

Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon®

– ein kontrollierter Versuch über 16 Jahre

V. Rejholec, M. Králová

Rheumatologische Abteilung der Poliklinik des I. Fakultätskrankenhauses der Karls-Universität in Prag, CSSR
 (Leitender Arzt: Doz. Dr. med. V. Rejholec CSc)
 Forschungsinstitut für Rheumatologie in Prag
 (Direktor: Doz. Dr. med. K. Trnavský DrSc)

Einleitung

Ungenügende Kenntnisse der Ätiologie und Pathogenese der Arthrose waren bisher und sind auch heute ein Hindernis bei der Suche nach wirksamen Heilmitteln. Der größte Teil der Behandlungsmethoden beruht auf Empirie. Erst die letzten Jahren brachten theoretische Kenntnisse, die neue therapeutische Wege aufzeigten, die nun teilweise experimentell belegt sind. Es zeigte sich, daß das pathologisch-anatomische Bild der Arthrose die Folge komplizierter und wesensverschiedener Vorgänge ist, welche bei weitem nicht in allen Fällen übereinstimmen, und so ist die Arthrose durch eine enorme Variabilität des klinischen Bildes gekennzeichnet.

Die Bewertung der Heilergebnisse, welche Methoden wir auch immer anwenden, wird darüber hinaus noch durch den Umstand kompliziert, daß wir den natürlichen Verlauf dieser Krankheit nicht genügend kennen. Allgemein geht man bisher von der

Zusammenfassung

Aus einem Krankengut von fast 400 Patienten mit Coxarthrosen wurden 224 nach den Kriterien ihrer Vergleichbarkeit selektioniert und sodann randomisiert zwei Behandlungsgruppen von je 112 Patienten zugeteilt. Die eine Gruppe wurde zweimal pro Jahr einem Behandlungszyklus mit Rumalon* unterzogen (jeweils 25 ml i. m.), die andere Gruppe erhielt als Placebo ohne chondrotrope Wirkung i. m. Injektionen mit Vitamin B₁₂. Beide Gruppen erhielten in dieser Zeit eine vergleichbare Physiotherapie. Der kontrollierte Versuch verlief unter dem »blind observer«-Verfahren vom Jahre 1965–1975.

Die Beurteilung des Therapieerfolges erfolgte anhand folgender Kriterien: Röntgenbefund, Gelenkbeweglichkeit, Vorhandensein und Dauer von Irritationssymptomen, Gehfähigkeit, Antirheumatikabedarf, Operationshäufigkeit, Invalidisierungsrate, Arbeitsausfälle.

Die mit Rumalon behandelte Gruppe schnitt in bezug auf jeden dieser Parameter signifikant besser ab. Es konnte durch objektive Methoden (röntgenologische Stadieneinteilung, Gelenkspaltmessung) klar gezeigt werden, daß die Langzeittherapie mit Rumalon eine Progression von Coxarthrosen hemmt.

Die objektiven Unterschiede zeigten sich aber erst nach dem dritten Behandlungsjahr. Besonders positiv war die Absenkung des Antirheumatikabedarfs und die Reduktion der Hüftgelenksoperationen. Der Schwerpunkt der positiven Therapieeffekte lag jedoch in der Vermeidung von krankheitsbedingter Arbeitsunfähigkeit durch die Beschwerden der Erkrankung, durch Operationen, durch Invalidisierung oder vorzeitige Pensionierung.

In Anbetracht der Tatsache, daß beide Gruppen miteinander vergleichbar waren, konnten die unterschiedlichen Resultate eindeutig der unterschiedlichen Therapie – mit oder ohne Rumalon – zugeschrieben werden.

Die Behandlung degenerativer Arthrosen mit Rumalon ist somit aus medizinischen und sozialökonomischen Gründen indiziert und ein therapeutischer Nihilismus nicht mehr gerechtfertigt.

* Rumalon = Arumalon, Vertrieb in der BRD: Deutsche Robapharm GmbH, Pfaffenweiler bei Freiburg und E. Tosse & Co. mbH, Hamburg.

Long-Term Treatment with Rumalon (Arumalon*) in Osteoarthritis of the Hip

Of almost 400 patients suffering from osteoarthritis of the hip, 224 were selected in accordance with established criteria to ensure that they were comparable. They were then allocated at random to two treatment groups of 112 patients each. One group received a series of 25 intramuscular injections of Rumalon twice a year, the other group received, as placebo without chondrotropic effect, intramuscular injections of vitamin B₁₂. During this time, both groups received a comparable physiotherapy. The controlled trial was carried out according to the »blind observer« method, from 1965 to 1975.

The evaluation of the successful therapy was made on the basis of the following criteria: X-ray status, joint mobility, presence and duration of symptoms of irritation, functional capacity, requirement of antirheumatics, frequency of surgical interventions, disability rate, loss of working days.

In every single parameter the group treated with Rumalon showed better results. Objective methods (X-ray stages I–IV, measurement of the joint space) clearly showed that the long-term therapy with Rumalon inhibits the progression of osteoarthritis of the hip.

However, objective differences were only visible after the third year of treatment. Particularly positive was the reduction of the consumption of antirheumatics and of the surgical interventions of the hip joint. The crucial point of the positive effects of the treatment was to avoid the incapability of working due to the disease troubles, surgical interventions, invalidity or early retirement.

In view of the fact that both groups could be compared together, the different results could clearly be based upon the different therapy – with or without Rumalon.

The treatment of degenerative osteoarthritis with Rumalon is therefore indicated for medical and socio-economic reasons and a therapeutic nihilism is no longer warranted.

* Rumalon: Arumalon, distributed in the FRG by Deutsche Robapharm GmbH, Pfaffenweiler bei Freiburg and E. Tosse & Co. mbH, Hamburg.

Vorstellung aus, daß es sich um eine progrediente Krankheit handelt.

Das allgemeine Interesse an der Arthrose wurde erst in den letzten Jahren geweckt und aus allen Perspektiven studiert. Das Ergebnis bestand in vielen neuen und grundsätzlichen Erkenntnissen über den Stoffwechsel von Knorpel und Bindegewebe.

Die vorliegende Studie umfaßt unsere eigenen Erfahrungen bei der Behandlung einer bestimmten Form der Arthrose (Coxarthrose) in einem kontrollierten Versuch unter Verwendung des Medikaments Rumalon*. Der wichtigste Faktor war die lange Zeit, 16 Jahre, in der die Kranken beobachtet wurden.

Die Auswertung der Ergebnisse wurde im Verlauf des Versuchs einige Male durchgeführt. Hier werden jedoch die Daten angeführt werden, die für eine klinische Beurteilung relevant sind.

Über das Präparat Rumalon gab es bis dahin nur relativ kurzfristige Beobachtungen. Für die Beurteilung der Effektivität des Präparates und seiner Beeinflussung des Krankheitsverlaufes der Arthrose sind jedoch langzeitige Beobachtungen unerlässlich, die in Form eines kontrollierten klinischen Versuches durchgeführt werden mußten.

Im Jahre 1965 stellten wir zwei Gruppen von Coxarthrose-Patienten zusammen, die nach festgelegten Kriterien ausgewählt und damit vergleichbar waren. Jede Gruppe enthielt 112 Patienten. Seit dieser Zeit wurden beide Gruppen mit den üblichen Methoden behandelt, jedoch nur eine von ihnen erhielt regelmäßig Injektionsserien von Rumalon. Die erste Bewertung wurde nach fünf Jahren vorgenommen. Über die Teilresultate wurde bereits berichtet (1). Behandlung und Kontrollen wurden fortgesetzt, wobei Ende des Jahres 1972, also nach acht Jahren, eine erneute Beurteilung vorgenommen wurde (2).

Die letzte klinische Auswertung beider Gruppen erfolgte Ende 1974, also nach insgesamt 10 Jahren. Manche Aspekte wurden noch in späteren Jahren ausgewertet, obgleich nur noch eine geringere Anzahl von Kranken zur Verfügung stand.

