



**Randomisierte klinische Studie
zum Patienten-bezogenen Nutzen der
Biologischen Zellregulations-Therapie
im Rahmen einer stationären AHB
nach Knie-Totalendoprothetik**



Studiendesign (I)

Patientenrekrutierung [Bavaria-Klinik Kreischa]:

- Randomisation von 78 Patienten nach Knie-Totalendoprothetik
- circa zweiwöchige stationäre AHB
- Interventions-Stichprobe: zehn Anwendungen BZR
n= 37 Patienten
- Kontroll-Stichprobe: zehn Anwendungen „ohne Strom“
n=41 Patienten
- Patienten-seitige Maskierung der Therapie (baugleiche Geräte)
- Betreuung beider Stichproben durch gleichen Studienassistenten



Patientengut

	BZR	Kontrolle
<i>medianes Alter</i>	60 Jahre	57 Jahre
<i>medianer BMI</i>	29.4 kg/m ²	30.1 kg/m ²
<i>Frauen</i>	41 %	57 %
<i>alleine lebend</i>	5 %	15 %
<i>erwerbstätig</i>	54 %	39 %



Mess-Instrumente



Outcome-Messung:

a) spezifische Lebensqualität

OSWESTRY

BZR-Knie	3 Monate
Country	Patienten-Nr. <input type="text"/>
Bitte beantworten Sie nach Möglichkeit jede Frage. Kreuzen Sie hierzu bei jeder Frage die Ihnen meinst zutreffende Antwort an. Kreuzen Sie bei jeder Frage nur eine Antwort an.	
1. Schmerzen (10)	
<input type="checkbox"/> Die Schmerzen bereiten mir keine Schwierigkeiten. <input type="checkbox"/> Ich habe starke Schmerzen, aber es sind keine besonderen Schmerzen. <input type="checkbox"/> Ich habe starke Schmerzen, aber es sind keine besonderen Schmerzen. <input type="checkbox"/> Schmerzen sind mir häufig, meistens gegen die Schmerzen. <input type="checkbox"/> Schmerzen sind mir sehr häufig, meistens gegen die Schmerzen. <input type="checkbox"/> Ich habe starke Schmerzen, aber es sind keine besonderen Schmerzen.	
2. Körperpflege (Muskeln, Gelenke...)	
<input type="checkbox"/> Ich kann mich normal bewegen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann mich normal bewegen, aber es macht mir Schwierigkeiten. <input type="checkbox"/> Die Körperpflege ist für mich anstrengend und ich mache sie häufig nicht. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht bewegen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht bewegen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht bewegen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht.	
3. Bewegliche Hände	
<input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände normal benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände benutzen, aber es macht mir Schwierigkeiten. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände nicht benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände nicht benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände nicht benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht.	

BZR-Knie	3 Monate
Country	Patienten-Nr. <input type="text"/>
4. Gehweite / Hüfte	
<input type="checkbox"/> Ich gehe jedes zweite Jahr. <input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 1000 Meter gehen. <input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 200 Meter gehen. <input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 100 Meter gehen. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht mehr bewegen. <input type="checkbox"/> Ich gehe fast nie mehr, aber ich versuche es trotzdem.	
5. Rufen	
<input type="checkbox"/> Ich rufe nie jemanden an. <input type="checkbox"/> Ich rufe manchmal jemanden an, aber nicht oft. <input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 100 Meter gehen. <input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 100 Meter gehen. <input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 100 Meter gehen.	
6. Stehen	
<input type="checkbox"/> Ich kann stehen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann stehen, aber es macht mir Schwierigkeiten. <input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 10 Minuten stehen. <input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 10 Minuten stehen. <input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 10 Minuten stehen.	
7. Aktivitäten	
<input type="checkbox"/> Ich kann mich normal bewegen. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht normal bewegen. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht normal bewegen. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht normal bewegen. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht normal bewegen.	

