

**Aus der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Maximilian Rudert**

**Effektivität und Risiken von nichtsteroidalen Antirheumatika zur Prävention vor**

**Heterotoper Ossifikation nach primärer Hüfttotalendoprothetik:**

**Ein systematischer Review**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Peter Herkert**

**aus Kirchzell**

**Würzburg, April 2021**



**Referent:** Univ.-Prof. Dr. med. Maximilian Rudert

**Korreferent/in:** Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kranke

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 30.05.2022**

**Der Promovend ist Arzt**



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Heterotope Ossifikation in der Hüftendoprothetik.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	1
1.1.2 Pathogenese.....	2
1.1.3 Risikofaktoren .....	2
1.1.3.1 Individuelle Risikofaktoren.....	3
1.1.3.2 Operationsbedingte Risikofaktoren .....	4
1.1.4 Operative Zugangswege.....	4
1.1.5 Symptome .....	5
1.1.6 Diagnostik.....	5
1.1.7 Therapie .....	6
1.1.8 Klassifikationssysteme.....	6
<b>1.2 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) zur HO-Prophylaxe .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Ziele dieser Dissertation .....</b>	<b>7</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Reviewprotokoll .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 Einschlusskriterien.....</b>	<b>9</b>
2.2.1 Studiendesign .....	9
2.2.2 Studienteilnehmer .....	9
2.2.3 Interventionen und Vergleichsbehandlungen .....	9
2.2.4 Endpunkte .....	10
2.2.4.1 Primäre Endpunkte .....	10
2.2.4.2 Sekundäre Endpunkte.....	10
<b>2.3 Identifikation relevanter Studien .....</b>	<b>11</b>
2.3.1 Suchstrategie.....	11
2.3.2 Elektronische Suche .....	11
2.3.3 Weitere hinzugezogene Quellen/Datenbanken/Archive .....	11
<b>2.4 Auswahl der Studien .....</b>	<b>12</b>

<b>2.5</b>	<b>Datenerhebung und -verwaltung</b>	<b>13</b>
<b>2.6</b>	<b>Umgang mit nicht vorhandenen Daten</b>	<b>13</b>
<b>2.7</b>	<b>Bewertung der Studienqualität</b>	<b>14</b>
<b>2.8</b>	<b>Netzwerk Geometrie und geplante Analysen</b>	<b>14</b>
<b>2.9</b>	<b>Umgang mit dichotomen und kontinuierlichen Daten</b>	<b>15</b>
<b>2.10</b>	<b>Bewertung der Heterogenität</b>	<b>15</b>
<b>2.11</b>	<b>Bewertung des Publikationsbias</b>	<b>16</b>
<b>2.12</b>	<b>Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen</b>	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>17</b>
<b>3.1</b>	<b>Ergebnisse der Studienauswahl</b>	<b>17</b>
3.1.1	Ergebnisse der Suche nach relevanten Studien	17
3.1.2	Eingeschlossene Publikationen	19
3.1.3	Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien	21
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse für primäre Endpunkte</b>	<b>25</b>
3.2.1	Charakteristik des Netzwerks eingeschlossener Vergleiche	25
3.2.2	Publikations-Bias	27
3.2.3	Analyse nach Wirkstoff	28
3.2.4	Analyse nach Interventionsdauer	30
3.2.5	Analyse nach Tagesdosis	31
3.2.6	Analyse nach Kumulativdosis	32
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse für sekundäre Endpunkte</b>	<b>32</b>
3.3.1	Heterotope Ossifikation jeglicher Ausprägung	32
3.3.2	Schmerz und Hüftgelenksfunktion	33
3.3.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen jeglicher Art	35
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>36</b>
<b>4.1</b>	<b>Vollständigkeit und Anwendbarkeit der Ergebnisse</b>	<b>37</b>

<b>4.2</b>	<b>Qualität der Evidenz .....</b>	<b>38</b>
<b>4.3</b>	<b>Mögliche Fehler- und Verzerrungsquellen im Reviewprozess.....</b>	<b>40</b>
<b>4.4</b>	<b>Übereinstimmungen und Unterschiede zu anderen Übersichtsarbeiten .....</b>	<b>41</b>
<b>4.5</b>	<b>Implikationen für die Praxis .....</b>	<b>43</b>
<b>4.6</b>	<b>Implikationen für die Forschung .....</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>APPENDIX.....</b>	<b>55</b>
<b>I.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>55</b>
<b>II.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>56</b>
<b>III.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>58</b>
<b>IV.</b>	<b>Anhang Review Prozess .....</b>	<b>59</b>
	A. Suchterme .....	59
	B. Eingeschlossene Publikationen.....	64
	C. Kurzcharakteristik eingeschlossener Publikationen.....	67
	D. Ausgeschlossene Publikationen.....	101
	E. Übersicht Aufbau Datenextraktionstabelle .....	110
	F. Übersicht geplanter Analysen .....	115
	G. Analysen zu Heterogenität und Inkohärenz.....	117
	H. Datenanalysen.....	125
	a) Interventionsgruppe vs. inaktive Substanz .....	125
	b) Interventionsgruppe vs. Interventionsgruppe.....	149
	c) Interventionsgruppen mit identischem Wirkstoff .....	155
	I. Bewertungskriterien Qualitätsbewertungsinstrument.....	158
<b>V.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>162</b>
<b>VI.</b>	<b>Lebenslauf.....in elektronischer Fassung nicht enthalten.</b>	





# 1 Einleitung

Der Ersatz des Hüftgelenks durch eine Totalendoprothese (THR) stellte, mit 243.477 Operationen, im Jahr 2019 in Deutschland den 6. häufigsten operativen Eingriff dar [1]. Indikation zur THR sind primäre und sekundäre Coxarthrose, Hüftkopfnekrose sowie hüftnahe Frakturen [2]. Auch bei bereits eingetretenen oder drohenden Frakturen des proximalen Femurs und Acetabulums aufgrund von pathologischen Knochenveränderungen werden Endoprothesen implantiert [2]. Ziel der Operation ist die Beschwerdefreiheit des Patienten und die funktionelle Wiederherstellung des physiologischen Bewegungsablaufs/-ausmaßes [2]. Neben den allgemeinen und eingriffsspezifischen perioperativen Komplikationen, entwickeln bis zu 90 % der Patienten eine heterotope Ossifikation innerhalb des Operationsgebietes [3].

## 1.1 Heterotope Ossifikation in der Hüftendoprothetik

### 1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Als ektopische oder heterotope Ossifikation (HO) wird eine Knochenneubildung im Weichteilgewebe außerhalb des eigentlichen Skelettsystems bezeichnet [4]. Unter normalen Voraussetzungen erfolgt die Knochenneubildung (z.B. nach Fraktur) nur an bestimmten Stellen innerhalb des Skelettsystems [5]. Jede Knochenbildung außerhalb des Skelettsystems gilt als pathologisch [5]. Befindet sich die HO im Bereich von Gelenken, spricht man auch von peri- bzw. paraartikulärer Ossifikation [4].

Es wird zwischen erworbenen und nicht erworbenen Formen der HO unterschieden. Die nicht erworbenen Formen treten sehr selten auf und sind genetisch bedingt, hierzu zählt u. a. die Fibrodysplasia ossificans progressiva [5]. Die erworbenen Formen lassen sich nochmals in zwei Varianten unterteilen. Die neurologische Variante tritt nach Erkrankungen und Verletzungen des zentralen Nervensystems sowie lang andauernden Koma- und Beatmungszuständen auf [3, 6]. Die Ausbildung der HO erfolgt dabei nicht im primären Traumaareal, sondern peripher des geschädigten Rückenmarks [6]. Die am häufigsten auftretende Variante ist die traumatische bzw. posttraumatische HO, hierzu zählt auch HO infolge elektiver Eingriffe [6]. Die Lokalisation der HO steht dabei in engem Zusammenhang mit dem stattgefundenen Trauma [6]. Am häufigsten bildet sich eine peri-/paraartikuläre HO nach Acetabulumfraktur, THR oder Luxation des Ellenbogengelenkes aus [6, 7].

Die in der Literatur angegebene Inzidenz für HO nach THR schwankt stark und wird zwischen 5 % [8] und 90 % [9] angegeben. Für höhergradige HO mit klinischer Relevanz (schwere HO) wird eine Inzidenz von bis zu 20 % berichtet [3].

### **1.1.2 Pathogenese**

Histologisch besteht zwischen einem HO-Präparat und einem Präparat aus orthotoper Osteogenese große Ähnlichkeit [4]. Sämtliche Zellpopulationen der Knochenentwicklung lassen sich in beiden Präparaten nachweisen [4]. Die Interaktion zwischen den Zellkomponenten sind bei der HO komplex und noch nicht vollständig geklärt [4]. Die Arbeiten von Friedenstein [10, 11] und Owen [12, 13] aus den Jahren 1972 bis 1980, wonach zwei verschiedene Arten von Vorläuferzellen (DOPC - Determined Osteogenic Progenitor Cells und IOPC - Inducible Osteogenic Progenitor Cells) zu knochenbildenden Zellen differenzieren, sind allgemein anerkannt und werden häufig zitiert. Im Focus der aktuellen Forschung steht die Suche nach Signalwegen, welche die Zelldifferenzierung induzieren [14, 15]. Hiervon verspricht man sich eine zielgerichtete Präventionsmöglichkeit [14, 15].

### **1.1.3 Risikofaktoren**

Die Erforschung der Risiko- und Einflussfaktoren der HO sind Gegenstand vieler wissenschaftlicher Arbeiten [3, 7, 15-18]. Die Risikofaktoren, welche eine Entstehung begünstigen sind nicht einheitlich belegt und werden zum Teil konträr diskutiert. Die Risikofaktoren können in individuelle und operationsbedingte Risikofaktoren unterteilt werden.

### 1.1.3.1 Individuelle Risikofaktoren

Als potentielle individuelle Risikofaktoren werden in der Literatur diskutiert:

- Vorbestehende ipsi- oder kontralaterale HO [3, 7, 15]
- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie:
  - Rheumatoide Arthritis (syn. primär chronische Polyarthritits, PCP) [7]
  - Ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew) [3, 7, 15]
  - Morbus Paget (Osteitis deformans, Osteodystrophia deformans) [7]
  - Diffuse idiopathische skelettale Hyperostose (M. Forrestier) [3, 7, 15].
- Präoperativ eingeschränkte Mobilität der betroffenen Gelenkregion [16]
- Hohes Körpergewicht und hoher BMI [16]
- Männliches Geschlecht [3, 7, 15-17]
- Vorschädigungen (Trauma/Revision/Materialwechsel) [3, 7]
- Starke präoperative Osteophytenbildung [15, 16, 18]
- Osteonekrose [7]
- Alter [3].

Von den zuvor genannten potentiellen individuellen Risikofaktoren können anhand der aktuellen Studienlage eine vorbestehende HO, das männliche Geschlecht, eine verstärkte präoperative Osteophytenbildung und eine bestehende diffuse idiopathische skelettale Hyperostose als gesichert angesehen werden [3, 7, 15-18]. Von einem erhöhten Risiko bei Patienten mit THR nach Fraktur oder Revisions-THR ist auszugehen, jedoch wird dieses Patientenkollektiv häufig von Studien ausgeschlossen [3, 7].

### **1.1.3.2 Operationsbedingte Risikofaktoren**

Als potenzielle operationsbedingte Risikofaktoren werden diskutiert:

- Prothesentyp [3, 18]
- Zementierte und nicht zementierte Endoprothese [3, 17]
- Operativer Zugangsweg [3, 15, 17]
- Gewebeschädigung [3, 5]
- Lange Operationsdauer [16]
- Operateur [3]
- Hoher Blutverlust [3]
- Trochanterosteotomie [15]
- Postoperative Komplikationen [3, 7].

Entsprechend dem vermuteten Pathomechanismus der HO bei THR, wonach die HO durch einen gewebstraumabedingten Stimulus induziert wird, müssen die operationsbedingten Risikofaktoren zusammenhängend betrachtet werden. Handel et al. [16] stellte die Aussagen von 20 Studien aus den Jahren 1973 bis 1998 gegenüber. Er sieht dabei viele in den Studien bestätigte Risikofaktoren nicht als direkte Risikofaktoren an. So führt Handel das Risiko der längeren Operationsdauer und einem damit potentiell höheren Blutverlust auf unerfahrene Operateure, stärker ausgeprägte Weichteiltraumen und erschwertes operatives Vorgehen zurück [16]. Während sich die Aussagen zu Prothesentypen und Schaftvariante (zementiert vs. zementfrei) relativieren, zeigt sich erneut der Einfluss von Gewebstraumata als Risikofaktor [16-18].

### **1.1.4 Operative Zugangswege**

Der Zugang zum Hüftgelenk kann über mehrere Wege erfolgen. Neuere minimalinvasive Operationsverfahren schonen hauptsächlich Weichteilstrukturen, wie den Tractus iliotibialis und die Glutealmuskulatur [19]. Postoperativ soll durch die intakte Muskulatur sofort eine schmerzadaptierte Vollbelastung und damit eine schnellere Mobilisierung möglich sein [19]. Es konnte weder in Studien mit dem Fokus HO bei minimalinvasiver Operationstechnik [20-22], noch bei Subgruppenanalysen in Übersichtsarbeiten [23], Unterschiede bezüglich der Inzidenz von HO in Abhängigkeit von der Operationstechnik gezeigt werden.

### **1.1.5 Symptome**

Erste Hinweise auf eine HO sind lokale Schmerzen [2]. Vorwiegend bei oberflächlicher Lokalisation können zusätzlich Schwellung, Rötung und Überwärmung auftreten [24]. Bei entsprechender Lage der HO kann es druckbedingt zu Behinderungen des Blut- und Lymphabflusses kommen, wodurch die Entstehung von Thrombosen und Ödemen begünstigt wird [25]. Weiter können neurologische Symptome durch Kompression von Nerven entstehen [25]. Bei fortschreitender Ausprägung der HO nimmt die Gelenkfunktion unter Umständen bis zur vollständigen Ankylose ab [24].

Aufgrund der Lokalisation und des zeitlichen Zusammenhangs der Symptome mit der THR sind differentialdiagnostisch operationsbedingte Komplikationen wie Hämatom, Thrombose und lokale Infekte auszuschließen. Weiter muss an prothesenassoziierte Ursachen wie Fehlstellung, Lockerung oder Materialdefekt gedacht werden. Wegweisend ist hier die radiologische Kontrolle.

### **1.1.6 Diagnostik**

Zum Nachweis und zur Beurteilung des Schweregrades der HO ist eine konventionelle Röntgenaufnahme des Beckens ausreichend. Zu beachten ist dabei der Zeitpunkt der Röntgenuntersuchung sowie das verwendete Klassifikationssystem. Bereits 4 bis 8 Wochen postoperativ ist der Ossifikationsprozess als „wolkige Struktur“ im Röntgenbild nachweisbar [6]. Erst nach 3 bis 6 Monaten ist die HO in ihrem gesamten Umfang beurteilbar [6]. Zur Klassifikation der HO wird daher eine frühestens 6 Monate postoperativ durchgeführte Beckenübersichtsaufnahme empfohlen [6]. Auch führt der gesteigerte Knochenumbau laborchemisch zum Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum [24, 26]. Dieser Anstieg ist jedoch unspezifisch und korreliert nicht mit dem späteren Schweregrad der HO [24, 26, 27].

### 1.1.7 Therapie

HO welche nicht als schwere HO eingestuft wurde, wird häufig erst als Nebenbefund bei Verlaufskontrollen entdeckt und bleibt in der Regel ohne Konsequenz.

Bei schwerer HO ist die derzeit einzige definitive Therapie die operative Entfernung der HO [28]. Die Operation soll allerdings erst nach Abschluss des Ossifikationsprozesses erfolgen.

### 1.1.8 Klassifikationssysteme

Die Beschreibung des Schweregrades der HO ist mit verschiedenen Klassifikationssystemen möglich. Alle Klassifikationssysteme beziehen sich auf Beckenübersichtsröntgenaufnahmen in anterior-posteriorem Strahlengang. Am häufigsten erfolgt die Einteilung nach Brooker (Tabelle 1-1). Weiter werden in Veröffentlichungen die Klassifikation nach DeLee [29], Arcq [30], Hierton [31] sowie von Autoren selbstdefinierte Einteilungen angewendet. Unabhängig der radiologischen Klassifikation muss jede HO, welche die Alltagsfunktion einschränkt, als schwere HO angesehen werden.

Tabelle 1-1: HO-Klassifikation nach Brooker [32]

<b>Grad 0</b>	kein Nachweis von HO
<b>Grad 1</b>	vereinzelter Nachweis von HO in den periartikulären Weichteilen
<b>Grad 2</b>	HO zwischen Becken und Femurkopf, dabei > 1 cm der Distanz frei von HO
<b>Grad 3</b>	HO zwischen Becken und Femurkopf, dabei < 1 cm der Distanz frei von HO
<b>Grad 4</b>	HO mit vollständiger Ankylose zwischen Femur und Becken

## **1.2 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) zur HO-Prophylaxe**

Durch den Einsatz perioperativer Prophylaxestrategien wird eine Reduktion der schweren HO von ca. 20 % auf 1 bis 5 % bei THR Patienten berichtet [3]. Als effektiv gelten die Strahlentherapie [28, 33] und die medikamentöse Ossifikationsprophylaxe mit NSAID [34, 35]. Bei Hochrisikopatienten können beide Verfahren auch kombiniert eingesetzt werden. Die Nachteile der Strahlentherapie sind die höheren Kosten und die nicht an jeder Klinik gegebene Verfügbarkeit einer strahlentherapeutischen Einrichtung.

Im Rahmen der Suche nach einer medikamentösen HO-Prophylaxe wurde die Wirksamkeit von NSAID, Bisphosphonat [36], Dextran [37], Heparin [38] und Morphin [39] untersucht. Für NSAID ist die Wirksamkeit zur HO-Prophylaxe in zahlreichen Studien und Reviews [35] belegt. Mit Ausnahme von niedrig dosiertem ASS [40] wird die alleinige Gabe von NSAID über einen Zeitraum von 3 bis 6 Wochen postoperativ als wirksam angesehen [34, 35].

Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofile der NSAID, ist die Anwendung dieser Substanzklasse nur eingeschränkt möglich [41-43]. Bei vorbestehenden kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen sollte eine Gabe von NSAID nicht oder nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen [41-43]. Gleiches ist bei Patienten mit gastrointestinalen Risikofaktoren zu beachten [41-43].

## **1.3 Ziele dieser Dissertation**

Die Wirksamkeit von NSAID zur HO-Prophylaxe bei primärer THR ist durch klinische Studien [34] und Metaanalysen [35] bewiesen. Bisherige Metaanalysen [35, 44, 45] beinhalten jedoch nur wenige Informationen zur Auswahl des Wirkstoffes, der Therapiedauer und der Dosierung. Des Weiteren stellt sich durch die Neubewertung der Sicherheit verschiedener NSAID in der Langzeittherapie [43, 46] die Frage, ob die verschiedenen Wirkstoffe, Therapiedauern und Dosierungen in der HO-Prophylaxe unterschiedliche Nebenwirkungsprofile haben. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Netzwerk-Metaanalyse bietet die Möglichkeit Daten von klinischen Studien, einschließlich direkter und indirekter Vergleiche, zu integrieren um diese Informationslücken zu schließen.

Primäres Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener NSAID zur Prophylaxe der schweren HO nach primärem Hüftgelenkersatz, definiert als radiologischer Grad 3 und 4 nach Brooker oder äquivalenter Ausprägung, unter Erfassung schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (schwere UAW), definiert als jegliche kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre und renale sowie schwere gastrointestinale Ereignisse und Ereignisse, die zum Abbruch der Medikamenteneinnahme führen.

Folgende primäre Teilfragestellungen werden adressiert:

1. Welche Wirkstoffe sind wirksam zur Prophylaxe der schweren HO und welcher dieser Wirkstoffe hat das niedrigste Risiko für schwere UAW?
2. Ist eine Einnahmedauer von weniger als 7 Tage wirksam zur Prophylaxe der schweren HO und hat diese Dauer ein niedrigeres Risiko für schwere UAW als eine Dauer von 7-14 oder von länger als 14 Tage?
3. Ist eine Prophylaxe mit niedriger Tagesdosis wirksam zur Prophylaxe der schweren HO und hat diese Dosis ein niedrigeres Risiko für schwere UAW als eine höhere Tagesdosis?
4. Ist eine Prophylaxe mit niedriger Kumulativdosis wirksam zur Prophylaxe der schweren HO und hat diese Dosis ein niedrigeres Risiko für schwere UAW als eine höhere Kumulativdosis?

