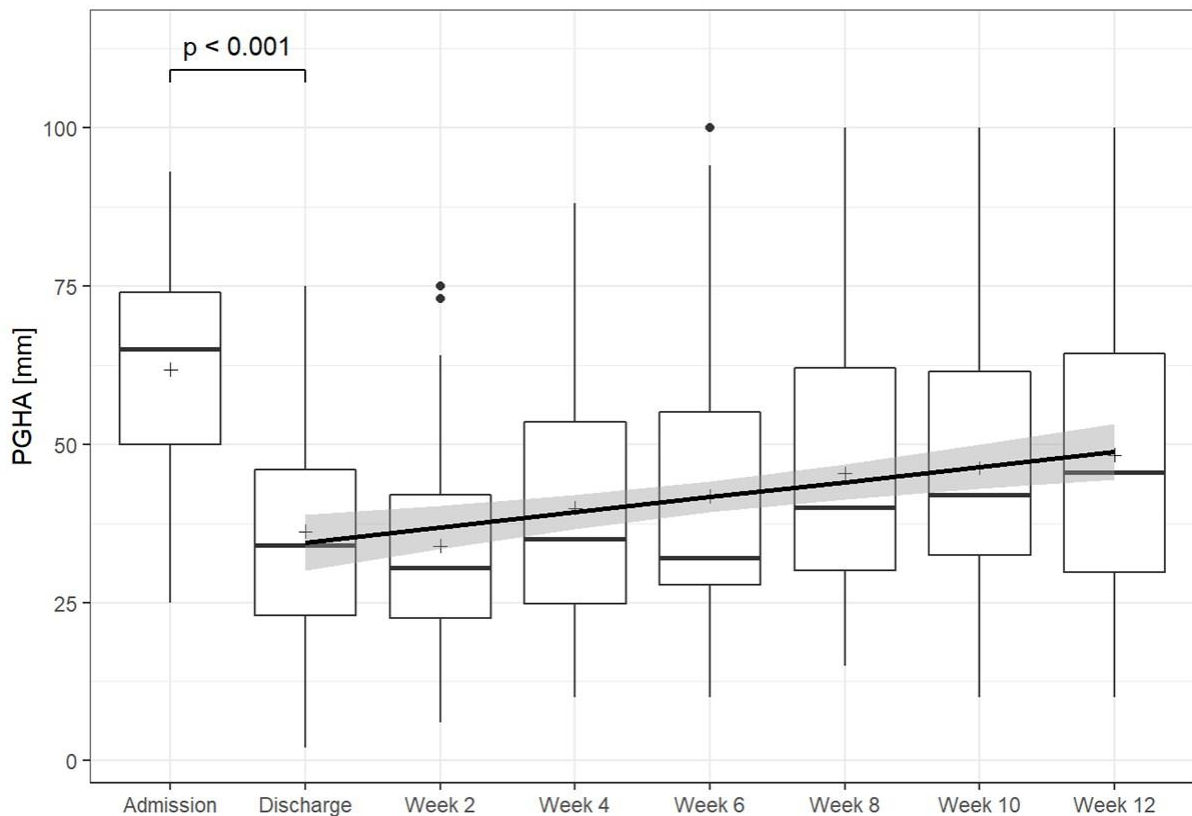


Abbildung 12: Patientenurteil über die Gesundheit im Verlauf der Studie [86]. Benutzt wurde eine Visuelle Analogskala (0 = sehr gute Gesundheit bis 100 mm = sehr schlechte Gesundheit) um das Patientenurteil über die Gesundheit (PGHA) vor und nach der MRKB sowie über eine 12 wöchige Nachbeobachtungszeit zu messen.

PGHA: patient global health assesment (engl.)

Weder die Krankheitsaktivität (BASDAI, DAS28) noch die Funktionseinschränkungen (HAQ, FFbH, BASFI) konnten signifikant während der MRKB geändert bzw. verbessert werden.

Es kam zu einer Abnahme des Schmerzmittelgebrauches. Im Vergleich zu vor der MRKB nahmen weniger Patienten zum Ende der Nachbeobachtungszeit permanent Schmerzmittel ein. Auch der Anteil an Patienten ohne analgetischen Bedarf nahm zu (s. Abbildung 13).

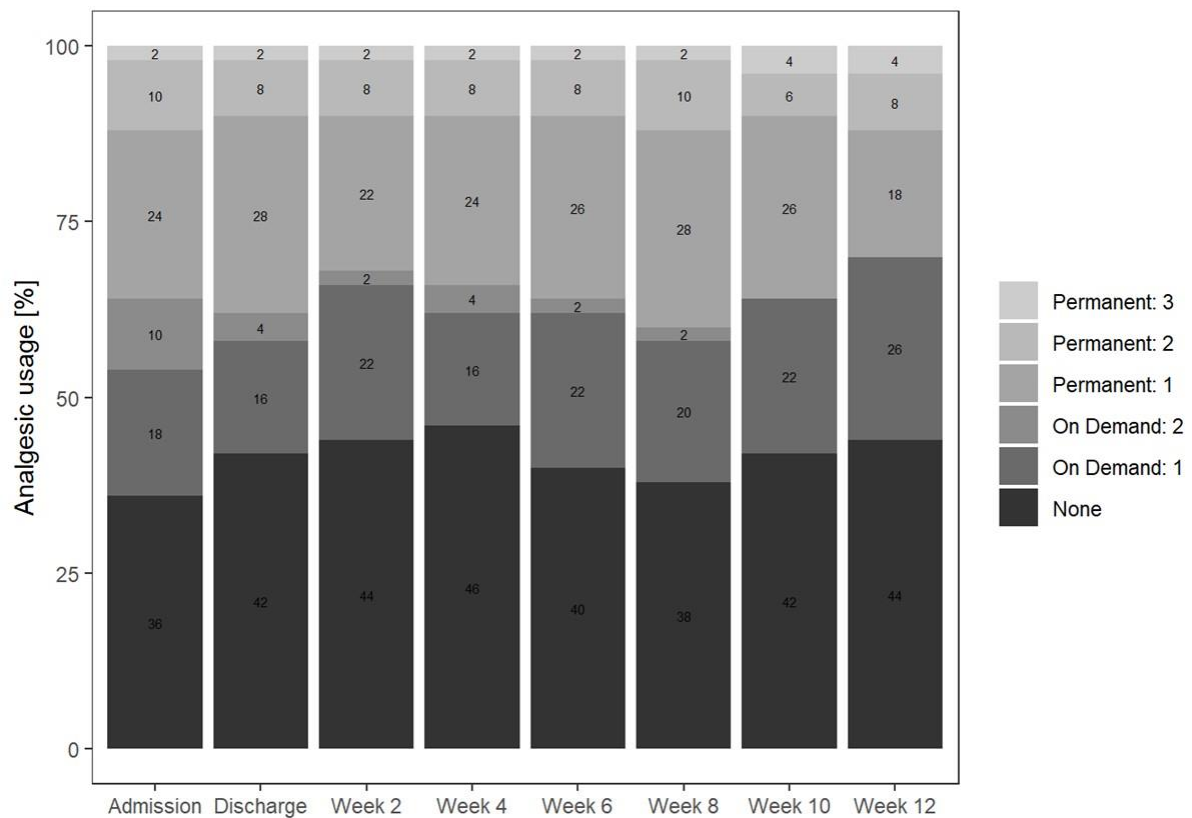


Abbildung 13: Schmerzmittelbedarf im Verlauf der Studie [86]. Graphische Darstellung des angegebenen Schmerzmittelbedarfs (permanente Einnahme von 1, 2 oder 3 verschiedenen Schmerzmitteln, bedarfsgerechte Einnahme von 1 oder 2 verschiedenen Schmerzmitteln, keine Einnahme/Bedarf) vor und nach der MRKB sowie über eine 12-wöchige Nachbeobachtungszeit.

Die Analyse von pro- (IL-1 und -6) und anti-inflammatorischen (IL-10) Zytokinen zu Beginn, am Ende und 12 Wochen nach der MRKB zeigte keine signifikanten Änderungen. Die untersuchten Serumzytokinspiegel blieben auf einem stabilen Niveau über den gesamten Studienverlauf (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Serumzytokinspiegel im Verlauf der Studie [86].

SD: standard deviation, CI: 95% confidence interval; IQR: interquartile ratio, IL: interleukin

	At the time of admission (A)		At the time of discharge (B)		3 months after discharge (C)		p-value B-A (95%-CI)	p-value C-A (95%-CI)
	mean value \pm SD	median (IQR)	mean value \pm SD	median (IQR)	mean value \pm SD	median (IQR)		
IL-1	0.12 \pm 0.05	0.1 (0.08; 0.14)	0.12 \pm 0.06	0.1 (0.08; 0.14)	0.12 \pm 0.05	0.1 (0.08; 0.13)	0.953 [-0.02; 0.02]	0.976 [-0.02; 0.02]
IL-6	0.15 \pm 0.1	0.13 (0.11; 0.14)	0.18 \pm 0.17	0.13 (0.11; 0.15)	0.19 \pm 0.25	0.13 (0.12; 0.15)	0.705 [-0.06; 0.11]	0.451 [-0.04; 0.12]
IL-10	0.1 \pm 0.02	0.1 (0.09; 0.1)	0.1 \pm 0.01	0.1 (0.09; 0.1)	0.1 \pm 0.01	0.1 (0.09; 0.1)	0.707 [-0.007; 0.004]	0.061 [-0.01; 0.0002]

Schlussfolgerungen

In dieser prospektiven Untersuchung mit einer 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität und Verbesserung des Wohlbefindes bei Patienten mit r- und nr-axSpA wie PsA, welche eine standardisierte MRKB erhielten. Es zeigte sich ein reduzierter Schmerzmittelbedarf im Verlauf der Untersuchung. Es zeigte sich keine Änderung der Krankheitsaktivität oder der Funktionseinschränkungen noch der Serumzytokinspiegel von IL-1, -6 oder -10. Weitere, insbesondere randomisiert kontrollierte Studien sind nun benötigt, um Wirkeffekte der MRKB zu belegen.

Untersuchungen ausgewählter physikalischer Therapien im Rahmen der MRKB

2.2.3 Effekte der Ganzkörper-Kryotherapie bei rheumatoider Arthritis

Klemm P, Asendorf T, Aykara I, Frommer K, Dischereit G, Müller-Ladner U, et al. Whole-body cryotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis: a monocentric, single-blinded randomized controlled trial. Clin Exp Rheumatol. 2022 Nov;40(11):2133-2140.

Kryotherapie ist ein physikalisches Therapieverfahren, welches breite Anwendung im privaten wie medizinischen Bereich findet. Beispiele sind Eisbäder nach intensivem Training im Profisport oder kommerziell genutzte Kryokammern in z.B. Fitnessstudios und Physiotherapiepraxen. Medizinisch wird Kryotherapie häufig genutzt zur Behandlung einzelner schmerzhafter und/oder entzündeter Gelenke. Eispackungen werden stationär nach Operationen wie auch im häuslichen Umfeld nach leichten Traumata angewendet. Kryotherapie ist ein integraler Bestandteil der physikalischen Therapie und somit auch innerhalb der MRKB anwendbar.

Bezüglich der professionell-medizinischen Anwendung innerhalb der Rheumatologie führt die lokale und kurzzeitige Kryotherapie zu einer Schmerzreduktion des behandelten Gelenks [87,88]. Korrelierend konnte eine geänderte Expression verschiedener Zytokine wie IL-6, -17A und -1 gefunden werden [87,89]. Der Stellenwert der Ganzkörper-Kältetherapie (WBC, „whole-body cryotherapy“) ist jedoch wenig untersucht. Vor allem die RA als Prototyp einer symmetrisch-polyartikulären Erkrankung könnte im besonderen Maße von einer Ganzkörperbehandlung profitieren. Um den Stellenwert der WBC in der Behandlung der RA und der MRKB zu untersuchen, wurde diese Studie durchgeführt.

Methodik

Ziel dieser randomisiert kontrollierten, Untersucher verblindeten, monozentrischen Studie mit einer 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit war es, den Effekt einer WBC Therapie auf die Schmerzintensität, die Krankheitsaktivität und weiterer klinischer wie molekularer Parameter zu untersuchen.

Die wichtigsten Einschlusskriterien waren die nach den ACR/EULAR Klassifikationskriterien von 2010 gesicherte RA [73]. Patienten mussten eine aktive Erkrankung haben. Die RA wurde als aktiv gewertet, wenn die Patienten einen DAS28 > 3,6 oder ein Schmerzlevel (NRS) > 5 und einen DAS28 > 3,2 hatten. Die

Ausschlusskriterien stellten sicher, dass die Behandlung mit WBC durchführbar und möglichst sicher war, z.B. durfte keine akute Infektion oder eine Kälteintoleranz vorliegen. Eingeschlossene Patienten durften 3 Monate vor Studienbeginn sowie über den gesamten Studienzeitraum keine Änderung der pharmakologischen rheumatologischen Therapie (außer NSAR) erfahren.

Mittels Block-Randomisierung wurden die Patienten in die Interventionsgruppe (IG), welche eine 16-tägige MRKB plus eine WBC erhielt, oder die Kontrollgruppe (CG), welche eine 16-tägige MRKB ohne WBC bzw. Kryotherapie erhielt, verteilt. Kryotherapie erfolgte alleinig als WBC mit insg. 6 Behandlungen über 14 Tage bei -130° für jeweils 3 Minuten. Genutzt wurde eine Kältekammer (SPACE CABIN' (~230V, 50Hz, Seriennummer: 1050, Herstellungsjahr: 2013, Cryomed s.r.o., Slowakei) (s. Abbildung 14).



Abbildung 14: Die Kältekammer.

Die MRKB wurde standardisiert, um eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten. Jeder Patient erhielt unabhängig von der Gruppenallokation die gleiche MRKB.

Primäres Studienziel war eine Änderung der Schmerzen gemessen auf einer NRS (0 (kein Schmerz) bis 10 (maximaler Schmerz)) nach der letzten WBC-Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren die Krankheitsaktivität gemessen im DAS28, die

Funktionseinschränkungen gemessen im HAQ sowie eine Änderung in proinflammatorischen (IL-6 und TNF- α) und antiinflammatorischen (IL-10) Serumzytokinspiegel.

Die Untersuchung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki und wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen (Votum Nr. 09/14) begonnen. Die Studie wurde registriert (DRKS00021218, Deutsches Register Klinischer Studien: www.drks.de).

Ergebnisse

Von 81 überprüften Patienten konnten 64 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden. 56 Patienten schlossen die Studie ab und wurden ausgewertet (s. Abbildung 15).

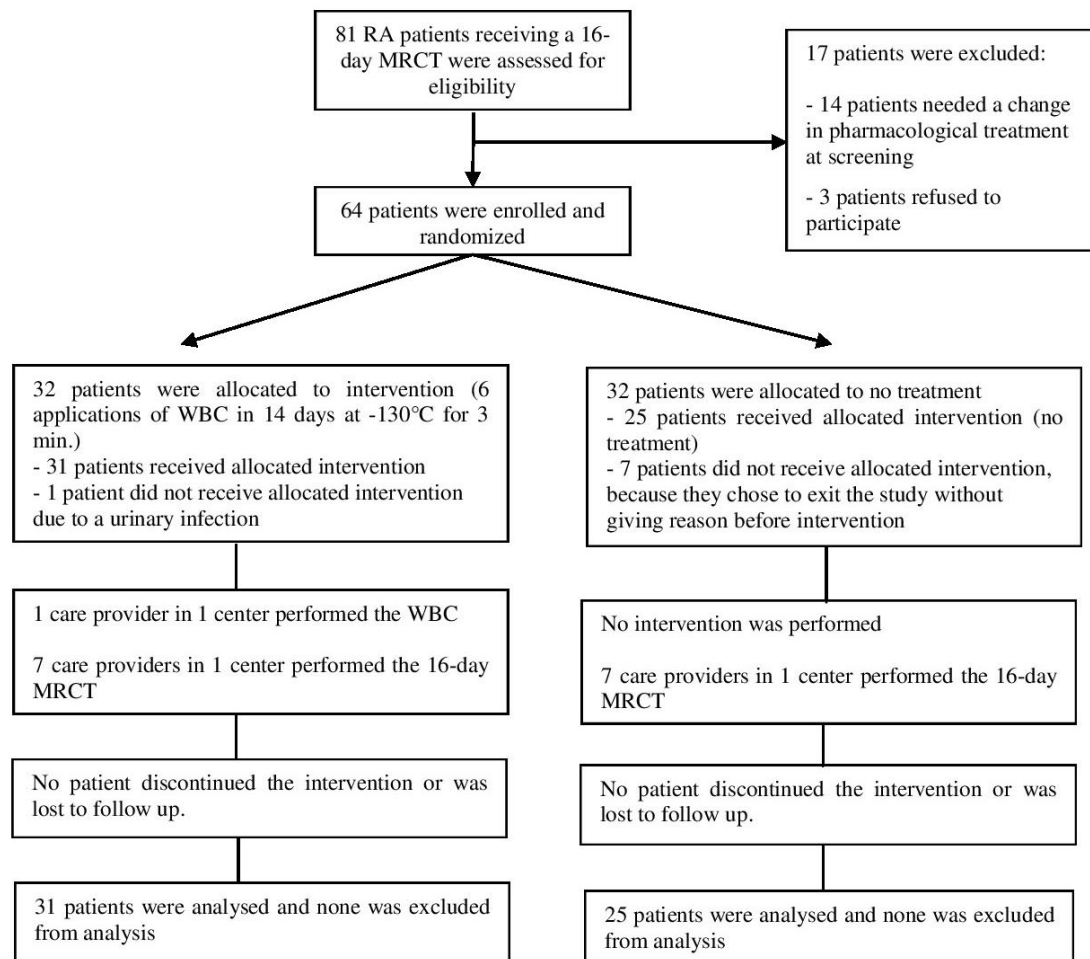


Abbildung 15: Übersicht der Studieneinschlüsse [90].

Durchschnittlich waren die Patienten zwischen 55 (CG) und 59 (IG) Jahre alt. Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten eine aktive RA gemessen im DAS28 mit durchschnittlich 4,8 (IG) bzw. 4,5 (CG). Die Schmerzintensität in beiden Gruppen war hoch mit durchschnittlich 5 (IG) und 5,4 (CG) von 10 (NRS) (s. Tabelle 16).

Tabelle 16: Patientencharakteristika [90].

HAQ: Health Assessment Questionnaire, ESR: erythrocyte sedimentation rate, DAS28: 28 joint disease activity score, SD: standard deviation, NRS: numeric rating scale (0 = no pain, 10 = outmost pain)

	Intervention Group (n=31)	Control Group (n=25)
Age (mean \pm SD) [years]	59.5 \pm 5.7	55.1 \pm 17
Sex		
female	25	18
male	7	6
Pain level [NRS] (mean \pm SD)	5 \pm 2.1	5.4 \pm 2.3
HAQ (mean \pm SD)	1 \pm 0.6	1.24 \pm 0.5
ESR [mm] (mean \pm SD)	17 \pm 11	18 \pm 13
DAS28 (mean \pm SD)	4.8 \pm 1.6	4.5 \pm 1.3

Der primäre Endpunkt der Studie (Änderung der Schmerzintensität) wurde erreicht mit einer Gruppendifferenz von durchschnittlich -1,31 (\pm 0.4 SE) (95% CI, -2,1 bis -0,53; $p=0,002$) zugunsten der IG. Patienten in beiden Behandlungsarmen erfuhren eine signifikante Abnahme der Schmerzintensität. Die IG zeigte eine statistisch wie klinisch relevante Abnahme der Schmerzen: - 2 \pm 0.3 (95% CI, -2,75 bis -1,31; $p<0,001$). Die CG zeigte alleinig eine statistisch relevante Abnahme der Schmerzen: -0,88 \pm 0,27 (95% CI, -1,43 bis -0,33; $p=0,003$). 12 Wochen nach der Intervention zeigten Patienten der IG im Vergleich zu den Ausgangswerten weiter eine reduzierte Schmerzintensität mit -1,35 (95% CI, -2,18 bis -0,53, $p=0,002$). Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich zu diesem Zeitpunkt nicht (-1,0; 95% CI, -2,12 bis 0,13; $p=0,09$) (s. Abbildung 16).

Nach Intervention zeigten sich ein signifikanter Unterschied in der Krankheitsaktivität (DAS28) zwischen beiden Gruppen zu Gunsten der IG (-0,67; 95% CI, -1,31 bis -0,02; $p=0,04$). Es zeigte sich kein Unterschied 12 Wochen nach Intervention (-0,44; 95% CI, -1,17 bis 0,28; $p=0,24$). Dabei zeigte alleinig die IG eine signifikant reduzierte Krankheitsaktivität 12 Wochen nach der Intervention. (-0,82; 95% CI, -1,36 bis -0,28; $p=0,004$) (s. Abbildung 16).

Die Alltagsfunktion und -einschränkungen (HAQ) zeigten sich im Vergleich alleinig nach der Intervention zu Gunsten der IG signifikant verbessert (-0,21; 95% CI, -0,35 bis -0,07 $p=0,003$). 12 Wochen nach Intervention zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied (-0,24; 95% CI, -0,49 bis 0,006; $p=0,06$). Die CG erfuhr im Vergleich zur IG keine relevanten Verbesserungen im HAQ (s. Abbildung 16).

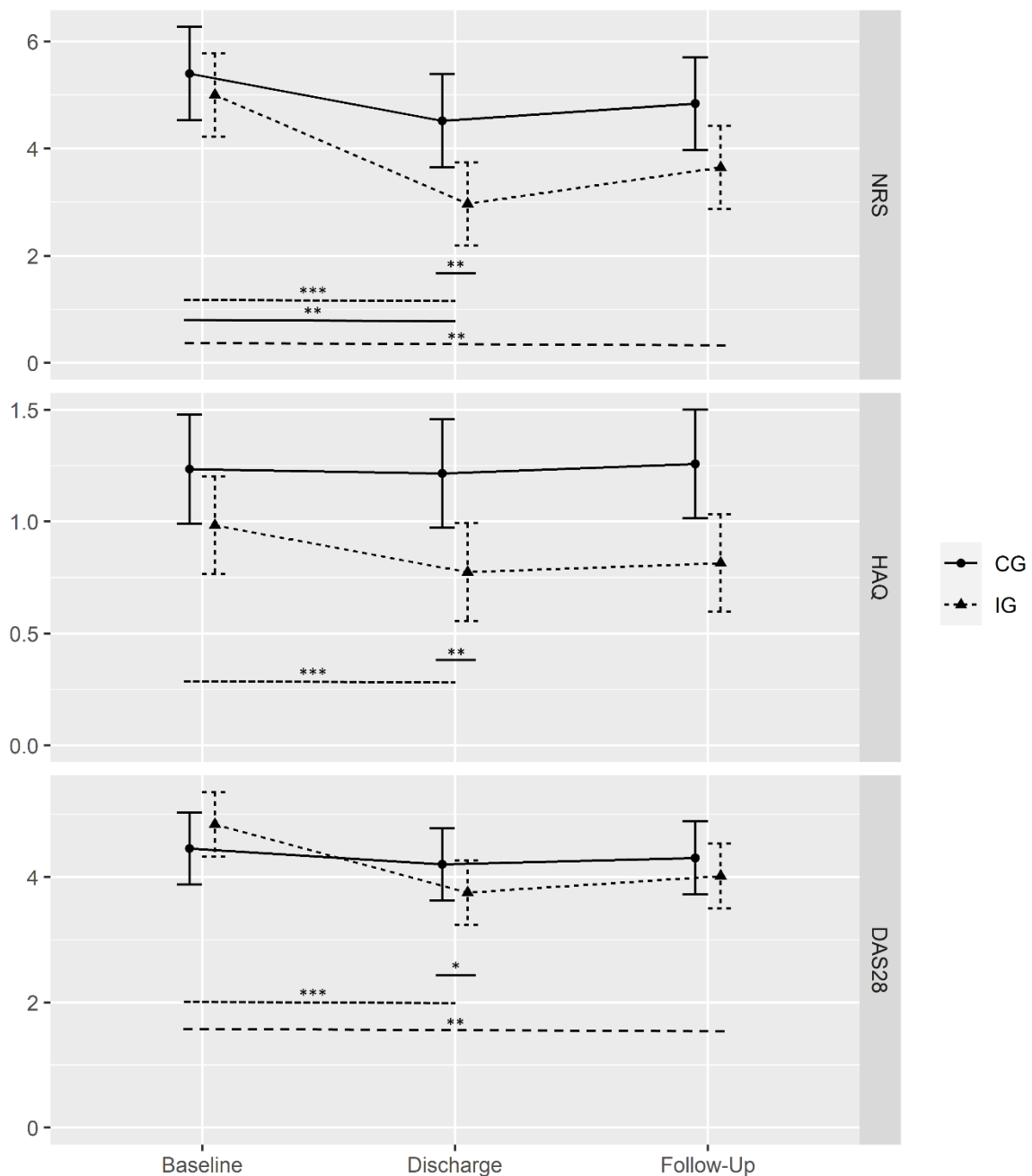


Abbildung 16: Veränderungen der Schmerzintensität, der Krankheitsaktivität und der Funktionalität im Verlauf der Studie [90]. Es zeigen sich signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der IG nach der Intervention bezüglich der empfundenen Schmerzen, der Alltagsfunktionalität und der Krankheitsaktivität.