BZR-Knie	3 Monate
Country	Patienten-Nr. <input type="text"/>
8. Bewegliche Hände	
<input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände normal benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände benutzen, aber es macht mir Schwierigkeiten. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände nicht benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände nicht benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände nicht benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht.	
9. Bewegliche Hände	
<input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände normal benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände benutzen, aber es macht mir Schwierigkeiten. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände nicht benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände nicht benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann meine Hände nicht benutzen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht.	
10. Mobilität	
<input type="checkbox"/> Ich kann mich normal bewegen, ohne dass es mir Schwierigkeiten macht. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht normal bewegen, aber es macht mir Schwierigkeiten. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht normal bewegen, aber es macht mir Schwierigkeiten. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht normal bewegen, aber es macht mir Schwierigkeiten. <input type="checkbox"/> Ich kann mich nicht normal bewegen, aber es macht mir Schwierigkeiten.	



Outcome-Messung:

- | | |
|--------------------------------------|-----------------|
| a) spezifische Lebensqualität | OSWESTRY |
| b) Algo-Funktion | WOMAC |
| c) subjektives Schmerzempfinden | VAS |
| d) Funktion | z.B. Gehstrecke |

Interview und funktionelle Untersuchung jeweils

- am Tag der stationären Aufnahme zur AHB**
- sechs Tage nach Aufnahme
- am Tag der Entlassung
- drei Monate nach Entlassung**



Primärer Endpunkt

primärer Endpunkt:

„Änderung OSWESTRY-Score drei Monate nach – vor AHB“

BZK Knie		3 Monate
Conwerty	Patienten-Nr.: <input type="text"/>	
A. Gehen/steigen / Treppen		
<input type="checkbox"/> Ich kann jetzt Steige gehen.		
<input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 100 Meter gehen.		
<input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 200 Meter gehen.		
<input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 400 Meter gehen.		
<input type="checkbox"/> Ich kann nur mit einem Gehstock gehen.		
<input type="checkbox"/> Ich benötige die Hilfe anderer Leute und muss ein Stützgerät benutzen (Walker, Rollator).		
B. Sitzen		
<input type="checkbox"/> Ich kann es jetzt Sitzen (Stuhl, Sofa, Sessel, etc.)		
<input type="checkbox"/> Ich kann es in maximal 10 Minuten (z.B. bei der Arbeit).		
<input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht länger als 10 Minuten sitzen.		
<input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht länger als 20 Minuten sitzen.		
<input type="checkbox"/> Wegen der Schmerzen kann ich nicht länger als 30 Minuten sitzen.		
<input type="checkbox"/> Wegen der Schmerzen kann ich gar nicht sitzen.		
C. Stehen		
<input type="checkbox"/> Ich kann es jetzt Stehen, ohne dass es mir Probleme verursacht.		
<input type="checkbox"/> Ich kann es jetzt Stehen, aber es verursacht mir ein bisschen Schmerzen.		
<input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht länger als 10 Minuten stehen.		
<input type="checkbox"/> Wegen Schmerzen kann ich nicht länger als 20 Minuten stehen.		
<input type="checkbox"/> Wegen der Schmerzen kann ich nicht länger als 30 Minuten stehen.		
<input type="checkbox"/> Wegen der Schmerzen kann ich gar nicht stehen.		
D. Aktivitäten		
<input type="checkbox"/> Ich kann jetzt allgemein arbeiten.		
<input type="checkbox"/> Ich kann nur mit Konditionen gut arbeiten.		
<input type="checkbox"/> Nicht mit Konditionen kann ich nicht länger als 1 Stunde arbeiten.		
<input type="checkbox"/> Nicht mit Konditionen kann ich nicht länger als 2 Stunden arbeiten.		
<input type="checkbox"/> Ich kann Konditionen nicht mehr länger als 2 Stunden.		
<input type="checkbox"/> Wegen der Schmerzen kann ich gar nicht arbeiten.		

