

## **NSAR ZUR PROPHYLAXE HETEROTOPER OSSIFIKATION NACH HÜFTGELENKSERSATZ?**

Bei etwa 25% bis 40% der Patienten mit elektivem Hüftgelenkersatz bildet sich im Weichteilgewebe um das neue Gelenk Knochengewebe, eine so genannte heterotope Ossifikation. Der Prozess wird anscheinend durch die operative Traumatisierung des Gewebes angestoßen. Reifer heterotoper Knochen entsteht in der Regel innerhalb von sechs Monaten (1). Auch eine geringfügige bis mäßige heterotope Knochenbildung soll sich nach Beobachtungsstudien ungünstig auf die Gelenkfunktion auswirken. Ob ein Zusammenhang mit Schmerzen besteht, ist unklar (2). Eine kurzzeitige postoperative Prophylaxe mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) senkt Häufigkeit und Ausprägung radiologisch erfasster heterotoper Ossifikationen. Nach einer systematischen Übersicht überwiegend randomisierter kontrollierter Studien mindern NSAR in mittlerer bis hoher Dosis, nicht aber niedrig dosierte Azetylsalizylsäure (ASS; ASPIRIN u.a.), das relative Risiko (RR) um 59% (95% Vertrauensbereich [CI] 54%-64%) (1). Ob sich diese Prophylaxe klinisch auswirkt, ist jedoch nicht geklärt (1).

Eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie (HIPAID)\* (3) geht jetzt erstmals dieser wichtigen Frage nach. Die methodisch gute Studie wird an 20 australischen und neuseeländischen orthopädischen Zentren durchgeführt und mit öffentlichen Geldern gefördert. 902 durchschnittlich 66 Jahre alte Patienten mit elektivem primären oder erneuten (8,5%) Hüftgelenkersatz werden innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff in die Studie aufgenommen. Ausschlussgründe sind Anwendung von NSAR innerhalb von 48 Stunden vor der Operation (Ausnahme: Low-dose-ASS), eine definitive Indikation für NSAR, wenn beispielsweise kein anderes Schmerzmittel geeignet erscheint, oder klare Kontraindikationen wie schwere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte. Nach randomisierter Zuteilung nehmen die Patienten 14 Tage lang täglich 1.200 mg Ibuprofen (BRUFEN u.a.) oder Plazebo ein. Primär wird geprüft, wie sich sechs bis zwölf Monate nach der Operation Hüftschmerzen und körperliche Funktion, die mit Hilfe eines Fragebogens (WOMAC-Index\*\*) erfasst werden, im Vergleich zu einer entsprechenden Befragung vor der Operation verändert haben (3). In diesem Zeitraum sollte die Entstehung ektopen Knochens und die Wiederherstellung der Funktion bei der Mehrheit der Patienten abgeschlossen sein (4). Zu den sekundären Endpunkten gehören der radiologische Nachweis einer heterotopen Ossifikation, klassifiziert nach BROOKER\*\*\*, sowie schwere Blutungskomplikationen (Blutungen der Wunde über mehr als drei Tage, Entleerung eines Wundhämatoms, Bluterbrechen, Teerstuhl u.a.) (3).

Trotz signifikanter Senkung des Risikos einer radiologisch feststellbaren heterotopen Ossifikation unter Ibuprofen (RR 0,69; 95% CI 0,57-0,83) ergibt sich acht Monate nach der Operation hinsichtlich des mittleren Schmerzscores (Senkung von eingangs jeweils 5,6 Punkten auf 1,4 [Ibuprofen] bzw. 1,2 [Plazebo]) und des Punktwerts für die körperliche Funktion (Senkung von eingangs jeweils 6,0 auf 1,9 [Ibuprofen] bzw. 1,8 [Plazebo]) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Patienten mit schwerwiegender heterotoper Knochenbildung (BROOKER-Grad 3 und 4), die unter Placebo bei 6,4%, unter Ibuprofen bei 2,8% auftritt, haben zwar etwas höhere Punktwerte (Schmerzen im Mittel 1,3, Funktion 2,2) als leichter oder gar nicht betroffene Patienten (Schmerzen 1,0, Funktion 1,4-1,9). Der Unterschied ist im Vergleich zu der durch die Operation selbst erzielten deutlichen Besserung jedoch sehr gering. Auch auf weitere sekundär erfasste Parameter, den Gebrauch von Analgetika gegen Hüftschmerzen in der Woche vor der Befragung, den generellen Gesundheitszustand oder objektive Funktionsprüfungen wie Grad der Flexion des Hüftgelenks, hat Ibuprofen keinen erkennbaren Einfluss. Schwere Blutungen während des Krankenhausaufenthalts sind in der Verumgruppe jedoch häufiger (4,7% vs. 2,2%; RR 2,09; 95% CI 1,00-4,39; p = 0,046) (3).