NRS: numeric rating scale, DAS28: disease activity index of 28 joints, HAQ: Health Assessment Questionnaire, IG: intervention group, CG: control group

Nach der Intervention wie auch 12 Wochen nach Intervention zeigten sich die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α in der IG signifikant reduziert. Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich zu keinem Messpunkt. Das anti-

entzündliche Zytokin IL-10 zeigte sich in beiden Gruppen zu keinem signifikant verändert. Signifikante Gruppenunterschiede im IL-10 Serumspiegel konnten nicht gemessen werden.

Zu Beginn der Studie nahmen 20 von 25 (80%) der Patienten in der CG und 22 von 31 (71%) Patienten der IG Analgetika. Zur 12-Wochen Follow-Up Visite nahmen 16 von 25 (64%) Patienten der CG und 16 von 31 (52%) Patienten der IG Schmerzmittel. 9 von 31 (29%) der IG Patienten und 5 von 25 (20%) der GC Patienten hatten ihre analgesierende Medikation beendet (s. Tabelle 17).

Tabelle 17: Schmerzmittelbedarf während der Studie [90].

Analgesic usage	Intervention group (n=31)			Control group (n=25)		
	Baseline	After intervention	12-week follow-up	Baseline	After intervention	12-week follow-up
None	9	14	15	5	7	9
Reduction		7	3		1	1
Constant	22	9	8	20	13	9
Increase		1	5		4	6

Es traten keine WBC-assoziierten Nebenwirkungen während der Studie auf.

Schlussfolgerungen

Dies ist die erste randomisiert kontrollierte Studie, welche die positive Wirkung von WBC auf die Schmerzintensität, die Krankheitsaktivität und die Funktionseinschränkungen bei Patienten mit RA zeigt. Die signifikante Veränderung der TNF- α und IL-6 Spiegel in der Interventionsgruppe kann eine mögliche Erklärung der klinischen Effekte sein. Zudem zeigt die Studie den additiven Nutzen einer WBC im Rahmen der MRKB bei RA Patienten. RA Patienten sollten in der MRKB mittels WBC behandelt werden.

2.2.4 Effekte der Ganzkörper-Kryotherapie bei Fibromyalgie

Klemm P, Becker J, Aykara I, Asendorf T, Dischereit G, Neumann E, et al. Serial whole-body cryotherapy in fibromyalgia is effective and alters cytokine profiles. Adv Rheumatol 2021; 61:3

Erste Studien zeigten eine Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung bei Patienten mit FM durch eine WBC [91–93]. Bislang erfolgte jedoch keine Untersuchung der Effekte einer WBC auf die Krankheitsaktivität. Auch die Dauer bzw. Langlebigkeit der erzielten Effekte und etwaige Effekte auf der Zytokin-Ebene wurden bislang nicht untersucht. Basierend auf den bei RA-Patienten gefundenen klinischen wie molekularen Veränderung [90] und der Limitationen der bisherigen WBC Arbeiten bei Patienten mit FM, erfolgte diese WBC Studie an Gesunden und Patienten mit FM.

Methodik

Ziel dieser prospektiv kontrollierten Studie mit einer 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit war es die klinischen Wirkungen der WBC bei Patienten mit FM wie auch Veränderungen des Zytokinmilieus bei Erkrankten (FM) und gesunden Probanden zu untersuchen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien selektionierten FM Patienten mit stabiler pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapie wie gesunde Kontroll-Probanden.

Beide Gruppen erhielten eine WBC. Es erfolgten 6 Behandlungen über 14 Tage bei -130° für jeweils 3 Minuten. Genutzt wurde eine Kältekammer (SPACE CABIN' (~230V, 50Hz, Seriennummer: 1050, Herstellungsjahr: 2013, Cryomed s.r.o., Slowakei) (s. Abbildung 14).

Primärer Endpunkt der Studie war eine Änderung der Schmerzintensität. Sekundär wurde die Krankheitsaktivität der FM (FIQ) sowie eine Änderung der Serumzytokinspiegel der Zytokine IL-1, -6, -10 und TNF- α nach 3 und 6 WBC Therapien und nach einer 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit untersucht.

Die Untersuchung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki und wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen (Votum Nr. 09/14) begonnen. Die Studie wurde registriert (DRKS00021218, Deutsches Register Klinischer Studien: www.drks.de).

Ergebnisse

Nach Überprüfung von 89 Probanden wurden 57 eingeschlossen. Von 26 Probanden mit FM und 31 gesunden Probanden schlossen 23 bzw. 30 die Studie ab und wurden analysiert (s. Abbildung 17).

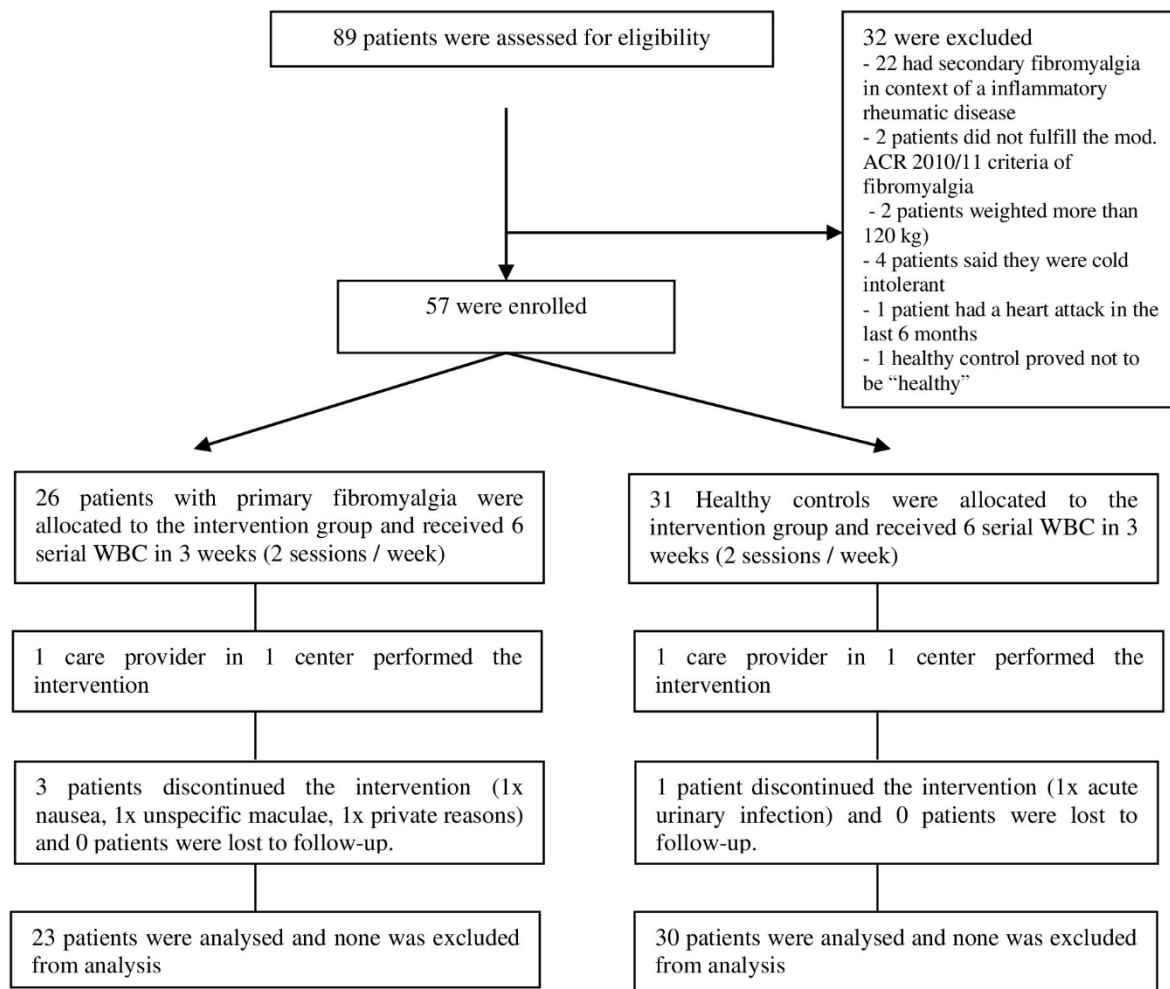


Abbildung 17: Übersicht der Studieneinschlüsse [94].

Die sechsmalige WBC-Therapie führte bei Patienten mit FM zu einer signifikanten Abnahme ($p < 0,0001$) der Schmerzintensität (VAS) von $5,91 \pm 2,3$ cm (95% CI, 4,9 bis 6,92) auf $3,43 \pm 2,8$ cm (95% CI, 2,2 bis 4,7). Bereits nach dreimaliger WBC-Behandlung zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0016$). 12 Wochen nach abgeschlossener Therapie zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Schmerzintensität mehr. Im Gegensatz zeigten sich die Schmerzen der FM-Patienten mit $7,1 \pm 1,8$ cm (95% CI, 6.3 bis 8) signifikant verschlechtert zu den Ausgangswerten ($p = 0,0037$) (s. Abbildung 18).

Die Krankheitsaktivität konnte durch 6 WBC Behandlungen signifikant reduziert werden ($p=0,0006$) und nahm von $60,7\pm 18,4$ auf $48,5\pm 23$ ab. 12 Wochen nach abgeschlossener WBC Behandlungen zeigten sich eine dem Ausgangswert ähnliche Krankheitsaktivität von $64,1\pm 15,4$ ($p=0,21$) (s. Abbildung 18).

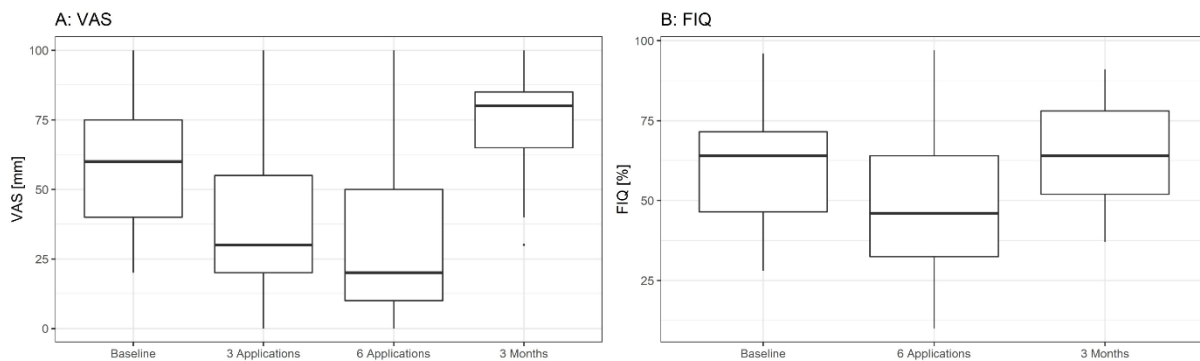


Abbildung 18: Schmerzintensität und Krankheitsaktivität im Studienverlauf [94].

VAS: Visuelle Analogskala zur Messung der Schmerzintensität (0 mm: kein Schmerz, 100 mm: maximaler Schmerz); FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire zur Bemessung der Krankheitsaktivität.

Die gemessenen IL-1 Spiegel der FM Patienten zeigten sich signifikant reduziert nach 3 und 6 WBC Behandlungen. Die IL-1 Spiegel bei Gesunden zeigten sich nicht verändert durch die WBC Therapie. 12 Wochen nach abgeschlossener Behandlung zeigten sich die IL-1 Spiegel in beiden Gruppen reduziert (s. Abbildung 19).

IL-6 Serumspiegel wurden durch die WBC in beiden Gruppen reduziert. In Gesunden erreichten die IL-6 Spiegel 12 Wochen nach abgeschlossener Behandlung den Ausgangswert, wobei die Spiegel bei FM Patienten weiterhin auf einem reduzierten Niveau blieben (s. Abbildung 19). Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

TNF- α Spiegel zeigten sich weder bei FM Patienten noch bei Gesunden durch die WBC Therapie verändert (s. Abbildung 19).

IL-10 Serumspiegel in FM Patienten zeigten sich durch die WBC Therapie verändert. Im Vergleich zu Gesunden zeigten sich signifikante Unterschiede nach 6 WBC Behandlungen und in der Nachbeobachtungszeit in den IL-10 Spiegeln der FM Patienten (s. Abbildung 19).

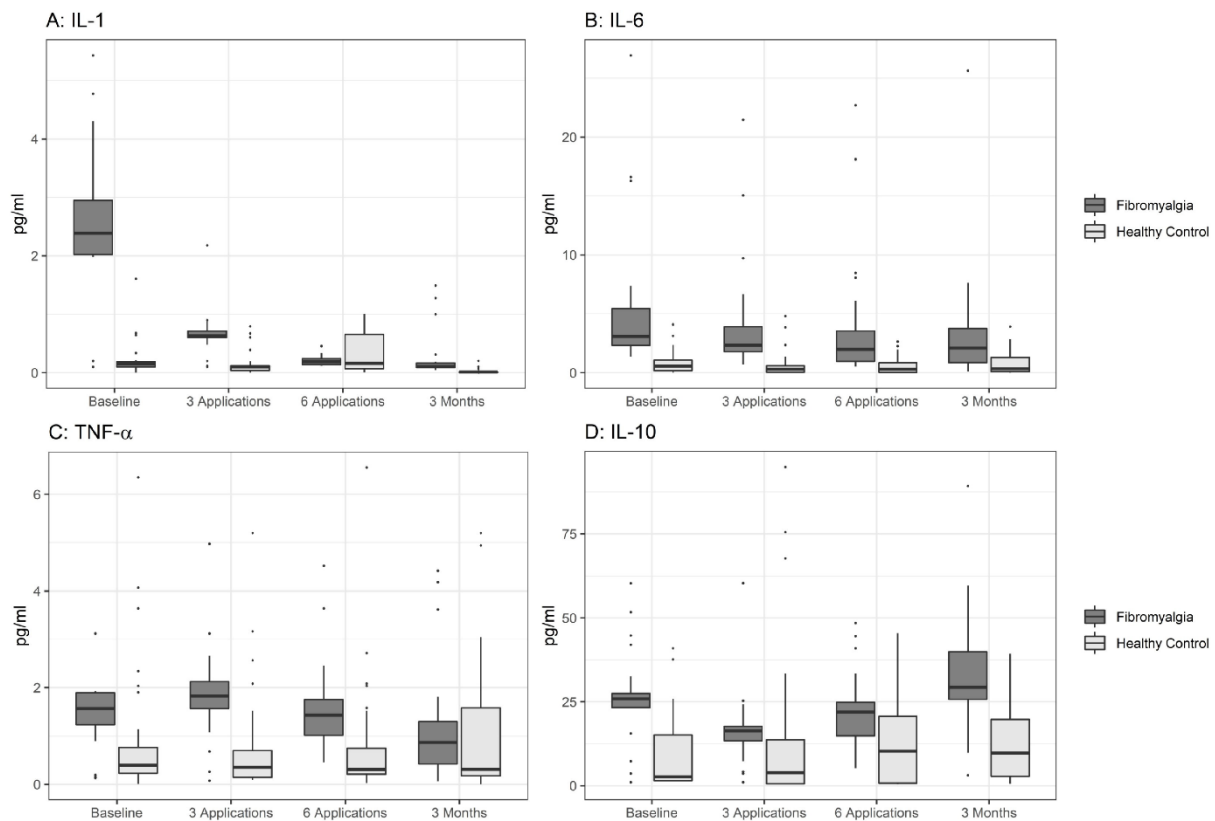


Abbildung 19: Interleukin Serumspiegel (IL-1 β , IL-6, IL-10 und TNF- α) im Studienverlauf [94]. Gemessen wurden vor Intervention, nach 3 und 6 Kältekammertherapien sowie 3 Monaten nach Intervention.

IL: interleukin, TNF: tumor necrosis factor

Varianzanalysen zeigten eine signifikante Änderung der Serumspiegel von IL-1, -6, -10 abhängig von der untersuchten Kohorte (FM Patienten oder gesunde Kontrollprobanden) und über die unterschiedlichen Messpunkte (s. Tabelle 18). FM Patienten zeigten gegenüber Gesunden in den gemessenen Serumspiegeln von IL-1, -6 und -10 über die unterschiedlichen Messpunkte ein signifikant anderes Ansprechen auf die WBC.

Tabelle 18: Varianzanalyse der Gruppen- (FM Patienten vs. Gesunde) und Zeiteffekte (Baseline, 3 Behandlungen, 6 Behandlungen, 12 Wochen Follow-Up) wie auch Interaktionen [94]. Eine signifikanter Interaktionseffekt zeigt eine Differenz der Wertentwicklung über die Zeit abhängig der Kohorte an.

IL: interleukin, TNF: tumor necrosis factor

	Group Effect	Time Effect	Interaction
IL1	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$
IL6	$p = 0.0005$	$p = 0.0009$	$p = 0.0053$
IL10	$p = 0.0008$	$p = 0.0032$	$p < 0.0001$
TNF- α	$p = 0.0096$	$p = 0.8783$	$p = 0.1271$

VAS	-	p < 0.0001	-
FIQ	-	p < 0.0001	-

Schlussfolgerungen

Diese Studie zeigt neben der Bestätigung der positiven Wirkung der WBC auf Schmerzen und Krankheitsaktivität bei Patienten mit FM eine Beeinflussung ausgewählter pro- wie anti-inflammatorischer Zytokine durch die WBC bei FM Patienten und Gesunden. Dabei ist die Veränderung der untersuchten Serumzytokinspiegel abhängig von der untersuchten Kohorte (FM Patienten oder Gesunden) und des zeitlichen Verlaufes. Eine Änderung der Serumzytokinspiegel kann den positiven klinischen Veränderungen als Korrelat zugrunde liegen. Interessanterweise unterscheidet sich die Beeinflussung der Serumzytokinspiegel von der bereits beobachteten Reaktion von RA Patienten auf die WBC. Obwohl die Intervention (WBC) in Reizstärke und -länge gleich war, zeigt sich je nach Grunderkrankung eine andere Beeinflussung des gemessenen Serumzytokinmilieus.

2.2.5 Effekte der lokalen wasser-gefilterten Infrarot A Bestrahlung bei axialer Spondyloarthritis

Klemm P, Eichelmann M, Aykara I, Hudowenz O, Dischereit G, Lange U. Serial locally applied water-filtered infrared a radiation in axial spondyloarthritis – a randomized controlled trial. Int J Hyperthermia 2020; 37:965-970

Klemm P, Aykara I, Eichelmann M, Neumann E, Frommer K, Lange U. Treatment of back pain in active axial spondyloarthritis with serial locoregional water-filtered infrared A radiation: A randomized controlled trial. J Back Musculoskelet Rehabil 2022;35(2):271-278.

Hyperthermieverfahren und -behandlungen sind ein integraler Teil der physikalischen Therapie. Vor allem rheumatisch Erkrankte profitieren von Hyperthermiebehandlungen. Diesbezüglich konnte unsere Arbeitsgruppe u.a. zeigen, dass Ganzkörperhyperthermieverfahren wie eine Hyperthermie im Radonstollen oder eine Ganzkörperhyperthermiebehandlung mit wasser-gefilterter Infrarot A Strahlung (wIRA) bei Patienten mit axSpA klinisch wirksam sind. Als mögliches Korrelat zeigte

sich eine Veränderung ausgewählter Serumzytokinspiegel [95,96]. Die Wirkung einer alleinig lokal applizierten wIRA-Behandlung bei axSpA Patienten war bislang nicht untersucht. Dabei scheint die lokale Behandlung in vielerlei Hinsicht vorteilhaft, z.B. ist die systemische Belastung (Hitze) für den Patienten geringer, eine lokale Therapie kann zielgenauer sein, kann einfacher durchgeführt werden und ist günstiger. Der Stellenwert einer lokalen Hyperthermiebehandlung in der MRKB bei axSpA Patienten war ebenso unklar.

Mit dieser Arbeit wurde die Frage untersucht, ob eine lokal applizierte wIRA bei Patienten mit axSpA eine Wirkung hat. Zudem galt das Interesse dem Stellenwert der (lokalen) Hyperthermie für die MRKB bei axSpA Patienten.

Methodik

Um die Wirksamkeit und Effekte einer seriellen lokal applizierten (unterer Rücken) wIRA-Behandlung (sl-wIRA) bei Patienten mit axSpA zu untersuchen, erfolgte eine monozentrische randomisiert kontrollierte Studie mit einem Untersucher-verblindetem Parallelgruppendesign. Die Teilnehmer wurden gleichmäßig auf die IG und die CG randomisiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien waren die gesicherte axSpA-Diagnose [19], die stabile pharmakologische (NSAR) und nicht-pharmakologische Therapie für mind. 4 Wochen vor Studienbeginn, und die aktive Erkrankung mit einem BASDAI zwischen 4 und 7 sowie die Bereitschaft eine 7-tägige MRKB zu beginnen. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche GC (systemische oder lokal), cs- oder bDMARDs benutzten, unmittelbar aus ärztlicher Sicht benötigten und/oder eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit bzgl. Hyperthermie hatten.

Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien, welche aktive axSpA Patienten rekrutierte, erhielten sowohl die IG wie auch die CG eine 7-Tage MRKB. Die MRKB war standardisiert und jeder Proband erhielten 22 Behandlungen (7x Physiotherapie, 3x Schmerzbewältigungsstrategien (autogenes Training), 7x klassische Massage, 3x Elektrotherapie (TENS), 2x Gruppentraining). Hervorzuheben ist, dass die applizierte MRKB keine Hyperthermieverfahren enthielt.

Die IG erhielt neben der MRKB die Intervention der sl-wIRA des unteren Rückens (2 Behandlungen / Tag (morgens und nachmittags) für 30 Minuten über 6 Tage mit insg. 12 Behandlungen. Dabei wurde eine Hydrosun®750 (Hydrosun Medizintechnik

GmbH, Müllheim, Deutschland) benutzt. Die Bestrahlung erfolgte dabei vertikal aus 35 cm Höhe. Das Bestrahlungsfeld war 25 cm breit und umfasste die untere Brustwirbelsäule wie die Lendenwirbelsäule (s. Abbildung 20). Die Bestrahlungsintensität betrug 160 mW/cm^2 .



Abbildung 20: Aufbau und Durchführung der wIRA Therapie [87].

Der primäre Endpunkt war eine Änderung der Schmerzintensität (NRS). Sekundär wurde der Einfluss der Behandlungsanzahl der Intervention auf die Schmerzintensität mit der Frage untersucht, ab welcher Anzahl an Behandlungen ein erster Effekt einsetzt und ob dieser mit einer zunehmenden Anzahl an Behandlungen zunimmt. Weiter wurden die Effekte auf die Krankheitsaktivität (BASDAI), die krankheitsassoziierte Funktionseinschränkungen (BASFI), das Gesamturteil / Wohlbefinden des Patienten über seine Erkrankung (BAS-G) und eine Beeinflussung ausgewählter pro- (IL-1, -6, TNF- α) und anti-inflammatorische (IL-10) Zytokine analysiert.