LEBENSZEIT: 300041000



Primärer Endpunkt

5. Sitzen

- Ich kann in jedem Stuhl sitzen, solange ich will. 5 P
- Ich kann nur in meinem Lieblingsstuhl sitzen, so lange ich will. 4 P
- Wegen Schmerzen kann ich nicht länger als eine Stunde sitzen. 3 P
- Wegen Schmerzen kann ich nicht länger als 30 Minuten sitzen. 2 P
- Wegen der Schmerzen kann ich nicht länger als 10 Minuten sitzen. 1 P
- Wegen der Schmerzen kann ich gar nicht sitzen. 0 P

6. Stehen

- Ich kann so lange ich will stehen, ohne dass es zusätzliche Schmerzen verursacht. 5 P
- Ich kann so lange ich will stehen, aber es verursacht mir zusätzliche Schmerzen. 4 P
- Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als eine Stunde stehen. 3 P
- Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 30 Minuten stehen. 2 P
- Wegen der Schmerzen kann ich nicht mehr als 10 Minuten stehen. 1 P
- Wegen der Schmerzen kann ich gar nicht stehen. 0 P



Primärer Endpunkt

5. Sitzen

- Ich kann in jedem Stuhl sitzen, solange ich will.
- Ich kann nur in meinem Lieblingsstuhl sitzen, so lange ich will.
- Wegen Schmerzen kann ich nicht länger als eine Stunde sitzen.
- Wegen Schmerzen kann ich nicht länger als 30 Minuten sitzen.
- Wegen der Schmerzen kann ich nicht länger als 10 Minuten sitzen.
- Wegen der Schmerzen kann ich gar nicht sitzen.

3 P

6. Stehen

- Ich kann so lange ich will stehen, ohne dass es zusätzliche Schmerzen verursacht.
- Ich kann so lange ich will stehen, aber es verursacht mir zusätzliche Schmerzen.
- Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als eine Stunde stehen.
- Wegen Schmerzen kann ich nicht mehr als 30 Minuten stehen.
- Wegen der Schmerzen kann ich nicht mehr als 10 Minuten stehen.
- Wegen der Schmerzen kann ich gar nicht stehen.

2 P



Primärer Endpunkt

OSWESTRY-Score [0 – 100 %]:

Punktesumme der zehn Aussagen [0 – 50 P] / 50 P

primärer Endpunkt:

„Änderung OSWESTRY-Score drei Monate nach – vor AHB“

klinisch relevanter individueller Anstieg: 25%

Erwartung Kontrollen: Anstieg um 10% (Median)

Erwartung Intervention: Anstieg um 25% (Median)

