

**Prospektive randomisierte klinische Studie  
zur vergleichenden Evaluation des Effekts  
einer Kombination aus Biologischer Zellregulations-Therapie  
und konventioneller Physiotherapie  
gegenüber konventioneller Physiotherapie  
bei Patienten nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese**

*– Biometrischer Ergebnisbericht (konfirmatorische Analyse) –*

<b>Leiter der Klinischen Prüfung:</b>	<b>PD Dr. med. W. Schleicher, Kreischa</b> (Bavaria Klinik, Kreischa)
<b>Studienkoordination / Regulatory Affairs:</b>	<b>Dipl.-Phys. G. Rockstroh, Kreischa</b> (Bavaria Klinik, Kreischa)
<b>Studienassistentz / Rohdatendokumentation:</b>	<b>D. Hawer, Dresden</b> (Bavaria Klinik, Kreischa)
<b>Monitoring / Query Handling:</b>	<b>Dr. G. Rockstroh, Kreischa</b> (Bavaria Klinik, Kreischa)
<b>DataManagement / Query Processing:</b>	<b>H. Voigt, Dresden</b> (Bereich Klinische Epidemiologie der Orthopäd. Universitätsklinik, Dresden)
<b>Biometrische Planung und Auswertung:</b>	<b>Prof. Dr. F. Krummenauer, Witten</b> (Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Witten)
<b>Biometrische Berichterstellung:</b>	<b>Prof. Dr. F. Krummenauer, Witten</b> (Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Witten)
<b>Sponsor:</b>	<b>Prof. B. Walitschek, Staufenberg</b> (Firma Walitschek Medizintechnik)

## **Material und Methoden**

### ***Studiendesign***

Implementiert wurde eine randomisierte, Patienten-seitig maskierte klinische Prüfung einer Kombination der Biologischen Zellregulations-Therapie mit konventioneller postoperativer Physiotherapie gegenüber der entsprechenden alleinigen Physiotherapie bei Gonarthrose-Patienten im dreimonatigen Zeitfenster nach Anschlussheilbehandlung (AHB) zur Knie-Totalendoprothetik. Das Studienprotokoll sah die Rekrutierung von mindestens 39 Patienten pro Studienarm vor; das Vorgehen wurde von der zuständigen lokalen Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden gegenüber dem Leiter der Klinischen Prüfung mit Datum vom 12.09.2007 verbindlich gegenüber dem durchführenden Studienzentrum an der Bavaria-Klinik Kreischa positiv votiert.

Die Studienteilnehmer wurden entlang einer nur dem von der Patientenbetreuung unabhängigen Studienkoordinator vor Ort zugänglichen Randomisationsliste (Randomisation via Permutation) auf zwei Therapiearme zugeteilt, einer „aktiven“ Biologischen Zellregulations-Therapie (Details zur Anwendung siehe im Studienprotokoll) sowie einer Scheinbehandlung mit einem baugleichen Gerät ohne Stromaktivierung. Beide Therapien, im Folgenden als „BZR-Therapie“ sowie im Falle einer Behandlung mit dem inaktiven Gerät als „Kontroll-Therapie“ bezeichnet, wurden innerhalb des circa zweiwöchigen Zeitfensters eines stationären Aufenthalts zur AHB nach Knie-Totalendoprothetik vorgenommen. In diesem Zeitraum wurde beiden Patientenstichproben die gleiche postoperative physiotherapeutische Standardversorgung zuteil, sodass ein Vergleich der kombinierten Therapie aus Biologischer Zellregulation und Physiotherapie gegenüber der alleinigen Physiotherapie resultierte. Durch den Einsatz zweier baugleicher Geräte, welche unabhängig von der Aktivierung der Stromleitung identische Signale bei Anwendung durch einen Studienassistenten zeigten, wurden weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte und Physiotherapeuten im Studienzeitraum über die faktische Therapiewahl eines Patienten informiert. Die Studie konnte somit Patienten-seitig maskiert implementiert werden. Gleichzeitig sollte durch den neutralen Studienkoordinator die Geräteauswahl („aktiv“ / „inaktiv“) auch für den die Geräte zur Behandlung anwendenden Studienassistenten maskiert und somit eine gänzliche Behandler-seitige Maskierung der Studientherapie angestrebt werden.

Alle Studienpatienten wurden entlang eines dreimonatigen Zeitfensters nach Beginn der AHB durch das Studienpersonal begleitet, wobei in erster Linie Fragebogen-Interviews zum Patienten-seitigen Nutzen der Gesamtversorgung vorgenommen wurden: Zeitnah vor der stationären Aufnahme zur AHB, sechs Tage danach, bei stationärer Entlassung sowie drei Monate nach Aufnahme wurden alle Studienteilnehmer gebeten, Fragebögen zum funktionellen Ergebnis der Versorgung auszufüllen. Diese schriftlichen Interviews erfolgten in vertraulichem Umfeld alleinig durch die Patienten, aber grundsätzlich im Beisein des Studienassistenten, um bei Verständnisfragen bzw. bei Problemen mit einzelnen Fragen erklärende Hilfestellungen geben zu können. Durch die Patienten-seitige Maskierung der Studientherapie kann für diese alleinig Patienten-bezogenen Informationen von einer unverzerrten Information ausgegangen werden.

### ***Erhebungsinstrumente***

Konkret wurde den Studienteilnehmern zu jedem der genannten Umersuchungs-Zeitpunkte ein Fragebogen zur Messung des WOMAC-Arthrose-Index vorgelegt, um den funktionellen Nutzen der Gesamtversorgung abzubilden. Ebenso wurde jeweils mittels einer Visuellen Analogskala (VAS) das aktuelle, auf die Knie-Erkrankung bezogene Schmerzbefinden erhoben. Desweiteren wurde jeweils vor und drei Monate nach Beginn der AHB der Fragebogen OSWESTRY zur Bewegungsapparat-bezogenen Alltagsfunktion vorgelegt.

Der Fragebogen OSWESTRY misst entlang zehn vorformulierter Angaben zu Tätigkeiten des Alltags die auf den Bewegungsapparat bezogene Krankheits-spezifische funktionelle Befindlichkeit eines Patienten. Beleuchtet werden Tätigkeiten, bei denen Beanspruchungen des unteren und oberen Bewegungsapparates simultan zum Tragen kommen, hierunter neben der (sozialen) Mobilität und der Eigenständigkeit im Alltag z.B. bei der Körperpflege insbesondere das Ertragen von Dauer-Belastungen wie längerem Sitzen und Stehen. Die Einzelangaben werden jeweils in einer sechsstufigen Skala erhoben. Aus den maximal zehn Einzelangaben eines Patienten wird ein normierter Summenscore mit Wertebereich 0 – 100% [100% = bestmögliche Bewertung aller erfragten Aspekte] gebildet, der seine Befindlichkeit zum Zeitpunkt des Interviews abbildet. Bei diesem Score ist es möglich, dass ein Patient Angaben zu einzelnen Fragen verweigert – speziell bei einer im Fragebogen enthaltenen Frage zur Sexualität ist es sinnvoll, eine solche Option vorzuhalten – ohne Verlust der Validität des Gesamt-Instrument; in solchen Fällen wird der Summenscore nur bezogen auf alle verfügbaren Angaben gebildet. In jedem Fall resultiert ein OSWESTRY-basierter Nutzenwert zu jedem Befragungszeitpunkt mit Wertebereich 0 – 100%.