Auswahl der Struktur des Krankengutes

Im Jahre 1964 verfügten wir über 387 Patienten, die an Coxarthrose eines oder beider Hüftgelenke litten und die bislang nicht

* Rumalon = Handelsname Arumalon; Vertrieb: Deutsche Robapharm GmbH, Badenweiler und E. Tosse & Co. mbH, Hamburg.

mit Rumalon behandelt worden waren. Dieses Krankengut umfaßt weder kongenitale Coxarthrosen (Dysplasie der Gelenkpfanne bzw. Perthes'sche Krankheit) noch Patienten mit primärer Osteonekrose oder einer systemischen rheumatischen Erkrankung. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, die an einer Krankheit litten, die den Arthroseverlauf beeinflussen könnte (Diabetes mellitus, etc.).

Die folgenden Angaben über unsere 387 Patienten wurden als Symbole auf Lochkarten übertragen (s. Tab. 1):

1. Geschlecht, Alter, Gewicht, Beschäftigungsart
 2. Anzahl der befallenen Hüftgelenke (uni- oder bilateral)
 3. Röntgenstadium der Coxarthrose (I. bis IV. nach Kellgren)*
- Mit Hilfe des Computers wurde die Klassifizierung durchgeführt, die zu einem Kranken nach einer bestimmten Symbolformel einen Partner sucht, der eine analoge Symbolkonstellation aufwies. Auf diese Weise wurden im ganzen 112 vergleichbare Paare, d. h. 224 Patienten, gewonnen. Die restlichen 163 Kranken, die in den angeführten Symbolen nicht vergleichbar waren, wurden aus dem Versuch eliminiert. Mußte im Verlauf der Beobachtungsjahre ein Patient wegen Ablebens, ernster Erkrankung, Hüftoperation, usw. ausgeschlossen werden, wurde auch der entsprechende Partner ausgeschlossen. Aus diesem Grunde konnten im zehnten Beobachtungsjahr von den ursprünglichen 112 Personen jeder Gruppe nur noch 83 ausgewertet werden, d. h. daß sich die Anzahl der Kranken von 224 auf 166 verringerte. Von den ursprünglich verfügbaren 112 Paaren wurden die vergleichbaren Partner zwei verschiedenen Therapiegruppen zugeteilt. Eine davon bildete die Rumalon-Gruppe und die andere die Kontroll-Gruppe.

* Kellgren-Stadien:

Stadium I	Keine Osteophyten, keine Verschmälerung des Gelenkspaltes, geringe subchondrale Osteoporose.							
Stadium II	Geringe Verschmälerung des Gelenkspaltes, angedeutet unregelmäßige Konturen der Knorpeloberfläche, beginnende Osteophytenbildung.							
Stadium III	Ausgeprägte Osteophytenbildung, deutlich unregelmäßige Konturen der Knorpeloberfläche, Verschmälerung des Gelenkspaltes, Bildung von Zysten im Gelenkkopf und in der Nähe der Pfanne.							
Stadium IV	Ausgeprägte Veränderung, wie in Stadium III, starke Verschmälerung des Gelenkspaltes bis zur völligen Zerstörung, Deformation des Gelenkkopfes und der Pfanne bis zur Nekrose des Kopfes.							

Tab. 1 Struktur des Krankengutes zu Beginn der Beobachtung im Jahre 1965

Anzahl	Rumalon				Kontrollen			
	112				112			
Geschlecht	♂ 62		♀ 50		♂ 62		♀ 50	
Alter	30—40 16	40—50 29	50—60 45	60—70 22	30—40 15	40—50 30	50—60 45	60—70 22
Beschäftigung	geistig 28		körperlich 40		geistig 28		körperlich 40	
Röntgenstadium	I 22	II 30	III 24	IV 36	I 22	II 30	III 24	IV 36
Coxarthrose	bilateral 21		unilateral 91		bilateral 22		unilateral 90	
Körpergewicht	Untergewicht 23		Normalgewicht 42		Untergewicht 20		Normalgewicht 43	
			Übergewicht 47				Übergewicht 49	

Behandlung

Die Allgemeinbehandlung beider Gruppen war identisch. Sie beruhte vor allem in der Erhaltung des richtigen Muskeltonus zur Verminderung von Bewegungsstereotypen, ergänzt nach Bedarf mit physikalischen Maßnahmen. Bei sämtlichen Patienten wurde eine geregelte Lebensweise mit der üblichen Schonung der befallenen Gelenke empfohlen. Je nach Bedarf wurden Antirheumatika, meistens in Form von Azetylsalizylsäure, Phenylbutazon oder Indometazin, in einer von den Beschwerden abhängenden Dosierung verabreicht. Es wurde zudem eine an Eiweiß und Kalzium reiche Nahrung verordnet.

Die Kranken der Rumalon-Gruppe erhielten zweimal jährlich eine Serie von je 25 Rumalon-Injektionen à 1 ml intra-muskulär. Bei 16 Personen wurde in den ersten drei Jahren nur eine Injektionsserie appliziert. Vom vierten Jahr an wurden sämtliche Patienten gleich behandelt, d.h. alle erhielten zweimal jährlich 25 Injektionen. In den ersten drei Jahren wurden den Patienten der Kontroll-Gruppe keine Injektionen verabreicht. Beginnend mit dem vierten Jahr erhielten jedoch alle Patienten dieser Gruppe zweimal jährlich eine Serie von 25 Injektionen Vitamin B₁₂ in einer Dosis von 100 µg pro Injektion.

Zudem wurde den Kranken beider Gruppen gewöhnlich jedes zweite Jahr eine Bäderkur empfohlen. Die Zahl der Kuraufenthalte betrug in der Rumalon-Gruppe insgesamt 286 und in der Kontroll-Gruppe 312.

Prüfkriterien

In dieser Studie wurden folgende Parameter in den beiden Gruppen bewertet:

1. Veränderung des Röntgenbefundes
2. Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit
3. Vorhandensein und Dauer von Irritationssymptomen (Spontanschmerz, Muskelkontrakturen und Schmerz an Muskellansatzstellen)
4. Gehfähigkeit, gemessen anhand der benötigten Zeit zum Auf- und Absteigen von 15 Treppenstufen von je 15 cm Höhe
5. Täglicher Bedarf an Antirheumatika
6. Anzahl der Patienten, bei denen die totale Endoprothese der Hüfte durchgeführt wurde
7. Veränderungen in der Zahl der mit Coxarthrose nur einseitig betroffenen Patienten
8. Veränderungen des Gelenkspaltes der Hüftgelenke anhand von Röntgenbildern
9. Zahl der wegen Hüftgelenkbeschwerden versäumten Arbeitstage
10. Zuerkennung der Invalidität aufgrund der Coxarthrose (noch vor dem Anspruch auf Altersrente)
11. Rumalon-Nebenwirkungen

Da frühere Untersuchungen gezeigt haben, daß weder das Geschlecht der Kranken noch ihre Beschäftigungsart den Krankheitsverlauf beeinflussen, wurden diese beiden Parameter bei der endgültigen Auswertung nicht berücksichtigt.

Resultate

1. Röntgenstatus

Tab. 2 sowie Tab. 3 zeigen die Veränderungen der Röntgenstadien in den zehn Beobachtungsjahren. Bei bilateralen Coxarthrosen wurde nur das stärker befallene Gelenk bewertet.