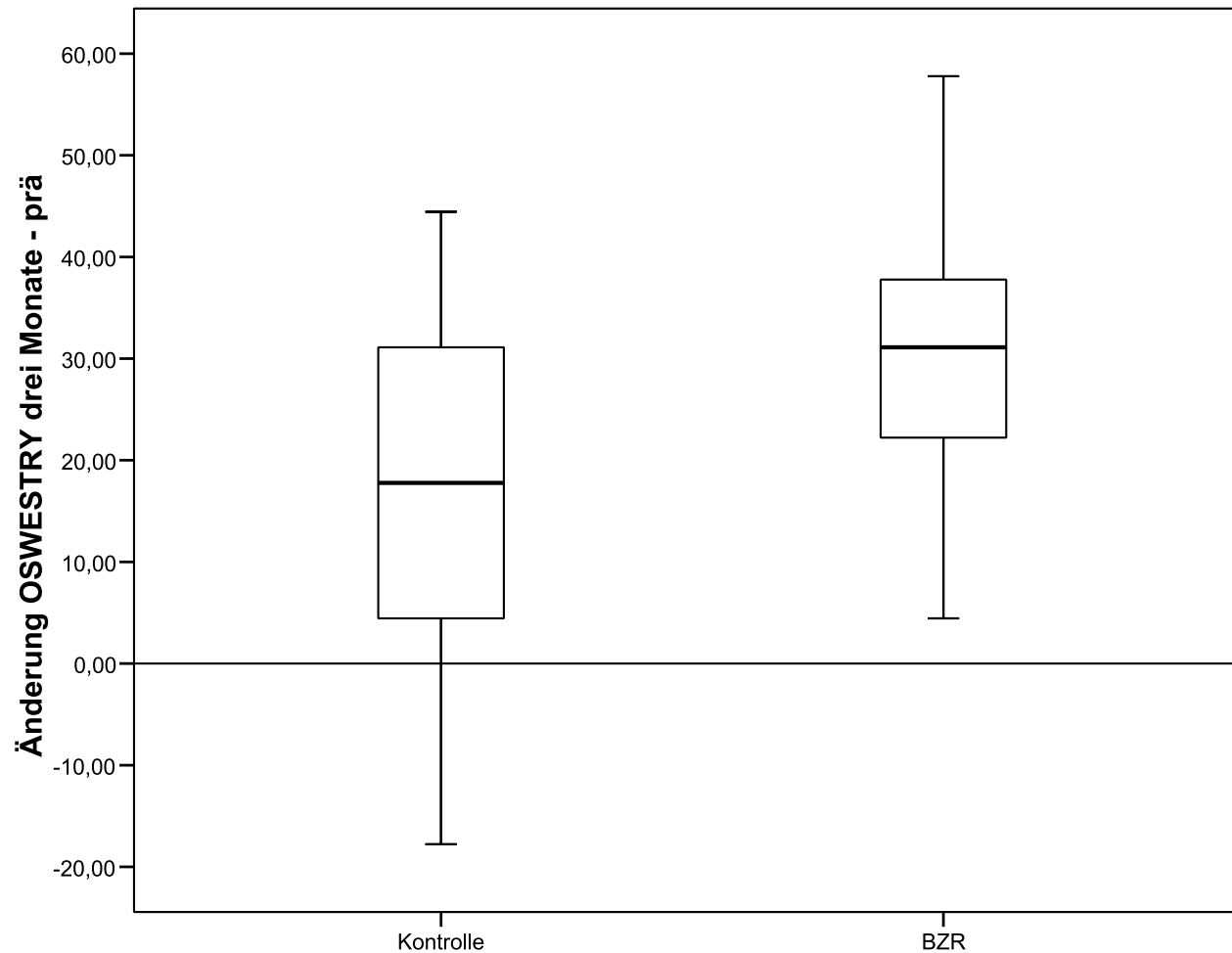


Ergebnisse (OSWESTRY)

	BZR (n=37)	Kontrolle (n=41)	p (Wilcoxon)
<i>vor AHB</i>	53 %	56 %	p=0.841
<i>drei Monate nach AHB</i>	91 %	78 %	p<0.001
<i>Änderung post – prä</i>	31 %	18 %	p<0.001



Ergebnisse (OSWESTRY)



$p < 0.001$



Ergebnisse (OSWESTRY)

	nach AHB			Δ
	BZR	Kontrolle	p(Fisher)	
<i>Schmerz</i>	87 %	59 %	0.011	70%, 42%
<i>Waschen</i>	100 %	90 %	0.117	38%, 17%
<i>Heben</i>	3 %	2 %	1.000	3%, 2%
<i>Laufen</i>				
<i>Sitzen</i>				
<i>Stehen</i>				
<i>Schlafen</i>				
<i>Soziales</i>				
<i>Mobilität</i>				



Ergebnisse (OSWESTRY)

	nach AHB			Δ
	BZR	Kontrolle	p(Fisher)	
<i>Schmerz</i>	87 %	59 %	0.011	70%, 42%
<i>Waschen</i>	100 %	90 %	0.117	38%, 17%
<i>Heben</i>	3 %	2 %	1.000	3%, 2%
<i>Laufen</i>	95 %	63 %	0.001	95%, 61%
<i>Sitzen</i>	92 %	68 %	0.012	70%, 46%
<i>Stehen</i>	65 %	32 %	0.006	97%, 88%
<i>Schlafen</i>				
<i>Soziales</i>				
<i>Mobilität</i>				



Ergebnisse (OSWESTRY)

	nach AHB			Δ
	BZR	Kontrolle	p(Fisher)	
<i>Schmerz</i>	87 %	59 %	0.011	70%, 42%
<i>Waschen</i>	100 %	90 %	0.117	38%, 17%
<i>Heben</i>	3 %	2 %	1.000	3%, 2%
<i>Laufen</i>	95 %	63 %	0.001	95%, 61%
<i>Sitzen</i>	92 %	68 %	0.012	70%, 46%
<i>Stehen</i>	65 %	32 %	0.006	97%, 88%
<i>Schlafen</i>	95 %	73 %	0.014	34%, 29%
<i>Soziales</i>	87 %	56 %	0.006	65%, 29%
<i>Mobilität</i>	95 %	71 %	0.007	35%, 29%