Der Fragebogen WOMAC erhebt entlang 24 vorformulierter Angaben zu Tätigkeiten des Alltags die auf den Bewegungsapparat bezogene Arthrose-spezifische funktionelle Befindlichkeit eines Patienten. Beleuchtet werden Tätigkeiten, bei denen Beanspruchungen vor allem des unteren Bewegungsapparates zum Tragen kommen, hierunter neben der (sozialen) Mobilität und der Eigenständigkeit im Alltag z.B. bei der Körperpflege insbesondere das Absolvieren von iterierenden Gelenk-Belastungen wie Treppensteigen oder längerem Laufen auf ebenem Boden. Die 24 Einzelangaben zum WOMAC Arthrose-Index werden jeweils in einer fünfstufigen Skala erhoben. Aus den Einzelangaben eines Patienten wird ein normierter Summenscore mit Wertebereich 0 – 100% [100% = bestmögliche Bewertung aller erfragten Aspekte] gebildet, der seine Befindlichkeit zum Zeitpunkt des Interviews abbildet. Bei diesem Score ist es jedoch nicht möglich, dass ein Patient Angaben zu einzelnen Fragen verweigert; in solchen Fällen wird die mediane Angabe der anderen in der gleichen Stichprobe befragten Patienten zu dem betreffenden Item imputiert. In jedem Fall resultiert ein WOMAC-basierter Nutzenwert zu jedem Befragungszeitpunkt mit Wertebereich 0 – 100%.

### ***Primärer klinischer Endpunkt und konfirmatorische Analyse***

Als primärer klinischer Endpunkt der Untersuchung wurde die dreimonatige Änderung des OSWESTRY-basierten Nutzenwerts [%] gegenüber dem Status bei Aufnahme zur AHB festgelegt. Als klinisch relevante Mindeständerung durch die Gesamtversorgung beschreibt

das Studienprotokoll einen Anstieg des Nutzenwerts um 10%, als erwartete Änderung unter der kombinierten Therapie einen medianen Anstieg um 25% gegenüber vor dem Eingriff. Insbesondere wird somit ein Unterschied von 25% versus 10% als klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Therapie-Alternativen BZR-kombinierter versus alleiniger Physiotherapie nach Knie-Totalendoprothetik festgelegt.

Auch wenn bei der dem primären klinischen Endpunkt zugrunde liegenden intraindividuellen Differenz von näherungsweise normalverteilten Daten ausgegangen werden kann, wurde im Studienprotokoll die konfirmatorische Analyse der Untersuchung auf nonparametrischen Methoden basiert, welche im Fall normalverteilter Daten nur einem geringen Effizienzverlust gegenüber ihren parametrischen Analoga unterliegen, im Falle von Abweichungen von der Normalverteilung jedoch robustere Schätzungen liefern. Die nach der vorgenommenen Therapie stratifizierte Deskription des primären Endpunktes erfolgte somit entsprechend dem Studienprotokoll mittels Medianen und Quartilen (graphisch mittels nonparametrischer Boxplots), der Signifikanzvergleich der beiden Studienarme entlang des primären klinischen Endpunktes mittels eines zweiseitigen Wilcoxon-Tests zum Signifikanzniveau 5%. Die Ergebnisse des Tests wurden in einem p-Wert zusammengefasst. Die konfirmatorische Analyse dieser Studie prüft somit zum Niveau 5% die Frage

*„Unterscheiden sich alleinig physiotherapeutisch behandelte Patienten nach AHB zur Knie-Totalendoprothetik in der Verteilung der dreimonatigen Änderung des OSWESTRY-Nutzenwerts gegenüber vor AHB von kombiniert mit der Biologischen Zellregulations-Therapie physiotherapeutisch behandelten Patienten?“*

### **Zentrale sekundäre Endpunkte und explorative Auswertungen**

Das Studienprotokoll benennt den WOMAC-Arthrose-Index als einen zentralen sekundären Endpunkt, der vor AHB sowie eine Woche und drei Monate danach sowie beim zwischen den Patienten zeitlich graduell variierenden Zeitpunkt der stationären Entlassung erhoben wurde. Ähnlich zum primären Endpunkt wurde auch für den WOMAC-Index der zeitliche Verlauf durch Differenzbildung zum Wert bei Aufnahme zur AHB beschrieben und mittels nonparametrischer Methoden analysiert. Das Gleiche trifft zu für die mittels Visueller Analogskala zu diesen Untersuchungszeitpunkten erhaltenen Messreihen, wobei die diskret erhobenen Angaben der Skala [Wertebereich 0 – 10 Punkte, 10 P = maximal mögliches Schmerzempfinden] wie Realisierungen eines stetigen Merkmals behandelt wurden.

Signifikanzvergleiche der Stichproben entlang stetiger oder stetig angenommener Merkmale wurden mittels zweiseitiger Wilcoxon-Tests vorgenommen, Vergleiche entlang binärer oder kategorialer Endpunkte mittels zweiseitiger Fisher-Tests. Signifikanzvergleiche zwischen verbundenen Messreihen aus einem stetigen Merkmal wurden mittels Vorzeichentests, zwischen verbundenen Messreihen aus einem kategorialen Merkmal mittels McNemar-Tests analysiert. Ergebnisse dieser Tests wurden jeweils in einem p-Wert zusammengefasst, wobei  $p \leq 0.05$  für solche Analysen einen lokal statistisch signifikanten Unterschied indiziert.

Um Unterschiede zwischen den beiden Stichproben entlang der primären oder sekundären Endpunkte für den Einfluss möglicher Cofaktoren und Confounder bereinigen zu können, wurden logistische Regressionen durchgeführt. Für den primären Endpunkt wurde in diesen Analysen der binärisierte Endpunkt „Anstieg des dreimonatigen OSWESTRY-basierten Nutzenwerts gegenüber Aufnahme zur AHB um mindestens 25% [ja / nein]?“ betrachtet entsprechend der Definition klinisch relevanter Effekte in diesem Endpunkt (siehe oben). Die logistischen Regressionsmodelle wurden mittels forward-Selektionen erstellt, die Ergebnisse der Modellierung wurden in unadjustierten p-Werten aus Likelihood Ratio-Tests (LR-Tests) zusammengefasst.

Sämtliche statistischen Analysen wurden mittels SPSS® (Version 15.0) für Windows® erstellt auf Basis des vom Sponsor bereit gestellten finalen Datensatzes; die Analyse erfolgte durchgängig nach dem „intent to treat“-Prinzip.

### ***Patientengut***

Es konnten summarisch 78 Patienten der konfirmatorischen Analyse zugeführt werden, davon wurden 37 Patienten (medianes Alter 60 Jahre, 41% Patientinnen) mit der BZR-Therapie und 41 Patienten mit der Kontroll-Therapie (medianes Alter 57 Jahre, 59% Patientinnen) behandelt. Die Stichproben unterschieden sich weder statistisch signifikant in der Altersverteilung (Wilcoxon  $p=0.685$ ), noch im Anteil weiblicher Patienten (Fisher  $p=0.173$ ). Für sämtliche dieser 78 Patienten konnte der primäre klinische Endpunkt zweifelsfrei bestimmt und interpretiert werden.

Zwischen den beiden Stichproben zeigten sich keine anthropometrischen Unterschiede, aber in einigen Aspekten graduelle soziodemographische Abweichungen: Die der BZR-Therapie unterzogenen Patienten zeigten einen medianen Body Mass Index von 29.4 kg/qm (Interquartilsbreite 27.8 – 33.0 kg/qm) gegenüber 30.1 kg/qm (27.4 – 34.7 kg/qm) unter den Kontroll-Patienten (Wilcoxon  $p=0.753$ ) bei zugrunde liegenden medianen Körpergrößen von 1.72 m versus 1.68 m (Wilcoxon  $p=0.078$ ) und medianen Körpergewichten von 91 kg versus 88 kg (Wilcoxon  $p=0.715$ ). Von den BZR-Patienten gaben 5% an alleine zu leben, von den Kontroll-Patienten 15% (Fisher  $p=0.268$ ); eine allgemeine Hochschulreife bzw. einen Hochschulabschluss berichteten 24% versus 10% (Fisher  $p=0.369$ ). Eine mindestens halbtägige Erwerbstätigkeit im Zeitraum vor der Operation gaben 54% versus 39% der Befragten an (Fisher  $p=0.598$ ), welche von 8% versus 5% als „selbständig“ deklariert wurde.