Tab. 2 Veränderungen des Röntgenstatus innerhalb von 10 Jahren

	RUMALON				Total Fälle	KONTROLLEN				Total Fälle
	Stadium					Stadium				
	I	II	III	IV		I	II	III	IV	
1965	22	30	24	36	112	20	30	24	36	112
	52		60			52		60		
1966	21	29	22	40	112	22	28	25	37	112
	50		62			50		62		
1967	20	26	25	41	112	19	28	27	38	112
	46		66			47		65		
1968	18	27	26	41	112	15	26	29	42	112
	45		67			41		71		
1969	18	26	27	41	112	13	23	27	49	112
	44		68			36		76		
1970	16	24	29	41	110	8	22	30	50	110
	40		70			30		80		
1971	15	22	30	38	105	5	19	31	50	105
	37		68			24		81		
1972	13	22	29	38	102	4	18	30	50	102
	35		67			22		80		
1973	12	20	27	33	92	4	13	30	45	92
	32		60			17		75		
1974	11	20	20	32	83	4	11	26	42	83
	31		52			15		68		

Tab. 3 Zusammenfassung der Tab. 2

	verschlechtert	nicht verschlechtert	Total
RUMALON	21	31	52
KONTROLLEN	37	15	52
Total	58	46	104

Stadien I und II: Zu Beginn der Behandlung umfaßten beide Behandlungsgruppen je 52 Fälle. Nach 10 Jahren umfaßte die Rumalon-Gruppe noch 31 Fälle, die Kontroll-Gruppe dagegen nur noch 15 Fälle.

Stadien III und IV: Zu Beginn der Behandlung umfaßten beide Gruppen je 60 Fälle. Nach 10 Jahren hatte die Zahl der Patienten der Rumalon-Gruppe um 8 abgenommen, jene der Kontroll-Gruppe um 8 Patienten zugenommen.

Die statistische Prüfung dieser Unterschiede ergab im Vierfelder-test eine deutliche Signifikanz: $\chi^2 = 8,81$; $P < 0,005$ zugunsten der mit Rumalon behandelten Gruppe.

2. Gelenkbeweglichkeit

Bei allen Kranken wurde regelmäßig die passive Beweglichkeit der befallenen Gelenke gemessen. Zur Bewertung wurden folgende Winkelmessungen vorgenommen:

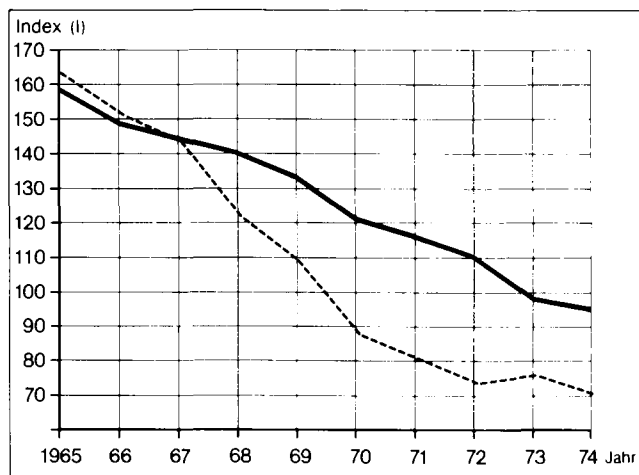
1. Maximale Flexion bis maximale Hyperextension
2. Maximale Innenrotation bis maximale Außenrotation
3. Maximale Adduktion bis maximale Abduktion in Extension

Die gemessenen Winkel wurden addiert und durch die Zahl der befallenen Gelenke dividiert. Der so errechnete »Beweglichkeitsindex« beträgt beim gesunden Gelenk durchschnittlich 300 ± 50 Indexpunkte. Tab. 4 sowie Abb. 1 veranschaulichen die Veränderung des Beweglichkeitsindexes beider Gruppen im Verlauf der 10jährigen Beobachtungsperiode.

Tab. 4 Veränderungen des Beweglichkeitsindex (I) innerhalb von 10 Jahren

	RUMALON		KONTROLLEN	
	Index (I)	Grenzwerte	Index (I)	Grenzwerte
1965	159	280-90	162	273-85
1966	149		150	
1967	144	280-75	143	265-85
1968	140		121	
1969	133	255-75	109	220-73
1970	121		87	
1971	117	240-70	80	193-60
1972	110	240-72	73	169-49
1973	97	230-60	75	170-55
1974	95	220-65	70	175-50

$$I = \frac{\text{Winkelsumme } ^\circ}{\text{Zahl der Gelenke}}$$



— Rumalon $t = 1,944$
 Kontrollen $P < 0,05$

Abb. 1 Veränderungen des Beweglichkeitsindex (I).

Die Geschwindigkeit, mit welcher der Beweglichkeitsindex pro Jahresperiode im Mittel abnimmt, ist bei dem mit Rumalon behandelten Patienten signifikant geringer: $t = 1,944$; $P < 0,05$. Zu beachten ist, daß während der ersten zwei Jahre die Gelenkbeweglichkeit in beiden Gruppen im gleichen Ausmaß leicht zurückgegangen war. In der Rumalon-Gruppe hielt eine leichte Abnahme der Gelenkbeweglichkeit bis zum 10. Beobachtungsjahr an, während in der Kontroll-Gruppe ab 2. Jahr eine weit deutlichere Abnahme festgestellt wurde.

3. Irritationssymptome

Bei jedem Kranken wurden die Wochen pro Jahr registriert, in denen folgende Irritationssymptome auftraten: Spontanschmerz auch in Ruhe, Muskelkontraktionen, Schmerzhaftigkeit der Muskelansatzstellen. Für jede Gruppe wurde pro Jahr die durchschnittliche Anzahl Wochen, in denen diese Symptome auftraten

Tab. 5 Veränderungen der Anzahl Wochen pro Jahr mit Irritationssymptomen

Jahr	RUMALON	KONTROLLEN
1965	17,5 Wochen	16,7 Wochen
1966	18,2 Wochen	17,9 Wochen
1967	16,8 Wochen	18,9 Wochen
1968	12,0 Wochen	19,1 Wochen
1969	8,7 Wochen	20,2 Wochen
1970	7,6 Wochen	18,3 Wochen
1971	6,2 Wochen	19,9 Wochen
1972	5,8 Wochen	18,7 Wochen
1973	7,6 Wochen	14,2 Wochen
1974	6,9 Wochen	16,1 Wochen

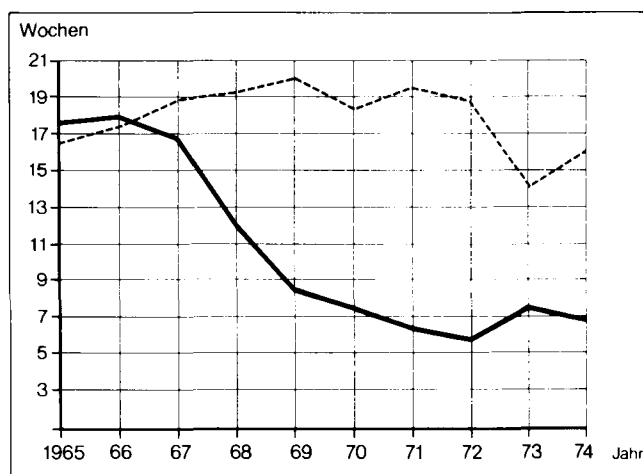
berechnet. Die so berechneten Werte gehen aus Tab. 5 und Abb. 2 hervor.

Die mittlere Dauer der Irritationsperioden pro Jahr ist in der Rumalon-Gruppe signifikant geringer als in der Kontroll-Gruppe. In der Kontroll-Gruppe war die durchschnittliche Anzahl der Wochen mit sekundären Irritationen zu Beginn der Beobachtungen etwas niedriger als in der Rumalon-Gruppe.

Bis zum Ende der Beobachtungsperiode sank bei den Kontrollen die Wochenzahl leicht ab, nämlich von 16,7 auf 16,1 Wochen. Bei der Rumalon-Gruppe nahm die Wochenzahl kontinuierlich ab, und zwar von 17,5 auf 6,9 Wochen. Dies bedeutet, daß sich unter Rumalon die Zahl der »Beschwerdewochen« auf zwei Fünftel des Ausgangswertes reduziert hatte.

4. Gehfähigkeit (Treppentest)

Die Gehfähigkeit wurde gemessen anhand der zum Auf- und Absteigen von 15 Stufen benötigten Zeit in Sekunden.

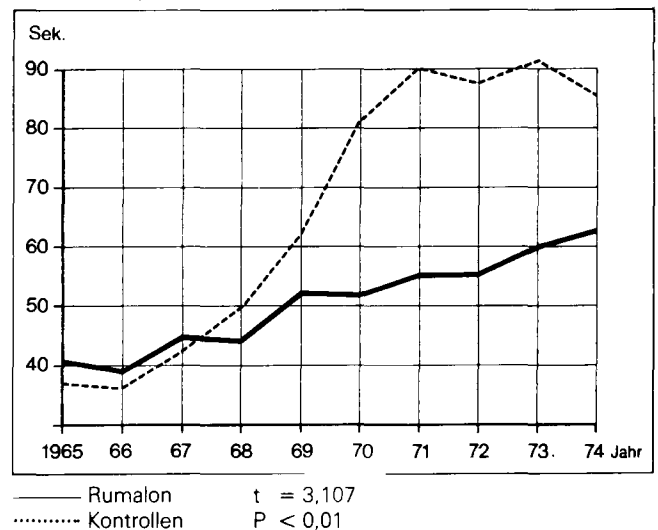


— Rumalon $t = 4,236$
 Kontrollen $P < 0,0025$

Abb. 2 Veränderungen der Anzahl Wochen pro Jahr mit Irritationssymptomen.

Tab. 6 Veränderung der Gehfähigkeit innerhalb von 10 Jahren (Treppentest): Zeitbedarf in Sekunden zum Auf- und Absteigen von 15 Stufen

Jahr	RUMALON	KONTROLLEN
1965	41 Sekunden	38 Sekunden
1966	39 Sekunden	37 Sekunden
1967	45 Sekunden	43 Sekunden
1968	44 Sekunden	50 Sekunden
1969	53 Sekunden	63 Sekunden
1970	52 Sekunden	81 Sekunden
1971	56 Sekunden	90 Sekunden
1972	56 Sekunden	87 Sekunden
1973	60 Sekunden	91 Sekunden
1974	63 Sekunden	85 Sekunden

**Abb. 3** Veränderungen der Gehfähigkeit. Treppentest: Benötigte Zeit in Sekunden zum Auf- und Absteigen von 15 Treppenstufen.

Die Mittelwerte für die beiden Gruppen sind in der Tab. 6 wiedergegeben und in Abb. 3 veranschaulicht. Die für die einzelnen Jahresperioden gemessenen mittleren Zeiten sind für die Rumalon-Gruppe signifikant niedriger: $t = 3,701$; $P < 0,001$ (s. Tab. 6).

In der Kontroll-Gruppe nahm die benötigte Zeit zur Bewältigung dieser Aufgabe um 47 Sekunden, d. h. um das 2,3fache zu. In der Rumalon-Gruppe dagegen wurde eine Zunahme um 22 Sekunden, d. h. lediglich das 1,5fache des Ausgangswertes festgestellt.

5. Antirheumatika-Bedarf

Für beide Gruppen wurde der durchschnittliche Tagesbedarf an Antirheumatika berechnet. Als Einheit wurden 0,5 g Acidum acetylosalicylicum festgelegt. Andere Antirheumatika wurden wie folgt in »Azetylsalicyl-Einheiten« umgerechnet:

0,5 g Acidum acetylosalicylicum	= 1
25 mg Indometazin	= 2,5**
200 mg Phenylbutazon	= 1,5

Die Veränderungen des durchschnittlichen Antirheumatika-Bedarfs pro Tag sind in Tab. 7 und Abb. 4 zusammengefasst.

Zu Beginn der Beobachtung war der Bedarf an Antirheumatika für beide Gruppen praktisch gleich. Bei der Kontroll-Gruppe nahm er im Verlauf der nächsten 5 Jahre leicht zu (Anstieg von 5,3 auf 6,0 A.E.). Bei der Rumalon-Gruppe hingegen ging der Antirheumatika-Bedarf vom 3. bis 10. Jahr von 5,1 auf 3,6 A.E. zurück.

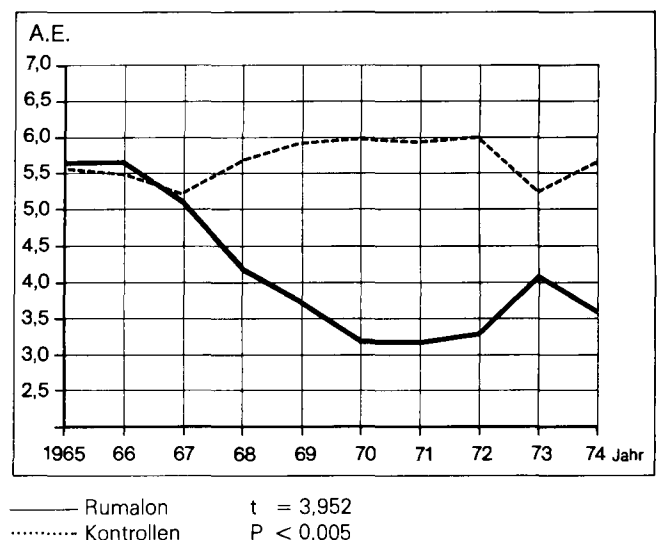
Der tägliche Antirheumatika-Bedarf in den verschiedenen Jahresperioden war in der Rumalon-Gruppe signifikant geringer: $t = 3,952$; $P < 0,005$.

** Neueste Erkenntnisse sprechen von einem Äquivalenzverhältnis Indometazin/Aspirin 1 : 50 (pharmakologisch) bzw. 1 : 20 (klinisch).

Tab. 7 Veränderungen des mittleren Antirheumatika-Bedarfs pro Tag innerhalb von 10 Jahren in »Acetylsalicyl-Einheiten« (A.E.)

Jahr	RUMALON	KONTROLLEN
1965	5,7 A.E.	5,6 A.E.
1966	5,7 A.E.	5,5 A.E.
1967	5,1 A.E.	5,3 A.E.
1968	4,3 A.E.	5,7 A.E.
1969	3,7 A.E.	5,9 A.E.
1970	3,2 A.E.	6,0 A.E.
1971	3,2 A.E.	5,9 A.E.
1972	3,3 A.E.	6,0 A.E.
1973	4,1 A.E.	5,3 A.E.
1974	3,6 A.E.	5,7 A.E.

Der tägliche Antirheumatika-Bedarf in den verschiedenen Jahresperioden war in der Rumalon-Gruppe signifikant geringer: $t = 3,952$; $P_{\text{einseitig}} < 0,005$ (siehe Tab. 7).

**Abb. 4** Veränderungen im Antirheumatika-Bedarf pro Tag in »Acetylsalicyl-Einheiten« (A. E.)

Tab. 8 Statistische Bewertung der Abb. 1–4

Geprüfte Kriterien	Mittel ± s Mittel	t	P _{einseitig}
Abb. 1 Tab. 4 $\Delta I_K - \Delta I_R$	4,22 ± 6,52	1,944	<0,05
Abb. 2 Tab. 5 $\log \frac{t_K}{t_R}$	0,2624 ± 0,1959	4,236	<0,0025
Abb. 3 Tab. 6 $\log \frac{t_K}{t_R}$	0,0956 ± 0,0973	3,107	<0,01
Abb. 4 Tab. 7 $\log \frac{AE_K}{AE_R}$	0,1428 ± 0,1143	3,952	<0,005

Tab. 9 Zahl der einseitig betroffenen Patienten

Jahr	RUMALON	Kontrollen
1965	91	90
1966	91	90
1967	90	87
1968	88	87
1969	85	82
1970	80	74
1971	75	69
1972	68	60
1973	63	51
1974	63	51

6. Umwandlung unilateraler Coxarthrosen in beidseitige Hüftarthrosen

Wie aus der Tab. 1 zu ersehen ist, wurde zu Beginn der Beobachtungen eine beidseitige Coxarthrose bei Patienten mit Rumalon in 21 Fällen festgestellt und in 91 Fällen war die Erkrankung nur einseitig. Bei der Kontroll-Gruppe war dieses Verhältnis 22 : 90. Bei einer Reihe von einseitig betroffenen Patienten kam es im Laufe von 10 Jahren auch zur Erkrankung der zweiten Hüfte. Die Tab. 9 zeigt diese Veränderung nach Jahren. Aus der Tab. ist klar ersichtlich, daß der arthrotische Prozeß auch das zweite Hüftgelenk öfters in der Kontroll-Gruppe betroffen hat. Während sich bei der mit Rumalon behandelten Gruppe der Prozeß binnen 10 Jahren auf das andere Hüftgelenk, das bis zu dieser Zeit gesund war, nur bei 28 Patienten verbreitete, kam es bei der Kontroll-Gruppe zu dieser Erkrankung in 39 Fällen. Auch diese Beobachtung zeugt von protektiver Wirkung der wiederholten Rumalon-Serien.

