

DISSERTATION

**Die Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von Ibuprofen zur
Prävention von heterotopen Ossifikationen nach traumatischer
Querschnittlähmung**

**Tolerability, safety and efficacy of Ibuprofen for the prevention of
heterotopic ossifications after acute traumatic spinal cord injury**

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Magdalene Theresa Hoppe

Erstbetreuer: PD Dr. med. habil. Thomas Liebscher

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

1 Tabellenverzeichnis.....	4
2 Abbildungsverzeichnis.....	6
3 Abkürzungsverzeichnis	7
4 Zusammenfassung.....	8
4.1 Abstract.....	8
4.2 Abstract.....	10
5 Einleitung.....	12
5.1 Definition der Querschnittlähmung	12
5.2 Epidemiologie der Querschnittlähmung.....	12
5.3 Klinik der traumatischen Querschnittlähmung	13
5.4 Heterotope Ossifikationen	15
5.4.1 Definition	15
5.4.2 Einteilung	16
5.4.3 Klassifikation	16
5.4.4 Pathophysiologie.....	17
5.4.5 Epidemiologie.....	22
5.4.6 Klinik.....	24
5.4.7 Risikofaktoren	25
5.4.8 Diagnostik	26
5.4.9 Prävention.....	29
5.4.10 Therapie.....	33
6 Fragestellung und Zielkriterien	36
7 Material und Methoden.....	37
7.1 Konzeption der Studie	37
7.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien	38
7.3 Datenerfassung	38
7.3.1 Baseline Kriterien.....	38
7.3.2 Begleitverletzungen.....	40
7.3.3 Ibuprofentherapie und Gruppeneinteilung	41
7.3.4 Komplikationen.....	43
7.3.5 Nachuntersuchung.....	46
7.4 Statistik	46
7.4.1 Analysestrategie.....	46
7.4.2 Statistische Auswertung.....	48
8 Ergebnisse	51

8.1 Beschreibung der Stichprobe	51
8.1.1 Einteilung des Therapiegruppen	51
8.1.2 Weitere NSAR Medikation	53
8.1.3 Baselineparameter	54
8.2 Heterotope Ossifikationen	56
8.2.1 Deskriptive Statistik.....	56
8.2.2 Einzelfallbeschreibung	58
8.2.3 Ergebnisse der statistischen Modelle.....	58
8.3 Risikofaktoren	62
8.3.1 Harnwegs- und Atemwegsinfekt	62
8.3.2 Dekubitus	65
8.4 Unerwünschte Ereignisse	67
8.4.1 Gastrointestinale Blutung	68
8.4.2 Akutes Koronarsyndrom.....	69
8.4.3 Nierenversagen.....	70
8.4.4 Pseudarthrose.....	72
9 Diskussion	74
9.1 Diskussion der Ergebnisse im Literaturvergleich.....	75
9.1.1 Diskussion der Epidemiologie und Klinik von HO	75
9.1.2 Prävention von HO im Literaturvergleich	78
9.1.3 Unerwünschte Ereignisse durch NSAR im Literaturvergleich	81
9.2 Diskussion von Ein- und Ausschlusskriterien, Stärken und Schwächen der Studie.....	84
9.2.1 Methodische Stärken	84
9.2.2 Methodische Schwächen	85
9.3 Schlussfolgerung und Ausblick.....	87
9 Literaturverzeichnis	89
10 Eidesstattliche Versicherung	98
11 Lebenslauf.....	99
12 Publikationsliste aller Publikationen	100
13 Danksagung	101
14 Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin	102

1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienübersicht zu Inzidenzen von HO nach QSL	23
Tabelle 2: Studienübersicht zu Risikofaktoren von HO nach QSL	25
Tabelle 3: Studienübersicht zur Prävention von HO nach QSL	32
Tabelle 4: Einteilung in Therapieschemata anhand der Anwendung von Ibuprofen	42
Tabelle 5: Darstellung der Patient*innencharakteristika vor und nach dem Matching	49
Tabelle 6: Gruppeneinteilung der verschiedenen Therapieschemata – Optimales Therapieschema, drei verschiedene abweichende Therapieschemata und deren Zusammenfassung	52
Tabelle 7: Darstellung weiterer NSAR Therapien aufgeteilt nach verschiedenen Therapieschemata – Optimales Therapieschema, drei verschiedene abweichende Therapieschemata und deren Zusammenfassung	53
Tabelle 8: Baselinekriterien der Stichprobe aufgeteilt nach zwei Therapiegruppen	54
Tabelle 9: Vorerkrankungen der Stichprobe aufgeteilt nach zwei Therapiegruppen	55
Tabelle 10: Unfallursachen der Stichprobe aufgeteilt nach zwei Therapiegruppen	55
Tabelle 11: Begleitverletzungen der Stichprobe aufgeteilt nach zwei Therapiegruppen	56
Tabelle 12: Beschreibung der Patient*innen mit heterotopen Ossifikationen	57
Tabelle 13: Übersicht Heterotope Ossifikation	58
Tabelle 14: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen einer optimalen Ibuprofentherapie und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Gesamtstichprobe	59
Tabelle 15: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen einer optimalen Ibuprofentherapie und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Stichprobe nach Matching	61
Tabelle 16: Häufigkeit von Harnwegs- und Atemwegsinfektionen aufgeteilt nach Therapieschema	63
Tabelle 17: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen einer Harnwegsinfektion und/oder Atemwegsinfekt und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Gesamtstichprobe	63
Tabelle 18: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen einer Harnwegsinfektion und/oder Atemwegsinfekt und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Stichprobe nach Matching	64
Tabelle 19: Häufigkeit von Dekubitalulcera aufgeteilt nach Therapieschema	65

Tabelle 20: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen von Dekubitalulcera und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Gesamtstichprobe	65
Tabelle 21: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen von Dekubitalulcera und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Stichprobe nach Matching.....	66
Tabelle 22: Inzidenzraten von unerwünschten Ereignissen.....	67
Tabelle 23: Einzelfallübersicht der gastrointestinalen Blutungen.....	69
Tabelle 24: Einzelfallübersicht der akuten Koronarsyndrome.....	70
Tabelle 25: Einzelfallübersicht der akuten Nierenversagen	71

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Stadieneinteilung von HO nach Brooker. Basierend nach Hug et al. 2015 (1)	17
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Ätiologie von HO. Basierend nach Wong et al. 2020 und Legosz et al. 2018 (2, 3).....	22
Abbildung 3: Axiale Röntgenuntersuchung des rechten Hüftgelenks mit Darstellung einer knöchern ausgereiften HO.....	28
Abbildung 4: Entfernte HO (linkes Bild) und intraoperativer Befund vor der Entfernung einer HO im ventralen Bereich des rechten Hüftgelenks (rechtes Bild).....	33
Abbildung 5: Übersicht der ausgeschlossenen Fälle.....	38
Abbildung 6: Klassifikation des neurologischen und motorischen Defizites anhand der International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury der American Spinal Cord Injury Association (ASIA).....	39
Abbildung 7: Ereigniswahrscheinlichkeit von HO im Gesamtkollektiv.....	60
Abbildung 8: Ereigniswahrscheinlichkeit von HO im Kollektiv nach Matching.....	62

3 Abkürzungsverzeichnis

AIS – ASIA Impairment Scale

AP - alkalische Phosphatase

ASIA - American Spinal Injury Association

AT – abweichendes Therapieschema

AWI - Atemwegsinfekt

CCI – Charlson Komorbiditäts Index

CDC – Centers of Disease Control and Prevention

FKDS – farbkodierte Duplexsonographie

FOP - Fibrodysplasia Ossificans Progressiva

GCS – Glasgow Coma Scale

Hb - Hämoglobin

HO – heterotope Ossifikation

HWI - Harnwegsinfekt

KI – kein Ibuprofen

MRT - Magnetresonanztomographie

NSAR – Nicht steroidale Antirheumatika

NSTEMI – Nicht-ST-Hebungsinfarkt

NT – nicht optimales Therapieschema

OT – optimales Therapieschema

PNS – peripheres Nervensystem

PS-Matching – Propensity Score Matching

QSL – Querschnittlähmung

SHT – Schädel-Hirn-Trauma

ST – sporadisches Therapieschema

STEMI – ST-Hebungsinfarkt

UE – Unerwünschte Ereignisse

Ukb – Unfallkrankenhaus Berlin

ZNS - zentrales Nervensystem

4 Zusammenfassung

4.1 Abstract

Einführung

Neurogene heterotope Ossifikationen (HO), welche im Rahmen von Querschnittlähmungen (QSL) auftreten können, führen durch Schmerzen und Bewegungseinschränkungen zur Minderung der Lebensqualität. Bei einer vollständig ausgereiften HO ist die operative Behandlung die letzte Option und mit einer hohen Komplikationsrate assoziiert. Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung des Auftretens von neurogenen HO sind bisher wenig bekannt. Ziel der Arbeit war die Untersuchung eines potenziell präventiven Effektes von Ibuprofen unter Berücksichtigung der Verträglichkeit und Sicherheit auf das Vorkommen von HO.

Methoden

In die retrospektive Studie wurden 324 Patient*innen ab 14 Jahren eingeschlossen, welche zwischen Oktober 2010 und Dezember 2017 eine traumatische QSL erlitten haben und im BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin behandelt wurden. Es wurden zwei Therapiegruppen (optimales Therapieschema vs. abweichendes Therapieschema) hinsichtlich des Auftretens von HO durch Propensity Score Matching, Cox-Regression und Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Darüber hinaus wurden unerwünschte Ereignisse in Form von gastrointestinaler Blutung, akutem Koronarsyndrom, akutem Nierenversagen und Pseudarthrose analysiert.

Ergebnisse

146 Patient*innen erhielten ein optimales Therapieschema (Gruppe OT, Therapiebeginn innerhalb von 14 Tagen, mindestens 28 Tage Therapiedauer, Durchschnittsdosis von über 1200 mg/Tag, keine Unterbrechungen der Therapie von über 4 Tagen). Verglichen zur Gruppe mit abweichendem Therapieschema (Gruppe AT, 178 Patient*innen) traten HO in dieser Gruppe nach Matching signifikant seltener auf (HR 0,05, KI 0-0,52, $p=0,013$). Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von HO waren nach Matching ein AIS B (HR 27,85, KI 2,72-284,52, $p=0,005$) und ein Dekubitus 3. und 4. Grades (HR 9,02, KI 1,03-78,98, $p=0,047$). Für keine der untersuchten unerwünschten Ereignisse zeigten sich für die Gruppe OT höhere Inzidenzraten/100 Personenmonate verglichen zur Gruppe AT (Gastrointestinale Blutung: 0,46 vs. 0,74; Akutes Koronarsyndrom 0 vs. 0,45; Reversibles Nierenversagen 0,15 vs. 1,38; Irreversibles Nierenversagen 0 vs. 0,59; Pseudarthrose

0,14 vs. 0,13). In einer Cox-Regression mit Pseudarthrose als abhängige Variable zeigte sich im Gesamtkollektiv kein Zusammenhang zwischen einer Pseudarthrose und der Ibuprofentherapie (HR 0,94, KI 0,22-3,92, $p=0,93$).

Schlussfolgerung

Mit vorliegender Studie konnte ein präventiver Effekt von Ibuprofen zur Vermeidung von HO bei Patient*innen mit traumatischer QSL gezeigt werden. Unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Risikofaktoren kam es darüber hinaus sehr selten zu unerwünschten Ereignissen. Zur zukünftigen Entscheidungsfindung sollten neben den in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für HO auch die in dieser Arbeit nachgewiesenen Faktoren berücksichtigt werden. Um den Empfehlungsgrad für zukünftige Leitlinien zu verstärken, sind weitere multizentrische Studien mit prospektivem Studiendesign sinnvoll.

4.2 Abstract

Introduction

Neurogenic heterotopic ossification (HO), a condition that can arise following traumatic spinal cord injury (SCI), leads to a reduction in quality of life due to pain and limited mobility. Once HO is fully mature, surgical treatment is the last option, which is associated with a high complication rate. To date, there remains limited understanding of effective preventive measures against neurogenic HO. This retrospective study aims to explore the potential preventive impact of ibuprofen on the occurrence of HO, taking into account the tolerability and safety.

Methods

The retrospective study included 324 patients aged 14 years and older who suffered a traumatic SCI between October 2010 and December 2017 and were treated at BG hospital Unfallkrankenhaus Berlin. Two therapy groups (optimal therapy regimen vs. deviant therapy regimen) were investigated regarding the occurrence of HO by propensity score matching, Cox regression, and Kaplan-Meier method. In addition, adverse events including gastrointestinal bleeding, acute coronary syndrome, acute renal failure, and pseudarthrosis were analyzed.

Results

146 patients received an optimal therapy regimen (group OT, therapy initiation within 14 days, therapy duration of at least 28 days, average dose of more than 1200 mg/day, no interruptions of therapy for more than 4 days). Compared to the group with the deviating therapy regimen (group AT, 178 patients), HO occurred significantly less frequently in this group after matching (HR 0.05, CI 0-0.52, $p=0.013$). Additional risk factors for HO occurrence after matching included AIS B (HR 27.85, CI 2.72-284.52, $p=0.005$) and 3rd and 4th degree pressure ulcers (HR 9.02, 1.03-78.98, $p=0.047$). There were no higher incidence rates/100 person-months for any of the adverse events studied for the OT group compared to the AT group (gastrointestinal bleeding: 0.46 vs. 0.74; acute coronary syndrome 0 vs. 0.45; reversible renal failure 0.15 vs. 1.38; irreversible renal failure 0 vs. 0.59; pseudarthrosis 0.14 vs. 0.13). In a Cox regression with pseudarthrosis as the dependent variable, there was no significant association between pseudarthrosis and NSAID therapy in the overall population (HR 0.94, CI 0.22-3.92, $p=0.93$).

Conclusion

This study demonstrated a preventive effect of ibuprofen in avoiding HO occurrence among patients with traumatic SCI. Furthermore, considering comorbidities and risk factors, adverse events were infrequent. In future decision-making processes, both the risk factors for HO described in the existing literature and those highlighted in this study should be taken into consideration. To strengthen the level of recommendation for future guidelines, additional multicenter observational studies with prospective study design are useful.

5 Einleitung

Die akute traumatische Querschnittlähmung (QSL) ist ein seltenes, jedoch hochakutes und neurologisch heterogenes Krankheitsbild, welches ein einschneidendes Erlebnis im Leben der Betroffenen darstellt und verheerende und langfristige Folgen für die Betroffenen und ihren Angehörigen mit sich bringt.

5.1 Definition der Querschnittlähmung

Im Rückenmark verlaufen verschiedene motorische, sensible und vegetative Nervenbahnen. Im Rahmen einer akuten und chronischen Schädigung bzw. angeborenen Missbildung kommt es zur Unterbrechung dieser Bahnen. Die Folgen sind eine Lähmung der Muskulatur, Sensibilitätsstörungen und Störungen von vegetativen Funktionen unterhalb des Verletzungsniveaus (4). Man unterscheidet zwischen einer kompletten Lähmung (Plegie) mit Verlust jeglicher nervalen Funktion unterhalb der Verletzung einschließlich sakraler Funktion und Sensibilität und einer inkompletten Lähmung (Parese), bei der noch eine Restfunktion verschiedenen Ausmaßes besteht (5). Der Begriff Tetraplegie/-Parese bezieht sich auf die Höhe der Lähmung und beinhaltet die Rückenmarkssegmente C1-Th1, eine Paraplegie/-Parese entsteht bei Affektion der Wirbelkörper T2-S5 (5). Etwa 60 % der traumatischen QSL sind Para-, 40 % Tetraplegiker*innen. Die häufigste Lokalisation ist der thorakolumbalen Übergang der Wirbelsäule. Eine Beteiligung der Wirbelkörperhinterkante ist ein Risikofaktor für Verletzungen des Rückenmarks (4).

Unterschieden werden die traumatische und die nichttraumatische QSL. Weltweit gesehen sind die Hauptursachen einer traumatischen QSL Verkehrsunfälle, Stürze und Gewalt. Die Inzidenz ist regional und national unterschiedlich (6). Ältere Patient*innen sind häufiger von geringen Traumata wie Stürzen aus geringer Höhe oder von Sinterungsfrakturen im Rahmen einer Osteoporose betroffen (5). Zu den nichttraumatischen Ursachen einer QSL zählen Entzündungen, Tumore, dekompensierte Wirbelsäulenveränderungen, iatrogene Verletzungen, toxisch allergische Reaktionen, Bestrahlungsfolgen und vaskuläre Veränderungen. Mit rund 50 % nehmen sie inzwischen einen großen Anteil der Ursachen einer QSL ein (4, 7).

5.2 Epidemiologie der Querschnittlähmung

Weltweit erleiden laut WHO jährlich 250.000 bis 500.000 Menschen eine QSL. Die Angaben zur Inzidenz von traumatischer QSL schwanken zwischen den verschiedenen Ländern von 13 bis hin zu 53 Fällen pro Million Einwohner. Die unterschiedlichen Zahlen

sind einerseits auf bestimmte Risiken innerhalb der jeweiligen Länder zurückzuführen, zum Beispiel aufgrund von höheren Gewalttaten oder einer insuffizienten Infrastruktur und damit einhergehenden erhöhtem Risiko im Straßenverkehr, andererseits aufgrund von Unterschieden in der Definition, Klassifikation und Dokumentationen von QSL (6, 8).

In Deutschland werden 70/100,000 Einwohner*innen aufgrund einer Wirbelsäulenverletzung in einem Krankenhaus behandelt, wobei 20 % davon eine QSL erleiden (5, 7). Pro Jahr gibt es zwischen 1300-2000 neue QSL in Deutschland. Laut Koch et al. beträgt die Anzahl der neuen Fälle im Jahr (Inzidenz) in Deutschland 25 von 1 Millionen Einwohner*innen (4).

Vor allem junge Erwachsene zwischen 15-29 Jahren und ältere Menschen über 60 sind von einer traumatischen QSL betroffen (6). Die Zunahme der Inzidenzzahlen in der älteren Bevölkerungsgruppe ist ein Trend, der über die letzten Jahre zugenommen hat. In Australien z.B. stieg in den vergangenen 25 Jahren der Anteil der über 65-Jährigen von 4 auf 12 % (9). Das Durchschnittsalter von QSL nimmt immer weiter zu, Tendenz steigend (10).

In Entwicklungsländern betrifft die Erkrankung meist Männer zwischen 18-32 Jahren, in Industrienationen gleichen sich beide Geschlechter mit zunehmendem Alter an, der Männeranteil liegt derzeit bei 70 % (5, 11).

Die häufigste Todesursache der QSL sind in Industrienationen Atemwegserkrankungen, Herzerkrankungen und Suizid, während Betroffene in Entwicklungsländern noch immer an vermeidbaren Komplikationen wie infizierten Dekubitalulzera oder urogener Sepsis versterben (8, 6).

5.3 Klinik der traumatischen Querschnittlähmung

Einer QSL hat nicht nur unmittelbare Auswirkungen auf bewusst gesteuerte Motorik und Sensibilität, sondern auch auf das vegetative Nervensystem und die Atmung. Durch die Affektion von sympathischen Nervenfasern kann es zu einem Überwiegen des parasympathischen Nervensystems kommen. Die Folge bei hoch thorakal oder cervikal gelegenen, vor allem motorisch kompletten Läsionen, ist neben der zunächst schlaffen Lähmung der Muskulatur mit spinalem Schock eine typische Trias aus Hypotension, Hypo- oder Hyperthermie und Bradykardie. Besondere Vorsicht ist auch bei Eingriffen im Bereich der unteren Atemwege, die mit vagaler Stimulation einhergehen können, geboten, z.B. bei Absaugmanövern, Bronchoskopien und Intubationen, da ein

reflektorischer Sinusstillstand auftreten kann (5, 4). Mit Ende des spinalen Schocks, welcher unterschiedlich lang sein kann, tritt die spastische Lähmung in den Vordergrund.

Bei einer Affektion des Segmentes T12 und darüber ist mit einer gestörten Atem- und Abhustfunktion zu rechnen, die ein regelmäßiges Absaugen notwendig machen kann. Ab einem kompletten motorischen Ausfall von C4 und darüber kommt es zu einem Ausfall der Zwerchfellatmung und dadurch zu einer lebenslangen Abhängigkeit von maschineller Beatmung (5).

Zusätzlich zu den genannten Folgen kommt es häufig zu spezifischen querschnittstypischen Komplikationen, die das weitere Vorgehen und die Genesung der Patient*innen signifikant beeinflussen können. Neurogene Blasenentleerungsstörungen können zu häufigen Harnwegsinfekten bis hin zur Urosepsis führen. Eine gestörte Atemmechanik kann aufgrund von Sekretstau und damit einhergehenden optimalen Bedingungen für ein Keimwachstum zur Tracheobronchitis und Pneumonie führen. Die Fehlbelastung bestimmter Körperareale aufgrund seltener Lageänderungen führt häufiger zu Dekubitalulcera (4, 12).

Auch endokrine Störungen können Folge einer QSL sein. Ein gestörter Glukose-Lipid-Kalziummetabolismus, eine gestörte adrenokortikale Stressreaktion und ein hypothalamisch hypophysärer Hypogonadismus mit Hypotestosteronämie und bei Frauen transients Amenorrhö können alle als Konsequenz einer QSL auftreten (4).

Ergänzend zu den funktionellen Ausfällen erleiden Patient*innen mit QSL unter anderem aufgrund einer Überaktivität des sympathischen Nervensystems und einer damit einhergehenden chronischen Stressreaktion mit Glukokortikoidüberschuss eine systemische Immunsuppression, wodurch schwere Infektionen weiterhin begünstigt werden können (13).

Des Weiteren kann es auch aufgrund veränderter Vorgänge im Knochenstoffwechsel und muskulären Fehlbilanzen zur Osteoporose, sekundären Spinalkanalstenosen und heterotopen Ossifikationen (HO) kommen (12).

Aus diesem Grund sind die umfassende Diagnostik, Betreuung und Therapie in spezialisierten Zentren wichtig (14). Die spezialisierte Betreuung von Patient*innen mit QSL begann mit dem deutschen Neurologen und Neurochirurgen Sir Ludwig Guttmann in den 1940er Jahren im Stoke Mandeville Hospital nahe London. Hier entwickelte er das

Konzept der „Comprehensive Care“, ein Konzept, welches eine umfassende und schnellstmögliche Betreuung in spezialisierten Zentren und konsequenter Nachsorge vorsah (12). Auch führte er die „Stoke Mandeville Games“ durch, bei der kriegsversehrte Männer und Frauen mit Rückenmarkverletzungen teilnahmen. Diese Spiele legten den Grundbaustein für die 1960 begonnenen Paralympischen Spiele (15).

Mit der Entwicklung neuer wirbelsäulenchirurgischen Verfahren steht die frühe operative Wiederherstellung der Belastungsstabilität durch Reposition und Stabilisation durch eine interne Osteosynthese am Anfang der Therapie einer QSL. Eine frühe operative Intervention ermöglicht eine frühe Mobilisation, die Folgeerkrankungen wie Pneumonien, Dekubitalulcera oder tiefe Beinvenenthrombosen verhindern kann (4, 5, 14).

Neben den Therapieoptionen der querschnittspezifischen Komplikationen nehmen Präventionsmaßnahmen eine zunehmende Rolle im multimodalen Therapiekonzept der QSL ein (16). In dieser Arbeit sollen präventive Maßnahmen zur Vermeidung heterotoper Ossifikationen analysiert werden.

5.4 Heterotope Ossifikationen

5.4.1 Definition

Heterotope Ossifikationen (HO) sind benigne Knochenneubildungen im Weichteilgewebe, welche typischerweise an benachbarten Gelenken auftreten (17). Histologisch unterscheiden sie sich nicht von reifem nomotopem Knochen (18). Zu den anderen Synonymen von HO gehören auch die ektope oder pathologische Ossifikation, die Myositis Ossificans oder die Paraosteoarthropathie (19, 20). HO müssen von anderen Formen der Verknöcherung unterschieden werden, wie zum Beispiel Verkalkungen durch Hyperkalzämien im Rahmen einer Dermatomyositis, systemischen Sklerose oder Tumorerkrankung (17). Im Unterschied zur lamellären Knochenformation bei der HO entwickeln sich die Verkalkungen nur zu dystrophen und nicht-ossifizierenden Kalzifikationen (21).

Der Begriff der hereditären HO wurde das erste Mal im Jahr 1883 durch Patin dokumentiert (22). Er beobachtete bei mehreren Kindern eine zunehmende, progressive Verknöcherung des Weichteilgewebes, insbesondere an der Muskulatur der Wirbelsäule (23). Später dokumentierten weitere Forscher klinische, anatomische und radiologische Besonderheiten basierend auf ihren Beobachtungen von traumatischen QSL während des ersten Weltkrieges (22). Geschickter und Maseritz berichteten 1938 von mehreren Fällen von HO und teilten diese in eine zirkumskripte und eine progressive Form ein (23).

5.4.2 Einteilung

HO können in eine erworbene und kongenitale Form eingeteilt werden (24). Zu den erworbenen Formen zählen die neurogenen, die traumatischen und die idiopathischen HO (17). Neurogene HO treten nach neurologischen Erkrankungen wie QSL, Schädel-Hirn-Traumata (SHT) oder nach entzündlichen Veränderungen des zentralen Nervensystems auf (25). Traumatische HO treten typischerweise nach Weichteilverletzungen, Frakturen, Verbrennungen oder operativen Eingriffen in dem Gebiet, wie beispielsweise nach einer endoprothetischen Versorgung des Hüftgelenks, auf (24, 25).

Die kongenitale Form der HO, auch Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) genannt, ist eine autosomal-dominant auftretende Erkrankung des Bindegewebes, welche durch progressive Einlagerungen von ektopem reifem Knochen in Bindegewebe und Muskulatur gekennzeichnet ist (26). Betroffene Patient*innen leiden zusätzlich noch an Malformationen der Großzehen, Schwerhörigkeit, mentaler Retardierung und schweren Bewegungseinschränkungen. Durch traumatische Ereignisse in Form von direkter oder indirekter Gewalteinwirkung, aber auch Injektionen und inakkuraten Venenpunktionen können diese Verknöcherungen noch weiter exazerbiert werden. Die Erkrankung führt im Endstadium zur vollständigen Ankylose von fast allen Gelenken und zur Rollstuhlpflichtigkeit (26, 27).

5.4.3 Klassifikation

Im Rahmen der Beobachtungen von Patient*innen, die eine Endoprothese des Hüftgelenks erhielten, entwickelte Brooker 1973 ein Klassifikationssystem, um den Schweregrad von erworbenen HO einzuteilen (28). Demnach werden HO in vier Schweregrade eingeteilt:

- I) „Vereinzelte Knocheninseln innerhalb des Weichteilgewebes rund um das Hüftgelenk
- II) Größere Knocheninseln im Bereich des Beckens oder des proximalen Femures mit einem Abstand zueinander von mindestens 1 cm
- III) Knocheninseln mit einem Abstand von weniger als 1 cm zwischen den einzelnen Knochenfragmenten
- IV) Knöcherne Ankylose des Hüftgelenks“

Grad III und IV gelten als klinisch relevant (29).

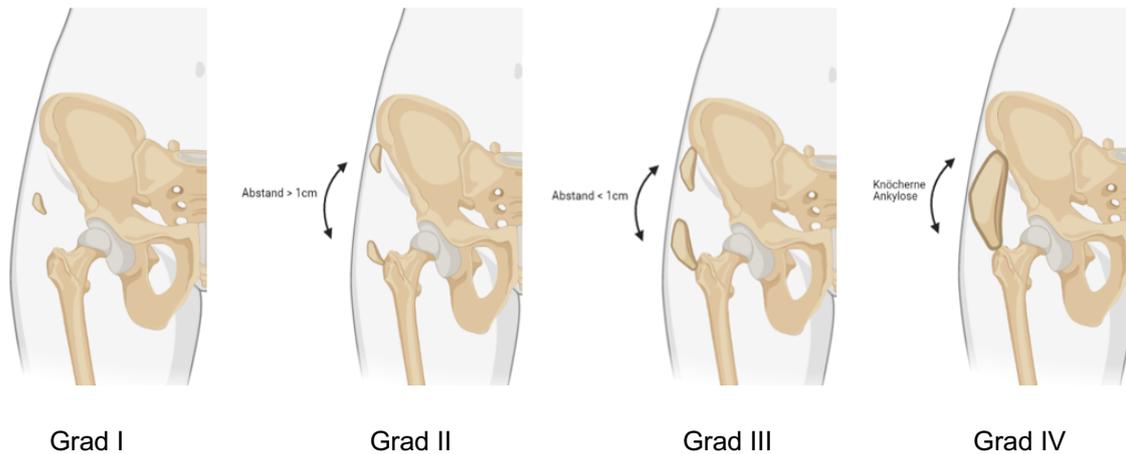


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Stadieneinteilung von HO nach Brooker. Basierend nach Hug et al. 2015 (1). Abbildung erstellt mit BioRender.com.

Parkinson et al. ergänzte die Brooker Klassifikation mit den Zusätzen A-C, bei der eine Aufteilung des betroffenen Gebietes in drei Zonen beschrieben wird und je nach Anzahl der betroffenen Zonen die Einteilung ergänzend zur Brooker Klassifikation mit den Stadien IA-C, IIA-C, IIIA-C und IVA-C erfolgt (30). 2012 wurde ein neues Klassifikationssystem speziell für neurogene HO bei Patient*innen mit QSL und SHT entwickelt, welche mittels Ätiologie, genauer anatomischer Lokalisation und dem Vorhandensein einer Ankylose die neurogene HO in vier Typen unterteilt (31).

5.4.4 Pathophysiologie

Neurogene HO entstehen aufgrund eines Zusammenspiels verschiedener pathophysiologischen Vorgänge. Im Rahmen eines akutes Traumas können erhebliche Schäden an Neuronen und Gefäßen entstehen, woraufhin eine komplexe Kaskade von zellulären und molekularen Veränderungen ausgelöst wird (2). Nach Chalmers et al. muss es drei Konditionen geben, damit sich neurogene HO entwickeln können: die Anwesenheit von osteogenen Vorläuferzellen, ein induzierendes Agens und eine geeignete Umgebung (32).

Dabei gibt es zwei Theorien zur Differenzierung von osteogenen Vorläuferzellen: Entweder migrieren die mesenchymalen Vorläuferzellen zum betroffenen Gebiet und transformieren sich vor Ort zu Osteoblasten oder lokale mesenchymale Zellen differenzieren sich direkt vor Ort ohne vorherzige Migration (33). Nach einer lokal ablaufenden Inflammationsreaktion mit vermehrter Durchblutung im Weichteilgewebe erfolgt die Zellinfiltration und Osteoidbildung (17). Die ausgereifte Form der HO beinhaltet die Spongiosa und den reifen Lamellenknochen (17). In eine Studie aus 2018 wurden 90

Knochensegmente von Patient*innen mit neurogener HO untersucht, wobei alle Knochensegmente eine physiologische enchondrale Osteogenese aufwiesen. Es konnten sechs Stadien der Knochenreifung nachgewiesen werden (35):

- 1) Perivaskuläre Lymphozyteninfiltration
- 2) Migration der Lymphozyten ins Weichteilgewebe
- 3) Reaktive Fibroblastenproliferation
- 4) Neovaskularisation
- 5) Knorpelformation
- 6) Enchondrale Knochenformation

Für die Migration und Differenzierung der osteogenen Vorläuferzellen und Entwicklung einer geeigneten Umgebung zur Formation von neurogenen HO werden humorale, neuroimmunologische und lokale Faktoren verantwortlich gemacht (33).

Prostaglandine spielen eine große Rolle bei der Einwanderung, Proliferation und Differenzierung von mesenchymalen Vorläuferzellen zu Osteoblasten (36). Prostaglandine können die Expression von Bone Morphogenic Proteine (BMP) induzieren, wobei vor allem BMP-2, -4, -6, -7 und -9 eine große Rolle als potentielle Knocheninduktoren spielen (36, 37). BMP sind eine Gruppe von Signalmolekülen, die zur Transforming Growth Factor-Beta (TGF-Beta) Familie gehören und eine Rolle bei der Osteogenese, Embryogenese aber auch Gewebshomöostase spielen (2). BMP wird außerdem bei Immobilisierung, Trauma, venöser Stase, Inflammation und Gewebshypoxie von gesundem Knochengewebe freigesetzt (38). Den Einfluss von BMP auf die Formation von HO konnte bereits durch die Feststellung unterstützt werden, dass eine Mutation im BMP Rezeptor Gen (ACVR1) zur Dysregulation und dadurch dauerhaften Aktivierung des BMP Signalweges und konsekutiv zur genetischen Erkrankung FOP führt (39). Zusätzlich werden BMP Antagonisten wie Noggin durch die ACVR1 Mutation heruntergefahren, wodurch die ektope Ossifikation weiterhin ungehindert ablaufen kann (40). Seither beschäftigen sich viele experimentelle Modelle mit der Rolle von BMP in verschiedenen Signalwegen (2). Immunhistochemische Analysen von einem schwer verletzten Mann mit Wirbelkörper- und Acetabulumfraktur und elf Tage später auftretender HO an der Hüfte zeigten im betroffenen ektopen Knochen eine erhöhte Expression von BMP. BMP-9 war dabei insbesondere in Osteoblasten und endothelialen Zellen exprimiert, BMP-2 und -7 vor allem in

Chondrozyten und mesenchymalen Zellen (41). Eine tierexperimentelle Studie aus dem Jahr 2014 entwickelte ein Mausmodell mit kompletter Paraplegie ab Th10. Bei den Mäusen, die BMP-2 in die Hintergliedmaße injiziert bekamen, zeigten sich in Micro CT Untersuchungen signifikante Mineralisationen verglichen zu Mäusen ohne BMP-2 Injektion. Zudem war in den Mäusen mit QSL die Expression von BMP-2,-4,-7 und -9 signifikant gesteigert, wodurch die Rolle eines hochregulierten BMP-Signalweges in der Pathophysiologie von HO bei Patient*innen gezeigt werden konnte (42).