## Ergebnisse

### *Primärer klinischer Endpunkt*

Die BZR-Patienten zeigten einen medianen Anstieg des OSWESTRY-basierten Nutzenwerts um 31% (22 – 38%) von im Median 53% vor auf 91% drei Monate nach Aufnahme zur AHB, die Kontroll-Patienten einen Anstieg um 18% (3 – 31%) von im Median 56% auf 78%; die Stichproben unterschieden sich statistisch signifikant im dreimonatigen Anstieg (Wilcoxon  $p < 0.001$ ), nicht jedoch im präoperativ angegebenen Nutzenwert (Wilcoxon  $p = 0.841$ ). Tabelle 1 gibt die entsprechenden Lagemaße zur prä- und poststationären Verteilung des primären klinischen Endpunkts wider, Abbildung 1 stellt die Verteilung der intraindividuellen Änderungen in Form nonparametrischer Boxplots gegenüber.

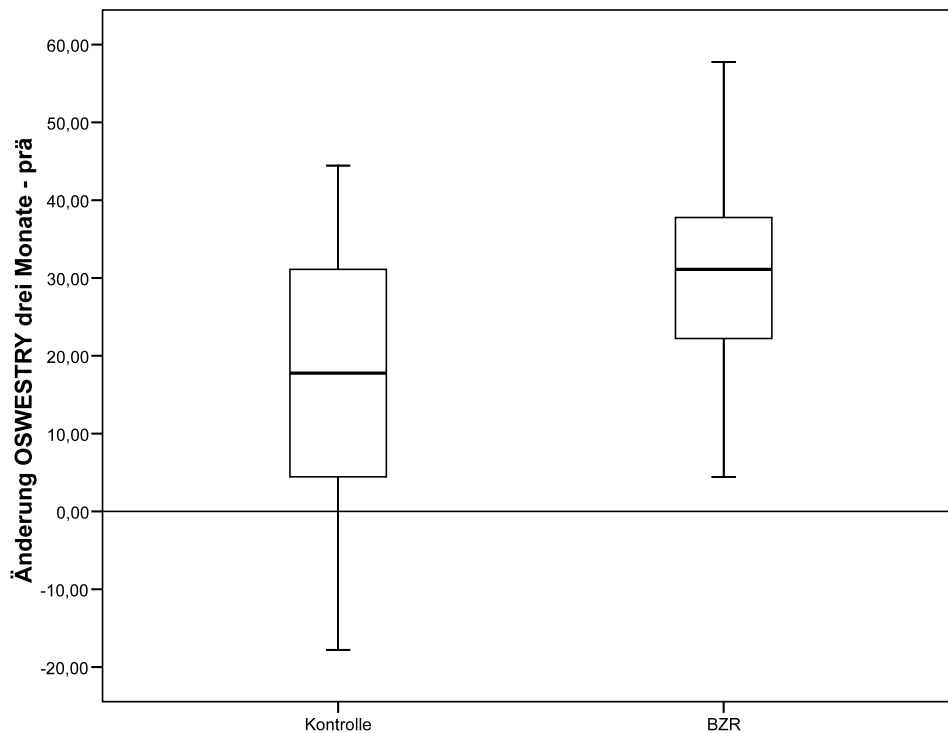
*Tabelle 1: Mediane und Quartile des OSWESTRY-basierten Nutzenwerts [% , 100% = bestmögliche Bewertung in allen Einzelangaben] vor und drei Monate nach Anschlussheilbehandlung (AHB) zur Knie-Totalendoprothetik sowie Mediane und Quartile für die intraindividuelle Änderung des Nutzenwerts für Patienten mit alleiniger Physiotherapie („Kontrolle“) und Patienten mit kombinierter Biologischer Zellregulations- und Physiotherapie („BZR“); p-Werte aus Wilcoxon-Tests zwischen den Stichproben*

	<b>BZR (n=37)</b>	<b>Kontrolle (n=41)</b>	<b>p(Wilcoxon)</b>
<i>vor AHB</i>	<b>53%</b> (47 – 61%)	<b>56%</b> (46 – 60%)	p=0.841
<i>drei Monate nach AHB</i>	<b>91%</b> (81 – 91%)	<b>78%</b> (57 – 87%)	p<0.001
<i>Änderung post – prä</i>	<b>31%</b> (22 – 38%)	<b>18%</b> (3 – 31%)	p<0.001

Abbildung 1 demonstriert, dass sämtliche der kombinierten Behandlung unterzogenen Patienten einen positiven Anstieg des OSWESTRY-Scores berichteten. Einen dreimonatigen Anstieg des OSWESTRY-basierten Nutzenwerts um mindestens 25% zeigten nach kombinierter Physiotherapie und BZR-Therapie 73% der Patienten, nach alleiniger Physiotherapie 37% (Fisher  $p = 0.002$ ); Anstiege um mindestens 10% nach drei Monaten wurden von 97% versus 66% der Patienten berichtet (Fisher  $p < 0.001$ ).

Dem oben beschriebenen OSWESTRY-basierten Nutzenwert liegt ein Summenscore aus insgesamt zehn Einzelangaben zugrunde. Tabelle 2 fasst die prä- und dreimonatig poststationären Antwortverteilungen zu diesen Angaben für die beiden Stichproben zusammen; hierbei wurden die beiden am stärksten positiven Antwortkategorien der Angaben im OSWESTRY aggregiert und den vier verbleibenden neutralen bzw. negativen Antwortkategorien gegenüber gestellt. Für das achte Item des OSWESTRY, welches sich auf Einschränkungen im Sexualleben bezieht, wurde von vielen der zumeist älteren Patienten erbeten, die Frage nicht beantworten zu müssen. Durch die Struktur des OSWESTRY-Fragebogens waren diese systematischen Fehlwerte zulässig; in Tabelle 2 ist in diesem Sinne auch keine Antwortverteilung zu diesem Item enthalten.

**Abbildung 1:** Verteilung der dreimonatigen intraindividuellen Änderung des OSWESTRY-basierten Nutzenwerts [%] nach Anschlussheilbehandlung (AHB) zur Knie-Totalendoprothetik sowie Mediane und Quartile für Patienten mit alleiniger Physiotherapie („Kontrolle“) und Patienten mit kombinierter Biologischer Zellregulations- und Physiotherapie („BZR“)



Für die neun verbleibenden Einzelangaben des OSWESTRY-Fragebogens zeigte sich ein konsistentes Bild: Bei AHB-Aufnahme lagen keine lokal signifikanten Unterschiede in den Antwortverteilungen der beiden Stichproben vor; für die Häufigkeiten positiver Bewertungen zu den einzelnen Items wurden Unterschiede zwischen 2% und maximal 11% beobachtet, wobei in der BZR-Stichprobe bei drei Items häufiger positive Bewertungen berichtet wurden als in der Kontroll-Stichprobe, bei sechs Items entsprechend umgekehrt. Drei Monate nach AHB wurde für sieben der neun Einzelangaben ein lokal signifikanter Unterschied in der Häufigkeit positiver Bewertungen zwischen den Stichproben beobachtet, wobei für alle neun Items höhere Häufigkeiten positiver Bewertungen aus der BZR-Stichprobe berichtet wurden.