7. Zusammenstellung der Patienten, welche infolge Hüftgelenksoperation aus der Vergleichsstudie ausgeschlossen wurden

Tab. 10 und Abb. 5 zeigen eine Zusammenstellung der Patienten, welche im Verlaufe von 10 Jahren infolge Hüftgelenks-Endoprothese aus der Vergleichsstudie ausgeschlossen werden

Tab. 10 Anzahl Patienten mit totaler Hüftgelenks-Endoprothese aus den zwei Behandlungsgruppen (im Laufe der Beobachtungsdauer von 10 Jahren aus der Studie ausgeschlossen)

Jahr	RUMALON	Kontrollen
1970	1	1
1971	–	3
1972	–	2
1973	2	5
1974	3	6
Total	6	17

mußten. Die Anzahl der Patienten, welche ausgeschlossen werden mußten, ist in der Rumalon-Gruppe signifikant niedriger ($\chi^2 = 4,845$; $P < 0,05$).

8. Veränderungen des Gelenkspaltes der Hüftgelenke

Diese Bewertung wurde im Jahr 1980 durchgeführt, also im Abstand von 16 Jahren ab Beginn der Beobachtung. Die Zahl der in Paaren und mit kompletter Röntgendokumentation noch verfügbaren Patienten hat sich von den ursprünglichen 112 Paaren auf 35 bewertbare Paare verringert. Die Breite des Hüftgelenkspaltes wurde laut den am Beginn der Beobachtungen vertretigen Röntgenbilder im Abstand von je 5 Jahren bewertet (5, 10 und 15 Jahren). Die Röntgenbilder wurden standardisiert bei stehenden Patienten aufgenommen. Die Gelenkspaltbreite wurde jeweils am Gipfel des Femur-Kopfes gemessen. Es zeigte sich, daß es für die eigentliche Auswertung besser war, die Veränderungen in relativen und nicht absoluten Werten zu vergleichen. Aus diesem Grunde wurde die Gelenkspaltbreite, so wie sie zu Beginn des Versuches festgestellt wurde, mit 100% bewertet. Bei weiteren Messungen wurde durch einfache Berechnungen der Prozentsatz der Verschmälerung gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Es hat sich ferner bewährt, den Gelenkspalt auf einem 5fach vergrößerten, an die Wand projizierten Röntgenbild zu messen.

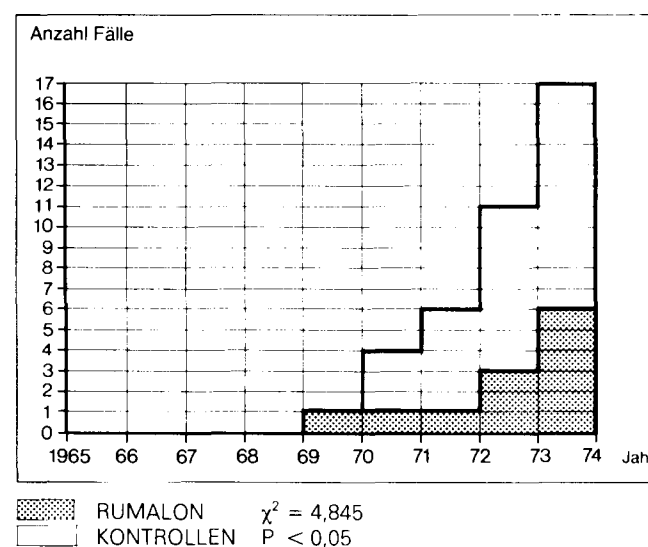


Abb. 5 Patienten mit totaler Hüftgelenks-Endoprothese (aus der Vergleichsstudie ausgeschlossen).

Tab. 11 Unterschied der Gelenkspaltbreite

Jahr	1965	1970	1975	1980
RUMALON	100%	-35,7%	-44,2%	-47,0%
Kontrollen	100%	-36,5%	-63,0%	-74,5%

Das ermöglichte eine genauere Messung und Vergleichbarkeit von Bildern, die nicht unter identischen Bedingungen gemacht wurden. Auf diese Weise konnten nicht ganz gleiche Vergrößerungen der auf verschiedenen Apparaten gemachten Röntgenbilder ausgeglichen werden. Die Vergleichbarkeit wurde durch gleichzeitiges Projizieren beider Filme auf einen Schirm erreicht. Die Ergebnisse zeigt die Tab. 11.

Man sieht, daß die Gelenkspaltbreite ein nicht sehr sensibler Meßparameter ist. Nach 10 Jahren war jedoch ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen eindeutig zugunsten von Rumalon. Die statistische Bewertung gegenüber den Ausgangswerten liegt an der Grenze ($P < 0,05$) der Norm.

9. Zahl der wegen Hüftgelenksbeschwerden versäumten Arbeitstage, Operationshäufigkeit und Zuerkennung der Invalidität aufgrund der Coxarthrose noch vor dem Anspruch auf Altersrente

Die vorhergehenden Ergebnisse zeigten klar, daß zwischen der mit wiederholten Serien von Rumalon-Injektionen behandelten Gruppe und der Kontroll-Gruppe sichtliche Unterschiede objektiv, subjektiv und funktionell bestanden. Wir haben uns die Frage gestellt, wie sich diese Umstände auf die Arbeitsfähigkeit derjenigen Patienten auswirkt, die noch ihren Beruf ausübten.

Sozioökonomische Daten und deren Beurteilung

In diese Bewertung wurden nur jene Paare einbezogen, von denen zu Beginn der Untersuchung (1965) beide Partner weder invalid noch pensioniert waren. 68 Patientenpaare erfüllten diese Bedingung. Wie bereits erwähnt, erstreckte sich die Beobachtungsperiode für diese Bewertung bis 1978; sie ist also 4 Jahre länger als die allgemeine Beobachtungszeit.

Ob in diesen letzten 4 Jahren (1975–78) die Behandlung der Patienten mit Rumalon bzw. Vitamin B₁₂ weitergeführt worden

war, ist unsicher, weil ein Teil der Patienten unserer Kontrolle entzogen war.

Den Registern des staatlichen Sozialamtes konnten für jedes der 68 zu bewertenden Patientenpaare folgende Daten entnommen werden:

- Aufgrund der Coxarthrose jährlich ausgefallene Arbeitstage der nicht invaliden, nicht pensionierten und nicht operierten Patienten
- Jahr der Invalidisierung aufgrund der Coxarthrose
- Jahr der Pensionierung.

Das Jahr der Operation ging aus unserer Dokumentation hervor. Invalidität und Pensionierung sind Ereignisse, die sich gegenseitig ausschließen, weil bei Erreichung des Pensionsalters auch die Invaliden dieser Patientengruppe zufallen. Der Zustand der Invalidität kann reversibel sein, nicht jedoch der Zustand der Pensionierung.

Coxarthrose-Operationen waren bei 14 von insgesamt 19 Patienten von Invalidisierung gefolgt oder an bereits invaliden Patienten durchgeführt worden. Die operierten Patienten wurden deshalb schon im Operationsjahr den Invaliden zugezählt. Die 5 Patienten, welche nach der Operation arbeitsfähig waren (2 aus der Rumalon und 3 aus der Kontroll-Gruppe), erreichten z. T. wenig später das Pensionsalter.