Ein weiterer Signalweg, der bei der HO Entwicklung eine Rolle spielt, ist der HIF-1 α Signalweg. Als Reaktion auf schweres Trauma und der posttraumatischen Entzündungsreaktion entsteht durch vaskuläre Zirkulationsstörungen eine hypoxische Umgebung (43). HIF-1 α spielt bei Gewebshypoxie als Transkriptionsfaktor eine entscheidende Rolle und führt zur Aktivierung von weiteren für die Angiogenese ausschlaggebenden Zytokinen (44). Eine Hochregulierung von HIF-1 α moduliert die Expression von multiplen Genen wie auch BMP, wodurch weitere Vorgänge wie Angio- und Osteogenese getriggert werden (43). In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Inhibition des HIF-1 α Signalweges die Hochregulierung des BMP Signalweges reduzieren kann (45).

Weitere Signalwege, die bei der Osteoblastendifferenzierung eine Rolle spielen, sind der Hedgehog- und der WNT/ β -Catenin Signalweg. Eine Hochregulierung dieser Signalwege kann zu einer vermehrten Osteogenese und dadurch zu HO führen (3).

Oncostatin M (OSM) ist ein inflammatorisches Zytokin, welches von Makrophagen, Osteoklasten, Monozyten und T-Zellen ausgeschüttet wird und eine Rolle bei der Osteoblastendifferenzierung spielt (2). In einem Mausmodell mit QSL-Induktion zeigten immunhistochemische Analysen, dass OSM im Serum im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht war. Zudem führte eine Deletion des Rezeptors für OSM im Mausmodell zu einer signifikanten Reduktion des Volumens von HO (46).

Genet et al. entwickelten das erste Mausmodell mit einer Querschnittlähmung und HO. Nachdem Osteoblasten in vitro in Kontakt zum Serum von Mäusen mit einer QSL und einer HO kamen, entwickelten sich die muskulären mesenchymalen Progenitorzellen zu Osteoblasten (47). Eine Ablation von Makrophagen reduzierte im Mausmodell die Größe der HO um 90 % und verhinderte bei drei von elf Mäusen die weitere Formation von

neurogenen HO, was die Rolle von Entzündungszellen in der Pathogenese von HO unterstreicht (47).

Neben humoralen und zellulären Faktoren gibt es auch neuroimmunologische Einflüsse, die zur Pathogenese von neurogenen HO beitragen können. Eine Verletzung des zentralen Nervensystems (ZNS) kann mit einer dysfunktionalen Propriozeption verbunden sein (48). Durch Verlust der Propriozeption in betroffenen Gliedmaßen bei Unterbrechung der Nervenbahn könnte es zum Funktions- und Koordinationsverlust kommen. Dadurch kann es als Antwort auf direkte Stimuli, frei von einer Kontrolle des ZNS, zu einer unkontrollierten Differenzierung der mesenchymalen Osteoprogenitorzellen und zu einer ungehinderten Formation von neurogenen HO kommen (48).

Debaud et al. führten 2017 eine Studie durch, bei der im Mausmodell nach experimenteller thorakaler Rückenmarkverletzung eine Injektion von Cardiotoxin in beide Seiten der Oberschenkelmuskulatur erfolgte, um einen Entzündungsreiz zu setzen, der nach 28 Tagen zu bilateralen HO führte. Auf der Seite, auf der noch zusätzlich eine periphere Denervation erfolgte, wurde mittels Mikro-CT Untersuchungen verglichen zur Gegenseite ein signifikant höheres Knochenvolumen in der HO gemessen. Demnach spielt neben lokalen Entzündungsgeschehen nicht nur eine Verletzung des zentralen, sondern auch des peripheren Nervensystem (PNS), eine Rolle (49). Durch die im Rahmen eines ZNS-Traumas einhergehende Verletzung der Blut-Hirn-Schranke und Neuroinflammation kann es zur Freisetzung von Neuropeptiden in die periphere Blutbahn und dadurch zu erhöhter vaskulärer Permeabilität und Vasodilatation kommen (2). Auch eine Verletzung des PNS kann zur Freisetzung von Neuropeptiden führen, welche eine systemische Inflammationsreaktion induzieren und eine Einwanderung von Thrombozyten, Mastzellen und neutrophilen Granulozyten an den Verletzungsort zur Folge haben. Diese Prozesse führen zur verstärkten Differenzierung der osteogenen Progenitorzellen zu reifen Osteoblasten (49).

Substanz P ist eines dieser Neuropeptide, bei der eine zunehmende Evidenz die potenzielle Rolle des Peptids für Neuroinflammation und Knochenformation hervorhebt. Nach QSL oder SHT wurden verglichen zu gesunden Proband*innen erhöhte Werte von Substanz P im Plasma von Patient*innen gemessen (47, 50). Im Mausmodell führte die

Antagonisierung des Rezeptors von Substanz P, dem Neurokinin-1-Rezeptor, zu einer Reduktion des Volumens der neurogenen HO um 30 % (47).

Ein weiteres Neuropeptid, das Calcitonin gene related protein (CGRP), welches im cerebralen Cortex, Hippocampus und Hypothalamus sowie auch in peripheren sensiblen und motorischen Neuronen exprimiert wird, könnte in der Pathogenese der neurogenen HO eine Rolle spielen. In einem Mausmodell mit QSL induzierter HO wurden signifikant erhöhte Werte von CGRP 14 Tage nach Verletzung gemessen. In vitro führte CGRP zu einer Differenzierung von Vorläuferzellen zu Chondrozyten (51).

Davis et al. legten 2018 die Vermutung nahe, dass neurogene HO aus dem Zusammenspiel einer Freisetzung von BMPs aus der Knochenmatrix und der damit einhergehenden Neuroinflammation und Schädigung der Blut-Nerven-Schranke entstehen. Die nach einem akuten Trauma freigesetzten BMPs aus der Knochenmatrix können die Permeabilität der Blut-Nerven-Schranke erhöhen und dadurch zu einer Freisetzung von Substanz P und CGRP führen, wodurch weitere Entzündungsprozesse in den Gang gesetzt werden. Entzündungszellen, welche einen erhöhten Sauerstoffbedarf haben, migrieren über die periphere Blutbahn zur Muskulatur und führen durch die lokale Hypoxie zu einer Aktivierung des HIF-1 α -Signalweges und demnach zu verstärkter Angiogenese (52).

Die Entstehung von HO beruht demnach auf einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Faktoren, welche in Abbildung 2 schematisch dargestellt werden.

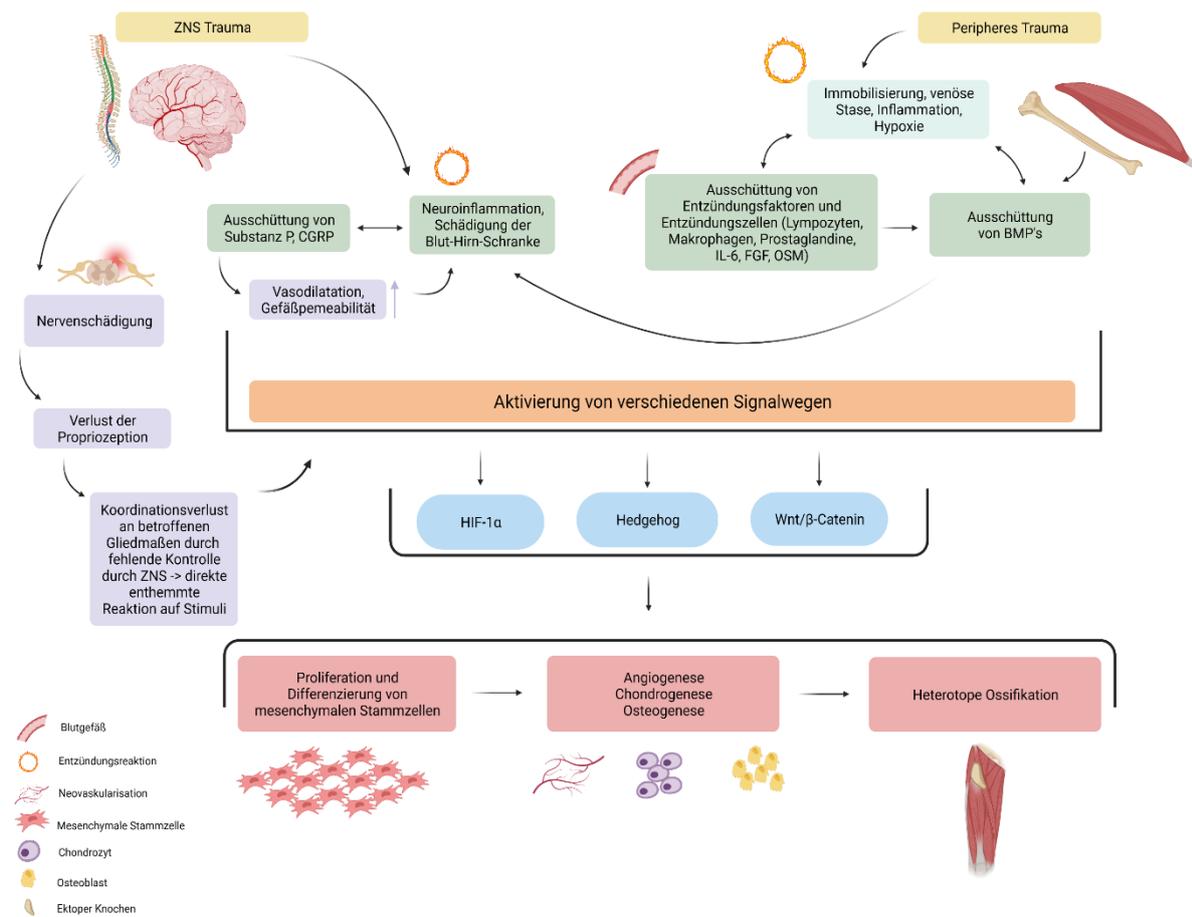


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Ätiologie von HO. Basierend nach Wong et al. 2020, Legosz et al. 2018 und Gautschi et al. (2, 3, 17). Ein akutes Trauma löst eine komplexe Kaskade von Vorgängen aus (2). Immobilisierung, venöse Stase, Inflammation und Hypoxie führen zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und Entzündungszellen aus den Blutgefäßen (33). Dabei induzieren Prostaglandine die Expression und Ausschüttung von BMPs aus dem Knochengewebe in die Blutzirkulation (36, 37). Diese führen am ZNS zu einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und zur Ausschüttung von Substanz P und CGRP im ZNS, welche wiederum die Neuroinflammation begünstigen und zu einer weiteren Vasodilatation und erhöhten Gefäßpermeabilität führen (2, 51, 52). Die Nervenschädigung im Rahmen eines ZNS-Traumas führt zu einer dysfunktionalen Propriozeption mit Koordinationsverlust an den betroffenen Gliedmaßen durch fehlende Kontrolle durch ZNS -> direkte enthemmte Reaktion auf Stimuli. Direkte Stimuli führen demnach, durch fehlende Kontrolle durch das ZNS, über Aktivierung von Signalwegen zu einer unkontrollierten Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen (48). Die Vorgänge führen zu einer Aktivierung verschiedener Signalwege, welche die Migration, Differenzierung und Proliferation von mesenchymalen Vorläuferzellen begünstigen (44, 3, 43). Es kommt zur Angio-, Chondro-, und Osteogenese und schließlich zur Bildung von HO (35). Abkürzungen: IL-6: Interleukin 6, FGF: Fibroblast Growth Factor, OSM: Oncostatin M, BMP: Bone Morphogenic Protein, CGRP: Calcitonin Gene Related Protein. Abbildung erstellt mit BioRender.com.

5.4.5 Epidemiologie

In der Literatur variiert die Inzidenz von neurogenen HO nach QSL je nach Studie und Stichprobe sehr stark zwischen 10-78 % (18, 33). Die abweichenden Inzidenzen ergeben sich aufgrund von unterschiedlichen diagnostischen Erhebungen und therapeutischen Methoden (53).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über verschiedene Studien. Die unterschiedlichen Zahlen in der Inzidenz werden durch die Heterogenität der Studien erklärt. Während manche Studien bei Patient*innen ein regelmäßiges Screening durchführten, um auch asymptomatische HO zu erkennen, führten andere Studien eine weiterführende Diagnostik erst ein, wenn es zu klinischen Symptomen kam. Zusätzlich bekamen in einigen Studien Patient*innen eine medikamentöse Prophylaxe zur Prävention von HO, während andere Studien nur Beobachtungsstudien waren und bei denen keine Intervention zur Prophylaxe von HO durchgeführt worden ist. Auffallend ist zudem, dass bereits ältere Studien häufiger höhere Inzidenzraten aufwiesen als neuere Studien. Dies ist gemäß der Autoren Van Kuijk et al. zurückzuführen auf die fehlende Unterscheidung zwischen verschiedenen Formen der HO wie der traumatischen HO z.B. nach Frakturen oder Entzündungen und der neurogenen HO nach SHT oder QSL (33). Die vorliegenden Studien zeigen, je nach Studiendesign und durchgeführten Interventionen, schwankende Inzidenzzahlen zwischen 5-65 %.

Tabelle 1: Studienübersicht zu Inzidenzen von HO nach QSL

Studie	Jahr	Fallzahl	Diagnostik	Intervention	HO, n (%)
Diagnostik als Screening					
Stover et al. (54)	1976	166	alle 4 Wochen Röntgen	Prophylaxe: EHDP vs. Placebo	Verumgruppe: 22 (30) Kontrolle: 31 (41)
Citak et al. (55)	2011	154	alle 4 Wochen Sonographie	Therapie: Bestrahlung mit 7Gy	Vor Intervention: 62 (40,3)
Banovac et al. (56)	1997	63	einmalig Szintigraphie 3 Wochen nach Aufnahme	Therapie: EHDP	Vor Intervention: 36 (57,1)
Maier et al. (53)	2005	290	alle 4 Wochen Sonographie	Keine	35 (12)
Citak et al. (57)	2012	707	alle 4 Wochen Sonographie	Keine	184 (21,9)
Scher et al. (58)	1976	317	einmalig Röntgenuntersuchung 3 Monate nach Aufnahme	Keine	62 (19,6)
Krauss et al. (59)	2015	575	alle 4 Wochen Sonographie	Keine	32 (5)
Diagnostik erst nach klinischen Symptomen					
Ploumis et al. (18)	2015	299	Röntgen	Prophylaxe: Alendronat vs. Placebo	Verumgruppe: 7 (5,9) Kontrolle: 12 (13,5)
Durovic et al (60)	2009	29	Röntgen	Prophylaxe: PLIMF vs. Placebo	Verumgruppe: 0 Kontrolle: 5 (33,3)
Coelho et al. (61)	2009	230	Röntgen	Keine	33 (14,3)
Bravo Payno et al. (62)	1992	654	Röntgen	Keine	85 (13)

Furman et al. (63)	1970	15	Röntgen	Keine	7 (46,6)
Hernandez et al. (64)	1978	704	Röntgen	Keine	143 (20,31)
Knudsen et al. (65)	1982	605	Röntgen	Keine	52 (11,63)
Banovac et al. (36)	2004	76	Szintigraphie	Prophylaxe: Rofecoxib vs. Placebo	Verumgruppe: 5 (13,4) Kontrolle: 13 (33,4)
Banovac et al. (66)	2001	33	Szintigraphie	Prophylaxe: Indomethacin vs. Placebo	Verumgruppe: 4 (25) Kontrolle: 11 (65)
Garland et al. (67)	1983	75	Szintigraphie	Therapie: EDHP	Vor Intervention: 14 (18,5)
Aito et al. (16)	2003	588	Szintigraphie oder Röntgen	Keine	50 (8,5)
Svircev et al. (68)	2008	343	Szintigraphie	Keine	43 (12,5)
Reznik JE et al. (69)	2014	151	Szintigraphie	Keine	16 (10,6)

Legende: PLIMF: Pulse low-intensity electromagnetic field, EDHP: Aethyl-1-hydroxy-1,1-diphosphonat

5.4.6 Klinik

HO können sich asymptomatisch oder am betroffenen Areal durch klassische Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung, Schmerzen, Überwärmung und Bewegungseinschränkung äußern (18, 53, 70). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zum fortschreitenden Bewegungsverlust und kann im Endstadium zur vollständigen Ankylose des betroffenen Gelenks führen, woraus starke Einschränkungen in der Mobilität resultieren können (53). Ungefähr drei Prozent der HO enden in vollständiger Ankylose (71). Infolgedessen können sich Komplikationen wie Nerven- und Gefäßkompressionen und lokale Gewebeschädigung entwickeln (18, 70). Die Gelenkeinschränkungen führen zu einer asymmetrischen Sitz- und Liegeposition, wodurch das Dekubitusrisiko erhöht ist (18, 53). Besonders bei Patient*innen mit QSL, die ohnehin schon an funktionellen Beeinträchtigungen leiden, kann dies die Rehabilitations- und Lebensqualität stark beeinträchtigen (18). Einige HO können jedoch auch ein Leben lang asymptomatisch verlaufen und keine Beschwerden verursachen (17).

Das Frühstadium mit unspezifischen Entzündungszeichen tritt ca. drei bis zwölf Wochen nach einer traumatischen QSL auf. Die meisten HO werden später diagnostiziert, obwohl die vollständige Ausreifung der HO in dieser Zeit bereits erreicht sein kann (17, 53). In einer Studie von Citak et al. wurden 15 Patient*innen mit HO und QSL untersucht. Die mediane Zeit zwischen QSL und Diagnosestellung einer HO lag bei 49,4 Tagen (SD =

34,3) (72). Die Ausreifung zu reifem Knochengewebe kann bis zu 1,5 Jahre in Anspruch nehmen (17).

Das mit Abstand am häufigsten betroffene Gelenk ist das Hüftgelenk mit Werten zwischen 75-93 % (62, 57, 64). Weitere häufig betroffene Gelenke sind Knie-, Schulter- und Ellenbogengelenk (17, 71, 73).

5.4.7 Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entwicklung von neurogenen HO nach akuter traumatischer QSL sind Gegenstand aktueller Forschung. Ein Review aus dem Jahr 2020 untersuchte insgesamt neun Studien mit 2115 Patient*innen mit QSL. Zu den signifikanten Risikofaktoren zählten das männliche Geschlecht, ein Nikotinabusus, eine motorisch komplette QSL (ASIA Impairment Scale A und B), eine Pneumonie, ein Dekubitus oder ein Harnwegsinfekt während der Akutversorgung (74). Tabelle 2 gibt eine Übersicht von ausgewählten Studien, die sich mit Risikofaktoren von neurogenen HO nach QSL befasst haben. In zwei Studien galt ein jüngeres Alter unter 30 als signifikanter Risikofaktor. Eine andere Studie zeigte jedoch, dass ein Alter über 40 verglichen zu jüngeren Patient*innen mit einem höheren Risiko verbunden war, eine HO zu entwickeln (57, 75, 76). In allen anderen Studien wurden zwischen Patient*innen mit und ohne HO hinsichtlich ihres Alters keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Ein weiterer häufiger Risikofaktor war das männliche Geschlecht. In einer kürzlich durchgeführten Studie mit einem am Mausmodell entwickelten HO wurde berichtet, dass männliche Mäuse im Vergleich zu weiblichen Mäusen ca. 30 % mehr HO bildeten, womöglich durch einen verstärkten Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) - und BMP-Signalweg (77). Weitere genannte Risikofaktoren waren eine motorisch komplette QSL, eine Läsion auf cervikalem Niveau, ein Thoraxtrauma, eine Spastik, ein Atem- oder Harnwegsinfekt und ein Dekubitus.

Tabelle 2: Studienübersicht zu Risikofaktoren von HO nach QSL

Risikofaktoren	Studie								
	Suero et al. (78)	Alsadoon et al. (79)	Coelho et al. (61)	Reznik et al. (69)	Bravo Payno et al. (62)	Citak et al. (57)	Lal et al. (75)	Wittenberg et al. (76)	Krauss et al. (59)
Alter	√ ¹	x	x	x	x	x	√ ²	√ ³	x
Männliches Geschlecht	√	-	x	x	-	x	x	√	√
Nikotinabusus	-	-	x	x	-	√	-	-	-
Komplette Lähmung	-	x	x	x	√	√	√	√	√ ⁴
ASIS B	-	-	-	√	-	-	-	√	-

Cervikale Läsion/Tetraplegie	✓	-	x	x	✓	x	x	✓	-
Thorakale Läsion	-	-	-	-	-	-	-	✓	-
Tracheostoma	-	-	-	-	-	✓	-	-	-
Extremitätenverletzung	-	✓	x	-	x	x	x	x	-
Schädel-Hirn-Trauma	-	-	-	-	x	x	-	x	✓
Thoraxtrauma	-	✓	-	-	x	✓	-	x	✓
LOS	-	-	-	-	-	x	-	-	-
Spastik	✓	x	✓	-	✓	✓	✓	-	-
Atemwegsinfekt	✓	-	-	-	-	✓	-	-	-
Harnwegsinfekt	✓	-	x	-	x	✓	x	-	-
Dekubitus	-	x	✓	✓	✓	x	✓	-	-
TVT/LAE	-	x	x	✓	x	x	x	-	x

Legende: ✓: signifikant, x: nicht signifikant, -: nicht untersucht, ¹: > 40 Jahre vs. Rest, ² < 30 Jahre vs. Rest, ³ zwischen 20-30 Jahre vs. Rest, ⁴ AIS A verglichen mit AIS D signifikant erhöht.

Neben genannten Risikofaktoren ist in der Literatur eine Assoziation von HO mit dem humanen Leukozyten-Antigen-System (HLA) beschrieben worden, einer Reihe von Zelloberflächenproteine, die Antigene binden und an der Oberfläche von Zellen präsentieren, wodurch eine T-Zell-Antwort verursacht wird (80). Bei 43 Patient*innen mit HO nach traumatischer QSL wurde die Prävalenz der Antigenvariante HLA-B27 mit Patient*innen ohne HO verglichen. Diese war bei Patient*innen mit HO signifikant höher als ohne (5/21 mit HO, 0/22 ohne HO) (81). Eine weitere Studie untersuchte die Antigenvariante HLA-B18. Diese fiel bei QSL-Patient*innen mit HO signifikant häufiger positiv aus als bei QSL-Patient*innen ohne HO (82). In einer aktuelleren Studie konnte jedoch zwischen QSL-Patient*innen mit und ohne HO keine Assoziation zu HLA Antigenen festgestellt werden (83).

5.4.8 Diagnostik

In der Diagnostik von neurogenen HO spielen neben der klinischen Symptomatik sowohl laborchemische als auch bildgebende Methoden eine Rolle. Eine frühzeitige Diagnostik ist wichtig, um Folgekomplikationen zu verhindern und eine rechtzeitige, adäquate Therapie einzuleiten (68).

Da die HO in einigen Fällen auch asymptomatisch verlaufen kann und erst später Symptome macht, könnten laborchemische Nachweise bei der Diagnosefindung helfen (18).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum ein Marker für beginnende Ossifikationsprozesse im

Rahmen der Entstehung einer HO sein könnte (33). Zu den verschiedenen Isoenzymen der AP gehört die ausschließlich durch Osteoblasten synthetisierte knochenspezifische AP (Bone Alkaline Phosphatase), welche die knochenbildende Aktivität von Osteoblasten spezifisch anzeigt (17). Der Wert der AP beginnt vier bis zehn Wochen nach dem auslösenden Ereignis anzusteigen und erreicht eine Woche nach Beginn der klinischen Symptomatik den maximalen Wert. Innerhalb von fünf Monaten erreichen die AP Werte meist wieder ihren Ausgangswert (17, 33, 34, 63). In einer Studie aus dem Jahr 2012 wurden 87 Patient*innen mit QSL und einer HO an der Hüfte untersucht (72). Zum Diagnosezeitpunkt zeigte sich bei knapp 50 % der Patient*innen eine erhöhte AP und bei 32 % einer erhöhte knochenspezifische AP, drei Tage nach einer einmaligen Radiatio zur Behandlung der HO verblieb der Wert der knochenspezifischen AP allerdings konstant (72). Da die AP ein unspezifischer Marker ist, von mehreren Geweben sezerniert wird und auch bei operativen Eingriffen und Frakturen erhöht sein kann, ist eine Normalisierung der Parameters kein ausreichender Beweis für eine Stabilisierung der Ossifikation (84, 18). Eine Messung des AP Wertes kann sich jedoch, trotz relativ niedriger Sensitivität und Spezifität, als Screeningmethode eignen, um frühe Phasen der HO rechtzeitig zu erkennen (34).

Weitere Studien befassten sich mit der Beziehung zwischen HO und erhöhten Werten von Prostaglandin E2 (PGE2) im 24-Stunden-Urin. In einer 5-jährigen prospektiven Studie von Schurch et al. wurde die PGE2 Ausscheidung im Urin bei acht Patient*innen mit QSL und HO gemessen (85). Eine Woche vor den ersten klinischen Symptomen zeigte sich bei den Patient*innen eine 100-fache Zunahme der PGE2 Urinausscheidung verglichen zu Normwerten. Des Weiteren konnte eine Zunahme des Wertes auch bei Patient*innen mit Rezidiven einer HO festgestellt werden. Die Zunahme des PGE2 Wertes im Urin erfolgte nur bis zur vollständigen Ausreifung des Knochens und nahm dann ab (85). Eine Messung der PGE2 Ausscheidung im Urin kann als frühzeitiger Indikator einer HO und auch zur Erfolgskontrolle während der Behandlung dienen (17).

Zur Diagnosesicherung eignen sich verschiedene bildgebende Verfahren.

Die Ultraschalluntersuchung ist eine kostengünstige, schnell verfügbare und nebenwirkungsfreie Untersuchungsmethode, um HO in frühen Stadien zu erkennen (53). Die HO stellt sich im frühen Stadien als fokale, hypoechogene Masse dar, wobei eine Abgrenzung zu anderen Differentialdiagnosen wie Muskelfaserrissen und Abszessen

schwierig ist (33). Auch ist die Sensitivität und Spezifität der Methode stark untersucherabhängig (33).

In einer Röntgenuntersuchung stellt sich die Anfangsphase der HO als fokales Ödem mit erhöhter periartikulären Dichte dar. Mit zunehmender Knochenreifung und Trabekelformation zeigt sich im Röntgen eine erhöhte Densität. Je nach Studie konnten in der klassischen Röntgenuntersuchung HO ca. ein bis zehn Wochen nach den ersten klinischen Symptomen und vier bis sechs Wochen nach positiven Sonographiebefunden erkannt werden (33, 86). Zur Verlaufsbeurteilung und Einschätzung des Reifegrades der HO eignet sich die Röntgenuntersuchung allerdings nicht, da unreife Anteile der HO durch reife Knochenelemente verdeckt werden können und das Ausmaß dadurch schwierig zu beurteilen sein kann (33).



Abbildung 3: Axiale Röntgenuntersuchung des rechten Hüftgelenks mit Darstellung einer knöchern ausgereiften HO

Mit einer Computertomographieuntersuchung (CT-Untersuchung) lässt sich durch eine verbesserte Knochen- und Weichteildarstellung das Ausmaß der HO besser beurteilen und ist der Goldstandard der operativen Therapieplanung (33).

In der Kernspintomographie (MRT) zeigt sich in frühen Stadien einer HO als Zeichen eines Ödems eine Anhebung des Dichtewertes. Insgesamt bietet die Untersuchung einen guten Weichteilkontrast und kann auch in ausgereiften Phasen einer HO zur Diagnosesicherung dienen (21). Verglichen zur Röntgen- und CT- Untersuchung ist die MRT-Untersuchung sensitiver, um frühe Anzeichen einer HO zu erkennen und daher der

Goldstandard in der primären Diagnostik. Allerdings ist die Untersuchung mit hohen Kosten, einem hohen Aufwand und einer geringeren Verfügbarkeit verbunden (87, 88).

Als früher Indikator von Inflammationsprozessen kann die 3-Phasen-Knochenszintigraphie Areale mit erhöhtem Blutfluss und somit HO in sehr frühen Stadien innerhalb von 2,5 Wochen nach QSL erkennen (33, 34). Verglichen zum Röntgen ist das Verfahren sensitiver, allerdings weniger spezifisch, da eine Differenzierung zu anderen inflammatorischen, traumatischen oder degenerativen Prozessen schwierig ist (89). Nach Ausreifung der HO nimmt die Radioisotopenaufnahme in der Knochenszintigraphie kontinuierlich ab und erreicht 6-18 Monate später wieder den Normalzustand (34). Einerseits stellt die 3-Phasen-Szintigraphie derzeit einer der sensitivsten Verfahren zur Beurteilung der Knochenreifung von HO dar, andererseits erfordert die Untersuchung den Einsatz von ionisierender Strahlen und stellt auch eine Kostenfrage dar (33).

5.4.9 Prävention

Obwohl der Prävention von HO nach traumatischer QSL aufgrund der potenziell weitreichenden negativen Auswirkungen eine wichtige Rolle zukommen sollte, ist in der Literatur bisher wenig beschrieben worden (s. Tabelle 3). Die bisher beschriebenen medikamentösen Optionen zur Prävention von neurologischen HO umfassen die prophylaktische Gabe von Bisphosphonaten, NSAR und Warfarin.

Bisphosphonate inhibieren ein Enzym, welches für die Mineralisation von Knochenmatrix verantwortlich ist (Farnesyl Pyrophosphat Synthase) und inhibieren die Knochenresorption durch Osteoklasten (2). So könnten Bisphosphonate das Auftreten von HO verhindern (18). In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 299 Patient*innen mit akutem QSL in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe (n=125) erhielt einmal wöchentlich 70mg Alendronat per Os, die andere Gruppe nur ein Placebo. Bei 19 Patient*innen (6,35 %) zeigte sich im Beobachtungszeitraum eine HO. Zwischen behandelter und unbehandelter Gruppe konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von HO festgestellt werden (OR 0,8, KI 0,3-2) (18). Eine doppelverblindete, prospektive Studie untersuchte das Auftreten von HO bei 166 Männern mit QSL (71). Die Fallgruppe erhielt zur Prävention von HO für zehn Wochen Aethyl-1-hydroxy-1,1-diphosphonat (EHDP). Verglichen zur Kontrollgruppe (Placebo) entwickelten sich in der Fallgruppe signifikant weniger HO. Im Follow-up entwickelten jedoch prozentual mehr Patient*innen aus der Fallgruppe eine HO als aus der

Kontrollgruppe, die meisten davon drei Monate nach Beenden der Therapie. EDHP führte also nur vorübergehend zu einer Prävention von HO.

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) finden als Schmerztherapeutikum häufig Anwendung in vielen Fachbereichen der Medizin. Neben der antiphlogistischen, analgetischen und antipyretischen Wirkung wurde die prophylaktische Wirkung von Ibuprofen zur Prävention von HO nach dem Einsatz von Hüft-TEPs in zahlreichen Studien untersucht und bestätigt (90). Darüber hinaus wird der Effekt von Ibuprofen durch Inhibition bestimmter Signalkaskaden zur Förderung des neuronalen Wachstums als relevanter therapeutischer Ansatz zur Verbesserung der Wiederherstellung der neurologischen Funktion nach traumatischen Rückenmarksverletzungen in einigen experimentellen Studien diskutiert (91). Die Wirkung von verschiedenen NSAR zur Prävention von neurogenen HO nach einer traumatischen QSL wurden bisher nur sporadisch untersucht.

Bis dato wurden Indomethacin, Ibuprofen und der COX-2-Hemmer Celecoxib in diesem Zusammenhang untersucht. Die Wirkung der genannten NSAR beruht auf einer Hemmung von posttraumatischen Entzündungsprozessen durch eine verminderte Prostaglandinausschüttung und können somit die Entwicklung einer HO verhindern (34).