Summarisch spiegeln die in Tabelle 2 zusammen gestellten Einzelangaben des OSWESTRY den bereits im Summenscore erkannten Stichproben-Unterschied zugunsten der BZR-Stichprobe konsistent wider. Auffällig ist jedoch die postoperative Antwortverteilung zum Item 3 „Gewichte heben“, wozu drei Monate nach stationärer Aufnahme in jeder Stichprobe nur eine positive Bewertung erfolgte. Da jedoch die Formulierung des Items identisch zur entsprechenden präoperativen Frage vorlag, kann diese Abweichung von der sonst durchgängig angestiegenen Häufigkeit positiver Bewertungen nicht interpretiert werden.

**Tabelle 2:** Häufigkeit positiver Bewertungen zu den Einzelangaben des OSWESTRY-Fragebogens [als „positive Bewertung“ wurden die beiden am stärksten positiv gerichteten unter den sechs vorgegebenen Antwortkategorien eines Items aggregiert] vor und drei Monate nach Anschlussheilbehandlung (AHB) zur Knie-Totalendoprothetik für Patienten mit alleiniger Physiotherapie („Kontrolle“) und Patienten mit kombinierter Biologischer Zellregulations- und Physiotherapie („BZR“); p-Werte aus Fisher-Tests zwischen den Stichproben; die letzte Spalte gibt die relativen Häufigkeiten von Patienten in BZR- bzw. Kontroll-Stichprobe an mit „negativer“ Bewertung eines Items vor AHB und „positiver“ Bewertung drei Monate danach (intraindividuelle Änderungshäufigkeit  $\Delta$ )

	vor AHB			nach AHB			$\Delta$
	BZR	Kontrolle	p(Fisher)	BZR	Kontrolle	p(Fisher)	
<b>Item 1</b>	16 %	20 %	0.774	87 %	59 %	0.011	70%, 42%
<b>Item 2</b>	62 %	73 %	0.338	100 %	90 %	0.117	38%, 17%
<b>Item 3</b>	27 %	32 %	0.804	3 %	2 %	1.000	3%, 2%
<b>Item 4</b>	0 %	2 %	1.000	95 %	63 %	0.001	95%, 61%
<b>Item 5</b>	22 %	24 %	0.795	92 %	68 %	0.012	70%, 46%
<b>Item 6</b>	3 %	12 %	0.204	65 %	32 %	0.006	97%, 88%
<b>Item 7</b>	57 %	49 %	0.505	95 %	73 %	0.014	34%, 29%
<b>Item 9</b>	24 %	34 %	0.457	87 %	56 %	0.006	65%, 29%
<b>Item 10</b>	65 %	54 %	0.362	95 %	71 %	0.007	35%, 29%

Item 1: „Schmerzintensität“

Item 2: „Körperpflege“

Item 3: „Gewichte heben“

Item 4: „Gehstrecke / Gehhilfen“

Item 5: „längeres Sitzen“

Item 6: „längeres Stehen“

Item 7: „Schlafen“

Item 8: „Sexualität“ (keine Angaben)

Item 9: „soziale Aktivität“

Item 10: „Mobilität“

Abschließend kann die auf den Angaben des OSWESTRY-Fragebogens basierende konfirmatorische Fragestellung dieser Studie wie folgt beantwortet werden:

*„Alleinig physiotherapeutisch behandelte Patienten nach Anschlussheilbehandlung zur Knie-Totalendoprothetik unterschieden sich in der Verteilung der dreimonatigen Änderung des OSWESTRY-Nutzenwerts gegenüber vor AHB statistisch signifikant zum Niveau 5% von kombiniert mit der Biologischen Zellregulations-Therapie physiotherapeutisch behandelten Patienten (Wilcoxon  $p < 0.001$ ); konkret zeigten die kombiniert behandelten Patienten einen medianen dreimonatigen Anstieg des Nutzenwerts um 31% gegenüber 18% unter den alleinig physiotherapeutisch behandelten Patienten.“*



### **Sekundärer klinischer Endpunkt: WOMAC**

Die BZR-Patienten zeigten einen medianen Anstieg des WOMAC-Index um 35% (28 – 43%) von im Median 56% vor auf 94% drei Monate nach Aufnahme zur AHB, die Kontroll-Patienten einen Anstieg um 18% (8 – 28%) von im Median 58% auf 82%; die Stichproben unterschieden sich statistisch signifikant im dreimonatigen Anstieg des WOMAC-Index (Wilcoxon  $p < 0.001$ ), nicht jedoch im präoperativ angegebenen Index (Wilcoxon  $p = 0.417$ ).

**Abbildung 2:** Verteilungen der intraindividuellen Änderungen des WOMAC-Index [% , 100% = bestmögliche Bewertung in allen Einzelangaben] eine Woche, zwei Wochen (bzw. bei stationärer Entlassung) und drei Monate nach Anschlussheilbehandlung (AHB) zur Knie-Totalendoprothetik gegenüber vor AHB für Patienten mit alleiniger Physiotherapie („Kontrolle“) und Patienten mit kombinierter Biologischer Zellregulations- und Physiotherapie („BZR“)

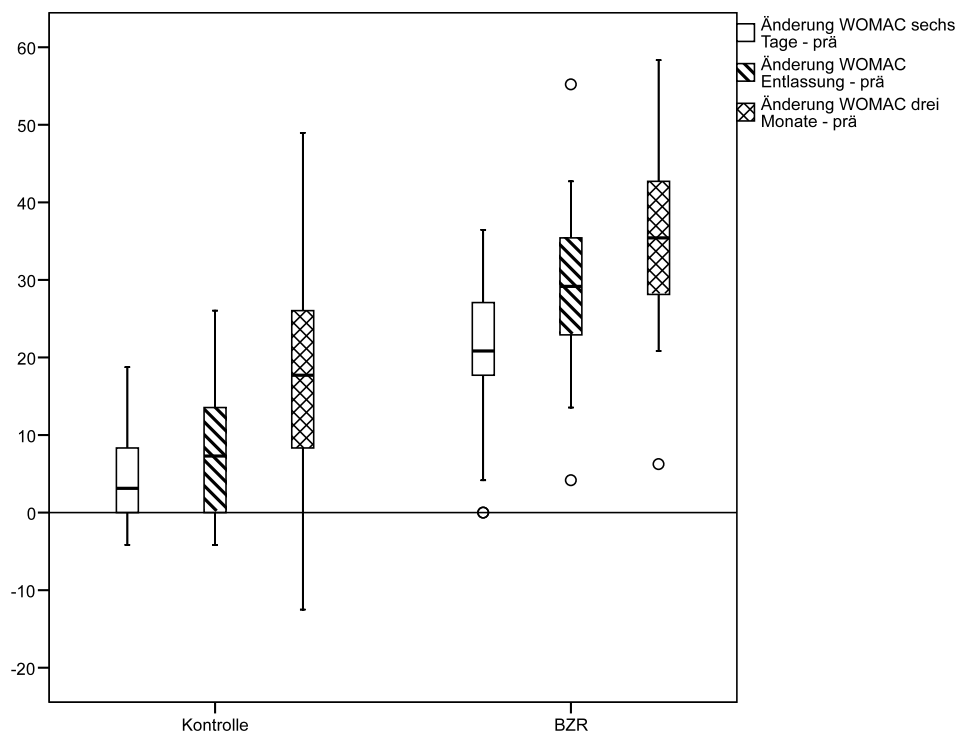


Tabelle 3 gibt die Lagemaße des WOMAC-Index zu den vier Befragungszeitpunkten sowie die Lagemaße dessen intraindividuellen Änderung gegenüber der prästationären Befragung wieder. Bereits sechs Tage nach Aufnahme – also noch zentral im Verlauf der AHB – zeigte sich in der kombiniert behandelten Stichprobe ein medianer Index-Anstieg um 21% gegenüber lediglich 3% in der Kontroll-Stichprobe. Der weiter folgende Anstieg auf im Median 35% bzw. 18% in den beiden Stichproben ist von vergleichbarer relativer Größenordnung. Somit ist der für alle Befragungszeitpunkte lokal signifikante Stichproben-Unterschied in den intraindividuellen Index-Anstiegen in erster Linie durch den frühzeitig postoperativen Unterschied bedingt.

**Tabelle 3:** Mediane und Quartile des WOMAC-Index [%; 100% = bestmögliche Bewertung in allen Einzelangaben] vor sowie eine Woche, zwei Wochen (bzw. bei stationärer Entlassung) und drei Monate nach Anschlussheilbehandlung (AHB) zur Knie-Totalendoprothetik sowie Mediane und Quartile für die intraindividuelle Änderung des Index gegenüber der prästationären Befragung für Patienten mit alleiniger Physiotherapie („Kontrolle“) und Patienten mit kombinierter Biologischer Zellregulations- und Physiotherapie („BZR“); p-Werte aus Wilcoxon-Tests zwischen den Stichproben

	<b>BZR (n=37)</b>	<b>Kontrolle (n=41)</b>	<b>p(Wilcoxon)</b>
<i>vor AHB</i>	<b>56%</b> (49 – 65%)	<b>58%</b> (51 – 69%)	p=0.417
<i>sechs Tage nach AHB</i>	<b>81%</b> (72 – 87%)	<b>64%</b> (55 – 75%)	p<0.001
<i>Änderung post – prä</i>	<b>21%</b> (17 – 28%)	<b>3%</b> (0 – 8%)	p<0.001
<i>bei Entlassung</i>	<b>90%</b> (76 – 95%)	<b>68%</b> (55 – 76%)	p<0.001
<i>Änderung post – prä</i>	<b>29%</b> (22 – 36%)	<b>7%</b> (0 – 15%)	p<0.001
<i>drei Monate nach AHB</i>	<b>94%</b> (89 – 99%)	<b>82%</b> (65 – 91%)	p<0.001
<i>Änderung post – prä</i>	<b>35%</b> (28 – 43%)	<b>18%</b> (8 – 28%)	p<0.001

Tabelle 4 gibt für den dreimonatig poststationären Befragungszeitpunkt die Häufigkeiten positiver Bewertungen zu den 24 Einzelangaben des WOMAC-Fragebogens wieder, wobei als „positive Bewertung“ die am stärksten positive der fünf vorgegebenen Antwortkategorien eines Items angesehen wurde. Tabelle 4 zeigt, dass zu sämtlichen der 24 Einzelangaben des WOMAC-Fragebogens drei Monate nach stationärer Aufnahme seitens der BZR-Patienten (zum Teil deutlich) häufiger positive Bewertungen gegeben wurden: Nicht selten ist die Häufigkeit der Angabe „keinerlei Beschwerden“ in der BZR-Stichprobe um 20 – 30% höher als innerhalb der Kontroll-Stichprobe; für 14 der 24 Items ist dieser Unterschied in den Häufigkeiten positiver Bewertungen lokal statistisch signifikant. Die stärksten Unterschiede traten auf bei „iterierend“ das Kniegelenk belastenden bzw. beugenden Anforderungen wie langem Stehen oder Treppensteigen.

**Tabelle 4:** Häufigkeit positiver Bewertungen zu den Einzelangaben des WOMAC-Fragebogens [als „positive Bewertung“ wurden die am stärksten positiv gerichtete unter den fünf vorgegebenen Antwortkategorien eines Items definiert] drei Monate nach Anschlussheilbehandlung (AHB) zur Knie-Totalendoprothetik für Patienten mit alleiniger Physiotherapie („Kontrolle“) und Patienten mit kombinierter Biologischer Zellregulations- und Physiotherapie („BZR“); p-Werte aus Fisher-Tests zwischen den Stichproben

drei Monate nach AHB „keine Beschwerden“	BZR	Kontrolle	p(Fisher)
<b>Schmerz</b>			
<i>auf Ebene gehend</i>	73 %	51 %	p=0.064
<i>Treppen steigend</i>	<b>43 %</b>	<b>20 %</b>	<b>p=0.029</b>
<i>im Bett liegend</i>	<b>81 %</b>	<b>59 %</b>	<b>p=0.049</b>
<i>sitzend / liegend</i>	81 %	63 %	p=0.130
<i>aufrecht stehend</i>	78 %	56 %	p=0.054
<b>Steifigkeit</b>			
<i>bei Aufwachen</i>	57 %	34 %	p=0.068
<i>danach</i>	78 %	56 %	p=0.054
<b>Schwierigkeit (ATL)</b>			
<i>Treppen absteigen</i>	35 %	17 %	p=0.077
<i>Treppen aufsteigen</i>	<b>73 %</b>	<b>39 %</b>	<b>p=0.003</b>
<i>aus Sitzen aufstehen</i>	<b>70 %</b>	<b>34 %</b>	<b>p=0.002</b>
<i>stehen</i>	<b>81 %</b>	<b>46 %</b>	<b>p=0.002</b>
<i>herunterbeugen</i>	<b>81 %</b>	<b>39 %</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<i>gehen auf Ebene</i>	76 %	56 %	p=0.096
<i>einsteigen in Auto</i>	54 %	32 %	p=0.066
<i>einkaufen</i>	<b>78 %</b>	<b>54 %</b>	<b>p=0.032</b>
<i>Socken anziehen</i>	<b>76 %</b>	<b>34 %</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<i>aus Bett steigen</i>	78 %	56 %	p=0.054
<i>Socken ausziehen</i>	<b>76 %</b>	<b>37 %</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<i>im Bett liegen</i>	<b>84 %</b>	<b>54 %</b>	<b>p=0.007</b>
<i>Badewanne</i>	<b>57 %</b>	<b>17 %</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<i>lange sitzen</i>	73 %	61 %	p=0.338
<i>Toilette</i>	<b>73 %</b>	<b>49 %</b>	<b>p=0.038</b>
<i>Haushalt (schwer)</i>	<b>73 %</b>	<b>27 %</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<i>Haushalt (leicht)</i>	<b>95 %</b>	<b>68 %</b>	<b>p&lt;0.001</b>

### **Sekundärer klinischer Endpunkt: VAS**

Die BZR-Patienten zeigten eine mediane Senkung der VAS um 4 P (2 – 5 P) von im Median 4 P vor auf 0 P drei Monate nach stationärer Aufnahme, die Kontroll-Patienten eine Senkung um 1 P (0 – 2 P) von im Median 3 P auf 2 P; die Stichproben unterschieden sich statistisch signifikant in der dreimonatigen Abnahme der VAS (Wilcoxon  $p < 0.001$ ), nicht jedoch im präoperativ angegebenen Niveau (Wilcoxon  $p = 0.082$ ).