9.1. Invalidisierungsrate

In Tab. 12 ist das Krankengut pro Jahr nach Anzahl der Pensionierten, der Invaliden, der Verstorbenen und der Operierten gegliedert. Die entsprechenden Zahlenwerte plus die Anzahl der pro Behandlungsgruppe jährlich operierten Patienten sind in Tab. 12 zusammengestellt. Erwartungsgemäß nimmt die Summe der Pensionierten und Verstorbenen im Verlauf der Beobachtungsdauer zu. Zwischen der Rumalon- und der Kontrollgruppe gibt es diesbezüglich nur unbedeutende Unterschiede. Diese Tatsache erlaubt, die Häufigkeit der Invalidisierten beider Gruppen von Jahr zu Jahr zu vergleichen.

Dieser Vergleich zeigt, daß die Behandlung mit Rumalon die Invalidisierungsrate eindeutig reduziert. Schon 1970, also fünf Jahre nach Behandlungsbeginn, ist die Invalidisierungsrate zwischen beiden Gruppen nahezu signifikant verschieden. Ab 1971 ist der Unterschied statistisch eindeutig gesichert ($\chi^2 = 8,57$; $P \ll 0,05$).

Tab. 12 Anzahl Patienten nach Kategorien

Jahr	Pensioniert		Invalid		Verstorben		Operiert	
	RUMALON	Kontrollen	RUMALON	Kontrollen	RUMALON	Kontrollen	RUMALON	Kontrollen
1965	0	0	0	0	0	0	0	0
1966	0	0	0	0	0	0	0	0
1967	0	0	4	0	0	0	0	0
1968	0	0	5	1	0	0	0	0
1969	0	0	5	4	0	0	0	0
1970	1	0	2	9	0	0	0	1
1971	2	1	2	14	0	0	0	2
1972	5	3	2	20	0	1	1	4
1973	7	4	3	23	0	1	1	5
1974	8	7	2	26	0	1	2	10
1975	11	12	3	27	0	1	2	11
1976	16	16	3	29	1	1	2	12
1977	19	20	5	31	1	1	5	13
1978	24	22	5	32	1	1	5	14

In der Rumalon-Gruppe waren am Ende der Beobachtungszeit (1978) 38 von 43 noch lebenden und nicht pensionierten Patienten arbeitsfähig, 5 waren invalid. Dies entspricht einer Invalidisierungsrate von 11%. In der Kontroll-Gruppe dagegen waren am Ende der Beobachtungszeit (1978) nur 13 von 45 noch lebenden, nicht pensionierten Patienten arbeitsfähig, 32 waren invalid; dies entspricht einer Rate von 71%. Somit lag 14 Jahre nach Beginn der Beobachtungsperiode die Invalidisierungsrate bei der Kontroll-Gruppe 6x höher als in der Rumalon-Gruppe.

9.2. Operationshäufigkeit

Tab. 12 und Abb. 5 zeigen die von Jahr zu Jahr summierten Patienten mit Hüftgelenkoperationen beider Behandlungsgruppen. Am Ende der Beobachtungsperiode (1978) waren dies in der Rumalon-Gruppe 5, in der Kontroll-Gruppe dagegen 14 Patienten. Im Vierfeldertest ist auch dieser Unterschied signifikant ($\chi^2 = 3,915$; $P < 0,05$).

9.3. Arbeitsausfälle

Die vorliegenden Daten sind geeignet, den Verlust an Arbeitstagen beider Gruppen vergleichend zu schätzen. Bei den nicht-invaliden Patienten verfügten wir über die jährlich aufgrund der Coxarthrose verlorenen Arbeitstage. Entsprechend der mittleren Gesamtzahl jährlicher Arbeitstage wurden pro Invaliditätsjahr 250 Arbeitstage eingesetzt. Dieselbe Anzahl Arbeitstage wurde auch für das Operationsjahr angenommen. Sehr wahrscheinlich liegt der Wert von 250 Arbeitstagen für das erste Invaliditäts- bzw. das Operationsjahr zu hoch. Trotzdem erscheint die Schätzung realistisch, weil für die Jahre vor der Invalidisierung eine reduzierte Arbeitsleistung angenommen werden muß.

In Tab. 13 und Abb. 6 sind die pro Jahr errechneten arithmetischen Mittel und ihre Streuungen wiedergegeben. Sie zeigen folgendes Bild:

In der Kontroll-Gruppe steigt der Verlust an Arbeitstagen im Verlauf der Beobachtungsperiode stetig an. 1978 betrug die

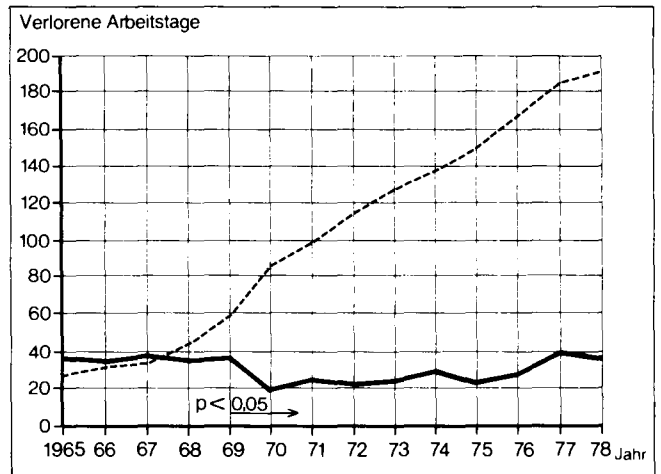


Abb. 6 Mittlerer Verlust an Arbeitstagen pro Arbeitsjahr (250 Tagen).

mittlere Anzahl Arbeitstage nur noch etwa 25% des Erwartungswertes von 250 Tagen.

In der Rumalon-Gruppe dagegen steigt der mittlere Verlust an Arbeitstagen während der ganzen Beobachtungsperiode nie signifikant über den Ausgangswert. Von 1970-76 liegt er sogar unter dem Ausgangswert von 1965.

Ab 1970, also ab dem sechsten Behandlungsjahr, sind die Unterschiede zwischen der Rumalon- und der Kontroll-Gruppe eindeutig signifikant ($t = 5,687$, $P < 0,001$). Addiert man in beiden Gruppen die mittlere Anzahl der pro Jahr verlorenen Arbeitstage der 68 Patientenpaare, so ergibt sich für die Gesamtbeobachtungsdauer von 14 Jahren folgende Differenz:

Die während 10 Jahren mit Rumalon behandelten Patienten verloren insgesamt 58 016 Arbeitstage weniger als die Kontrollen. Dies entspricht pro Patient einen Gewinn von 3,4 Arbeitsjahren zu 250 Arbeitstagen.

Tab. 13 Verlust an Arbeitstagen pro Arbeitsjahr

Jahr	Ausgefallene Arbeitstage						% Arbeitsverlust (100% = 250 Tage)				
	RUMALON			Kontrollen			Vergleich	RUMALON	Kontrollen	Differenz (R - K)	
	N	$\bar{x} \pm s_x$		N	$\bar{x} \pm s_x$						t
1965	68	38,3	4,5	68	30,5	3,1	1,432	> 0,05	15,3	12,2	+ 3,1
1966	68	34,9	4,6	68	33,8	4,5	0,183	ca 0,05 0,001	14,0	13,5	+ 0,5
1967	68	40,0	7,4	68	36,3	3,5	0,454		16,0	14,5	+ 1,5
1968	68	37,3	8,0	68	45,8	5,7	0,879		14,9	18,3	- 3,4
1969	68	38,6	7,9	68	60,1	7,4	1,977		15,4	24,0	- 8,6
1970	67	19,4	5,6	68	83,0	9,7	5,687		7,8	33,2	- 25,4
1971	66	24,2	6,1	67	99,0	11,2	5,813		9,8	39,6	- 29,8
1972	63	19,8	5,8	64	112,1	12,4	6,715		7,9	44,8	- 36,9
1973	61	21,5	6,9	63	127,4	13,0	7,134		8,6	51,0	- 42,4
1974	60	26,5	7,7	60	139,4	13,4	7,324		10,6	55,8	- 45,2
1975	57	19,9	7,5	55	150,5	14,1	8,262		8,0	60,2	- 52,2
1976	51	25,8	8,8	51	165,7	14,2	8,402		10,3	66,3	- 56,0
1977	48	41,3	12,7	47	183,5	14,4	7,439		16,5	73,4	- 56,9
1978	43	34,0	12,2	45	190,6	14,9	8,074		13,6	76,2	- 66,2