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Zakrasek et al. wurden zwischen den Jahren 2013-2017 insgesamt 108 Patient*innen mit motorisch kompletter QSL beobachtet (92). Insgesamt erhielten 27 Patient*innen über mindestens 15 Tage lang eine Therapie mit NSAR (n=23 Indomethacin, n=3 Celecoxib, n=1 Ibuprofen). In logistischen Regressionsanalysen zeigte sich in der NSAR Gruppe verglichen zur nicht therapierten Gruppe ein 10-fach verringertes Risiko, die Diagnose einer HO gestellt zu bekommen (OR 0,1, KI 0,02-0,52, p=0,006). Die Diagnose wurde bei insgesamt 31 Patient*innen mittels Knochenszintigraphie, CT- oder Röntgenuntersuchung gestellt. 29 der 31 Patient*innen mit HO erhielten keine NSAR Prophylaxe (p = 0,006).

Die Autor*innen Banovac et al. untersuchten 2001 in einer randomisiert kontrollierten Studie, ob eine prophylaktische Gabe von Indomethacin zur Prävention von neurologischen HO nach QSL wirksam ist (66). In der Gruppe mit Indomethacin entwickelten 25 % eine HO, in der Placebogruppe waren es 65 % (p < 0,001). Wenn eine HO aufgetreten ist, fielen die klinischen Symptome in der behandelten Gruppe milder aus (66). Drei Jahre später untersuchten die Autor*innen, ob der COX-2-Hemmer Rofecoxib

ähnliche Ergebnisse erzielen würde und auch hier fanden sich in der therapierten Gruppe signifikant weniger HO als in der Placebogruppe (36). Der Wirkstoff wurde allerdings aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils in einer Langzeitstudien mit Darmkrebspatient*innen, in der eine erhöhte Rate von Myokardinfarkten in Zusammenhang mit dem Medikament festgestellt worden ist, noch im selben Jahr vom Markt genommen (93).

Die Studie fand auch aufgrund der bekannten Nebenwirkungen von unselektiven COX-Hemmern statt. Zu diesen gehören neben milden gastrointestinalen Symptomen auch gastrointestinale Blutungen, Magengeschwüre, renale Dysfunktionen bis hin zu Nierenversagen und kardiale Ereignissen (94–96). Ein Vergleich von klinischen Langzeitstudien fand für Ibuprofen verglichen zu anderen unselektiven und selektiven COX-Hemmern ein relativ geringes Risiko für gastrointestinale- und hepatorenale Nebenwirkungen, allerdings war das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verglichen zu anderen COX-Hemmern etwas erhöht (97).

Eine weitere befürchtete Komplikation nach längerfristiger NSAR Gabe ist eine verzögerte oder ausbleibende knöchernen Konsolidierung von Frakturen mit Folgeerscheinungen wie einhergehenden Schmerzen und reduzierter Funktionalität (98). Am häufigsten sind die langen Röhrenknochen betroffen. Bei ausbleibender Knochenheilung und verbleibendem Frakturspalt über sechs Monate hinaus spricht man von einer Pseudarthrose (99). In einer longitudinalen Studie, bei der über 15 Jahre lang die Daten von Patient*innen mit Frakturen untersucht worden sind, zeigte sich bei COX-2-Hemmern und Opioiden ein erhöhtes Risiko für Pseudarthrosen (OR 1,84, KI 1,38-2,46 bzw. OR 1,69, KI 1,53-1,86). Bei Patient*innen mit unselektiven COX-Hemmern zeigte sich dieses erhöhte Risiko nicht (100). Ein weiteres Review untersuchte 90 in-vitro und in vivo Studien, die sich mit der Fragestellung befassten (101). Je nach Studientyp und Medikation zeigten sich sehr heterogene Ergebnisse. Während einige Studien ein signifikant höheres Risiko für Pseudarthrosen nach COX-Hemmern beobachteten, konnte dies in anderen Studien nicht bestätigt werden (101).

Buschbacher et al. prüften in einer retrospektiven Beobachtungsstudie einen potentiellen Zusammenhang zwischen einer Warfarintherapie und HO bei Patient*innen mit QSL (102). Von 227 Patient*innen mit QSL wurden 15 % mit Warfarin behandelt. Keine der mit Warfarin behandelten Patient*innen entwickelten eine HO.

Neben medikamentösen Maßnahmen sind auch radiotherapeutische Maßnahmen zur Prävention von HO in der Literatur beschrieben worden, die bisherigen Studien untersuchten allerdings nur den prophylaktischen Einsatz einer Strahlentherapie zur Prävention von HO nach Totalendoprothesen des Hüftgelenks (103–105). Zur Prävention von neurologischen HO nach QSL sind bisher keine Daten veröffentlicht worden.

Tabelle 3: Studienübersicht zur Prävention von HO nach QSL

Studie	Studienart	Stichprobe (Anzahl, Alter in Jahren, Geschlecht, Verletzungsmuster)	Diagnostik	Intervention, Anzahl von HO in Fall- vs. Kontrollgruppe (%), Follow Up Zeit	Rezidive und/oder Komplikationen
<i>Bisphosphonate</i>					
Stover et al. (54)	RCT	166, (149 mind. 8 Wochen beobachtet), > 16, alle männlich, motorisch kompletter QSL (AIS A und B)	2-wöchentliche Messungen von AP, Röntgen Hüfte und Knie alle 4 Wochen, Beurteilung nach Brooker Schweregrad	EHDP 20 mg/kg/d 2 Wochen, danach EHDP 10mg/kg/d 10 Wochen vs. Placebo, 22 (30) vs.31 (41), $p < 0,05$, Follow up 9 Monate nach Therapieende	32 Patient*innen zum Follow-Up – Mediane Zunahme von HO in Fallgruppe +0,3, Kontrollgruppe +2,9, nach Therapieende Fallgruppe +1,4, in Kontrollgruppe 0,9 → mehr Zunahme von HO nach Therapieende in Fallgruppe. NW: milde gastrointestinale Symptome - 16,9 % Fallgruppe, - 14,5 % Kontrollgruppe
Ploumis et al. (18)	Retrospektive Studie	299, 42,7 +- 18,36, 226 männlich, AIS A, B,C,D,	Bei klinischen Symptomen: Röntgen, selten Knochenszintigraphie	70 mg Alendronat 1x/Woche vs. Placebo, 7 (16,9) vs. 12 (13,5), OR 0,8, KI 0,3-2, n.s., 49 Tage Follow Up	n.a.
<i>NSAR</i>					
Banovac et al. (66)	RCT	33, Indomethacingruppe 34+-12, Placebogruppe 32+-11, Tetra- und Paraplegiker	Bei klinischen Symptomen: Frühe HO (innerhalb 1 Monat): Knochenszintigraphie, späte HO (>1 Monat) Röntgen	Indomethacin 75mg/tgl. 3 Wochen, Frühe HO: 4 (25) vs. 11 (65), $p < 0,001$ Späte HO: 2 (12,5) vs. 7 (41), $p < 0,001$	Milde Gastrointestinale Symptome, keine G-I-Blutungen.
Banovac et al. (36)	RCT	76, 28+-13, Kontrollgruppe 36+-10, 65 männlich, Tetra- und Paraplegiker	Bei klinischen Symptomen: Frühe HO (innerhalb 1 Monat): Knochenszintigraphie, späte HO (>1 Monat) Röntgen	Rofecoxib 25 mg/tgl., 4 Wochen, 5 (13,4) vs. 13 (66,7), $p < 0,05$	Milde Gastrointestinale Symptome, keine G-I-Blutungen.
Zakrasek et al. (92)	Retrospektive Studie	108, 31 (Median) NSAR Gruppe, 85 % männlich, Tetra- und Paraplegiker, AIS A und B	Bei klinischen Symptomen: Knochenszintigraphie, CT und/oder Röntgen	NSAR mind. 15 Tage lang. Median 24 Tage nach Verletzung +- 11-75 Tage, 2 (7,4) vs. 29 (35,8), OR 0,1, KI 0,02-0.52, $p = 0,006$	Keine unerwünschten Ereignisse notiert, im zeitlichen Zusammenhang traten aber auf: Hämoptysen (n=1), ANV (n=3), Hämaturie (n=2), G-I-Beschwerden (n=4), Hämatochezie (n=1).
<i>Warfarin</i>					
Buschbacher et al. (102)	Retrospektive Studie	227, 34 +-14, 94 % männlich, Tetra- und Paraplegiker	Bei klinischen Symptomen: Knochenszintigraphie und/oder Röntgen	Warfarin, 0 (0) vs. 34 (15)	n.a.

Legende: RCT: Randomisiert kontrollierte Studie, QSL: Querschnittlähmung, AP: Alkalische Phosphatase, EHDP: Aethyl-1-hydroxy-1,1-diphosphonat, ANV: Akutes Nierenversagen, G-I-: gastrointestinal, n.s.: nicht signifikant, n.a.: nicht angegeben

5.4.10 Therapie

Die Therapiemöglichkeiten von HO nach QSL umfassen die operative Resektion des ektopen Knochens, die Radiotherapie und die medikamentöse postoperative Behandlung mittels NSAR und Bisphosphonaten.

Bei symptomatischen HO mit ausgeprägten Gelenkkontrakturen, der Kompression von umliegendem Gewebe und damit einhergehenden Schmerzen und Bewegungseinschränkung kann eine operative Entfernung der ektopen Verknöcherung sinnvoll sein (17). Der optimale Zeitpunkt der Resektion ist jedoch umstritten. Einige Studien berichten von erhöhtem Rezidivrisiko, wenn die operative Entfernung vor der vollständigen Knochenreifeung erfolgt (106, 17). Neuere Ergebnisse tendieren jedoch zu einem früheren OP Zeitpunkt, um postoperative Komplikationen zu vermeiden (107, 108). Ein langes Zuwarten kann das Risiko von Muskelkontrakturen, Knorpelschäden und intraoperativen Frakturen erhöhen (108). Zu den weiteren postoperativen Komplikationen gehören Wundinfektionen, tiefe Venenthrombosen, Dekubitalulcera oder schwere Blutungen, die eine Transfusion notwendig machen (109, 17). Die Rezidivrate von symptomatischen HO nach operativer Resektion beträgt zwischen 17-58 % (108, 17, 110). Ein möglicher Erklärungsansatz für das hohe Rezidivrisiko wurde durch eine tierexperimentelle Studie von Agarwal et al. gegeben (111). In folgender Studie wurde ein Mausmodell mit rezidivierenden HO und folgender operativer Resektion entwickelt. Nach der operativen Entfernung wurde eine Hochregulierung von Mediatoren für die osteogene Differenzierung beobachtet. Zusätzlich kam es zu einem Wiederaufkommen von mesenchymalen Zellpopulationen, die den Ausgangspunkt für die Differenzierung zu Osteoblasten bilden. Aufgrund der hohen Rezidivraten erfolgt die operative Therapie häufig in Verbindung mit einer postoperativen Bestrahlung (112–114).



Abbildung 4: Entfernte HO (linkes Bild) und intraoperativer Befund vor der Entfernung einer HO im ventralen Bereich des rechten Hüftgelenks (rechtes Bild).

Die Bestrahlung von HO ist eine weit verbreitete Therapiemöglichkeit und eignet sich vor allem für die HO in frühen Stadien. Es wird vermutet, dass die Radiatio die Osteoblastendifferenzierung aus pluripotenten, mesenchymalen Stammzellen inhibiert (115). In einer klinischen Studie aus dem Jahr 2000 wurden 33 querschnittgelähmte Patient*innen mittels einer Bestrahlung behandelt (116). In 27 Fällen erfolgte die Bestrahlung in der frühen, inflammatorischen Entwicklungsphase einer beginnenden HO. Die Bestrahlung nach operativer Resektion als Rezidivprophylaxe erhielten elf Patient*innen und zwei Patient*innen erhielten prä- und postoperativ eine Radiotherapie. In mehrere Sitzungen erhielten 29 Patient*innen eine kumulative Dosis von bis zu 20 Gy. Sieben Patient*innen bekamen nur eine einmalige Bestrahlung mit 8 Gy. Die Follow-up Zeit betrug im Median 23,6 Monate. Von den 33 Patient*innen wurde bei nur drei Patient*innen durch klinische und röntgenologische Untersuchungen eine Reossifikation beobachtet. Relevante unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob bereits eine einmalige Bestrahlung von HO mit 7 Gy ausreichend ist (55). Von insgesamt 62 Patient*innen bekamen 36 Patient*innen eine Elektrodenspannung von 15 MeV, die Elektrodenspannung bei den übrigen Patient*innen betrug 6 MeV. Die Rezidivrate von HO war in der Gruppe mit der niedrigeren Elektrodenspannung höher als in der Vergleichsgruppe (33,3 % vs. 3,2 %). Nebenwirkungen durch die Behandlung wurden nicht beobachtet. Essenziell für das klinische Outcome und den Behandlungserfolg ist den Autor*innen zufolge die frühzeitige Diagnose und Behandlung der HO (55). Ähnliche Behandlungserfolge durch eine einmalige Radiatio mit 7 Gy konnten in einer kürzlich veröffentlichten Studie von Müseler et al. erzielt werden (117). Von 244 Patient*innen zeigten 13 Patient*innen (5,3 %) ein Rezidiv, Nebenwirkungen wurden keine beobachtet. Auch weitere Studien konnten den Behandlungserfolg einer frühen Radiatio beobachten. Patient*innen hatten nach der Behandlung weniger Schmerzen und mehr Bewegungsfreiheit (115, 118). Obwohl die dargelegten Studien gute Ergebnisse erzielen konnte, verbleibt eine Radiatio nicht ohne Risiko. Zu den in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen von ionisierender Strahlung zählen Wundheilungsstörungen, eine verzögerte Knochenheilung mit daraus resultierenden Pseudarthrosen und ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für die Entwicklung von Malignomen (119–122).

Neben operativen und radiotherapeutischen Verfahren spielen in der Behandlung von HO nach QSL auch medikamentöse Therapieverfahren eine Rolle.

Die Gabe von Bisphosphonaten wird neben der Prävention auch zur Therapie von bereits gebildeten HO eingesetzt. Die Wirkung von Bisphosphonaten in der Therapie von HO beruht auf der Bindung von Bisphosphonaten an Hydroxyapatit, eines der Hauptbestandteile vom Knochengewebe, und blockiert dadurch die Transformation von amorphem Calciumphosphat zu Hydroxylapatit-Kristallen, wodurch der Mineralisationsprozess zu reifem Knochengewebe gehemmt wird (33). Zusätzlich zeigen Bisphosphonate durch die Interaktion mit proinflammatorischen Interleukinen auch eine immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkung (123).

Neun Patient*innen mit QSL und HO am Hüftgelenk bekamen in einer Studie von Garland et al. eine Therapie mit EHDP für zwei Jahre, zunächst mit 20 mg/kg/KG für zwei Wochen und anschließend mit 10 mg/kg/KG (67). Follow-up Untersuchungen erfolgten durch röntgenologische Untersuchungen des Hüftgelenks und zeigten in acht von neun Fällen einen Progress der HO. Eine weitere, Placebo kontrollierte Studie zeigte 12 Wochen nach Therapie mit EHDP verglichen zur Kontrollgruppe signifikant weniger HO im Röntgen, die Inzidenz in der Therapiegruppe glich sich nach Therapieende jedoch wieder an die der Kontrollgruppe an (124).

Die Autor*innen Banovac et al. untersuchten bei insgesamt 27 Patient*innen mit QSL und HO die Wirkung von EHDP auf die HO (125). Direkt nach Diagnosestellung durch eine Knochenszintigraphie erhielten die Patient*innen eine Therapie mit 300 mg intravenösem EHDP für insgesamt drei bis fünf Tage, anschließend erfolgte die Fortführung der Therapie mit oralem EHDP für weitere sechs Monate. Zur Verlaufskontrolle wurden alle zwei Monate für die ersten sechs Monate Röntgenuntersuchungen des Hüftgelenks vorgenommen, anschließend alle sechs Monate. Innerhalb von 48 Stunden nach der intravenösen Therapie zeigten 20 Patient*innen eine signifikante Reduktion der Schwellung, gemessen am Oberschenkelumfang. Eine Subgruppe von elf Patient*innen, welche sowohl eine positive Knochenszintigraphie als auch einen positiven Röntgenbefund aufwiesen, wurde mit einer Gruppe von zwölf Patient*innen verglichen, welche nur eine orale Therapie mit EHDP erhielten. Hinsichtlich des Volumens der HO zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Follow-up Untersuchungen der gleichen Autor*innen zeigten bei

Patient*innen mit zunächst negativem Röntgenbefund aber positiver Knochenszintigraphie nach genanntem Therapieprotokoll bei 79 Prozent der Patient*innen keinen Progress, die restlichen Patient*innen zeigten einen minimalen Progress. In einer anderen Gruppe (n=13), die sowohl bei Diagnosestellung einen positiven Röntgenbefund und eine positive Knochenszintigraphie hatten, zeigte sich bei sieben der 13 Patient*innen (54 %) ein Progress des Befundes der HO. Diese Unterschiede verdeutlichen die Relevanz eines frühen Therapiestarts. Aufgrund der häufigen Rezidive durch die ungehemmte Matrixmineralisation nach Therapieabschluss ist der Nutzen von Bisphosphonaten für die Therapie von HO allerdings eingeschränkt (17, 126).

Während die Wirksamkeit von nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) zur Prophylaxe von HO nach sowohl traumatischen als auch neurologischen HO in mehreren Studien einen präventiven Effekt zeigen konnte, spielen die NSAR in der Therapie von bereits entstandenen HO eine untergeordnete Rolle. Der Effekt der NSAR beruht auf der Unterdrückung von inflammatorischen Prozessen und der Suppression der mesenchymalen Zellproliferation, welche im Anfangsstadien des Entwicklungsprozesses von HO eine Rolle spielen können (33).

6 Fragestellung und Zielkriterien

Ziel dieser Dissertation war die Untersuchung des möglichen Einflusses des NSAR-Wirkstoffes Ibuprofen in antiinflammatorischer Dosierung auf das Vorkommen von neurogenen HO bei Patient*innen mit akuter traumatischer QSL in einer Beobachtungsstudie. Neben dem präventiven Effekt wurden auch die Verträglichkeit und Sicherheit von Ibuprofen untersucht. Daraus ergaben sich folgende Hypothesen:

1. Primäre Hypothese:

Ibuprofen reduziert in antiinflammatorischer Dosierung das Risiko für das Auftreten von neurogenen HO bei Patient*innen mit akuter QSL.

2. Sekundäre Hypothese:

Unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen und bekannten Risikofaktoren für UE ist Ibuprofen in antiinflammatorischer Dosierung, verglichen zu niedrigerer Dosierung oder keine Gabe von Ibuprofen, nicht mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale, kardiale und renale Ereignisse oder mit Pseudarthrosen assoziiert.

Darüber hinaus wurden neben einer Ibuprofengabe auch weitere Faktoren, die einen Einfluss auf die Entstehung von HO haben könnten, berücksichtigt. Diese Faktoren umfassten:

- Alter, Geschlecht, Läsionshöhe, AIS
- Vorerkrankungen
- Begleitverletzungen Thoraxtrauma und SHT
- Begleiterkrankungen Harnwegsinfektion, Dekubitus, Atemwegsinfekt

Daraus resultierten folgende primäre und sekundäre Endpunkte:

1. Primärer Endpunkt:

Das Auftreten von heterotopen Ossifikationen im Zeitraum von 7 Jahren und 3 Monaten

2. Sekundäre Endpunkte:

Unerwünschte Ereignisse durch eine Therapie mit Ibuprofen in Form von

- Gastrointestinaler Blutung
- Akutem Koronarsyndrom
- Akutem Nierenversagen
- Pseudarthrose

7 Material und Methoden

7.1 Konzeption der Studie

Die Erhebung der Daten erfolgte im Behandlungszentrum für Rückenmarksverletzte im Unfallkrankenhaus Berlin im Rahmen des Projektes „Comparative Outcome and Treatment Evaluation in Spinal Cord Injury“ (COaT-SCI). Die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin hat der Durchführung des COaT-SCI Projektes zugestimmt (EA2/015/15). Die für diese Studie retrospektiv erhobenen Daten wurden den Programmen „Cerner KIS medico®“ und für die Intensivaufenthalte dem Krankenhausinformationssystem „Dräger“ entnommen. Alle Daten von aus den Jahren 2010-2012 stammenden Fälle wurden noch nicht digital erfasst und wurden daher den analogen Patient*innenakten entnommen. Die gewonnenen Informationen stammten aus den Arztbriefen, radiologischen und mikrobiellen Befundberichten, fachärztlichen Konsilen und den ärztlichen und pflegerischen Verlaufsdokumentationen. Die erhobenen Merkmale wurden anschließend pseudonymisiert und mit Hilfe des Programms Microsoft® Excel® (Microsoft, Version 2105) tabellarisch dokumentiert. Mehrere

Mitarbeiter*innen überprüften die Datentabelle anhand der Quelldaten, um die Qualität und Validität der Daten zu gewährleisten.

Die Verarbeitung der Daten aus der klinischen Routineversorgung für nichtkommerzielle Forschung erfolgte in Übereinstimmung mit dem Berliner Landeskrankenhausgesetz.

7.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die retrospektive Datenanalyse umfasste weibliche und männliche Patient*innen ab 14 Jahren, die zwischen Oktober 2010 und Dezember 2017 eine traumatische Querschnittlähmung erlitten haben und konsekutiv ein motorisches und/oder sensorisches Defizit aufwiesen. Patient*innen, die eine QSL aufgrund einer nicht-traumatischen Ätiologie erlitten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patient*innen, die später als sechs Monate nach Unfalldatum im ukb stationär aufgenommen wurden, wurden ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen.

Insgesamt wurden zwischen Oktober 2010 und Dezember 2017 344 Patient*innen mit einer QSL im ukb aufgenommen, wobei nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien 324 Patient*innen analysiert wurden (Abbildung 5).

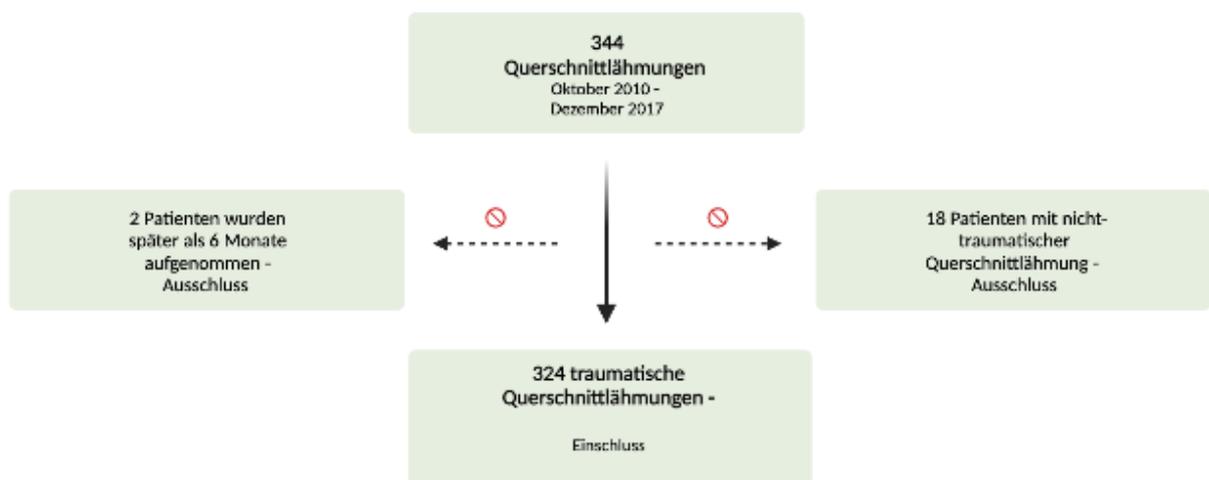


Abbildung 5: Übersicht der ausgeschlossenen Fälle. Abbildung erstellt mit BioRender.com.

7.3 Datenerfassung

7.3.1 Baseline Kriterien

Die soziodemographischen Baselineparameter Alter und Geschlecht wurden am Aufnahmetag erfasst. Des Weiteren wurden durch die Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie trainierte und zertifizierte Ärzt*innen am Aufnahmetag und vor Entlassung in die Rehabilitation, Häuslichkeit oder in ein anderes Krankenhaus die Läsionshöhe der Rückenmarksverletzung sowie das motorische und sensorische

Defizit festgehalten. Diese Einteilung erfolgte nach den Kriterien des American Spinal Cord Injury Association (ASIA) impairment scale (AIS) in die Grade A, B, C und D, abhängig vom neurologischen Defizit. AIS A bezeichnet einen kompletten Ausfall der motorischen und sensorischen Funktionen einschließlich der sakralen Segmente S4-S5, die Buchstaben B-D bezeichnen einen inkompletten Querschnitt mit teils erhaltener motorischer und/oder sensorischer Funktion. AIS E bezeichnet eine normale motorische und sensorische Funktion (127). Der Begriff kompletter Querschnitt bezieht sich auf das Fehlen einer perianalen und analen Sensibilität in den Segmenten S4-S5 und einer fehlenden Willkürkontraktion des Musculus Sphinkter Ani Externus, weshalb auch immer eine rektale Untersuchung zur Beurteilung der Willkürinnervation des Sphinkter Ani Externus und der Sensibilität durchgeführt wurde (128).

Schwierigkeiten ergaben sich bei der Befundung des AIS am Aufnahme-tag bei Patient*innen mit eingeschränkter qualitativer oder quantitativer Vigilanz, wie sie zum Beispiel im Falle eines schweren SHT auftreten kann. Diese fehlenden Werte (n=7) wurden demnach durch die AIS Werte bei Entlassung ersetzt.

Patient Name _____
 Examiner Name _____ Date/Time of Exam _____

ASIA STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY **ISCS**

MOTOR
 KEY MUSCLES (Scoring on reverse side)

C5	R	L	Elbow flexors
C6			Wrist extensors
C7			Elbow extensors
C8			Finger flexors (distal phalanx of middle finger)
T1			Finger abductors (little finger)

UPPER LIMB TOTAL (MAXIMUM) (25) (25) (50)

Comments: _____

L2	Hip flexors
L3	Knee extensors
L4	Ankle dorsiflexors
L5	Long toe extensors
S1	Ankle plantar flexors

Voluntary anal contraction (Yes/No)

LOWER LIMB TOTAL (MAXIMUM) (25) (25) (50)

SENSORY
 KEY SENSORY POINTS

0 = absent
 1 = altered
 2 = normal
 NT = not testable

Light Touch (L/T) and Pin Prick (P/P) scores for segments C2-S4-S5.

Deep anal pressure (Yes/No)

PIN PRICK SCORE (max: 112)
 LIGHT TOUCH SCORE (max: 112)

TOTALS (MAXIMUM) (56) (56) (56) (56)

NEUROLOGICAL LEVEL: The most caudal segment with normal function. R L SENSORY MOTOR

SINGLE NEUROLOGICAL LEVEL _____

COMPLETE OR INCOMPLETE? Incomplete = Any sensory or motor function in S4-S5. ASIA IMPAIRMENT SCALE _____

ZONE OF PARTIAL PRESERVATION: Caudal extent of partially preserved segments. R L SENSORY MOTOR

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association. REV 04/11

Abbildung 6: Klassifikation des neurologischen und motorischen Defizites anhand der "International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury der American Spinal Cord Injury Association" (ASIA) (127). Abbildung entnommen aus "The journal für spinal cord medicine" von Kirshblum et al. (127).

Zusätzlich wurden bereits existierende Komorbiditäten durch den Charlson Komorbiditätsindex erfasst, ein Parameter, der die 10-Jahres Überlebensrate bei Patient*innen mit multiplen Komorbiditäten vorhersagt (129). Zu den Komorbiditäten, die im Charlson Komorbiditätsindex erfasst werden, gehören:

- Herzinfarkt
- Herzinsuffizienz
- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- zerebrovaskuläre Erkrankung
- Demenz
- chronische Lungenerkrankung
- Kollagenose
- gastroduodenale Ulkuskrankheit
- leichte, moderate oder schwere Lebererkrankung
- Diabetes Mellitus mit/ohne Endorganschäden
- moderate-schwere Nierenerkrankung
- Tumor
- Leukämie
- Lymphom
- metastasierender solider Tumor
- AIDS

Die Größe, das Gewicht und der BMI der Patient*innen wurden im Erstaufenthalt erfasst. Außerdem wurde die Unfallart anamnestisch erfragt oder im Notarztprotokoll dokumentiert. Zu diesen gehörten Sturz, Sprung ins Wasser, Verkehrsunfall, ein herabstürzender Gegenstand, Sport, Suizidversuch und Opfer von Gewalt.

7.3.2 Begleitverletzungen

Des Weiteren wurden am Aufnahmetag folgende Begleitverletzungen erfasst:

- 1) Das Vorliegen eines SHT, angelehnt an den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (130). Dabei erfolgte die Einteilung in drei Schweregrade:
 - Grad I: GCS > 13, klinisch neurologische Zeichen eines SHT oder radiologische Zeichen einer intrakraniellen Blutung oder Läsion des Parenchyms.
 - Grad II: GCS 9-13, klinisch neurologische Zeichen eines SHT oder radiologische Zeichen einer intrakraniellen Blutung oder Läsion des Parenchyms.
 - Grad III: GCS <9, klinisch neurologische Zeichen eines SHT oder radiologische Zeichen einer intrakraniellen Blutung oder Läsion des Parenchyms.

- 2) Das Vorliegen eines stumpfen oder spitzen Bauchtraumas, definiert als eine Verletzung der Bauchhöhle, der Organe innerhalb der Bauchhöhle und des Retroperitoneums
- 3) Das Vorliegen eines Thoraxtraumas, definiert als Verletzung der Pleurahöhle oder des Lungenparenchyms mit Lungenkontusion, Pneumo- oder Hämatothorax
- 4) Das Vorliegen einer Verletzung der A. vertebralis oder einer weiteren Verletzung von großen Gefäßen innerhalb von Thorax und Abdomen, inkl. A. subclavia und A. femoralis
- 5) Das Vorliegen einer Schädelfraktur
- 6) Rippen-, Rippenserien- und Rippensternumfrakturen
- 7) Alle weiteren Frakturen der oberen und unteren Extremität einschließlich des Beckens.

7.3.3 Ibuprofentherapie und Gruppeneinteilung

Zu den NSAR, die gegeben wurden, zählten Ibuprofen, Ibuprofen Lysinat, Diclofenac, Etoricoxib, Parecoxib und Indomethacin. Wenn Patient*innen nach dem Trauma vorerst in einer anderen Klinik behandelt wurden, konnte anhand der vorliegenden Arztbriefe festgestellt werden, ob dort schon eine NSAR Gabe stattfand. Die Indikation für eine NSAR Behandlung wurde unter vorsichtiger Nutzen- und Risikoabwägung mit Berücksichtigung von renalen, kardialen und gastrointestinalen Vorerkrankungen von den behandelnden Ärzt*innen gestellt. Um eine bessere Vergleichbarkeit interindividuell zu ermöglichen, wurde in der statistischen Auswertung nur die Gabe der Wirkstoffe Ibuprofen und Ibuprofen Lysinat in Tablettenform berücksichtigt. Ibuprofen Lysinat ist ein Kombinationspräparat aus den Wirkstoffen Ibuprofen und der essenziellen Aminosäure Lysin, wodurch die Aufnahme von Ibuprofen im Darm beschleunigt und dadurch ein schnellerer Wirkeintritt erzielt wird (131). Die nachfolgend verwendete Bezeichnung Ibuprofen bezieht sich also auf die Verwendung eines der beiden Präparate.

Das im ukb zur Routineversorgung eingesetzte NSAR-Therapieschemata nach einer akuten traumatischen QSL umfasste folgende Punkte. Alle Patient*innen ab 14 Jahren erhielten ab der 1. Woche nach Eintritt der QSL ein NSAR in der maximal empfohlenen Dosierung. Die Behandlung sollte mindestens zwei Monate kontinuierlich durchgeführt werden. Es erfolgte immer begleitend eine Prophylaxe mit einem Magenschutz. Bei Kontraindikationen, Medikamentenwechselwirkungen, Medikamentennebenwirkungen

oder bei entsprechenden Patient*innenwunsch wurde keine NSAR Therapie durchgeführt oder diese beendet. Ziel der NSAR Gabe war die Analgesie und Prophylaxe einer HO.

Die Patient*innen wurden zur anwendungsabhängigen Beurteilung von Ibuprofeneffekten unter Berücksichtigung der Kriterien Beginn, Dosis, Dauer und Unterbrechungen der Gabe von Ibuprofen in vier verschiedene, einem Therapieschema entsprechenden Gruppen eingeteilt. Diese Einteilung geht aus Tabelle 4 hervor.