Sekundäre Ziele dieser Arbeit sind die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einzelner NSAID zur Prophylaxe der HO nach primärem Hüftgelenkersatz, einschließlich der HO jeglicher Ausprägung, sowie der subjektiven Schmerzintensität und Hüftgelenksfunktion, unter Erfassung jeglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW).



## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Reviewprotokoll**

Das Reviewprotokoll wurde in Anlehnung an das „PRISMA-Statement“ [47] erstellt und anschließend in der internationalen Datenbank zur Durchführung systematischer Übersichtsarbeiten (PROSPERO) registriert und war online unter [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42014010005](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42014010005) einsehbar.

### **2.2 Einschlusskriterien**

#### **2.2.1 Studiendesign**

Eingeschlossen wurden alle randomisiert oder quasi-randomisiert durchgeführten Studien (RCT).

#### **2.2.2 Studienteilnehmer**

Einschlussberechtigt waren Studien die Patienten, welche für eine elektive THR vorgesehen waren, untersuchten. Die Indikation zur THR musste vor Aufnahme in die Studie und vor Randomisierung gestellt worden sein.

#### **2.2.3 Interventionen und Vergleichsbehandlungen**

Eingeschlossen wurden alle Studien, welche eine perioperative HO-Prophylaxe mittels NSAID durchführten. Vorausgesetzt wurde die Durchführung von Vergleichen zwischen NSAID und Placebo sowie zwischen NSAID unterschiedlicher Wirkstoffe, Applikationsformen, Dosierungen und Einnahmedauer/-beginn/-schemata. Eine Dauermedikation mit NSAID war nicht zulässig, die Co-Medikation musste nachvollziehbar sein. Studien, welche NSAID zusätzlich als Co-Medikation (z.B. zur Analgesie) einsetzten, mussten, sofern die zusätzliche NSAID-Medikation nicht bei der gesamten Studienpopulation eingesetzt wurde oder nicht abgrenzbar war, ausgeschlossen werden. Wurde bei den Studienteilnehmern eine weitere anerkannte HO-Prophylaxe (z.B. Strahlentherapie) durchgeführt, musste dieses Patientenkollektiv ebenfalls ausgeschlossen werden. Potentielle Risikofaktoren, welche eine HO sowie das Auftreten von kardiovaskulären, renalen oder gastrointestinalen UAW begünstigen, sollten aufgeführt und erfasst worden sein.

## **2.2.4 Endpunkte**

### **2.2.4.1 Primäre Endpunkte**

Als primäre Endpunkte wurden erfasst:

1. schwere HO, definiert als radiologischer Grad 3 und 4 nach Brooker oder äquivalenter Ausprägung,
2. schwere UAW, definiert als
  - a. kardiocerebrovaskuläre Ereignisse jeglicher Art,
  - b. renale Ereignisse jeglicher Art,
  - c. schwere gastrointestinale Ereignisse (z.B. Blutung), sowie
  - d. jeglicher Ereignisse, welche zum Abbruch der Intervention führten.

### **2.2.4.2 Sekundäre Endpunkte**

Des Weiteren wurden wenn verfügbar Endpunkte bezüglich des Auftretens von:

1. HO unabhängig deren Ausprägung und Zeitpunkt,
2. während der gesamten Studiendauer aufgetretenen UAW jeglicher Art,
3. operationsbedingten Komplikationen, und
4. PRO (Patient reported outcome)

erfasst. Die Details zu allen Endpunkten, deren Erfassung und geplanter Analyse sind in Anhang F (Tabelle 7-2, Seite 115) aufgeführt.

## **2.3 Identifikation relevanter Studien**

### **2.3.1 Suchstrategie**

Die Suchstrategie wurde nach den Vorgaben des Cochrane Handbuchs (Version 5.1.0) [48] entwickelt und ist in Anhang A (Suchterme, Seite 59) gelistet. Die Suche basierte auf einer Verknüpfung dreier Begriffskategorien. Diese umfassten Begriffe zur Identifikation randomisiert kontrollierter Studien, Begriffe zum Auffinden der Patientengruppe (HO und THR) und Begriffe zur Beschreibung der Intervention (NSAID).

### **2.3.2 Elektronische Suche**

Die elektronische Suche umfasste die MEDLINE über PubMed, EMBASE und Cochrane Central Datenbanken. Alle Artikel von Einführung der Datenbank bis 17. Januar 2017 wurden eingeschlossen, ohne Einschränkung bezüglich der Sprache der Veröffentlichung.

### **2.3.3 Weitere hinzugezogene Quellen/Datenbanken/Archive**

Die Literaturverzeichnisse, der in diesen Review eingeschlossenen Publikationen, wurden nach weiteren Artikeln manuell durchsucht.

Weiter wurde am 29. Januar 2017 das Studienregister [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) auf in Durchführung befindlicher klinischer Studien überprüft.

## 2.4 Auswahl der Studien

Die bibliografischen Angaben zu den bei der Suche identifizierten Artikeln wurden in eine Literaturverwaltungssoftware (EndNote) importiert. Nach dem Entfernen von Duplikaten erfolgte das Screening der Titel und Abstracts, durch zwei unabhängige Reviewer (JS - Jakob Sieker, PH - Peter Herkert).

Tabelle 2-1: Einschlusskriterien Titel-/Abstractscreening

<b>Einschlusskriterien Titel-/Abstractscreening</b>
E1 - Klinische Studie
E2 - THR durchgeführt
E3 - HO erfasst
E4 - NSAID verabreicht

Artikel, welche alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden in einem weiteren Schritt im Volltext geprüft. Mehrfachveröffentlichungen der gleichen Studie wurden zusammengeführt, dabei auffallende Abweichungen wurden hinterfragt und gelöst. Das Volltextscreening erfolgte nach folgenden Kriterien.

Tabelle 2-2: Kriterien Volltextscreening

<b>Einschlusskriterien Volltext</b>
E1 - RCT oder Quasi-Randomisiert kontrollierte Studie
E2 - adäquate Interventions- und Kontrollgruppe
E3 - Klassifikation der HO anhand radiologischer Untersuchung
<b>Ausschlusskriterien Volltext</b>
A1 - Doppelpublikation der gleichen Studie ohne neue relevante Erkenntnisse
A2 - Nicht nachvollziehbare NSAID Administration
A3 - Zusätzliche HO-Prophylaxe zur NSAID-HO-Prophylaxe mit nicht abgrenzbaren Subgruppen

Nachdem jeder Reviewer seine Auswahl für die einzuschließenden Artikel getroffen hatte, erfolgte ein Abgleich der bisherigen Artikelauswahl. Abweichungen wurden durch die Reviewer diskutiert und es erfolgte Konsensbildung. Wäre es unter den Reviewern zu keiner Einigung gekommen, hätte ein Fachberater über die Verwendung des Artikels entschieden. Dies war nicht erforderlich.

## **2.5 Datenerhebung und -verwaltung**

Die Datenextraktion erfolgte manuell durch die Autoren (JS, PH). Die Daten wurden von den Autoren unabhängig voneinander in personifizierten identischen Tabellenvorlagen (Excel-Datei) erfasst. Wurde eine Studie oder Interventionsgruppe mehrfach in verschiedenen Artikeln veröffentlicht, wurden diese zunächst separat erfasst, die Daten kontrolliert zusammengeführt und anschließend in die Datenextraktionstabelle übertragen. Um Abweichungen festzustellen, erfolgte beim Zusammenführen der Tabellen eine Überprüfung. Dabei festgestellte Abweichungen wurden von beiden Autoren gemeinsam überprüft und diskutiert. Der Aufbau der Datenextraktionstabelle ist in Anhang E (Übersicht Aufbau Datenextraktionstabelle, Seite 110) dargestellt.

## **2.6 Umgang mit nicht vorhandenen Daten**

Fehlende Angaben wurden bei der Datenextraktion in der Tabelle vermerkt. Auswirkungen der fehlenden Daten auf das Qualitätsbewertungsinstrument (QBI) wurden hervorgehoben. Beim Abgleich der extrahierten Daten entschieden die Review-Autoren, ob der Autor des Artikels kontaktiert werden muss. Nach Antwort des kontaktierten Autors erfolgte eine Neubewertung des QBI. Konnte kein Kontakt hergestellt werden oder die Anfrage wurde abgewiesen, erfolgte die Bewertung und Verwendung des Originalartikels mit Hinweis auf die Anfrage.

Die Analysen wurden für alle Endpunkte als Intention-to-treat-analyse (ITT) geplant. Studienteilnehmer, für welche kein Ergebnis vorlag, wurden mit „Ereignis nicht aufgetreten“ gewertet. Konnte aufgrund der vorhandenen Daten nur eine Per-protocol-analyse (PPA) durchgeführt werden, wurde dies vermerkt und der Einfluss des Analyseverfahrens in einer Sensitivitätsanalyse geprüft.

## 2.7 Bewertung der Studienqualität

Die Bewertung der Qualität der eingeschlossenen Studien erfolgte mit Hilfe eines modifizierten QBI auf Basis des „Cochrane Collaborations tool for assessing risk of bias“ [48, 49].

Auf Studienebene erfolgte die Bewertung der:

- Generierung der Randomisierungssequenz
- Geheimhaltung der Behandlungsfolge (verdeckte Zuteilung)
- Verblindung der Patienten und Behandelnden
- anderen Quellen systematischer Fehler.

Für die primären Endpunkte schwere HO und schwere UAW erfolgte die Bewertung der:

- Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften
- Verblindung der Untersucher und Auswertenden
- Vollständigkeit der Daten
- selektiven Berichterstattung.

Die Bewertung erfolgte mit „geringes“, „hohes“ oder „unklares“ Risiko für systematische Fehler und wurde stets mit Zitat oder Kommentar begründet. Details zur Eingruppierung des Risikos sind in Anhang I (Bewertungskriterien Qualitätsbewertungsinstrument, Seite 158) gelistet.

## 2.8 Netzwerk Geometrie und geplante Analysen

Zur Bewertung der Daten war ein zweistufiger Prozess vorgesehen. Im ersten Schritt wurde mit den eingeschlossenen Studien ein Netzwerk erstellt, in welchem die einzelnen Wirkstoffe als Knotenpunkte herangezogen wurden. Die Netzwerkgeometrie wurde bezüglich der primären Endpunkte angepasst. Dabei wurde die jeweilige Anzahl der Interventions- und Vergleichsgruppen sowie die Anzahl der möglichen direkten paarweisen Vergleiche angegeben. Im zweiten Schritt sollte für ein gut verbundenes, homogenes und kohärentes Netzwerk, die Durchführung der quantitativen Netzwerkmetaanalyse unter Anwendung direkter und indirekter Vergleiche erfolgen.

Im Falle eines schlecht verbundenen, heterogenen und inkohärenten Netzwerks, waren für alle verfügbaren Vergleiche von NSAID mit inaktiven Substanzen, von direkten Vergleichen zwischen Wirkstoffen, und von direkten Vergleichen unterschiedlicher Einnahmedauer oder Dosierungen des gleichen Wirkstoffes klassische paarweise Metaanalysen unter Berücksichtigung von Wirkstoff, Tagesdosis, Interventionsdauer und Kumulativdosis für die primären Endpunkte schwere HO und schwere UAW vorgesehen. Alle ursprünglich geplanten Analysen sind in Anhang F (Übersicht geplanter Analysen, Seite 115) gelistet.

## **2.9 Umgang mit dichotomen und kontinuierlichen Daten**

Für dichotome Endpunkte wurde das Relative Risiko (RR) und das 95 % Confidence Intervall (95 % CI) berechnet. Im Falle kontinuierlicher Skalen wurde die Differenz des arithmetischen Mittels (MD) zwischen den Gruppen errechnet. Die Analysen wurden mit Cochrane Review Manager 5.3 und Microsoft Excel 2016 durchgeführt. Bei Studien mit mehreren Vergleichen wurden stets die tatsächlichen Daten der Vergleichsgruppen in Review Manager 5.3 eingegeben. Hieraus resultierte eine korrekte Darstellung der einzelnen direkten Vergleiche, jedoch führte die Mehrfacheingabe derselben Studienpopulation zu geringen Abweichungen bei den gepoolten Werten. Dies wurde bei grenzwertigen Ergebnissen berücksichtigt.

## **2.10 Bewertung der Heterogenität**

Zur Bewertung der konzeptionellen Heterogenität und Inkohärenz des Netzwerkes wurden Details zu Intervention, Studienteilnehmer, Risikofaktoren sowie Outcomeerhebung gegenübergestellt und untersucht. Im Falle konzeptioneller Heterogenität oder Inkohärenz sollte geprüft werden, ob durch Einführung weiterer Knotenpunkte in das Netzwerk (z.B. High- von Low-Dose Intervention abgrenzen) Heterogenität und Inkohärenz reduziert werden können.

Die Bewertung der statistischen Heterogenität der paarweisen Vergleiche erfolgte mittels  $I^2$ . Bei Hinweis auf Heterogenität erfolgte zunächst eine Überprüfung der Daten. Waren diese Daten korrekt wurden Subgruppen gebildet, welche erneut auf Heterogenität geprüft wurden.

Konnte keine Heterogenität nachgewiesen werden, wurden die Ergebnisse mittels Fixed-Effekt-Model gepoolt. Andernfalls wurde das Random-Effekt-Model angewendet.

## **2.11 Bewertung des Publikationsbias**

Zur Bewertung des Publikationsbias wurden für direkte Vergleiche Funnel-Plots erstellt, wenn sieben oder mehr Studien verglichen wurden.

## **2.12 Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen**

Es wurden Subgruppenanalysen für das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der einzelnen Wirkstoffe in Abhängigkeit von Einnahmedauer, Tagesdosis und Gesamttherapiedosis durchgeführt.

Zur Analyse der Sensitivität wurden Vorher-Nachher-Vergleiche gepoolter Studienergebnisse durchgeführt. Untersucht wurde der Einfluss auf den gepoolten Effektschätzer, durch Ein- oder Ausschluss von Studien mit Patienten mit Risikofaktoren und Studien mit stark abweichendem Interventions- oder Bewertungsschema.



## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Ergebnisse der Studienauswahl**

#### **3.1.1 Ergebnisse der Suche nach relevanten Studien**

Die elektronische Suche wurde am 17. Januar 2017 durchgeführt und identifizierte 460 Ergebnisse. Eine am 13. Juni 2019 durchgeführte elektronische Nachrecherche identifizierte kein weiteres relevantes Ergebnis. Die manuelle Recherche der Literaturverzeichnisse eingeschlossener Publikationen lieferte weitere 57 Ergebnisse. Nach Entfernen der doppelten Suchergebnisse begann die Artikelauswahl aus den 358 verbliebenen Suchergebnissen.

Das Titel-Abstract-Screening und die Volltextauswahl erfolgten nach den in Absatz 2.4 (Seite 12), Tabelle 2-1 und Tabelle 2-2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien. Die abweichenden Ergebnisse der Reviewer konnten im Konsens entschieden werden. Bei unzureichenden Informationen in den Publikationen wurde versucht die Autoren zu kontaktieren, um weitere Details zu erfragen. Von 24 Anfragen waren acht Autoren zu Auskünften bereit.

Von den 358 Suchergebnissen wurden 247 nach Durchsicht der Zusammenfassung ausgeschlossen. Von den verbliebenen 111 Publikationen wurden nach Durchsicht des Volltextes weitere 81 Publikationen ausgeschlossen, wovon 46 keine RCT oder Quasi-RCT waren und weitere 17 keine adäquate Kontrollgruppe beinhalteten. Nach durchlaufen des Auswahlverfahrens wurden 30 Artikel mit über insgesamt 31 Studien eingeschlossen. Details zur Artikelauswahl sind im folgenden Flussdiagramm (Abbildung 3-1) abgebildet. Die ausgeschlossenen Artikel sind mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang D (Ausgeschlossene Publikationen, Seite 101) aufgeführt.

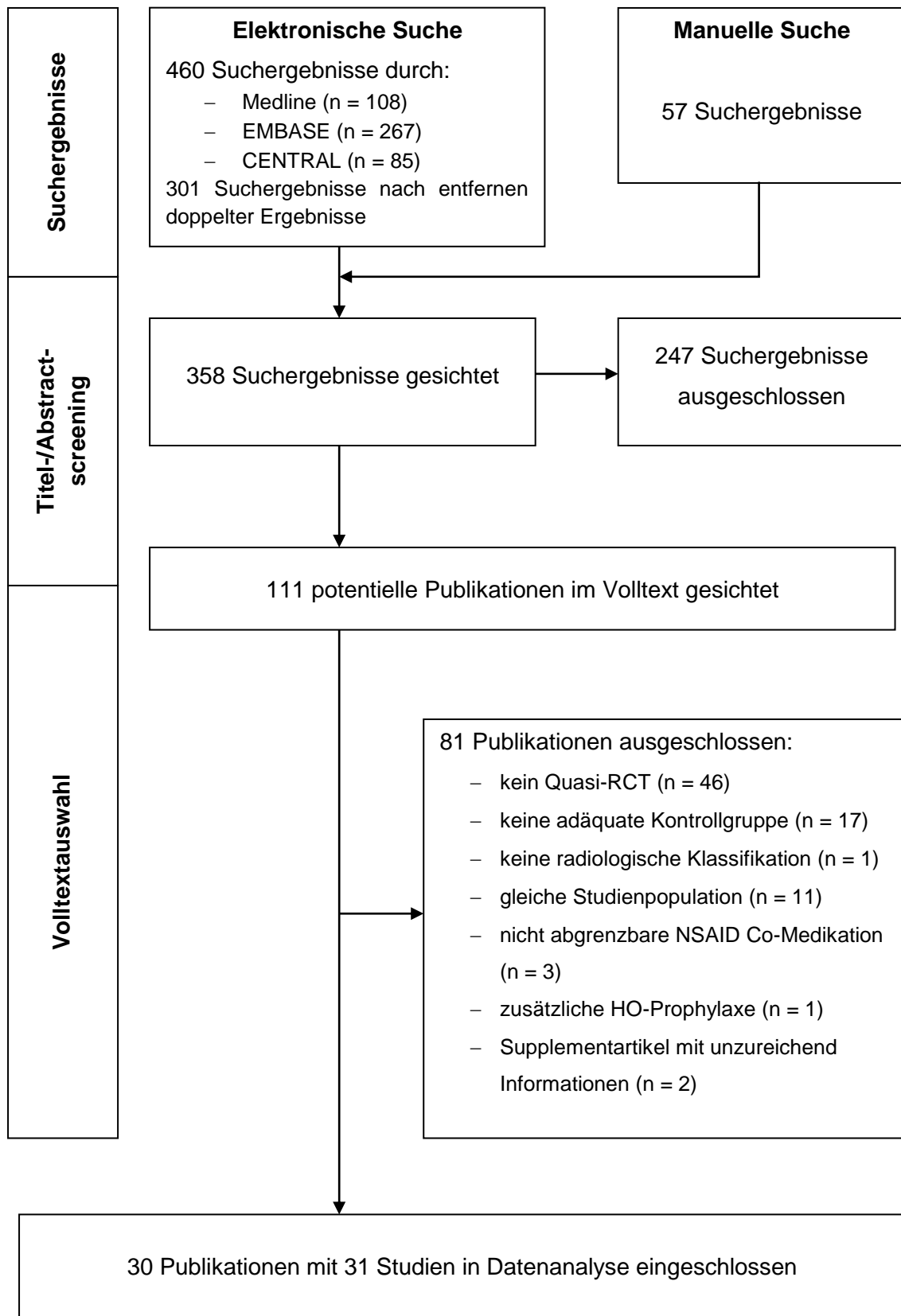


Abbildung 3-1: Flussdiagramm Artikelauswahl

### **3.1.2 Eingeschlossene Publikationen**

Die 30 Publikationen wurden zwischen 1988 [37] und 2016 [50] veröffentlicht und sind in Anhang B (Eingeschlossene Publikationen, Seite 64) gelistet.

25 Studien wurden in Europa durchgeführt [34, 37, 39, 50-71], je zwei in Nordamerika [72, 73] und Asien [74, 75] und eine in Australien [76]. Jeweils eine Studie wurde in Chinesisch [74], Türkisch [75] und Deutsch [62] veröffentlicht, alle anderen Publikationen wurden in englischer Sprache verfasst. Die Charakteristiken der einzelnen Studien sind in Anhang C (Kurzcharakteristik eingeschlossener Publikationen, Seite 67) aufgeführt.

Die eingeschlossenen Studien umfassten 27 RCT, drei Quasi-RCT und eine Studie, welche nur einen Teil des Patientenkollektivs randomisierte. Die Studien enthielten 24 direkte Vergleiche „Interventionsgruppe vs. inaktive Gruppe“, zwölf direkte Vergleiche „Interventionsgruppe vs. Interventionsgruppe“ und acht direkte Vergleiche „Interventionsgruppen mit identischem Wirkstoff, jedoch unterschiedlichen Dosierungsschemata“ im Hinblick auf schwere HO. Schwere UAW wurden in 23 Publikationen berichtet, diese beinhalteten 35 direkte Vergleiche. Die Anzahl der direkten Vergleiche nach Wirkstoff geordnet sind in Tabelle 3-1 gelistet.

Tabelle 3-1: Direkte Vergleiche nach Wirkstoff

<b>Interventionsgruppe vs. inaktive Gruppe</b>		<b>Anzahl Vergleiche schwere HO</b>	<b>Anzahl Vergleiche schwere UAW</b>
Indomethacin	inaktiv	7	3
Ibuprofen	inaktiv	4	4
Rofecoxib	inaktiv	3	0
Tenoxicam	inaktiv	3	4
Naproxen	inaktiv	2	2
Diclofenac	inaktiv	2	2
Flurbiprofen	inaktiv	1	1
Ketorolac	inaktiv	1	1
Oxyphenbutazone + Aspirin	inaktiv	1	0
<b>Interventionsgruppe vs. Interventionsgruppe</b>			
Indomethacin	Meloxicam	3	3
Indomethacin	Aspirin	3	2
Indomethacin	Rofecoxib	2	2
Indomethacin	Naproxen	1	1
Indomethacin	Acemethacin	1	1
Ibuprofen	Celecoxib	1	1
Diclofenac	Etoricoxib	1	1
<b>Interventionsgruppen mit identischem Wirkstoff</b>			
Indomethacin		3	3
Tenoxicam		2	2
Ibuprofen		1	1
Meloxicam		1	1
Rofecoxib		1	0

### 3.1.3 Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

Die Qualitätsbewertung wurde entsprechend der in Anhang I (Bewertungskriterien Qualitätsbewertungsinstrument, Seite 158) aufgeführten Kriterien durchgeführt. In Abbildung 3-2 ist die Verteilung des Biasrisikos über den gesamten Studienpool dargestellt. Der Anteil an unklarem und hohem Biasrisiko lag in fast allen untersuchten Bereichen zwischen 50 und 75 %. Details zur Bewertung der einzelnen Studien sind in der jeweiligen Kurzcharakteristik in Anhang C (Kurzcharakteristik eingeschlossener Publikationen, Seite 67) aufgeführt und in Abbildung 7-1 gegenübergestellt. Der primäre Endpunkt schwere UAW wurde nur in 23 Studien vollständig erfasst. Soweit möglich wurde die Qualitätsbewertung für schwere UAW auf Outcomeebene für alle 31 eingeschlossenen Studien durchgeführt und bei der Auswertung berücksichtigt.

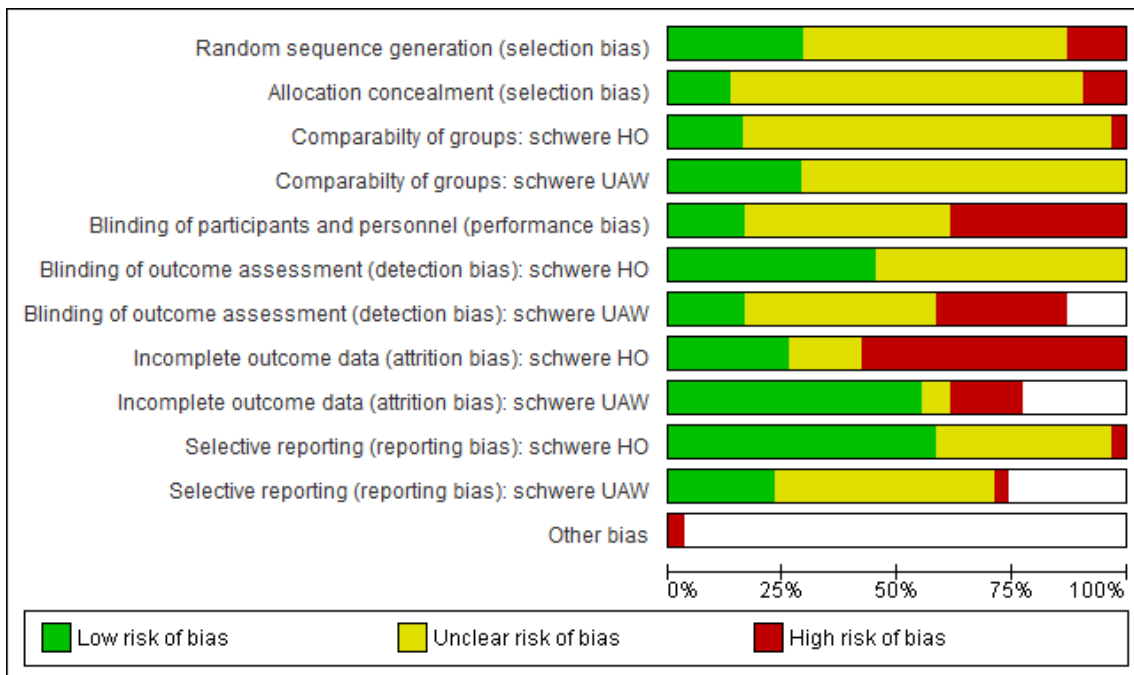


Abbildung 3-2: Verteilung Risk of bias aller eingeschlossenen Studien

### **Randomisierung (Studienebene)**

27 Studien wurden als randomisierte Studie bewertet. In neun dieser 27 Studien [50, 52, 53, 55, 60, 61, 70, 73, 76] war das Randomisierungsverfahren adäquat beschrieben (geringes Risiko). Drei Studien aus zwei Publikationen [37, 59] wurden als Quasi-RCT bewertet, hier erfolgte die Gruppenzuordnung anhand des Geburtsdatums oder einer Civil Registration Number, ähnlich der Sozialversicherungsnummer in Deutschland (hohes Risiko). In einer weiteren Studie [57] erfolgte nur eine Randomisierung der Patienten ohne potentielle Risikofaktoren für eine HO. Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine HO wurden direkt der Interventionsgruppe zugeordnet (hohes Risiko). In den 13 weiteren Studien wurde die Randomisierung nicht oder nur unzureichend beschrieben (unklares Risiko).

### **Aufrechterhaltung der verdeckten Zuordnung (Studienebene)**

Vier Studien [50-52, 76] beschrieben eine verdeckte und aufrechterhaltene Gruppenzuordnung (geringes Risiko). Bei den drei Quasi-RCT [37, 59] waren Rückschlüsse auf die Zuordnung einfach möglich (hohes Risiko). In den meisten Publikationen wurden keine Informationen zur Aufrechterhaltung der verdeckten Zuordnung berichtet (unklares Risiko).

### **Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (Outcomeebene)**

In 25 Studien wurden die potentiellen Risikofaktoren für HO unzureichend berichtet (unklares Risiko). Fünf Studien [34, 56, 60, 65, 72] beschrieben eine Gleichverteilung der Risikofaktoren (geringes Risiko). In einer bereits erwähnten Studie [57] erfolgte die Zuteilung der Patienten mit Risikofaktoren für HO zur Interventionsgruppe (hohes Risiko).

Bezüglich schwerer UAW erfolgte überwiegend eine unzureichende Beschreibung der relevanten Nebendiagnosen des Patientenkollektivs (unklares Risiko). Neun Studien [39, 50, 53, 56, 60, 62-64, 75] berichteten vom Ausschluss aller Patienten mit potentiellen Risikofaktoren für UAW (geringes Risiko).

### **Verblindung der Patienten und Behandelnden (Studienebene)**

14 Studien [39, 53, 56, 58, 62, 63, 65, 66, 68-73] berichteten nur unzureichend über die Verblindung der Behandelnden (unklares Risiko). In zwölf Studien [34, 37, 52, 54, 55, 57, 59-61, 67, 74] war keine Verblindung gegeben oder das Studiendesign erlaubte Rückschlüsse auf die Gruppenzugehörigkeit (hohes Risiko). Bei fünf Studien [50, 51, 64, 75, 76] wurde eine doppelte Verblindung als sichergestellt beschrieben (geringes Risiko).

### **Verblindung der Untersucher und Auswertenden (Outcomeebene)**

17 Studien [34, 39, 57-67, 69, 70, 72, 74] berichteten nicht oder nur unzureichend über die Verblindung der HO erfassenden Untersucher und Auswertenden (unklares Risiko). In 14 Studien [37, 50-56, 68, 71, 73, 75, 76] wurde eine ausreichende Verblindung der Untersucher und Auswertenden berichtet (geringes Risiko).

Bezüglich schwerer UAW wurde in 13 Studien [39, 53, 54, 56, 58, 62, 63, 65, 66, 68-70, 72] die Verblindung der Untersucher und Auswertenden unzureichend beschrieben (unklares Risiko). In neun Studien [34, 52, 55, 57, 59-61, 67, 74] wurde keine Verblindung durchgeführt oder das Studiendesign erlaubte Rückschlüsse auf die Gruppenzugehörigkeit (hohes Risiko). In fünf Studien [50, 51, 64, 73, 76] wurde eine adäquate Verblindung beschrieben (geringes Risiko).

### **Vollständigkeit der Daten (Outcomeebene)**

In acht Studien [34, 50, 52, 55, 72-75] waren alle Daten bezüglich HO verfügbar oder die fehlenden Daten standen in einem ausgeglichenen Verhältnis zwischen den verglichenen Gruppen und waren hinreichend berichtet (geringes Risiko). Fünf Studien [60, 67, 68, 70, 76] berichteten die Gründe des Fehlens nur unzureichend, zeigten jedoch ein ausgeglichenes Verhältnis der fehlenden Daten zwischen den verglichenen Gruppen (unklares Risiko). 18 Studien mussten mit einem hohen Risiko für systematische Fehler bewertet werden. Davon war bei 13 Studien [37, 39, 51, 54, 59, 61-63, 65, 66, 69, 71] nur eine PPA durchführbar. In weiteren fünf Studien [53, 56-58, 64] war das Verhältnis der fehlenden Daten unausgeglichen (hohes Risiko).

Bezüglich schwerer UAW waren in 17 Studien [34, 50-56, 58, 61, 62, 65, 66, 68, 72, 74, 76] alle Daten verfügbar oder die fehlenden Daten standen in einem ausgeglichenen Verhältnis zwischen den verglichenen Gruppen und waren hinreichend erklärt (geringes Risiko). Zwei Studien [59, 60] berichteten die Gründe des Fehlens nur unzureichend bei einem ausgeglichenen Verhältnis der fehlenden Daten (unklares

Risiko). Fünf Studien [39, 63, 64, 69, 70] mussten bei einem unausgeglichenes Verhältnis an fehlenden Daten mit einem hohen Risiko für systematische Fehler bewertet werden (hohes Risiko).

### **Selektive Berichterstattung (Outcomeebene)**

Für schwere HO berichteten 18 Studien [34, 37, 50-53, 56, 58, 60, 63, 64, 67, 69, 72, 74-76] die Ergebnisse wie zuvor definiert (geringes Risiko). Zwölf Studien [39, 54, 55, 57, 59, 61, 62, 65, 66, 68, 70, 71] berichteten die geplanten Analysen nicht vollständig, meist wurden geplante Zwischenuntersuchungen nicht berichtet (unklares Risiko). In einer Studie [73] war der Endpunkt HO nicht im Studienprotokoll geplant und wurde erst im Verlauf hinzugefügt (hohes Risiko).

Bezüglich schwerer UAW berichteten sieben Studien [52, 56, 58, 60, 62, 70, 76] die Ergebnisse wie zuvor definiert (geringes Risiko). In 15 Studien [34, 39, 51, 53-55, 59, 61, 63-66, 68, 69, 72] war eine Datenerhebung für das Outcome UAW nicht vorgesehen. Die aufgetretenen UAW, meist schwere UAW, wurden jedoch berichtet (unklares Risiko). Eine Studie [50] berichtete nur UAW, welche der Autor in direktem Zusammenhang mit der Studienmedikation ansah (hohes Risiko).

### **Andere systematische Fehler (Studienebene)**

In einer Studie [56] bestand eine Abweichung zwischen den im Text angegebenen und den tabellarisch dargestellten Daten. Ein Kontakt mit dem Autor kam nicht zustande. Es wurden in dieser Arbeit die tabellarisch dargestellten Daten verwendet (hohes Risiko).



## 3.2 Ergebnisse für primäre Endpunkte

Aus den in Tabelle 3-1 gelisteten Vergleichen wurden für die beiden primären Endpunkte Netzwerke (Abbildung 3-3) erstellt und analysiert.

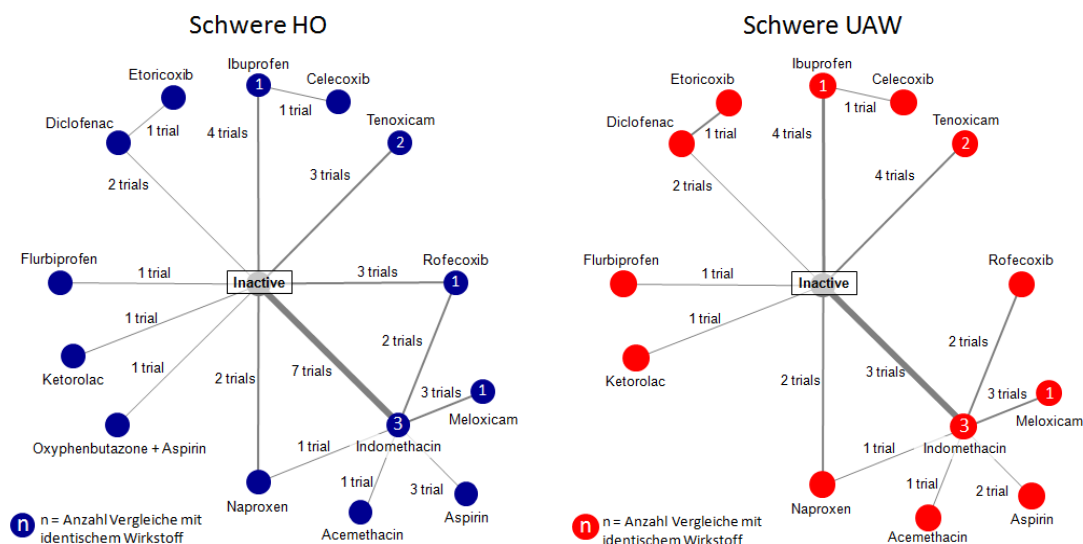


Abbildung 3-3: Netzwerke eingeschlossener Vergleiche für schwere HO und schwere UAW nach Wirkstoff

### 3.2.1 Charakteristik des Netzwerks eingeschlossener Vergleiche

Für den primären Endpunkt schwere HO, ließ sich aus den 31 eingeschlossenen Studien ein Netzwerk (Abbildung 3-3) mit 44 Vergleichen erstellen. Dieses enthält insgesamt 5128 eingeschlossene Patienten, wovon für 4684 Patienten (91,3 %) Daten verfügbar waren. Das Netzwerk basiert auf 15 Knotenpunkten, welche dem Wirkstoff der Intervention entsprechen. Die Verbindungen der Knotenpunkte stellen die eingeschlossenen Vergleiche dar. Am häufigsten erfolgten Vergleiche gegen inaktive Substanzen (24 Vergleiche), Indomethacin (20), Rofecoxib und Ibuprofen (je 6) sowie Tenoxicam (5). Am häufigsten wurde Indomethacin mit inaktiven Substanzen (7) verglichen. Innerhalb des Netzwerks ließen sich 3 geschlossene Kreise bilden: Inaktiv - Indomethacin - Naproxen, Inaktiv - Indomethacin - Rofecoxib, und Inaktiv - Rofecoxib - Indomethacin - Naproxen. Für Celecoxib, Etoricoxib, Acemethacin, Aspirin und Meloxicam bestanden keine direkten Vergleiche mit inaktiven Substanzen, hier stellten Diclofenac, Indomethacin, oder Ibuprofen die direkten Vergleichssubstanzen dar.

Daten für den primären Endpunkt der schweren UAW waren in nur 23 der 31 eingeschlossenen Studien verfügbar. Aus den 23 Studien ließ sich ein Netzwerk (Abbildung 3-3) von 35 Vergleichen erstellen. Dies entspricht insgesamt 4370 eingeschlossenen Patienten, wovon für 4279 Patienten (97,9 %) Daten verfügbar waren. Das Netzwerk basiert auf 14 Knotenpunkten bzw. Wirkstoffen. Am häufigsten erfolgten Vergleiche gegen inaktive Substanzen (17 Vergleiche), Indomethacin (15), Tenoxicam und Ibuprofen (je 6). Die meisten direkten Vergleiche erfolgten zwischen Tenoxicam und inaktiven Substanzen sowie zwischen Ibuprofen und inaktiven Substanzen (je 4). Innerhalb des gesamten Netzwerks ließ sich basierend auf den drei Knotenpunkten Inaktiv - Indomethacin - Naproxen ein geschlossener Kreis bilden. Für Celecoxib, Etoricoxib, Acemethacin, Aspirin, Meloxicam und Rofecoxib bestanden keine direkten Vergleiche mit inaktiven Substanzen, hier stellten Indomethacin, Diclofenac und Ibuprofen die direkte Vergleichssubstanz dar.

### **Konzeptionelle Heterogenität**

Bezüglich der primären Endpunkte, der schweren HO und den schweren UAW, wurden zwischen allen direkten Vergleichen eine deutliche bis stark ausgeprägte klinische und methodische Heterogenität festgestellt (Tabelle 7-4, Tabelle 7-5 und Tabelle 7-6).

Klinische Heterogenität, welche aus Unterschieden zwischen den Studienteilnehmern, Interventionen und Endpunkten der eingeschlossenen Studien resultiert, lag in jedem dieser drei Bereiche vor. Die Interventionen variierten insbesondere durch die Interventionsdauer, welche zwischen einer präoperativen Einmalgabe [73] bis zur sechswöchigen postoperativen Einnahme der Tageshöchstdosis [63, 68] lag. Zur Endpunkterhebung waren Beobachtungszeiträume von 3 [52, 64] bis 24 Monate [66, 72] vorgesehen und der primäre Endpunkt schwere HO wurde durch fünf verschiedene Klassifikationssysteme beschrieben. Das Patientenkollektiv erschien zunächst durch häufiges Ausschließen von Patienten mit potentiellen Risikofaktoren nur gering heterogen, dies war beim Betrachten der einzelnen Studien nicht mehr der Fall. Durch unspezifische und unterschiedliche Ein-/Ausschlusskriterien für Patienten mit potentiellen Risikofaktoren für HO und bei kardialen, renalen und gastrointestinalen Vorerkrankungen lag eine deutliche Heterogenität vor.

Methodische Heterogenität, welche aus Unterschieden im Studiendesign und der Studienqualität zwischen den eingeschlossenen Studien resultiert, lag ebenfalls ausgeprägt vor und ist in Abschnitt 3.1.3 „Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien“ aufgeführt.

Durch Gegenüberstellung der Wirkstoffgruppen zeigte sich ebenfalls eine stark ausgeprägte Inkohärenz innerhalb des Netzwerks (Tabelle 7-3). Die detaillierten Analysen, welche die Heterogenität und Inkohärenz belegen, sind in Anhang G (Analysen zu Heterogenität und Inkohärenz, Seite 117) aufgeführt.

### **Statistische Heterogenität**

Statistische Heterogenität wurde nur für die Vergleiche von Diclofenac mit inaktiven Substanzen festgestellt, mit  $I^2$  Werten von 78 % für die Analyse der schweren HO und 75 % für die Analyse der schweren UAW (Abbildung 7-31). Zwischen den Studien (Reis 1992 [66], Wahlström 1991 [68]) innerhalb dieser Gruppe bestand eine stark ausgeprägte konzeptionelle Heterogenität, worauf die statistische Heterogenität zurückgeführt werden konnte. Die beiden Studien unterschieden sich klinisch grundlegend bei der Endpunkterhebung und dem Patientenkollektiv. Zusätzlich bestand zwischen den Studien von Reis und Wahlström eine ausgeprägte methodische Heterogenität durch unterschiedliche Analysemethoden (ITT vs. PPA) sowie einem unklaren Biasrisiko.

Weiter lag für die Vergleiche von Ibuprofen mit inaktiven Substanzen für die Analyse der schweren UAW eine geringfügige statistische Heterogenität mit entsprechendem  $I^2$  Wert von 34 % vor (Abbildung 7-20).

Aufgrund der stark ausgeprägten konzeptionellen Heterogenität, der Inkohärenz innerhalb des Netzwerks sowie der geringen Anzahl direkter Vergleiche zwischen der Mehrzahl der Wirkstoffe, mit zum Teil geringer Teilnehmerzahl, wurde eine quantitative Metaanalyse des Netzwerks zur Erstellung indirekter Vergleiche als nicht sinnvoll und potentiell fehlerhaft eingestuft. Es werden daher im Folgenden ausschließlich die direkten Vergleiche analysiert.

### **3.2.2 Publikations-Bias**

Die Funnel-Plots der direkten Vergleiche aller NSAID mit inaktiven Substanzen waren asymmetrisch für die schwere HO (Abbildung 7-2) und geringfügig asymmetrisch für die schweren UAW (Abbildung 7-4). Ein Funnel-Plot der sieben Vergleiche von Indomethacin mit inaktiven Substanzen für die schwere HO war ebenfalls asymmetrisch (Abbildung 7-3).

### 3.2.3 Analyse nach Wirkstoff

Anhand des erstellten Netzwerks (Abbildung 3-3) wurden die direkten Vergleiche analysiert. In der gepoolten Analyse aller direkten Vergleiche von NSAID mit inaktiven Substanzen betrug das relative Risiko für schwere HO 0,09 [0,06; 0,13] (95% CI Random-Effect) zugunsten einer NSAID Einnahme. Hieraus resultierte eine Number-needed-to-treat von 5. Das relative Risiko für schwere UAW betrug 1,17 [0,95; 1,44] zum Nachteil einer Intervention. Dies ergab eine Number-needed-to-harm von 44.

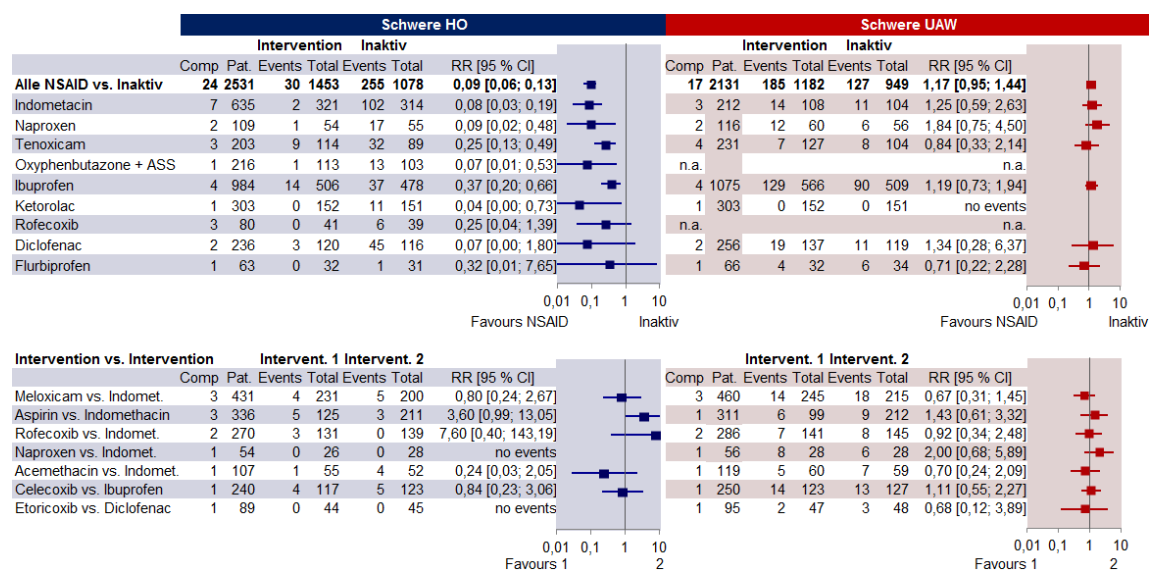


Abbildung 3-4: Übersicht schwere HO und schwere UAW nach Wirksubstanzen

Im Vergleich spezifischer NSAID mit inaktiven Substanzen (Abbildung 3-4 und Abbildung 7-5) zeigten sechs Wirkstoffe eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos für schwere HO. Dies waren Indomethacin (0,08 [0,03; 0,19]), Naproxen (0,09 [0,02; 0,48]), Tenoxicam (0,25 [0,13; 0,49]), Ibuprofen (0,37 [0,20; 0,66]), Ketorolac (0,04 [0,00; 0,73]) und die Kombination Oxyphenbutazone mit ASS (0,07 [0,01; 0,53]). Für die Wirkstoffe Diclofenac (0,07 [0,00; 1,80]), Rofecoxib (0,25 [0,04; 1,39]) und Flurbiprofen (0,32 [0,01; 7,65]) zeigten die verfügbaren Studien statistisch keine signifikante Reduktion der schweren HO im Vergleich zu inaktiven Substanzen. In den direkten Vergleichen spezifischer NSAID (Anhang H.b) Interventionsgruppe vs. Interventionsgruppe, Seite 149) bestanden keine Unterschiede für das Risiko der schweren HO.

Die Effektschätzer für Behandlungsregime mit Indomethacin als Vergleichssubstanz gegenüber den Wirkstoffen Acemethacin (0,24 [0,03; 2,05]), ASS (3,60 [0,99; 13,05]), Meloxicam (0,80 [0,24; 2,67]) und Rofecoxib (7,60 [0,40; 143,19]) zeigten keine signifikanten Unterschiede. Im einzigen Vergleich von Naproxen mit Indomethacin trat bei beiden Interventionen keine schwere HO ein und ein relatives Risiko konnte daher nicht ermittelt werden. Auch in dem Vergleich von Etoricoxib mit Diclofenac wurde in beiden Gruppen keine schwere HO beobachtet. Zwischen den Wirkstoffen Celecoxib und Ibuprofen (0,84 [0,23; 3,06]) bestanden in einer Studie ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Von den sechs Wirkstoffen die eine Reduktion des relativen Risikos für schwere HO zeigten, wiesen vier Wirkstoffe keinen Unterschied für das Auftreten schwerer UAW im Vergleich mit inaktiven Substanzen auf (Abbildung 3-4 und Abbildung 7-6). Dies waren Tenoxicam (0,84 [0,33; 2,14]), Ibuprofen (1,19 [0,73; 1,94]), Indomethacin (1,25 [0,59; 2,63]) und Naproxen (1,84 [0,75; 4,50]). Der Effektschätzer für den Wirkstoff Ketorolac konnte nicht berechnet werden, da innerhalb der Studie keine schwere UAW beobachtet wurden. Für die Wirkstoffkombination Oxyphenbutazone mit ASS lagen keine Daten für den Endpunkt schwere UAW vor. Auch in den verfügbaren direkten Vergleichen spezifischer NSAID (Abbildung 3-4 und Anhang H.b) Interventionsgruppe vs. Interventionsgruppe, Seite 149) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt der schweren UAW festgestellt werden. Die Effektschätzer der Behandlungsregime mit Indomethacin als Vergleichssubstanz gegenüber den Wirkstoffen Naproxen (2,00 [0,68; 5,89]), Acemethacin (0,70 [0,24; 2,09]), ASS (1,43 [0,61; 3,32]), Meloxicam (0,67 [0,31; 1,45]) und Rofecoxib (0,92 [0,34; 2,48]) zeigten keine relevanten Unterschiede. Auch zwischen den Vergleichen von Celecoxib mit Ibuprofen (1,11 [0,55; 2,27]) und Etoricoxib mit Diclofenac (0,68 [0,12; 3,89]) zeigten sich bezüglich des Endpunkts schwere UAW keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### 3.2.4 Analyse nach Interventionsdauer

Die gepoolten Effektschätzer der direkten Vergleiche einer Intervention gegenüber inaktiven Substanzen (Abbildung 7-11) zeigten zwischen den unterschiedlichen Interventionsdauern keine signifikanten Unterschiede. Studien mit langer Interventionsdauer (> 14 Tage, RR 0,11 [0,06; 0,21]) zeigten einen größeren Effekt in der Prävention vor schwerer HO als Studien mit kurzer (< 7 Tage, RR 0,22 [0,10; 0,45]) oder mittlerer (7..14 Tage, RR 0,30 [0,18; 0,51]) Interventionsdauer.

Eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos für schwere HO wurde bei fünf Subgruppen (Abbildung 7-9) festgestellt. Dies waren nach Wirkstoff eine mittlere (0,17 [0,05; 0,61]) und lange Interventionsdauer (0,03 [0,01; 0,12]) mit Indomethacin, eine mittlere Interventionsdauer (0,40 [0,22; 0,72]) mit Ibuprofen, eine lange Interventionsdauer (0,09 [0,02; 0,48]) mit Naproxen und eine kurze Interventionsdauer (0,23 [0,10; 0,51]) mit Tenoxicam. Weiter zeigten die Einzelstudien mit einer kurzen Interventionsdauer mit Ketorolac oder einer mittleren Interventionsdauer der Wirkstoffkombination Oxyphenbutazone mit ASS einen signifikanten Effekt. Keine Daten lagen für eine kurze Interventionsdauer mit Indomethacin, Ibuprofen und Naproxen vor. Die weiteren Subgruppen zeigten keine signifikante Reduktion des Risikos vor schwerer HO. Die in den Review eingeschlossenen Studien, welche primär die Fragestellung der Interventionsdauer bei sonst identischer Intervention untersuchten, konnten keine Unterschiede für schwere HO aufzeigen (Abbildung 7-44, Abbildung 7-46 und Abbildung 7-48).

Auch bezüglich des Endpunkts schwere UAW zeigten sich zwischen den Gruppen mit langer (> 14 Tage, RR 1,17 [0,79; 1,75]), mittlerer (7..14 Tage, RR 1,38 [0,80; 2,39]) und kurzer Interventionsdauer (< 7 Tage, RR 0,67 [0,22; 2,00]) keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abbildung 7-12). Ebenso wiesen sowohl die Subgruppen (Abbildung 7-10) als auch die Studien (Abbildung 7-44 und Abbildung 7-46), welche primär die Fragestellung nach der Interventionsdauer untersuchten, für den Endpunkt schwere UAW keine Unterschiede auf.