Die Untersuchung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki und wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen (Votum Nr. 17/16) begonnen. Die Studie wurde registriert (DRKS00021257, www.drks.de (Deutsches Register Klinischer Studien)).

Ergebnisse

264 Patienten wurden auf Eignung überprüft. 71 Patienten wurden rekrutiert (IG: 35 Patienten; CG: 36 Patienten) und schlossen die Studie ab. Alle rekrutierten Patienten konnten analysiert werden (s. Abbildung 21).

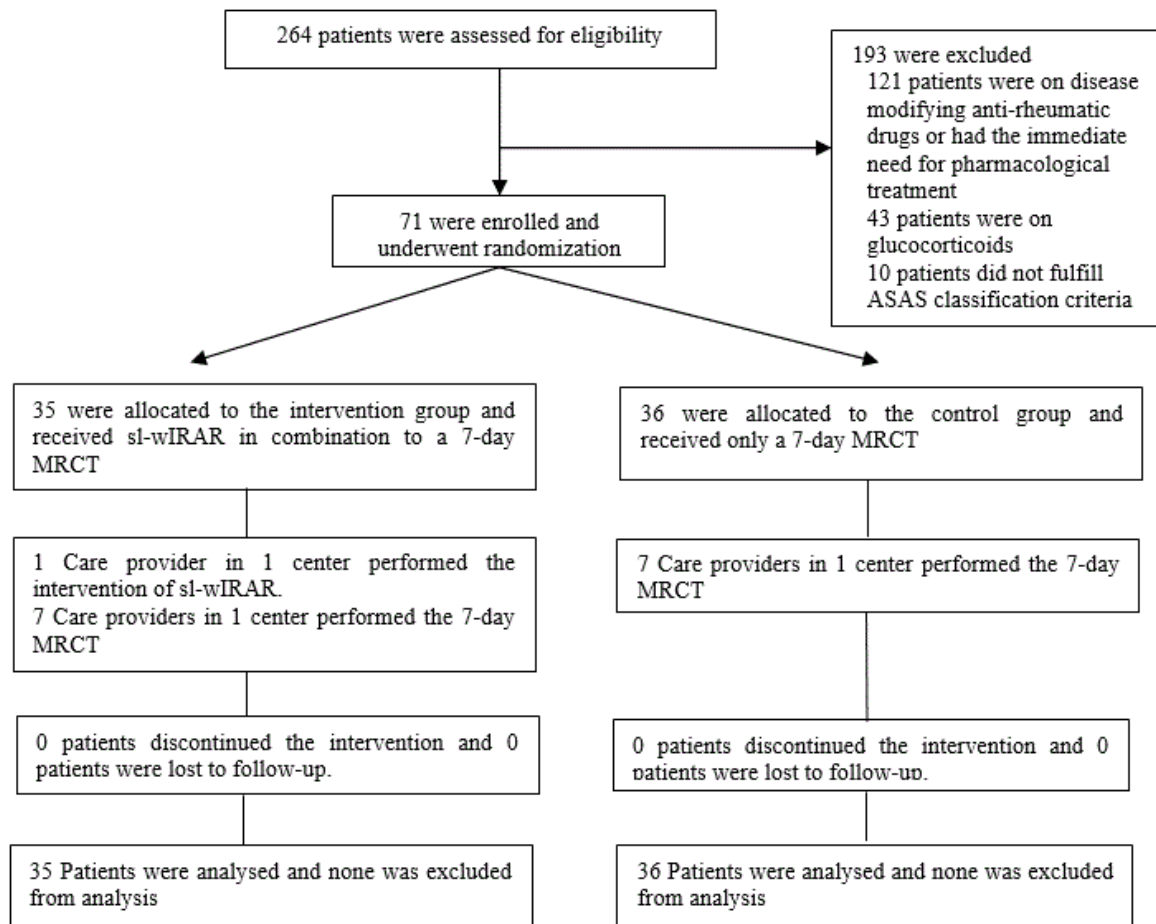


Abbildung 21: Übersicht der Studieneinschlüsse [97].

Durchschnittlich waren die Probanden 51 Jahre alt und seit 5,9 Jahren erkrankt (s. Tabelle 19).

Tabelle 19: Patientencharakteristika [97]. Angegeben werden n, Mittelwerte \pm Standardabweichung.

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, HLA: human leukocyte antigen

	Intervention group (n=36)	Control group (n=35)
Age (years)	51.7	51.1
Disease duration (years)	5.8	6.1
Female/male	24/12	24/11
HLA-B27 positive	n=30	n=32
BASDAI	4.8 \pm 1.8	4.6 \pm 2.1
BASFI	4.1 \pm 2.2	4.5 \pm 2.6
NSAID-medication	n=34	n=32
only non-pharmacological therapy	n=2	n=4

Der primäre Endpunkt wurde erreicht. Die IG zeigte eine durchschnittliche Änderung in der Schmerzintensität von -1.6 ± 1.9 am Ende der Studie, die CG zeigte eine durchschnittliche Änderung von -0.3 ± 1.3 (95% CI: $-2,8$ bis $-0,8$; $p=0,006$). Dabei ist festzuhalten, dass beide Behandlungsarme eine signifikante Verbesserung der Schmerzen zeigten (s. Tabelle 20), sodass die Wirksamkeit der 7-tägigen MRKB gezeigt wurde.

Tabelle 20: Änderung der Schmerzintensität (NRS) [97]. Angegeben werden Mittelwerte \pm Standardabweichung [Minimum; Maximum].

IG: Interventionsgruppe, CG: Kontrollgruppe, CI: Konfidenzintervall

	Baseline	After intervention	Difference	p-value (95% CI)
IG (n=36)	4.1 \pm 2.4 [0;8]	2.6 \pm 2.0 [0;7]	-1.6 \pm 0.3	< 0.001 (-2.2 to -0.9)
CG (n=35)	4.8 \pm 2.5 [1;9]	4.4 \pm 2.2 [1;8]	-0.3 \pm 0.2	0.088 (-0.8 to 0.1)
p-value (95% CI)		0.006 (-2.8 to -0.8)		

Pro Behandlungstag wurde jeweils morgens und nachmittags eine si-wiRAR Behandlungen durchgeführt. Nach einem Behandlungstag zeigte sich bereits eine signifikanter Gruppenunterschied. Die IG zeigte sowohl nach dem ersten, zweiten, fünften wie sechsten Behandlungstag eine signifikante Verbesserung der Schmerzintensität zwischen der morgendlichen Messung (vor den Behandlungen) und der abendlichen Messung (nach der täglichen zweifachen si-wiRAR Behandlung). Es

zeigte sich eine tägliche sukzessive Minderung der Schmerzintensität in der IG (s. Tabelle 21).

Tabelle 21: Entwicklung der Schmerzintensität (NRS) während der Studie [98]. Angegeben werden Mittelwerte \pm Standardabweichung [Minimum; Maximum].

	Intervention Group (n=36)	Control Group (n=35)	p-value**
Baseline (day 1 before treatment)	4.1 \pm 2.4 [0;8]	4.8 \pm 2.5 [1;9]	
Day 1 after treatment	3.5 \pm 2.2 [0;8]	4.7 \pm 2.3 [1;9]	
Difference (p-value*)	-0.7 \pm 1.2 [-3;4] (p<0.001)	-0.1 \pm 0.6 [-1;1] (p<0.405)	p<0.001
Day 2 before treatment	3.9 \pm 2.2 [0;8]	4.8 \pm 2.2 [1;8]	
Day 2 after treatment	3.3 \pm 2.2 [0;7]	4.8 \pm 2.2 [1;9]	
Difference (p-value*)	-0.6 \pm 1.1 [-3;2] (p<0.005)	-0.0 \pm 0.7 [-1;1] (p<0.796)	p<0.007
Day 5 before treatment	3.6 \pm 2.3 [0;8]	4.8 \pm 2.1 [1;8]	
Day after treatment	3.1 \pm 2.2 [0;7]	4.5 \pm 2.1 [1;8]	
Difference (p-value*)	-0.5 \pm 0.9 [-3;1] (p=0.003)	-0.3 \pm 0.9 [-2;2] (p=0.032)	p=0.747
Day 6 before treatment	3.3 \pm 2.4 [0;8]	4.6 \pm 2.3 [1;9]	
Day 6 after treatment (trial completion)	2.6 \pm 2.0 [0;7]	4.4 \pm 2.2 [1;8]	
Difference (p-value*)	-0.7 \pm 1.0 [-3;1] (p<0.0005)	-0.2 \pm 0.6 [-1;1] (p<0.109)	p<0.023

Jeweils die IG wie die CG zeigten eine signifikante Verbesserung der krankheitsassoziierten Funktionseinschränkungen (BASFI), der Krankheitsaktivität (BASDAI) sowie der subjektiven Einschätzung des krankheitsassoziierten Befindens (BAS-G) zum Ende der Studie. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied (s. Tabelle 22 und Tabelle 23).

Tabelle 22: Krankheitsaktivität (BASDAI) und Funktionalität (BASFI) [97]. Angegeben werden Mittelwerte \pm Standardabweichung.

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, IG: Interventionsgruppe, CG: Kontrollgruppe

		T0 (baseline)	T1 (after trial completion)	Difference	p-value (Wilcoxon test)
BASFI	IG (n = 36)	4.1 \pm 2.2	3.7 \pm 2.2	-0.4 \pm 0.9	p=0.004
	CG (n = 35)	4.5 \pm 2.6	4.1 \pm 2.5	-0.4 \pm 1.3	p=0.055
				p=0.391	
BASDAI	IG (n = 36)	4.8 \pm 1.8	4.2 \pm 1.8	-0.6 \pm 1.1	p=0.004
	CG (n = 35)	4.6 \pm 2.1	4.1 \pm 2.3	-0.5 \pm 1.0	p=0.007
				p=0.563	

Tabelle 23: BAS-G im Studienverlauf [98]. Angegeben werden Mittelwerte \pm Standardabweichung [Minimum; Maximum].

BAS-G: Bath Ankylosing Spondylitis patient global score, CG: Kontrollgruppe, IG: Interventionsgruppe

	Baseline	After intervention	Difference	p-value* (95% CI)
IG (n=36)	5.8 \pm 2.1	5.3 \pm 2.0	-0.5 \pm 0.18	0.006 (-0.89 to -0.16)
CG(n=35)	5.3 \pm 2.7	4.4 \pm 1.8	-1.0 \pm 0.56	0.051 (-2.4 to -0.12)
p-value*			0.977 (-0.02 to 1.8)	

Zum Ende der Studie konnten 26 (76%) der Patienten der IG ihre NSAR-Therapie reduzieren. Im Gegensatz konnte alleinig ein Patient der GC die NSAR-Therapie reduzieren.

Nach der Intervention zeigten sich die TNF- α Serumspiegel in der IG signifikant reduziert und mit einem signifikanten Unterschied zwischen der IG und der CG (s. Tabelle 24). Im Gegensatz zeigte sich kein Unterschied in den Serumspiegeln der Interleukine -1, -6 und -10 (s. Tabelle 25).

Tabelle 24: TNF- α Serumspiegel im Studienverlauf [97]. Angegeben werden Mittelwerte \pm Standardabweichung [Minimum; Maximum].

IG: Interventionsgruppe, CG: Kontrollgruppe

	T0 (baseline)	T1 (after trial completion)	Difference	p-value (Wilcoxon test)
IG (n=36)	8.8 \pm 5.7 [2.5; 19.9]	5.8 \pm 4.8 [0.1; 18.9]	-3.0 \pm 4.8 [-17.5; 6.7]	p=0.001
CG (n=35)	6.6 \pm 3.8 [0.3; 17.3]	6.0 \pm 3.9 [0.2; 19.9]	-0.6 \pm 3.2 [-10.7; 6.7]	p=0.635
p-value (Mann-Whitney U test)			p=0.01	

Tabelle 25: Interleukin Serumspiegel (IL-1 β , IL-6 und IL-10) im Studienverlauf [98]. Angegeben werden Mittelwerte \pm Standardabweichung [Minimum; Maximum].

IG: Interventionsgruppe, CG: Kontrollgruppe, IL: Interleukin

	Treatment arm	Day 1	Day 6	Day 6 – Day 1	p-value*
IL-1 β	IG (n=36)	0.3 \pm 1.1 [0.1; 6.8]	0.3 \pm 1.0 [0.1; 5.9]	-0.0 \pm 0.1 [-0.9; 0.0]	p<0.317
	CG (n=35)	1.1 \pm 0.6 [0.1; 2.6]	1.3 \pm 0.7 [0.3; 2.9]	0.1 \pm 0.8 [-1.3; 2.6]	p<0.694
	p-value**			p<0.695	
IL-6	IG (n=36)	3.4 \pm 5.7 [0.1; 31.7]	2.5 \pm 3.2 [0.1; 11.6]	-0.9 \pm 5.8 [-31.6; 5.9]	p<0.904
	CG (n=35)	3.9 \pm 3.6 [0.1; 15.0]	3.5 \pm 4.4 [0.1; 22.4]	-0.4 \pm 2.4 [-7.0; 7.3]	p<0.133
	p-value**			p<0.137	
IL-10	IG (n=36)	7.3 \pm 17.6 [0.1; 104.3]	4.3 \pm 5.2 [0.1; 13.9]	-3.0 \pm 18.0 [-104.2; 13.75]	p<0.401
	CG (n=35)	6.4 \pm 4.8 [0.1; 20.3]	4.5 \pm 6.9 [0.1; 28.6]	-1.9 \pm 8.2 [-17.3; 23.9]	p<0.054
	p-value**			p<0.117	

Schlussfolgerungen

Die sl-wIRA-Behandlung bietet eine erfolgreiche und gute Behandlung einer Schmerzexazerbation bei Patienten mit aktiver axSpA unter NSAR-Therapie. Sie ist somit eine Alternative zur Eskalation der medikamentösen Therapie bei Patienten mit Kontraindikationen bzw. kann aufgrund ihres schnellen Wirkeintritts zu einer

Überbrückung bis zum Erreichen erster pharmakologischer Wirkeffekte eingesetzt werden. Die Studie zeigt insgesamt die Wirksamkeit der 7-tägigen MRKB bei Patienten mit axSpA auf. (Lokale) Hyperthermieverfahren wie eine sl-wIRA verbessern dabei die Wirkeffekte der MRKB. TNF- α spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der axSpA wie des entzündlichen Schmerzes [99–101]. Die hier beobachteten analgetischen Effekte der sl-wIRA Therapie könnten auf der gemessenen Reduktion der TNF- α -Serumspiegeln beruhen.

2.2.6 Effekte von warmen Heiltorfpackungen bei Gonarthrose

Lange U, Fetaj S, Ehnert M, Klemm P, Dischereit G*. Serial Mud Packs Induce Anti-inflammatory Effects in Knee Osteoarthritis – A Randomized, Prospective Clinical Study. Phys Med Rehab Kuror. 2021; 31:20-24.*

* shared senior authorship

Thermotherapien, im Besonderen Hyperthermieverfahren, spielen in der Therapie der OA seit Jahrhunderten eine große Rolle und werden heutzutage weiterhin zur Behandlung der OA empfohlen [102]. Neben der gewünschten klinischen Wirkung auf den OA-assoziierten Schmerz konnten Hyperthermieverfahren einen Einfluss auf Serumspiegel verschiedener Zytokine, Adipokine und Enzyme wie Prostaglandin E₂, Leukotrien B₄, Interleukin-1 β , TNF- α , Matrixmetalloproteinase-3, Leptin und Adiponektin zeigen [103–107]. Zudem scheint die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch Hyperthermieverfahren beeinflusst mit konsekutiv gesteigerter Produktion von Adrenocorticotropinormon, weiteren adrenokortikalen Hormonen und endogenen Opioiden [103–107]. Dabei haben speziell „Moor“- bzw. Heiltorfbäder als ein Ganzkörperhyperthermieverfahren nicht nur eine klinische Wirkung bei Patienten mit OA, sondern beeinflussen auch IL-1 β - und IL-10-Serumspiegel [108,109]. Der Stellenwert von lokal applizierten warmen Heiltorf- bzw. „Moor“-packungen zur Behandlung der OA, im Speziellen der Gonarthrose (GOA), ist wenig untersucht. Der Stellenwert dieser Therapie im Rahmen der MRKB ist ebenso unklar. Dabei bietet die lokale Applikation gegenüber der Ganzkörpertherapie theoretisch viele Vorteile wie die einfache Durchführbarkeit, Kosten- und Zeitersparnis oder eine geringe systemische Wärmebelastung für den Patienten. Neben der Frage nach der klinischen Wirkung untersuchte diese Studie eine etwaige Beeinflussung ausgewählter pro- und anti-inflammatorischer Zytokine als unterliegendes Korrelat.

Methodik

Zur Beantwortung der Frage, ob seriell lokal applizierte Heiltorfpackungen (HP) eine Wirkung auf die Schmerzintensität bei Patienten mit GOA haben und ob es zu einer Beeinflussung von IL-1 β und IL-10 kommt, wurde diese nationale duozentrische randomisiert kontrollierte Studie mit einem Untersucher-verblindetem Parallelgruppendesign durchgeführt.

Die Studie wurde in unserer Klinik und der Weserland Klinik Bad Seebruch in Vlotho durchgeführt.

Teilnehmer wurden gleichmäßig in die Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert. Wichtigstes Einschlusskriterium war die gesicherte GOA eines Knies [110]. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren eine Kontraindikation gegenüber HP oder physikalischer Therapie, eine pharmakologische Zytokin-beeinflussende Therapie und eine durchgeführte Balneotherapie bzw. Hyperthermiebehandlung in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn. Die Therapie mit NSAR und Analgetika durfte während der Studie nicht verändert werden.

Alle Probanden erhielten eine 21-tägige MRKB, welche den oben beschriebenen gängigen Regeln folgte. Innerhalb der MRKB kamen im Rahmen der physikalischen Therapie Physiotherapie, Atemgymnastik, Wassergymnastik und –aerobic, klassischer Massage, Elektrotherapie (TENS), Iontophorese wie Ergotherapie zur Anwendung. Hervorzuheben ist, dass im Rahmen der MRKB keine Hyperthermiebehandlung erfolgte. Die IG erhielt zusätzlich über 21 Tage insg. 9 lokale Behandlungen des arthrotischen Knies mit warmen Heiltorfpackungen. Dabei bestand der Heiltorf bzw. Heilmoor aus ca. 94% Lehm und 6% organischen Substanzen. Die Packung wurde mit einer Temperatur von 44°C und einer Dicke von ca. 5 cm über 20 Minuten auf das zu behandelnde Knie aufgetragen.

Primärer Endpunkt der Studie war eine Änderung der Serumspiegel von IL-1 β und -10. Sekundär wurde eine Änderung in der Schmerzintensität untersucht.

Die Untersuchung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki und wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen (Votum Nr. 247/12) begonnen.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 52 Patienten mit GOA eingeschlossen werden und schlossen die Studie ab (IG= 26 Patienten, CG= 26 Patienten). Das Durchschnittsalter betrug 69

Jahre. Die durchschnittliche GOA-assoziierte Schmerzintensität lag bei 60 mm auf einer visuellen Analogskala (0 mm: kein Schmerz, 100 mm: maximaler Schmerz). Alle Teilnehmer hatten eine Morgensteifigkeit über 30 Minuten im betroffenen Knie und 51 von 52 Patienten nahmen NSAR oder eine andere analgetische medikamentöse Therapie ein (s. Tabelle 26).

Tabelle 26: Patientencharakteristika [111]

	IG (n=26)	CG (n=26)
Mean age in years	69	70
Female/male	14/12	13/13
Body Mass Index (kg/m ²)	29.6	30.1
Pain (visual analogue scale, 0-100)	60	58
Crepitus in the examination	24	25
Morning stiffness (> 30 min)	26	26
Non-steroidal antirheumatic drug/ analgesic medication	25	26

Nach der Intervention zeigte sich eine signifikante Reduktion in den IL-1 β -Spiegeln ($p < 0,01$) sowie ein signifikanter Anstieg der IL-10-Spiegel ($p = 0,01$) in der IG. Die CG zeigte keine signifikante Änderung der untersuchten Interleukinspiegel. Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Serumspiegeln von IL-1 β oder IL-10 nach der Intervention. Trotz Randomisierung zeigte sich vor Therapie ein signifikanter Unterschied in den IL-10 Serumspiegeln bei vergleichbaren IL-1 β Spiegeln zwischen beiden Gruppen (s. Tabelle 27).

Tabelle 27: Interleukin Serumspiegel (IL-1 β und IL-10) im Studienverlauf [111]. Angegeben werden Mittelwerte \pm Standardabweichung

n.s.: not significant, IL: interleukin, IG: intervention group, CG: control group

Parameter	IG (n=26) baseline	IG (n=26) after treatment	CG (n=26) baseline	CG (n=26) after treatment	P-value Mann-Whitney U-test (group differences)	P-value Wilcoxon-test (differences between baseline and after treatment)
IL-1 β (pg/ml)	3.99 \pm 2.44	3.05 \pm 2.18	3.0 \pm 0.18	3.1 \pm 0.23	n.s. (baseline) n.s. (after treatment)	$p < 0.01$ (IG) n.s. (CG)

IL-10 (pg/ml)	9.02 ± 5.2	17.03 ± 7.3	12 ± 7.5	15.2 ± 7.9	0.001 (baseline) n.s. (after treatment)	0.01 (IG) n.s. (CG)
------------------	------------	-------------	----------	------------	---	------------------------

Nach der Intervention zeigte sich eine signifikante Abnahme der Schmerzintensität in der IG ($p=0,01$) mit einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($p<0,001$). Die CG erfuhr trotz aktiver Hintergrundtherapie kaum eine Änderung der Schmerzintensität (vor Therapie: 58 ± 24 mm, nach Therapie: 54 ± 20 mm) (s. Tabelle 28).

Tabelle 28: Schmerzintensität (VAS) und Funktionseinschränkungen (WOMAC) im Studienverlauf [111]. Angegeben werden Mittelwerte ± Standardabweichung

n.s.: not significant, VAS: visual analogue scale, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, IG: intervention group, CG: control group

Parameter	IG (n=26) baseline	IG (n=26) after treatment	CG (n=26) baseline	CG (n=26) after treatment	P-value Mann-Whitney U- test (group differences)	P-value Wilcoxon- test (differences between baseline and after treatment)
WOMAC	5.4 ± 2.1	3.6 ± 2.0	2.8 ± 1.3	2.8 ± 1.4	0.001 (baseline) 0.001 (after treatment)	$p<0.01$ (IG) n.s. (CG)
Pain (VAS)	60 ± 27	37 ± 23	58 ± 24	54 ± 20	n.s. (baseline) $p<0.001$ (after treatment)	0.01 (IG) n.s. (CG)

Schlussfolgerungen

Die serielle lokale Hyperthermiebehandlung im Sinne von Heiltorf bzw. „Moor“-packungen ist eine effektive Therapie der GOA und reduziert signifikant GOA-assoziierte Schmerzen. Eine mögliche Erklärung dieser Wirkung kann eine Reduktion von IL-1 β und Anstieg von IL-10 sein. Beide Zytokine spielen eine Rolle in der Entstehung und Wahrnehmung von Schmerzen. Zudem zeigt diese duozentrische

randomisiert kontrollierte Studie erstmalig die Wirksamkeit einer 21-tägigen MRKB bei Patienten mit GOA. Patienten mit GOA profitieren im besonderen Maße von Hyperthermiebehandlungen im Rahmen der MRKB. Die Kontrollgruppe, welche eine MRKB ohne Hyperthermiebehandlungen erhielt, zeigte kaum eine Änderung der Schmerzintensität. Der Interventionsarm hingegen erfuhr eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Schmerzintensität der GOA.

3 Diskussion

Die dargestellten eigenen Arbeiten können in drei sich thematisch entwickelnde und ergänzende Abschnitte eingeteilt werden. Die Arbeiten und ihre Limitationen werden innerhalb dieser Teilstücke zusammenhängend diskutiert, sodass die systematische Vorgehensweise und die stattgefundene wissenschaftliche Entwicklung nachvollzogen werden kann.