Tabelle 4: Einteilung in Therapieschemata anhand der Anwendung von Ibuprofen

	Optimales Therapieschema (OT)	Nicht optimales Therapieschema (NT)	Sporadische Gabe (SG)	Kein Ibuprofen (KI)
Therapiebeginn	Innerhalb von 14 Tagen	Innerhalb von 56 Tagen	Nach über 56 Tagen	-
	<i>und</i>	<i>und</i>	<i>oder</i>	
Unterbrechungen der Therapie innerhalb der ersten 4 Therapiewochen	Keine Unterbrechung von über 4 Tagen*	Keine Unterbrechung von über 4 Tagen*	Therapieunterbrechung von über 4 Tagen	-
	<i>und</i>	<i>und</i>	<i>oder</i>	
Kumulative Therapiedauer	Mindestes 28 Tage**	Mindestens 14 Tage***	Unter 14 Tage	-
	<i>und</i>	<i>und</i>	<i>oder</i>	
Durchschnittsdosis in mg/Tag	Über 1200mg/Tag	Über 400mg/Tag	<= 400mg/Tag	-

Legende: *Eine Unterbrechung der Gabe von Ibuprofen von mehr als vier Tagen wurde toleriert, wenn die Summe aus Therapiebeginn und Therapieunterbrechung 18 Tage nicht überschritten hat, **Wenn keinerlei Unterbrechungen der Therapie vorlagen, wurde bereits eine kumulative Therapiedauer von über 23 Tagen akzeptiert, ***Wenn keinerlei Unterbrechungen der Therapie vorlagen, wurde bereits eine kumulative Therapiedauer von über neun Tagen akzeptiert.

Die Auswahl der Kriterien für die Gruppeneinteilung anhand der Verabreichung von Ibuprofen und demnach des optimalen, nicht optimalen Therapieschemas und einer sporadischen Gabe erfolgte basierend auf den in der Literatur beschriebenen klinischen Studien zur Prävention von HO nach Totalendoprothesen des Hüftgelenks (Hüft-TEP) und von internen Beobachtungen. Die dargelegten Schemata bilden dementsprechend die Routineversorgung im ukb ab, zu der auch eine begleitende Gabe eines Protonenpumpeninhibitors gehörte.

Bei der Einteilung in die Gruppen der Therapieschemata wurde eine Unterbrechung der Gabe von Ibuprofen nur berücksichtigt, wenn diese innerhalb der ersten vier Wochen nach Beginn der Ibuprofengabe begann.

7.3.4 Komplikationen

Alle Patient*innen, die zwischen Oktober 2010 und Dezember 2017 aufgrund einer frischen traumatischen QSL behandelt wurden, wurden auf bestimmte, querschnittstypische oder therapieabhängige Komplikationen untersucht.

Zu diesen Komplikationen gehörten HO, Harnwegsinfektion, bronchopulmonale Infektionen, Dekubitalulcera, Blutungskomplikationen, kardiale Ereignisse, Nierenversagen und Pseudarthrosen.

Die Erfassung aller genannten Komplikationen erfolgte immer mit dem Datum des Geschehens, um anschließend zeitliche Zusammenhänge zwischen verschiedenen Ereignissen festzustellen und daraus eventuelle Ursache-Wirkungsbeziehungen ableiten zu können.

Im Rahmen der Routineversorgung erhielten Patient*innen, bei denen eine Rötung, Schmerzen, Spastik, Schwellung oder Bewegungseinschränkung in einem Gelenk oder an Weichteilen auftraten, unverzüglich eine Röntgenuntersuchung beider Hüftgelenke mit der Frage nach HO. Zur Diagnosesicherung wurde eine MRT der betroffenen Gelenke und der Gegenseite angefertigt und zum Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose eine FKDS durchgeführt. Nach Diagnosesicherung wurde anschließend eine spezifische Therapie eingeleitet. Es erfolgte eine Vorstellung in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie der Poliklinik am Helios Klinikum Berlin-Buch. Hier wurde eine einmalige Strahlentherapie mit acht Gy durchgeführt. Anschließend erhielten die Patient*innen für insgesamt zwei Monate zur Rezidivprophylaxe eine NSAR-Behandlung unter Magenschutz (Pantoprazol 20 oder 40 mg/Tag). Die Rezidivprophylaxe erfolgte entweder mittels des NSAR Indomethacin (3 x 50 mg/Tag) oder Ibuprofen/Ibulylinat in einer Dosierung von mindestens 3 x 600 mg/Tag. Eine Nachuntersuchung der betroffenen Gelenke bei Beschwerdepersistenz oder Wiederauftreten von Beschwerden erfolgte nach frühestens vier Wochen mittels einer MRT-Untersuchung.

Der akute Harnwegsinfekt wurde, angelehnt an den CDC Kriterien, definiert als jede symptomatische Infektion, die sich in Form von Pollakisurie, Dysurie, Hämaturie, reduziertem Allgemeinzustand oder Fieber darstellte, mit Nachweis einer Bakteriurie über

10⁵ KBE/ml und/oder einem typischen Keimnachweis im Urin mit der Initiierung einer spezifischen antibiotischen Therapie (132).

Für die Definition einer bronchopulmonalen Infektion wurden die CDC Kriterien herangezogen in Kombination mit den Empfehlungen der „Pneumonia in Stroke Consensus Group“ herangezogen (133, 134). Bei klinischen Zeichen einer Pneumonie wie Husten, Fieber, veränderten Atemgeräuschen, Veränderungen des Sputums, der Sauerstoffsättigung oder zunehmender oder neuer Beatmungsnotwendigkeit wurde ein Röntgen-Thorax der Lunge angefertigt und Trachealsekret gewonnen und mikrobiologisch untersucht. Die Pneumonie wurde definiert als jede Entzündung mit mindestens einem Nachweis eines typischem neuauftretenden oder sich verändernden Infiltrates der Lunge im Röntgen-Thorax und folglich notwendiger antibiotischer Therapie. Dabei wurde eine definitive und eine mögliche Pneumonie berücksichtigt. Bei einer möglichen Pneumonie („probable pneumonia“) darf bei ansonsten vollständig zutreffenden CDC-Kriterien der ggf. wiederholte sich verändernde radiologische Infiltratnachweis fehlen (134). Fehlte jedoch trotz typischen klinischen Symptomen wie Husten, Fieber und erhöhter Sputumproduktion in Kombination mit einem positiven mikrobiologischen Nachweis der Infiltratnachweis im Röntgen, wurde der Infekt als Tracheobronchitis klassifiziert.

Dekubitalulzera wurden, basierend auf dem „European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP)“ und dem „National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP)“, in die Grade I bis IV eingeteilt (135). Die Aufteilung lautet wie folgt:

„Grad I: Nicht wegdrückbare Rötung bei intakter Haut

Grad II: Teilverlust der Haut bis in die Dermis

Grad III: Verlust der Haut mit Zerstörung aller Hautschichten

Grad IV: Vollständiger Haut- oder Gewebeverlust mit freiliegendem Knochen, Sehnen oder Muskeln“

Des Weiteren wurden Patient*innen routinemäßig vor der geplanten Entlassung mithilfe einer FKDS auf das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose gescreent. Bei typischen Beschwerden einer TVT wie Schwellung, Rötung oder Schmerzen in der betroffenen Extremität erfolgte die Untersuchung sofort.

Die relevanten Blutungskomplikationen umfassten alle klinisch oder apparativ diagnostizierten Blutungen des oberen oder unteren Gastrointestinaltraktes oder ein laborchemisch diagnostizierter Hämoglobinabfall mit unbekannter Blutungsquelle.

Zu den kardialen Ereignissen zählte das akute Koronarsyndrom in Form einer instabilen Angina Pectoris, eines STEMI oder eines NSTEMI als relevantes unerwünschtes Ereignis. Bei entsprechend typischer Symptomatik wie thorakalem Engegefühl und vegetativer Begleitsymptomatik wurde unverzüglich eine laborchemische Untersuchung und ein 12-Kanal-EKG durchgeführt und entsprechend der Leitlinienempfehlung vorgegangen (136).

Um renale Nebenwirkungen der Ibuprofentherapie rechtzeitig zu erfassen, erhielten die Patient*innen ein bis zwei Mal wöchentlich oder bei klinisch auffällig verminderter Diurese unverzüglich eine laborchemische Kontrolle des Kreatininspiegels. Bestand aufgrund einer entsprechenden Symptomatik, laborchemischen oder apparativen Konstellation die ärztliche Indikationsstellung für ein Nierenersatzverfahren, wurde dieses unmittelbar in Form einer kontinuierlichen oder einer intermittierenden Hämodialyse durchgeführt und als akutes Nierenversagen dokumentiert. Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch von der Ibuprofengabe eindeutig unabhängigen Faktoren zu reduzieren, wurden traumabedingte Nierenversagen (z.B. Crush Niere) und Nierenversagen aufgrund einer vorbestehenden dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (zutreffend in Therapiegruppe KI) aus der Sicherheitsanalyse für Ibuprofen ausgeschlossen (s. Tabelle 24).

Zur Verlaufskontrolle von Frakturen wurden bei Patient*innen mit Verletzungen der oberen und unteren Extremität und des Rumpfes in regelmäßigen Abständen röntgenologische Untersuchungen durchgeführt: Direkt postoperativ und bei entsprechend langem Follow-up 14 Tage, sechs Wochen, drei Monate, sechs Monate und ein Jahr nach der Fraktur. Wurde dabei nach sechs Monaten eine ausbleibende knöcherne Konsolidierung der Fraktur festgestellt, wurde dies entsprechend dokumentiert und gemäß den Kriterien die Diagnose einer Pseudarthrose gestellt (98).

Für die Analyse der im Verlauf auftretenden Komplikationen Harnwegsinfektion, bronchopulmonale Infektion und Dekubitalulcera als Risikofaktoren für eine HO wurden nur Ereignisse gewertet, die innerhalb von 38 Tagen nach QSL-Datum auftraten. Da in der Studie nach 38 Tagen die erste HO im Gesamtkollektiv auftrat, konnte dadurch

sichergestellt werden, dass keine der genannten Risikofaktoren nach Erstdiagnose einer HO auftraten.

In der Sicherheitsanalyse hinsichtlich des Auftretens einer gastrointestinalen Blutung, eines akuten Koronarsyndroms, eines Nierenversagens oder einer Pseudarthrose als unerwünschte Ereignis (AE) in möglichem zeitlichen Zusammenhang mit einer NSAR Therapie wurden nur Fälle berücksichtigt, die nach Start einer Ibuprofentherapie auftraten oder bei denen keine Ibuprofentherapie erfolgte. Komplikationen, die vor Beginn einer Ibuprofentherapie auftraten, wurden, soweit sie aufgetreten waren, erfasst, fanden aber in der Sicherheitsanalyse für Ibuprofen keine Berücksichtigung.

7.3.5 Nachuntersuchung

Aufgrund der unterschiedlichen Schwere der Verletzungen und der heterogenen Krankheitsverläufe hatten die Patient*innen Krankenhausaufenthalte von variierender Dauer. Des Weiteren stellten sich nur einige Patient*innen im ukb zur Nachuntersuchung wieder vor. In der Sprechstunde wurden sie anamnestisch nach Beschwerden befragt und klinisch untersucht. Bei diesen Patient*innen wurden dann im Nachhinein die ärztlichen Verlaufs- und radiologischen Befundberichte nach dem Auftreten von HO und Pseudarthrosen überprüft und tabellarisch dokumentiert. So ergaben sich, auch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns, unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten, die in der statistischen Analyse durch Adjustierung der Nachbeobachtungszeit mitberücksichtigt wurden. Die Nachbeobachtungszeit ist definiert als die Zeit von der Aufnahme in die Akutbehandlung bis zum Datum der letzten ambulanten oder stationären Wiedervorstellung.

7.4 Statistik

7.4.1 Analysestrategie

Zunächst erfolgte die explorative Analyse der Gruppeneinteilung für die verschiedenen Therapieschemata aufgeteilt nach vier Gruppen (Tabelle 4). Die vergleichenden deskriptiven Analysen und statistischen Tests der soziodemographischen Daten, klinischen Baselinecharakteristika, Risikofaktoren und Komplikationen erfolgten danach unterteilt für zwei Therapiegruppen:

Gruppe OT: Gruppe „optimales Therapieschema“ (OT) als der Teil der Stichprobe, der den Wirkstoff nach den in Abschnitt 7.3.3 dargelegten Kriterien für eine effiziente Prophylaxe von HO erhielt

und

Gruppe AT: Gruppe „abweichendes Therapieschema“ (AT) als der übrige Teil der Stichprobe. Diese umfasst alle Patient*innen aus den Gruppen mit nicht optimalem (NT) und sporadischem Therapieschema (ST) und Patient*innen ohne Ibuprofentherapie (KI).

Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie bestanden deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiegruppen hinsichtlich der Patient*inneneigenschaften, weshalb ein Matching für Gruppe OT und AT vorgenommen worden ist. Mithilfe des Propensity Score Matching lassen sich so die beiden Therapiegruppen hinsichtlich der Verteilung bekannter Prädiktoren für HO und vermuteter weiterer Störgrößen angleichen.

7.4.1.1 Wirksamkeitsanalyse und Risikofaktoren

Für die Analyse der kumulativen Wahrscheinlichkeit, an einer HO zu erkranken, wurde das Kaplan-Meier-Verfahren genutzt und mit Hilfe des Log-rank-Tests die Gruppe OT und Gruppe AT verglichen. Die mit Hilfe dieses Verfahrens ermittelten Überlebensraten schätzen, bei wie vielen Patient*innen zu einem bestimmten Zeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten ist, im vorliegenden Fall das Ereignis HO. Vorteil der Kaplan-Meier-Methode ist, dass sie durch Berücksichtigung der Zensierung bei unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten angewendet werden kann (137).

Anschließend wurde eine Cox-Regression durchgeführt, welche eine Untersuchung von zusätzlichen Effekten verschiedener unabhängigen Variablen auf ein zeitabhängiges Ereignis ermöglicht, und somit eine Adjustierung zulässt. Voraussetzung für die Cox-Regression ist die Annahme von „proportional hazards“. Dies ist der Fall, wenn sich das Ereignisrisiko zwischen den Gruppen proportional verhält. Hierfür wurde ein Proportional Hazard Assumption Test durchgeführt und darauf geachtet, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven nicht kreuzen. Mittels Cox-Regressionen lassen sich Hazard Ratios (HR) berechnen, welche angeben, wie sich das Risiko für das zu untersuchende Ereignis zwischen den zu vergleichenden Gruppen verhält. Bei einer HR von 1 ist das Ereignisrisiko in beiden Gruppen gleich, bei einer $HR < 1$ ist das Ereignisrisiko verglichen zur Referenzgruppe vermindert und bei einer $HR > 1$ erhöht (136).

Um einen möglichen Zusammenhang von Risikofaktoren mit HO darzustellen, wurde in einem mehrschrittigen Modell die Cox-Regression um die Komplikationen Dekubitalulcera, Harnwegsinfekte und Atemwegsinfekte erweitert.

Alle Analysen wurden in der Gesamtstichprobe vor Matching und in der Stichprobe nach Matching durchgeführt.

7.4.1.2 Sicherheitsanalyse

Anschließend erfolgte die Untersuchung von häufigen Komplikationen einer Ibuprofentherapie. Zu diesen gehörten das akute Koronarsyndrom, die gastrointestinale Blutung, das Nierenversagen und die Pseudarthrose.

Aufgrund von niedrigen Ereigniszahlen und des Einflusses von spezifischen Vorerkrankungen als Kontraindikationen einer Ibuprofengabe wurden das akute Koronarsyndrom, die gastrointestinale Blutung und das Nierenversagen aufgrund einer verminderten Durchführbarkeit und Aussagekraft statistischer Tests rein deskriptiv und kasuistisch dargestellt. Basierend auf der Therapiegruppe, der kumulativen Dosis und des zeitlichen Verhältnisses zwischen Therapiebeginn und Komplikation wurde deren möglicher Zusammenhang untersucht und eine Bewertung hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer möglichen Interaktion abgegeben.

Zur Überprüfung der unerwünschten Ereignisse (UE) in den beiden Therapiegruppen wurden die Inzidenzraten verglichen. Die Inzidenzraten der verschiedenen Komplikationen wurden zusätzlich für die 4er Gruppierung dargestellt, um einen Einblick in die quantitativen Veränderungen der Ibuprofentherapie und deren Wirkung auf die Rate von unerwünschten Ereignissen aufzuzeigen.

Zusätzlich wurde für die Komplikation Pseudarthrose eine Cox-Regression in der Gesamtstichprobe durchgeführt. Ausschlaggebend dafür waren zum einen ein als gering eingestuftes Risiko für eine Verzerrung des Ergebnisses durch Einfluss von Kontraindikationen auf die Entscheidung zur Ibuprofengabe und zum anderen eine in der Gesamtstichprobe ausreichende Anzahl von Ereignissen (Pseudarthrosen).

7.4.2 Statistische Auswertung

Die Verteilung der kontinuierlichen Variablen wurde mittels Median, Interquartilabstand, Minimum und Maximum beschrieben, die der kategorischen Variablen mittels absoluten und relativen Häufigkeiten. Die in der Sicherheitsanalyse ermittelten Inzidenzraten wurden mittels Poisson Regression berechnet und pro 100 Personenmonate angegeben. Für die deskriptiven Analysen wurde IBM SPSS Statistics Software (Version 25) verwendet. Die Cox-Regression, Kaplan-Meier Analysen und das Matching erfolgten mittels R (Version 3.3.3). Statistische Analysen erfolgten in der COaT-SCI

Datenbankversion von Mai 2020. Alle Tests waren zweiseitig. P-Werte kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Das für das Propensity Score Matching verwendete R-Paket war „optmatch“, relevante Effekte für das Propensity Score Matching wurden als Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) mit 95% Konfidenzintervall angegeben. Die Auswahl der Baselinevariablen für die Berechnung des Propensity Scores erfolgten anhand relevanter Gruppenunterschiede zwischen Patient*innen mit optimalem Therapieschema und abweichendem Therapieschema, die als Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) $\leq 0,2$ oder $\geq -0,2$ definiert war oder basierend auf inhaltlichen Überlegungen. Relevante Unterschiede bestanden hinsichtlich Alter, AIS bei Aufnahme, CCI, Zeitdifferenz zwischen QSL und Aufnahme und Nachbeobachtungszeit (Tabelle 5, Panel A). Das neurologische Niveau bei Aufnahme als wichtiges Kriterium für die klinische Ausprägung einer QSL wurde zusätzlich berücksichtigt. Basierend auf diesen Baselinvariablen wurden für alle in die Analyse eingeschlossenen Patient*innen ein Propensity Score für die Wahrscheinlichkeit, dass sie eine optimale Ibuprofentherapie erhielten, geschätzt. Das Matching wurde im „nearest neighbor“ Verfahren durchgeführt. Caliper wurde auf 0.2 eingestellt und das Matchingratio lag bei 1:3. Die kontinuierlichen Variablen wurden mit GAMlogit geglättet. Anhand der Propensity Scores wurden Patient*innen mit optimalem Therapieschema mit Patient*innen mit abweichendem Therapieschema gematcht. Anschließend wurde mittels SMD in der gematchten Stichprobe geprüft, ob die Verteilung der unabhängigen Variablen zwischen beiden Behandlungsgruppen nach dem Matching ausgeglichen war (Tabelle 5, Panel B).

Tabelle 5: Darstellung der Patient*innencharakteristika vor und nach dem Matching

Panel A: Vor dem Matching				
Variable	total n=324	Optimales Therapieschema n=146	Abweichendes Therapieschema n=178	SMD [95%CI]
Alter, M (IQR)	57,4 (42,4-73,8)	52,9 (39,6-65,6)	62,6 (44,8-77,6)	0,39 [0,17-0,61]
Geschlecht, w (%)	80 (24,7)	32 (21,9)	48 (27)	0,15 [-0,13-0,43]
AIS bei Aufnahme, A : B : C : D (%)	141 : 26 : 41 : 116 (43 : 8 : 13 : 36)	74 : 16 : 12 : 44 (51 : 11 : 8 : 30)	67 : 10 : 29 : 72 (38 : 6 : 16 : 40)	0,3 [0,09-0,52]
Neurologisches Niveau bei Aufnahme, c : t : ls (%)	181 : 73 : 70 (56 : 22 : 22)	82 : 39 : 25 (56 : 27 : 17)	99 : 34 : 45 (56 : 19 : 25)	0,11 [-0,11-0,33]
CCI, M (IQR)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-3)	0,41 [0,18-0,63]

Zeitdifferenz zwischen QSL und Aufnahme in Stunden, M (IQR)	5,1 (1,3-128,8)	2 (1,3-28,3)	23,9 (1,7-246)	0,53 [0,3-0,75]
Nachbeobachtungszeit in Tagen, M (IQR)	393,5 (124,1-954,3)	532,5 (243,4-1255)	265,5 (95,3-744)	-0,35 [-0,57-(-0,13)]
BMI, M (IQR)	n = 324 24,9 (23,1-27,8)	n = 144 24,8 (22,9-27,8)	n = 170 25,5 (23,1-27,7)	0,03 [-0,19-0,26]
Panel B: Nach dem Matching				
Variable	total n=212	Optimales Therapieschema n=87	Abweichendes Therapieschema n=125	SMD [95%CI]
Alter, M (IQR)	58,2 (42,6-72,6)	56,9 (41,4-70)	56,1 (44-73,8)	-0,13 [-0,4-0,14]
<i>Geschlecht, w (%)</i>	50 (23,6)	22 (25,3)	28 (22,4)	0,09 [-0,27-0,44]
AIS bei Aufnahme, A : B : C : D (%)	74 : 13 : 24 : 101 (35 : 6 : 11 : 48)	35 : 5 : 8 : 39 (40 : 6 : 9 : 45)	39 : 8 : 16 : 62 (31 : 6 : 13 : 50)	-0,16 [-0,44-0,11]
neurologisches Niveau bei Aufnahme, c : t : l (%)	122 : 38 : 52 (58 : 18 : 24)	48 : 18 : 21 (55 : 21 : 24)	74 : 20 : 31 (59 : 16 : 25)	0,04 [-0,23-0,31]
CCI, M (IQR)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1,5)	-0,08 [-0,36-0,19]
Zeitdifferenz zwischen QSL und Aufnahme in Stunden, M (IQR)	4,5 (1,3-68,3)	2,6 (1,3-64,4)	5,8 (1,4-89,5)	-0,16 [-0,44-0,11]
Nachbeobachtungszeit in Tagen, M (IQR)	374,5 (120,8-891)	394 (152-1035)	322 (104,6-803,5)	0,13 [-0,15-0,4]
<i>BMI, M (IQR)</i>	n=205 25 (23,1-27,7)	n=85 24,7 (22,5-27,9)	n=120 25,6 (23,5-27,7)	-0,13 [-0,41-0,15]

Legende: Panel A: Baseline-Charakteristika vor dem Matching mit Effekten bei Alter, AIS bei Aufnahme, CCI, Zeitdifferenz zwischen QSL und Aufnahme und Nachbeobachtungszeit. Panel B: Baseline-Charakteristika nach dem Matching ohne Effekte. **Fett:** relevanter Unterschied zwischen den Gruppen. *Kursive Schrift:* Variablen, die nicht für das Matching herangezogen wurden. Methode=Gamlogit, variables smoothed= Nachbeobachtungszeit, Zeitdifferenz zwischen QSL und Aufnahme, CCI; Ratio 1:3, caliper=0.2, Stärke > 0,2 = relevante Effekte, **Abkürzungen:** AIS: Asia Impairment Score, IQR: Interquartilrange, c: cervikal, t: thorakal, l: lumbosakral, CCI: Charlson Komorbiditätsindex

Für die Cox-Regressionen wurde das Hazard-Ratio, das 95% Konfidenzintervall und der p-Wert angegeben. Das R-Paket „survival“ wurde für die Cox-Regression verwendet. Die für die Wirksamkeitsanalyse in der Cox-Regression ausgewählten unabhängigen Variablen umfassten Therapiegruppe, Alter, AIS bei Aufnahme, neurologische Läsionshöhe bei Aufnahme, CCI, Schädel-Hirn-Trauma und Thoraxtrauma. Für die Analyse weiterer Risikofaktoren wurde die Cox-Regression um die Komplikationen Dekubitalulcera, Harnwegs- und Atemwegsinfekte erweitert.

Die UE Pseudarthrose wurden mithilfe von Cox Regressionen analysiert.

Für die Analyse von Einflussfaktoren einer Pseudarthrosen wurden die Variablen Ibuprofentherapie, Alter, Geschlecht, AIS, Neurologische Läsionshöhe und CCI im Cox-Modell mitberücksichtigt.

8 Ergebnisse

8.1 Beschreibung der Stichprobe

Über einen Zeitraum von sieben Jahren und drei Monaten (Oktober 2010 bis Dezember 2017) wurden 344 Patient*innen infolge einer akuten QSL im ukb aufgenommen. Von diesen waren 324 traumatischen Ursprungs.

8.1.1 Einteilung des Therapiegruppen

Die Einteilung der Therapiegruppen für Ibuprofen erfolgte basierend auf Tabelle 4. Die Entscheidung für die verschiedenen Kriterien des Beginns, der Dauer und der Dosis der jeweiligen Gruppe lehnte sich an die bisherigen Empfehlungen von klinischen Studien zur Prophylaxe von HO an (90).

Tabelle 6 zeigt die Patient*innencharakteristika der vier verschiedenen Therapiegruppen.

Ein zur Prophylaxe von HO optimales Therapieschema erhielten 146 von 324 Patient*innen (45,1 %). Alle Patient*innen aus dieser Gruppe begannen definitionsgemäß innerhalb von 14 Tagen mit der Therapie, der Median lag bei zwei Tagen. Keine Patientin bzw. kein Patient unterbrach in den ersten vier Wochen die Therapie um insgesamt mehr als vier Tage. Die Gesamtdauer der Therapie pro Patient*in lag im Median bei 78 Tagen. Im Durchschnitt erhielt eine Patientin bzw. ein Patient 1800 mg pro Tag, die kumulative Dosis pro Patientin bzw. pro Patient lag bei 146,9 g beziehungsweise 146.90 mg. Die höchste kumulative Dosis, die eine Patientin bzw. ein Patient insgesamt über den gesamten Zeitraum in dieser Gruppe erhielt, lag bei 695,2 g, die niedrigste Dosis bei 33,6 g.

Die Kriterien des nicht optimalen Therapieschemas erfüllten 78 Patient*innen (24,1 %). Die Therapie begannen 44,9 % der Patient*innen innerhalb von 15-56 Tagen, 55,1 % innerhalb von 14 Tagen, der Median des Therapiebeginns lag bei 11,5 Tagen. Auch in dieser Gruppe gab es keine Therapieunterbrechungen. Insgesamt wurde die Therapie 30,5 Tage (Median) gegeben. Die Durchschnittsdosis pro Tag war mit 1757,9 mg (Median) in dieser Gruppe etwas niedriger. Auch die kumulative Dosis pro Patient*in war mit knapp 50 g deutlich niedriger als die aus dem optimalen Therapieschema.

Patient*innen, die Ibuprofen erhalten haben, jedoch weder die Einschlussbedingungen des optimalen noch des nicht optimalen Schemas erfüllten, wurden mit der Therapiegruppe sporadische Gabe zusammengefasst. Insgesamt waren es 52 Patient*innen (16,0 %). Später als 56 Tage nach Unfalldatum begannen 9,6 % der Patient*innen die Therapie. Fast in der Hälfte der Gruppe wurde die Therapie um mehr als vier Tage unterbrochen. Die gesamte Dauer der Therapie lag bei 11,5 Tagen (Median) und auch die Durchschnittsdosis von 1568,5 mg/Tag (Median) war geringer als in den anderen Therapiegruppen.

Insgesamt 48 Patient*innen (14,8 %) erhielten aufgrund von verschiedenen Kontraindikationen zu keinem Zeitpunkt eine Ibuprofentherapie.

Für die weitere Darstellung der Gruppenmerkmale und für die statistischen Analysen wurden die Therapiegruppen aus dem suboptimalen Therapieschema und der sporadischen Gabe und die Therapiegruppe ohne Ibuprofen zu einer Gruppe (Abweichendes Therapieschema) zusammengefasst. Insgesamt waren 178 Patient*innen (54,9%) in dieser Gruppe vertreten.

Tabelle 6: Gruppeneinteilung der verschiedenen Therapieschemata – Optimales Therapieschema, drei verschiedene abweichende Therapieschemata und deren Zusammenfassung

Therapieschema	Optimales Therapieschema	Nicht optimales Therapieschema	Sporadische Gabe	Kein Ibuprofen	Abweichendes Therapieschema
Verteilung n (%)	146 (45,1)	78 (24,1)	52 (16,0)	48 (14,8)	178 (54,9)
Beginn der Therapie n (%)					
Innerhalb von 14 Tagen	146 (100)	43 (55,1)	34 (65,4)	-	77 (43,3)
Nach 15 bis 56 Tagen	0 (0)	35 (44,9)	13 (25,0)	-	48 (27,0)
Später als 56 Tage	0 (0)	0 (0)	5 (9,6)	-	5 (2,8)
Kein Ibuprofen bekommen	-	-	-	48 (100)	48 (27,0)
Beginn der Therapie in Tagen Median (IQR) [Min-Max]	2,0 (1,0 – 7,0) [0-14]	11,5 (2,0 – 21,0) [1-40]	10,5 (2,0 – 20,0) [0-228]	-	-
Unterbrechungen der Therapie* n (%)					
Weniger als 5 Tage	146 (100)	78 (100)	28 (53,8)	-	106 (59,6)
5 Tage oder mehr	0 (0)	0 (0)	24 (46,2)	-	24 (13,5)
Kein Ibuprofen bekommen	-	-	-	48 (100)	48 (27,0)

Gesamttag Median (IQR) [Min- Max]	78,0 (52,5-105,6) [24-509]	30,5 (18,0-83,0) [10-216]	11,5 (5,3-30,8) [2-185]	-	13,5 (0,0-49,3) [0-216]
Durchschnittsdosis in mg/Tag** Median (IQR) [Min- Max]	1800,0 (1689,5-2109,5) [1231,7-2400,0]	1757,9 (1555,2-1953,4) [985,4-2400,0]	1568,5 (1200,0-1800,0) [800,0-2333,3]	-	1533,8 (0,0-1800,0) [0,0-2400,0]
Kumulative Dosis in g*** Median (IQR) [Min- Max]	146,90 (91,35 – 195,90) [33,60-695,20]	49,80 (30,55 – 118,80) [13,60-388,20]	18,00 (7,35 – 49,35) [2,40-291,60]	-	23,10 (0,00-71,00) [0,00-388,20]

Legende: Das Therapieschema „Abweichendes Therapieschema“ umfasst alle Patient*innen, welche im nicht optimalem oder sporadischen Therapieschema waren oder kein Ibuprofen erhalten haben. Alle Angabe der Medikation beziehen sich auf die Gabe von Ibuprofen oder Ibulysinat. *Nur Therapieunterbrechungen innerhalb der ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn wurden berücksichtigt, **Die Dosis ist auf eine Nachkommastelle gerundet, ***Die Dosis ist auf zwei Nachkommastellen gerundet, für weitere Bedingungen: s. Kapitel Material & Methoden, Tabelle 4

8.1.2 Weitere NSAR Medikation

Neben Ibuprofen erhielten Patient*innen in gewissem Umfang noch andere Wirkstoffe der NSAR. Tabelle 7 zeigt die Gabe zusätzlicher NSAR, basierend auf der Einteilung in die verschiedene Ibuprofengruppen. Zusätzlich zu Ibuprofen wurden Diclofenac, COX-2-Hemmer, Indomethacin und Ibuprofen-Fiebersaft verabreicht. Allerdings beschränkte sich die Gabe weiterer NSAR oder Ibuprofenzubereitungen auf relativ wenige Patient*innen und eine geringe Dosis.

Tabelle 7: Darstellung weiterer NSAR Therapien aufgeteilt nach verschiedenen Therapieschemata – Optimales Therapieschema, drei verschiedene abweichende Therapieschemata und deren Zusammenfassung

	Optimales Therapieschema	Nicht optimales Therapieschema	Sporadische Gabe	Kein Ibuprofen	Abweichendes Therapieschema
Diclofenac n (%) [Summe der kumulativen Dosis in g]	1 (0,7) [0,80]	5 (6,4) [9,13]	4 (7,7) [19,58]	2 (4,2) [9,40]	11 (6,2) [38,11]
COX-2-Hemmer n (%) [Summe der kumulativen Dosis in g]	-	-	-	1 (2,1) [0,60]	1 (0,6) [0,60]
Indomethacin n (%) [Summe der kumulativen Dosis in g]	4 (2,7) [21,45]	3 (3,8) [13,05]	8 (15,4) [46,10]	4 (8,3) [14,78]	15 (8,4) [73,93]
Ibuprofen- Fiebersaft n (%) [Summe der kumulativen Dosis in g]	1 (0,7) [6,00]	-	1 (1,9) [52,80]	-	1 (0,6) [52,80]

Legende: Das Therapieschema „Abweichendes Therapieschema“ umfasst alle Patient*innen, welche im nicht optimalen

oder sporadischen Therapieschema waren oder kein Ibuprofen erhalten haben.

8.1.3 Baselineparameter

Tabelle 8 stellt die verschiedenen Merkmale der Therapiegruppen OT (optimalem Therapieschema) und AT (abweichendem Therapieschema) dar. Patient*innen aus Gruppe AT waren im Median ca. 10 Jahre älter als Patient*innen aus Gruppe OT. In Gruppe OT waren 21,9 % weiblichen Geschlechts, in Gruppe AT waren es 27 %. In Gruppe OT hatten etwa die Hälfte der Patient*innen bei Aufnahme einen sensomotorisch kompletten Querschnitt (AIS A), in Gruppe AT waren es 38 % der Patient*innen. In dieser Gruppe hatten mehr Patient*innen einen Schweregrad AIS D (40 %). Die Verteilung des neurologischen Niveaus der QSL bei Aufnahme war in beiden Gruppen ähnlich. In Gruppe OT trat eine Lähmung im thorakalem Niveau etwas häufiger auf als in Gruppe AT, hier fand sich häufiger eine Lähmung ab lumbosakralem Niveau.

Tabelle 8: Baselinekriterien der Stichprobe aufgeteilt nach zwei Therapiegruppen

Variablen	Gruppe OT n =146	Gruppe AT n = 178
Alter, Median (IQR)	52,9 (39,6-65,6)	62,6 (44,8-77,6)
Geschlecht, w (%)	32 (21,9)	48 (27)
AIS bei Aufnahme, A : B : C : D (%)	74 : 16 : 12 : 44 (51 : 11 : 8 : 30)	67 : 10 : 29 : 72 (38 : 6 : 16 : 40)
neurologisches Niveau bei Aufnahme, c : t : ls (%)	82 : 39 : 25 (56 : 27 : 17)	99 : 34 : 45 (56 : 19 : 25)
CCI, Median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-3)
Zeitdifferenz zwischen QSL und Aufnahme in Stunden, M (IQR)	2 (1,3-28,3)	23,9 (1,7-246)
Nachbeobachtungszeit in Tagen, Median (IQR)	532,5 (243,4-1255)	265,5 (95,3-744)
BMI, Median (IQR)	n=144 24,8 (22,9-27,8)	n=170 25,5 (23,1-27,7)

Legende: AIS: IQR: Interquartilrange, c: cervikal, t: thorakal, ls: lumbosakral, CCI; Charlson Komorbiditätsindex

Vorerkrankungen, dargestellt durch den CCI, waren in beiden Gruppen ähnlich vertreten. Die Zeitdifferenz zwischen QSL und Aufnahmetag unterschied sich zwischen den beiden Gruppen deutlich. Patient*innen aus Gruppe OT wurden im Median nach zwei Stunden, Patient*innen in Gruppe AT erst nach knapp 24 Stunden im ukb aufgenommen. Des Weiteren wurden Patient*innen aus Gruppe OT ca. doppelt so lange nachbeobachtet wie Patient*innen aus Gruppe AT. Der BMI unterschied sich unwesentlich zwischen den beiden Gruppen.

Alle Vorerkrankungen, die im CCI Berücksichtigung finden, werden in Tabelle 9 aufgelistet. Insgesamt waren Vorerkrankungen in Gruppe OT seltener als in Gruppe AT.

Patient*innen aus Gruppe OT litten am häufigsten unter einem malignen Tumor (11 %), einer Herzinsuffizienz (8,2 %) oder an einem Diabetes Mellitus (8,2 %). In Gruppe AT war die Herzinsuffizienz mit 23,6 % der Patient*innen die am häufigsten erfasste Vorerkrankung, gefolgt vom Diabetes Mellitus (19,7 %) und der chronischen Nierenerkrankung (11,2 %).

Tabelle 9: Vorerkrankungen der Stichprobe aufgeteilt nach zwei Therapiegruppen

Vorerkrankungen	Gruppe OT n (%)	Gruppe AT n (%)
Diabetes Mellitus		
- ohne Organschäden	10 (6,8)	29 (16,3)
- mit Organschäden	2 (1,4)	6 (3,4)
Herzinfarkt	7 (4,8)	13 (7,3)
Herzinsuffizienz	12 (8,2)	42 (23,6)
Nierenerkrankung	4 (2,7)	20 (11,2)
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	2 (1,4)	12 (6,7)
Gastroduodenale Ulkuskrankheit	1 (0,7)	6 (3,4)
Chronische Lungenerkrankung	11 (7,5)	16 (9,0)
Lebererkrankung	4 (2,7)	6 (3,4)
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1 (0,7)	13 (7,3)
Demenz	4 (2,7)	12 (6,7)
Hemiplegie	1 (0,7)	3 (1,7)
Kollagenose	1 (0,7)	4 (2,2)
Maligner Tumor/Lymphom/Leukämie	16 (11)	17 (9,6)

Tabelle 10 beschreibt die Unfallursachen der akuten QSL. In Gruppe OT war der Verkehrsunfall mit 34,2 % die häufigste Ursache, gefolgt von außerhäuslichen (26 %) und häuslichen (18,5 %) Stürzen. Die häufigsten Ursachen der Gruppe AT war der häusliche Sturz mit einer relativen Häufigkeit von 30,9%. Weitere häufige Ursachen waren wie auch in der vorigen Gruppe der außerhäusliche Sturz (27,5 %) und der Verkehrsunfall (23,6 %). Zu etwas selteneren Ursachen der QSL gehörten Suizidversuche, Sprünge ins Wasser, herabstürzende Gegenstände und Sportunfälle.

Tabelle 10: Unfallursachen der Stichprobe aufgeteilt nach zwei Therapiegruppen

Unfallart	Gruppe OT n (%)	Gruppe AT n (%)
Häuslicher Sturz	27 (18,5)	55 (30,9)

Außerhäuslicher Sturz	38 (26,0)	49 (27,5)
Sprung ins Wasser	8 (5,5)	9 (5,1)
Verkehrsunfall	50 (34,2)	42 (23,6)
Herabstürzender Gegenstand	7 (4,8)	4 (2,2)
Sportunfall	3 (2,1)	9 (5,1)
Suizidversuch	11 (7,5)	9 (5,1)
Gewaltopfer	2 (1,4)	1 (0,6)

Tabelle 11 beschreibt häufige Begleitverletzungen, aufgeteilt nach Therapieschema OT und AT. Die häufigste Begleitverletzung in beiden Gruppen war die Sternum- und/oder Rippenfraktur (35 % in Gruppe OT, 28,7 % in Gruppe AT), gefolgt vom Thoraxtrauma (33,6 % in Gruppe OT, 24,2 % in Gruppe AT). Weitere häufige Begleitverletzungen waren das Schädel-Hirn-Trauma (15,8 % Grad I, 8,2 % Grad II-III in Gruppe OT; 12,4 % Grad I, 10,1 % Grad II-III in Gruppe AT). Hier fällt auf, dass leichte SHT in beiden Gruppen häufiger waren als schwere. Frakturen der oberen und unteren Extremität traten ebenfalls häufig auf, wobei Gruppe OT häufiger von Frakturen der oberen Extremität (17,1 % vs. 13,5 %) und Gruppe AT etwas häufiger von Frakturen der unteren Extremität (14 % vs. 13,7 %) betroffen war.

Tabelle 11: Begleitverletzungen der Stichprobe aufgeteilt nach zwei Therapiegruppen

Begleitverletzung	Gruppe OT n (%)	Gruppe AT n (%)
Schädel-Hirn-Trauma		
- Grad I	23 (15,8)	22 (12,4)
- Grad II-III	12 (8,2)	18 (10,1)
Thoraxtrauma	49 (33,6)	43 (24,2)
Bauchtrauma	15 (10,3)	12 (6,7)
Arteria Vertebralis Verletzung*	11 (7,5)	22 (12,4)
Große Gefäßverletzung	4 (2,7)	7 (3,9)
Schädelfraktur	10 (6,8)	14 (7,9)
Sternum/Rippenfraktur	52 (35,0)	51 (28,7)
Fraktur der oberen Extremität	25 (17,1)	24 (13,5)
Fraktur der unteren Extremität inkl. Beckenfraktur	20 (13,7)	25 (14,0)

Legende: *mit Heparinisierung verbunden

8.2 Heterotope Ossifikationen

8.2.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt traten bei 14 Patient*innen (4,3 %) HO auf. Davon erhielten fünf (35,7 %) das optimale Therapieschema, neun der Patient*innen (64,3 %) erhielten ein abweichendes

Therapieschema. Das mediane Alter der Patient*innen mit HO war 38,2 Jahre. Die meisten Patient*innen waren männlich (92,9 %). Eine Verletzung des Grades AIS A hatten 64,3 %, 21,4 % einen AIS B, keine Patient*innen einen AIS C und 14,3 % einen AIS D. Über die Hälfte der Patient*innen (57,1 %) hatten eine Läsion auf thorakalem Niveau. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 1086 Tagen.

Die mediane Dauer des Auftretens von HO nach QSL lag bei 109 Tagen.

Die Mehrzahl (n=12; 85,7 %) der HO traten am Hüftgelenk auf, die restlichen HO (n=2; 14,3 %) entwickelten die HO an zwei verschiedenen Gelenken. Bei diesen zwei Patient*innen war sowohl das Ellenbogen- als auch das Kniegelenk betroffen. Dementsprechend kam es zu insgesamt 16 HO.

Tabelle 12: Beschreibung der Patient*innen mit heterotopen Ossifikationen

Variablen	Heterotope Ossifikation
Anzahl, n (%)	14 (4,3)
Gruppeneinteilung, n (%)	
- Optimales Therapieschema	5 (3,4)
- Abweichendes Therapieschema	9 (5,1)
- Nichtoptimales Therapieschema	4 (5,1)
- Sporadisches Therapieschema	4 (7,7)
- Kein Ibuprofen	1 (0,2)
Alter, Median (IQR)	38,2 (29,0-51,3)
Geschlecht, n (%)	
- weiblich	1 (7,1)
- männlich	13 (92,9)
AIS bei Aufnahme, A : B : C : D (%)	9 : 3 : 0 : 2 (64,3 : 21,4 : 0 : 14,3)
Neurologisches Niveau bei Aufnahme, c : t : ls (%)	2 : 8 : 4 (14,3 : 57,1 : 28,6)
CCI, M (IQR)	0 (0-0)
BMI, M (IQR)	26,2 (23,8-28,1)
Zeitdifferenz zwischen QSL und Aufnahme in Tagen, M (IQR)	1,0 (0 -30,8)
Nachbeobachtungszeit in Tagen, M (IQR)	1086 (288,5-1915,0)
Zeitdifferenz zwischen QSL und POA, M (IQR)	109 (74,8-156,5)
Ort, n (%)	
Eine Lokalisation: Hüfte	12 (85,7)
Zwei Lokalisationen: Knie und Ellenbogen	2 (14,3)

Legende: AIS: Asia Impairment Score, IQR: Interquartilrange, c: cervikal, t: thorakal, ls: lumbosakral, CCI; Charlson Komorbiditätsindex

8.2.2 Einzelfallbeschreibung

Tabelle 13 zeigt eine Übersicht der gesamten Fälle mit HO mit Alter, Geschlecht, AIS, neurologischer Läsionshöhe, CCI, Gruppenzuteilung, kumulativer Ibuprofendosis, Ort der HO, Art der Diagnostik und Dauer bis zum Auftreten. Meistens wurde die Diagnose mittels MRT gesichert. In drei Fällen erfolgte die Diagnosestellung mittels Röntgen und CT-Untersuchung. Ein Fall wurde aus den Analysen ausgeschlossen, da die Diagnose nach über zwei Jahren gestellt wurde (157 Wochen) und es sich um keine neurogene HO handelte (grau hinterlegt).

Tabelle 13: Übersicht Heterotope Ossifikation

Alter	Ge- schlecht	AIS	N.L.	CCI	Therapie- gruppe	Kum. Dosis Ibuprofen*	Ort	Diagnostik	Zeitdiff.: QSL bis HO in Wochen**
60- 74	m	A	t	2	SG	41,40	Hüfte	Sonographie, Röntgen	50
15- 29	m	A	t	0	SG	22,80	Knie, Ellenbogen	Röntgen, CT	11
45- 59	w	A	t	0	SG	88,20	Hüfte	MRT	15
0-14	w	A	t	0	SG	7,20	Hüfte	Röntgen	157
45- 59	m	C	t	0	OT	145,00	Hüfte	MRT	20
45- 59	m	A	t	0	OT	147,40	Hüfte	MRT	25
15- 29	m	A	c	0	OT	122,80	Hüfte	MRT	46
45- 59	m	A	t	1	NT	122,40	Hüfte	MRT	13
45- 59	m	B	ls	0	NT	91,20	Hüfte	MRT	11
15- 29	m	D	ls	0	NT	55,80	Hüfte	MRT	6
15- 29	m	A	t	0	OT	211,40	Hüfte	Auswärts festgestellt	21
30- 44	m	D	ls	0	SG	15,60	Ellenbogen, Knie	MRT	15
30- 44	m	A	t	0	NT	217,80	Hüfte	Auswärts festgestellt	22
30- 44	m	B	ls	0	OT	252,00	Hüfte	MRT	17
15- 29	m	B	c	0	KI	0	Hüfte	MRT	10

Legende: Grau hinterlegt: ausgeschlossen aufgrund von Ausschlussfaktoren, *Auf 2 Nachkommastellen aufgerundet, Angabe in Gramm, **aufgerundet. **Abkürzungen:** N.L.: Neurologische Läsionshöhe, CCI: Charlson Komorbiditäts Index, Kum.: kumulativ, Zeitdiff.: Zeitdifferenz, Therapiegruppe: OT: optimal, NT: nicht optimal, SG: sporadisch, KI: kein Ibuprofen, c: cervikal, t: thorakal, ls: lumbosakral

8.2.3 Ergebnisse der statistischen Modelle

Um den Effekt einer optimalen Ibuprofentherapie auf HO zu explorieren, wurde eine Cox-Regression (proportional Hazard Modell) gerechnet. Dabei wurde auch für weitere

Baselinevariablen adjustiert. Berücksichtigt wurden außerdem Faktoren, die bisher in der Literatur als mögliche Risikofaktoren einer HO beschrieben worden sind (Thorax- und mittelschwer bis schweres SHT).

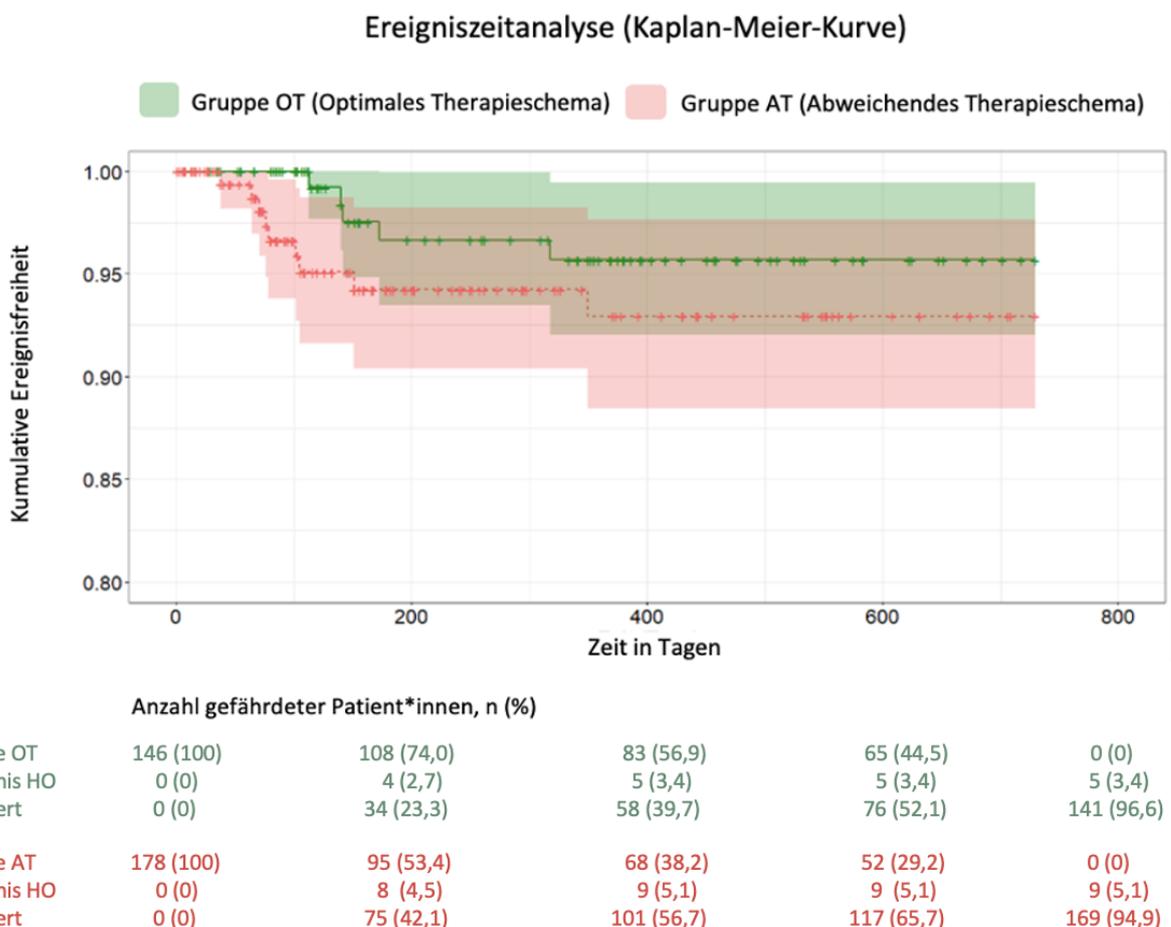
In der multiplen Analyse (Tabelle 14) wurden Ibuprofentherapie, Thoraxtrauma, Schädel-Hirn-Trauma, Alter, AIS, Neurologische Läsionshöhe und CCI mit einbezogen. Für Geschlecht wurde in den Analysen nicht adjustiert, da im Gesamtkollektiv vor Matching von den Patient*innen mit HO nur eine Person weiblich war, nach Matching waren sogar alle Patient*innen mit HO männlich. Außerdem zeigte das Geschlecht im Modell keinen signifikanten Einfluss. Die Analyse wurde zunächst für die gesamte Stichprobe berechnet. In der ersten Analyse zeigt sich nur bei AIS B verglichen zum Rest ein klarer Effekt hinsichtlich des Auftretens von HO (HR 11,41, KI 1,66-78,3, p=0,013). Auch für die optimale Ibuprofentherapie deutete sich, verglichen mit einer abweichenden Therapie, ein protektiver Effekt an, allerdings war dieser nicht statistisch signifikant (HR 0,3, KI 0,09-1,01, p=0,053). Beim Thoraxtrauma wurde ein gegenteiliger Effekt angedeutet, hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko hinsichtlich des Auftretens von HO (HR 4,29, KI 0,97-19,0, p=0,055)

Tabelle 14: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen einer optimalen Ibuprofentherapie und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Gesamtstichprobe

Abhängige Variable: Heterotope Ossifikation in der Gesamtstichprobe			
	Hazard-ratio	95% Konfidenzintervall	p-wert
Ibuprofentherapie (<i>optimales Therapieschema</i>)	0,3	0,09-1,01	0,053
Thoraxtrauma (<i>ja</i>)	4,29	0,97-19,0	0,055
Schädel-Hirn-Trauma (<i>Grad II-III</i>)	0,59	0,13-2,77	0,503
Alter (<i>Zunahme pro Jahr</i>)	0,99	0,95-1,03	0,523
AIS	-	-	-
C+D (Referenz)	-	-	-
B	11,41	1,66-78,3	0,013
A	2,76	0,58-13,17	0,204
Neurologische Läsionshöhe (<i>cervical</i>)	0,29	0,06-1,55	0,148
CCI (<i>Zunahme pro Punktescore</i>)	0,77	0,39-1,52	0,449
n=324, events=14	Likelihood ratio test=28,61		

Um die Ereigniswahrscheinlichkeit der Therapiegruppen OT und AT miteinander zu vergleichen, wurde eine Kaplan-Meier-Analyse getrennt für Therapiegruppe OT und AT

durchgeführt (Abbildung 7). Nach 100 Tagen lag die kumulative Ereignisfreiheit in der Gruppe OT bei 1,0 (100 %), in Gruppe AT lag sie nach 100 Tagen bei 0,962 (96,2 %). Nach 200 Tagen lag die Wahrscheinlichkeit in Gruppe OT bei 0,965 (96,5 %), in Gruppe AT bei 0,939 (93,9 %). Nach 400 Tagen lag sie für Gruppe OT bei 0,956 (95,6 %), in Gruppe AT bei 0,927 (92,7 %) und veränderte sich über den Beobachtungszeitraum nicht mehr. Über dem gesamten Beobachtungszeitraum verteilt lag die Ereignisfreiheit von Gruppe OT über der von Gruppe AT, es traten also weniger und später HO in Gruppe OT auf.



Legende: Ergebnis des log-rank Test – $p=0,25$, x-Achse: Zeitachse, y-Achse: kumulative Ereignisfreiheit, grüne bzw. rote Fläche: Konfidenzintervall der jeweiligen Gruppe

Abbildung 7: Ereigniswahrscheinlichkeit von HO in der Gesamtstichprobe

Anschließend wurde für die Stichprobe nach Matching eine zweite Cox Regression berechnet (Tabelle 15). Nach Propensity Score Matching Verfahren blieben acht Ereignisse einer heterotopen Ossifikation übrig. Es trat eine heterotope Ossifikation in der Gruppe mit optimalem Therapieschema, sowie sieben heterotope Ossifikationen in der Gruppe mit abweichendem Therapieschema auf. Nach Matching zeigte sich für die

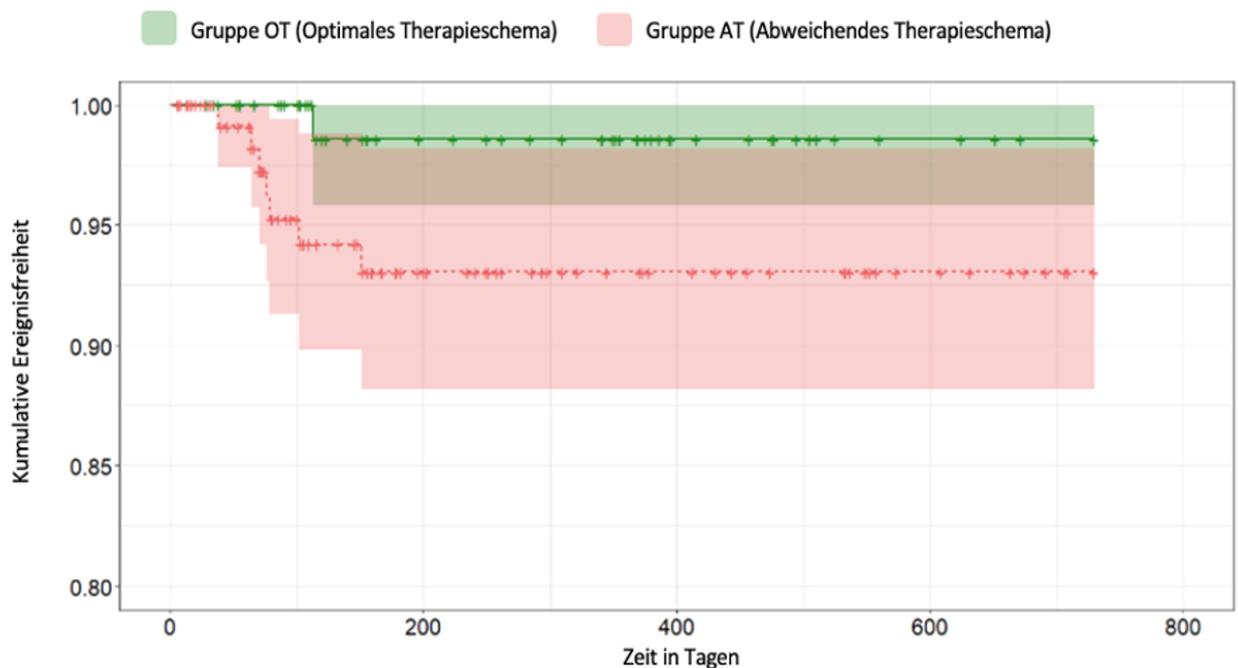
Gruppe mit optimalem Therapieschema ein protektiver Effekt hinsichtlich des Auftretens von HO. Patient*innen, die ein optimales Therapieschema erhalten haben, hatten ein verringertes Risiko, an einer HO zu erkranken (HR 0,05, KI 0-0,52, p=0,013). Der Effekt für AIS B wurde, verglichen zum Modell in der Gesamtstichprobe (Tabelle 14), ebenfalls stärker. Das Risiko, eine HO zu entwickeln, stieg mit AIS B verglichen mit AIS C und D an (HR 25,1, KI 2,62-240,55, p=0,005). Für AIS A zeigte sich kein Effekt. Für das Thoraxtrauma war der Effekt nach Matching weniger deutlich. SHT, Alter, neurologische Läsionshöhe und CCI zeigten alle keinen Effekt auf das Auftreten von HO.

Tabelle 15: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen einer optimalen Ibuprofentherapie und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Stichprobe nach Matching

Abhängige Variable: Heterotope Ossifikation in der Stichprobe nach Matching			
	Hazard-ratio	95% Konfidenzintervall	p-wert
Ibuprofentherapie (<i>optimales Therapieschema</i>)	0,05	0-0,52	0,013
Thoraxtrauma (<i>ja</i>)	11,4	0,65-200,13	0,096
Schädel-Hirn-Trauma (<i>Grad II-III</i>)	0,54	0,06-4,99	0,59
Alter (<i>Zunahme pro Jahr</i>)	0,96	0,91-1,02	0,22
AIS	-	-	-
C+D (Referenz)	-	-	-
B	25,1	2,62-240,55	0,005
A	0,75	0,12-4,73	0,76
Neurologische Läsionshöhe (<i>cervical</i>)	0,22	0,01-3,6	0,29
CCI (<i>Zunahme pro Punktescore</i>)	1,06	0,27-4,12	0,93
n=212, events=8	Likelihood ratio test=34,25		

Zusätzlich wurde für den Vergleich der Therapiegruppen nach Matching eine zweite Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt (Abbildung 8). Nach 100 Tagen lag die kumulative Ereignisfreiheit für Gruppe OT mit 1,0 (100%) höher als für Gruppe AT (0,936, 93,6 %). Nach 200 Tagen lag sie für Gruppe OT bei 0,98 (98 %) und für Gruppe AT bei 0,927 (92,7 %) und veränderte sich nicht mehr.

Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier-Kurve)



	Anzahl gefährdeter Patient*innen, n (%)				
Gruppe OT	87 (100)	60 (69,0)	42 (48,3)	33 (38,0)	0 (0)
- Ereignis HO	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)
- zensiert	0 (0)	26 (29,9)	44 (50,6)	53 (60,9)	86 (98,9)
Gruppe AT	125 (100)	71 (56,8)	53 (42,4)	40 (32,0)	0 (0)
- Ereignis HO	0 (0)	7 (5,6)	7 (5,6)	7 (5,6)	7 (5,6)
- zensiert	0 (0)	47 (37,6)	65 (52,0)	78 (62,4)	118 (94,4)

Legende: Ergebnis des log-rank Test – $p=0,071$, x-Achse: Zeitachse, y-Achse: kumulative Ereignisfreiheit, grüne bzw. rote Fläche: Konfidenzintervall der jeweiligen Gruppe

Abbildung 8: Ereigniswahrscheinlichkeit von heterotopen Ossifikationen im Kollektiv nach Matching

8.3 Risikofaktoren

In Anlehnung an die Risikofaktoren, die in der Literatur beschrieben worden sind, wurden die Komplikationen Harnwegsinfektion, Atemwegsinfektion und Dekubitus hinsichtlich ihres Auftretens und ihres zeitlichen Zusammenhangs zu HO exploriert.

8.3.1 Harnwegs- und Atemwegsinfekt

Tabelle 16 zeigt die Häufigkeiten von Harnwegsinfekten- und Atemwegsinfekten aufgeteilt nach Therapiegruppen. Innerhalb von 37 Tagen nach Unfalldatum hatten 47,9 % der Patient*innen mit optimalem Therapieschema einen Harnwegsinfekt (HWI), aus der Gruppe mit abweichendem Therapieschema hatten 33,7 % der Patient*innen einen HWI. Der Atemwegsinfekt (AWI) wurde in die Kategorien Bronchitis und Pneumonie eingeteilt. Insgesamt erlitten 45,2 % der Patient*innen mit optimalem Therapieschema

einen AWI und 45,5 % der Patient*innen mit abweichendem Therapieschema einen AWI, die Verteilung zwischen den beiden Gruppen war also sehr ähnlich.

Tabelle 16: Häufigkeit von Harnwegs- und Atemwegsinfektionen aufgeteilt nach Therapieschema

Variablen	Gruppe OT	Gruppe AT
Harnwegsinfekt innerhalb von 37 Tage nach QSL, n (%)	70 (47,9)	60 (33,7)
Atemwegsinfekt innerhalb von 37 Tage nach QSL, insgesamt, n (%)	66 (45,2)	81 (45,5)
Bronchitis	33 (22,6)	33 (18,5)
Pneumonie	33 (22,6)	48 (27,0)

Um die potenziellen Auswirkungen einer Harnwegs- und/oder Atemwegsinfektion auf das Auftreten von HO zu explorieren, wurde eine Cox-Regression mit HO als abhängige Variable gerechnet (Tabelle 17). Als zusätzliche unabhängige Variablen wurden zur Adjustierung dieselben Variablen ausgewählt wie aus den vorigen Analysen (Tabelle 14 und 15). Zusätzlich wurde der Risikofaktor Harnwegs- und/oder Atemwegsinfekt mit untersucht. Diese wurden zunächst einzeln betrachtet, mussten dann jedoch zusammengefasst untersucht werden, um bei relativ geringer Zahl an Ereignissen die Zahl der Kofaktoren zu reduzieren. Für den Harnwegs- und/oder Atemwegsinfekt zeigte sich kein Effekt hinsichtlich des Auftretens von HO in der Gesamtstichprobe. Deutliche Effekte zeigten sich weiterhin beim Thoraxtrauma (HR 4,55, KI 1,01-20,52, $p=0,049$) und bei einem AIS von B (HR 12,03, KI 1,75-82,86, $p=0,012$). Beide gingen mit einem erhöhten Risiko einher, eine HO zu entwickeln. Auch für das optimale Therapieschema zeigte sich ein Effekt hinsichtlich einer protektiven Wirkung auf das Auftreten von HO (HR 0,3, KI 0,09-1,03, $p=0,055$).

Tabelle 17: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen einer Harnwegsinfektion und/oder Atemwegsinfekt und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Gesamtstichprobe

Abhängige Variable: Heterotope Ossifikation in der Gesamtstichprobe			
	Hazard-ratio	95% Konfidenzintervall	p-wert
Ibuprofentherapie (<i>optimales Therapieschema</i>)	0,3	0,09-1,03	0,055
Thoraxtrauma (<i>ja</i>)	4,55	1,01-20,52	0,049
Schädel-Hirn-Trauma (<i>Grad II-III</i>)	0,61	0,13-2,88	0,529
Alter (<i>Zunahme pro Jahr</i>)	0,99	0,95-1,03	0,519
AIS	-	-	-
C+D (Referenz)	-	-	-

B	12,03	1,75-82,86	0,012
A	2,99	0,6-14,92	0,182
Neurologische Läsionshöhe (<i>cervical</i>)	0,3	0,06-1,62	0,163
CCI (<i>Zunahme pro Punktescore</i>)	0,78	0,4-1,55	0,48
Harnwegsinfekt und/oder Atemwegsinfekt	0,76	0,22-2,62	0,658
n=324, events=14	Likelihood ratio test=30.41		

Die Cox-Regression wurde mit der neuen Stichprobe nach Matching wiederholt (Tabelle 18). Für AIS B zeigte sich weiterhin ein deutlicher Effekt (HR 27,85, KI 2,72-284,52, p=0,005), eine HO zu entwickeln. Nach Matching zeigte sich für die Gruppe mit optimalem Therapieschema ein protektiver Effekt hinsichtlich des Auftretens von HO. Patient*innen, die ein optimales Therapieschema erhalten haben, hatten verglichen zur Gruppe mit abweichendem Therapieschema ein verringertes Risiko, eine HO zu entwickeln (HR 0,04, KI 0-0,54, p=0,016). Der Effekt für das Thoraxtrauma nahm nach dem Matching ab und zeigte keine deutlichen Effekte mehr hinsichtlich eines erhöhten Risikos für eine HO. SHT, Alter, Neurologische Läsionshöhe, CCI zeigten weiterhin keine Effekte auf eine HO.

Tabelle 18: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen einer Harnwegsinfektion und/oder Atemwegsinfekt und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Stichprobe nach Matching

Abhängige Variable: Heterotope Ossifikation in der Stichprobe nach Matching			
	Hazard-ratio	95% Konfidenzintervall	p-wert
Ibuprofentherapie (<i>optimales Therapieschema</i>)	0,04	0-0,54	0,016
Thoraxtrauma (<i>ja</i>)	1,33	0,61-211,93	0,1
Schädel-Hirn-Trauma (<i>Grad II-III</i>)	0,44	0,04-4,77	0,5
Alter (<i>Zunahme pro Jahr</i>)	0,96	0,91-1,02	0,22
AIS	-	-	-
C+D (Referenz)	-	-	-
B	27,85	2,72-284,52	0,005
A	0,6	0,08-4,67	0,63
Neurologische Läsionshöhe (<i>cervical</i>)	0,17	0,01-3,59	0,26
CCI (<i>Zunahme pro Punktescore</i>)	1,02	0,26-4,1	0,97
Harnwegsinfekt und/oder Atemwegsinfekt	1,62	0,22-12,17	0,64
n=212, events=8	Likelihood ratio test=32,37		

8.3.2 Dekubitus

Tabelle 19 zeigt die Häufigkeiten von Dekubitalulcera innerhalb von 37 Tagen nach Unfalltag in der Gesamtstichprobe, aufgeteilt nach Therapieschema. Insgesamt hatten 21,9 % der Patient*innen mit optimalem Therapieschema einen Dekubitus, von den Patient*innen mit abweichendem Therapieschema waren es 19,7 %. Am häufigsten trat ein Dekubitus zweiten Grades auf. Patient*innen mit optimalem Therapieschema hatten häufiger leichte (Grad I) und Patient*innen mit abweichendem Therapieschema häufiger schwere Dekubitalulcera (Grad IV).

Tabelle 19: Häufigkeit von Dekubitalulcera aufgeteilt nach Therapieschema

Variablen	Gruppe OT	Gruppe AT
Dekubitus innerhalb von 37 Tage nach QSL, insgesamt, n (%)	32 (21,9)	35 (19,7)
Grad I	9 (6,2)	7 (3,9)
Grad II	19 (13,0)	23 (12,9)
Grad III	3 (2,1)	3 (1,7)
Grad IV	1 (0,7)	2 (1,1)

Um den Zusammenhang von Dekubitalulcera und heterotopen Ossifikationen zu untersuchen, wurde eine Cox-Regression gerechnet (Tabelle 20). Die Ibuprofentherapie zeigte weiterhin einen deutlichen Effekt hinsichtlich einer Prophylaxe von HO. Patient*innen mit optimalem Therapieschema hatten ein vermindertes Risiko, eine HO zu entwickeln (HR 0,28, KI 0,08-0,96, p=0,044). Auch ein AIS Grad B zeigte weiterhin ein deutlich erhöhtes Risiko für eine HO (HR 12,99, KI 1,88-89,85, p=0,009). Ein Zusammenhang zwischen einem Dekubitus dritten oder vierten Grades und einer HO konnte ebenfalls gezeigt werden (HR 5,04, 0,94-26,94, p=0,058).

Tabelle 20: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen von Dekubitalulcera und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Gesamtstichprobe

Abhängige Variable: Heterotope Ossifikation in der Gesamtstichprobe			
	Hazard-ratio	95% Konfidenzintervall	p-wert
Ibuprofentherapie (<i>optimales Therapieschema</i>)	0,28	0,08-0,96	0,044
Thoraxtrauma (<i>ja</i>)	4,6	0,98-21,62	0,053
Schädel-Hirn-Trauma (<i>Grad II-III</i>)	0,53	0,11-2,71	0,449
Alter (<i>Zunahme pro Jahr</i>)	0,99	0,95-1,03	0,629
AIS	-	-	-
C+D (Referenz)	-	-	-
B	12,99	1,88-89,85	0,009
A	1,96	0,38-10,16	0,42

Neurologische Läsionshöhe (<i>cervical</i>)	0,26	0,05-1,45	0,124
CCI (<i>Zunahme pro Punktescore</i>)	0,75	0,39-1,47	0,409
Dekubitus	-	-	-
Nein (Referenz)	-	-	-
Grad I oder II	2,22	0,54-8,98	0,27
Grad III oder IV	5,04	0,94-26,94	0,058
n=324, events=14	Likelihood ratio test=31,97		

Nach Matching der Therapiegruppen zeigten sich weiterhin deutliche Effekte für den Zusammenhang zwischen HO und optimalem Therapieschema, AIS B und Dekubitalulcera dritten oder vierten Grades (Tabelle 21). Der HR für das optimale Therapieschema lag bei 0,05 (KI 0-0,54, p=0,014). Der HR für den AIS B lag bei 31,52 (KI 2,79-356,58, p=0,005). Patient*innen mit Dekubitus dritten oder vierten Grades hatten ein erhöhtes Risiko, eine HO zu entwickeln (HR 9,02, KI 1,03-78,98, p=0,047). Für weitere Baselinefaktoren (Thoraxtrauma, SHT, Alter, neurologische Läsionshöhe, CCI) wurde adjustiert, hier zeigten sich keine deutlichen Effekte auf HO.

Tabelle 21: Cox Regression für heterotope Ossifikation – Auswirkungen von Dekubitalulcera und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von heterotopen Ossifikationen in der Stichprobe nach Matching

Abhängige Variable: Heterotope Ossifikation im Kollektiv nach Matching			
	Hazard-ratio	95% Konfidenzintervall	p-wert
Ibuprofentherapie (<i>optimales Therapieschema</i>)	0,05	0-0,54	0,014
Thoraxtrauma (<i>ja</i>)	11,48	0,52-250,26	0,12
Schädel-Hirn-Trauma (<i>Grad II-III</i>)	0,36	0,03-4,86	0,44
Alter (<i>Zunahme pro Jahr</i>)	0,96	0,9-1,03	0,28
AIS	-	-	-
C+D (Referenz)	-	-	-
B	31,52	2,79-356,58	0,005
A	0,48	0,05-4,94	0,54
Neurologische Läsionshöhe (<i>cervical</i>)	0,21	0,01-4,16	0,31
CCI (<i>Zunahme pro Punktescore</i>)	1,12	0,29-4,39	0,87
Dekubitus	-	-	-
Nein (Referenz)	-	-	-
Grad I oder II	1,68	0,11-25,82	0,71
Grad III oder IV	9,02	1,03-78,98	0,047
n=212, Events=8	Likelihood ratio test=35,91		

8.4 Unerwünschte Ereignisse

Um potenzielle UE zu evaluieren, wurden verschiedene Komplikationen erfasst, welche im Laufe des Erstaufenthaltes bei Patient*innen auftraten. Zu den Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Ibuprofengabe von besonderer Bedeutung waren, gehörten die gastrointestinale Blutung, das akute Koronarsyndrom, das akute Nierenversagen und die Pseudarthrose.

Tabelle 22 zeigt eine Übersicht aller untersuchten Komplikationen, aufgeteilt nach verschiedenen Therapieschemata. Aufgrund unterschiedlichen Beobachtungszeiten wurden Inzidenzraten zum Vergleich der Therapiegruppen und Komplikationen herangezogen.

Tabelle 22: Inzidenzraten von unerwünschten Ereignissen

	Optimales Therapieschema	Nicht optimales Therapieschema	Sporadische Gabe	Kein Ibuprofen	Abweichendes Therapieschema
n (%)	146 (45,1)	78 (24,1)	52 (16,0)	48 (14,8)	178 (54,9)
Beobachtungszeit in Tagen: Aufnahme – Entlassung Median (IQR)	106,3 (69,9-158,8)	75,8 (21,7-133,6)	102,9 (53,8-165,7)	72,5 (41,7-101,0)	78,5 (34,8-129,5)
Gastrointestinale Blutung					
n (%)	3 (2,1)	1 (1,3)	2 (3,8)	2 (4,2)	5 (2,8)
Summe Zeitvariable (in Tagen)	19869,02	9077,57	7230,83	4194,38	20502,78
Inzidenzrate/100 Personenmonate	0,46	0,33	0,84	1,45	0,74
Konfidenzintervall (95%)	0,15-1,42	0,05-2,38	0,21-3,36	0,36-5,80	0,31-1,78
Akutes Koronarsyndrom					
n (%)	0	0	1 (1,9)	2 (4,2)	3 (1,7)
Summe Zeitvariable (in Tagen)	20037,76	9124,68	7253,34	4102,00	20480,01
Inzidenzrate/100 Personenmonate	-	-	0,42	1,48	0,45
Konfidenzintervall (95%)	-	-	0,06-2,98	0,37-5,93	0,14-1,38
Reversibles Nierenversagen					
n (%)	1 (0,7)	0	5 (9,6)	4 (8,3)	9 (5,1)
Summe Zeitvariable (in Tagen)	19931,67	9124,68	6624,91	4134,73	19884,33
Inzidenzrate/100 Personenmonate	0,15	-	2,30	2,94	1,38
Konfidenzintervall (95%)	0,02-1,08	-	0,95-5,52	1,10-7,84	0,71-2,64

Irreversibles Nierenversagen					
n (%)	0	1 (1,3)	1 (1,9)	2 (4,2)	4 (2,2)
Summe Zeitvariable (in Tagen)	20037,76	9046,05	7276,30	4191,69	20514,04
Inzidenzrate/100 Personenmonate	-	0,34	0,42	1,45	0,59
Konfidenzintervall (95%)	-	0,05-2,39	0,06-2,97	0,36-5,80	0,22-1,58
Pseudarthrose					
Beobachtungszeit Aufnahme – Studienende (bis zur letzten Wiedervorstellung) Median (IQR)	532,5 (243,4-1255,0)	372,5 (102,7-899,8)	257,0 (133,9-739,0)	139,4 (69,6-440,8)	265,5 (95,3-744,0)
n (%)	5 (3,4)	2 (2,6)	2 (3,8)	0	4 (2,2)
Summe Zeitvariable (in Tagen)	107932,70	44980,25	33260,68	16114,53	94355,46
Inzidenzrate/100 Personenmonate	0,14	0,14	0,18	-	0,13
Konfidenzintervall (95%)	0,06-0,34	0,03-0,54	0,05-0,73	-	0,05-0,34

8.4.1 Gastrointestinale Blutung

Im Rahmen des Erstaufenthaltes wurden bei den Patient*innen insgesamt acht gastrointestinale Blutungen beobachtet. Eine detaillierte Übersicht der einzelnen Fälle findet sich im Tabelle 23. Keine Komplikation trat vor Beginn der Ibuprofen-therapie auf, es wurden demnach keine Ereignisse ausgeschlossen. Die höchste Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen lag in der Gruppe, die kein Ibuprofen erhalten hat (1,45/100 Personenmonate). Verglichen zur optimalen Therapiegruppe, in der die Inzidenzrate bei 0,46 pro 100 Personenmonate lag, lag die Inzidenzrate in der Gruppe mit abweichendem Therapieschema bei 0,74 pro 100 Personenmonate.

Das mediane Alter der Patient*innen lag bei 77,1 Jahren. Dreiviertel der Patient*innen mit gastrointestinaler Blutung waren männlich. Einen AIS Grad A hatten 75 % der Patient*innen mit gastrointestinaler Blutung. Eine QSL auf zervikalem Niveau erlitten 62,5 %. Der mediane CCI lag bei 2,5. Fünf der aufgetretenen gastrointestinalen Blutungen waren Blutungen des unteren Gastrointestinaltraktes, zwei davon war transfusionspflichtig. In einem Fall trat eine kombinierte obere und untere gastrointestinale Blutung auf. In diesem Fall war eine Ulkuskrankheit vorbekannt. Ein weiterer Fall war eine obere gastrointestinale Blutung. In einem Fall konnte eine Blutungsquelle nicht eindeutig identifiziert werden, da nur laborchemisch ein transfusionspflichtiger Hämoglobin-Abfall (Hb-Abfall) auffiel. In vier Fällen wurde ein

Zusammenhang zwischen einer Ibuprofentherapie und gastrointestinaler Blutung für möglich gehalten.

Tabelle 23: Einzelfallübersicht der gastrointestinalen Blutungen

Alter	G.	AIS	N. L.	CCI	Therapiegruppe	Kum. Dosis Ibuprofen*	Blutungsquelle	VE: Ulkuskrankheit	Zeitdiff.		Zshg.**
									EG	LG	
75+	m	A	c	4	SG	5,60	Untere GI-Blutung	Nein	157	134	u.
60-74	m	A	c	1	OT	124,60	Hb-Abfall ohne Nachweis einer Blutungsquelle, transfusionspflichtig	Nein	58	-7	m.
30-44	m	B	ls	0	OT	252,00	Untere GI-Blutung	Nein	150	40	m.
45-59	m	A	c	0	NT	15,00	Untere GI-Blutung	Nein	10	1	m.
60-74	m	A	t	3	KI	0	Obere und untere GI-Blutung	Ja	-	-	n.z.
75+	w	A	c	2	OT	77,20	Untere GI-Blutung, transfusionspflichtig	Nein	47	11	m.
75+	w	C	ls	5	KI	0	Untere GI-Blutung, transfusionspflichtig	Nein	-	-	n.z.
75+	w	A	c	3	SG	3,20	Obere GI-Blutung	Nein	39	36	u.

Legende: *Auf 2 Nachkommastellen gerundet, Angabe in Gramm, Zshg.** möglicher Zusammenhang zwischen einer Ibuprofentherapie und der GI-Blutung aufgrund der verabreichten Gesamtdosis, des zeitlichen Zusammenhangs oder eines Therapieabbruchs von Ibuprofen aufgrund der Komplikation, **Abkürzungen:** n.z.: nicht zutreffend, u: unwahrscheinlich, m: möglich, G.: Geschlecht, N.L.: Neurologische Läsionshöhe, , c: cervikal, t: thorakal, ls: lumbosakral, CCI: Charlson Komorbiditäts Index, Kum.: kumulativ, VE: Vorerkrankung Zeitdiff.: Zeitdifferenz zwischen Beginn (EG) bzw. Ende (LG) der Ibuprofentherapie bis zu gastrointestinaler Blutung in Tagen, Therapiegruppe: OT: optimal, NT: nicht optimal, SG: sporadische Gabe, KI: kein Ibuprofen, GI-Blutung: gastrointestinale Blutung

8.4.2 Akutes Koronarsyndrom

Insgesamt kam es zu drei akuten Koronarsyndromen (Tabelle 24). Alle erfüllten die Einschlusskriterien. Demnach gab es keine Patient*innen aus Therapiegruppen OT, NT oder SG, bei denen vor Beginn der Therapie ein akutes Koronarsyndrom auftrat. Die Inzidenzrate der Gruppe, die ein abweichendes Therapieschema erhalten hat, lag bei 0,45 pro 100 Personenmonate. Bei Patient*innen aus der Gruppe mit optimalem Therapieschema kam es zu keinen Myokardinfarkten.

Alle Patient*innen waren über 60 Jahre alt. Zwei von drei Patient*innen mit Myokardinfarkt waren männlich. Eine Lähmung auf zervikalem Niveau hatten ebenfalls zwei von drei Patient*innen. Der CCI lag zwischen 3-6. In zwei Fällen war eine vorbestehende Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte bekannt. In einem Fall trat das akute Koronarsyndrom 26 Tage nach Beendigung der

Ibuprofentherapie auf, daher wurde ein möglicher Zusammenhang als unwahrscheinlich gewertet.

Tabelle 24: Einzelfallübersicht der akuten Koronarsyndrome

Alter	G.	AIS	N.L.	CCI	Therapiegruppe	Kum. Dosis Ibuprofen*	VE: Herzinsuffizienz/ Herzinfarkt	Zeitdiff.		Zshg.**
								EG	LG	
75+	w	C	c	3	KI	0	Ja	-	-	n.z.
60-74	m	D	c	3	SG	50,40	Nein	80	26	u.
60-74	m	A	ls	6	KI	0	Ja	-	-	n.z.

Legende: *Auf 2 Nachkommastellen gerundet, Angabe in Gramm, Zshg. **vermutete Interaktion zwischen einer Ibuprofentherapie und eines akuten Koronarsyndroms aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs oder eines Therapieabbruchs von Ibuprofen aufgrund der Komplikation, **Abkürzungen:** n.z.: nicht zutreffend, u.: unwahrscheinlich, m.: möglich, G.: Geschlecht, N.L.: Neurologische Läsionshöhe, c: cervikal, t: thorakal, ls: lumbosakral, CCI: Charlson Komorbiditäts Index, Kum.: kumulativ, VE: Vorerkrankungen, Zeitdiff.: Zeitdifferenz zwischen Beginn (EG) bzw. Ende (LG) der Ibuprofentherapie bis zum akutem Koronarsyndrom in Tagen, Therapiegruppe: OT: optimal, NT: nicht optimal, SG: sporadische Gabe, KI: kein Ibuprofen

8.4.3 Nierenversagen

In der Gesamtstichprobe kam es insgesamt zu 20 Nierenversagen (Tabelle 25). Bei vier Patient*innen wurde das Nierenversagen in den Analysen für UE nicht berücksichtigt, da es sich dabei um eine traumatische Ursache handelte. Davon waren zwei Patient*innen in der Therapiegruppe ST, ein Patient in der Therapiegruppe NT und einer in der Gruppe KI. Bei einem weiteren Patienten aus der Gruppe mit sporadischem Therapieschema wurde das Nierenversagen ebenfalls nicht in die Analyse einbezogen, da es vor Therapiebeginn im Rahmen eines postoperativen Delirs auftrat. Bei vorbestehender Dialysepflicht mit einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion wurde eine Patientin aus Therapiegruppe KI ebenfalls nicht mit einbezogen. Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien blieben für die Analyse 14 Fälle eines Nierenversagens übrig. Von diesen waren zehn reversibel und vier irreversibel. In der Gruppe mit optimalem Therapieschema lag die Inzidenzrate von reversiblen Nierenversagen bei 0,15 pro 100 Personenmonate. Die Inzidenzrate des irreversiblen Nierenversagens lag in der Gruppe, die kein Ibuprofen erhalten hat, mit 2,94 pro 100 Personenmonate am höchsten. Zusammengefasst hatte die Gruppe mit abweichendem Therapieschema eine Inzidenzrate von 1,38 pro 100 Personenmonate. Keine Patient*innen aus der Gruppe mit optimalem Therapieschema erlitten ein irreversibles Nierenversagen. Patient*innen mit abweichendem Therapieschema hatten eine Inzidenzrate von 0,59 pro 100 Personenmonate für das irreversible Nierenversagen.

Das mediane Alter von Patient*innen mit reversiblen Nierenversagen lag bei 68,9 Jahren und mit irreversiblen Nierenversagen bei 72,9 Jahren. Der Anteil der männlichen

Patient*innen lag bei 79 %. Von 14 Patient*innen mit Nierenversagen hatten sieben einen kompletten Querschnitt (50 %, AIS A). Die Hälfte erlitten eine Läsion auf zervikalem Niveau. Der mediane CCI von Patient*innen mit reversiblen und irreversiblen Nierenversagen lag bei 3,5 bzw. 5. Bei fünf Patient*innen (36 %) mit Nierenversagen war eine vorbestehende Nierenerkrankung bekannt. Die übrigen Patient*innen mit Nierenversagen hatten keine vorbestehende Nierenerkrankung (64 %). In der Tabelle 25 sind mögliche Ursachen für das akute Nierenversagen gelistet. Diese Ursachen beziehen sich auf dokumentierte klinische, laborchemische oder bildgebende Beobachtungen. Aufgrund der möglichen Ursachen und eines zeitlichen Zusammenhangs der Ibuprofentherapie zum Auftreten eines Nierenversagens konnte die Beziehung zwischen Ibuprofentherapie und Komplikation bewertet werden. In sechs Fällen konnte ein möglicher Zusammenhang festgestellt werden.

Tabelle 25: Einzelfallübersicht der akuten Nierenversagen

Alter	G.	AIS	N.L.	CCI	Therapiegruppe	Kum. Dosis Ibuprofen*	Mögliche Ursache	R.	VNE	Zeit-diff.		Zshg.*
										EG	LG	
60-74	m	C	c	5	KI	0	Septisch	Ja	Nein	-	-	n.z.
60-74	m	A	c	4	KI	0	Septisch	Ja	Nein	-	-	n.z.
45-59	m	A	t	0	SG	18,00	Postoperatives Delir	Ja	Nein	-	-	n.z.
45-59	m	D	ls	0	SG	18,00	Traumatisch bei Crush Syndrom	Ja	Nein	-	-	n.z.
45-59	w	A	c	0	SG	100,80	Septisch/medikamentös	Ja	Nein	16	0 ¹	m.
60-74	w	C	ls	6	SG	24,80	Dekompensiert bei vorbestehender kompensierter NE und SIRS	Ja	Ja	14	13 ¹	u.
60-74	m	C	c	7	KI	0	Dekompensiert bei vorbestehender kompensierter NE	Nein	Ja	-	-	n.z.
30-44	m	A	t	5	KI	0	Septisch	Ja	Ja	-	-	n.z.
15-29	m	A	t	0	KI	0	Traumatisch bei Dissektion der A. Renalis	Ja	Nein	-	-	n.z.
75+	m	B	c	3	SG	74,00	Prärenales ANV und Harnröhrenstrikturen	Ja	Nein	1	-9 ¹	m.
45-59	m	A	t	1	NT	122,40	Traumatisch bei Crush-Niere	Ja	Nein	-	-	n.z.
45-59	m	B	c	0	SG	291,60	Septisch/medikamentös	Ja	Nein	18	2 ¹	m.
30-44	m	D	ls	0	SG	15,60	Septisch/medikamentös	Ja	Nein	4	-1 ¹	m.
60-74	w	A	t	7	NT	21,60	Septisch/medikamentös	Nein	Ja	23	13	m.
60-74	m	A	t	3	KI	0	ANV bei variköser Blutung	Nein	Nein	-	-	n.z.

30-44	w	A	t	0	SG	134,40	Traumatisch bei retroperitonealem Hämatom	Ja	Nein	-	-	n.z.
75+	m	A	t	0	SG	18,60	Septisch	Nein	Nein	165	117	u.
75+	w	B	ls	9	KI	0	Vorbestehende dialysepflichtige Niereninsuffizienz	Ja	Ja	-	-	n.z.
60-74	m	A	t	0	OT	182,00	Septisch/medikamentös	Ja	Nein	8	5 ¹	m.
75+	m	C	c	4	KI	0	Dekompensiert bei vorbestehender kompensierter NE	Ja	Ja	-	-	n.z.

Legende: grau hinterlegt: Ausgeschlossenen aufgrund von Ausschlussfaktoren, *Auf 2 Nachkommastellen gerundet, Angabe in Gramm, Zshg. **möglicher Zusammenhang zwischen einer Ibuprofen-Therapie und der GI-Blutung aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs oder eines Therapieabbruchs von Ibuprofen aufgrund der Komplikation, ¹Die Ibuprofen-Therapie konnte nach Therapie des Nierenversagens wieder begonnen werden, **Abkürzungen:** n.z.: nicht zutreffend, u: unwahrscheinlich, m: möglich, G: Geschlecht, N.L.: Neurologische Läsionshöhe, c: cervikal, t: thorakal, ls: lumbosakral, CCI: Charlson Komorbiditäts Index, Kum.: kumulativ, R: reversibel, VNE: Vorbestehende Nierenerkrankung, Zeitdiff.: Zeitdifferenz zwischen Beginn (EG) bzw. Ende (LG) der Ibuprofen-Therapie bis zum akutem Nierenversagen in Tagen, ANV: Akutes Nierenversagen, Therapiegruppe: OT: optimal, NT: nicht optimal, SG: sporadische Gabe, KI: kein Ibuprofen, SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

8.4.4 Pseudarthrose

Insgesamt kam es während des gesamten Beobachtungszeitraums bei zehn Patient*innen zu elf Pseudarthrosen (Tabelle 26). In den Analysen wurde ein Fall einer Pseudarthrose nicht als solche gewertet, da diese nicht im Zusammenhang mit dem Erstereignis, also der Rückenmarkverletzung, sondern mit einer nach mehreren Jahren aufgetretenen Fraktur des Femurs stand. Die Inzidenzrate lag in der Gruppe mit optimalen Therapieschema bei 0,14 und in der Gruppe mit abweichendem Therapieschema bei 0,13 (pro 100 Personenmonate). Subgruppenanalysen der Gruppe mit abweichendem Therapieschema zeigten bei Patient*innen mit suboptimalem und sporadischem Therapieschema eine Inzidenzrate von 0,14 bzw. 0,18 pro 100 Personenmonate. Bei Patient*innen, die kein Ibuprofen erhalten haben, traten keine Pseudarthrosen auf. Das mediane Alter der Patient*innen mit Pseudarthrose lag bei 41,4 Jahren. 88,9 % der Fälle waren männlich. Der mediane CCI lag bei 0. Ein Drittel der Patient*innen hatten einen AIS A, ein weiteres Drittel AIS D. Etwas mehr als die Hälfte der Fälle erlitten eine Lähmung auf lumbosakralem Niveau (55,6 %). Die Diagnose Pseudarthrose wurde nach 376 Tagen gestellt (Median, IQR 255,0-711,5). Drei Pseudarthrosen traten an der unteren Extremität auf, vier an der Wirbelsäule und drei am Rumpf.

Tabelle 26: Einzelfallübersicht der Pseudarthrosen

Alter	G.	AIS	N.L.	CCI	Therapiegruppe	Kum. Dosis Ibuprofen*	Gesamtdauer der Ibuprofengabe in Tagen	Ort	Zeit-Diff.
45-59	m	A	t	1	SG	70,00	30	BWK 7/8	1088

45-59	m	D	ls	0	SG	18,00	15	Clavikula	609
0-14	w	A	t	0	SG	7,2	6	Femur**	1094
30-44	m	D	ls	0	OT	138,60	77	Femurhals	185
45-59	m	A	c	2	OT	183,80	101	Femurkopf	262
15-29	m	D	t	0	OT	96,00	48	Os Sacrum	248
15-29	m	A	c	0	OT	154,80	86	Os Scapuloideum	349
45-59	m	B	ls	0	NT	91,20	38	Malleolus medialis	376
45-59	m	B	ls	0	NT	91,20	38	LWK 3	376
15-29	m	C	ls	0	NT	37,20	21	LWK 1	814
30-44	m	B	ls	0	OT	248,20	123	Rippenbogen	531

Legende: Pseudarthrose: Ausbleibende knöcherner Konsolidierung nach 6 Monaten (182,5 Tage), grau hinterlegt: ausgeschlossen aufgrund von Ausschlussfaktoren, *Auf 2 Nachkommastellen gerundet, Angabe in Gramm, **Femurfraktur trat 2 Jahre nach QSL auf, Abkürzungen: G: Geschlecht, N.L.: Neurologische Läsionshöhe, c: cervical, t: thorakal, ls: lumbosakral, CCI: Charlson Komorbiditäts Index, Kum.: kumulativ, Zeitdiff.: Zeitdifferenz QSL bis zur Diagnosestellung Pseudarthrose in Tagen (Zeitdifferenzen zwischen Ibuprofengabe und Diagnose Pseudarthrose sind aufgrund fehlender Relevanz nicht gelistet), ANV: Akutes Nierenversagen, Therapiegruppe: OT: optimal, NT: nicht optimal, ST: sporadisch, KI: kein Ibuprofen

8.4.4.1 Zeit-Ereignis Analyse zur Pseudarthrose

In einer Cox-Regression mit Pseudarthrose als abhängige Variable zeigte sich im Gesamtkollektiv kein Zusammenhang zwischen einer Pseudarthrose und einer Ibuprofentherapie (HR 0,94, KI 0,22-3,92, p=0,93). Für weitere Baselinefaktoren wurde adjustiert. Auch bei diesen konnte kein Effekt nachgewiesen werden (Tabelle 27).

Tabelle 27: Cox Regression für Pseudarthrose – Auswirkungen einer Ibuprofentherapie und weiterer Baselinefaktoren auf das Auftreten von Pseudarthrosen im Gesamtkollektiv

Abhängige Variable: Pseudarthrose im Gesamtmodell			
	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall	p-wert
Ibuprofentherapie (<i>optimales Therapieschema</i>)	0,94	0,22-3,92	0,931
Alter (<i>Zunahme pro Jahr</i>)	0,96	0,92-1,01	0,135
Geschlecht (<i>männlich</i>)	2,12	0,24-18,32	0,495
AIS	-	-	-
C+D (Referenz)	-	-	-
B	1,5	0,23-9,7	0,667
A	0,38	0,08-1,78	0,221
Neurologische Läsionshöhe (<i>cervical</i>)	0,33	0,07-1,64	0,175
CCI (<i>Zunahme pro Punktwert</i>)	1	0,51-1,93	0,993
n=323, events=9	Likelihood ratio test=9,3		

Aufgrund der kleinen Ereigniszahl von Pseudarthrosen nach dem Matching (n=4) wurden keine weiteren Analysen mehr vorgenommen.

9 Diskussion

Eine traumatische Querschnittlähmung kann nicht nur mit weitreichenden und langfristigen Beeinträchtigungen einhergehen, sondern auch eine Reihe von behandlungsassoziierten und querschnittspezifischen Komplikationen nach sich ziehen. Diese können zu längeren Klinikaufenthalten, der Notwendigkeit belastender Therapien oder Operationen führen, aber auch mit einer zusätzlichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Umso wichtiger ist es, geeignete Präventionsmaßnahmen zu entwickeln, damit folgenschwere querschnittspezifische Komplikationen gar nicht erst auftreten.

Heterotope Ossifikationen können für die Betroffenen schwerwiegend sein. Neben Schmerzen, Schwellung und Überwärmung können diese in späteren Stadien durch eine Ankylose des Gelenks auch zu massiven Bewegungseinschränkungen führen. Bei querschnittgelähmten Patient*innen, die ohnehin schon in Motorik und Sensibilität eingeschränkt sind, kann dies zur Reduktion der Mobilität und Lebensqualität führen und ein großes Hindernis in der Rehabilitation darstellen.

Die Behandlung von HO kann, je nach Stadium, schwierig und komplikationsreich verlaufen und auch mit Rezidiven einhergehen. Eine operative Resektion der ektopen Verknöcherung kann zum Beispiel mit Wundinfektionen und Blutungen einhergehen, die Rezidivrate nach Operation beträgt bis zu 58 % (34, 110). Eine Bestrahlung geht mit einem erhöhtem Risiko für Malignome einher (122). Medikamentöse Therapieoptionen sind nur in frühen Stadien möglich und ihr Nutzen ist eingeschränkt, da es nach Ende der Therapie zu Rezidiven kommen kann (124, 126). Durch geeignete frühzeitige Präventionsmaßnahmen könnte man Patient*innen mit einer traumatischen QSL diese teils langfristigen Leidenswege ersparen und einen kleinen, aber wichtigen Beitrag für eine verbesserte Versorgung leisten.

Mit vorliegender Studie sollte durch eine geeignete Präventionsmaßnahme zur Verhinderung des Auftretens von HO unter Berücksichtigung der Sicherheit und Verträglichkeit ein Beitrag zur besseren Versorgung von querschnittgelähmten Patient*innen geleistet werden.

9.1 Diskussion der Ergebnisse im Literaturvergleich

Insgesamt hat die Studie mit 324 Patient*innen mit akuter traumatischer QSL angesichts der Inzidenz einer QSL einen großen Stichprobenumfang.

Die Baselinecharakteristika des Studienkollektivs mit dem hohen Alter (Median 57 Jahre) und der Geschlechterverteilung (75 % männlich) spiegeln das in der Literatur beschriebene Patient*innenkollektiv wider und bestätigen die Beobachtung, dass das Alter bei Eintritt der QSL weiter zunimmt (5, 6, 11). In ca. 75 % der Fälle waren Verkehrsunfälle und Stürze die Ursache der QSL. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur, wobei es deutliche regionale Unterschiede gibt. Gewalt als Ursache für eine QSL ist beispielsweise mit Werten von bis zu 14 % in den Regionen Nord-, Mittel- und Südamerika sowie Afrika deutlich häufiger als in der vorliegenden Stichprobe (6). Eine motorisch komplette QSL (AIS A und B) erlitten etwa die Hälfte der Patient*innen. Die Baselinecharakteristika der vorliegenden Stichprobe spiegeln das in der QSL-spezifischen Literatur beschriebene Patient*innenkollektiv wider, sprechen also für eine gute Repräsentativität der Stichprobe.