Wir finden keine aussagekräftigen randomisierten kontrollierten Studien zum Langzeitverlauf nach NSAR-Prophylaxe bei Hüftgelenksersatz. Ob sich klinisch relevante Differenzen möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt ausbilden (5), ist somit nicht geklärt oder gar nachgewiesen. Ungeklärt ist mithin auch die Langzeitsicherheit. Befürchtet wird, dass der hemmende Einfluss der NSAR auf die Knochenbildung, der möglicherweise durch die Synthesehemmung der für den Knochenstoffwechsel wichtigen Prostaglandine vermittelt wird, auch die Verankerung der Prothesen im Knochen beeinträchtigen könnte (1,6-8). In einer epidemiologischen kontrollierten Studie mit 200 Patienten, von denen 162 nachbeobachtet werden, finden sich sechs Jahre nach postoperativer Einnahme von Indometazin (in Fixkombination mit Antazidum, außer Handel) keine Hinweise auf Prothesenlockerung (6). Die Ergebnisse einer im Dezember letzten Jahres publizierten Arbeit (7) lassen hingegen Zweifel an der Langzeitsicherheit aufkommen (8). 142 der 144 ursprünglichen Teilnehmer einer dreiarmligen randomisierten Kurzzeitstudie - zwei Arme mit Ibuprofen, ein Arm Placebo - konnten zehn Jahre nach der Operation erneut nachbeobachtet werden. Von den 13 Revisionseingriffen entfallen 12 auf Patienten der ehemaligen Ibuprofen-Gruppen (7).

Im Übrigen fehlen, soweit wir die Literatur überblicken, auch für die perioperative Strahlentherapie, die ebenfalls als wirksam gilt zur Vorbeugung heterotoper Ossifikationen und die mitunter bei Kontraindikationen gegen NSAR empfohlen wird, aussagekräftige randomisierte kontrollierte Studien zum klinischen Nutzen und zur Sicherheit.

- **Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) senken in randomisierten kontrollierten Studien das Risiko einer radiologisch feststellbaren heterotopen Ossifikation nach Hüftgelenksersatz.**
- **Nach einer ersten auf klinisch relevante Parameter angelegten randomisierten kontrollierten Studie hat Ibuprofen (BRUFEN u.a.) trotz deutlicher Senkung der radiologisch entdeckten Knochenneubildung keinen Einfluss auf Schmerzen oder Funktion nach Hüftgelenksersatz.**
- **Schwere Blutungen sind unter Ibuprofen jedoch häufiger.**

- **Auch die Langzeitsicherheit der NSAR-Prophylaxe ist ungeklärt. Es besteht aber der Verdacht, dass NSAR die Prothesenverankerung beeinträchtigen könnten.**
- **Beim derzeitigen Kenntnisstand ist von der Prävention abzuraten. Auch Patienten mit hohem Risiko schwerer Knochenneubildung sollten angesichts der Datenlage nur in randomisierten kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten behandelt werden.**

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

M 1 FRANSEN, M., NEAL, B.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3; Stand April 2004

2 NEAL, B.: ANZ J. Surg. 2003; **73**: 422-6

R 3 FRANSEN, M. et al.: BMJ 2006; **333**: 519

4 FRANSEN, M. et al.: Control. Clin. Trials 2004; **25**: 223-33

5 BIRRELL, F., LOHMANDER, S.: BMJ 2006; **333**: 507-8

6 WURNIG, C. et al.: Clin. Orthop. Relat. Res. 1999; Nr. 361: 150-8

7 PERSSON, P.-E. et al.: Acta Orthop. 2005; **76**: 735-40

8 ASPENBERG, P. et al.: Acta Orthop. 2005; **76**: 733-4

\* **HIP AID** = The prevention of chronic ectopic bone-related pain and disability after **hip** replacement surgery with **anti-inflammatory drugs** study

\*\* **WOMAC**-Index = **Western Ontario and McMaster Universities** Osteoarthritis Index, Fragebogen zur Erfassung von Schmerzen, Funktion und Steifigkeit bei Arthrose, hier standardisiert auf 0 (= keine Schmerzen, keine Schwierigkeiten bei den täglichen Aktivitäten) bis 10 Punkte (= starke Schmerzen und große Schwierigkeiten bei den täglichen Aktivitäten).

\*\*\* **BROOKER**-Klassifikation der heterotopen Knochenbildung: Grad 0 = keine Ossifikation, 1 = eine oder zwei Knocheninseln in den Weichteilen von jeweils weniger als 1 cm Durchmesser, 2 = ausgedehntere Knocheninseln oder Knochenstangen vom Becken oder proximalen Femur, die weniger als die Hälfte des Abstandes zwischen Femur und Becken einnehmen, 3 = Ossifikation, die mehr als die Hälfte des Abstands zwischen Femur und Becken einnimmt, den Abstand aber nicht überbrückt, 4 = knöcherne Spange zwischen Becken und Femur, zit. nach (1).

Redaktion **arznei-telegramm**

© 2006, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH