

Kombinierte Kur- und Bewegungstherapie ist effektiv bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis: eine randomisierte kontrollierte Studie

Astrid van Tubergen, MD¹, Robert Landewé, MD, PhD^{1,2}, Desirée van der Heijde, MD, PhD^{1,3}
Alita Hidding, PT, Msc, PhD⁴, Nico Wolter, MD¹, Max ASSCHER, MD⁵, Albrecht Falkenbach,
Dr. med.⁶, Ekkehard Genth, MD, PhD⁷, Henk Goei Thè, MD, PhD², Sjef van der Linden, MD, PhD¹.

¹Department of Medicine, Division of Rheumatology, University Hospital Maastricht; Maastricht, Niederlande; ²Atrium Medical Center, Heerlen, Niederlande; ³University Center Diepenbeek, Diepenbeek, Belgien; ⁴Institute for Rehabilitation Research, Hoensbroek, Niederlande; ⁵ARBO Unie Oost-Brabant, Eindhoven, Niederlande; ⁶Gasteiner Heilstollen Spital und Gasteiner Forschungsinstitut, Bad Gastein, Österreich; ⁷Rheumaklinik und Forschungsinstitut, Aachen, Deutschland

Korrespondenz an:

Astrid van Tubergen, MD¹
Department of Internal Medicine
Division of Rheumatology
University Hospital Maastricht;
PO Box 5800
6202 AZ Maastricht
Niederlande
E-mail: avt@sint.azm.nl
Tel.: ++31 43 3875026
Fax: ++ 31 43 3875006

Interessenskonflikt

Größere finanzielle Unterstützung gewährten das Land Salzburg, die Gasteiner Tal Tourismusgesellschaft, das Kurzentrum Thermentempel und der Gasteiner Heilstollen, Österreich. Andere Zuwendungen kamen von ZVN (Zorgvoorzieningen, Niederlande) N.V., IZA Versicherungsgesellschaft, Dick van Tol B.V. Versicherungsgesellschaft und Yakult B.V., Niederlande. Die Autoren der Studie agierten in allen Teilen der Studie vollkommen unabhängig von den Sponsoren. Dr. A. Falkenbach ist beim Gasteiner Heilstollen als Arzt angestellt.

Kurzfassung

Zielsetzung. Die Untersuchung der Effektivität einer kombinierten Kur- und Bewegungstherapie zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Medikamenten und wöchentlicher Gruppenbewegungstherapie bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS).

Methoden. 120 ambulante AS Patienten aus den Niederlanden wurden randomisiert in drei Gruppen von je 40 Patienten eingeteilt. Gruppe 1 (Durchschnittsalter 48 ± 10 Jahre; männlich/weiblich 25/15) wurde in einer Kuranstalt in Bad Hofgastein, Österreich, behandelt; Gruppe 2 (Durchschnittsalter 49 ± 9 Jahre; männlich/weiblich 28/12) in einem Kurort in Arcen, Niederlande. Die Kontrollgruppe (Durchschnittsalter 48 ± 10 Jahre; männlich/weiblich 34/6) blieb zu Hause und setzte die medikamentöse Behandlung und die wöchentliche Gruppenbewegungstherapie während des gesamten Beobachtungszeitraumes fort. Die dreiwöchige standardisierte Kur- und Bewegungstherapie bestand aus Gruppengymnastik, Walking, Haltungskorrektur (in Rückenlage auf einem Bett liegend), Hydrotherapie, Sport und entweder Einfahrten in den Gasteiner Heilstollen (Österreich) oder Saunabesuchen (Niederlande). Nach der Kur- und Bewegungstherapie nahmen alle Patienten noch 37 Wochen lang an einer wöchentlichen Gruppenbewegungstherapie teil. Als primärer Zielparameter wurden die Funktionsfähigkeit, das Gesamtbefinden des Patienten, die Schmerzintensität sowie die Dauer der Morgensteifigkeit zu einem Gesamtveränderungsindex (PIC) zusammengefasst.

Ergebnisse. In der Varianzanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zeiteffekt ($p < 0.001$) sowie eine Interaktion von Zeit und Behandlung ($p = 0.004$), was darauf hindeutet, dass die drei Gruppen sich im Zeitverlauf in bezug auf die Veränderungen des PIC unterscheiden. Vier Wochen nach dem Beginn der Kur- und Bewegungstherapie betrug der mittlere PIC-Unterschied zwischen Gruppe 1 und der Kontrollgruppe 0,49 (95% CI 0,16 bis 0,82) ($p = 0.004$) und zwischen Gruppe 2 und der Kontrollgruppe 0,46 (0,15 bis 0,78) ($p = 0.005$). Nach 16 Wochen betrug der Unterschied zwischen Gruppe 1 und der Kontrollgruppe 0,63 (0,23 bis 1,02) ($p = 0.002$) und zwischen Gruppe 2 und der Kontrollgruppe 0,34 (-0,05 bis 0,73) ($p = 0.086$). Nach weiteren 28 bzw. 40 Wochen zeigten sich stärkere Verbesserungen bei Gruppe 1 im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0.012$ bzw. $p = 0.062$), jedoch nicht bei Gruppe 2 gegenüber der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung. Eine dreiwöchige kombinierte Kur- und Bewegungstherapie zusätzlich zu einer rein medikamentösen Behandlung und wöchentlichen Gruppenbewegungstherapie zeigt bei AS Patienten günstige Auswirkungen. Diese positiven Effekte sind bis zumindest 40 Wochen nachweisbar.

Einleitung

Traditionell werden Kuren – Thermalwasserbäder – bei Patienten mit verschiedenen rheumatischen Beschwerden einschliesslich der ankylosierenden Spondylitis (AS) angewandt. In der heutigen Zeit werden Kuren meist in Kombination mit anderen Behandlungen angeboten, wie zum Beispiel aktiver Bewegungstherapie, Massagen oder Schlamm packungen. Trotz ihrer langen Geschichte und guten Akzeptanz durch die Patienten gibt es nur wenige randomisierte kontrollierte Studien zur Kurtherapie bei rheumatischen Erkrankungen (1-8). Die Autoren einer kürzlich durchgeführten systematischen Untersuchung der Auswirkungen von Kurbehandlungen auf rheumatische Erkrankungen stellten fest, dass eine endgültige Beurteilung der Wirksamkeit aufgrund der methodischen Fehler dieser Studien unmöglich sei (9). Die Wirksamkeit der Kurbehandlung bei AS wurde vereinzelt untersucht. In der englischsprachigen Literatur findet sich eine unkontrollierte Pilotstudie zur Kurbehandlung bei AS, die positive, aber nur kurzzeitig andauernde Effekte aufzeigte (10).

AS ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die hauptsächlich die Wirbelsäule betrifft und schwere Funktionsstörungen hervorrufen kann. Die Prävalenz von AS in der kaukasischen Bevölkerung beträgt etwa 0,1%. Bei AS werden entzündungshemmende Medikamente zur Bekämpfung von Schmerz und Steifigkeit eingesetzt. Zusätzlich wird den Patienten empfohlen, eine tägliche Gymnastik selbständig durchzuführen und an einer wöchentlichen Gruppenbewegungs-therapie teilzunehmen, um die Beweglichkeit der Wirbelsäule und der peripheren Gelenke zu erhalten (11).

Die vorliegende randomisierte kontrollierte Studie wurde durchgeführt, um die Effektivität der Kurbehandlung in Kombination mit Bewegungstherapie und zusätzlich zur reinen Standardbehandlung mit entzündungshemmenden Medikamenten und wöchentlicher Gruppenbewegungstherapie bei AS Patienten zu untersuchen. Die primäre Hypothese war, dass ein dreiwöchiges Programm von kombinierter Kur- und Bewegungstherapie neben der medikamentösen Behandlung und der wöchentlichen Gruppenbewegungstherapie einer reinen medikamentösen Therapie und wöchentlichen Gruppenbewegungstherapie in bezug auf Entzündungsausmaß, Funktionsfähigkeit und globalem Wohlbefinden überlegen ist.

Patienten und Methoden

Patienten

1646 Mitgliedern der niederländischen AS Patientenvereinigungen wurden brieflich über die geplante Studie informiert, wovon 332 Interesse an einer Teilnahme äußerten (Abb. 1). Eingeschlossen werden konnten Patienten, wenn sie [1.] die modifizierten New York Kriterien für AS erfüllten (12), [2.] über Schmerz und Steifheit oder Funktionsbeeinträchtigungen für zumindest 3 Monate vor Teilnahme

klagten und [3.] in der Lage waren, während einer vorher festgelegten Dauer von 3 zusammenhängenden Wochen von zu Hause und ihrem Arbeitsplatz fernzubleiben. Ausgeschlossen waren Patienten, die nicht in der Lage oder nicht gewillt waren, an der wöchentlichen Gruppenbewegungstherapie teilzunehmen. Weitere Ausschlußkriterien waren Schwangerschaft, Klaustrophobie, schwere Begleiterkrankungen des Herzens, der Lunge, der Leber oder der Nieren und eine vor mehr als 20 Jahre diagnostizierte AS. Röntgenaufnahmen der Iliosakralgelenke wurden auf Sakroiliitiszeichen gemäss den New York-Kriterien überprüft.

Von den 332 Patienten, die sich meldeten, erfüllten 111 die Kriterien nicht, 83 waren nicht mit dem Protokoll einverstanden; 138 Patienten unterschrieben die Einwilligung und wurden danach in die Liste der potentiellen Teilnehmer aufgenommen (Abb. 1). Eine Woche vor der Behandlung wurden die ersten 120 Patienten dieser Liste mittels einer computergenerierten Randomisierung, die von einem ansonsten nicht an der Studie beteiligten Rheumatologen ausgearbeitet wurde, in drei Gruppen zu je 40 Patienten eingeteilt: Gruppe 1 (Kurbehandlung, Österreich), Gruppe 2 (Kurbehandlung, Niederlande) und eine Kontrollgruppe (blieb zu Hause). Die verbleibenden 18 Patienten wurden in einer Warteliste geführt. Nach der Randomisierung vor dem Beginn der Intervention zogen 3 Patienten der Gruppe 1 und 5 der Gruppe 2 aus verschiedenen Gründen ihre Einwilligung zur Teilnahme zurück. Sie wurden randomisiert durch Patienten aus der Warteliste ersetzt. Die übrigen 10 Patienten der Warteliste wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Den der Kontrollgruppe zugeteilten Patienten wurde nach Abschluss der Studie eine Kurbehandlung angeboten, um eine Ablehnungshaltung zu vermeiden sowie aus ethischen Gründen.

Die Zustimmung der medizinischen Ethikkommission der Universitätsklinik Maastricht zur Durchführung der Studie wurde eingeholt.

Intervention

Die Intervention fand während drei aufeinanderfolgenden Wochen im April 1999 in zwei Kurorten statt: Bad Hofgastein, Österreich (Gruppe 1) und Thermalbad Arcen, Niederlande (Gruppe 2). Die Patienten der Gruppe 1 reisten gemeinsam mit dem Bus zum Kurort (12 Stunden) und wohnten in demselben Hotel. Die Kur- und Bewegungstherapie wurde im Kurort selbst bzw. im Gasteiner Heilstollen angeboten. Die Patienten der Gruppe 2 reisten entweder einzeln oder mit dem Bus zum Kurort an und wohnten in demselben Hotel. Die Kur- und Bewegungstherapie wurde hier ebenfalls im Kurort durchgeführt.

Die Patienten der Interventionsgruppen erhielten an 5 Tagen der Woche Kur- und Bewegungstherapie. Die Therapieprogramme waren für beide Kurorte standardisiert und wurden von ausgebildeten Physiotherapeuten durchgeführt, die nicht in die Bewertung der Ergebnisse und die Analysen der Studie eingebunden waren (Tabelle 1). Jeden Morgen begannen die Patienten mit einer

Stunde Gymnastik, gefolgt von 30-minütigem Walking sowie Haltungskorrekturtherapie in Rückenlage auf einem Bett (anfangs 14 Minuten mit täglicher Steigerung um 2 Minuten auf zuletzt 30 Minuten täglich). Jeden zweiten Nachmittag besuchten die Patienten aus Bad Hofgastein den Gasteiner Heilstollen. Der Gasteiner Heilstollen ist ein ehemaliges Bergwerk mit Temperaturen zwischen 38,0 und 41,5° C, einer Luftfeuchtigkeit von 70 bis 98% und einer erhöhten Radonkonzentration. Die Patienten fuhren mit dem Zug zu einem der Behandlungsstollen, die sich 2 Kilometer im Berg befinden, wo sie unbekleidet in Rückenlage auf dem Bett liegend eine Stunde verbrachten. Nach dem Aufenthalt im Heilstollen ruhten die Patienten 30 Minuten bei Zimmertemperatur. Anstelle der Einfahrten in den Gasteiner Heilstollen wurde den Patienten in Arcen eine ähnliche Thermalbehandlung in Form von Saunaanwendungen und Thermalbädern angeboten. Insgesamt wurde der Heilstollen 10 mal innerhalb der 3 Wochen besucht. Im Heilstollen wurde die Radonfolgeproduktaktivität in Working Level Month (WLM, bezogen auf Strahlenexposition pro monatlicher Arbeitszeit) mit einem Instant Radon Progeny Messgerät gemessen (IRPM, Typ TN-IR-21, Thomson&Nielsen Ltd. Canada, Messung der Radonfolgeproduktaktivität). Für die insgesamt 10 Stunden Aufenthalt betrug die kumulative Dosis, der die Patienten ausgesetzt waren, 0,536 WLM. An den anderen Nachmittagen erhielten die Patienten 30 Minuten intensive Hydrotherapie und 30 Minuten Thermalbäder, gefolgt von einer Stunde Sport. Individuelle Therapien wurden nicht erlaubt. An den Wochenenden wurde den Patienten der Besuch der Thermalbäder gestattet, sie wurden jedoch gebeten, keine zusätzliche Gymnastik durchzuführen.

Die Kontrollpatienten blieben zu Hause und setzten ihre üblichen Aktivitäten und die medikamentöse Behandlung sowie die wöchentliche Gruppenbewegungstherapie fort. Diese bestand aus einem einstündigen Gymnastikprogramm, einer Stunde Sport und einer Stunde Hydrotherapie (Schwimmen). Nach der Interventionsperiode setzten alle Patienten die wöchentliche Gruppenbewegungstherapie fort. Die medikamentöse Behandlung wurde ebenfalls beibehalten, konnte jedoch auch, wenn notwendig, geändert werden. Eine zusätzliche Kurbehandlung war während der Beobachtungszeit nach der Intervention nicht gestattet.

Bewertung der Zielgrößen

Angesichts des Fehlens allgemein anerkannter outcome-Parameter für Interventionen bei AS wurden die primären Zielparameter von den beteiligten Rheumatologen nach Diskussion gemeinsam festgelegt. Entsprechend den derzeitigen Empfehlungen der AS Working Group für outcome-Parameter bei Physiotherapiestudien wurden solche Zielgrößen übernommen, die als klinisch relevant und sensitiv für Veränderungen angesehen wurden (13). Alle Ergebnisse wurden durch Patientenfragebögen erhoben.

Primäre Zielgrößen waren die Funktionsfähigkeit (gemessen durch den Bath Ankylosing Spondylitis Funktionsindex (BASFI) (14), das allgemeine Wohlbefinden der Patienten (gemessen auf

einer 10 cm visuellen Analogskala (VAS), die Schmerzintensität (auf einer 10 cm VAS) und die Morgensteifigkeit (in Minuten). Der BASFI enthält 10 auf das Alltagsleben bezogene Fragen und wird auf einer 10 cm VAS quantifiziert, die auf beiden Seiten von den Extremen 'leicht' bzw. 'unmöglich' begrenzt wird. Der Mittelwert aller Antworten definiert das Endergebnis. Die Bewertungen von BASFI, allgemeinem Wohlbefinden des Patienten und Schmerz reichen von 0 (am besten) bis 10 (am schlechtesten).

Sekundäre Messparameter waren die Krankheitsaktivität (gemessen durch den Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (15)), der allgemeine Gesundheitszustand und die Funktion (gemessen durch den Health Assessment Questionnaire (Gesundheitsfragebogen) für Spondylarthropathie (HAQ-S) (16), der Nachtschmerz (auf einem 10 cm VAS), die Lebensqualität (gemessen durch den Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (Lebensqualitätfragebogen) (ASQoL) (17) und die Einnahme von NSAIDs. Der BASDAI besteht aus 6 Fragen, die auf einer VAS beantwortet werden (15). Die Fragen beziehen sich auf Müdigkeit, Rückenschmerzen, Schmerz oder Anschwellen der peripheren Gelenke, die örtliche Empfindlichkeit sowie die Dauer und Stärke der Morgensteifigkeit. Auf der 10 cm horizontalen VAS steht bei 5 Fragen an einem Ende die Bewertung 'keine' (=0) und am anderen Ende 'sehr stark' (=10), bei der Dauer der Morgensteifigkeit '0 Stunden' (=0) und '2 oder mehr Stunden' (=10). Der Mittelwert der zwei Fragen zur Morgensteifigkeit wird als ein Parameter gezählt. Das Gesamtergebnis wird durch den Mittelwert der 5 Fragen auf der Skala von 0 (am besten) bis 10 (am schlechtesten) errechnet. Der HAQ-S besteht aus 8 Subskalen zu Gesundheitszustand und Funktionsfähigkeit und wird durch 5 zusätzliche AS-spezifische Fragen zur Funktionsfähigkeit, unterteilt in 2 Subskalen, erweitert (16). Die Fragen werden auf Likert-Skalen beantwortet. Der Mittelwert aller Subskalen bestimmt das Endergebnis, das von 0 (am besten) bis 3 (am schlechtesten) reichen kann. Der ASQoL ist ein neuer Fragebogen zur Lebensqualität, der AS-spezifisch ist und in Zusammenarbeit mit AS-Patienten entwickelt worden war (17). Der ASQoL enthält 18 ja/nein Fragen. Die Bewertungen reichen von 0 bis 18, wobei niedrigere Zahlenwerte eine höhere Lebensqualität bedeuten. Die genaue Menge der in der Vorwoche eingenommenen NSAIDs wurde erfasst und auf Standarddosen von gleicher Wirksamkeit wie Diclofenac umgerechnet.

Alle Fragebögen – mit Ausnahme des neu entwickelten ASQoL – sind weit verbreitete Instrumente der AS-Forschung und haben sich als valide, reliabel und sensitiv für Veränderungen erwiesen (14-23).

Die dreiwöchige Kur- und Bewegungstherapie fand von T_{0w} (Beginn der Kurbehandlung) bis T_{3w} (3 Wochen nach dem Beginn der Kurbehandlung) statt. Die Fragebögen wurden 2 Wochen vor der Intervention (T_{-2w}) sowie 4 Wochen (T_{4w}), 16 Wochen (T_{16w}), 28 Wochen (T_{28w}) und 40 Wochen (T_{40w}) nach dem Beginn der Kur- und Bewegungstherapie ausgefüllt.

Abschätzung der notwendigen Gruppenstärke

Die Daten der Validierungsstudie des BASFI dienten als Basis für die Berechnung der notwendigen Gruppengröße (14). Bei einer Gruppe von Patienten veränderte sich der BASFI nach einem stationären intensiven Physiotherapieprogramm mit $1,1 \pm 2,3$ (Mittel \pm SD) (20%ige Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert) auf einer Skala von 0 bis 10 nach 3 Wochen, was wir als minimale klinisch relevante Veränderung erachteten. Basierend auf der Annahme, dass kombinierte Kur- und Bewegungstherapie mindestens so effektiv wie intensive Physiotherapie sein würde und dass der mittlere BASFI bei der Kontrollgruppe konstant bleiben würde (mittlere Veränderung $0,0 \pm 1,0$), berechneten wir eine notwendige Sample-Grösse von 41 Patienten pro Gruppe (zweiseitig $\alpha=0,05$; $\beta=0,20$), um einen Unterschied von mindestens 20% zwischen einer Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zu erfassen.

Analyse

Die Analysen basieren auf der „intention-to-treat“ (bestehende Behandlungsabsicht). Alle zurückgesandten Fragebögen wurden auf mögliche fehlende Antworten hin überprüft. Wenn nötig, wurden zusätzliche Antworten telefonisch oder schriftlich eingeholt. In den wenigen Fällen, wo trotzdem Daten fehlten, wurde den Anweisungen der jeweiligen Fragebogenautoren gefolgt. Wenn solche Informationen fehlten, wurde der Mittelwert der vorhandenen Antwortergebnisse des Patienten oder der Gruppe (bei Einzelfragen) eingetragen. Die Analysen wurden von Wissenschaftlern durchgeführt, die nicht an der Intervention der Gruppen beteiligt waren.

Die Resultate der primären Messergebnisse wurden in einem Gesamtveränderungsindex (PIC, Pooled Index of Change) (24, 25) zusammengefasst. Für jede Komponente des PIC wurde die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert pro Zeitintervall für jeden Patienten errechnet. Um ein standardisierte Messgröße für die Veränderungen in jeder Gruppe zu erhalten, wurde die mittlere Veränderung pro Zeitintervall jeder Gruppe durch den zusammengefassten $SD_{\text{Veränderung}}$ zum Zeitpunkt T_{40W} des jeweiligen Instrumentes dividiert. Der PIC wurde als der ungewichtete Mittelwert der vier standardisierten Ergebnisse pro Zeitintervall berechnet. Da die Veränderung der Morgensteifigkeit nicht normal verteilt war, wurde das Ergebnis vor der Aufnahme in den PIC logarithmisch umgewandelt.

Um zu ermitteln, ob ein Gesamteffekt der Kur- und Bewegungstherapie im Vergleich zur Kontrolltherapie im Zeitablauf festzustellen war, wurde eine Varianzanalyse der wiederholten Messungen (allgemeines Linearmodell) mit dem PIC als abhängige Variable und der Gruppen-einteilung und Zeit als Faktoren durchgeführt. Post-hoc Analysen für Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Student t-Test für unpaare Stichproben geplant. Nicht normal verteilte Daten, bestimmt durch Wahrscheinlichkeitsplots (Morgensteifigkeit, Nachtschmerz, ASQoL, NSAIDs)

wurden durch den Mann-Whitney-U-Test analysiert. Für alle Analysen wurde die Software SPSS 10,0 verwendet.

Ergebnisse

Die Ausgangswerte der Gruppen sind in Tabelle 2 angeführt. Alle Charakteristika mit Ausnahme des Geschlechts sind zwischen den Gruppen ausgeglichen. Im Vergleich zu den beiden Interventionsgruppen waren in der Kontrollgruppe relativ mehr Männer. Alle Patienten beendeten die dreiwöchige Kur- und Bewegungstherapie, wobei keine Nebenwirkungen berichtet wurden. In beiden Interventionsgruppen lag die mittlere Teilnehmerate bei 99%. Ein Patient der Kontrollgruppe zog nach 3 Monaten seine Bereitschaft zur Teilnahme zurück. Für diesen Patienten wurde die „last-observation-carried-forward“ Methode (Übertragung der letzten Messergebnisse) angewendet. Nach der Nachbeobachtungsperiode nahmen 93% der Patienten aller 3 Gruppen noch immer an der wöchentlichen Gruppenbewegungstherapie teil.

Gesamtveränderungsindex (PIC)

Die Varianzanalyse, berichtigt hinsichtlich interner Korrelation (wiederholte Messungen), ergab einen statistisch signifikanten Einfluß der Zeit ($p < 0,001$) und Zeit-Behandlung-Interaktion ($p = 0,004$), was darauf hinweist, dass sich die drei Gruppen im Zeitverlauf in bezug auf den PIC unterschieden. Post-hoc Analysen zeigten eine signifikante Zeit-Behandlung-Interaktion für Gruppe 1 im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,005$), für Gruppe 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,022$), aber nicht für Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 ($p = 0,132$). Eine Multivarianz-Analyse des PIC mit Geschlecht als Co-Variate veränderte den Zeiteffekt nicht ($p < 0,001$) und die Zeit-Behandlung-Interaktion nur geringfügig ($p = 0,011$).

Abb. 2 zeigt den Verlauf des PIC und der einzelnen Zielgrößen im Zeitverlauf. Zum Zeitpunkt T_{4W} betrug der PIC 0,56 (0,33 bis 0,79) (Mittel (95% CI)) für Gruppe 1; 0,53 (0,32 bis 0,74) für Gruppe 2; und 0,07 (-0,16 bis 0,30) für die Kontrollgruppe. Die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und der Kontrollgruppe (0,49 (0,16 bis 0,82)) (mittlerer Unterschied (95% CI)) und zwischen Gruppe 2 und der Kontrollgruppe (0,46 (0,15 bis 0,78)) waren statistisch signifikant ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,005$).

Zum Zeitpunkt T_{16W} betrug der PIC 0,72 (0,46 bis 0,98) für Gruppe 1; 0,43 (0,18 bis 0,68) für Gruppe 2 und 0,09 (-0,20 bis 0,38) für die Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und der Kontrollgruppe (0,63 (0,23 bis 1,02)) war statistisch signifikant ($p = 0,002$). Der Unterschied zwischen Gruppe 2 und der Kontrollgruppe (0,34 (-0,05 bis 0,73)) war statistisch nicht mehr signifikant ($p = 0,086$).

Zum Zeitpunkt T_{28W} und T_{40W} war der PIC bei den Interventionsgruppen langsam auf die Ausgangswerte zurückgefallen. Bei T_{28W} war der Unterschied zwischen Gruppe 1 und der Kontroll-

gruppe noch immer statistisch signifikant (0,48 (0,11 bis 0,86)) ($p=0,012$), nicht mehr jedoch bei T_{40w} (0,29 (-0,02 bis 0,60)) ($p=0,0062$).

Im Vergleich zur Gruppe 2 wurde bei Gruppe 1 zu den Zeitpunkten T_{16w} , T_{28w} und T_{40w} eine stärkere Besserung festgestellt, jedoch waren die Unterschiede zwischen 1 und 2 statistisch nicht signifikant.

Der Verlauf der einzelnen Variablen des PIC ist in Tabelle 3 zusammengefasst. Ein Trend zu einer Besserung bei beiden Interventionsgruppen nach der Kur- und Bewegungstherapie, mit einem allmählichen Absinken zum Zeitpunkt T_{40w} auf die Ausgangswerte wurde bei allen Variablen ausser bei der Morgensteifigkeit beobachtet. Maximale relative Verbesserungen (Ergebnisse von Gruppe 1 oder 2 minus der Kontrollgruppe) betragen bei der Nachbeobachtung – ausgenommen Morgensteifigkeit – 24% (Gruppe 1) und 19% (Gruppe 2) für BASFI, 24% (Gruppe 1) und 30% (Gruppe 2) für Schmerz sowie 33% (Gruppe 1) und 29% (Gruppe 2) für allgemeines Wohlbefinden. Zum Zeitpunkt T_{40w} wies Gruppe 1 noch immer eine relative Verbesserung von 12% für BASFI, 8% für Schmerz und 16% für allgemeines Wohlbefinden auf.

Sekundäre Messergebnisse

Die Resultate der sekundären Messparameter sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die meisten davon verbesserten sich nach der Kur- und Bewegungstherapie signifikant bei beiden Interventionsgruppen gegenüber der Kontrollgruppe; ein ähnlicher Trend wie bei den primären Messergebnissen wurde beobachtet. Im Durchschnitt betragen die erzielten maximalen relativen Verbesserungen 54% (Gruppe 1) und 35% (Gruppe 2) zum Zeitpunkt T_{4w} und 43% (Gruppe 1) und 16% (Gruppe 2) zum Zeitpunkt T_{16w} . Zum Zeitpunkt T_{40w} zeigte Gruppe 1 noch immer eine relative Verbesserung von mehr als 10% bei BASDAI, HAQ-S, Nachtschmerz und bis zu 29% bei dem ASQoL.

Diskussion

Die vorliegende randomisierte kontrollierte Studie belegt, dass eine dreiwöchige Kurbehandlung in Kombination mit Bewegungstherapie zusätzlich zur medikamentösen Standardbehandlung und wöchentlichen Gruppenbewegungstherapie langfristig signifikante Vorteile gegenüber der reinen Standardbehandlung mit Medikamenten und wöchentlicher Gruppenbewegungstherapie bei AS-Patienten bewirkt. In Gruppe 1 unterschied sich der PIC bis 28 Wochen nach dem Beginn der Intervention signifikant von der Kontrollgruppe und zeigte erst in der 40. Woche keinen signifikanten Unterschied mehr ($p=0,062$). Bei Gruppe 2 war gegenüber der Kontrollgruppe nach 16 Wochen kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar, was darauf hinweist, dass die günstigen Auswirkungen der in Arcen, Niederlande, angebotenen Kur- und Bewegungstherapie weniger lang anhielten. Bei den primären Zielgrößen wurde bei Gruppe 1 eine stärkere Besserung festgestellt als bei Gruppe 2, jedoch waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant. Weil diese Studie nicht genügend statistische

Power für solche Unterschiede aufweist, sind keine zuverlässige Aussagen zur Wirksamkeit beider Interventionen im Vergleich möglich. Die Ergebnisse der sekundären Messgrößen spiegeln jene der primären Zielgrößen wider, wobei bei Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 eine stärkerer Besserung und länger anhaltende Wirkung beobachtet wurde.

Wie sind die positiven Auswirkungen der Kur- und Bewegungstherapie zu erklären? Die vorliegende Studie diente primär dazu, die Effektivität der Kur- und Bewegungstherapie bei AS-Patienten zu ermitteln, und nicht dazu, einzelne Komponenten der Intervention zu untersuchen. Es ist wahrscheinlich, dass die günstigen Auswirkungen der Kur- und Bewegungstherapie aus einer Kombination von spezifischen und nicht-spezifischen Wirkungen resultieren.

Spezifische Wirkungen können auf die Intervention selbst zurückgeführt werden. Die Immersion des Körpers in warmes (Thermal-) Wasser induziert eine Vielzahl physiologischer Effekte wie zum Beispiel Muskelentspannung und verbesserte Gelenkmobilität (26, 27). Gruppenbewegungstherapie führt zur verbesserten Fitness und Mobilität von AS-Patienten (11). Die Einwirkung von Radon im Gasteiner Heilstollen bei Gruppe 1 kann auch zu den positiven Auswirkungen beigetragen haben. Radon ist ein Edelgas, das bei der Zersetzung von Radium entsteht, das natürlich in der Erdkruste vorhanden ist. Es gibt Berichte darüber, dass Radon das Immunsystem beeinflusst und die Krankheitsaktivität einiger Autoimmunkrankheiten verringert (28). Klinische Effekte von Radon umfassen die Schmerz- und Entzündungsverminderung (29). Die kumulative Dosis an Radon, der die Patienten ausgesetzt waren (0,536 Working Level Month; WLM), lag weit unter den Werten der österreichischen Strahlenschutzbestimmungen, die für Arbeitnehmer eine Radonexposition von maximal 4,1 WLM pro Jahr erlauben.

Viele andere nicht-spezifische Faktoren können zu den beobachteten Unterschieden beigetragen haben, wie z.B. eine Veränderung der Umgebung, die schöne Landschaft, der nicht vorhandene Konkurrenzdruck gegenüber den anderen Patienten und die fehlenden Arbeitsverpflichtungen (9, 30). Echte Placeboeffekte durch den Glauben an eine Besserung durch die Kurbehandlung und eine positive Einstellung können sicherlich auch zu den Unterschieden zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe beigetragen haben. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass diese nicht-spezifischen Wirkungen rasch verschwinden, sobald die spezifische Behandlung beendet ist. Die zum Zeitpunkt T_{16w} bei Gruppe 1 beobachtete weitere Besserung und die lang anhaltenden Effekte weisen unserer Meinung nach auf einen spezifischen Effekt der Intervention hin.

Mit Ausnahme einer Pilotstudie wurden keine weiteren Studien zur Kurbehandlung bei AS-Patienten in der englischsprachigen Literatur publiziert. Tishler u.a. beschrieben die Ergebnisse einer unkontrollierten Studie mit 14 AS-Patienten, die sich 2 Wochen im israelischen Kurort Tiberias aufhielten und für 3 Monate nachbeobachtet wurden (10). Signifikante Verbesserungen der Morgensteifigkeit und des Finger-Boden-Abstands sowie eine Verringerung der NSAID-Dosis waren bis zum Studienende nachweisbar. Schober-Index, Thoraxexkursion und Labortests änderten sich

nicht signifikant. Randomisierte kontrollierte Studien zu Kurbehandlungen bei verschiedenen anderen rheumatischen Erkrankungen beruhten allein auf subjektiven Angaben der Patienten selbst (2-8). Bei diesen Studien wurden die Auswirkungen der Bäder in Thermalwasser oder im Toten Meer - mit oder ohne Schlamm packungen - mit Nicht-Intervention oder Scheintherapien mit reinem Leitungswasser verglichen. In den meisten Studien wurden in der Interventionsgruppe signifikante Verbesserungen von Schmerz, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität bis zu 3-6 Monaten nach der Kurbehandlung berichtet. Diese Studien können jedoch schwer mit unserer Studie verglichen werden, da es sich um andere Patientenkollektive und unterschiedliche Begleitinterventionen neben den Bädern handelte.

Im Folgenden sollen methodische Probleme angesprochen werden. Erstens, der Verzicht auf den Blindversuch. Echte Doppelblindstudien sind bei Kurbehandlungen nicht durchführbar. Um Unterschiede bei den nicht-spezifischen Wirkungen zu vermeiden, hätte die Kontrollgruppe während der Interventionsperiode am Kurort und nicht zu Hause sein müssen. Da es im Vorhinein nicht klar war, ob die Kur- und Bewegungstherapie überhaupt einen günstigen Effekt auf AS-Patienten haben würde, entschlossen wir uns, die Patienten der Kontrollgruppe zu Hause bleiben zu lassen und die Effektivität der Kur- und Bewegungstherapie insgesamt zu evaluieren, statt in diesem Stadium herauszufinden, welche spezifische Komponente für eine bestimmte Wirkung verantwortlich ist.

Zweitens basieren die primären Zielgrößen allein auf den Angaben des Patienten statt auf den kontrollierten Beobachtungen eines Versuchsleiters. Die primären Zielparameter der vorliegenden Studie entsprechen jedoch den vorläufigen Empfehlungen für Therapiestudien bei AS (13). Darüber hinaus zeigte auch eine Studie von Hidding u.a. eine hohe Übereinstimmung zwischen den Angaben der AS-Patienten und den klinischen Beobachtungen (31). Daher sind wir der Meinung, dass die vorliegenden Ergebnisse die klinische Situation verlässlich darstellen.

Drittens wurde keine Korrektur für multiple Testung vorgenommen. Um die Möglichkeit zu verringern, dass signifikante Resultate zufällig entstehen, haben wir vor dem Beginn der Studie einen Gesamtveränderungsindex (PIC) als primäre Zielgröße definiert. Die Vorteile einer Darstellung der Messergebnisse in einem PIC sind, dass die Anzahl der benötigten Tests verringert wird und sich die Sensitivität für Veränderungen erhöht (25). Ein Nachteil der Verwendung eines PIC ist die Schwierigkeit der Interpretation, da es keinen Referenzrahmen gibt (24). Uns ist bewusst, dass einige der Signifikanzen bei den Sekundärmessergebnissen auf Zufall beruhen könnten. Es ist jedoch eindeutig, dass sich alle signifikanten Veränderungen in die gleiche Richtung bewegen und die maximalen Verbesserungen von bis zu 54% nicht nur statistisch signifikant, sondern unserer Meinung nach auch klinisch relevant sind.

Die allgemeine Umsetzung der Studienergebnisse wird durch die Verfügbarkeit von Kurorten und durch die Höhe der Kostenerstattung begrenzt. Kurbehandlungen werden üblicherweise als kostspielig angesehen und in der Regel lehnen die Krankenversicherungen eine Kostenübernahme ab. In den Niederlanden leisten einige wenige Versicherungen einen teilweisen Kostenersatz für

Kurbehandlungen bei einer beschränkten Anzahl von Krankheiten (meistens nur rheumatoide Arthritis und AS) mit einer Leistungsobergrenze. Genauso steht die Kurbehandlung in den USA, wo es keinen Kostenersatz gibt, nur wenigen Patienten zur Verfügung. Für eine fundiertere Beurteilung sind Kosten-Nutzen-Analysen notwendig.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine dreiwöchige kombinierte Kur- und Bewegungstherapie zusätzlich zu einer rein medikamentösen Behandlung und wöchentlichen Gruppenbewegungstherapie bei AS Patienten günstige Effekte zeigt. Diese günstigen Auswirkungen können bis zu mindestens 40 Wochen nach Beginn der Kur- und Bewegungstherapie anhalten.

Tabelle 1. Behandlungen der drei Studiengruppen während der 3 Interventionswochen

Gruppe 1 Kurtherapie Bad Hofgastein, Österreich	Gruppe 2 Kurtherapie Arcen, Niederlande	Kontrollgruppe zuhause
Vormittag	Vormittag	Einmal wöchentl. Gruppenphysiotherapie bestehend aus:
- 1h. Gruppengymnastik - ½h. Gehen - Haltungskorrektur liegend (14min. bis ½h.)	- 1h. Gruppengymnastik - ½h. Gehen - Haltungskorrektur liegend (14min. bis ½h.)	- 1h. Gruppengymnastik - 1h. Sport - 1h. Hydrotherapie
Nachmittag	Nachmittag	
Abwechselnd entweder: - 1h. Besuch des Gasteiner Heilstollens	Abwechselnd entweder: - 2 x 15min. Saunabesuch - ½h. Baden	
oder: - ½h. Hydrotherapie - ½h. Baden - 1h. Sport	oder: - ½h. Hydrotherapie - ½h. Baden - 1h. Sport	

Die Interventionsgruppen erhielten 3 Wochen lang 5 Tage pro Woche Kurbehandlungen, plus einen zusätzlichen Besuch des Heilstollens/der Sauna an einem Tag des Wochenendes.

Tabelle 2. Ausgangswertcharakteristika der Gruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Kontrollgruppe
	Bad Hofgastein	Arcen	zu Hause
Männlich/weiblich	25/15	28/12	34/6
Alter [†] [Jahre]	48 (10)	49 (9)	48 (10)
Dauer der Erkrankung [†] [Jahre]	11 (6)	12 (5)	10 (6)
Dauer der Beschwerden [†] [Jahre]	19 (10)	19 (9)	15 (8)
NSAIDs* [ja/nein]	34/6	33/7	36/4
Sulphasalazine [ja/nein]	6/34	3/37	5/35
Uveitis [jemals/nie]	11/29	17/23	20/20
Entzündliche Darmerkrankung [jemals/nie]	8/32	7/33	10/30
Psoriasis [jemals/nie]	4/36	5/35	4/36

[†]Mittelwert (SD). *NSAIDs = nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente. Dauer der Erkrankung gilt vom Zeitpunkt der Diagnose. Dauer der Beschwerden gilt vom Zeitpunkt des Beginns der Beschwerden.

Tabelle 3. Primäre Messergebnisse

<i>Messung</i>	<i>Ausgangs-</i> <i>wert</i>	<i>Veränderung zum Ausgangswert</i>			
	<i>T_{-2w}</i>	<i>T_{4w}</i>	<i>T_{16w}</i>	<i>T_{28w}</i>	<i>T_{40w}</i>
BASFI (0-10)					
Gruppe 1	4.9 (1.8)	1.2 (1.4)**	0.9 (1.5)**	0.7 (1.5)*#	0.5 (1.3)
Gruppe 2	4.3 (2.0)	0.8 (1.2)**	0.5 (1.1)	0.1 (1.2)	0.0 (1.1)
Kontroll- gruppe	4.2 (2.1)	0.0 (1.1)	0.0 (1.6)	-0.1 (1.7)	-0.1 (1.3)
Schmerz (0-10)					
Gruppe 1	4.6 (2.5)	0.6 (2.4)	1.4 (2.7)	1.0 (2.9)	0.2 (2.5)
Gruppe 2	4.6 (2.5)	1.4 (2.5)*	1.1 (2.7)	-0.2 (3.0)	-0.3 (2.8)
Kontroll- gruppe	4.8 (2.8)	0.0 (2.3)	0.3 (2.7)	0.0 (2.7)	-0.2 (2.1)
Allgem. Wohlbefinden (0-10)					
Gruppe 1	5.1 (2.0)	1.2 (2.8)	2.2 (2.4)**	1.5 (2.6)	1.1 (2.6)
Gruppe 2	5.4 (2.3)	1.9 (2.5)**	1.4 (3.0)	1.0 (2.8)	0.3 (2.5)
Kontroll- gruppe	4.9 (2.5)	0.3 (2.9)	0.5 (3.0)	0.4 (2.7)	0.3 (2.8)
Morgensteifigkeit (min.)[‡]					
Gruppe 1	30 (10 ; 60)	3 (0 ; 19)	3 (0 ; 15)	0 (-5 ; 15)	0 (-4 ; 14)
Gruppe 2	30 (15 ; 60)	0 (-2 ; 14)	0 (-5 ; 14)	0 (-9 ; 14)	0 (-10 ; 15)
Kontroll- gruppe	30 (10 ; 60)	4 (0 ; 10)	3 (-6 ; 15)	0 (-15 ; 10)	0 (-13 ; 14)

Die Daten sind als Veränderung zum Ausgangswert als Mittelwert und Standardabweichung (SD) angeführt. [‡]Nicht-normalverteilte Daten sind als Medianwert (interquartiler Bereich) und Median-Veränderung (interquartiler Bereich) dargestellt.

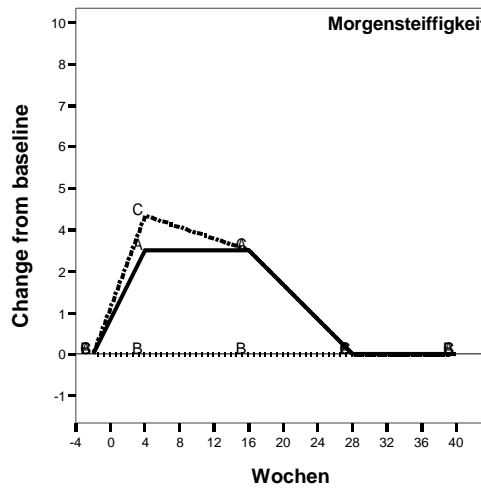
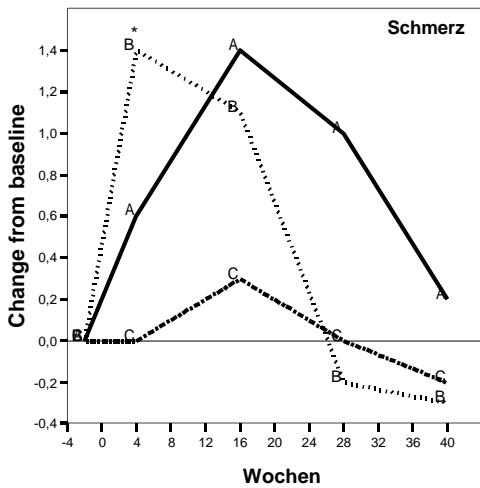
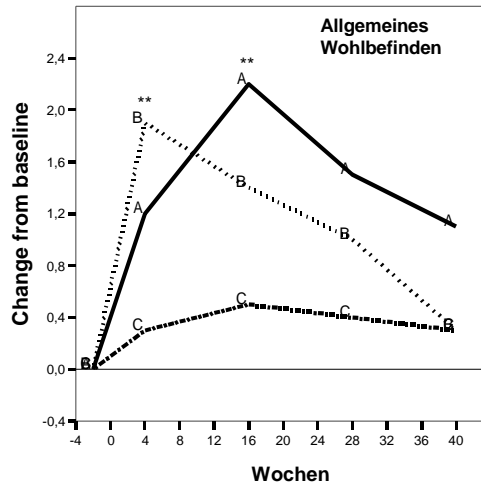
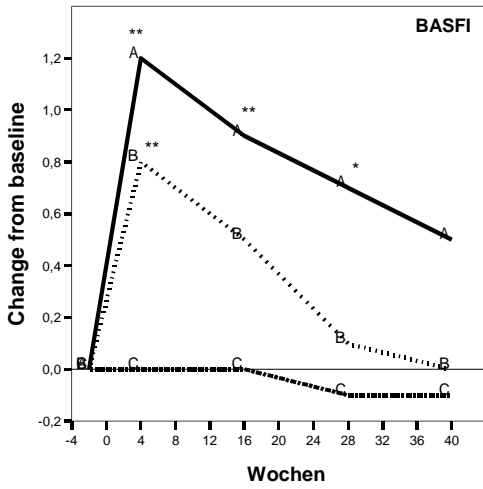
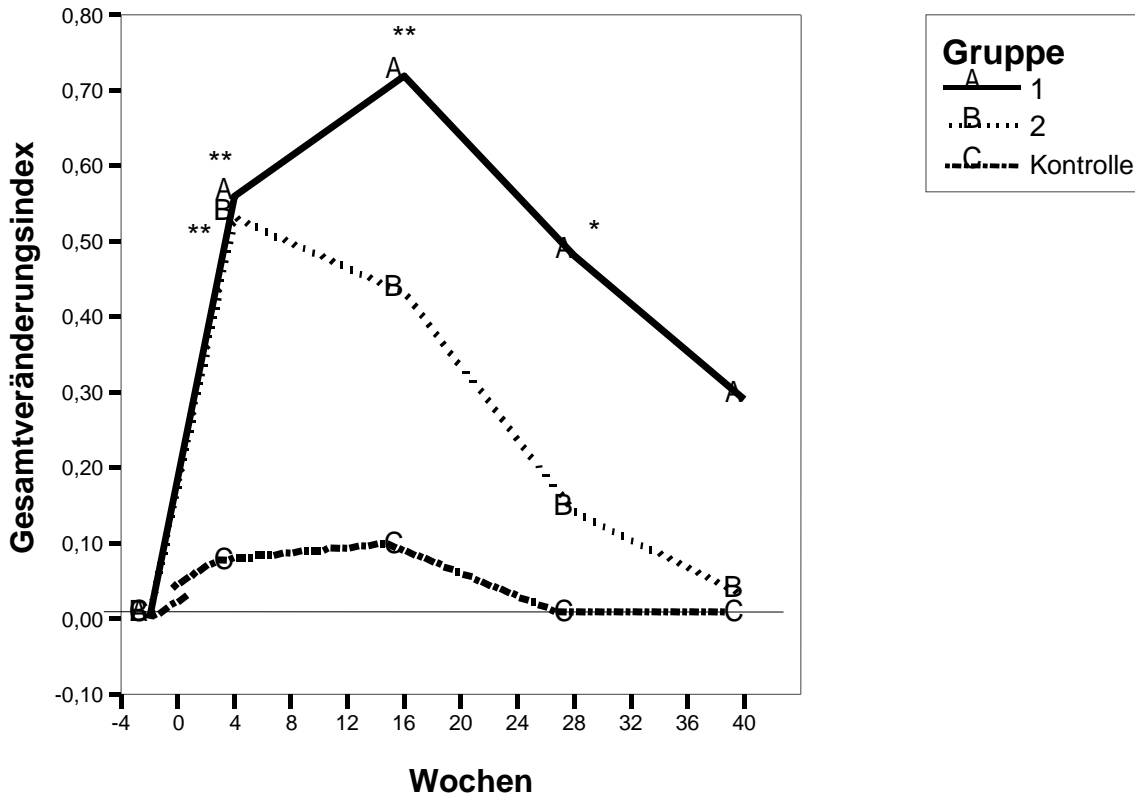
Positive Veränderungen implizieren eine Besserung. *p < 0.05, **p < 0.01 zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe; #p < 0.05 zwischen Gruppe 1 und 2

Table 4. Sekundäre Zielgrößen

<i>Messung</i>	<i>Ausgangswert</i>	<i>Veränderung zum Ausgangswert</i>			
	<i>T_{-2w}</i>	<i>T_{4w}</i>	<i>T_{16w}</i>	<i>T_{28w}</i>	<i>T_{40w}</i>
BASDAI (0-10)					
Gruppe 1	4.7 (1.8)	1.0 (1.9)	1.9 (1.9)**	1.5 (1.6)*#	1.0 (1.6)
Gruppe 2	5.1 (2.0)	1.2 (1.7)*	1.3 (1.9)	0.7 (1.8)	0.7 (1.5)
Kontrollgruppe	4.5 (2.0)	0.3 (1.7)	0.6 (2.1)	0.8 (1.7)	0.4 (1.5)
HAQ-S (0-3)					
Gruppe 1	0.92 (0.45)	0.18 (0.35)**	0.19 (0.31)**	0.15 (0.36)*	0.11 (0.38)
Gruppe 2	0.87 (0.52)	0.20 (0.34)**	0.13 (0.36)*	0.06 (0.42)	0.06 (0.33)
Kontrollgruppe	0.85 (0.50)	-0.05 (0.22)	-0.01 (0.24)	-0.06 (0.39)	-0.01 (0.30)
Nachtschmerz (0-10) †					
Gruppe 1	2.9 (1.2 ; 6.7)	1.2 (0.1 ; 2.3)*	1.3 (0.1 ; 2.8)*	0.4 (-1.0 ; 3.1)	0.1 (-1.8 ; 1.9)
Gruppe 2	3.7 (1.4 ; 7.0)	0.8 (0.0 ; 2.2)*	0.7 (-0.3 ; 2.2)	-0.1 (-1.9 ; 1.2)	-0.2 (-1.5 ; 0.7)
Kontrollgruppe	3.9 (1.9 ; 6.7)	-0.5 (-1.5 ; 2.1)	0.1 (-1.8 ; 1.8)	-0.3 (-1.8 ; 2.4)	-0.3 (-2.3 ; 0.7)
ASQoL (0-18) †					
Gruppe 1	7.0 (5.0 ; 10.8)	2.0 (0.3 ; 4.8)**	3.0 (0.0 ; 4.0)**	2.5 (0.25 ; 4.0)**	2.0 (-0.8 ; 3.8)*
Gruppe 2	9.0 (4.0 ; 12.0)	1.3 (-1.0 ; 3.8)	1.0 (0.0 ; 3.8)*	1.0 (-0.8 ; 3.0)	1.0 (-2.0 ; 2.0)
Kontrollgruppe	8.0 (3.0 ; 11.8)	1.0 (-1.0 ; 2.0)	0.0 (-1.1 ; 1.8)	0.0 (-1.0 ; 2.1)	0.0 (-1.0 ; 1.8)
NSAIDs (mg) †					
Gruppe 1	100 (48 ; 150)	0 (0 ; 72)**	16 (0 ; 63)*	21 (0 ; 75)**	0 (0 ; 36)
Gouppe 2	75 (23 ; 150)	0 (0 ; 72)**	8 (0 ; 75)	0 (-19 ; 75)	0 (-11 ; 75)
Kontrollgruppe	150 (53 ; 150)	0 (0 ; 8)	0 (0 ; 47)	0 (0 ; 23)	0 (0 ; 48)

Die Daten sind als Veränderung zum Ausgangswert als Mittelwert und Standardabweichung (SD) dargestellt. †Nicht-normalverteilte Daten werden als Median (interquartiler Bereich) und Median-Veränderung (interquartiler Bereich) dargestellt.

Positive Veränderungen implizieren eine Besserung. *p < 0.05, **p < 0.01 zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe; #p < 0.05 zwischen Gruppe 1 und 2



Flussdiagramm der Teilnehmer

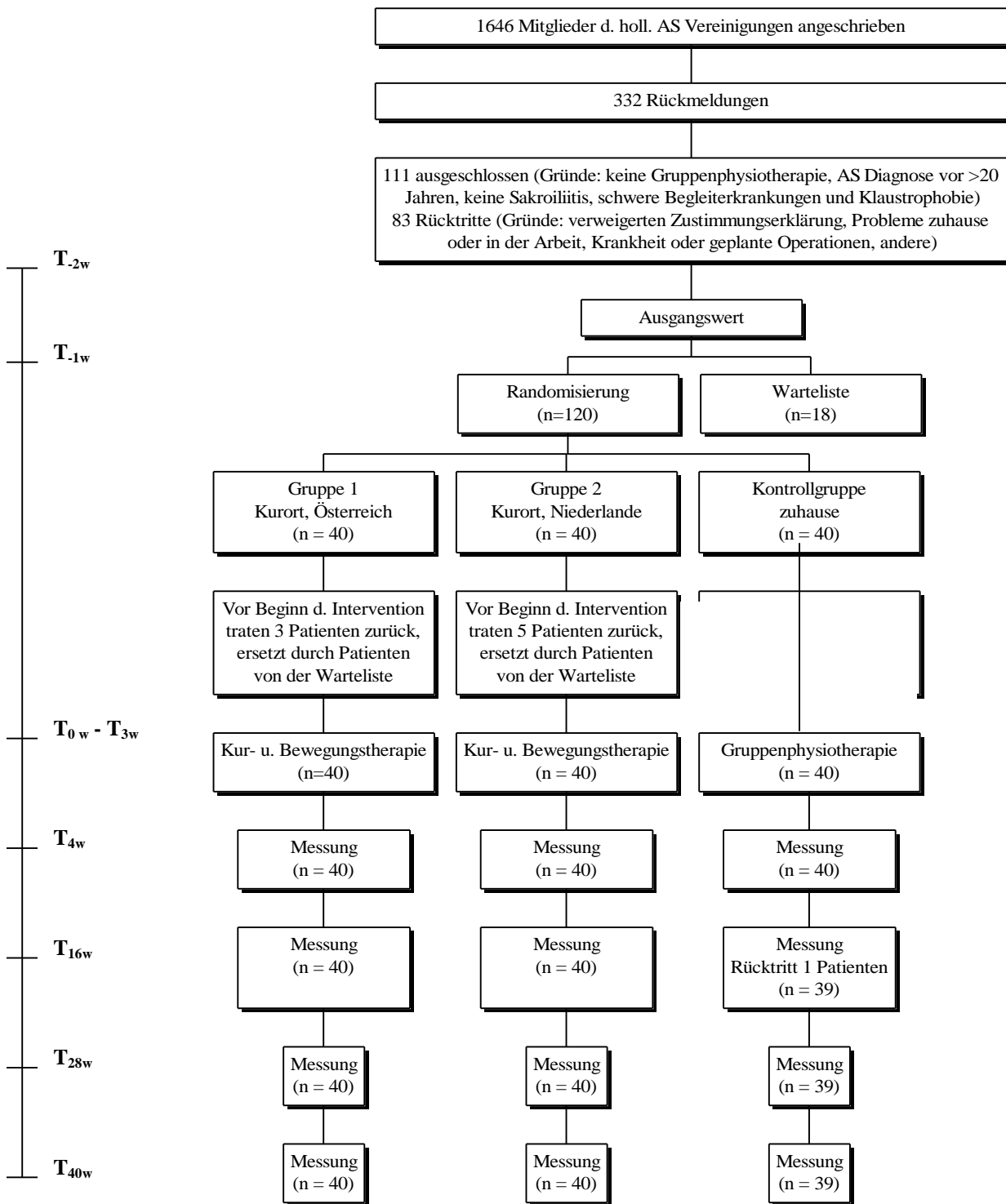


Abb. 1. Flussdiagramm der Teilnehmer

Abb. 2. Gesamtveränderungsindex (PIC) und Einzelvariablen des PIC

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$