N = Anzahl (nicht pensioniert oder verstorben)
 $\bar{x} \pm s_x$ = arithmetisches Mittel \pm Mittelwertstreuung

10. Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Rumalon

Während der ganzen Behandlungszeit war unsere Aufmerksamkeit auch auf eventuelle Nebenwirkungen und auf die Laborbefunde gerichtet. Alle Patienten wurden in regelmäßigen Intervallen (alle 6 Monate) auf die Verträglichkeit der Injektionen befragt und die routinemäßigen Labortests durchgeführt (Blutstatus mit Harnsäure, Transaminasen, Lipide und Urinstatus).

Es versteht sich von selbst, daß im Laufe einer so langen Zeit gewisse Abweichungen gefunden wurden, weil es bei manchen Patienten zu vorübergehenden Erkrankungen kam, z. B. zu Infektionen, gastrointestinalen und kardialen Problemen. Die Mehrheit der Kranken nahm in der Beobachtungszeit zeitweise oder dauernd Medikamente aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika ein. Wir konnten wiederholt subjektive und objektive Beschwerden (abweichende Labordaten), die im Zusammenhang mit der Zweiterkrankung oder Parallelmedikation standen, verzeichnen.

Diese Abweichungen wurden registriert und der Situation entsprechende Maßnahmen getroffen. Keine der Begleiterscheinungen konnte in einen Zusammenhang mit der Rumalon-Therapie gebracht werden.

Für diese Studie ist es wesentlich, daß es während der ganzen Zeit zu keinem Zwischenfall gekommen ist, der die Behandlung mit Rumalon wegen Unverträglichkeiten, seien es subjektive oder objektive, unterbrochen hätte.

Alle Beobachtungen wurden immer als Folge einer interkurrenten Krankheit oder deren Behandlung geklärt. Während der Dauer der Studie wurden jedem beobachteten Patienten mehr als 700 Rumalon-Injektionen appliziert, insgesamt also beinahe 80 000 Applikationen. In keinem einzigen Fall ist eine Serum-Hepatitis, ein Abszeß im glutealen Gebiet oder eine andere Komplikation, wie z. B. Sensibilisierung oder Aktivierung thrombotischer bzw. embolischer Prozesse aufgetreten.

Diskussion

Die degenerative Coxarthrose ist eine chronische Erkrankung, die dem Betroffenen eine Reihe von Schwierigkeiten verursacht und oft zur Arbeitsunfähigkeit und Invalidität führt. Konservative Heilmethoden bringen gewöhnlich nur eine subjektive Erleichterung auf Zeit, der arthrotische Prozeß als solcher wird nicht beeinflusst. Die Mehrheit der Autoren, die sich mit diesem Problem befassen, ist skeptisch, ob bei Erwachsenen der Hüftknorpel eines neuen Wachstums fähig ist und ob es zur Restitution des ursprünglichen Zustandes kommen kann.

Neben der primären Schädigung des Knorpels gehört zum arthrotischen Prozeß auch der Reparationsvorgang, der sich durch Neubildung von Knochengewebe im Gelenkgebiet bemerkbar macht. Osteophyten entstehen an der Peripherie des Gelenkes, an den Stellen hoher Kapselspannung und am Ansatz von Sehnen. Diese Randzacken (Osteophyten) werden gewöhnlich als sekundäre Erscheinung betrachtet, die die Anstrengung des Organismus, die gestörte Gelenkstabilität zu erhöhen, äußert. Der dritte Teil des pathologischen Prozesses ist dann die Umbildung des subchondralen Knochens.

Das von Arthrose betroffene Gelenk besitzt eine reduzierte Adaptionsreserve. Auch geringe Belastungen des Gelenkes können dessen Funktionsreserve überschreiten. Dies führt dann zu einer sogenannten »Gelenksdekompensation«, was im wesentlichen eine Irritation mit den Symptomen einer Gelenksentzündung ist. Man spricht auch von einer »dekompensierten« Arthrose.

Bei der Zusammenstellung der Behandlungsversuche und bei der Festsetzung der Kriterien ist es notwendig sich zu entscheiden, welche Phase des klinischen Verlaufs einer Arthrose man beurteilen will.

Beschränkt man sich beispielsweise auf die Hauptsymptome der Arthrose, nämlich Entzündung, Schwellung, Schmerz (Synovitis), Grad der Behinderung, dann kann man Prüfungsschemata, wie man sie bei nicht-steroidalen Antiphlogistika benützt, anwenden. Bei der aktivierten Arthrose wird man auch mit einem relativ kurzfristigen Versuch die Wirksamkeit eines Medikamentes, der Physiotherapie oder Rehabilitation bestätigen können. Will man indessen die Wirkung einer therapeutischen Methode auf den eigentlichen Gelenkprozeß untersuchen, zeigen sich eine Reihe von Schwierigkeiten. Die Trophik des Knorpelgewebes ist klinisch kaum zu erfassen, desgleichen allfällige Reparationsvorgänge. Man erachtet heute die Restitution von Gelenkknorpel im Erwachsenenalter zumindest teilweise als möglich. Fälle, bei denen ein mehrjähriger Stillstand des degenerativen Prozesses eingetreten ist, müssen als Ausnahmen betrachtet werden. Nach unseren Erfahrungen ist die Arthrose der großen Gelenke in der Regel progredient.

Manche Kriterien waren gleich von Anfang an definitiv festgesetzt, z. B. Funktionsteste, Röntgenstadien, Analgetikaverbrauch und Häufigkeit der Irritationsphasen. Andere wurden später im Verlauf des Versuchs eingereiht, z. B. die Zahl der Patienten, bei denen eine totale Endoprothesen-Operation durchgeführt wurde. Auch die sozialen und ökonomischen Gesichtspunkte wurden in der Folge einbezogen.

Die erste Schwierigkeit, mit der wir uns auseinandersetzen mußten, war die Gruppenbildung zu Paaren und deren Verteilung auf Behandelte und Kontrollen. Wir hatten zu dieser Zeit beinahe 400 Patienten mit Coxarthrosen zur Verfügung. Im Hinblick auf die langfristige Beobachtung haben wir ältere Patienten (über 70 Jahre), ferner alle jene Personen, die an einer der folgenden Parallelkrankungen litten, ausgeschlossen: chronische, ischämische Herzbeschwerden; Lungen-, Nieren- und Leberinsuffizienz, Anamnese gastrointestinaler Geschwüre, chronische Kolitis und schwerer Diabetes. Wir haben auch schwer behinderte Patienten ausgeschlossen, die Schwierigkeiten hatten zu den Kontrollen zu kommen, sowie Kranke, deren Zusammenarbeit uns fraglich schien. Dadurch hat sich die Zahl auf 250 Personen reduziert.