**Abbildung 3:** Verteilungen der intraindividuellen Änderung der Visuellen Analogskala VAS [P, 10 P = maximal denkbare Schmerzempfinden] eine Woche, zwei Wochen (bzw. bei stationärer Entlassung) und drei Monate nach Anschlussheilbehandlung (AHB) zur Knie-Totalendoprothetik gegenüber vor AHB für Patienten mit alleiniger Physiotherapie („Kontrolle“) und Patienten mit kombinierter Biologischer Zellregulations- und Physiotherapie („BZR“)

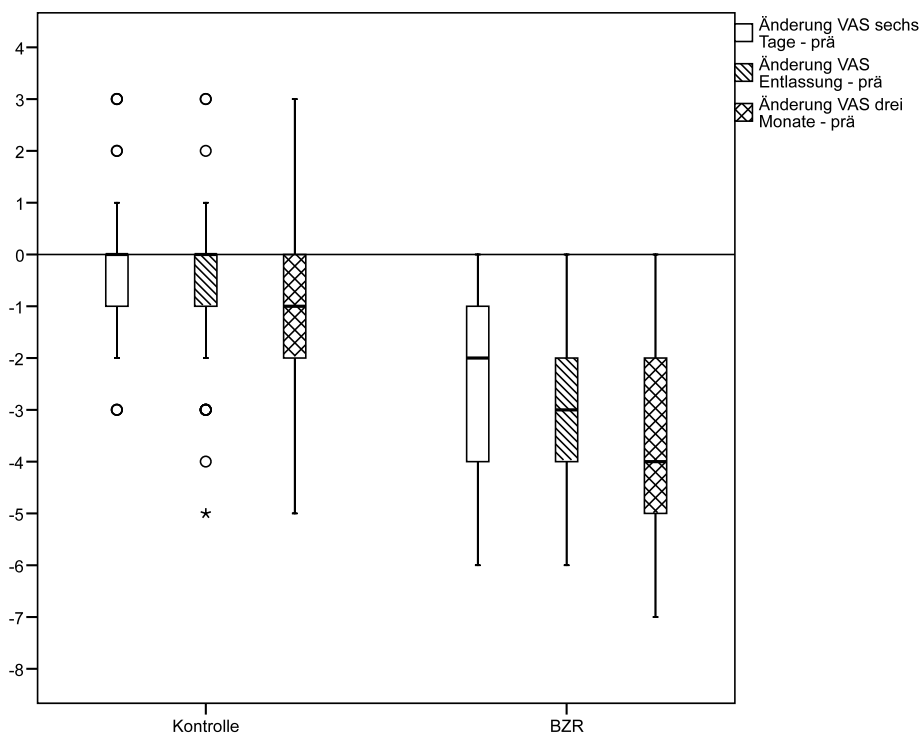


Tabelle 5 gibt die Lagemaße der VAS zu den einzelnen Befragungszeitpunkten wieder sowie die Lagemaße der entsprechenden intraindividuellen Senkungen gegenüber dem prästationär berichteten Schmerzniveau. Wie bereits beim WOMAC-Index beobachtet, trat auch bei den Angaben zur Visuellen Analogskala der stärkste Unterschied zwischen den Stichproben schon sechs Tage nach Aufnahme und damit noch zentral innerhalb der AHB auf: Bereits sechs Tage nach Aufnahme berichteten die BZR-Patienten eine mediane Senkung des empfundenen Schmerzniveaus um 2 Punkte von präoperativ im Median 4 auf postoperativ im Median 2 Punkte auf der VAS; die Kontroll-Patienten berichteten zu diesem Zeitpunkt im Median keine Besserung (Wilcoxon  $p < 0.001$ ). Bemerkenswert ist, dass die Kontroll-Patienten bei der dreimonatigen Nachuntersuchung immer noch ein medianes Schmerzniveau von 2 Punkten berichteten, während die BZR-Stichprobe im Median schmerzfrei angetroffen wurde. Dies

wird durch Abbildung 3 bekräftigt, welche für einzelne Patienten der Kontroll-Stichprobe sogar eine poststationäre Verschlechterung gegenüber dem vor AHB berichteten Schmerzniveau anzeigt, jedoch zu keiner Nachuntersuchung für einen der BZR-Patienten.

**Tabelle 5:** Mediane und Quartile zur Verteilung der Visuellen Analogskala VAS [P, 10 P = maximal denkbare Schmerzempfinden] vor sowie eine Woche, zwei Wochen (bzw. bei stationärer Entlassung) und drei Monate nach Anschlussheilbehandlung (AHB) zur Knie-Totalendoprothetik sowie Mediane und Quartile für die intraindividuelle Änderung der VAS-Angaben für Patienten mit alleiniger Physiotherapie („Kontrolle“) und Patienten mit kombinierter Biologischer Zellregulations- und Physiotherapie („BZR“); p-Werte aus Wilcoxon-Tests zwischen den Stichproben

	<b>BZR (n=37)</b>	<b>Kontrolle (n=41)</b>	<b>p(Wilcoxon)</b>
<b>vor AHB</b>	<b>4 P (3 – 5 P)</b>	<b>3 P (2 – 4 P)</b>	<b>p=0.082</b>
<b>sechs Tage nach AHB</b>	<b>2 P (0 – 3 P)</b>	<b>3 P (2 – 4 P)</b>	<b>p=0.002</b>
<b>Senkung gegenüber prä</b>	<b>2 P (1 – 4 P)</b>	<b>0 P (0 – 1 P)</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<b>bei Entlassung</b>	<b>1 P (0 – 2 P)</b>	<b>3 P (1 – 4 P)</b>	<b>p=0.001</b>
<b>Senkung gegenüber prä</b>	<b>3 P (2 – 4 P)</b>	<b>0 P (0 – 2 P)</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<b>drei Monate nach AHB</b>	<b>0 P (0 – 1 P)</b>	<b>2 P (0 – 3 P)</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Senkung gegenüber prä</b>	<b>4 P (2 – 5 P)</b>	<b>1 P (0 – 2 P)</b>	<b>p&lt;0.001</b>

## Diskussion

Die vorliegende Untersuchung hat eine randomisierte Patienten-seitig maskierte Evaluation der Biologischen Zellregulations-Therapie in Kombination mit einer konventionellen postoperativen Physiotherapie während der stationären Anschlussheilbehandlung nach Knie-Totalendoprothetik gegenüber einer alleinigen physiotherapeutischen Versorgung ermöglicht. Entlang eines dreimonatigen Zeitfensters wurde der Patienten-seitige Nutzen beider Versorgungsalternativen mittels standardisierter Fragebögen abgebildet, d.h. es wurde prinzipiell der Effekt der gesamten Versorgung seit Aufnahme zur AHB inklusive sämtlicher in Anspruch genommener rehabilitativer Zusatzleistungen gemessen. Dennoch kann aus dem vorliegenden Studiendesign ein direkter Schluss auf den ggf. additiven Nutzen der Biologischen Zellregulations-Therapie gezogen werden, da sich die Gesamtversorgung zwischen den beiden randomisierten Stichproben nur in diesem Aspekt unterscheidet (beide Stichproben wurden in der gleichen Klinik entlang eines identischen Rehabilitations-Schemas versorgt, insbesondere von denselben ärztlichen und physiotherapeutischen Mitarbeitern).

Summarisch hat die Untersuchung an insgesamt 78 Patienten folgende Ergebnisse gezeigt:

1. Im primären klinischen Endpunkt – dem auf dem Fragebogen OSWESTRY basierten Summenscore zur Krankheits-bezogenen funktionellen Lebensqualität – zeigte sich eine statistisch signifikant stärkere Besserung der Befindlichkeit nach kombinierter gegenüber alleiniger Therapie.
2. In den beiden zentralen sekundären Endpunkten, dem WOMAC-Arthrose-Index und dem mittels einer Visuellen Analogskala erhobenen Schmerzniveau, zeigte sich jeweils ein lokal signifikanter Unterschied zwischen den randomisierten Stichproben zugunsten der kombiniert behandelten Patienten.
3. Ein Großteil des „Mehrnutzens“ der kombinierten Behandlung zeigte sich bereits sechs Tage nach stationärer Aufnahme zur AHB und übertrug sich gleichgradig in die nachfolgenden Untersuchungen bei stationärer Entlassung und nach drei Monaten.