Die drei Themenschwerpunkte umfassen (i) die erstmalige klinische Analyse der rheumatologischen MRKB in einzelnen Kollektiven, (ii) die weiterführende, prospektive Untersuchung zur Wirksamkeit der MRKB und Beeinflussung des pro- und anti-inflammatorischen Zytokinmilieus als mögliches Korrelat der klinischen Wirkung und (iii) die Untersuchung klinischer und molekularer Effekte einzelner physikalischer Therapien und ihres Stellenwertes innerhalb der MRKB.

3.1 Analyse der rheumatologischen MRKB in einzelnen Kollektiven

2005 wurde die rheumatologische MRKB (OPS 8-983) konzipiert, um die sachgerechte Abbildung der erbrachten und von Patienten benötigten Leistungen der akut-stationären Rheumatologie im G-DRG-System (DRG I97Z) zu ermöglichen [70]. Die MRKB wurde noch im selben Jahr zur akut-stationären rheumatologischen Versorgung von akuter Schmerzexazerbation und/oder Einschränkung der Funktionalität durch rheumatische, degenerative und/oder weichteilrheumatische Erkrankungen mittels intensiver physikalischer Therapiemaßnahmen etabliert [70]. Trotz eines weitverbreiteten Einsatzes der rheumatologischen MRKB in Deutschland mit mehr als 10.000 Fällen pro Jahr (Stand 2018) [69], wurde die MRKB weder in der Phase der Konzeptionierung noch in der mittlerweile mehr als 12-jährigen Anwendung bezüglich ihrer Wirkeffekte detailliert evaluiert. Indirekt scheint die hohe Anzahl an Nachfragen und Durchführungen der rheumatologischen MRKB eine gewisse Wirksamkeit zu belegen. Dennoch sind solche Aussagen und Beobachtungen weder wissenschaftlich noch vor Kostenträgern haltbar, wenn zugleich zugelassene pharmakologische Therapien bezüglich ihrer Wirkung dezidiert wissenschaftlich in unterschiedlichen Szenarien untersucht wurden [17]. Demgegenüber hat die rheumatologisch-physikalische Therapie deutlichen Aufholbedarf. Obgleich die physikalische Therapie in nationalen wie internationalen Leitlinien in der rheumatologischen Behandlung als

integraler Baustein angesehen wird, ist die Evidenz und schlussendlich auch der additive therapeutische Einsatz oftmals unzulänglich [17,22,32,34,53,64,72,102,112]. Die Originalarbeiten 2.1.1 – 4 [75,76,81,82] konnten erstmals anhand retrospektiver Kohortenstudien einen Eindruck über die klinischen Veränderungen unter MRKB bei Patienten mit RA [75], SpA (r- und nr-axSpA wie PsA) [76], Kollagenosen (SSc und SLE) und OA [81] wie primärer FM [82] geben. Es zeigten sich signifikante Reduktionen der Schmerzintensität bei Patienten mit entzündlichen, nicht-entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen, welche mittels MRKB behandelt wurden [75,76,81,82]. Die Schmerzlinderung war in allen Kollektiven nicht nur statistisch signifikant, sondern zugleich klinisch relevant und überschritt die geforderte MCID („minimal clinically important difference“) von -2 [75,76,81,82]. Die krankheits-assoziierten Einschränkungen der Funktionskapazität bei Patienten mit RA, r- und nr-axSpA wie PsA verbessert zeigten sich unter der 16-tägigen MRKB signifikant bei Patienten mit RA, r- und nr-axSpA wie PsA verbessert [75,76], nicht jedoch bei Patienten mit Kollagenosen, FM und OA [81,82].

Obwohl im Konzeptionstext der MRKB (primär) keine Verbesserung der Krankheitsaktivität gefordert wird [70], verbesserte die Krankheitsaktivität bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen (RA, r- und nr-axSpA, PsA) wie nicht-entzündlichen (FM) Erkrankungen, welche eine MRKB erhielten [75,76,82]. In der Therapie der RA liegen pharmakologisch erreichte Remissionsraten in klinischen Studien zur Woche 24 (6 Monate Therapie) um 40-50% [113] und um 36% in deutschen „real-world“ Daten [31]. Der Zeitrahmen der MRKB von mind. 7 bis weit über 21 stationären Behandlungstagen ermöglicht eine qualifizierte und sorgfältige rheumatologische Evaluation, welche auch eine medikamentöse Umstellung ermöglicht. Durchschnittlich manifestieren sich pharmakologische Wirkeffekte nach 4 bis 12 Wochen. Folglich stellt die rheumatologische MRKB ein sinnvolles additives rheumatologisch-physikalisches Behandlungsinstrument dar, um den aus Patientensicht langen Zeitraum bis zum Wirkeintritt pharmakologischer Therapien zu überbrücken [113].

Neben der Untersuchung der klinischen Veränderungen während der MRKB wurden Determinanten und Zusammenhänge innerhalb der MRKB mittels Regressions-, Varianz und Kovarianzanalysen untersucht. Es zeigte sich, dass in der jeweiligen Kohorte weder das erzielte Behandlungsergebnis bezüglich der Schmerzintensität, der Funktionseinschränkungen noch der Krankheitsaktivität vom Alter, der Erkrankungsdauer, der Entzündungswerte, der (wenn vorhanden) Immunserologie

oder der medikamentösen Therapie (aktuell oder Vortherapie) beeinflusst wird [75,76,81,82]. Somit zeigte sich ein fundamentaler Unterschied zur pharmakologischen Therapie. Das pharmakologische Therapieansprechen wird maßgeblich durch eine längere Krankheitsdauer, negative RF- und ACPA-Werte wie auch eine größere Anzahl an DMARD-Vortherapien negativ beeinflusst [114–116]. Die Originalarbeit 2.1.5 [84] ging ein Schritt weiter und untersuchte die zuvor beobachteten Veränderungen und Zusammenhänge in den einzelnen Patientenkollektiven weiter, verglich sie und setzte in Kontext zueinander. Über alle analysierten MRKB zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Schmerzen, der Funktionseinschränkungen wie der Krankheitsaktivität [84]. Interessanterweise zeigte sich trotz unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese kein signifikanter Unterschied in den erzielten Wirkeffekten zwischen den einzelnen rheumatischen, degenerativen und weichteilrheumatischen Erkrankungen. Ähnlich zeigte sich in Analyse der Auswirkungen krankheitsassoziierter Komorbiditäten., Krankheitsassozierte Komorbiditäten (sekundäre Osteoarthrose/arthritis (SOA), sekundäre Fibromyalgie (SFM) oder Osteoporose) bedingten zwar signifikante Unterschiede der absoluten Schmerzen, Funktionseinschränkungen und Krankheitsaktivität, jedoch zeigte sich ebenfalls kein relevanter Unterschied in den erzielten Effektgrößen bei Patienten mit und ohne ebendiese Komorbiditäten [84]. Erneut zeigte sich ein großer Unterschied zwischen der rheumatologischen nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Therapie. Krankheitsassozierte Komorbiditäten wie SFM führen zu deutlich schlechterem pharmakologischem Therapieansprechen, schlechteren Retentionsraten und intensiverer pharmakologischer Therapie [9,10,24,25].

Die Originalarbeiten 2.1.1 – 5 [75,76,81,82,84] geben zunächst stellvertretend über die MRKB grundlegende Hinweise für die Wirksamkeit rheumatologischer physikalischer Therapie. Wie dargestellt, liegen die erzielten Remissionsraten trotz pharmakologischer Weiterentwicklung um 40% [31,113]. Rheumatologische pharmakologische Therapie wird zudem maßgeblich in ihrer Wirksamkeit durch Patienten- und Krankheitscharakteristika beeinflusst [9,10,24,25,114–116]. Über 50% aller RA Patienten berichten trotz krankheitsmodifizierender pharmakologischer Therapie über mäßige bis starke Schmerzen [71]. Durchschnittlich werden 48,5% aller RA Patienten mit NSAR/Coxiben, 14,4% mit Analgetika und 9,7% mit Opioiden

behandelt [31]. Ein ähnliches Bild zeigt sich in der Behandlung Patienten mit axSpA [30]. Die Originalarbeiten 2.1.1 – 5 unterstützen die Forderung der Leitlinien nach multimodaler rheumatologischer Therapie im Sinne einer additiven PT [22,117]. Demgegenüber zeigt sich der Verordnungsalltag in Deutschland diskrepant. Die Rate an PT Verordnungen ist bei Patienten mit Funktionseinbußen am größten, jedoch erhielten im Jahr 2014 insgesamt nur 40 % aller RA Patienten mit ausgeprägten Funktionseinschränkungen (FFbH < 50) PT [47]. Im Jahr 2019 publizierte Daten, basierend auf Abrechnungsdaten der BARMER, zeigten nur ein geringfügig besseres Bild bezüglich der nicht-pharmakologischen Behandlung der RA [64]. Es konnte gezeigt werden, dass insg. 47% der Studienpopulation PT (35% Krankengymnastik, 15% Thermo-, 15% manuelle Therapie, 6% Massage, 2% Elektrotherapie) und 3% Ergotherapie erhielten [64]. 37% der PT-Rezepte wurden von Hausärzten, 27% von Orthopäden und nur 18% von Rheumatologen ausgestellt [64].

Limitationen

Die Ergebnisse der Originalarbeiten 2.1.1 – 5 [75,76,81,82,84] basieren auf retrospektiven Kohortenstudien. Empirisch-wissenschaftliche Arbeiten, im Speziellen Sekundärdatenanalysen wie in den Originalarbeiten 2.1.1-5, unterliegen Limitationen der internen und externen Validität, der Variablenvalidität wie auch der Validität der statistischen Hypothesenüberprüfung. Im Folgenden wird gesondert auf diese Limitationen eingegangen.

Es erfolgten Analysen aller in den Jahren 2014 bis 2017 an unserem Zentrum dokumentierter MRKB-Verläufe, welche die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Nach Einschluss erfolgte die ärztlich-rheumatologisch durchgeführte Durchsicht und Datenkollektion aus der entsprechenden Patientenakten. Somit konnte der Datenerfassungsprozess zielgerecht gesteuert und überprüft werden. Dennoch kam es zu fehlenden Daten. Auch ein „Reporting-Bias“ ist nicht auszuschließen.

Sämtliche für die Originalarbeiten 2.1.1-5 gewählte Endpunkte sind validiert. Die gewählten Messwerte werden durch nationale wie auch internationale Fachgesellschaften, wie z.B. der OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) als Endpunkte in klinischen Studien empfohlen und werden regelhaft in Studien angewendet [118–123]. Aufgrund dessen scheint die Variablenvalidität gut. Zusätzlich sind sämtliche in den Originalarbeiten 2.1.1-5 gewählten Endpunkte Messwerte,

welche, wie zum Beispiel die Bestimmung der Schmerzen auf einer numerischen Rangskala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximaler Schmerz), tagtäglich und routinemäßig in der rheumatologischen Praxis erhoben werden. Patienten wie auch Untersucher sind im Umgang mit diesen geschult und erfahren. Dies gilt neben den von Untersuchern erhobenen Messwerten, z.B. Schmerzen [NRS] oder Krankheitsaktivität im DAS28, auch für die im Rahmen der Originalarbeiten 2.1.1-5 untersuchten Patient Reported Outcomes (PROs), welche im Sinne von validierten, in der alltäglichen rheumatologischen Praxis fest etablierten strukturierter Fragebögen (Patient Reported Outcomes Measures (PROMs), wie dem FFbH, HAQ oder BASDAI, erhoben werden. Überdies wird im Rahmen der MRKB gesetzlich verlangt die gewählten Endpunkte vor und nach der MRKB standardisiert zu erheben und zu dokumentieren. Die Vergütung der MRKB ist u.a. daran geknüpft. Somit ist trotz dem Design geschuldeter fehlender Schulung der Untersucher von einer sauberen und vergleichbaren Erhebung der Messwerte auszugehen.

Bereits in die Planung der Originalarbeiten 2.1.1-5 wurde das Institut für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen, Arbeitsgruppe für Biometrie, Datenmanagement und Informatik in klinischen Studien eingebunden [75,76,81,82,84]. Die statistische Betreuung erfolgte bei Planung, Beantragung, Start, Durchführung sowie bei Auswertung der jeweiligen Untersuchungen [75,76,81,82,84]. Die statistischen Hypothesen wurden in Zusammenarbeit entwickelt. Es wurde auf die Auswahl geeigneter Prüfverfahren geachtet. Entsprechende Signifikanzniveaus wurden in Absprache festgelegt. Es erfolgten Maßnahmen, um β -Fehler zu minimieren. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte ebenfalls in Zusammenarbeit [75,76,81,82,84]. Eine entsprechende Validität der statistischen Hypothesenprüfung scheint gegeben.

In den Originalarbeiten 2.1.1-5 [75,76,81,82,84] ergeben sich Limitation in der internen Validität. Vor allem das retrospektiv beobachtende Studiendesign mit fehlender Kontrollgruppe, Randomisierung und Verblindung wirkt limitierend.

Festzuhalten ist, dass aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe in diesen Sekundärdatenanalysen analog zu klinischen Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe keine Aussage über eine Kausalität getroffen werden kann. Die durchgeführten Analysen geben aber einen Eindruck über mögliche vorliegende Wirkeffekte und deren Größe und können daher zur konkreten Planung folgender prospektiv kontrollierten Studien verwendet werden. Hervorzuheben ist, dass aufgrund

der bis dato fehlenden wissenschaftlichen Aufarbeitung der MRKB (anfänglich) diese Form der empirisch-wissenschaftlichen Untersuchung gewählt wurde, um eine Grundlage und ersten Eindruck für weiterführende Arbeiten zu erzeugen.

In Originalarbeit 2.1.1 wurden ebenfalls RA Patienten mit einer durch die Krankheitsaktivität bedingten Änderung der pharmakologischen rheumatologischen Basistherapie innerhalb der MRKB eingeschlossen und ausgewertet [75]. Dabei ist mit einem Wirkeffekt einer (neuen) pharmakologischen immunmodulatorischen Therapie in dem ausgewerteten MRKB-Zeitintervall von 14 Behandlungstagen als ergebnisbeeinflussender Faktor nicht zu rechnen. In der Gesamtanalyse in Originalarbeit 2.1.5 zeigte sich daher auch kein signifikanter Unterschied der RA-Patienten im Vergleich zu Patienten anderer Kohorten, in welchen nur Patienten mit stabiler pharmakologischer Therapie analysiert wurden [84].

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden nur Patienten in die Analysen der Originalarbeiten eingeschlossen, welche eine 16-tägige MRKB (OPS 8-983.1) erhielten [75,76,81,82,84]. Die MRKB kann jedoch über insgesamt 3 Zeiträume (8-983.0: mindestens 7 bis höchstens 13 Behandlungstage; 8-983.1: mindestens 14 bis höchstens 20 Behandlungstage und 8-983.2: mindestens 21 Behandlungstage) durchgeführt werden. Somit geben die Originalarbeiten 2.1.1-5 alleinig Hinweise für eine Wirksamkeit der OPS 8-983.1 [75,76,81,82,84].

Aufgrund der fehlenden Nachbeobachtungszeit bleibt es unklar, wie lange die beobachteten Veränderungen andauern. Da die MRKB in ihrer Gesamtheit ein Einzelereignis ist, wird es mutmaßlich zu einem Verlust der klinischen Wirkung über die Zeit kommen. Analog wird von einer einzelnen 14-tägigen pharmakologischen Intervention für eine chronisch-entzündliche Erkrankung keine anhaltende oder langfristige Heilung oder Verbesserung erwartet. Hervorzuheben ist, dass für die behördliche Zulassung einer pharmakologischen Therapie in kontinuierlicher Einnahme nur eine Besserung der Krankheitsaktivität von 20% ab Woche 24 bzw. 48 gefordert wird [124].

Die externe Validität ist durch das monozentrische Studiendesign eingeschränkt. Der retrospektiven Untersuchung ist geschuldet, dass die Repräsentativität der Stichprobe und der Untersuchungssituation nicht gesteigert werden konnte. Da es zu den Originalarbeiten 2.1.1-5 keine vergleichbaren Studien gibt, ist unklar inwiefern die beschriebenen Kohorten vergleichbar mit rheumatisch erkrankten Patienten sind, welche an anderen Zentren eine MRKB erhalten. Die Indikation zur MRKB, welche

gesetzlich geregelt ist, wurde bei den hier eingeschlossenen Probanden retrospektiv geprüft und nachvollzogen. Aufgrund der nationalen gesetzlichen Vorschriften zur Aufnahme einer MRKB kann bzw. muss eine Vergleichbarkeit unterschiedlicher Zentren trotz fehlender Literatur unterstellt werden.

Die MRKB wird im Rahmen gewisser Richtlinien und Vorgaben, welche einer einheitlichen deutschlandweiten Qualität dienen, patientenindividuell geplant und ärztlich verordnet. Somit wurden in der Sekundärdatenanalyse der jeweiligen Kohorte partiell unterschiedliche bzw. patienten-individuell geplante MRKB-Verläufe analysiert. Dies mindert die Vergleichbarkeit und externe Validität. In diesem Sinne sei erneut das zusätzlich limitierende monozentrische Studiendesign erwähnt.

Anschließende Arbeiten sollten prospektiv, kontrolliert und idealerweise randomisiert erfolgen, um Wirkeffekte nachweisen zu können. Die Originalarbeiten 2.1.1-5 können hierbei einen Anhalt über mögliche Effekte und Effektgrößen geben und in der Planung, v.a. der zu untersuchenden Variablen und der statistischen Hypothesenprüfung, genutzt werden.

Im speziellen Kontext der MRKB ist anzumerken, dass die Konzeption und Umsetzung einer Kontrollgruppe und Verblindung schwer umsetzbar ist bzw. sein wird. Eine ausreichende und gleichmäßige Rekrutierung in eine MRKB-Interventionsgruppe, welche über 14 Behandlungstage mindestens 22 h PT erhält, und eine stationäre Placebo-Kontrollgruppe gänzlich ohne PT für ebendiesen Zeitraum (ohne Studienabbruch) zu realisieren, ist unter Realbedingungen selbst [125] einer großen Klinik sehr schwer zu realisieren. Eine Verblindung ist in der physikalischen Therapie ebenfalls schwer umzusetzen. Viele Therapien, wie zum Beispiel die innerhalb der MRKB applizierte ~~eine~~ klassische Massage, Physiotherapie oder Hyperthermiebehandlungen, sind durch Faktoren wie aktive Mitarbeit, haptische und thermale Reize und Empfindungen geprägt und können folglich kaum verblindet bzw. im Schein durchgeführt werden. Bereits 2010 identifizierte daher eine internationale wissenschaftliche Arbeitsgruppe der physikalisch-rehabilitativen Medizin folgende fach-spezifische Herausforderungen bzw. zu minimalisierende Einschränkungen im Design von randomisierten, placebo-kontrollierten, verblindeten nicht-pharmakologischen bzw. physikalischen Therapiestudien [125]: 1. fehlende Entwicklung von geeigneten Placebo- und Sham-Geräten; 2. fehlende standardisierte physikalisch-rehabilitative Therapien und Prozeduren, z.B. Bewegungsübungen; 3. Therapieheterogenität durch Unterschiede in der Ausbildung und im Wissen von

Therapeuten; 4. Fehlende Möglichkeiten bzw. Unmöglichkeit der Verblindung (Patienten, Therapeuten, Assessoren, Analysten); 5. Spezielle Therapeuten-Patienten-Interaktionen; 6. Persönliche Erwartungen, Erfahrungen und Motivation (der Patienten), welche eine Placebo-Behandlung verzerren; 7. Geringe Effektgrößen; 8. Benötigtes, langes Follow-Up; 9. Fehlendes Wissen und Ausbildung bezüglich der Durchführung klinischer Studien; 10. Regelmäßige Benutzung von therapeutischen Geräten in der Behandlung.

In der physikalischen Therapie beeinflussen Kontextfaktoren stark die Wirkung von Verum und Placebo [126,127]. Durch eine nicht ausgewogene Verteilung von Kontextfaktoren kann der wahre Wirkeffekt im Vergleich Verum – Placebo maskiert werden [126]. Bezüglich Placebo- und Sham-Interventionen ergibt sich zudem das Problem, dass Bewegung an sich bereits analgesierend wirkt [128]. Zusätzlich sind weitere beeinflussende Placebo- und Nocebo-Effekte zu beachten, welche vor allem durch spezielle Erwartungshaltungen zu erklären sind [128,129]. Im Vergleich zu klassischen pharmakologischen randomisiert-kontrollierten Studien ist die Placebo-Wahl in physikalischen Therapiestudien deutlich erschwert und in Teilen unmöglich [127].

Dennoch sollte eine prospektive, randomisiert kontrollierte Untersuchung in einer der MRKB-Indikationen, z.B. RA oder axSpA, erfolgen. Basierend auf den bereits erfolgten Überlegungen könnte eine Möglichkeit hierfür die „Kurzzeit“-MRKB sein, welche als OPS 8-983.0 eine Behandlung zwischen mindestens 7 bis höchstens 13 Behandlungstage zulässt. Patienten mit RA, welche aufgrund einer Exazerbation der RA-bedingten Schmerzen und/oder Funktionsverluste, stationär behandelt werden müssen könnten in eine rein „ärztliche“ und eine MRKB-Behandlungsgruppe bei Aufnahme randomisiert werden. Dabei erhielte die MRKB-Behandlungsgruppe additiv zur „ärztlichen“ Behandlung (wie auch im Rahmen der MRKB vorgesehen) eine additive primär physikalische Therapie über insg. 7 Behandlungstage. Die kurze Zeitdauer der MRKB könnte die Rate an Behandlungsabbrüchen in den Untersuchungsarmen reduzieren. Aufgrund der kurzen Zeitdauer sollte jedoch mit einer höheren Stichprobe bzw. mit im Vergleich zu den Originalarbeiten 2.1.1-5 kleineren Effektgröße gerechnet werden. Zudem sollte ein multizentrisches Design mit einer vorab definierten MRKB erfolgen, um z.B. den Einfluss von Kontextfaktoren, z.B. besonders engagierter Behandler an einem Zentrum, zu reduzieren und insg. die

Verallgemeinerbarkeit und Aussagekraft der Untersuchung zu erhöhen. Einschränkend ist anzumerken, dass diese Studie weiterhin nicht verblindet wäre. Eine Verblindung bzw. ein adäquates Placebo / Sham erscheint jedoch bei der MRKB aufgrund der Vielschichtigkeit und der Anzahl an verschiedenen Behandlungen nicht möglich.

Verallgemeinerbarkeit

Die Originalarbeiten 2.1.1-5 [75,76,81,82,84] sind die ersten Arbeiten zur MRKB seit der Umsetzung dieser im Jahr 2005. Ein vergleichbares rheumatologisch-physikalisches Therapiekonzept ist weder europäisch noch international etabliert und dies war auch für mich eine Hauptmotivation, dessen Effekte wissenschaftlich zu untersuchen. Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen liefern die Originalarbeiten 2.1.1-5 [75,76,81,82,84] erste Hinweise auf eine Wirksamkeit und für den Einsatz der MRKB. Die Verallgemeinerbarkeit wird durch die retrospektive Analyse patienten-individuell durchgeführter MRKB-Verläufe in den jeweiligen Kohorten sowie das monozentrische Design limitiert. Physikalische Therapiestudien sind im Allgemeinen in ihrer externen Validität beeinflusst durch eine Heterogenität der Therapeuten in ihrer Ausbildung und Wissensstand, der nicht standardisierten Therapien, der speziellen Patienten/Probanden-Therapeuten-Interaktion, beeinflussende probanden-spezifische Erwartungen und Erfahrungen [125]. Auf der anderen Seite gibt es für die Umsetzung der MRKB als Gesamtes zentrale Vorgaben. Innerhalb dieser kann eine patientenindividuelle Therapie erfolgen. Obwohl in den analysierten MRKB-Verläufen unseres Zentrums patienten-individuell wie auch durch eine Vielzahl an geschulten Therapeuten, d.h. bereits zentrums-intern sehr heterogen behandelt wurde, zeigte sich kein relevanter Unterschied in den MRKB-Verläufen einzelner Erkrankungsgruppen wie auch einzelner Probanden innerhalb der Kohorten [75,76,81,82,84]. Trotz fehlender vergleichbarer Untersuchungen kann die Behandlungszahl von deutschlandweit jährlich über 10.000 MRKB als ein weiteres Indiz für Zentrums- und Behandler-unabhängige gute Erfahrungen gesehen werden [70]. Basierend auf unseren Analysen mit guter interner Vergleichbarkeit trotz individuell-heterogener MRKB lässt sich vermuten, dass auch an anderen Zentren die MRKB durch die zentralen Rahmenbedingungen und den Einsatz geschulter Therapeuten mit ähnlichen Ergebnissen durchgeführt wird. Die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der hier gefundenen Ergebnisse scheint demnach gegeben.