Ergebnisse (OSWESTRY)

	nach AHB			Δ
	BZR	Kontrolle	p(Fisher)	
<i>Schmerz</i>	87 %	59 %	0.011	70%, 42%
<i>Waschen</i>	100 %	90 %	0.117	38%, 17%
<i>Heben</i>	3 %	2 %	1.000	3%, 2%
<i>Laufen</i>	95 %	63 %	0.001	95%, 61%
<i>Sitzen</i>	92 %	68 %	0.012	70%, 46%
<i>Stehen</i>	65 %	32 %	0.006	97%, 88%
<i>Schlafen</i>	95 %	73 %	0.014	34%, 29%
<i>Soziales</i>	87 %	56 %	0.006	65%, 29%
<i>Mobilität</i>	95 %	71 %	0.007	35%, 29%



Ergebnisse (WOMAC)

	BZR (n=37)	Kontrolle (n=41)	p (Wilcoxon)
<i>vor AHB</i>	56 %	58 %	p=0.417
<i>sechs Tage nach AHB</i>	81 %	64 %	p<0.001
<i>bei Entlassung aus AHB</i>			
<i>drei Monate nach AHB</i>			
<i>Änderung post – prä</i>			

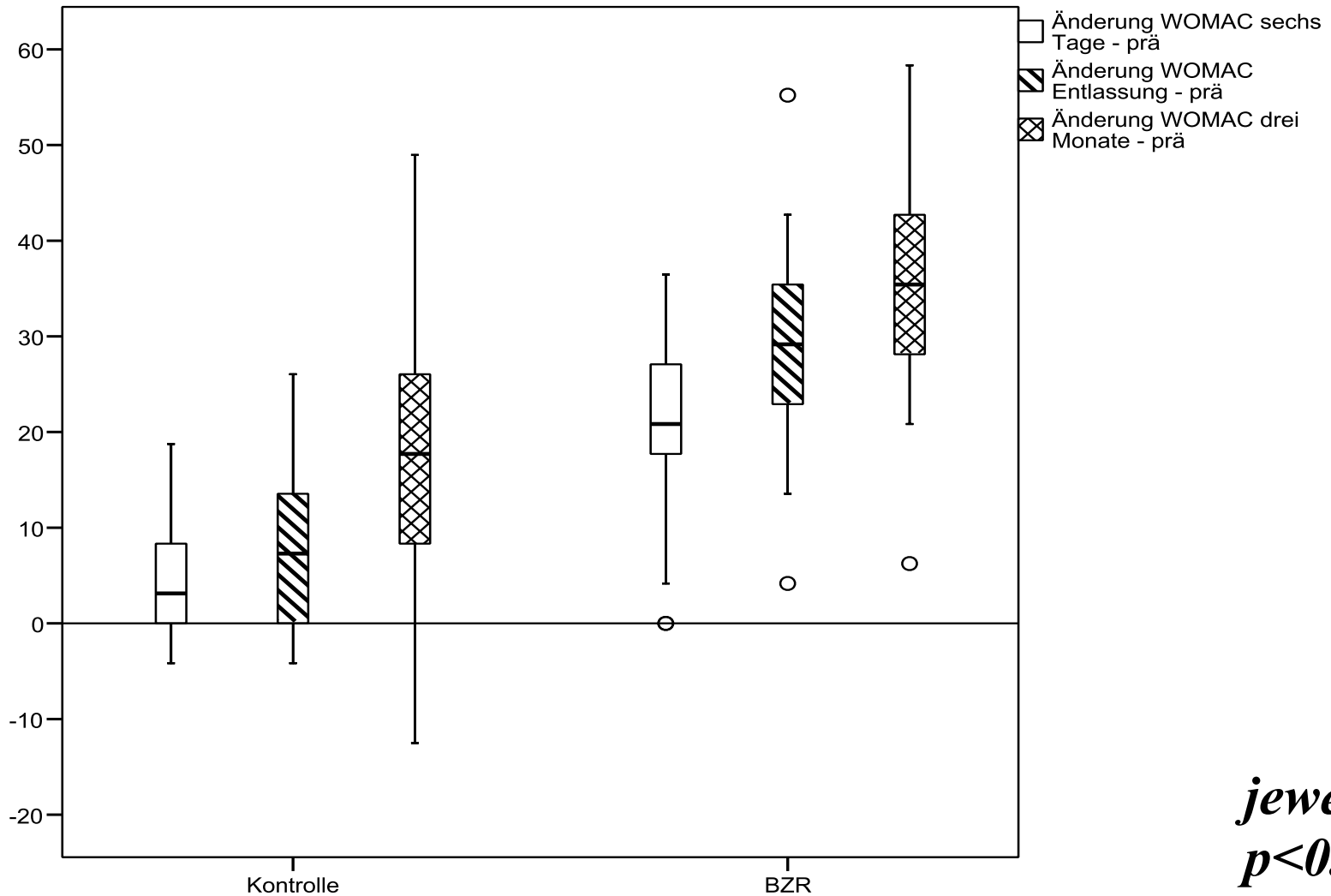


Ergebnisse (WOMAC)

	BZR (n=37)	Kontrolle (n=41)	p (Wilcoxon)
<i>vor AHB</i>	56 %	58 %	p=0.417
<i>sechs Tage nach AHB</i>	81 %	64 %	p<0.001
<i>bei Entlassung aus AHB</i>	90 %	68 %	p<0.001
<i>drei Monate nach AHB</i>	94 %	82 %	p<0.001
<i>Änderung post – prä</i>	35 %	18 %	p<0.001



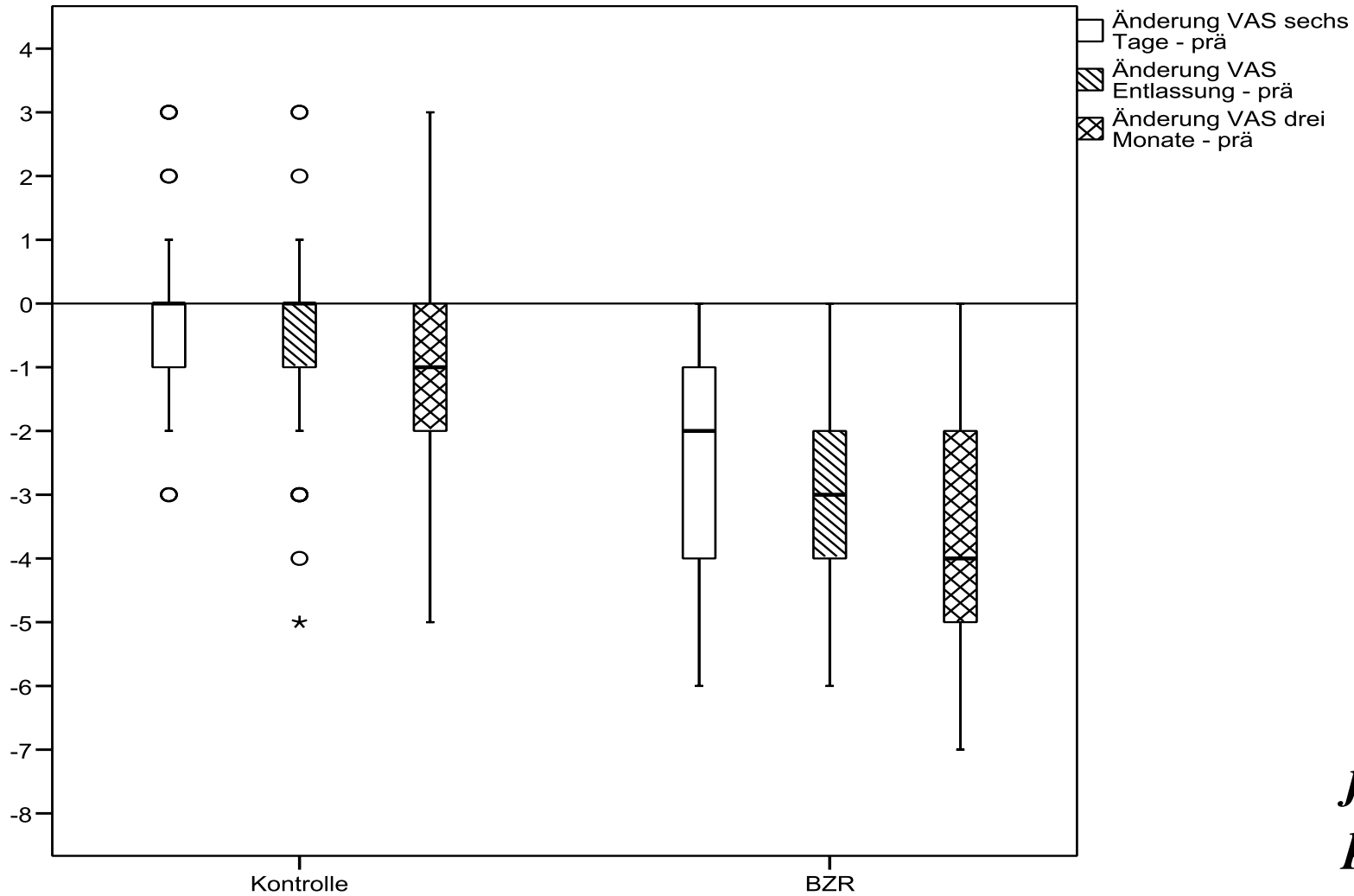
Ergebnisse (WOMAC)



jeweils
 $p < 0.001$



Ergebnisse (VAS)



jeweils
p < 0.001



Ergebnisse (Gehstrecke)

„Gestrecke ≥ 500 m ???“	BZR (n=37)	Kontrolle (n=41)	p (Fisher)
<i>vor AHB</i>	24 %	24 %	p=1.000
<i>sechs Tage nach AHB</i>	70 %	44 %	p=0.024
<i>bei Entlassung aus AHB</i>			
<i>drei Monate nach AHB</i>			



Ergebnisse (Gehstrecke)

„Gestrecke ≥ 500 m ???“	BZR (n=37)	Kontrolle (n=41)	p (Fisher)
<i>vor AHB</i>	24 %	24 %	p=1.000
<i>sechs Tage nach AHB</i>	70 %	44 %	p=0.024
<i>bei Entlassung aus AHB</i>	76 %	56 %	p=0.096
<i>drei Monate nach AHB</i>	97 %	85 %	p=0.111



Diskussion (I)

Beobachtungen:

- statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied
- Effekte gleichgradig in allen betrachteten Entitäten
- Stichproben vor AHB in klinischen Cofaktoren vergleichbar
- multivariat nach Cofaktor-Adjustierung gleiche Tendenzen



Diskussion (II)

Beobachtungen:

- multivariat nach Cofaktor-Adjustierung gleiche Tendenzen

	BZR	Kontrolle
<i>medianes Alter</i>	60 Jahre	57 Jahre
<i>medianer BMI</i>	29.4 kg/m ²	30.1 kg/m ²
<i>Frauen</i>	41 %	57 %
<i>alleine lebend</i>	5 %	15 %
<i>erwerbstätig</i>	54 %	39 %



Diskussion (III)

Logistische Regression:

- „dreimonatiger Anstieg im OSWESTRY mindestens 25 %“
- Bewertung adjustierter Signifikanzen mittel LR-Tests

<i>Therapie</i>	<i>p<0.001</i>
<i>OSWESTRY vor AHB</i>	<i>p=0.005</i>
<i>WOMAC vor AHB</i>	<i>p=0.013</i>
Alter	p=0.992
Geschlecht	p=0.861
BMI	p=0.197
Familienstand	p=0.445
<i>Erwerbstatus</i>	<i>p=0.059</i>



Diskussion (IV)

Beobachtungen:

- statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied
- Effekte gleichgradig in allen betrachteten Entitäten
- Stichproben vor AHB in klinischen Cofaktoren vergleichbar
- multivariat nach Cofaktor-Adjustierung gleiche Tendenzen

Limitationen der Untersuchung:

- Untersucher-seitige Maskierung der Therapie
- prä-interventioneller Bezugszeitpunkt „vor AHB“
- Stichproben graduell verschieden in Soziodemographie
- Selektion der Gesamtstudie hin zu „aktiveren“ Patienten



Diskussion (V)