Der klinisch relevante und statistisch signifikante Unterschied zwischen den Stichproben im primären klinischen Endpunkt (OSWESTRY-basierter Summenscore) konnte auch innerhalb einer multivariaten Analyse strikt reproduziert werden: Das Studienprotokoll sah explorative Zusatzanalysen zur confirmatorischen Fragestellung vor mittels multipler logistischer Regressionen des binärisierten Endpunkts „dreimonatiger Anstieg des OSWESTRY-basierten Summenscores um mindestens 25% [ja / nein]“. Das Eintreten dieses Endpunktes zeigte sich in einer Confounder-korrigierten multiplen Regression statistisch signifikant assoziiert mit der Therapiewahl (LR  $p < 0.001$ ), dem Niveau des vom Patienten vor AHB berichteten OSWESTRY-Summenscore (LR  $p = 0.005$ ) und dem entsprechenden prästationären WOMAC-Index (LR  $p = 0.013$ ). Keine statistisch sicherbare Assoziation des Endpunktes zeigte sich mit den möglichen Confoundern Alter (LR  $p = 0.992$ ), Geschlecht (LR  $p = 0.861$ ), Body Mass Index (LR  $p = 0.197$ ), Erwerbstatus (LR  $p = 0.059$ ) und Familienstand (LR  $p = 0.445$ ). Das Ergebnis der confirmatorischen Analyse kann somit trotz der eingangs erkannten graduellen Stichproben-Unterschiede in diesen Faktoren auch als Confounder-bereinigt gesichert angesehen werden.

### ***Methodische Aspekte***

Selbst bei maximal sorgfältiger und an regulatorische Vorgaben angelehnte Studienführung können Verzerrungen in den Studienergebnissen bzw. im zugrunde liegenden Design nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zwei mögliche solcher Verzerrungsquellen aus Sicht der Medizinischen Biometrie seien daher im Folgenden diskutiert, weitere eventuelle Aspekte aus Sicht der klinischen und physiotherapeutischen Studienleitung möge der klinische Bericht der Studie beleuchten.

***Maskierung der Therapie:*** Durch die Anwendung eines baugleichen und identische Funktions-Signale abgebenden Gerätes innerhalb der Scheinbehandlung der Kontrollgruppe wurde ein doppelt maskiertes Studiendesign angestrebt. Seitens eines Studienkoordinators wurde für den die Aktiv- und Scheinbehandlung anwendenden Studienassistenten nicht erkennbar die Wahl der Therapie vorgegeben in Anlehnung an die extern erstellte Randomisationsliste. Trotz dieser versuchten Maskierung des Studienassistenten für die faktische Therapiewahl kann aber aufgrund dessen langjähriger Anwendungserfahrung mit der BZR-Therapie nicht ausgeschlossen werden, dass im Rahmen der Gerätenutzung (ngewollt) die Therapiewahl für ihn demaskiert wurde. Es ist unwahrscheinlich, dass sich dieser mögliche Effekt auf einzelne Patienten übertragen hat, die intendierte doppelte Maskierung der Studientherapie ist aber zumindest zu diskutieren.

***Prä-interventionelle Baseline:*** Die Stichproben wurden verglichen hinsichtlich der Änderung von Fragebogen-Scores während / nach Therapie gegenüber dem Befinden vor stationärer Aufnahme zur AHB. Da alle Patienten der Studie direkt nach stationärem Aufenthalt zur Knie-Totalendoprothetik in die AHB übernommen wurden, sind die Stichproben somit auch hinsichtlich der prä-interventionellen Baseline vergleichbar. Im Studiendesign nicht enthalten war jedoch eine Fragebogen-Messung zum Befinden vor dem operativen Eingriff zugunsten des Befragungszeitpunktes direkt bei Aufnahme in die AHB. Durch die fehlende Baseline vor dem ersten stationären Aufenthalt konnte weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse eine Korrektur für präoperative klinische Charakteristiken der Studienteilnehmer erfolgen. Da diese Charakteristiken aber mit den multivariat berücksichtigten Confoundern und prognostischen Größen korrelieren, können die Ergebnisse der logistischen Regression und damit auch die dazu kongruenten univariaten Ergebnisse als robust hinsichtlich der hier verwendeten prä-interventionellen Baseline angesehen werden.

***Patientenselektion:*** Aus verschiedensten Gründen erklären sich nicht alle prinzipiell in Frage kommenden Patienten zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung bereit, sodass nicht selten deutlich mehr Patienten auf die Studie angesprochen als faktisch eingeschlossen werden. In diesem Prozess kann eine Selektion hin zu besonders „aktiven“ oder „aufgeschlossenen“ Patienten nicht ausgeschlossen werden, auch wenn sich diese in einer randomisierten Studie üblicherweise dann symmetrisch auf beide Studienarme verteilen. Grundsätzlich muss jedoch bewertet werden, ob die Patienten einer randomisierten Studie mit denen z.B. eines Registers (also einer auf Vollerhebung ausgelegten Dokumentation) vergleichbar sind. Hierfür werden nachfolgend Ergebnisse eines an der Orthopädischen Universitätsklinik Dresden 2006 eingeführten Registers zur Erfassung des Patienten-seitigen Nutzens der Knie-

Totalendoprothetik herangezogen. In diesem Register werden jeweils vor und drei Monate nach stationärer Aufnahme alle Patienten mit Indikation zur Knie-Totalendoprothetik um ein Interview gebeten, in welchem unter anderen die gleichen soziodemographischen Informationen wie in der vorliegenden randomisierten Studien erhoben werden, sodass ein direkter Vergleich der Kollektive möglich ist. Hierbei zeigen sich zum Teil merkliche Abweichungen des Registers von den beiden Studien-Stichproben: Eine Kohorte von 242 Patienten, welche im Dresdner Register im Jahr 2007 dokumentiert wurden, zeigte ein medianes Alter von 68 Jahren (Anteil Frauen 60%), die beiden Studien-Stichproben hingegen Alters-Mediane von 60 bzw. 57 Jahren bei Anteilen von lediglich 41% bzw. 57% weiblicher Patienten. Während in der Dresdner Register-Kohorte der Altersverteilung entsprechend ein Anteil von 32% der Befragten angab alleine zu leben, betragen die entsprechenden Anteile in der BZR- und der Kontroll-Stichprobe lediglich 5% bzw. 15%. Auch die Häufigkeiten selbst berichteter mindestens halbtägiger Erwerbstätigkeit unterschieden sich zwischen Register und Studie merklich mit 9% gegenüber 54% bzw. 39%. Im Spiegel dieser Verteilungsunterschiede zwischen Register-Kohorte und den beiden Studien-Stichproben muss in der Tat von einer Selektion hin zu „aktiveren“ und „jüngeren“ \_Patienten in die randomisierte Kohorte von 78 Studienpatienten ausgegangen werden. Innerhalb der randomisierten Studie gibt es jedoch keine Anzeichen für eine asymmetrische Selektion zwischen den Stichproben, da z.B. prä-interventionelle Baseline-Informationen durchweg in den betrachteten Endpunkten zwischen der BZR- und der Kontroll-Stichprobe vergleichbar waren.