Interpretation

Zusammenfassend konnte anhand der Originalarbeiten 2.1.1-5 [75,76,81,82,84] eine erste Evidenz für den Einsatz der MRKB an Patienten mit entzündlichen, nicht-entzündlichen und degenerativen Erkrankungen geschaffen werden. In den analysierten MRKB-Verläufen zeigten die Patienten in prä-post-Vergleichen eine signifikante und vor allem klinisch relevante Reduktion der krankheitsassoziierten Schmerzen und eine Verbesserung sowohl krankheitsassoziiierter Funktionseinschränkungen wie der Krankheitsaktivität unter der MRKB. Dabei unterschied sich das Ansprechen der verschiedenen rheumatischen Erkrankungen auf die MRKB nicht signifikant. Der Verlauf der MRKB war nicht durch Patientencharakteristika und den Krankheitsverlauf beeinflusst. Die MRKB scheint auch krankheitsassoziierte Komorbiditäten suffizient einzubinden. Die Ergebnisse ermutigen zu einer weiteren Detail- und Langzeitanalyse der MRKB, welche eine Vorbildfunktion für den Einsatz multimodaler physikalisch-rheumatologischer Therapie haben könnte. Im Besonderen sollten anschließende Untersuchungen kontrolliert erfolgen, um einen Wirkeffekt der MRKB belegen zu können. Die Originalarbeiten 2.1.1-5 [75,76,81,82,84] bieten hierfür eine gute Ausgangslage.

In diesem Sinne konnte die Originalarbeit 2.1.2 [76] zwei nationale Preisausschreibungen gewinnen und wurde von der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie mit dem Hans-Hench-Preis 2020 sowie von der deutschen Gesellschaft für physikalische und rehabilitative Medizin mit dem Dr. Heinz- und Helene-Adam-Preis 2020 ausgezeichnet.

3.2 Prospektive Untersuchungen der MRKB

Eine Konsequenz der ersten Arbeiten zur MRKB [75,76,81,82,84] war die weitere Untersuchung der klinischen Wirkeffekte. Zudem erfolgte die Untersuchung einer Veränderung ausgewählter Serumzytokinspiegel als mögliches Korrelat der klinischen Veränderungen während der MRKB. Im gewählten Studiendesign wurden die Vorarbeiten und deren Limitation berücksichtigt und auf gewonnenen Erfahrungen aufgebaut [75,76,81,82,84]. In Originalarbeit 2.2.1 und 2.2.2 wurden prospektiv die 16-tägige MRKB (OPS 8-983.1, 14 Behandlungstage) an Patienten mit RA und SpA (r- und nr-axSpA wie PsA) untersucht [85,86]. Beide Studien hatten eine Nachbeobachtungszeit von 12 Wochen, um den zeitlichen Verlauf nach

abgeschlossener Behandlung zu untersuchen. Die Ein- und Ausschlusskriterien selektionieren Patienten mit aktiver Erkrankung und einer Schmerzexazerbation. Eine der Stärken der Studien ist die jeweils standardisierte MRKB zur Behandlung der RA- bzw. SpA-Patienten. Die Anzahl, Frequenz, und Applikationsart (z.B. Temperatur) wie -dauer waren für alle Studienteilnehmer gleich.

Die Originalarbeiten 2.2.1 und 2.2.2 konnten prospektiv die in Vorarbeiten gefundenen Veränderungen bei Patienten mit aktiver RA und SpA, welche mittels MRKB behandelt werden, bestätigen [85,86]. Es zeigte sich eine statistisch signifikante wie auch klinisch relevante Abnahme der RA-assoziierten Schmerzen. Auch der SpA-assoziierte Schmerz zeigte sich signifikant reduziert. Der primäre Endpunkt wurde somit in beiden Studien erreicht. Das Gesamturteil des Patienten über seine Gesundheit (PGHA) war in beiden Untersuchungen signifikant zum Ende der MRKB verbessert. Am Ende der Nachbeobachtung zeigten sich die PGHA-Werte der RA- und SpA-Patienten weiter unter den Ausgangswerten. Diese Entwicklung erklärt die positiven Effekte auf den Schmerzmittelgebrauch, welcher in beiden Kollektiven während der MRKB abnahm. Allein die Krankheitsaktivität der RA-Patienten wurde während der MRKB signifikant verbessert.

In beiden Studien zeigte sich eine nominale, jedoch nicht signifikante Verbesserung der Funktionseinschränkungen. Kritisch anzumerken ist, dass weder der HAQ, FFbH noch BASFI für eine Benutzung bzw. Reevaluation innerhalb eines 16-tägigen Intervalls entworfen und validiert sind [130–132]. Zudem ist die patientenseitige Evaluation einer Verbesserung der im HAQ und FFbH-gefragten Alltagstätigkeiten, z.B. Geschirrwaschen, während einer stationären Behandlung theoretischer Natur und folglich eingeschränkt evaluierbar [131,132]. Die Effektgrößen bezüglich der Funktionseinschränkungen waren in den retrospektiven Analysen klein [75,76,84]. Originalarbeit 2.2.1 und -2 waren jeweils für den primären Endpunkt (Änderung der Schmerzintensität) gepowert. Für eine statistisch genaue Beurteilung der Funktionseinschränkungen als sekundärer Endpunkt ist aufgrund der geringeren Effektgröße eine höhere Patientenzahl nötig.

Trotz der standardisierten MRKB für alle eingeschlossenen RA- und SpA-Patienten zeigten Regressionsanalysen keine signifikante Beeinflussung des Behandlungserfolges durch Patientencharakteristika, den Krankheitsverlauf und/oder Komorbiditäten wie FM, OA und Osteoporose [85,86]. Auch unterschiedliche SpA-

Formen (r-, nr-axSpA wie PsA) zeigten kein unterschiedliches Ansprechen auf die MRKB. Somit konnten die Ergebnisse aus den vorherigen Originalarbeiten 2.1.1 und 2.1.5 [75,84] bestätigt werden. Ungeachtet einer standardisierten Therapie schafft es die physikalische Therapie, patientenindividuell zu arbeiten und zeigt einen großen Unterschied zur pharmakologischen Therapie auf [9,10,24,25,114–116]. Die Anzahl an pharmakologischen Vortherapien und die aktuelle pharmakologische Therapie hatte in diesen prospektiven Untersuchungen im Gegensatz zur pharmakologischen Behandlung (weiterhin) keinen Einfluss auf das Therapieansprechen [114].

Zwölf Wochen nach Entlassung und Beendigung der MRKB zeigten sich die Schmerzintensität und die Krankheitsaktivität in beiden Untersuchungen vergleichbar zu den Ausgangswerten. Demgegenüber war das Gesamturteil des Patienten über seine Gesundheit (PGHA) weiterhin signifikant verbessert im Vergleich zu vor der MRKB. Ebenso zeigte sich eine reduzierte Einnahme von NSAR und weiteren Analgetika, welche 12 Wochen anhielt [85,86]. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die während der MRKB erzielten Veränderungen partiell 12 Wochen anhalten. Im Vergleich zu einer pharmakologischen Therapie scheint die Wirkung nach Absetzen der Therapie länger anzuhalten. Zwei Halbwertszeiten nach Absetzen einer bDMARD-Therapie wird von einer aufgehobenen Wirkung ausgegangen, sodass eine Operation ohne erhöhtes Risiko von Infektionen und Wundheilungsstörungen möglich ist [133]. Die Halbwertszeit der meisten bDMARDs liegt dabei im Durchschnitt um 7 bis 10 Tage (exklusiv Rituximab) [133]. Die Diskussion langanhaltender Effekte nach Beendigung einer physikalischen Therapie vermisst oftmals wichtige Aspekte. Zwar ist der Wunsch nach langanhaltenden Effekten nach Absetzen einer (physikalischen) Therapie verständlich, jedoch wird bei nicht-pharmakologischer Therapie und pharmakologischer Therapie mit zweierlei Maß gemessen. Spricht man nur von „Therapie“, ist es keine gute Idee, den hier rekrutierten und eingeschlossenen schmerzgeplagten Patienten mit aktiver Erkrankung, welche durch die MRKB soeben eine signifikante Besserung erfuhren, die erfolgreiche Therapie ersatzlos zu streichen. Folglich überrascht die Rückkehr zu den Ausgangswerten in manchen Endpunkten nicht. Im Gegensatz ist der weiterhin reduzierte Analgetikabedarf hervorzuheben. Analgetika, v.a. NSAR, können schwerwiegende und dosisabhängige Nebenwirkungen wie eine Nephro- und Hepatotoxizität aufweisen, sodass jede Art der Dosisreduktion vorteilhaft ist. Aufgrund signifikant gestiegener Behandlungskosten in der Rheumatologie seit der Einführung der bDMARDs [134,135], wird die Reduktion

und das Absetzen pharmakologischer Therapien erforscht [136]. Hintergrund sind u.a. die durchschnittlichen jährlichen Kosten einer bDMARD-Therapie von 15.000 und 20.000 Euro [134,135]. In entsprechenden Studien werden nur Patienten in Remission aufgenommen [136], wobei eine Remission bestenfalls von 30-50% der pharmakologisch behandelten Patienten erreicht wird [31,113]. Die verschiedenen Dosisreduktionsstudien zeigen zusammenfassend, dass ca. 50% der Patienten unter pausierter oder reduzierter Therapie in Remission bleiben, 50% der Patienten erfahren einen Schub und Rückkehr der aktiven Grunderkrankung [136,137]. Im klinischen Alltag hört man oft die „1/3-Regel“ auf die Frage, ob eine Reduktion der medikamentösen Therapie möglich sei. Ca. 1/3 der Patienten brauchen lebenslang die volle medikamentöse Therapie, für 1/3 ist es möglich mit einer reduzierten Dosis auszukommen und 1/3 erreichen zeitweise eine medikamentenfreie Remission. Demgegenüber scheint die Diskussion langanhaltender Effekte einer (physikalisch-rheumatologischen) Therapie ohne das vorherige Erreichen einer Remission bzw. nach alleinig 14-tägiger Therapie im Falle der MRKB stellvertretend für physikalische Therapien überspitzt.

Aufgrund des Stellenwertes pro- und anti-inflammatorischer Zytokine in der Pathogenese der RA wie der SpA [138–140] wurde eine Beeinflussung ausgewählter Serumzytokinspiegel als mögliches Korrelat und Erklärung der klinischen Veränderungen untersucht. Hervorzuheben im Kontext dieser Arbeiten ist die Rolle der Zytokine IL-1 β , -6 und -10 in der Schmerzentsstehung und -wahrnehmung. Schmerz wird über die Aktivierung von somatosensorischen Neuronen, den sog. Nozizeptoren, induziert [141]. Nozizeptoren können durch eine Vielzahl von Stimuli, z.B. Hitze oder Druck, und/oder Mechanismen, z.B. bakterielle Pathogene [142], aktiviert werden. Ebenso kann eine Nozizeptoraktivierung durch Zytokine erfolgen [143,144]. Pro-inflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1 β und IL-6 wirken über eine direkte Nozizeptoraktivierung schmerzfördernd bis schmerzinduzierend [145,146]. Die therapeutische Blockade von TNF- α , IL-1 β und IL-6 führt in Tiermodellen wie auch im Menschen zu einer Schmerzreduktion [99,146,147]. IL-10 ist ein wichtiges anti-inflammatorisches Zytokin und besitzt anti-nozizeptive Eigenschaften. IL-10 Defizienz in Tiermodellen (z.B. IL-10^{-/-} Mäuse) führte zur Allodynie. Im Umkehrschluss verhindert adjuvant appliziertes IL-10 die Entwicklung der Allodynie in beschriebenen Tiermodellen [146]. Die anti-nozizeptive Wirkung von IL-10 wird nach derzeitiger

Kenntnis über zwei Mechanismen vermittelt. IL-10 reduziert zum einen die Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-1 β und IL-6, zum anderen hat es einen direkten inhibierenden Effekt am Nozizeptor [146]. Trotz der signifikanten MRKB-induzierten Schmerzlinderung in beiden Originalarbeiten zeigten sich entgegen der gestellten Hypothese keine signifikanten Veränderungen der IL-1 β , -6 und -10 Serumzytokinspiegel [85,86]. Vor allem IL-6, welches zusätzlich in der Pathogenese der RA eine wichtige Rolle einnimmt [138] und dessen Blockade erfolgreich in der pharmakologischen Behandlung der RA genutzt wird [148], zeigte sich in den gemessenen Serumzytokinspiegeln unbeeinflusst durch die MRKB. Da RA- und SpA-Patienten oftmals eine TNF- α beeinflussenden Therapie einnehmen, wurden alleinig die Zytokine IL-1 β , -6 und -10 untersucht. Bei Einnahme einer IL-1 oder IL-6 beeinflussenden pharmakologischen Therapie wurden die Patienten von der Analyse ausgeschlossen.

Limitationen

Die Originalarbeiten 2.2.1 wie -2 [85,86] sind prospektive nicht interventionelle Therapiestudien. In der Konzeption und Planung wurde analog zu den Originalarbeiten 2.1.1-5 [75,76,81,82,84] erneut eng mit dem Institut für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen, Arbeitsgruppe für Biometrie, Datenmanagement und Informatik in klinischen Studienzusammengearbeitet. Zudem wurden weiterhin die bereits beschriebenen etablierten und validierten Messwerte als Endpunkte definiert. Insgesamt scheint damit die Variablenvalidität und die Validität der statistischen Hypothesenprüfung gut. Beide Studien wurden für den primären Endpunkt gepowert, welcher in beiden Arbeiten signifikant erreicht wurde. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl ist die Aussagekraft zu den sekundären Endpunkten dagegen eingeschränkt.

Die Originalarbeiten 2.2.1 wie -2 [85,86] sind jedoch aufgrund des Designs in der internen wie externen Validität eingeschränkt.

In beiden Arbeiten erfolgte nicht die Umsetzung einer multizentrischen, (verblindeten), randomisiert kontrollierten Untersuchung der MRKB, wie z.B. im Ausblick der Diskussion der Originalarbeiten 2.1.1-5 theoretisiert. Somit bestehen Limitationen bezüglich der internen Validität maßgeblich durch das Fehlen einer Kontrollgruppe, Randomisierung und Verblindung. Die bereits in Kapitel 3.1 getroffenen Aussagen bezüglich dieser Einschränkungen hinsichtlich der internen wie externen Validität

werden hier nicht wiederholt, sind jedoch weiter zutreffend [125–129]. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe kann keine Aussage bezüglich der Kausalität der MRKB und der beobachteten Effekte getroffen werden. Insgesamt konnte während der Studienkonzeption für unser Zentrum und die lokalen Gegebenheiten keine geeignete Placebo- oder Sham-kontrollierte stationäre Kontrollgruppe gefunden werden. Dies liegt v. a. an der Gestalt der MRKB als eine stationäre multimodale Therapie über 14 Behandlungstage mit ca. 64 (verschiedenen) Anwendungen. Auch eine Umsetzung der Kontrollgruppe im ambulanten Bereich gestaltet sich anspruchsvoll. Im Durchschnitt müssten ambulant 32 PT-Behandlungen pro Woche organisiert werden. Zudem haben physikalische Therapiepraxen i.d.R. nicht Zugang zu allen Gebieten/Modalitäten der physikalischen Medizin, welche im Rahmen der MRKB zum Einsatz kommen wie z.B. Kryotherapien, Elektrotherapien, Thermotherapien und balneologische Anwendungen. Teilnehmer müssten somit gewillt sein, von verschiedenen, örtlich getrennten Praxen behandelt zu werden und eine entsprechende Mobilität und Zeit für die Studie aufbringen. Damit gäbe es im Vergleich zur MRKB keine ausreichenden Reizerholungspausen im Sinne einer Reiz-Reaktions-Adaptionstherapie, um Wirkeffekte zu vertiefen. Auch der zum Teil heilsame Wechsel des sozialen Milieus entfiere. Ob verschiedene ambulante Therapeuten eine vergleichbare Behandlung durchführen, ist zudem unklar: der Arbeitsauftrag „Krankengymnastik“ oder „Massage“ kann höchst unterschiedlich aufgefasst und durchgeführt werden. Des Weiteren ist eine der MRKB vergleichbare ambulante Therapieintensität ambulant nach Heilmittelkatalog nicht verschreib- und umsetzbar. Zuletzt und als wichtigstes Gegenargument würde eine ambulante Kontrollgruppe die gewählte Fragestellung, ob eine stationäre MRKB wirksam ist, nicht beantworten können.

Ebenso konnte keine Kooperationspartner in anderen Zentren gefunden werden. Dies lag teilweise an der im Vergleich mit pharmakologischen Studien geringen finanziellen Unterstützung, welche für diese vorlag bzw. eingeworben werden konnte.

Dennoch erfolgte eine kritische Auseinandersetzung mit den Vorarbeiten, sodass einige bisherige Limitationen überwunden werden konnten. So erfolgte eine die prospektive Untersuchung einer für die jeweilige Kohorte standardisierten MRKB. Eingeschlossene Patienten wurden zudem über 12 Wochen nach MRKB beobachtet. Bei 60% der RA- und 30% der SpA-Patienten kam es während der MRKB zu einer Änderung der antirheumatischen pharmakologischen Basistherapie. Effekte dieser

Therapiewechsel sind i.d.R. nach 4 bis spätestens 12 Wochen zu erwarten und haben somit a.e. keinen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte zum Ende der MRKB. Erstaunlicherweise konnte in beiden Studien keine Verbesserung der Krankheitsaktivität in der 12-Wochen Follow-Up Visite festgestellt werden.

Beide Arbeiten untersuchten alleinig die OPS 8-983.1, sodass die Aussagekraft zum kleinsten und größten MRKB-Intervall weiterhin limitiert ist. Vor allem bleibt unklar, ob die MRKB im kleinsten Intervall wirksam ist.

Verallgemeinerbarkeit

Die Originalarbeiten 2.2.1 wie -2 [85,86] sind vergleichbar mit den bisherigen Analysen zur MRKB [75,76,81,82,84] und unterstützen die dort gefundenen Hinweise der Wirkeffekte. In beiden Arbeiten wurden junge wie alte Patienten mit und ohne Komorbiditäten mit aktiver bis sehr aktiver Erkrankung eingeschlossen, sodass die Ergebnisse gut in den Alltag übertragbar sind. Die Standardisierung der MRKB hilft die Ergebnisse zu übertragen, dennoch seien hier erneut die Einschränkung bezüglich der Verallgemeinerbarkeit physikalischer Therapiestudien erwähnt [125] wie auch die bereits getroffenen Aussagen zur Verallgemeinerbarkeit in Kapitel 3.1. In dieser Hinsicht wirkt sich vor allem das monozentrische Studiendesign limitierend aus.

Interpretation

Die MRKB, als Konzept der stationären Behandlung von akuten Schmerzexazerbationen oder Funktionsverlusten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wie RA oder SpA durch eine multimodale physikalische Therapie, könnte wirksam sein und zu einer signifikanten und klinisch relevanten Linderung der Schmerzen führen. Um die Wirksamkeit der MRKB zu beweisen, benötigt es nun v.a. randomisierte kontrollierte Multizenterstudien. Dennoch unterstreichen die Ergebnisse nachhaltig den Stellenwert der physikalischen Therapie im Gesamtbehandlungskonzept rheumatischer Erkrankungen.

In diesem Sinne konnte sich die Originalarbeit 2.2.2 [86] in einer nationalen Preisausschreibungen durchsetzen und wurde von der deutschen Gesellschaft für physikalische und rehabilitative Medizin mit dem Dr. Heinz- und Helene-Adam-Preis 2022 ausgezeichnet.

3.3 Untersuchungen ausgewählter physikalischer Therapien im Rahmen der MRKB

Die bisherigen Arbeiten der MRKB untersuchten alleinig die OPS 893.1, welche die multimodale rheumatologische Behandlung innerhalb von 14 bis 20 Tagen ermöglicht [75,76,81,82,84–86]. Die retrospektiv durchgeführten Untersuchungen der MRKB zeigten, dass die individuell gestaltete MRKB zwischen einzelnen Kohorten vergleichbare Effektgrößen hatte [75,76,81,82,84]. In den prospektiven Arbeiten hingegen wurde die MRKB bei Patienten mit RA und SpA standardisiert durchgeführt, welche auch eine signifikante Abnahme der Schmerzintensität erfuhren [85,86]. Somit ergibt sich die Frage, ob einzelne physikalische Therapiemaßnahmen einen besonderen therapeutischen Stellenwert innerhalb der MRKB einnehmen.

Um die Wirksamkeit einzelner physikalischer Therapiemaßnahmen zu untersuchen und deren Stellenwert in der MRKB zu untersuchen, wurden die Originalarbeiten 2.3.1 – 4 durchgeführt [90,94,97,98,111]. Die Studien untersuchten verschiedene Thermotherapieverfahren. Dabei fokussierten sich Originalarbeit 2.3.1 und 2.3.2 auf Kryotherapien [90,94], und Originalarbeiten 2.3.3 und 2.3.4 auf Hyperthermie-Anwendungen [97,98,111]. Es kamen Ganzkörperkältetherapie (WBC), lokale wassergefilterte Infrarot A Bestrahlung (wIRA) und warme „Moor“- bzw. Heiltorfpackung (HP) zur Anwendung. Die Originalarbeiten 2.3.1, 2.3.3 und 2.3.4 untersuchten die Therapien bei aktiver Hintergrundbehandlung mittels MRKB [90,97,98,111]. Weiterführend untersuchten die Arbeiten Serumzytokine, um mögliche unterliegende Wirkmechanismen der klinischen Wirkeffekte aufzudecken. Physikalische Therapien werden primär zur Schmerzreduktion und zur Therapie konsekutiver funktioneller Defizite verordnet und angewendet. Wie bereits dargestellt ist der entzündliche Schmerz maßgeblich in seiner Pathogenese durch pro- und anti-inflammatorische Zytokine beeinflusst [145,146,149]. Besonders gut untersucht ist der entzündliche Schmerz bei der RA [150]. Zum einen ist die RA häufigste rheumatische Erkrankung [1]. Zum anderen hat die RA eine im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen gut untersuchte autoimmun Pathogenese [3,6,138,151], welches u.a. eine gezielte anti-entzündlichen pharmakologischen Therapie ermöglicht [17]. Die Behandlung der RA greift heutzutage regelhaft und substanzial in das Zytokinmilieu ein: entweder durch die direkte Blockade ausgewählter Zytokine (extrazellulär) oder durch die Veränderungen der Genexpression über den JAK/STAT Signalweg (intrazellulär) [14]. So konnte im Rahmen der RA-Therapie für die medikamentöse

Inhibition von IL-6 sowie des JAK/STAT Signalwegs neben der Reduktion der Krankheitsaktivität eine zusätzliche Beeinflussung des entzündlichen Schmerzes nachgewiesen werden [147,152]. Aufgrund dieser Überlegungen erfolgte neben der Analyse der klinischen Wirkung einzelner physikalischer Therapiemodalitäten auch eine Untersuchung möglicher therapeutisch-induzierte Veränderung auf der Zytokinebene. Hervorzuheben ist, dass die Änderung des Zytokinmilieus bei rheumatischen Erkrankungen aufgrund ähnlicher Pathogenese potenziell sowohl die Krankheitsaktivität wie auch den empfundenen Schmerz beeinflussen kann.