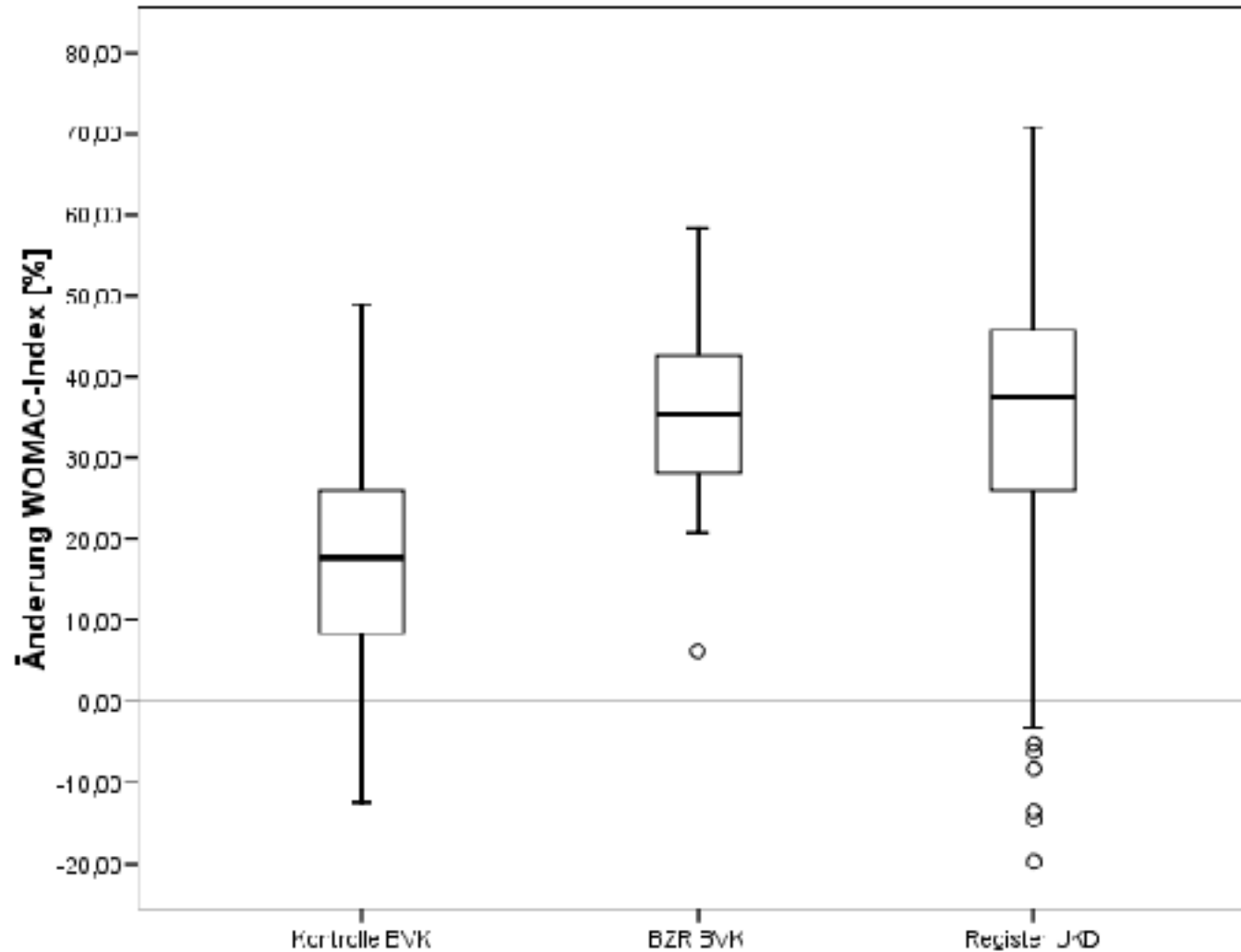
Limitationen der Untersuchung:

- Selektion der Gesamtstudie hin zu „aktiveren“ Patienten

	BZR-Studie (n=78 in 2007/08)	UKD-Register (n=242 in 2007)
<i>medianes Alter</i>	60 // 57 Jahre	68 Jahre
<i>medianer BMI</i>	29.4 // 30.1 kg/m ²	29.2 kg/m ²
<i>Frauen</i>	41 % // 57 %	59 %
<i>alleine lebend</i>	5 % // 15 %	32 %
<i>erwerbstätig</i>	54 % // 39 %	9 %



Diskussion (VI)





Conclusio

*Bei Kombination mit stationärer AHB
klinisch relevanter und statistisch signifikanter
Mehrnutzen durch BZR-Therapie*