Nach Beratung mit unseren Statistikern und aus klinischen Überlegungen haben wir uns zur Methode der vergleichbaren Paare laut vorher festgesetzten Merkmalen entschieden. Der Nachteil dieser Methode war, daß sie zu einer ziemlich steilen Reduktion der Anzahl der im Laufe der Jahre beobachteten Patienten führte. Im Prinzip erschien sie uns jedoch als eine sehr geeignete Methode, die die Beobachtung von Patienten mit verschiedenen Kriterien, d. h. Alter, Geschlecht, Beruf und Gewicht ermöglichte. Ein weiteres Problem, mit dem wir uns auseinandersetzen mußten, war die Frage, ob wir einen offenen oder blinden Versuch organisieren wollen und welche Heilmethode für die Kontrolle angewendet werden soll. Die Anwendung von Placebo haben wir aus ethischen Gründen nicht für richtig gehalten, besonders weil es sich um Injektionen handelte, die einige Jahre dauern sollten. Aus diesem Grund haben wir auch den Blindversuch unterlassen, da wir angenommen haben, daß viele Kriterien objektiv genug sind, um vom Patienten oder Arzt nicht beeinflusst werden zu können. Als geeignetes Präparat für die Kontrollen haben wir Vitamin B₁₂ gewählt, welches in Form von Injektionen verabreicht wird und über das seinerzeit einige wissenschaftliche Arbeiten erschienen sind, wonach dieses Vitamin für die Arthrosenbehandlung geeignet sei.

Die Beurteilung, ob B₁₂ den in die Kontrollgruppe eingereihten Personen Erfolg brachte, war mit unserer Methodik nicht zu objektivieren. Wir können aber wenigstens sagen, daß wir während der ganzen Zeit keine unerwünschten Reaktionen beobachtet haben.

Bei keinem unserer Patienten ist es zur Übertragung einer Serum-Hepatitis gekommen, obwohl jeder einzelne fast 700 Injektionen erhalten hat.

Die Kriterien, die wir im Verlauf der Heilung verfolgt haben, sind im methodischen Teil genügend beschrieben. Desgleichen betrachten wir die Darstellung mit Tabellen und Graphiken als genügend klar. Schon bei dieser Gelegenheit ist es notwendig, auf den Umstand aufmerksam zu machen, daß die ersten Unterschiede zwischen beiden Gruppen frühestens im dritten Jahr der Beobachtungen registriert werden konnten, manchmal sogar später. Mit zunehmenden Jahren haben sich die Unterschiede noch mehr bemerkbar gemacht und haben die statistische Signifikanzgrenze erreicht. Die Veränderungen, die in den ersten 3–4 Jahren ersichtlich waren, waren zwar aus manchen Kennziffern auch zu ersehen, aber beinahe übereinstimmend für beide Gruppen. Das ist aus Abb. 1 ersichtlich, in der der Beweglichkeitsindex dargestellt ist, aber auch aus Abb. 2 (Wochenanzahl mit Irritationsmerkmalen) aus den Funktionstesten, z.B. Treppentest, und im Analgetikaverbrauch.

Es wird ersichtlich, daß beide Gruppen, die mit Rumalon und Vitamin B₁₂ behandelten Personen, passend zusammengestellt und daher vergleichbar waren. Das ist zweifellos ein wichtiges Argument gegen mögliche Kritik bezüglich der Gruppenbildung. In den ersten Jahren zeigen die Kurven nämlich die Mittelwerte im natürlichen Verlauf.

Als wichtig betrachten wir auch die Bemerkung, daß die Kurven Mittelwerte darstellen, und daß in beiden Gruppen eine Reihe von Einzelpersonen war, die sich von den durchschnittlichen Werten bedeutend unterscheiden und dies in günstiger als auch ungünstiger Weise.

Das Kriterium der Röntgenveränderungen haben wir auf zwei Arten beurteilt. Laut den Stadien der Coxarthrose, die im wesentlichen aus den Kellgren-Kriterien hervorgehen und bei uns von *Lenoch* modifiziert wurden, haben wir die Verschiebung einzelner Kranker zu den fortgeschrittenen Stadien beurteilt.

Die genaue Stadiumbestimmung ist bei manchen Kranken noch durch subjektive Fehler erschwert, aber in der langfristigen Beobachtung werden evtl. Ungenauigkeiten sicher ausgeglichen. Um die Objektivität zu erhöhen, haben wir eine genaue Messung der Gelenkspaltbreite auf einer stetigen und vorher definierten Gelenkstelle versucht. Da die Messungen auf den Röntgenbildern bestimmte Schwierigkeiten verursachten, bisweilen infolge einer schlechten Bildqualität und auch dadurch, daß die Bilder nicht immer an ein und demselben Apparat und in übereinstimmender Projektion durchgeführt wurden, haben wir diese kleinen Unterschiede durch optische Wiedergabe auf eine Projektionsfläche korrigiert. Durch eine leichte Neigung und geringe Änderungen der Entfernung des Projektors vom Schirm war es möglich, diese Differenzen ganz zu beseitigen. Da auch die Ausmessung auf den Vergrößerungen viel einfacher war, ergab diese Methode in der Endauswertung ein klareres Ergebnis.

Eines der wichtigsten Kriterien war die Bewertung der Zahl der wegen Coxarthrose versäumten Arbeitstage und der Eintritt in

die Invalidität infolge des Gelenkleidens. Um einen vollkommenen Überblick zu erhalten, haben wir das staatliche Pensionsamt, wo die vollständigen Daten aller Arbeitenden im Computer gespeichert sind, um eine Zusammenstellung ersucht. Das Ergebnis dieser Studie zeigte ohne Zweifel einen deutlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen und zwar, sowohl in bezug auf versäumte, d.h. krank gewesene Tage, als auch in bezug auf Abgänge in die Invalidität. Hier ist zu vermerken, daß das Rentenalter in der CSSR bei Frauen mit 55 Jahren, bei Männern mit 60 Jahren beginnt.

Abschließend kann man die wichtigsten Erkenntnisse unserer Arbeit folgendermaßen formulieren:

1. Rumalon-Injektionen greifen in den Coxarthrose-Verlauf ein. Sie modifizieren den Verlauf in dem Sinne, daß sie die Progression der Krankheit bremsen.
2. Eine grundsätzliche Voraussetzung dieses Effektes ist die regelmäßige Wiederholung der Injektionsserie wenigstens zweimal pro Jahr und dies während der Dauer von einigen Jahren. Die Effektivität einer einzelnen Serie kann aus unserem Material nicht bewertet werden, auch wenn manche Kranke eine unmittelbare, jedoch keine objektivierbare Erleichterung angegeben haben.
3. Eine wiederholte Serie von Rumalon-Injektionen führte nach einigen Jahren zu einer offensichtlichen Verminderung subjektiver Beschwerden sowie zur relativen Stabilisierung des objektiven Zustandes. Die Funktionsverschlechterung war in der Rumalon-Gruppe sichtlich langsamer als in der Kontrollgruppe.
4. Diese Umstände zeigten sich auch in den Spätfolgen der Erkrankung, d.h. im Arbeitsausfall und vorzeitiger Pensionierung. Es reduzierte sich auch die Dringlichkeit radikaler, operativer Eingriffe durch totale Endoprothese.
5. Ein verlangsamer Krankheitsverlauf bei den Behandelten hat sich auch objektiv in den Röntgenkriterien erwiesen. Desgleichen hat sich bei der behandelten Gruppe die Beweglichkeit gegenüber der Kontrollgruppe weit weniger verschlechtert.
6. Auch der verringerte Verbrauch von Analgetika scheint uns wichtig.
7. Unsere Studie beantwortet nicht die Frage der optimalen Rumalon-Dosierung. Es ist möglich, daß erhöhte Mengen und häufigere Injektionen noch bessere Ergebnisse bringen könnten.
8. Das Präparat Rumalon ist im Hinblick auf Nebenwirkungen sicher und unbedenklich.

Literatur

- (1) Rejholec, V., M. Králová: Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Arumalon (10-Jahres-Studie). VIII. Europäischer Rheumakongreß, Helsinki 1975
- (2) Rejholec, V., M. Králová: Über den ökonomischen Nutzen der Langzeitbehandlung von Coxarthrose-Patienten mit Arumalon. IX. Europäischer Rheumakongreß, Wiesbaden 1979

Doz. Dr. med. V. Rejholec CSc
 Poliklinik des I. Fakultätskrankenhauses
 der Karls-Universität
 Abt. Rheumatologie
 Klimentaska 11
 Prag 1/CSSR