Die Originalarbeit 2.3.1 [90] untersuchte als monozentrische randomisiert kontrolliert Studie in einem Untersucher-verblindetem Parallelgruppendesign mit einer 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit den Einfluss einer WBC Therapie bei Patienten mit aktiver und Schmerz-exazerbierter RA im Kontext einer aktiven Hintergrundtherapie (16-tägige MRKB, OPS 893.1). Die serielle WBC (6 Behandlungen über 14 Tage bei -130° für jeweils 3 Minuten) führte zu einer signifikanten Reduktion der RA-assoziierten Schmerzen, der Krankheitsaktivität (DAS28) und der Funktionseinschränkungen (HAQ, FFbH). Ebenso zeigten sich die Serumzytokinspiegel von IL-6 wie TNF- α signifikant verändert. Insgesamt konnten die klinischen, wie molekularen Veränderungen auch 12 Wochen nach abgeschlossener Therapie im Vergleich zu den Ausgangswerten nachgewiesen werden. Im Gruppenvergleich (MRKB⁺/WBC⁺ vs. MRKB⁺/WBC⁻) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Schmerzintensität, der Funktionskapazität (HAQ) und der TNF- α Serumspiegel. Die Studie zeigte sowohl die Wirkung der WBC in der Behandlung von RA Patienten wie auch den additiven Nutzen der WBC innerhalb der MRKB bei RA Patienten.

Neben der klinischen Wirkung sind die nachgewiesenen Veränderungen des Zytokinmilieus hervorzuheben. TNF- α ist eines der Schlüsselzytokine in der Pathogenese der RA, dessen Entdeckung und therapeutische Nutzung bzw. Blockierung die Therapie der RA revolutionierte [6,11–13]. Daneben spielt es eine Rolle im entzündlichen Schmerz und aktiviert direkt Nozizeptoren [99,146]. Arbeiten zum therapeutischen Einsatz lokaler Kryotherapie (Eispackungen) konnten in vitro und im arthritischen Mausmodell eine Reduktion in der IL-6, -17A und -1 β Genexpression mit reduzierten IL-17A und -6 Serumspiegeln nachweisen [153]. Bei Patienten mit hauptsächlich kristall-induzierter Gonitis reduzierte die lokale Kryotherapie (Eispackungen) synoviale IL-6-, -1 β - und VEGF-Spiegel über NF κ B- und PGE2-abhängige Mechanismen [87]. Bei Patienten mit RA führte die Behandlung mit lokaler

Kryotherapie neben der Reduktion der Krankheitsaktivität zu niedrigeren TNF- α - und IL-6-Spiegeln [154]. Schlussfolgernd sind die beobachteten klinischen Wirkungen der WBC a.e. durch die Reduktion von TNF- α bedingt.

Die Originalarbeit 2.3.2 untersuchte die Wirksamkeit der WBC bei Patienten mit Fibromyalgie (FM) [94]. Im Rahmen dieser monozentrischen kontrollierten Studie mit einer 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit erhielten Patienten mit FM wie Gesunde eine WBC. Neben dem Nachweis der klinischen Wirkung stand eine vergleichende Beurteilung der Auswirkungen der WBC auf ausgewählte Serumzytokinspiegel bei Patienten mit FM wie Gesunden im Fokus der Arbeit. Es wurden die Zytokine IL-1 β , -6, -10 wie TNF- α untersucht. Die Arbeitshypothese basierte auf erster Arbeiten zur klinischen Wirkung der WBC bei Patienten mit FM [91–93], der gefundenen Beeinflussung des Zytokinmilieus durch die WBC bei RA [90] und der Rolle von Zytokinen in der Nozizeption [145,146,149,155] wie auch im Kontext der FM [39,156–158].

Patienten mit FM erfuhren durch die WBC Behandlung eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität und der Krankheitsaktivität [94]. Vor der Intervention zeigten sich große Differenzen zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den FM-Patienten bezüglich der Serumspiegel sämtlicher untersuchten Zytokine. Die WBC führte zu einer signifikanten Beeinflussung der IL-1 β -, -6- und -10-Serumspiegel über die Zeit bei FM-Patienten[94]. Weitere Analysen zeigten eine signifikant unterschiedliche Veränderung der untersuchten Serumzytokinspiegel über die Zeit je Kohorte. Interessanterweise blieben die TNF- α -Serumspiegel bei Patienten mit FM im Vergleich zu Patienten mit RA konstant und zeigten keine signifikante Änderung über die Zeit. Obwohl in beiden Studien der primäre Endpunkt mit dem Beweis der klinischen Wirksamkeit erreicht wurde und beide Studien bezüglich der Intervention dasselbe Studienprotokoll benutzen, sah man bei Patienten mit RA im Gegensatz zu Patienten mit FM alleinig eine maßgebliche Veränderung in den TNF- α -Serumspiegeln. Patienten mit FM zeigten im Gegensatz eine Veränderung der IL-1, -6 und -10-Spiegel durch die WBC [94].

Die Originalarbeiten 2.3.3 und 2.3.3.1 untersuchten die Wirkung der lokal applizierten wIRA als eine Hyperthermiebehandlung bei Patienten mit axSpA[97,98]. Die Arbeiten beruhen auf einer monozentrischen randomisierten kontrollierten Studie mit einem Untersucher-verblindetem Parallelgruppendesign und einer 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit, welche die Wirkung einer wIRA Therapie bei Patienten mit

aktiver axSpA im Kontext einer aktiven Hintergrundtherapie (7-tägigen MRKB (OPS 8-983.0) untersuchte. Neben der klinischen Wirkung auf die axSpA-assoziierten Schmerzen und Funktionseinschränkungen sowie die Krankheitsaktivität wurde auch eine Beeinflussung des Zytokinmilieus untersucht. Über die erwähnten Rollen von Zytokinen in der Nozizeption hinaus [145,146,149,155], ist TNF- α ein Schlüsselzytokin in der Pathogenese der axSpA [159]. Therapeutisch wurde Hyperthermie bereits in der Antike, z.B. in der Form von warmen Bädern, medizinisch genutzt. In der Therapie der axSpA konnten v.a. Ganzkörper-Hyperthermieverfahren wie „Moor“-bäder, Radontherapie mit Ganzkörperhyperthermie, Überwärmungsbäder oder Ganzkörper-wIRA-Behandlungen eine klinische Wirkung zeigen [55,95,96,160–163]. Auf der molekularen Ebene zeigten sich Hyperthermie-induzierte Veränderungen pro- und anti-inflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-1 β -, -6 und -10), der Toll-like Rezeptor 4 - Expression wie von VEGF und RANKL [55,62,95,161–163]. Insgesamt konnte die Grundlage der positiven Wirkung von Hyperthermie-Behandlungen nicht entschlüsselt werden. Muskelrelaxierende und vasodilatorische Effekte scheinen ebenso eine Rolle zu spielen wie die Beeinflussung des Zytokinmilieus.

Die Originalarbeiten 2.3.3 und 2.3.3.1 konnten erstmalig den therapeutisch-klinischen Nutzen der lokal applizierten wIRA bei axSpA-Patienten beweisen [97,98]. Es zeigte sich eine signifikante Änderung der axSpA-assoziierten Schmerzen. Die analgetische Wirkung der wIRA konnte zwischen den Behandlungsarmen bereits signifikant nach 2 Behandlungen bzw. dem ersten Behandlungstag nachgewiesen werden und wurde mit sukzessiver Anwendung in der analgetischen Potenz erhöht. Somit konnte zum einen der klinische Wert der lokalen wIRA als eine Modalität der Hyperthermie in der Therapie der axSpA gezeigt werden und der Stellenwert der Hyperthermiebehandlungen im Rahmen der MRKB bei Patienten mit aktiver axSpA bewiesen werden.

Zudem belegt die Studie die Wirkung einer 7-tägigen MRKB (OPS 8-983.0) bei Patienten mit axSpA. Die Krankheitsaktivität, die Funktionalität sowie das krankheits-assoziierte Wohlbefinden zeigten sich in beiden Behandlungsarmen (MRKB⁺/wIRA⁺ vs. MRKB⁺/wIRA⁻) signifikant verbessert ohne einen relevanten Unterschied zwischen den Gruppen. Allein die Schmerzintensität war signifikant zu Gunsten des Interventionsarmes reduziert. Ob in einem 7-Tagesintervall Unterschiede einer Intervention bei aktiver Hintergrundtherapie (7-Tage MRKB) bzgl. der Krankheitsaktivität, Funktionalität und krankheits-assoziierte Wohlbefinden adäquat

beurteilt werden können, ist zweifelhaft. Zudem wurde die Studie für den Nachweis einer Änderung der Schmerzintensität gepowert und kann somit ggf. die festgestellten kleineren Veränderungen der sekundären Endpunkte nicht ausreichend beurteilen.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in den TNF- α -Serumspiegeln. Relevante Änderungen in den Serumspiegeln von IL-1 β -, -6- und -10 waren nicht nachweisbar. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit der existierenden Literatur und spiegeln möglicherweise die erwähnte Schlüsselrolle von TNF- α in der Pathogenese der axSpA wider. Hervorzuheben ist, dass bislang alleinig Effekte von Ganzkörperhyperthermieverfahren auf die molekulare Ebene berichtet [55,62,95,161–163].

Originalarbeit 2.3.4 untersuchte in einer duozentrischen, randomisiert kontrollierten Studie mit Untersucher-verblindetem Parallelgruppen-Design die Wirksamkeit serieller warmer „Moor“- bzw. Heiltorfpackungen (HP) zur Behandlung der Gonarthrose (GOA) im Rahmen einer 21-tägigen MRKB (OPS 8-983.2) [111]. Es zeigte sich, dass die HP-Therapie gegenüber keiner Therapie zu einer signifikanten Änderung der GOA-assoziierten Schmerzintensität führt. Interessanterweise erfuhr die Kontrollgruppe (fehlender HP-Therapie, jedoch 21-tägiger MRKB) keine relevante Änderung der Schmerzintensität. Die 21-tägige MRKB war im Rahmen der Studie standardisiert und enthielt keine Hyperthermiebehandlungen. Hyperthermieanwendungen waren im Rahmen der Studie für die Behandlung der OA essenziell und beeinflussten maßgeblich den Therapieerfolg. Analog wird derzeit in der Behandlung der OA Hyperthermie empfohlen [102].

Neben der klinischen Wirksamkeit zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikante Änderung der IL-1 β - und -10-Serumspiegel. Vorherige Arbeiten konnten einen Einfluss von verschiedenen Hyperthermiebehandlungen bei OA auf Serumspiegel von Prostaglandin E₂, Leukotrien B₄, Interleukin-1 β , TNF- α , Matrixmetalloproteinase-3, Leptin und Adiponektin zeigen [103–105]. Zudem scheint die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch Hyperthermieverfahren beeinflusst, mit konsekutiver vermehrter Produktion von Adrenocorticotropinhormon, weiteren adrenokortikalen Hormonen und endogenen Opioiden) [106,107]. Dabei haben im speziellen hypertherme „Moor“-bäder bzw. Heiltorfbäder bei Patienten mit OA nicht nur eine klinische Wirkung, sondern auch einen Einfluss auf IL-1 β und IL-10 [108,109]. Somit sind beobachteten Effekte auf die

IL-1 β -Serumspiegel vergleichbar, die Veränderungen der IL-10 Serumspiegel wurden erstmalig beschrieben. Hervorzuheben ist, dass diese Studie im Gegensatz zu Vorarbeiten ein lokales Hyperthermieverfahren anwendete.

Limitationen

Den Originalarbeiten 2.3.1 bis 2.3.4 [94,97,98,111,164] ist gemeinsam, offene randomisiert kontrollierte Studien zu sein. Obwohl darauf geachtet wurde die Untersucher (Assessoren) zu verblinden, sind aufgrund der fehlenden Verblindung der Probanden zwischen den Gruppen Placebo- und Nocebo-Effekte möglich [129]. Aufgrund der in den Originalarbeiten 2.3.1 bis 2.3.4 untersuchten Thermotherapien [94,97,98,111,164], welche bereits durch das Vorhandensein des thermischen Reizes einfach zu identifizieren sind und z.T. durch Großgeräte wie die Kryokammer als WBC appliziert wurden [94,164], war es nicht möglich ein geeignetes Sham oder Placebo zu finden. Die besonderen Herausforderungen physikalischer Therapiestudien bezüglich der Findung eines Placebos und Verblindung seien hier nochmals erwähnt [125–129]. Alle Studien wurden in den Interventionen der Gruppen standardisiert, prospektiv und randomisiert durchgeführt. Es wurde erneut eng mit dem Institut für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen, Arbeitsgruppe für Biometrie, Datenmanagement und Informatik in klinischen Studien zusammengearbeitet. Zudem wurden weiterhin die bereits beschriebenen etablierten und validierten Messwerte als Endpunkte definiert. Insgesamt scheint damit die Variablenvalidität und die Validität der statistischen Hypothesenprüfung gut. Es erfolgte eine entsprechende Fallzahlberechnung für den primären Endpunkt. Bezüglich sekundärer Endpunkte, vor allem der Serumzytokinbestimmungen, zeigten sich trotz Randomisierung teils signifikante Unterschiede in den Ausgangswerten. Weitere Studien sollten größere Patientenzahlen rekrutieren, um die sekundären Endpunkte sicherer zu beurteilen. Zum anderen kann es für die den Nachweis weiterer Effekte auf der molekularen Ebene sinnvoll sein, eine Stratifizierung durchzuführen. So könnte vorab eine TNF- α Bestimmung erfolgen mit anschließender Einteilung der Probanden in eine TNF- α „hohe“ und „niedrige“ Gruppe. Die Randomisierung der Probanden würde in diesen Gruppen erfolgen. Somit wäre insgesamt eine bessere Auswertbarkeit erreicht und eine Regression zum Mittelwert vermieden worden [165–167]. In Teilen sind die durchgeführten Studien monozentrisch, sodass die externe Validität durch die erwähnten Eigenschaften physikalischer Studien eingeschränkt ist [125]. Folgende

Studien sollten multizentrisch sein. Somit könnten auch mehr Probanden rekrutiert werden, um die sekundären Endpunkte sicherer zu beurteilen.

Verallgemeinerbarkeit

Die Originalarbeiten 2.3.1 bis 2.3.4 [94,97,98,111,164] untersuchen ausgewählte physikalische Thermotherapieverfahren. Die Arbeiten zur systemischen Kryotherapie im Sinne der WBC sowie der lokalen Hyperthermiebehandlung im Sinne der wIRA und der HP sind bezüglich ihrer positiven klinischen Effekte vergleichbar mit bisherigen Arbeiten zur Kryotherapie und Hyperthermie-Therapie bei rheumatisch Erkrankten [58,62,154,168,169]. Hervorzuheben ist, dass die Originalarbeiten 2.3.1 (WBC bei Patienten mit RA), 2.3.3 und 2.3.3.1 (wIRA bei Patienten mit axSpA) und 2.3.4 (HP bei Patienten mit OA) zum ersten Mal klinische Effekte der jeweiligen Intervention in den entsprechenden Kollektiven untersuchten, sodass keine Vergleichsarbeiten vorliegen. Somit erweitern die Arbeiten das Verständnis über klinische Wirkweisen und grundlegende Effekte der einzelnen Therapien.

Interpretation

Die Originalarbeiten 2.3.1 bis 2.3.4 [94,97,98,111,164] zeigen die klinische Wirksamkeit der WBC Therapie bei RA- und FM-Patienten, der lokalen wIRA Therapie bei axSpA Patienten und die hypertherme HP-Therapie bei Patienten mit OA auf. Die untersuchten Einzeltherapien sollten, wenn vor Ort umsetzbar, im Rahmen der MRKB in der jeweiligen Kohorte zur Anwendung kommen. Sie führen u.a. zu einer signifikanten Schmerzlinderung und verbessern in Gesamtsicht das erzielte Therapieergebnis. Zusätzlich zeigen die Originalarbeiten 2.3.3, 2.3.3.1 und 2.3.4 die Wirksamkeit einer kurzen (OPS 8-983.0) und einer langen (OPS 8-983.2) MRKB [97,98,111]. Zu betonen ist, dass nun in Zusammenschau die MRKB in allen zeitlichen Intervalle untersucht wurde. Analog der Konzeption aus 2005 kommt es zu einer relevanten Reduktion von Schmerzen und Funktionseinschränkungen in allen MRKB Intervallen. Weitergehend verstärkt der Einsatz von Thermotherapieverfahren die erzielten MRKB Wirkeffekte. Eine erfolgreiche MRKB bei Patienten mit aktiver RA und FM benötigt Elemente der Kryotherapie, Patienten mit schmerzexazerbierter OA und aktiver axSpA profitieren entgegengesetzt im besonderen Maße von Hyperthermie-Anwendungen im Rahmen der MRKB. Eine mögliche Erklärung für die positiven

klinischen Effekte ist die nachgewiesene therapie-induzierte und krankheitsspezifische Veränderung des pro- und anti-inflammatorischen Zytokinmilieus.

4 Zusammenfassende Darstellung

Zielsetzung dieser Habilitationsschrift war die Untersuchung physikalisch-rheumatologischer Therapien als Schnittmenge der internistisch-rheumatologischen und physikalischen Medizin. Die dargestellten eigenen Arbeiten untersuchten die multimodale rheumatologische Komplexbehandlung (MRKB) als primär physikalisch-rheumatologisches Behandlungskonzept sowie weiterer ausgewählter physikalisch-rheumatologischer Einzelverfahren im Rahmen der MRKB. Die eigenen Untersuchungen umfassten dabei drei Themenschwerpunkte: *(i)* die erstmalige klinische Analyse der rheumatologischen MRKB in einzelnen Kollektiven, *(ii)* die weiterführende, prospektive Untersuchung der MRKB und Beeinflussung des pro- und anti-inflammatorischen Zytokinmilieus als mögliches Korrelat der klinischen Veränderungen und *(iii)* die Untersuchung klinischer und molekularer Effekte einzelner physikalischer Therapien und ihres Stellenwertes innerhalb der MRKB. Neben der erstmaligen Beschreibung klinischer, wie molekularer Wirkungen rheumatologisch-physikalischer Therapien erfolgte die Untersuchung von Determinanten und Zusammenhängen im Kontext der internistischen rheumatologisch-physikalischen Medizin. Insgesamt wurde erstmalig das Konzept der multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung systematisch und facettenreich untersucht. Die Arbeiten und die Habilitationsschrift tragen maßgebend zur Evidenz für den weiteren Einsatz dieses hochwirksamen Behandlungskonzeptes, insbesondere der multimodalen rheumatologischen Therapie und des Einsatzes physikalischer Therapieverfahren in der Behandlung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen bei.

5 Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ACR	American College of Rheumatology
ANOVA	Varianz- bzw. Streuungsanalyse bzw. „analysis of variance“
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
axSpA	axiale Spondylarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index
bDMARD	biologisches DMARD („b“ für „biological“ bzw. „bo- und bsDMARDs“ für „biological originator“ bzw. „biological similar“ DMARDs)
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
CG	Kontrollgruppe bzw. „control group“
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionell synthetisches DMARD („cs“ für „conventional synthetic“)
DAS28	Disease Activity Score of 28 Joints
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	krankheitsmodifizierende Antirheumatika bzw. anti-rheumatische Basistherapie bzw. Basistherapie („DMARD“ für „disease-modifying anti-rheumatic drug“)
EGW	entzündlichen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen
EULAR	European League against Rheumatism
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FM	Fibromyalgie bzw. Fibromyalgie-Syndrom
GC	Glukokortikosteroid
GOA	Gonarthrose

GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
h	Stunde(n) bzw. „hour(s)“
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HC	Gesunde bzw. gesunde Kontrollen bzw. „healty controls“
HP	Heiltorfpackung(en)
i.d.R.	in der Regel
IG	Interventionsgruppe bzw. „intervention group“
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
JAK/STAT	Januskinase / „signal transducer and activator of transcription“
JAKi	Januskinaseinhibitoren
LDA	low-disease activity bzw. niedrige Krankheitsaktivität
Max.	maximal bzw. Maximum
MCID	minimaler für den Patienten bedeutsamer Unterschied bzw. „minimal clinically important difference“
Min.	minimal bzw. Minimum
min.	Minute
mind.	mindestens
MTX	Methotrexat
NKD	normaler Knochendichte
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axSpA
NRS	numerische Rangskala
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum bzw. nicht-steroidale Antirheumatika
OA	Osteoarthritis bzw. Arthrose
OP	Osteoporose
PA	physikalische Aktivität
PFM	primäre Fibromyalgie
PGHA	Gesamturteil des Patienten über seine Gesundheit bzw. „patient's global health assessment“

PsA	Psoriasisarthritis
PT	physikalische Therapie
RA	rheumatoide Arthritis
r-axSpA	röntgenologische axSpA
RF	Rheumafaktoren
SD	Normalabweichung oder Standardabweichung bzw. „standard deviation“
SE	mittlerer Fehler oder Standardfehler bzw. „standard error“
SFM	sekundäre Fibromyalgie
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
sl-wIRA	seriell lokal applizierte wasser-gefilterte Infrarot A Strahlungs - Behandlung (sl-wIRA)
SOA	sekundäre Osteoarthrose
SpA	Spondylarthritis bzw. Spondylarthritiden
SSc	systemische Sklerose
STAT	Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription („signal transducers and activators of transcription“)
TNFi	Tumornekrosefaktor- α -Inhibitor
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
tsDMARD	zielgerichtet synthetisches DMARD („ts“ für „targeted synthetic“)
u.a.	unter anderem
VAS	visuelle Analogskala
WBC	Ganzkörper-Kältetherapie bzw. „wholebody cryotherapy“
WER	weichteilrheumatischen Erkrankungen
WHO	World Health Organisation
wIRA	wasser-gefilterte Infrarot A Strahlung bzw. „water-filtered infrared A radiation“

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Veränderung der untersuchten Aktivitäts- und Funktionsparameter durch die MRKB zwischen Aufnahme und Entlassung [75].....	24
Abbildung 2: Veränderungen in der Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkungen bei Patienten mit axSpA durch eine 14-tägige MRKB [76].....	29
Abbildung 3: Varianzanalysen des möglichen Einflusses der Komorbiditäten bei SpA Patienten auf die Schmerzintensität und die Krankheitsaktivität [76].....	30
Abbildung 4: Wirkeffekte einer 14-tägigen MRKB bei Patienten mit PFM und SFM [82]	36
Abbildung 5: Varianzanalysen des möglichen Einflusses der Hauptdiagnose (primäre oder sekundäre Fibromyalgie) auf die Schmerzintensität und die Krankheitsaktivität [82]	37
Abbildung 6: Veränderung der untersuchten Aktivitäts- und Funktionsparameter durch die MRKB zwischen Aufnahme und Entlassung [84].....	42
Abbildung 7: Übersicht der Studieneinschlüsse [85].....	49
Abbildung 8: Patientenurteil über die Gesundheit im Verlauf [85].....	52
Abbildung 9: Schmerzmittelbedarf im Verlauf der Studie [85].....	53
Abbildung 10: Übersicht der Studieneinschlüsse [86].....	56
Abbildung 11: Patientenurteil über die Gesundheit im Verlauf der Studie [86]	59
Abbildung 12: Schmerzmittelbedarf im Verlauf der Studie [86].....	60
Abbildung 13: Die Kältekammer.	63
Abbildung 14: Übersicht der Studieneinschlüsse [90].....	65
Abbildung 15: Veränderungen der Schmerzintensität, der Krankheitsaktivität und der Funktionalität im Verlauf der Studie [90].....	67
Abbildung 16: Übersicht der Studieneinschlüsse [94].....	70
Abbildung 17: Schmerzintensität und Krankheitsaktivität im Studienverlauf [94].....	71
Abbildung 18: Interleukin Serumspiegel (IL-1 β , IL-6, IL-10 und TNF- α) im Studienverlauf [94].....	72
Abbildung 19: Aufbau und Durchführung der wIRA Therapie [87].....	75
Abbildung 20: Übersicht der Studieneinschlüsse [97].....	76