9.1.1 Diskussion der Epidemiologie und Klinik von HO

Von den insgesamt 324 Patient*innen traten bei 14 Patient*innen (4,3 %) insgesamt 16 HO auf. Verglichen zu in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten weicht die Zahl leicht ab. Allerdings ist hier anzumerken, dass die Häufigkeiten von HO auch zwischen anderen Studien stark schwanken. Während einige Studien eine regelmäßige Bildgebung auch ohne klinische Symptome durchführten und Häufigkeiten von bis zu 57 % erreichten, führte in anderen Studien erst die typische Klinik zu weiterführenden Untersuchungen (138, 18, 61). Hier lagen die Häufigkeiten bei 8,5-65 % (Tabelle 1). Zudem ist auch die Art der Bildgebung entscheidend für die Rate von HO, da eine Knochenszintigraphie für die Diagnosestellung deutlich sensitiver ist als eine Röntgenuntersuchung und sich diese Art der Bildgebung demnach auch in der Anzahl der detektierten HO widerspiegelt (66). Die Gründe für die niedrige Inzidenz von neurogenen HO in der vorliegenden Studie könnten verschiedene Ursachen haben. Im Gegensatz zu Studien, welche auch bei fehlender klinischer Symptomatik regelmäßige Screeningverfahren auf HO vornahmen, erhielten in unserer Studie nur Patient*innen mit entsprechenden klinischen Symptomen eine bildgebende Diagnostik. Asymptomatische HO, welche keine klinische Relevanz haben, wurden nicht erfasst.

Weiterhin sind die Sensitivität und Spezifität der Bildgebung und deren klinischer Einsatz in der frühen Darstellung einer HO von Relevanz. Im Gegensatz zu der sehr sensitiven jedoch kostenintensiven Knochenszintigraphie wurde in unserer Studie primär eine Röntgenuntersuchung veranlasst, welche HO typischerweise erst in späteren Stadien aufdeckt. Erst bei klinischen Verdacht auf eine HO wurde eine MRT-Untersuchung mit einer hohen Sensitivität und Spezifität durchgeführt. Die Weichteilsonografie kann eine günstige Alternative zur frühzeitigen Darstellung einer HO sein. Die Sensitivität und Spezifität der Sonografie ist jedoch stark von den Untersucher*innen abhängig.

Eine weitere Ursache für die niedrige Inzidenz einer HO könnte sein, dass von insgesamt 324 Patient*innen nur 14,8 % der Gesamtgruppe gar kein Ibuprofen erhalten haben. In der Gruppe AT haben viele Patient*innen in gewissem Umfang eine Prophylaxe erhalten (73 % in der Gruppe AT).

Ein weiterer Grund für die niedrigere Inzidenz von HO könnte die teils sehr kurze Nachbeobachtungszeit bei einigen Patient*innen sein (IQR 124,1-954,3 Tage).

Das klinische Bild der HO in der vorliegenden Studie glich sich mit der in der Literatur beschriebenen typischen Klinik. Rötung, Schmerzen, eine Schwellung und Bewegungseinschränkung im betroffenen Gelenk prägen das Krankheitsbild. Zum Endstadium der Erkrankung, einer Ankylose im Gelenk, in welche etwa 3 % aller HO resultieren, kam es in der vorliegenden Studie glücklicherweise nicht. Das am häufigsten betroffene Gelenk war das Hüftgelenk mit 86 %. Bei zwei Patient*innen wurde die HO sowohl im Knie- als auch im Ellenbogengelenk nachgewiesen (14 %). Auch diese Beobachtungen gleichen sich mit denen in der Literatur beschriebenen betroffenen Gelenke (62, 64).

Der mediane Diagnosezeitpunkt einer HO nach traumatischer QSL lag in der vorliegenden Studie bei 109 Tagen bzw. 15,6 Wochen (IQR 75-157 Tage). Dabei war der Tag der bildgebenden Diagnostik für die Diagnosestellung entscheidend. In bisherigen interventionellen und Beobachtungsstudien werden Zeitpunkte zwischen ein und sechs Monaten angegeben. Je nach diagnostischen Kriterien können diese Werte jedoch etwas schwanken, da unspezifische klinische Entzündungszeichen, die in einer Bildgebung vermutlich noch nicht sicher wären, bereits ab drei Wochen nach dem traumatischen Ereignis auftreten können (34, 53). In Studien, in denen die Knochenszintigraphie als Bildgebung der Wahl genutzt wurde, war der Diagnosezeitpunkt etwas früher. In der

Studie von Banovac et al., bei der die Knochenszintigraphie die Bildgebung der Wahl darstellte, wurden die ersten HO im Median nach 32 (mit Intervention) bzw. nach 19 Tagen (ohne Intervention) entdeckt (66).

Risikofaktoren für das Auftreten von HO wurden in der Literatur vielfach diskutiert. Der mit am häufigsten angegebene Baseline Risikofaktor war eine komplette Lähmung. Sechs Studien konnten die komplette Lähmung als signifikanten Risikofaktor für HO belegen. Eine Unterteilung in sensorisch und motorisch (AIS A) oder nur motorisch kompletter Lähmung (AIS B), so wie in der vorliegenden Studie erfolgt, fand nur in zwei weiteren Studien statt, die einen Schweregrad AIS B als signifikanten Risikofaktor ausmachen konnten (69, 76). Weitere, weniger häufiger genannte und auch kontrovers diskutierte Baseline Risikofaktoren waren eine Läsion auf cervikalem Niveau sowie das männliche Geschlecht (78, 62, 76, 59).

Zu den am häufigsten auftretenden Komplikationen, die in der Literatur einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von HO hatten, zählten das Thoraxtrauma, die Spastik und der Dekubitus (s. Tabelle 2).

Die Risikofaktoren, die in der vorliegenden Studie einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von HO hatten und sich mit den Angaben in der Literatur decken, waren ein Schweregrad der QSL AIS B, also eine motorisch komplette Lähmung, und ein Dekubitus dritten oder vierten Grades. Eine QSL Grad AIS A, also eine motorisch und sensorisch komplette Lähmung, hatte im Gegensatz zur Literatur keinen signifikanten Einfluss auf HO. Allerdings ist hier anzumerken, dass in der Literatur meist keine Unterteilung in einzelne AIS Grade erfolgte.

Die Ausbildung eines Dekubitus als Risikofaktor für HO in der vorliegenden Studienpopulation deckt sich mit den Erfahrungen anderer Autor*innen. Ein Grund für den Zusammenhang beider Komplikationen könnte ein lokales Entzündungsgeschehen sein. Der lokal ablaufende Entzündungsprozess mit Ödem und Hyperämie im Rahmen der pathophysiologischen Entstehung eines Dekubitus könnte ein auslösendes Agens für die Formation von HO sein. Nach Chalmers et al. ist eine geeignete Umgebung einer der wesentlichen Konditionen für die Entwicklung von HO (32). Auch die im Rahmen des Entzündungsprozesses ausgeschütteten Prostaglandine und Aktivierung von bestimmten Signalwegen können über die Expression der Bone Morphogenic Proteine einen wesentlichen Schritt in der Pathogenese von HO beitragen (2).

Für das Thoraxtrauma konnte ein Zusammenhang zu HO festgestellt werden, dieser war allerdings nicht immer eindeutig.

Das Alter, die neurologische Läsionshöhe, das Vorhandensein von Vorerkrankungen, gemessen am CCI, sowie die Begleitverletzung Schädel-Hirn-Trauma zeigten in vorliegender Studie keine Korrelation zum Auftreten von HO. Auch das Auftreten eines Harnwegs- oder Atemwegsinfektes korrelierten, im Gegensatz zu zwei Studien, welche diese als signifikante Risikofaktoren darlegten, nicht mit einem vermehrten Auftreten von HO (78, 57).

Das Auftreten einer Spastik sowie das Geschlecht als potenzieller Risikofaktor wurden in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

9.1.2 Prävention von HO im Literaturvergleich

Bisher gibt es keine weitere Studie, die einen möglichen Effekt von Ibuprofen auf die Prävention von HO nach QSL untersucht hat. Ebenso wenig gibt es einen klaren Leitfaden zur Art, Anwendung, Mindestdauer und genauen Dosierung einer NSAR-Prophylaxe zur Prävention von HO. Trotz des ukb Behandlungskonzeptes erhielten nur 45,1 % der Patient*innen ein optimales Therapieschema. Gründe dafür waren bekannte behandlungsassoziierte Risikofaktoren und Kontraindikationen für die Therapie sowie die Ablehnung durch Patient*innen. In einer Umfrage von Zakrasek et al. wurden in 13 amerikanischen, spezialisierten Zentren für QSL behandelnde Ärzt*innen zur routinemäßigen Anwendung einer NSAR Prophylaxe für Patient*innen mit QSL befragt. Dabei kam heraus, dass eine NSAR Prophylaxe nicht standardmäßig durchgeführt wird (92).

Im Kontrast dazu ist die Anwendung von Ibuprofen und weiterer NSAR zur primären Prävention von HO nach Implantation einer TEP des Hüftgelenks in vielen Studien belegt worden. Demnach findet die standardmäßige Gabe von verschiedenen NSAR zur Prävention in diesem Rahmen im klinischen Alltag häufiger Anwendung. In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse von Migliorini und Kolleg*innen wurden 26 randomisierte, doppelverblindete Studien verglichen, bei denen jeweils mindestens zwei verschiedene Interventionen durchgeführt wurden, um das Auftreten von HO nach Einsatz einer Hüft-TEP zu verhindern. In Subgruppenanalysen zeigte sich hinsichtlich der Effektivität zur Prävention von HO keine statistische Überlegenheit von selektiven NSAR im Vergleich zu nicht-selektiven NSAR. Die Prophylaxe mit dem selektiven NSAR Celecoxib erwies

sich als wirksamstes NSAR in der Verhinderung von HO (90). Im Hinblick auf Ibuprofen zeigten zwei Studien keine signifikanten Effekte zur Verhinderung von HO nach Hüft-TEP, verglichen zur Placebogruppe (139, 140). Allerdings ist hier anzumerken, dass die Therapiedauer in den beiden Studien nur bei neun bzw. 14 Tagen lag, was wiederum die Notwendigkeit einer längeren Therapiedauer, so wie sie in der vorliegenden Studie Anwendung fand, unterstreicht. In einer randomisiert kontrollierten Studie von Elmstedt et al. traten in der Gruppe mit einer über 92 Tagen andauernden Ibuprofentherapie verglichen zur Placebogruppe deutlich weniger HO auf (33 % vs. 75 %) (141).

Bis dato gibt es wenig publizierte Daten, welche die Effektivität von NSAR zur primären Prävention von HO nach traumatischer QSL darlegen.

Für die in der vorliegenden Studie durchgeführte multivariate Cox-Regressionsanalyse in der Gesamtstichprobe deutete sich für das optimale Therapieschema, verglichen zum abweichenden Therapieschema, ein protektiver Effekt im Hinblick auf das Auftreten von HO an (HR 0,3, $p=0,053$). Der präventive Effekt der Ibuprofentherapie wurde nach PS-Matching deutlicher (HR 0,05, $p=0,013$). Die Verstärkung des Effekts nach Matching spricht für eine Relevanz der Ibuprofentherapie, da Confounder durch das Matching zwischen den Vergleichsgruppen gleichmäßiger verteilt wurden. Das unterstreicht die Robustheit des Ergebnisses des präventiven Effektes von Ibuprofen. Über den Beobachtungszeitraum lag die Ereigniswahrscheinlichkeit, keine HO zu entwickeln, in der Gruppe mit optimalem Therapieschema höher als in der Gruppe mit abweichendem Therapieschema. HO traten sowohl seltener als auch später auf.

Im Folgenden wird über drei weitere Studien berichtet, welche die präventive Wirkung weiterer NSAR bei Patient*innen mit QSL untersuchten (66, 36, 92).

In der randomisierten, kontrollierten Studie von Banovac et al. wurde der Effekt von Indomethacin zur Prävention von HO nach SQL untersucht (66). Die Studie umfasste insgesamt 33 Patient*innen. 17 Patient*innen erhielten doppelverblindet für insgesamt drei Wochen 75 mg Indomethacin täglich, die restlichen Patient*innen bekamen ein Placebo. Für den Beginn der Therapie gab es im Gegensatz zur vorliegenden Studie keine Beschränkung. Die Therapie wurde im Median nach 20 Tagen begonnen (vs. zwei Tage vorliegende Studie). Während der Nachbeobachtungszeit von 183 Tagen entwickelten signifikant mehr Patient*innen aus der Placebogruppe eine HO als aus der Therapiegruppe. Eine entsprechende Diagnostik wurde, wie auch in der vorliegenden

Studie, erst nach entsprechender Symptomatik gemacht. Auffällig ist, dass die Inzidenz für HO in der Placebogruppe deutlich höher liegt als die Inzidenz der Gruppe mit abweichendem Therapieschema in der vorliegenden Studie. Dies könnte einerseits auf den Studientyp zurückzuführen sein (RCT vs. retrospektive Beobachtungsstudie), andererseits jedoch auch daran liegen, dass die Gruppe mit abweichendem Therapieschema durchaus auch eine Medikation mit Ibuprofen sowie anderen NSAR erhielt, während die Placebogruppe in der Studie von Banovac et al. komplett unabhängig der Einflüsse weiterer NSAR war. Zudem kam in der Studie von Banovac et al. neben der Röntgendiagnostik auch die in der Literatur als sehr sensitive Untersuchungsform beschriebene Knochenszintigraphie zum Einsatz, welche in der vorliegenden Studie keine Anwendung fand. Das mediane Alter der untersuchten Stichprobe war mit 34 bzw. 32 Jahren in der Therapie- bzw. Placebogruppe auch jünger als das der vorliegenden Stichprobe (53 bzw. 63 Jahre). Auch der Anteil der Patient*innen, die einen AIS von A bzw. B hatten, war in der Studie von Banovac et al. deutlich größer als in der vorliegenden Studie (81 bzw. 88 % in Therapie- bzw. Kontrollgruppe vs. 62 % bzw. 44 % in vorliegender Studie). Wie bereits diskutiert, ist eine komplette Lähmung ein oftmals bestätigter Risikofaktor für HO, wodurch die höhere Inzidenz von HO in der Studie von Banovac et al. erklärt werden könnte.

Auch eine drei Jahre später durchgeführte Studie derselben Autor*innen konnten ein weiteres NSAR als effektive Methode zur Prävention von HO bestätigen (35). In einer weiteren, randomisiert kontrollierten Studie erhielten 37 Patient*innen vier Wochen lang täglich 25 mg vom COX-2-Hemmer Rofecoxib. Auch hier war der Therapiebeginn später als in der vorliegenden Studie (im Median 25 Tage), die Patient*innen waren im Median deutlich jünger als in der vorliegenden Studie (28 bzw. 36 in Therapie- bzw. Placebogruppe) und der Anteil an Patient*innen mit AIS A und B deutlich höher (97 bzw. 89 %). 33 % der Patient*innen in der Placebogruppe entwickelten eine HO. Demnach war die Inzidenz in der Placebogruppe verglichen zur Therapiegruppe (13,4 %) signifikant häufiger.

Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Studie von Zakrasek et al. untersuchte den präventiven Effekt einer größer als 14 Tagen andauernden prophylaktischen NSAR Gabe zur Prävention von HO bei Patient*innen mit QSL (92). NSAR, die gegeben wurden, waren Indomethacin und Celecoxib. Der Therapiebeginn lag im Median bei 34 Tagen und somit auch deutlich später als in der vorliegenden Stichprobe. Der Anteil an weiblichen

Patientinnen war mit 19 % in beiden Studien ähnlich hoch (24 % in vorliegender Studie). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden die Patient*innen im Median nur 63 Tage nachbeobachtet. Die Inzidenz von HO lag in der Gruppe mit über 14 Tagen andauernder NSAR Prophylaxe bei 7,4 % und somit signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Prophylaxe (35,8 %). Die Patient*innen aus der Gruppe mit >14 Tage NSAR Therapie hatten ein um 90 % verringertes Risiko an einer HO zu erkranken als die ohne (OR 0,1, 95 % KI 0-0,52). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen in der vorliegenden Studie.

In Zusammenschau der verglichenen Studien lässt sich sagen, dass sich ein Vergleich mit der vorliegenden Studie als sehr schwierig herausstellt, da der Studientyp, die Ausgangspopulation sowie auch die therapeutische Intervention in den dargestellten Studien sehr unterschiedlich ist. Dennoch zeigen alle drei der diskutierten Studien einen signifikanten prophylaktischen Effekt zur Verhinderung von HO, auch mit anderen NSAR. Auffällig ist, dass die Inzidenz für HO in der vorliegenden Studie mit 3,4 % in der Gruppe mit optimalem Therapieschema trotz, verglichen zu anderen Studien, langer Nachbeobachtungszeit sehr niedrig ist. Allerdings ist auch die Rate von HO in der Gruppe mit abweichendem Therapieschema mit 5,1 % weitaus niedriger als die Inzidenzen in anderen Studien. Dennoch konnte nach Adjustierung von Kofaktoren in statistischen Analysen die Überlegenheit eines optimalen Therapieschemas zur Prävention von HO dargestellt werden (HR 0,05, 95 % KI 0,02-0,52, $p=0,013$, s. Tabelle 15).

9.1.3 Unerwünschte Ereignisse durch NSAR im Literaturvergleich

Zu gefürchteten und in der vorliegenden Studie erfassten unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer Therapie mit NSAR gehören die gastrointestinale Blutung, das akute Koronarsyndrom, das Nierenversagen und die Pseudarthrose (s. Tabelle 22). Diese zeigten in der Gruppe mit optimalem Therapieschema verglichen zur Gruppe mit abweichendem Therapieschema jeweils niedrigere Inzidenzraten. Aufgrund von bekannten Risikofaktoren für ibuprofenspezifische UE erhielten Patient*innen aus der Gruppe AT allerdings kein bzw. weniger Ibuprofen, was erklärt, warum das Risiko an einer dieser UE zu erkranken in dieser Gruppe höher war und somit auch mehr Ereignisse festgestellt wurden.

Gastrointestinale Blutungen traten insgesamt sehr selten auf (0,46/100 Personenmonate in Gruppe OT vs. 0,74/100 Personenmonate in Gruppe AT). Patient*innen mit optimalem Therapieschema und dementsprechend auch einer hohen kumulativen Dosis Ibuprofen

erlitten die Komplikation nicht häufiger als die Patient*innen der Vergleichsgruppe. Aufgrund der realitätsnahen und nicht randomisierten Studienbedingungen ist das Ergebnis jedoch nicht verwunderlich, da Patient*innen mit Risikofaktoren wie Ulkuskrankheit oder gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte kein oder nur sehr wenig Ibuprofen erhalten haben. In den RCT's von Banovac et al. Sowie im Datenreview von Zakrasek wurden in den NSAR Gruppen keine gastrointestinalen Blutungen festgestellt (66, 36, 92).

In der Gruppe OT trat kein akutes Koronarsyndrom auf. In Gruppe AT lag die Inzidenzrate bei 0,45/100 Personenmonate. Die Stichprobe der Gruppe AT war verglichen zur Gruppe OT älter und hatte mehr Komorbiditäten. In der Gruppe AT traten in der Vorgeschichte häufiger Herzinfarkte auf und sie litten häufiger an einer Herzinsuffizienz. In den Studien von Banovac et al. sowie in der Studie von Zakrasek et al. wurden in keinen der Gruppen ein akutes Koronarsyndrom als unerwünschtes Ereignis festgestellt (92, 66, 36).

Eine weitere Komplikation durch NSAR ist das Nierenversagen. Gründliche Analysen in der vorliegenden Stichprobe zeigten sowohl für das reversible als auch für das irreversible Nierenversagen im abweichenden Therapieschema höhere Inzidenzwerte (0,15 bzw. 0 in Gruppe OT vs. 0,45 und 1,38 in Gruppe AT). Auch hier wurden für die Therapieentscheidung die Komorbiditäten berücksichtigt, weshalb trotz hoher kumulativer Ibuprofendosis ein Nierenversagen äußerst selten auftrat. Bei 11,7 % der Patient*innen aus Gruppe AT bestand eine vorbestehende Nierenerkrankung, in Gruppe OT nur 2,7 %. Lediglich bei einem Patient*innen aus der Gruppe mit OT, der zusätzlich ein septisches Krankheitsbild entwickelte, kam es zu einem Nierenversagen. Es trat acht Tage nach Beginn der Ibuprofentherapie auf und war reversibel. Nach Behandlung konnte die Ibuprofentherapie weiter fortgeführt werden, ohne dass der Patient ein weiteres Rezidiv entwickelte. Des Weiteren kann auch der Abbruch der Ibuprofengabe aufgrund eines Nierenversagens zur Einordnung in die Gruppe AT führen, was zu Fehleinschätzungen des Risikos im Gruppenvergleich führen kann. Aus diesem Grund wurde, unter Berücksichtigung der kumulativen Dosis und des zeitlichen Abstandes zur Ibuprofengabe, die Sicherheitsanalyse im Wesentlichen kasuistisch ausgewertet. In den Studien von Banocav et al. kam es zu keinem Nierenversagen als unerwünschtes Ereignis. Im Datenreview von Zakrasek et al. wurde das Nierenversagen nicht explizit als unerwünschtes Ereignis ausgewertet, allerdings musste die NSAR Medikation in vier Fällen aufgrund eines Nierenversagens beendet werden (92).

Pseudarthrosen sind eine weitere mutmaßliche Komplikation einer NSAR Gabe. Durch Inhibition der Osteogenese stehen NSAR im Verdacht, das Risiko für Pseudarthrosen zu erhöhen (99). Die Hemmung von Prostaglandin E2 durch Hemmung der Enzyme COX-1 und COX-2 kann Auswirkungen auf das Verhalten von Osteoblasten haben. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zum Thema ergab ein erhöhtes Risiko für Pseudarthrosen, wenn vorher eine Therapie mit einem NSAR erfolgte (OR 2,07, 95 % KI 1,19-3,61) (99). In der vorliegenden Studie traten in Gruppe OT 0,14 Pseudarthrosen pro 100 Personenmonate auf, in der Gruppe AT 0,13 pro 100 Personenmonate. Neben einer Wirbelkörperfraktur traten bei einigen Patient*innen weitere Frakturen der oberen sowie unteren Extremität sowie des Sternums oder der Rippen auf (s. Tabelle 11), was dementsprechend auch das Risiko für die Entwicklung einer Pseudarthrose erhöht. Die Frakturrate war in beiden Gruppen ähnlich hoch, wobei Frakturen des Sternums, der Rippen und der oberen Extremität in der Gruppe mit OT häufiger waren als in der Gruppe mit AT und Frakturen der unteren Extremität in der Gruppe mit AT häufiger waren. Als Limitation für die Analyse der Pseudarthrosen lässt sich sagen, dass einige Patient*innen weniger als sechs Monate beobachtet wurden und demzufolge gemäß der Definition einer Pseudarthrose (eine nach > sechs Monaten fehlende knöcherne Konsolidierung) die Diagnose nicht gestellt werden konnte. Die Röntgendiagnostik nach Fraktur erfolgte auch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ohne Standardisierung, was einen Vergleich unter den Patient*innen schwierig machte. Dennoch werden in der Berechnung der Inzidenzrate die unterschiedlichen interindividuellen Nachbeobachtungszeiten berücksichtigt, wodurch ein Vergleich der Gruppen möglich gemacht wurde. In den Studien von Banocav et al. Wurden Pseudarthrosen als unerwünschtes Ereignis nicht notiert (66, 36). In der Studie von Zakrasek et al. kam es lediglich zu einer Pseudarthrose in der Gruppe ohne NSAR Prophylaxe (92).

In Zusammenschau der Ergebnisse konnte durch die Studie ein präventiver Effekt von Ibuprofen nachgewiesen werden. Die Gabe von Ibuprofen in antiinflammatorischer Dosierung geht mit einem signifikant reduzierten Risiko einher, nach akuter traumatischer QSL an einer symptomatischen neurogenen HO zu erkranken. Ebenso konnte gezeigt werden, dass, unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Kontraindikationen und den Bedingungen einer „Real-Life“ Studie, der präventive Effekt von Ibuprofen mit einem vertretbaren Risikoprofil einhergeht.

9.2 Diskussion von Ein- und Ausschlusskriterien, Stärken und Schwächen der Studie

Die Stichprobe umfasste sowohl männliche als auch weibliche Patient*innen mit akuter traumatischer QSL, die innerhalb von sechs Monaten ins ukb zur Behandlung stationär aufgenommen wurden. Um eine möglichst breitgefächerte und große Stichprobe zu erhalten und den Gegebenheiten in der alltäglichen Krankenversorgung zu entsprechen, wurden die Ausschlusskriterien eingeschränkt. Zu diesen zählten zum einen eine verspätete Aufnahme ins ukb von über sechs Monaten nach QSL, zum anderen eine nicht-traumatische Ätiologie als Ursache für die QSL. Ein späterer Aufnahmezeitpunkt wurde nicht toleriert, da mögliche Zusammenhänge zwischen Therapie und Komplikationen aufgrund eines unzureichenden Wissens über vergangene Klinikaufenthalte und Behandlungen nicht evaluiert werden konnten. Patient*innen mit QSL aufgrund von nicht-traumatischen Ursachen wurden ausgeschlossen, weil somit eine homogenere Studienpopulation vorlag und die Ätiologie der QSL und das diversere Studienkollektiv das Auftreten von HO negativ oder positiv beeinflussen kann. Auch für die Länge der Nachbeobachtungszeit wurde kein bestimmter Zeitraum festgelegt, um möglichst viele HO zu erfassen. Somit konnten auch spät auftretende HO bei Patient*innen, die sich im ukb zur Nachuntersuchung mit entsprechenden Beschwerden vorstellten, identifiziert werden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ergaben sich allerdings für jede*n Patient*in unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten, welche in den statistischen Analysen durch eine geeignete Matchingmethode berücksichtigt bzw. für die adjustiert wurden.

9.2.1 Methodische Stärken

Die vorliegende Beobachtungsstudie ist die erste in der Literatur beschriebene Auswertung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ibuprofen zur Prävention von neurogenen HO bei Patient*innen mit traumatischer QSL.

In der vorliegenden Studie konnten aufgrund des langen Beobachtungszeitraums von insgesamt über sieben Jahren und unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien 324 Patient*innen mit akuter traumatischer QSL erfasst werden. Dadurch bietet die Studie eine hohe Fallzahl mit einer heterogenen und dem klinischen Alltag widerspiegelnden Stichprobe.

Eine weitere Stärke der Studie ist die genaue Erfassung der Ibuprofentherapie mitsamt der Dosierung, des Beginns, der Dauer und eventuell auftretenden Therapiepausen. Dadurch konnte eine genaue Aufteilung in die verschiedenen Therapieschemata

erfolgen. Dies ist vor allem für die Berücksichtigung von unerwünschten Ereignissen im Rahmen der Ibuprofentherapie von großer Relevanz. Des Weiteren kann dadurch die für die effektive Prophylaxe erforderliche konsequente und durchgängige Ibuprofentherapie verdeutlicht werden. Eine Therapie mit nicht optimalem oder sporadischen Therapieschema konnte die Entstehung einer neurogenen HO weniger effektiv verhindern (n=4 (5,1 %) in Gruppe NT bzw. n=4 (7,7 %) in der Gruppe SG verglichen zu n=5 (3,4 %) in Gruppe OT).

Des Weiteren wurden wesentliche Baselineparameter erfasst, um die Stichprobe optimal beschreiben und auch vergleichen zu können. Die Baselineparameter fanden im PS-Matching und in den statistischen Analysen Berücksichtigung, um die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Gruppen zu gewährleisten.

Eine weitere Stärke der Studie ist die genaue Sicherheitsanalyse. Die häufigsten im Zusammenhang mit einer Ibuprofentherapie auftretenden unerwünschte Ereignisse wurden festgehalten und das Datum des Auftretens der Komplikationen notiert, um Schlussfolgerungen hinsichtlich eines vermutlichen Zusammenhangs zum Auftreten von HO ziehen zu können. Infolgedessen kann nicht nur die Effektivität der Prophylaxe einer Ibuprofentherapie bewertet, sondern auch die Frage der Sicherheit und Verträglichkeit umfassend und genau beantwortet werden.

9.2.2 Methodische Schwächen

Durch das retrospektive und nicht randomisierte Studiendesign ergab sich ein für die traumatische QSL typische heterogene Stichprobe mit unterschiedlichen Baselineparametern und Verletzungsmustern. Um der damit verbundenen eingeschränkten Vergleichbarkeit entgegenzukommen und eine bedingte Austauschbarkeit zwischen den Gruppen herzustellen, wurde das PS-Matching durchgeführt. Außerdem spiegelt die heterogene Stichprobe die Verhältnisse der Patient*innenversorgung in der klinischen Praxis wider und entspricht den Gegebenheiten der alltäglichen Krankenversorgung, was in gewisser Weise wiederum auch eine Stärke im Sinne einer „Real-Life“ Studie darstellt.

Die Gabe von Ibuprofen erfolgte nicht randomisiert und nicht verblindet, sondern basierend auf der Entscheidung der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung des individuellen Risikos und von Vorerkrankungen. Somit erhielten vor allem Patient*innen eine Behandlung mit Ibuprofen, bei denen unter Berücksichtigung ihrer

Vorerkrankungen keine Kontraindikationen gegen Ibuprofen bestanden und Therapieentscheidungen vermutlich auch auf Basis bestimmter in der Literatur beschriebenen Baselineparameter, die mit erhöhtem Risiko für eine HO einhergehen, getroffen wurden. Wäre die Therapieeinteilung randomisiert, verblindet und placebokontrolliert erfolgt, hätte der protektive Effekt von Ibuprofen zur Prävention von HO auf besserer Evidenzgrundlage untersucht werden können. Da in einer klinischen Arzneimittelstudie auch Patient*innen mit Risikofaktoren für HO in höherer Fallzahl in eine Placebogruppe randomisiert worden wären, wäre die Rate an HO in der unbehandelten Gruppe möglicherweise größer gewesen. Zwar wurde, um dieser Ungleichverteilung der Risikofaktoren entgegenzuwirken, durch das PS-Score Matching eine bedingte Austauschbarkeit der Gruppen hergestellt und der Selektionsbias minimiert, jedoch wurde die Fallzahl durch den Ausschluss unpassender Matching-Partner verkleinert, was die statistischen Methoden einschränkte. Dennoch stehen die Ergebnisse im Einklang mit Studien zu anderen NSAR zur HO Prophylaxe nach QSL (siehe auch unter Abschnitt 9.1.2).

Zusätzlich zur Behandlung mit Ibuprofen erfolgte in seltenen Fällen eine Behandlung mit weiteren NSAR oder anderer Zubereitungen von Ibuprofen. Diese umfassten die NSAR Diclofenac, COX-2-Hemmer, Indomethacin und in zwei Fällen Ibuprofen-Fiebersaft (Tabelle 7). Es erfolgte keine Berücksichtigung dieser weiteren Medikation in den statistischen Analysen, da auch die kumulative Dosis sehr gering war. Zudem erfolgte die Behandlung mit Indomethacin als Rezidivprophylaxe nach Auftreten der HO. Dennoch lässt sich nicht ausschließen, dass die weitere Medikation einen Einfluss auf die Ergebnisse hätten haben können. Eine Patientin aus der Gruppe mit abweichendem Therapieschema erhielt über einen längeren Zeitraum eine Behandlung mit Ibuprofen-Fiebersaft in einer kumulativen Dosis von insgesamt 52,8 Gramm. Sie entwickelte trotz Risikofaktoren, die in der Literatur beschrieben sind, keine HO.

Die Diagnosestellung einer HO erfolgte durch klinische Beobachtungen und bei auffälligem klinischen Befund durch eine sich anschließende bildgebende Diagnostik mittels Röntgen- und/oder MRT-Untersuchung. Ein Screening für asymptomatische HO erfolgte nicht. Weil nur die Fälle von HO diagnostiziert worden sind, die auch klinisch relevant waren, blieben womöglich asymptomatische HO unentdeckt und wurden nicht behandelt. Demzufolge könnte das auch ein Grund für die niedrige Fallzahl sein. In der gesamten Stichprobe traten insgesamt 14 HO (4,3%) auf. Eine weitere Einschränkung

der Studie ist die fehlende Einteilung in Brooker Stadien, somit erfolgte keine Klassifizierung in leichte oder schwere Stadien. Da aufgrund des fehlenden Screenings jedoch nur symptomatische HO erfasst wurden, ist anzunehmen, dass die diagnostizierten Fälle eher einem höheren Brooker Stadium anzuordnen wären.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns fand keine kontrollierte Nachbeobachtung (Follow-up) statt. Während sich einige Patient*innen nach dem Erstaufenthalt regelmäßig zur Nachsorge vorstellten, blieb es bei anderen Patient*innen nur bei der Akutbehandlung. Demnach zeigte sich eine sehr große Spannweite hinsichtlich der Nachbeobachtungszeiten und somit ein Risiko für „Attrition-Bias“. Aus diesem Grund erfolgte zusätzlich zu zeitabhängigen Analysestrategien (Kaplan-Meier-Analyse, Cox-Regression) die Berücksichtigung der Nachbeobachtungszeit im PS-Matching. Wegen einer vor allem in der gematchten Stichprobe geringen Anzahl von Outcome Ereignissen (z.B. HO), sind die Effektschätzer (Hazard Ratios) und Konfidenzintervalle trotz der verhältnismäßig großen Fallzahl vorsichtig zu interpretieren.