**Additive Natur des „Mehr-Nutzens“ der BZR-Therapie:** Die vorliegende Studie berichtet für die Patienten der BZR-Stichprobe einen medianen Anstieg des WOMAC-Index um 35% von im Median 56% vor auf 94% drei Monate nach stationärer Aufnahme zur AHB, für die Kontroll-Patienten einen Anstieg um 18% (8 – 28%) von 58% auf 82% (Wilcoxon  $p < 0.001$ ) bei nicht signifikant unterschiedlichen Ausgangswerten (Wilcoxon  $p = 0.417$ ). Neben dem klinisch relevanten Unterschied in den medianen Anstiegen des WOMAC-Index ist insbesondere der merkliche postoperative Unterschied von 94% versus 82% zu beachten.

Um diesen Kontrast einordnen zu können, werden wieder Ergebnisse des an der Orthopädischen Universitätsklinik Dresden geführten Registers herangezogen: In diesem Register werden jeweils vor und drei Monate nach dem operativen Eingriff alle Patienten der Klinik um Ausfüllen unter anderem des WOMAC-Fragebogens gebeten. Da die vorliegende randomisierte Studie den WOMAC-Index für den Zeitraum zwischen Aufnahme in die AHB und drei Monate danach erfasst, liegt für das Gesamt-Zeitfenster von drei Monaten eine gute Vergleichbarkeit mit der Register-Kohorte vor. Die postoperative Nachsorge der Patienten der Orthopädischen Universitätsklinik ist dabei ebenfalls mit der in der vorliegenden Studie gut vergleichbar, zumal viele der Dresdner Register-Patienten ihre postoperative AHB eben im Studienzentrum dieser randomisierten Studie absolviert hatten.

Im Register bildet die Änderung des WOMAC-Index den „Gesamtnutzen“ der initialen operativen und der anschließenden rehabilitativen Versorgung ab, in der randomisierten Studie wird der Nutzen der AHB in einem vergleichbaren Nachbeobachtungs-Zeitraum separiert erfasst. Für die obige Register-Kohorte von 242 im Jahr 2007 dokumentierten Patienten ergab das Register einen medianen Anstieg des WOMAC-Index um 38% (26 – 46%) von präoperativ 44% (35 – 51%) auf 82% (68 – 91%) nach drei Monaten. Abbildung 4



stellt die beobachteten intraindividuellen Anstiege des WOMAC-Index in den drei Kohorten gegenüber.

**Abbildung 4:** Boxplots zur Verteilung des intraindividuellen Anstiegs im WOMAC-Index [%] drei Monate nach gegenüber vor Anschlussheilbehandlung (AHB) zur Knie-Totalendoprothetik für 37 Patienten, die im Studienzentrum der Bavaria-Klinik Kreischa der BZR-Therapie in Kombination mit einer konventionellen Physiotherapie unterzogen wurden (BZR BVK), für 41 Patienten, die dort alleinig einer konventionellen Physiotherapie unterzogen wurden (Kontrolle BVK), sowie Verteilung des intraindividuellen Anstiegs im WOMAC-Index [%] drei Monate nach gegenüber vor stationärer Aufnahme zur Knie-Totalendoprothetik für 242 Patienten, die 2007 von der Orthopädischen Universitätsklinik Dresden in einem Register zur Erfassung des Nutzens der Knie-Totalendoprothetik dokumentiert wurden (Register UKD)

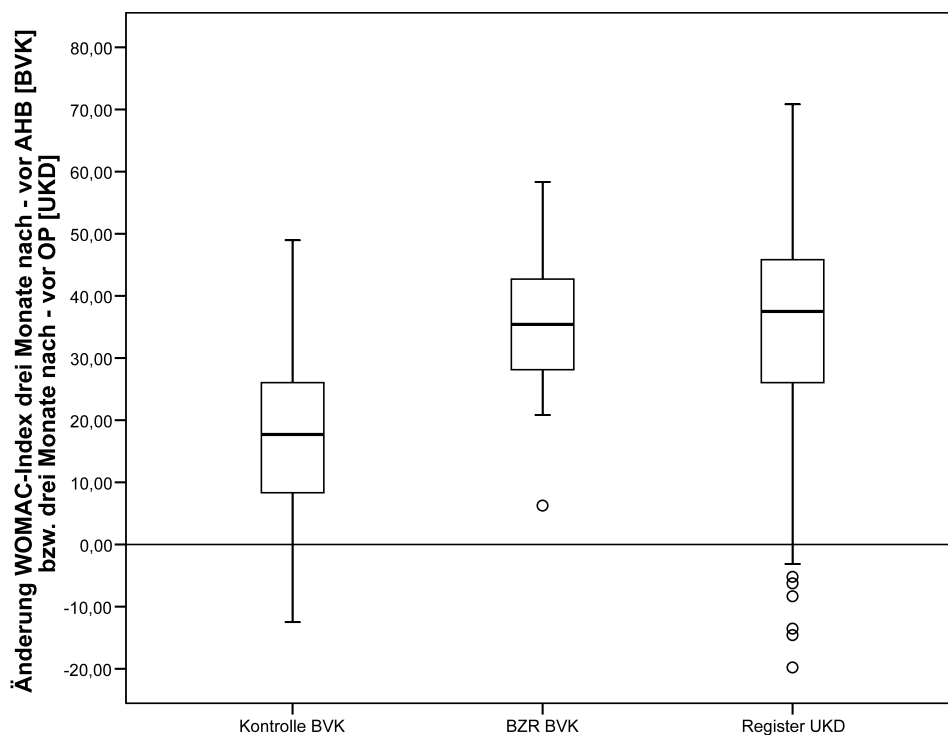


Abbildung 4 zeigt, dass die in der Dresdner Register-Kohorte beobachteten Anstiege in ihrer Verteilung mit denen der hier berichteten BZR-Stichprobe übereinstimmen, zugleich aber die Kontroll-Stichprobe von beiden Kohorten abweicht. Wären die Kohorten aus den Dresdner und Kreischaer Prüfzentren hinsichtlich ihrer Soziodemographie besser vergleichbar, so könnte gefolgert werden, dass in der BZR-Stichprobe alleinig durch die AHB unter Einbezug der BZR der gleiche „Gesamtnutzen“ für den Patienten resultiert ist wie in der Register-Kohorte summarisch durch operative und anschließende rehabilitative Versorgung. In der Kontroll-Stichprobe wurde hingegen nur die „Differenz“ des alleinigen Nutzens der postoperativen AHB gemessen, die statistisch signifikant geringer ausfiel. Bei besserer Vergleichbarkeit der Studien-Stichproben mit der Register-Kohorte könnte aus dieser Konstellation geschlossen werden, dass der „Mehr-Nutzen“ der BZR-Therapie innerhalb einer AHB in etwa die Größenordnung des attributablen Nutzens des initialen operativen Eingriffs

hat. Auch wenn diese Schlussfolgerung aufgrund der begrenzten Vergleichbarkeit der Kohorten nicht ohne Einschränkungen quantitativ gezogen werden kann, demonstriert Abbildung 4 einen qualitativ „additiven“ Mehr-Nutzen der BZR-Therapie für den Patienten innerhalb einer stationären Anschlussheilbehandlung nach Knie-Totalendoprothetik.

Weitere multizentrische Studien zur Evaluation der BZR-Therapie werden helfen, diesen Mehr-Nutzen differenzierter zu quantifizieren und die obigen Ergebnisse zu reproduzieren – die durchweg positiven Ergebnisse der vorliegenden randomisierten Studie motivieren ohne Frage den Wert solcher weitergehender Studien für Patient und Leistungserbringer.

Witten, den 05.03.2009

Prof. Dr. F. Krummenauer

(Biometrische Planung, Analyse und Berichterstellung)