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika [75].....	21
Tabelle 2: Patientencharakteristika [76].....	27
Tabelle 3: Varianzanalysen bezüglich des möglichen Einflusses der Komorbiditäten bei SpA Patienten auf die Schmerzintensität, die Funktionalität und die Krankheitsaktivität [76].....	30
Tabelle 4: Wirkeffekte der MRKB bei Patienten mit Kollagenose und Osteoarthrose [81].	33
Tabelle 5: Patientencharakteristika [82].....	34
Tabelle 6: Patientencharakteristika [84].....	40
Tabelle 7: Übersicht über die statistische Auswertung der therapeutischen Effekte [84]	43
Tabelle 8: Univariate Varianzanalysen bezüglich des möglichen Einflusses verschiedener Faktoren auf die Differenz der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter [84].....	44
Tabelle 9: Varianzanalysen des möglichen Einflusses der Nebendiagnosen auf die Differenz der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter [84].....	45
Tabelle 10: Varianzanalysen des möglichen Einflusses der Knochendichte auf die Differenz der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter [84].....	46
Tabelle 11: Varianzanalysen des möglichen Einflusses der Hauptdiagnosen auf die Differenz der erhobenen Aktivitäts- und Funktionsparameter [84].....	47
Tabelle 12: Patientencharakteristika [85].....	50
Tabelle 13: Serumzytokinspiegel im Studienverlauf [85]	54
Tabelle 14: Patientencharakteristika [86].....	56
Tabelle 15: Serumzytokinspiegel im Verlauf der Studie [86].....	61
Tabelle 16: Patientencharakteristika [90].....	66
Tabelle 17: Schmerzmittelbedarf während der Studie [90]	68
Tabelle 18: Varianzanalyse der Gruppen- (FM Patienten vs. Gesunde) und Zeiteffekte (Baseline, 3 Behandlungen, 6 Behandlungen, 12 Wochen Follow-Up) wie auch Interaktionen [94].....	72
Tabelle 19: Patientencharakteristika [97].....	77
Tabelle 20: Änderung der Schmerzintensität (NRS) [97].....	77
Tabelle 21: Entwicklung der Schmerzintensität (NRS) währen der Studie [98]	78

Tabelle 22: Krankheitsaktivität (BASDAI) und Funktionalität (BASFI) [97]	79
Tabelle 23: BAS-G im Studienverlauf [98]	79
Tabelle 24: TNF- α Serumspiegel im Studienverlauf [97]	80
Tabelle 25: Interleukin Serumspiegel (IL-1 β , IL-6 und IL-10) im Studienverlauf [98]	80
Tabelle 26: Patientencharakteristika [111]	83
Tabelle 27: Interleukin Serumspiegel (IL-1 β und IL-10) im Studienverlauf [111]	83
Tabelle 28: Schmerzintensität (VAS) und Funktionseinschränkungen (WOMAC) im Studienverlauf [111]	84

8 Literaturverzeichnis

8.1 Zitierte Literatur

- [1] Zink A, Albrecht K. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Z Rheumatol* 2016;75:346–53. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0094-2>.
- [2] Rheuma in Zahlen n.d. <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html> (accessed May 3, 2021).
- [3] Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18001. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>.
- [4] Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 2018;320:1360. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>.
- [5] van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:174–87. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005>.
- [6] McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* 2011;365:2205–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>.
- [7] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–8. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>.
- [8] Ranzolin A, Brenol JCT, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2009;61:794–800. <https://doi.org/10.1002/art.24430>.
- [9] Lage-Hansen PR, Chrysidis S, Lage-Hansen M, Hougaard A, Ejstrup L, Amris K. Concomitant fibromyalgia in rheumatoid arthritis is associated with the more frequent use of biological therapy: A cross-sectional study. *Scand J Rheumatol* 2016;45:45–8. <https://doi.org/10.3109/03009742.2015.1046484>.
- [10] Salaffi F, Gerardi MC, Atzeni F, Batticciotto A, Talotta R, Draghessi A, et al. The influence of fibromyalgia on achieving remission in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2017;37:2035–42. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3792-4>.

-
- [11] Brennan, F.; Chantry, D; Jackson, A.; Maini, A.; Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *The Lancet* 1989;334:244–7.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90430-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90430-3).
- [12] Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1992;89:9784–8.
<https://doi.org/10.1073/pnas.89.20.9784>.
- [13] Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: Past, present and future. *Int Immunol* 2015;27:55–62.
<https://doi.org/10.1093/intimm/dxu102>.
- [14] Klemm, Philipp; Müller-Ladner, Ulf; Hermann W. Janus kinase inhibitors in rheumatology – an overview. *Pharmakon* 2021;9:118–24.
<https://doi.org/10.1691/pn.20210012>.
- [15] Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:S685–99.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- [16] Smolen JS, Van Der Heijde D, MacHold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;73:3–5.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317>.
- [17] Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 2018;77:35–53.
<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0481-y>.
- [18] Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:annrheumdis-2019-216655.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- [19] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83.
<https://doi.org/10.1136/ard.2009.108233>.
- [20] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for

- spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25–31.
<https://doi.org/10.1136/ard.2010.133645>.
- [21] Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700–12. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>.
- [22] Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot J-F, Dreimann M, Hammel L, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019. *Z Rheumatol* 2019;78:3–64. <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0670-3>.
- [23] Salaffi F, De Angelis R, Carotti M, Gutierrez M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis: Epidemiological profile and effect on measures of disease activity. *Rheumatol Int* 2014;34:1103–10. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-2955-9>.
- [24] Moltó A, Etcheto A, Gossec L, Boudersa N, Claudepierre P, Roux N, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: Results of a prospective, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:533–40. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212378>.
- [25] Bello N, Etcheto A, Béal C, Dougados M, Moltó A. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:42. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0943-z>.
- [26] Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: A review. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:351. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0351-1>.
- [27] Feldmann M, Maini RN. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Med* 2003;9:1245–50. <https://doi.org/10.1038/nm939>.
- [28] So A, Inman RD. An overview of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:453–71. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.12.002>.
- [29] So A, Inman RD. An overview of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:453–71. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.12.002>.
- [30] Huscher D, Thiele K, Rudwaleit M, Albrecht KC, Bischoff S, Krause A, et al. Trends in treatment and outcomes of ankylosing spondylitis in outpatient rheumatological care in Germany between 2000 and 2012.

- RMD Open 2015;1:e000033–e000033. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000033>.
- [31] Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Späthling-Mestekemper S, Bischoff S, et al. Medical treatment of rheumatoid arthritis in 2014. Current data from the German Collaborative Arthritis Centers. *Z Rheumatol* 2017;76:50–7. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0156-5>.
- [32] Albrecht K, Zink A. Versorgungssituation der rheumatoiden Arthritis in Deutschland. *Aktuelle Rheumatologie* 2018;43:369–74. <https://doi.org/10.1055/a-0599-0367>.
- [33] Ziegler S, Huscher D, Karberg K, Krause A, Wassenberg S, Zink A. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: Results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1803–8. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.122101>.
- [34] Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van Den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–91. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>.
- [35] van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–91. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>.
- [36] Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *New England Journal of Medicine* 2017;376:957–70. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505557>.
- [37] Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665–73. <https://doi.org/10.1002/art.21972>.
- [38] Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2016;68:n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/art.39573>.
- [39] Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:645–60. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>.
- [40] Häuser W, Ablin J, Fitzcharles M-A, Littlejohn G, Luciano J V., Usui C, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22>.

-
- [41] Spaeth M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2009;11:117. <https://doi.org/10.1186/ar2715>.
- [42] Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:319–29. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>.
- [43] Wolfe F, Walitt B, Rasker JJ, Häuser W. Primary and secondary fibromyalgia are the same: The universality of polysymptomatic distress. *Journal of Rheumatology* 2019;46:204–12. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180083>.
- [44] Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Flub E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017;76:318–28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>.
- [45] Hewelt T. Die Geschichte der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 1927 - 2007. Halle: 2009.
- [46] Die Anfänge n.d. <https://dgrh.de/Start/Publikationen/Historisches-Archiv-der-DGRh/90-Jahre-DGRh/Die-Anfänge.html> (accessed May 3, 2021).
- [47] Albrecht K, Huscher D. Verordnen wir ausreichend Physikalische Medizin? Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation der Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren. *Aktuelle Rheumatologie* 2017;42:118–21. <https://doi.org/10.1055/s-0042-116425>.
- [48] Meier FMP, Müller-Ladner U, Lange U. Efficacy of intensive physiotherapy in combination with low-dose etanercept in active spondyloarthritis: A monocentric pilot study. *Journal of Rheumatology* 2014;41:1897–8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131431>.
- [49] Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>.
- [50] Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med* 2017;167:40. <https://doi.org/10.7326/M17-0046>.
- [51] Rausch Osthoff A-K, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1251–60. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213585>.

-
- [52] Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:3–17. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211734>.
- [53] Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, et al. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 2020;79:1–38. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00775-6>.
- [54] Beer AM, Fetaj S, Lange U. Peloid therapy An overview of the empirical status and evidence of mud therapy. *Z Rheumatol* 2013;72:581–9. <https://doi.org/10.1007/s00393-013-1144-7>.
- [55] Lange U, Dischereit G. Effects of Different Iterative Whole-Body Hyperthermia on Pain and Cytokines in Rheumatic Diseases: A Current Review. *Aktuelle Rheumatologie* 2018;57:479–83. <https://doi.org/10.1055/s-0044-101543>.
- [56] Lange U, Klemm P, Dischereit G. Physical therapy in rheumatic diseases – what is evidence-based? *Arthritis Und Rheuma* 2020;40:9–14. <https://doi.org/10.1055/a-1071-5833>.
- [57] Lange U, Dischereit G, Tarner I, Frommer K, Neumann E, Müller-Ladner U, et al. The impact of serial radon and hyperthermia exposure in a therapeutic adit on pivotal cytokines of bone metabolism in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2016;35:2783–8. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3236-7>.
- [58] Lange U, Müller-Ladner U, Dischereit G. Rheumatic Diseases and Molecular Physical Medicine – New Aspects. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 2017;27:205–10. <https://doi.org/10.1055/s-0043-113045>.
- [59] Lange U, Schwab F, Muller-Ladner U, Dischereit G. Effectiveness of Whole-body Hyperthermia by Mild Water-filtered Infrared A Radiation in Psoriatic Arthritis: A Controlled, Randomised, Prospective Trial. *Aktuelle Rheumatologie* 2014;39:310–6. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383589>.
- [60] Lange U, Uhlemann C, Müller-Ladner U. Serial whole-body cryotherapy in the criostream for inflammatory rheumatic diseases. A pilot study. *Med Klin* 2008;103:383–8. <https://doi.org/10.1007/s00063-008-1056-5>.
- [61] Lange U, Thielen G, Neeck G, Schmidt KL. Effects of Whole Body Hyperthermia on Plasma Cortisol, Total Lymphocytes and - Subpopulation in Patients with Ankylosing Spondylitis and Healthy Controls. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 2005;15:44–7. <https://doi.org/10.1055/s-2004-834601>.
- [62] Tarner IH, Müller-Ladner U, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and

- IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2009;28:397–402. <https://doi.org/10.1007/s10067-008-1059-x>.
- [63] Escalas C, Dalichampt M, Dougados M, Poiraudeau S. Evaluation of physiotherapy in a prospective cohort of early axial spondyloarthritis. Data from the DESIR cohort. *Joint Bone Spine* 2016;83:185–90. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.05.008>.
- [64] Jacobs H, Callhoff J, Hoffmann F, Zink A, Albrecht K. Nichtmedikamentöse Versorgung der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 2019;78:119–26. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0567-6>.
- [65] Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg J-E, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *JAMA* 2019;322:315. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9055>.
- [66] Mease P, Coates LC, Helliwell PS, Stanislavchuk M, Rychlewska-Hanczewska A, Dudek A, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* 2018;392:2367–77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32483-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32483-8).
- [67] Lange U, Berg W, Engel MJ, Fetaj S, Lichti G, Reuss-Borst M, et al. Evidenz zur Physikalischen Medizin in der Rheumatologie. *Aktuelle Rheumatologie* 2009;34:299–302. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237377>.
- [68] Lakomek H-J, Fiori W, Buscham K, Hülsemann JL, Köneke N, Liman W, et al. Zunehmend sachgerechte Abbildung der Rheumatologie im G-DRG-Fallpauschalensystem 2006. *Z Rheumatol* 2006;65:46–51. <https://doi.org/10.1007/s00393-006-0034-7>.
- [69] Lakomek H-J, Fiori W. Complex treatments in rheumatology and geriatrics – Challenges – Differences – Chances. *Z Rheumatol* 2018;77:385–96. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0470-1>.
- [70] Lakomek HJ, Fiori W, Buscham K, Hülsemann JL, Köneke N, Liman W, et al. Complex and multimodal rheumatologic treatment (OPS 8-983) – challenges, solutions and perspectives. *Z Rheumatol* 2005;64:557–63. <https://doi.org/10.1007/s00393-005-0783-8>.
- [71] Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Späthling-Mestekemper S, Bischoff S, et al. Medical treatment of rheumatoid arthritis in 2014 - Current data from the German Collaborative Arthritis Centers. *Z Rheumatol* 2017;76:50–7. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0156-5>.
- [72] Callhoff J, Albrecht K, Hoffmann F, Poddubnyy D, Günther K-P, Zink A. Versorgungswirklichkeit muskuloskeletaler Erkrankungen auf

- Bevölkerungsebene. *Z Rheumatol* 2019;78:713–21.
<https://doi.org/10.1007/s00393-019-0664-1>.
- [73] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81.
<https://doi.org/10.1002/art.27584>.
- [74] Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models using lme4. *J Stat Softw* 2014;67:1–48.
<https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>.
- [75] Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Lange U, Tarner IH. Multimodale rheumatologische Komplexbehandlung bei rheumatoider Arthritis – eine monozentrische Retrospektivanalyse. *Z Rheumatol* 2019;78:136–42. <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0593-z>.
- [76] Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Lange U, et al. Evaluation of a special concept of physical therapy in spondyloarthritis: German multimodal rheumatologic complex treatment for spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2020;39:1513–20.
<https://doi.org/10.1007/s10067-019-04887-6>.
- [77] Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *European Journal of Pain* 2004;8:283–91.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2003.09.004>.
- [78] Kviatkovsky MJ, Ramiro S, Landewé R, Dougados M, Tubach F, Bellamy N, et al. The Minimum Clinically Important Improvement and Patient-acceptable Symptom State in the BASDAI and BASFI for Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2016;43:1680–6.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.151244>.
- [79] Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737–47.
<https://doi.org/10.1002/art.38098>.
- [80] Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–86.
<https://doi.org/10.1002/art.34473>.
- [81] Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Tarner IH, et al. Eine „Wunderwaffe“ zur additiven Schmerzreduktion. *Orthopädie & Rheuma* 2019;22:33–8. <https://doi.org/10.1007/s15002-019-1619-2>.

- [82] Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Lange U, et al. Multimodal physical therapy for treating primary and secondary fibromyalgia – German multimodal rheumatologic complex treatment. *Eur J Physiother* 2020;1–6. <https://doi.org/10.1080/21679169.2020.1821767>.
- [83] Thomasius F, Baum E, Bernecker P, Böcker W, Brabant T, Clarenz P, et al. DVO Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern. *Osteologie* 2018;27:154–60. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673537>.
- [84] Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Tarner IH, et al. Multimodal Rheumatologic Complex Treatment – does Conception Capture the Clinical Reality? *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 2020;30:317–26. <https://doi.org/10.1055/a-1144-3598>.
- [85] Klemm P, Preusler P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Neumann E, et al. Effects of multimodal rheumatologic complex treatment in patients with rheumatoid arthritis: a monocentric prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 2021.
- [86] Klemm P, Preusler P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Neumann E, et al. Multimodal rheumatologic complex treatment in patients with spondyloarthritis - a prospective study. *Eur J Intern Med* 2021;93:42–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.07.005>.
- [87] Guillot X, Tordi N, Laheurte C, Pazart L, Prati C, Saas P, et al. Local ice cryotherapy decreases synovial interleukin 6, interleukin 1 β , vascular endothelial growth factor, prostaglandin-E2, and nuclear factor kappa B p65 in human knee arthritis: a controlled study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:180. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1965-0>.
- [88] Hirvonen HE, Mikkelsen MK, Kautiainen H, Pohjolainen TH, Leirsalo-Repo M. Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:295–301.
- [89] Guillot X, Martin H, Seguin-Py S, Maguin-Gaté K, Moretto J, Totoson P, et al. Local cryotherapy improves adjuvant-induced arthritis through down-regulation of IL-6 / IL-17 pathway but independently of TNF α . *PLoS One* 2017;12:e0178668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178668>.
- [90] Klemm P, Hoffmann J, Asendorf T, Aykara I, Frommer K, Dischereit G, et al. Whole-body cryotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis: a monocentric, single-blinded, randomised controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2022.
- [91] Rivera J, Tercero MJ, Salas JS, Gimeno JH, Alejo JS. The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a

- cryosauna cabin. *Rheumatol Int* 2018;38:2243–50.
<https://doi.org/10.1007/s00296-018-4176-0>.
- [92] Vitenet M, Tubez F, Marreiro A, Polidori G, Taiar R, Legrand F, et al. Effect of whole body cryotherapy interventions on health-related quality of life in fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2018;36:6–8. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.10.011>.
- [93] Bettoni L, Bonomi FG, Zani V, Manisco L, Indelicato A, Lanteri P, et al. Effects of 15 consecutive cryotherapy sessions on the clinical output of fibromyalgic patients. *Clin Rheumatol* 2013;32:1337–45.
<https://doi.org/10.1007/s10067-013-2280-9>.
- [94] Klemm P, Becker J, Aykara I, Asendorf T, Dischereit G, Neumann E, et al. Serial whole-body cryotherapy in fibromyalgia is effective and alters cytokine profiles. *Advances in Rheumatology* 2021;61:3.
<https://doi.org/10.1186/s42358-020-00159-z>.
- [95] Dischereit G, Neumann N, Müller-Ladner U, Kürten B, Lange U. The Impact of Serial Low-dose Radon Hyperthermia Exposure on Pain, Disease Activity and Pivotal Cytokines of Bone Metabolism in Ankylosing Spondylitis – A Prospective Study. *Aktuelle Rheumatologie* 2014;39:304–9. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1384554>.
- [96] Lange U, Müller-Ladner U, Dischereit G. Effectiveness of Whole-Body Hyperthermia by Mild Water-Filtered Infrared A Radiation in Ankylosing Spondylitis – A Controlled, Randomised, Prospective Study. *Aktuelle Rheumatologie* 2017;42:122–8. <https://doi.org/10.1055/s-0042-116945>.
- [97] Klemm P, Eichelmann M, Aykara I, Hudowenz O, Dischereit G, Lange U. Serial locally applied water-filtered infrared a radiation in axial spondyloarthritis—a randomized controlled trial. *International Journal of Hyperthermia* 2020;37:965–70.
<https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1804079>.
- [98] Klemm P, Aykara I, Eichelmann M, Neumann E, Frommer K, Lange U. Treatment of back pain in active axial spondyloarthritis with serial locoregional water-filtered infrared A radiation: A randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2021;Preprint:1–8.
<https://doi.org/10.3233/BMR-210068>.
- [99] Boettger MK, Hensellek S, Richter F, Gajda M, Stöckigt R, von Banchet GS, et al. Antinociceptive effects of tumor necrosis factor α neutralization in a rat model of antigen-induced arthritis: Evidence of a neuronal target. *Arthritis Rheum* 2008;58:2368–78. <https://doi.org/10.1002/art.23608>.
- [100] Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system: friend or foe? *Anaesthesist* 2002;51:351–8. <https://doi.org/10.1007/s00101-002-0306-9>.
- [101] Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, et al. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and

- fear. *Arthritis Rheum* 2007;56:1345–54.
<https://doi.org/10.1002/art.22460>.
- [102] Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:149–62.
<https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
- [103] Bellometti S, Galzigna L. Serum Levels of a Prostaglandin and a Leukotriene after Thermal Mud Pack Therapy. *Journal of Investigative Medicine* 1998;46:140–5.
- [104] Bellometti S, Galzigna L, Richelmi P, Gregotti C, Bertè F. Both serum receptors of tumor necrosis factor are influenced by mud pack treatment in osteoarthrotic patients. *Int J Tissue React* 2002;24:57–64.
- [105] Bellometti S, Richelmi P, Tassoni T, Bertè F. Production of matrix metalloproteinases and their inhibitors in osteoarthritic patients undergoing mud bath therapy. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005;25:77–94.
- [106] Fioravanti A, Cantarini L, Bacarelli MR, de Lalla A, Ceccatelli L, Blardi P. Effects of Spa therapy on serum leptin and adiponectin levels in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2011;31:879–82.
<https://doi.org/10.1007/s00296-010-1401-x>.
- [107] Shimodozono M, Matsumoto S, Ninomiya K, Miyata R, Ogata A, Etoh S, et al. Acute effects of a single warm-water bath on serum adiponectin and leptin levels in healthy men: A pilot study. *Int J Biometeorol* 2012;56:933–9. <https://doi.org/10.1007/s00484-011-0502-x>.
- [108] Dischereit G, Goronzy J-EE, Müller-Ladner U, Fetaj S, Lange U. Effects of serial mud baths on inflammatory rheumatic and degenerative diseases. *Z Rheumatol* 2019;78:143–54. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0582-7>.
- [109] Dischereit G, Fetaj S, Goronzy J-E, Müller-Ladner U, Tarner I, Lange U. Effects of Serial Mud Baths in Osteoarthritis on Parameters of Functional Health and Cytokines – A Controlled, Randomised, Prospective Trial. *Aktuelle Rheumatologie* 2017;42:129–36. <https://doi.org/10.1055/s-0042-118383>.
- [110] Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039–49. <https://doi.org/10.1002/art.1780290816>.
- [111] Lange U, Fetaj S, Ehnert M, Klemm P, Dischereit G. Serial Mud Packs Induce Anti-inflammatory Effects in Knee Osteoarthritis – A Randomized, Prospective Clinical Study. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 2021;31:20–4.
<https://doi.org/10.1055/a-1217-0749>.

- [112] Lange T, Luque Ramos A, Albrecht K, Günther K-P, Jacobs H, Schmitt J, et al. Verordnungshäufigkeit physikalischer Therapien und Analgetika vor dem Einsatz einer Hüft- bzw. Kniegelenks-Endoprothese. *Orthopade* 2018;47:1018–26. <https://doi.org/10.1007/s00132-018-3629-1>.
- [113] Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80:727–38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219213>.
- [114] Aletaha D, Maa J, Chen S, Park S-H, Nicholls D, Florentinus S, et al. Effect of disease duration and prior disease-modifying antirheumatic drug use on treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1609–15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214918>.
- [115] Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1575–80. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.148759>.
- [116] Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2016;75:709–14. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207942>.
- [117] Schneider M, Baseler G, Funken O, Tholen R, Weseloh C, Witthöft M, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. vol. Registernu. Darmstadt: Steinkopff; 2019.
- [118] Lopez-Olivo MA, Zogala RJ, des Bordes J, Zamora N v., Christensen R, Rai D, et al. Outcomes Reported in Prospective Long-Term Observational Studies and Registries of Patients With Rheumatoid Arthritis Worldwide: An Outcome Measures in Rheumatology Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:649–57. <https://doi.org/10.1002/ACR.24163>.
- [119] Orbai AM, de Wit M, Mease PJ, Duffin KC, Elmamoun M, Tillett W, et al. Updating the Psoriatic Arthritis (PsA) Core Domain Set: A Report from the PsA Workshop at OMERACT 2016. *J Rheumatol* 2017;44:1522–8. <https://doi.org/10.3899/JRHEUM.160904>.
- [120] Navarro-Compán V, Boel A, Boonen A, Mease P, Landewé R, Kiltz U, et al. The ASAS-OMERACT core domain set for axial spondyloarthritis.

- Semin Arthritis Rheum 2021;51:1342–9.
<https://doi.org/10.1016/J.SEMARTHRI.2021.07.021>.
- [121] Bruera S, Carmona L, Lopez-Olivo MA, Westrich-Robertson T, March L, Negrón JB, et al. Development of a patient-centered core domain set for prospective observational longitudinal outcome studies in rheumatoid arthritis: an OMERACT initiative. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:1113–6.
<https://doi.org/10.1016/J.SEMARTHRI.2021.08.003>.
- [122] Tugwell P, Boers M, Brooks P, Simon L, Strand V, Idzerda L. OMERACT: An international initiative to improve outcome measurement in rheumatology. *Trials* 2007;8:38. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-38>.
- [123] Kirkham JJ, Boers M, Tugwell P, Clarke M, Williamson PR. Outcome measures in rheumatoid arthritis randomised trials over the last 50 years. *Trials* 2013;14:324. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-324>.
- [124] Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg J-E, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *JAMA* 2019;322:315.
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.9055>.
- [125] Fregni F, Imamura M, Chien HF, Lew HL, Boggio P, Kaptchuk TJ, et al. Challenges and Recommendations for Placebo Controls in Randomized Trials in Physical and Rehabilitation Medicine: A Report of the International Placebo Symposium Working Group. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 2010;89:160. <https://doi.org/10.1097/PHM.0B013E3181BC0BBD>.
- [126] Rossetini G, Testa M. Manual therapy RCTs: Should we control placebo in placebo control? *Eur J Phys Rehabil Med* 2018;54:500–1.
<https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.05024-9>.
- [127] Maddocks M, Kerry R, Turner A, Howick J. Problematic placebos in physical therapy trials. *J Eval Clin Pract* 2016;22:598–602.
<https://doi.org/10.1111/JEP.12582>.
- [128] Colloca L, Corsi N, Fiorio M. The interplay of exercise, placebo and nocebo effects on experimental pain. *Sci Rep* 2018;8:14758.
<https://doi.org/10.1038/S41598-018-32974-2>.
- [129] Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *New England Journal of Medicine* 2020;382:554–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1907805>.
- [130] Calin A, Garrett S, Whitelock H, O’Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *Journal of Rheumatology* 1994;21:2281–5.

- [131] Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137–45. <https://doi.org/10.1002/art.1780230202>.
- [132] Kohlmann T, Raspe H. Der Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen (FFbH-R). *Rehabilitation (Stuttg)* 1996;35:I–VIII.
- [133] Krüger K, Albrecht K, Rehart S, Scholz R. Recommendations of the German Society for Rheumatology on the perioperative approach under therapy with DMARDs and biologicals in inflammatory rheumatic diseases. *Z Rheumatol* 2014;73:77–84. <https://doi.org/10.1007/s00393-013-1301-z>.
- [134] Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, Kötter I, Hoese G, Pfäfflin A, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis* 2015;74:738–45. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204311>.
- [135] D'Angiolella LS, Cortesi PA, Lafranconi A, Micale M, Mangano S, Cesana G, et al. Cost and Cost Effectiveness of Treatments for Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics* 2018;36:567–89. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0618-5>.
- [136] Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1428–37. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209201>.
- [137] Verhoef LM, van den Bemt BJ, van der Maas A, Vriezekolk JE, Hulscher ME, van den Hoogen FH, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumour necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010455.pub3>.
- [138] Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;15:9–17. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0109-2>.
- [139] Furst DE, Louie JS. Targeting inflammatory pathways in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2019;21:135. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1885-z>.
- [140] Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet* 2018;391:2273–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30830-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30830-4).
- [141] Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413:203–10. <https://doi.org/10.1038/35093019>.
- [142] Chiu IM, Pinho-Ribeiro FA, Woolf CJ. Pain and infection. *Pain* 2016;157:1192–3. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000559>.

- [143] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* 2009;139:267–84. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>.
- [144] Chiu IM, von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nat Neurosci* 2012;15:1063–7. <https://doi.org/10.1038/nn.3144>.
- [145] Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune Cytokines and Their Receptors in Inflammatory Pain. *Trends Immunol* 2018;39:240–55. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.12.003>.
- [146] Baral P, Udit S, Chiu IM. Pain and immunity: implications for host defence. *Nat Rev Immunol* 2019;19:433–47. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0147-2>.
- [147] Atzeni F, Nucera V, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Bonitta G. Il-6 Involvement in pain, fatigue and mood disorders in rheumatoid arthritis and the effects of Il-6 inhibitor sarilumab. *Pharmacol Res* 2019;149:104402. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104402>.
- [148] Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *The Lancet* 2013;381:1541–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0).
- [149] Matsuda M, Huh Y, Ji R-R. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth* 2019;33:131–9. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>.
- [150] Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain Mechanism in Rheumatoid Arthritis: From Cytokines to Central Sensitization. *Mediators Inflamm* 2020;2020:1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/2076328>.
- [151] van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis — are we there yet? *Nat Rev Rheumatol* 2019;1. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0170-5>.
- [152] Simon LS, Taylor PC, Choy EH, Sebba A, Quebe A, Knopp KL, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:278–84. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.008>.
- [153] Guillot X, Martin H, Seguin-Py S, Maguin-Gaté K, Moretto J, Totson P, et al. Local cryotherapy improves adjuvant-induced arthritis through down-regulation of IL-6 / IL-17 pathway but independently of TNF α . *PLoS One* 2017;12:e0178668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178668>.
- [154] Jastrzabek R, Straburzyńska-Lupa A, Rutkowski R, Romanowski W. Effects of different local cryotherapies on systemic levels of TNF- α , IL-6,

- and clinical parameters in active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2013;33:2053–60. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2692-5>.
- [155] Sommer C, Leinders M, Üçeyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain* 2018;159:595–602. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001122>.
- [156] García JJ, Cidoncha A, Bote ME, Hinchado MD, Ortega E. Altered profile of chemokines in fibromyalgia patients. *Ann Clin Biochem* 2014;51:576–81. <https://doi.org/10.1177/0004563213506413>.
- [157] Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett* 2014;161:200–3. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.01.009>.
- [158] Häuser W, Ablin J, Fitzcharles M-A, Littlejohn G, Luciano J V., Usui C, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22>.
- [159] Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet* 2017;390:73–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31591-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31591-4).
- [160] Dischereit G, Goronzy JE, Müller-Ladner U, Fetaj S, Lange U. Effects of serial mud baths on inflammatory rheumatic and degenerative diseases. *Z Rheumatol* 2019;78:143–54. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0582-7>.
- [161] Moder A, Hufnagl C, Lind-Albrecht G, Hitzl W, Hartl A, Jakab M, et al. Effect of combined Low-Dose Radon-and Hyperthermia Treatment (LDRnHT) of patients with ankylosing spondylitis on serum levels of cytokines and bone metabolism markers: A pilot study. *Int J Low Radiat* 2010;7:423–35. <https://doi.org/10.1504/IJLR.2010.037663>.
- [162] Zauner D, Quehenberger F, Hermann J, Dejaco C, Stradner MH, Stojakovic T, et al. Whole body hyperthermia treatment increases interleukin 10 and toll-like receptor 4 expression in patients with ankylosing spondylitis: A pilot study. *International Journal of Hyperthermia* 2014;30:393–401. <https://doi.org/10.3109/02656736.2014.956810>.
- [163] Xu J, Deng Y, Yu C-Y, Gao Z-M, Yang X-R, Zhang Q, et al. Efficacy of wIRA in the treatment of sacroiliitis in male patients with ankylosing spondylitis and its effect on serum VEGF levels. *J Orthop Surg Res* 2019;14:313. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1322-7>.
- [164] Klemm P, Hoffmann J, Asendorf T, Aykara I, Frommer K, Dischereit G, et al. Whole-body cryotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis: a monocentric, single-blinded, randomised controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2022.
- [165] Hannon B, Thomas D, Siu C, Allison D. Neglecting regression to the mean continues to lead to unwarranted conclusions: Letter regarding

“The magnitude of weight loss induced by metformin is independently associated with BMI at baseline in newly diagnosed type 2 diabetes: Post-hoc analysis from. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2019;28:1569–70. <https://doi.org/10.17219/acem/94158>.

- [166] Chen S, Cox C, Cui L. A More Flexible Regression-to-the-Mean Model with Possible Stratification. *Biometrics* 1998;54:939. <https://doi.org/10.2307/2533847>.
- [167] Linden A. Combining propensity score-based stratification and weighting to improve causal inference in the evaluation of health care interventions. *J Eval Clin Pract* 2014;20:1065–71. <https://doi.org/10.1111/jep.12254>.
- [168] Lange U, Klemm P, Dischereit G. Physikalische Therapie bei rheumatischen Erkrankungen – was gibt es an Evidenz? *Arthritis Und Rheuma* 2020;40:9–14. <https://doi.org/10.1055/a-1071-5833>.
- [169] Guillot X, Tordi N, Mourot L, Demougeot C, Dugué B, Prati C, et al. Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:281–94. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.870036>.

8.2 Verzeichnis der Publikationen des Verfassers

1. Klemm P, Hoffmann J, Asendorf T, Aykara I, Frommer K, Dischereit G, Müller-Ladner U, Neumann E, Lange U. Whole-body cryotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis: a monocentric, single-blinded, randomised controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Mar 1. Epub ahead of print. PMID: 35238767.
2. Klemm P, Aykara I, Eichelmann M, Neumann E, Frommer K, Lange U. Treatment of back pain in active axial spondyloarthritis with serial locoregional water-filtered infrared A radiation: A randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2022;35(2):271-278. doi: 10.3233/BMR-210068. PMID: 34602460.
3. Klemm P, Preusler P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Neumann E, Lange U, Tärner IH. Effects of multimodal rheumatologic complex treatment in patients with rheumatoid arthritis: a monocentric prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Sep 28. Epub ahead of print. PMID: 34596038.
4. Klemm P, Preusler P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Neumann E, Lange U, Tärner IH. Multimodal rheumatologic complex treatment in patients with spondyloarthritis - a prospective study. *Eur J Intern Med*. 2021 Nov;93:42-49. doi: 10.1016/j.ejim.2021.07.005. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34344550.
5. Klemm P, Kleyer A, Tascilar K, Schuster L, Meinderink T, Steiger F, Lange U, Müller-Ladner U, Knitza J, Sewerin P, Mucke J, Pfeil A, Schett G, Hartmann F, Hueber AJ, Simon D. A Virtual Reality-Based App to Educate Health Care Professionals and Medical Students About Inflammatory Arthritis: Feasibility Study. *JMIR Serious Games*. 2021 May 11;9(2):e23835. doi: 10.2196/23835. PMID: 33973858; PMCID: PMC8150404.
6. Klemm P, Becker J, Aykara I, Asendorf T, Dischereit G, Neumann E, Müller-Ladner U, Lange U. Serial whole-body cryotherapy in fibromyalgia is effective and alters cytokine profiles. *Adv Rheumatol*. 2021 Jan 13;61(1):3. doi: 10.1186/s42358-020-00159-z. PMID: 33436106.
7. Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Lange U et al Multimodal physical therapy for treating primary and secondary fibromyalgia—German multimodal rheumatologic complex treatment. *Eur J Physiother*. 2020; online first (10.1080/21679169.2020.1821767)
8. Klemm P, Eichelmann M, Aykara I, Hudowenz O, Dischereit G, Lange U. Serial locally applied water-filtered infrared a radiation in axial spondyloarthritis - a randomized controlled trial. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):965-970. doi: 10.1080/02656736.2020.1804079. PMID: 32781869.
9. Lange U, Fetaj S, Ehnert M, Klemm P*, Dischereit G*. Serial Mud Packs Induce Anti-inflammatory Effects in Knee Osteoarthritis – A Randomized, Prospective Clinical Study. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 2021; 31(01): 20-24. DOI: 10.1055/a-1217-0749 *: contributed equally (shared senior authorship)
10. Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Tärner IH et al. Multimodal Rheumatologic Complex Treatment – does Conception Capture the

Clinical Reality? Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin 2020; 30(05): 317-326. DOI: 10.1055/a-1144-3598

11. Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Dischereit G, Müller-Ladner U, Lange U, Tarner IH. Evaluation of a special concept of physical therapy in spondyloarthritis: German multimodal rheumatologic complex treatment for spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2020 May;39(5):1513-1520. doi: 10.1007/s10067-019-04887-6. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31916106.
12. Klemm, P., Hudowenz, O., Asendorf, T. et al. Eine „Wunderwaffe“ zur additiven Schmerzreduktion. *Orthop. Rheuma* 22, 33–38 (2019). <https://doi.org/10.1007/s15002-019-1619-2>
13. Klemm P, Dischereit G, Lange U. Adult lactose intolerance, calcium intake, bone metabolism and bone density in German-Turkish immigrants. *J Bone Miner Metab.* 2020 May;38(3):378-384. doi: 10.1007/s00774-019-01070-4. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31802224.
14. Klemm P, Assmann G, Preuss KD, Fadle N, Regitz E, Martin T, Pfreundschuh M, Thurner L. Progranulin autoantibodies in systemic sclerosis and autoimmune connective tissue disorders: A preliminary study. *Immun Inflamm Dis.* 2019 Dec;7(4):271-275. doi: 10.1002/iid3.270. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31502765; PMCID: PMC6842819.
15. Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T, Müller-Ladner U, Lange U, Tarner IH. Multimodale rheumatologische Komplexbehandlung bei rheumatoider Arthritis – eine monozentrische Retrospektivanalyse. *Z. Rheumatol.* 2019; 78:136–42
16. Dourado E, Melo AT, Pacini G, Pankow A, Klemm P, Cruz-Machado AR. Rheumatology residency in a European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases centre: opportunities and challenges. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Jan 24. Epub ahead of print. PMID: 35084322.
17. Pfeil A, Franz M, Hoffmann T, Klemm P, Oelzner P, Müller-Ladner U, Hueber AJ, Lange U, Wolf G, Schett G, Simon D, Kleyer A. Virtual teaching for medical students during SARS-CoV-2 pandemic. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Nov-Dec;39(6):1447-1448. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34251325.
18. Vossen D, Knitza J, Klemm P, Haase I, Mucke J, Kernder A, Meyer M, Kleyer A, Sewerin P, Bendzuck G, Eis S, Krusche M, Morf H. Akzeptanz der Videosprechstunde unter Patienten/innen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen ist geschlechts- und ortsabhängig – Ergebnisse einer Online-Umfrage unter Patienten/innen und Ärzten/innen [Acceptance of video consultation among patients with inflammatory rheumatic diseases depends on gender and location-Results of an online survey among patients and physicians]. *Z Rheumatol.* 2021 Aug 27:1–5. German. doi: 10.1007/s00393-021-01052-w. Epub ahead of print. PMID: 34448915; PMCID: PMC8391858.
19. Kernder A, Morf H, Klemm P, Vossen D, Haase I, Mucke J, Meyer M, Kleyer A, Sewerin P, Bendzuck G, Eis S, Knitza J, Krusche M. Digital rheumatology in the era of COVID-19: results of a national patient and physician survey. *RMD Open.* 2021

Feb;7(1):e001548. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001548. PMID: 33622673; PMCID: PMC7907631.

20. Krusche M, Klemm P, Grahammer M, Mucke J, Vossen D, Kleyer A, Sewerin P, Knitza J. Acceptance, Usage, and Barriers of Electronic Patient-Reported Outcomes Among German Rheumatologists: Survey Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020 Jul 20;8(7):e18117. doi: 10.2196/18117. PMID: 32390592; PMCID: PMC7400039.

21. Thurner L, Fadle N, Regitz E, Kemele M, Klemm P, Zaks M, Stöger E, Bette B, Carbon G, Zimmer V, Assmann G, Murawski N, Kubuschok B, Held G, Preuss KD, Pfreunds Schuh M. The molecular basis for development of proinflammatory autoantibodies to progranulin. *J Autoimmun*. 2015 Jul;61:17-28. doi: 10.1016/j.jaut.2015.05.002. Epub 2015 May 23. PMID: 26005049.

22. Thurner L, Stöger E, Fadle N, Klemm P, Regitz E, Kemele M, Bette B, Held G, Dauer M, Lammert F, Preuss KD, Zimmer V, Pfreunds Schuh M. Proinflammatory progranulin antibodies in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2014 Aug;59(8):1733-42. doi: 10.1007/s10620-014-3089-3. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24591016.

23. Thurner L, Preuss KD, Fadle N, Regitz E, Klemm P, Zaks M, Kemele M, Hasenfus A, Csernok E, Gross WL, Pasquali JL, Martin T, Bohle RM, Pfreunds Schuh M. Progranulin antibodies in autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2013 May;42:29-38. doi: 10.1016/j.jaut.2012.10.003. Epub 2012 Nov 11. PMID: 23149338.

24. Klemm, P., Müller-Ladner, U. & Lange, U. Multimodale rheumatologische Komplexbehandlung. *Z Rheumatol* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01181-w>

25. Lange, U., Dischereit, G. & Klemm, P.M. Schmerzreduktion durch physikalische Medizin. *Z Rheumatol* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01182-9>

26. Klemm P, Lange U. SAPHO-Syndrom : Ein Überblick und nosologische Differenzierung von 35 Krankheitsfällen [SAPHO syndrome : An overview and nosological differentiation of 35 disease cases]. *Z Rheumatol*. 2021 Jun;80(5):456-466. German. doi: 10.1007/s00393-021-00979-47

27. Klemm, P., Dischereit, G., von Gerlach, S. et al. Morbus Paget des Knochens – eine aktuelle Übersicht zu Klinik, Diagnostik und Therapie [Paget's disease of bone—a current review of clinical aspects, diagnostics and treatment]. *Z Rheumatol* 80, 48–53 (2021). German. doi.org/10.1007/s00393-020-00897-x

28. Klemm P, Pfeil A, Kleyer A, Simon D. Virtual-Reality-basierte Konzepte in der Medizin und der Rheumatologie [Virtual Reality based concepts in medicine and rheumatology]. *Arthritis und Rheuma* 2021; 41(03): 204-207. DOI: 10.1055/a-1383-2476

29. Klemm P, Müller-Ladner U, Hermann W. Januskinaseinhibitoren in der Rheumatologie – eine Übersicht [Janus kinase inhibitors in rheumatology – an overview]. *PHARMAKON*, Volume 9, Number 2, March 2021, pp. 118-124(7). doi.org/10.1691/pn.20210012

30. Lange, U., Dischereit, G. & Klemm, P. Kristallarthropathien - nicht immer ist es eine Gicht!. *Orthop. Rheuma* 23, 34–37 (2020). doi.org/10.1007/s15002-020-2938-z
31. Lange U, Dischereit G, Klemm P. Hyperostosis corticalis generalisata: Worth-Syndrom [Endosteal hyperostosis: Worth syndrome]. *Aktuelle Rheumatologie* 2020; 45(03): 227-231. DOI: 10.1055/a-1112-6962
32. Lange U, Klemm P, Dischereit G. Physikalische Therapie bei rheumatischen Erkrankungen – was gibt es an Evidenz? [Physical therapy in rheumatic diseases – what is evidence-based?]. *Arthritis und Rheuma* 2020; 40(01): 9-14. DOI: 10.1055/a-1071-5833
33. Dischereit G., Klemm P., Lange U. Wirkung der Kältekammer bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen [Effect of the cold chamber in inflammatory rheumatic diseases]. *Arthritis und Rheuma* 2020; 40(01): 25-30. DOI: 10.1055/a-1068-8618
34. Löffler F, Lange U, Klemm P. 65-jähriger Patient mit entzündeten Fingern [65-years old patient with inflammation of the fingers]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020 Dec;145(24):1793-1794. German. doi: 10.1055/a-1259-1951. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33254256.
35. Hudowenz O† , Klemm P†, Lange U, Rolf A, Schultheiss HP, Hamm C, Müller-Ladner U, Wegner F. Case report of severe PCR-confirmed COVID-19 myocarditis in a European patient manifesting in mid January 2020. *Eur Heart J Case Rep.* 2020 Oct 21;4(6):1-6. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa286. PMID: 33437916; PMCID: PMC7665439. †: contributed equally
36. Lange U, Dischereit G, Klemm P. Hyperostosis corticalis generalisata: Worth-Syndrom [Endosteal hyperostosis: Worth syndrome]. *Aktuelle Rheumatologie* 2020; 45(03): 227-231. DOI: 10.1055/a-1112-6962
37. Hudowenz O, Müller-Ladner U, Klemm P. B Symptoms and Gastric Pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Jun 12;117(24):420. doi: 10.3238/arztebl.2020.0420. PMID: 32865493; PMCID: PMC7477694.
38. Hudowenz O, Lange U, Klemm P. 74-jähriger Patient mit Nasenbluten und Hämoptysen [74-years old patient with nosebleeds and haemoptysis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020 Jul;145(14):961-962. German. doi: 10.1055/a-1166-3762. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32668466.
39. Hudowenz O, Lange U, Klemm P. 59-jährige Patientin mit plantaren Pusteln und Brustschmerzen [59-year-old patient with plantar pustulosa and chest pain]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020 Apr;145(7):481-482. German. doi: 10.1055/a-1120-4239. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32236930.
40. Hudowenz O, De Groot K, Müller-Ladner U, Lange U, Klemm P. 80-jähriger dialysepflichtiger Patient mit Schwellungen der Gelenke *Nephrologe* 15, 105–109 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11560-019-00384-8>
41. Klemm P, Landvogt A, Lange U. 51-jähriger Patient mit Akrozyanose [56-year old patient with acroasphyxia]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020 Feb;145(3):187-188. German. doi: 10.1055/a-1038-9819. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32018294.

42. Schulz N, Müller-Ladner U, Klemm P. 41-jährige Patientin mit beidseitiger Gesichtsschwellung und Gelenkschmerzen [41-Year Old Patient with Facial Swelling and Arthralgia]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019 May;144(9):585-586. German. doi: 10.1055/a-0822-7584. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31026866.
43. Schulz N, Müller-Ladner U, Klemm P. 56-jährige Patientin mit entzündlichem Rückenschmerz [56-year old patient with inflammatory back pain]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019 Dec;144(24):1737-1738. German. doi: 10.1055/a-0894-1344. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31791081.
44. Hudowenz O, Klemm P, Lange U, Mueller-Ladner U. Widespread soft tissue calcification in systemic sclerosis, polymyositis, and polyarthritis. *Lancet.* 2021 Jan 30;397(10272):409. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00134-3. PMID: 33516339.
45. Lange U, Klemm P, Dischereit G. Antiandrogene Therapie bei Sexualstraftätern – ein osteologischer Problemfall. *Osteologie* 2019; 28(03): 218-220. DOI: 10.1055/a-0945-1718
46. Korsten P, Moritz Klemm PC, Vasko R. 54-year old man with pain in hand and finger joints. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141(21): 1529. DOI: 10.1055/s-0042-11505
47. Klemm P, Müller-Ladner U, Tarner IH, Lange U, Hudowenz O. Belimumab reduces antiphospholipid antibodies in primary triple-positive antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2020 Aug;19(8):102594. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102594. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32535091

9 Danksagung

Meinen klinischen und wissenschaftlichen Lehrern, Univ.-Prof. Dr. Uwe Lange und Univ.-Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, danke ich für Ihren Einsatz und Ihre Unterstützung.

Ganz besonders möchte ich meinem Mentor, Herrn Univ.-Prof. Dr. Uwe Lange, für seine Begleitung und Unterstützung danken. Ich bin dankbar mit ihm Arbeiten und von ihm Lernen zu dürfen.

Auch danke ich vielen Kollegen und Wegbegleitern für Ihre Unterstützung und kollegiale Zusammenarbeit.

Zum Schluss danke ich meiner Frau und meiner Familie, welche mich unterstützten.

10 Erklärung über die eigenständige Anfertigung der Arbeit und Kenntlichmachung der benutzten Hilfsmittel bzw. Hilfen

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit bzw. die mir zuzuordnenden Teile im Rahmen einer kumulativen Habilitationsschrift, selbstständig und ohne zulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere, dass ich für die nach §2 (3) der Habilitationsordnung angeführten bereits veröffentlichten Originalarbeiten als Erst- oder Seniorautor fungiere, da ich den größten Teil der Daten selbst erhoben habe, für das Design der Arbeiten verantwortlich bin und die Manuskripte maßgeblich gestaltet habe. Für alle von mir erwähnten Untersuchungen habe ich die in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegten Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass alle an der Finanzierung der Arbeiten beteiligten Geldgeber in den jeweiligen Publikationen genannt worden sind. Ich versichere außerdem, dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Weise einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde oder Gegenstand eines anderen Prüfungsverfahrens war. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Gießen, den 25.01.2023

Dr. Philipp Klemm

11 Zugrundeliegende Publikation