9.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Als erste in der Literatur beschriebene Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ibuprofen zur Prävention von neurogenen HO bei Patient*innen mit traumatischer QSL leistet die Studie einen wesentlichen Beitrag zu einem in der Literatur bisher vernachlässigten Thema. Während der präventive Effekt von Ibuprofen bei Patient*innen mit Hüft-TEP oft beschrieben wurde und in vielen Kliniken standardmäßig eingesetzt wird, fehlen diese Daten für das Krankheitsbild der akuten QSL. Einen ersten Schritt zur verbesserten Versorgung dieser Patient*innenpopulation durch ein passendes Komplikationsmanagement konnte die vorliegende Studie leisten. Sie konnte zeigen, dass Patient*innen mit passendem Therapieschema unter Berücksichtigung der Confounder ein um 95 % erniedrigtes Risiko haben, eine neurogene HO zu entwickeln. Unter den Bedingungen einer „Real-Life“ Studie konnte sie darüber hinaus zeigen, dass Komplikationen unter Ibuprofentherapie bei korrekter Berücksichtigung von Komorbiditäten sehr selten auftreten. Um eine ausreichende Empfehlungsstärke für Therapierichtlinien zu erreichen, sind jedoch kontrollierte klinische Studien oder multizentrische Beobachtungsstudien erforderlich. Inwiefern eine Randomisierung und doppelte Verblindung der Gruppen einen Einfluss auf das Ergebnis hätte kann hier nur vermutet werden. Würde z.B. ein Selektionsbias, bei welchem die Gruppen aufgrund bestimmter Merkmale, etwa Risikofaktoren oder Vorerkrankungen, einem bestimmten

Therapieschema zugeordnet sind, minimiert werden, könnten Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse als robuster betrachtet werden.

Zur zukünftigen Entscheidungsfindung für oder gegen eine Prävention mit Ibuprofen könnten neben Komorbiditäten auch die in der Studie sowie in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren mit einbezogen werden, in etwa, wenn schon von Beginn an ein höheres Risiko für die Entwicklung einer HO besteht, zum Beispiel aufgrund einer motorisch kompletten Lähmung, eines Thoraxtraumas oder einer Spastik. Zusätzlich sollte die Abwägung für oder gegen die Therapie auch auf Grundlage von bestehenden bekannten Risiken und Kontraindikationen, so wie in der vorliegenden Studie dargestellt, erfolgen, um vermeidbare Komplikationen zu verhindern.

Darüber hinaus könnte auch ein regelmäßiges Screening für HO, zum Beispiel in Form einer sonographischen Untersuchung des Hüftgelenks, hilfreich sein, um auch asymptomatische und dadurch erst später klinisch auffällige (und somit nicht mehr erfasste) auftretende HO zu erkennen und rechtzeitig zu behandeln. Inwiefern Ibuprofen einen präventiven Einfluss auf subklinische HO hat, kann mit der vorliegenden Studie nicht beantwortet werden. Im Zuge dessen wären auch regelmäßige Follow-up Untersuchungen von Vorteil.

Um diesen Fragestellungen weiter nachgehen zu können, sind weitere multizentrische Studien mit prospektivem Studiendesign, zum Beispiel in Form einer randomisiert kontrollierten Studie, sinnvoll.

9 Literaturverzeichnis

1. Hug KT, Alton TB, Gee AO. Classifications in brief: Brooker classification of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473(6):2154–7.
2. Wong KR, Mychasiuk R, O'Brien TJ, Shultz SR, McDonald SJ, Brady RD. Neurological heterotopic ossification: novel mechanisms, prognostic biomarkers and prophylactic therapies. *Bone Res* 2020; 8(1):42.
3. Łęgosz, P, Drela, K, Pulik, Ł, Sarzyńska, S, Małyk, P. Challenges of heterotopic ossification—Molecular background and current treatment strategies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018; 45:1229–1235.
4. Baumberger, M., Felleiter, P., Michel, F., Koch, H.G. Querschnittlähmung: Akutbehandlung und Rehabilitation. In: Burchardi, H., Larsen, R., Marx, G., Muhl, E., Schölmerich, J. (eds) *Die Intensivmedizin*. Springer 2011, Berlin, Heidelberg.
5. Ahne T, Ahne S. Risiko Querschnittslähmung – Was tun bei Wirbelsäulenverletzungen? retten! 2014; 3(04):258–65.
6. Schweizer Paraplegiker-Forschung; Weltgesundheitsorganisation; International Spinal Cord Society. Querschnittlähmung - internationale Perspektiven. Nottwil: Schweizer Paraplegiker-Forschung (SPF); 2014.
7. Nehiba M, Kutzenberger J. Rehabilitation bei Querschnittslähmung (QSL). In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1–7.
8. Hagen EM, Rekand T, Gilhus NE, Grønning M. Traumatic spinal cord injuries--incidence, mechanisms and course. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012; 132(7):831–7.
9. Middleton JW, Dayton A, Walsh J, Rutkowski SB, Leong G, Duong S. Life expectancy after spinal cord injury: a 50-year study. *Spinal Cord* 2012; 50(11):803–11.
10. Devivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal Cord* 2012; 50(5):365–72.
11. Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, Wing PC. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord* 2014; 52(2):110–6.
12. Spreyermann R, Michel F. Langzeitbetreuung von Menschen mit Querschnittslähmung - Vorsorge und Nachsorge. *Praxis (Bern 1994)* 2014; 103(2):95–104.
13. Prüss H, Tedeschi A, Thiriot A, Lynch L, Loughhead SM, Stutte S, Mazo IB, Kopp MA, Brommer B, Blex C, Geurtz LC, Liebscher T, Niedeggen A, Dirnagl U, Bradke F, Volz MS, DeVivo MJ, Chen Y, von Andrian UH, Schwab JM. Spinal cord injury-induced immunodeficiency is mediated by a sympathetic-neuroendocrine adrenal reflex. *Nat Neurosci* 2017; 20(11):1549–59.
14. Hachem LD, Ahuja CS, Fehlings MG. Assessment and management of acute spinal cord injury: From point of injury to rehabilitation. *J Spinal Cord Med* 2017; 40(6):665–75.
15. Frankel HL. The Sir Ludwig Guttman lecture 2012: the contribution of Stoke Mandeville Hospital to spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2012; 50(11):790–6.
16. Aito S. Complications during the acute phase of traumatic spinal cord lesions. *Spinal Cord* 2003; 41(11):629–35.

17. Gautschi OP, Cadosch D, Bauer S, Filgueira L, Zellweger R. Heterotope Ossifikation : Von der Atiologie zur aktuellen Therapie. *Unfallchirurg* 2008; 111(7):523–34.
18. Ploumis A, Donovan JM, Olurinde MO, Clark DM, Wu JC, Sohn DJ, O'Connor KC. Association between alendronate, serum alkaline phosphatase level, and heterotopic ossification in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2015; 38(2):193–8.
19. Jensen LL, Halar E, Little JW, Brooke MM. Neurogenic heterotopic ossification. *Am J Phys Med* 1987; 66(6):351–63.
20. Akbar M, Seyler T, Abel R, Gerner H. Heterotope Ossifikation bei Querschnittlähmung und Schädel-Hirn-Trauma. *Phys Rehab Kur Med* 2007; 17(3):156–71.
21. Mujtaba B, Taher A, Fiala MJ, Nassar S, Madewell JE, Hanafy AK, Aslam R. Heterotopic Ossification: Radiological and Pathological Review. *Radiol Oncol* 2019; 53(3):275–84.
22. Dejerine CA. Para-ostéo-arthropathies des paraplégiques par lésion médullaire (étude clinique et radiographique). *Ann Méd*; 1918(5):497–555.
23. Geschickter CF, Maseritz Ih. Myositis Ossificans. *J Bone Joint Surg Am*. 1938; 20(3).
24. Jamil F, Subbarao JV, Banaovac K, El Masry WS, Bergman SB. Management of immature heterotopic ossification (HO) of the hip. *Spinal Cord* 2002; 40(8):388–95.
25. Eulert J, Knelles D, Barthel T. Heterotope Ossifikationen. *Orthopade* 1997; 26(4):399–406.
26. Feldman G, Li M, Martin S, Urbanek M, Urtizbera JA, Fardeau M, LeMerrer M, Connor JM, Triffitt J, Smith R, Muenke M, Kaplan FS, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva, a heritable disorder of severe heterotopic ossification, maps to human chromosome 4q27-31. *Am J Hum Genet* 2000; 66(1):128–35.
27. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:80.
28. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55(8):1629–32.
29. Łęgosz P, Otworowski M, Sibilska A, Starszak K, Kotrych D, Kwapisz A, Synder M. Heterotopic Ossification: A Challenging Complication of Total Hip Arthroplasty: Risk Factors, Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment. *Biomed Res Int* 2019; 2019:3860142.
30. Parkinson JR, Evarts CM, Hubbard LF. Radiation therapy in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Hip* 1982:211–27.
31. Mavrogenis AF, Guerra G, Staals EL, Bianchi G, Ruggieri P. A classification method for neurogenic heterotopic ossification of the hip. *Journal of Orthopaedics and Traumatology* 2012; 13(2):69–78.
32. Chalmers J, Gray DH, Rush J. Observations on the induction of bone in soft tissues. *J Bone Joint Surg Br* 1975; 57(1):36–45.
33. van Kuijk AA, Geurts ACH, van Kuppevelt HJM. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002; 40(7):313–26.
34. Gautschi OP, Cadosch D, Frey SP, Skirving AP, Filgueira L, Zellweger R. Serum-mediated osteogenic effect in traumatic brain-injured patients. *ANZ J Surg* 2009; 79(6):449–55.

35. Foley KL, Hebela N, Keenan MA, Pignolo RJ. Histopathology of periarticular non-hereditary heterotopic ossification. *Bone* 2018; 109:65–70.
36. Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Levi A. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (rofecoxib). *Spinal Cord* 2004; 42(12):707–10.
37. Leblanc E, Trenszt F, Haroun S, Drouin G, Bergeron E, Penton CM, Montanaro F, Roux S, Faucheux N, Grenier G. BMP-9-induced muscle heterotopic ossification requires changes to the skeletal muscle microenvironment. *J Bone Miner Res* 2011; 26(6):1166–77.
38. Oleson CV, Seidel BJ, Zhan T. Association of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism, and heterotopic ossification in spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2013; 50(9):1177–86.
39. Kan L, Kessler JA. Animal models of typical heterotopic ossification. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011:309287.
40. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, LeMerrer M, Morhard R, Rogers JG, Smith R, Triffitt J, Urtizberea JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* 2006; 38(5):525–7.
41. Grenier G, Leblanc E, Faucheux N, Lauzier D, Kloen P, Hamdy RC. BMP-9 expression in human traumatic heterotopic ossification: a case report. *Skelet Muscle* 2013; 3(1):29.
42. Kang H, Dang ABC, Joshi SK, Halloran B, Nissenson R, Zhang X, Li J, Kim HT, Liu X. Novel mouse model of spinal cord injury-induced heterotopic ossification. *J Rehabil Res Dev* 2014; 51(7):1109–18.
43. Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim J-H, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangiavini L, Groppe CG, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular Hypoxia Promotes Heterotopic Ossification by Amplifying BMP Signaling. *J Bone Miner Res* 2016; 31(9):1652–65.
44. Ranganathan K, Loder S, Agarwal S, Wong VW, Forsberg J, Davis TA, Wang S, James AW, Levi B. Heterotopic Ossification: Basic-Science Principles and Clinical Correlates. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97(13):1101–11.
45. Huang Y, Wang X, Lin H. The hypoxic microenvironment: a driving force for heterotopic ossification progression. *Cell Commun Signal* 2020; 18(1):20.
46. Torossian F, Guerton B, Anginot A, Alexander KA, Desterke C, Soave S, Tseng H-W, Arouche N, Laetitia B, Kulina I, Salga M, Jose B, Pettit AR, Clay D, Rochet N, Vlachos E, Genet G, Debaud C, Denormandie P, Genet F, Sims NA, Banzet S, Levesque J-P, Lataillade J-J, Bousse-Kerdilès M-C. Macrophage-derived oncostatin M contributes to human and mouse neurogenic heterotopic ossifications. *JCI Insight* 2017; 2(21).
47. Genet F, Vaquette C, Kulina I, Torossian F, Winkler I, Barbier V, Lataillade J-J, Bousse-Kerdilès M-C, Huttmacher DW, Levesque J-P. Macrophages are critical mediators of heterotopic ossification following spinal cord injuries. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2014; 57:e229.
48. da Paz AC, Carod Artal FJ, Kalil RK. The function of proprioceptors in bone organization: a possible explanation for neurogenic heterotopic ossification in patients with neurological damage. *Med Hypotheses* 2007; 68(1):67–73.

49. Debaud C, Salga M, Begot L, Holy X, Chedik M, l'Escalopier N, Torossian F, Levesque J-P, Lataillade J-J, Bousse-Kerdilès M-C, Genêt F. Peripheral denervation participates in heterotopic ossification in a spinal cord injury model. *PLoS ONE* 2017; 12(8):e0182454.
50. Donkin JJ, Turner RJ, Hassan I, Vink R. Substance P in traumatic brain injury. In: Weber JT, Maas AIR, editors. *Neurotrauma: new insights into pathology and treatment*. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 97–109.
51. Sang X, Wang Z, Shi P, Li Y, Cheng L. CGRP accelerates the pathogenesis of neurological heterotopic ossification following spinal cord injury. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47(1):2569–74.
52. Davis EL, Davis AR, Gugala Z, Olmsted-Davis EA. Is heterotopic ossification getting nervous?: The role of the peripheral nervous system in heterotopic ossification. *Bone* 2018; 109:22–7.
53. Maier D. Heterotope Ossifikationen bei Querschnittlähmung. Management zur Frühdiagnose und Therapie. *Orthopade* 2005; 34(2):120, 122-7.
54. Stover SL, Hahn HR, Miller JM. Disodium etidronate in the prevention of heterotopic ossification following spinal cord injury (preliminary report). *Paraplegia* 1976; 14(2):146–56.
55. Citak M, Backhaus M, Kälicke T, Ucher I, Aach M, Meindl R, Muhr G, Frangen TM. Therapie der heterotopen Ossifikation bei frischem Rückenmarkstrauma - Klinisches Outcome nach einmaliger Radiatio. *Z Orthop Unfall* 2011; 149(1):90–3.
56. Banovac K, Gonzalez F. Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997; 35(3):158–62.
57. Citak M, Suero EM, Backhaus M, Aach M, Godry H, Meindl R, Schildhauer TA. Risk factors for heterotopic ossification in patients with spinal cord injury: a case-control study of 264 patients. *Spine* 2012; 37(23):1953–7.
58. Scher AT. The incidence of ectopic bone formation in post-traumatic paraplegic patients of different racial groups. *Paraplegia* 1976; 14(3):202–6.
59. Krauss H, Maier D, Bühren V, Högel F. Development of heterotopic ossifications, blood markers and outcome after radiation therapy in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 2015; 53(5):345–8.
60. Durović A, Miljković D, Brdareski Z, Plavsić A, Jevtić M. Pulse low-intensity electromagnetic field as prophylaxis of heterotopic ossification in patients with traumatic spinal cord injury. *VSP* 2009; 66(1):22–8.
61. Coelho CVC, Beraldo PSS. Risk factors of heterotopic ossification in traumatic spinal cord injury. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(2B):382–7.
62. Bravo-Payno P, Esclarin A, Arzoz T, Arroyo O, Labarta C. Incidence and risk factors in the appearance of heterotopic ossification in spinal cord injury. *Paraplegia* 1992; 30(10):740–5.
63. Furman R, Nicholas JJ, Jivoff L. Elevation of the serum alkaline phosphatase coincident with ectopic-bone formation in paraplegic patients. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52(6):1131–7.
64. Hernandez AM, Forner JV, La Fuente T de, Gonzalez C, Miro R. The para-articular ossifications in our paraplegics and tetraplegics: a survey of 704 patients. *Paraplegia* 1978; 16(3):272–5.

65. Knudsen L, Lundberg D, Ericsson G. Myositis ossificans circumscripta in para/tetraplegics. *Scand J Rheumatol* 1982; 11(1):27–31.
66. Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Haniff YM. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord* 2001; 39(7):370–4.
67. Garland DE, Alday B, Venos KG, Vogt JC. Diphosphonate treatment for heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Clin Orthop Relat Res* 1983; (176):197–200.
68. Svircev JN, Wallbom AS. False-Negative Triple-Phase Bone Scans in Spinal Cord Injury to Detect Clinically Suspect Heterotopic Ossification: A Case Series. *J Spinal Cord Med* 2008; 31(2):194–6.
69. Reznik JE, Biros E, Marshall R, Jelbart M, Milanese S, Gordon S, Galea MP. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2014; 14(1):19–28.
70. Alexander KA, Tseng H-W, Salga M, Genêt F, Levesque J-P. When the Nervous System Turns Skeletal Muscles into Bones: How to Solve the Conundrum of Neurogenic Heterotopic Ossification. *Curr Osteoporos Rep* 2020; 18(6):666–76.
71. Stover SL, Hataway CJ, Zeiger HE. Heterotopic ossification in spinal cord-injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1975; 56(5):199–204.
72. Citak M, Grasmücke D, Salber J, Cruciger O, Meindl R, Schildhauer TA, Aach M. Heterotopic ossification mimicking infection in patients with traumatic spinal cord injury. *Technol Health Care* 2016; 24(1):87–91.
73. Orzel JA, Rudd TG. Heterotopic bone formation: clinical, laboratory, and imaging correlation. *J Nucl Med* 1985; 26(2):125–32.
74. Yolcu YU, Wahood W, Goyal A, Alvi MA, Reeves RK, Qu W, Gerberi DJ, Goncalves S, Bydon M. Factors Associated with Higher Rates of Heterotopic Ossification after Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 195:105821.
75. Lal S, Hamilton BB, Heinemann A, Betts HB. Risk factors for heterotopic ossification in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70(5):387–90.
76. Wittenberg RH, Peschke U, Bötzel U. Heterotopic ossification after spinal cord injury. Epidemiology and risk factors. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74(2):215–8.
77. Ranganathan K, Peterson J, Agarwal S, Oluwatobi E, Loder S, Forsberg JA, Davis TA, Buchman SR, Wang SC, Levi B. Role of gender in burn-induced heterotopic ossification and mesenchymal cell osteogenic differentiation. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135(6):1631–41.
78. Suero EM, Citak M. Clinical Prediction Rule for Heterotopic Ossification of the Hip in Patients with Spinal Cord Injury. *Spine* 2018.
79. Al-Sadoon M, Samad TA, Kizar AZ. Risk factors for heterotopic ossifications in iraqi spinal cord injured patients. *IJAR*. 2018; 6(11):511–4.
80. McMichael A, Bowness P. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondyloarthritis. *Arthritis Res* 2002; 4 Suppl 3:S153-8.

81. Larson JM, Michalski JP, Collacott EA, Eltorai D, McCombs CC, Madorsky JB. Increased prevalence of HLA-B27 in patients with ectopic ossification following traumatic spinal cord injury. *Rheumatol Rehabil* 1981; 20(4):193–7.
82. Minaire P, Betuel H, Girard R, Pilonchery G. Neurologic injuries, paraosteopathies, and human leukocyte antigens. *Arch Phys Med Rehabil* 1980; 61(5):214–5.
83. Castro AWd, Greve JMD'A. Heterotopic ossification in patients with traumatic medullar injury: association with HLA-system antigens. *Acta Ortopédica Brasileira* 2003; 11:102–8.
84. Rossier AB, Bussat P, Infante F, Zender R, Courvoisier B, Muhelm G, Donath A, Vasey H, Taillard W, Lagier R, Gabbiani G, Baud CA, Pouezat JA, Very JM, Hachen HJ. Current facts of para-osteo-arthropathy (POA). *Paraplegia* 1973; 11(1):38–78.
85. Schurch B, Capaul M, Vallotton MB, Rossier AB. Prostaglandin E2 measurements: their value in the early diagnosis of heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78(7):687–91.
86. Cassar-Pullicino VN, McClelland M, Badwan DA, McCall IW, Pringle RG, el Masry W. Sonographic diagnosis of heterotopic bone formation in spinal injury patients. *Paraplegia* 1993; 31(1):40–50.
87. Hudson SJ, Brett SJ. Heterotopic ossification – a long-term consequence of prolonged immobility. *Crit Care* 2006; 10(6):174.
88. Argyropoulou MI, Kostandi E, Kosta P, Zikou AK, Kastani D, Galiatsou E, Kitsakos A, Nakos G. Heterotopic ossification of the knee joint in intensive care unit patients: early diagnosis with magnetic resonance imaging. *Crit Care* 2006; 10(5):R152.
89. Tanaka T, Rossier AB, Hussey RW, Ahnberg DS, Treves S. Quantitative assessment of para-osteo-arthropathy and its maturation on serial radionuclide bone images. *Radiology* 1977; 123(1):217–21.
90. Migliorini F, Trivellas A, Eschweiler J, Driessen A, Tingart M, Maffulli N. NSAIDs for Prophylaxis for Heterotopic Ossification After Total Hip Arthroplasty: A Bayesian Network Meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2021; 108(2):196–206.
91. Kopp MA, Liebscher T, Niedeggen A, Laufer S, Brommer B, Jungehulsing GJ, Srittmatter DM, Dirnagl U, Schwab JM. Small-molecule-induced Rho-inhibition: NSAIDs after spinal cord injury. *Cell Tissue Res* 2012; 349(1):119–32.
92. Zakrasek EC, Yurkiewicz SM, Dirlikov B, Pence BT, Crew JD. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to prevent heterotopic ossification after spinal cord injury: a retrospective chart review. *Spinal Cord* 2019; 57(3):214–20.
93. Fosbøl EL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6):893–903.
94. Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 Suppl 3:S1.
95. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, Graham DY, Borer JS, Wisniewski LM, Wolski KE, Wang Q, Menon V, Ruschitzka F, Gaffney M, Beckerman B, Berger MF, Bao W, Lincoff AM. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375(26):2519–29.

96. Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, Solomon DH, Stevens T, Vargo J, Wang Q, Wisniewski LM, Wolski KE, Borer JS, Libby P, Lincoff AM, Lüscher TF, Bao W, Walker C, Nissen SE. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(11):1453–63.
97. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 2009; 17(6):275–342.
98. Everding J, Roßlenbroich S, Raschke MJ. Pseudarthrosen der langen Röhrenknochen. *Chirurg* 2018; 89(1):73–88.
99. Wheatley BM, Nappo KE, Christensen DL, Holman AM, Brooks DI, Potter BK. Effect of NSAIDs on Bone Healing Rates: A Meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg* 2019; 27(7):e330-e336.
100. George MD, Baker JF, Leonard CE, Mehta S, Miano TA, Hennessy S. Risk of Nonunion with Nonselective NSAIDs, COX-2 Inhibitors, and Opioids. *J Bone Joint Surg Am* 2020; 102(14).
101. Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012:606404.
102. Buschbacher R, McKinley W, Buschbacher L, Devaney CW, Coplin B. Warfarin in prevention of heterotopic ossification. *Am J Phys Med Rehabil* 1992; 71(2):86–91.
103. Kölbl O, Knelles D, Barthel T, Kraus U, Flentje M, Eulert J. Randomized trial comparing early postoperative irradiation vs. the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(5):961–6.
104. Seegenschmiedt MH, Goldmann AR, Martus P, Wölfel R, Hohmann D, Sauer R. Prophylactic radiation therapy for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty: results in 141 high-risk hips. *Radiology* 1993; 188(1):257–64.
105. Gregoritch SJ, Chadha M, Pelligrini VD, Rubin P, Kantorowitz DA. Randomized trial comparing preoperative versus postoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1):55–62.
106. Wharton GW. Heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res* 1975; (112):142–9.
107. l'Escalopier N de, Salga M, Gatin L, Genêt F, Denormandie P. Resection of heterotopic ossification around the hip after trauma. *EFORT Open Rev* 2019; 4(6):263–8.
108. Cipriano CA, Pill SG, Keenan MA. Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17(11):689–97.
109. Garland DE, Orwin JF. Resection of heterotopic ossification in patients with spinal cord injuries. *Clin Orthop Relat Res* 1989; (242):169–76.
110. Stover SL, Niemann KM, Tulloss JR. Experience with surgical resection of heterotopic bone in spinal cord injury patients. *Clin Orthop Relat Res* 1991; (263):71–7.
111. Agarwal S, Loder S, Cholok D, Li J, Breuler C, Drake J, Brownley C, Peterson J, Li S, Levi B. Surgical Excision of Heterotopic Ossification Leads to Re-Emergence of Mesenchymal Stem Cell Populations Responsible for Recurrence. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6(3):799–806.

112. Meiners T, Abel R, Böhm V, Gerner HJ. Resection of heterotopic ossification of the hip in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 1997; 35(7):443–5.
113. McAuliffe JA, Wolfson AH. Early excision of heterotopic ossification about the elbow followed by radiation therapy. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79(5):749–55.
114. Cihan YB, Arslan A. Effectiveness of Radiotherapy in Heterotopic Ossification. *Int J Radiol Radiat Oncol* 2015; 1(1): 029-032.
115. Lee CH, Shim SJ, Kim HJ, Yang H, Kang YJ. Effects of Radiation Therapy on Established Neurogenic Heterotopic Ossification. *Ann Rehabil Med* 2016; 40(6):1135–9.
116. Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Nanassy A. Radiotherapy as a local treatment option for heterotopic ossifications in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000; 38(1):33–6.
117. Müseler A-C, Grasmücke D, Jansen O, Aach M, Meindl R, Schildhauer TA, Citak M. In-hospital outcomes following single-dose radiation therapy in the treatment of heterotopic ossification of the hip following spinal cord injury-an analysis of 444 cases. *Spinal Cord* 2017; 55(3):244–6.
118. Schaeffer MA, Sosner J. Heterotopic ossification: treatment of established bone with radiation therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76(3):284–6.
119. Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Strutz J, Gassner HG. Wound healing after radiation therapy: review of the literature. *Radiat Oncol* 2012; 7:162.
120. van Kuijk AA, van Kuppevelt HJ, van der Schaaf DB. Osteonecrosis after treatment for heterotopic ossification in spinal cord injury with the combination of surgery, irradiation, and an NSAID. *Spinal Cord* 2000; 38(5):319–24.
121. Hamid N, Ashraf N, Bosse MJ, Connor PM, Kellam JF, Sims SH, Stull DE, Jeray KJ, Hymes RA, Lowe TJ. Radiation therapy for heterotopic ossification prophylaxis acutely after elbow trauma: a prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92(11):2032–8.
122. Farris MK, Chowdhry VK, Lemke S, Kilpatrick M, Lacombe M. Osteosarcoma following single fraction radiation prophylaxis for heterotopic ossification. *Radiat Oncol* 2012; 7:140.
123. Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M, Dick W, Haas H. Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases. *Spinal Cord* 2005; 43(10):604–10.
124. Finerman GA, Stover SL. Heterotopic ossification following hip replacement or spinal cord injury. Two clinical studies with EHDP. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981; 3(4-5):337–42.
125. Banovac K, Gonzalez F, Wade N, Bowker JJ. Intravenous disodium etidronate therapy in spinal cord injury patients with heterotopic ossification. *Paraplegia* 1993; 31(10):660–6.
126. Hemm F, Anastasopoulou L, Thormann U, Heiß C, Rupp M. Heterotopic ossifications in context of periarticular fractures. Clinical relevance, current therapy procedures and upcoming options. *OUP* 2019; (8):220–8.
127. Kirshblum SC, Waring W, Biering-Sorensen F, Burns SP, Johansen M, Schmidt-Read M, Donovan W, Graves D, Jha A, Jones L, Mulcahey MJ, Krassioukov A. Reference for the 2011 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med* 2011; 34(6):547–54.

128. Waters RL, Adkins RH, Yakura JS. Definition of complete spinal cord injury. *Spinal Cord* 1991; 29(9):573–81.
129. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373–83.
130. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie. Schädelhirntrauma im Erwachsenenalter: Leitlinienreport. Version 1.0 vom 11.06.2015. (Abgerufen am 12.08.2022). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008-001m_S2e_Schaedelhirntrauma_SHT_Erwachsene_2015-12-abgelaufen.pdf.
131. Moore RA, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain* 2014; 155(1):14–21.
132. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). 7. Auflage. Berlin, Robert-Koch-Institut; 2011.
133. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36(5):309–32.
134. Smith CJ, Kishore AK, Vail A, Chamorro A, Garau J, Hopkins SJ, Di Napoli M, Kalra L, Langhorne P, Montaner J, Roffe C, Rudd AG, Tyrrell PJ, van de Beek D, Woodhead M, Meisel A. Diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia: Recommendations From the Pneumonia in Stroke Consensus Group. *Stroke* 2015; 46(8):2335–40.
135. Haesler E (Ed.). National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide. Cambridge Media: Osborne Park, Western Australia; 2014.
136. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2):119–77.
137. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108(10):163-9.
138. Banovac K, Gonzalez F, Renfree KJ. Treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1997; 20(1):60–5.
139. Fransen M, Anderson C, Douglas J, MacMahon S, Neal B, Norton R, Woodward M, Cameron ID, Crawford R, Lo SK, Tregonning G, Windolf M. Safety and efficacy of routine postoperative ibuprofen for pain and disability related to ectopic bone formation after hip replacement surgery (HIPAID): randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333(7567):519.
140. Ahrengart L, Blomgren G, Törnkvist H. Short-term ibuprofen to prevent ossification after hip arthroplasty. No effects in a prospective randomized study of 47 arthrosis cases. *Acta Orthop Scand* 1994; 65(2):139–41.
141. Elmstedt E, Lindholm TS, Nilsson OS, Törnkvist H. Effect of ibuprofen on heterotopic ossification after hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1985; 56(1):25–7.

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Magdalene Theresa Hoppe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Die Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von Ibuprofen zur Prävention von heterotopen Ossifikationen nach traumatischer Querschnittlähmung“ („Tolerability, safety and efficacy of Ibuprofen for prevention of heterotopic ossifications after acute traumatic spinal cord injury“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Publikationsliste aller Publikationen

Kopp MA, Lübstorf T, Blex C, Schwab JM, Grittner U, Auhuber T, Ekkernkamp A, Niedeggen A, Prillip E, Hoppe M, Ludwig J, Kreuzträger M, Liebscher T. Association of age with the timing of acute spine surgery-effects on neurological outcome after traumatic spinal cord injury. *Eur Spine J.* 2022; 31(1):56-69.

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich folgenden Personen meinen besonderen Dank entgegenbringen, die mir bei der Bearbeitung und Fertigstellung der Dissertation geholfen haben.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. habil. Thomas Liebscher bedanken, meinem Doktorvater, für die Betreuung der Arbeit und der Überlassung des Themas. Mein besonderer Dank gilt auch meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. Marcel Kopp. Mit der stets freundlichen Zusammenarbeit, ihren konstruktiven Vorschlägen, ihrer stetigen Motivation und der kritischen und mühevollen Durchsicht der Arbeit haben beide wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen.

Des Weiteren danke ich Tom Lübstorff, welcher mir bei der statistischen Auswertung und der Erstellung vieler Abbildungen eine große Hilfe war. Ebenso gilt mein Dank Dr. Ulrike Grittner für die aufschlussreiche statistische Beratung. Dr. Christian Blex danke ich für die äußerst hilfreiche Einführung in die Nutzung der Software und der Datenbanken.

Ich danke dem Unfallkrankenhaus Berlin für die Unterstützung während der Phase der Datenerhebung und der Bereitstellung der Unterlagen. An dieser Stelle gilt auch mein Dank den Mitarbeiter*innen des Unfallkrankenhauses Berlin für die Zurverfügungstellung des Arbeitsplatzes und das stets freundliche Ohr.

Für den moralischen Beistand und die hilfreiche Unterstützung danke ich außerdem meinem Mann, der mir stets Kraft und Mut zur Fertigstellung meiner Dissertation gegeben hat.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten. Ihre liebevolle Unterstützung und ihr Beistand waren für die Fertigstellung der Arbeit von großer Bedeutung.

14 Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Hoppe, Magdalene
Emailadresse: magdalene.hoppe@charite.de
Matrikelnummer: 219027
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Thomas Liebscher
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie und Experimentelle Neurologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Magdalene Hoppe innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir und bei Oliver Schweizerhof eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 23.09.2019
- Termin 2: 12.11.2019
- Termin 3: 25.05.2020
- Termin 4: 7.02.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Propensity score matching
- Cox Regression für gematchte Daten

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 15.03.2023

Name des Beraters/der Beraterin: Ulrike Grittner

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