### 3.2.5 Analyse nach Tagesdosis

Zunächst wurden drei Dosisbereiche (gering, mittel und hoch) anhand der in der Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs angegebenen Spanne, zwischen empfohlener mindest- und maximaler Tagesdosis, definiert. Zwischen den in Tertiale unterteilten Dosisbereichen konnten die gepoolten Effektschätzer für geringe (0,19 [0,09; 0,41]), mittlere (0,08 [0,03; 0,23]) und hohe Tagesdosis (0,17 [0,09; 0,32]) keine Unterschiede für den Endpunkt schwere HO aufzeigen (Abbildung 7-13).

Die Subgruppenanalyse nach Wirkstoff (Abbildung 7-9) zeigte für eine geringe (0,08 [0,02; 0,36]) und mittlere Tagesdosis (0,05 [0,01; 0,23]) Indomethacin einen signifikanten Effekt. Daten zu einer Intervention mit hoher Tagesdosis Indomethacin lagen nicht vor. Für Ibuprofen waren nur Studien mit geringer Tagesdosis (0,37 [0,20; 0,66]) verfügbar und bei Naproxen lagen nur Studien mit mittlerer Tagesdosis (0,09 [0,02; 0,48]) vor, beide Subgruppen zeigten einen protektiven Effekt vor schwerer HO. Bei Tenoxicam zeigte nur die Gruppe mit hoher Tagesdosis (0,22 [0,10; 0,48]) einen signifikanten Effekt und für den mittleren Dosisbereich lagen keine Daten vor. Bei beiden als wirksam eingestuft Einzelstudien für Ketorolac und der Wirkstoffkombination Oxyphenbutazone mit ASS wurden jeweils hohe Tagesdosen verabreicht. Studien, welche primär den Einfluss der Tagesdosis untersuchten, konnten keine Unterschiede bei schwerer HO aufzeigen (Abbildung 7-45 und Abbildung 7-47).

Für den Endpunkt schwere UAW wurden die gleichen Dosisintervalle wie für den Endpunkt schwere HO analysiert. Sowohl zwischen den angewendeten Dosisbereichen als auch bei den Studien, welche primär den Einfluss der Tagesdosis untersuchten, konnten keine Unterschiede bezüglich des Endpunkts schwere UAW festgestellt werden (Abbildung 7-14, Abbildung 7-45 und Abbildung 7-47).

### **3.2.6 Analyse nach Kumulativdosis**

Aufgrund der Heterogenität der Therapieregime wurde nur die Subgruppenanalyse getrennt nach Wirkstoffen durchgeführt. Die Unterteilung erfolgte nach zuvor berechneten Tertialen anhand der Kumulativdosen des jeweiligen Wirkstoffs. Stellte sich der berechnete Dosisbereich als zu breit dar, erfolgte die Zuweisung zu einem Tertial in Abhängigkeit der Tagesdosis und Interventionsdauer. Innerhalb der jeweiligen Subgruppen konnten zwischen den Dosisbereichen keine statistisch signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden (Abbildung 7-9 und Abbildung 7-10). Eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für schwere HO wurde für jeden Dosisbereich bei Indomethacin, einem mittleren Dosisbereich bei Ibuprofen (15..21,6 mg, RR 0,43 [0,22; 0,82]) und einem geringen Dosisbereich bei Tenoxicam (< 400 mg, RR 0,23 [0,10; 0,51]) festgestellt (Abbildung 7-21 und Abbildung 7-28).

Für die Analyse des primären Endpunkts schwere UAW wurden die gleichen Dosisbereiche angewendet, dabei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Abbildung 7-10).

## **3.3 Ergebnisse für sekundäre Endpunkte**

### **3.3.1 Heterotope Ossifikation jeglicher Ausprägung**

#### **Charakteristik des Netzwerks eingeschlossener Vergleiche**

Der Aufbau des Netzwerks HO (HO jeglicher radiologischer Ausprägung) war identisch mit dem Netzwerk des primären Endpunkts schwere HO. Unterschiede bestanden lediglich bei der statistischen Heterogenität (Abbildung 7-7).

Stark ausgeprägte statistische Heterogenität mit  $I^2$  Werten größer 70 % wurde für die Vergleiche der Wirkstoffe Diclofenac, Tenoxicam, Indomethacin und Ibuprofen mit inaktiven Substanzen festgestellt. Eine mäßig ausgeprägte statistische Heterogenität mit einem  $I^2$  Wert von 44 % bestand bei den Vergleichen von Rofecoxib mit inaktiven Substanzen und mit einem  $I^2$  Wert von 64 % bei den Vergleichen des Wirkstoffs Indomethacin gegenüber Meloxicam (Abbildung 7-36). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten, dass die statistische Heterogenität größtenteils auf der konzeptionellen Heterogenität und der geringen Anzahl an Vergleichen basierte.



### **Analyse nach Wirkstoff**

Das relative Risiko für HO betrug in der gepoolten Analyse aller 24 direkten Vergleiche von NSAID mit inaktiven Substanzen 0,47 [0,37; 0,59] zugunsten einer NSAID Einnahme (Abbildung 7-7).

Im Vergleich spezifischer NSAID mit inaktiven Substanzen zeigten sechs Wirkstoffe eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos für HO jeglicher Ausprägung. Dies war unter anderem auch Flurbiprofen (0,21 [0,07; 0,65]). Die fünf weiteren Wirkstoffe zeigten sich bereits bei dem Endpunkt schwere HO als effektiv. Dies waren Indomethacin (0,42 [0,27; 0,65]), Ibuprofen (0,65 [0,43; 0,98]), Naproxen (0,35 [0,21; 0,58]), Ketorolac (0,52 [0,40; 0,68]) und die Kombination Oxyphenbutazone mit ASS (0,21 [0,09; 0,45]). Die Effektschätzer für Behandlungsregime mit Rofecoxib (0,60 [0,26; 1,42]), Tenoxicam (0,77 [0,49; 1,20]) und Diclofenac (0,10 [0,01; 1,25]) zeigten keine signifikanten Unterschiede.

In den direkten Vergleichen spezifischer NSAID zeigte sich ein Vorteil für Indomethacin gegenüber Meloxicam (2,09 [1,16; 3,76]) und ASS (2,58 [1,76; 3,78]) (Abbildung 7-36 und Abbildung 7-37). Weiter bestand zugunsten Celecoxib gegenüber Ibuprofen (0,69 [0,53; 0,90]) ein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 7-42).

Subgruppenanalysen zu Interventionsdauer, Tages- und Kumulativdosis wurden für die Vergleiche mit inaktiven Substanzen nicht durchgeführt.

Die eingeschlossenen Vergleiche, welche primär unterschiedliche Therapieregime mit gleichem Wirkstoff untersuchten, zeigten nur gepoolt für den Wirkstoff Indomethacin einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil einer längeren Interventionsdauer (> 7 Tage, RR 1,19 [1,00; 1,42]) (Anhang H.c) Interventionsgruppen mit identischem Wirkstoff, Seite 155).

### **3.3.2 Schmerz und Hüftgelenksfunktion**

In 13 der eingeschlossenen Publikationen berichteten die Autoren PRO (Patient reported outcome). Sowohl die Methoden zur Erhebung des PRO, als auch die Darstellung der Ergebnisse waren stark heterogen.

#### **Schmerz**

Eine Erhebung der Schmerzintensität während des Beobachtungszeitraums wurde in vier Studien [56, 68, 72, 76] berichtet. Eine quantitative Analyse war nur für zwei Studien [56, 76], welche insgesamt vier Vergleiche enthielten, möglich. Diese konnten

nach einem sechs- bzw. achtmonatigen Beobachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen Indomethacin (MD -1,10 [-3,90; 1,70]), Ibuprofen (MD 0,20 [-0,05; 0,45]) oder Naproxen (MD -0,80 [-3,28; 1,68]) gegenüber inaktiven Substanzen aufzeigen (Abbildung 7-19, Abbildung 7-24, Abbildung 7-30). Ein Vergleich zwischen Naproxen und Indomethacin (MD 0,30 [-2,09; 2,69]) zeigte ebenfalls keinen Vorteil für eine der Substanzen (Abbildung 7-40).

### **Hüftgelenksfunktion**

Die Hüftgelenksfunktion wurde in 13 Publikationen berichtet. Die Qualität und das Format der publizierten Daten war für eine quantitative Analyse unzureichend. Meist wurde als Maß für die Funktion des Hüftgelenks dessen Bewegungsumfang (ROM - Range of motion) berichtet. Zur Erhebung des ROM wurden der „Harris-Hip-Score“, der „Western Ontario and McMaster Universities arthritis index (WOMAC)“, der „Index of Severity for Osteoarthritis of the Hip by Lequesne“ oder durch die Autoren selbstdefinierte Scores angewendet. Lediglich für zwei Studien [68, 76] konnte eine quantitative Analyse durchgeführt werden, beide zeigten keine Unterschiede. Hierzu wurde zum einen für den Vergleich von Diclofenac mit inaktiver Substanz der Harris-Hip-Score (MD 2,00 [-2,31; 6,31]) (Abbildung 7-32) und zum anderen für den Vergleich von Ibuprofen mit inaktiver Substanz der WOMAC-Function-Index (MD 0,10 [-0,16; 0,36]) (Abbildung 7-23) und die Flexion des Hüftgelenks (MD -1,50 [-4,01; 1,01]) (Abbildung 7-22) analysiert.

### **Weitere PRO**

Das allgemeine Wohlbefinden der Patienten wurde von Fransen [56] anhand des SF-36 Fragebogens und von Burssens [63] mittels eines eigenen Scores erfasst. Beide Autoren gaben an, dass keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden konnten.

### **3.3.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen jeglicher Art**

Von den 23 Studien, welche schwere UAW berichteten, erfassten acht Studien UAW jeglicher Art. Zusätzlich zu schweren UAW wurden überwiegend milde dyspeptische Beschwerden und unspezifische Symptome wie Schwindel, Kopfschmerzen oder Fieber berichtet. Um eine Verzerrung des Effekts durch den höheren Anteil an Studien, welche ausschließlich schwere UAW berichteten zu vermeiden, wurden für den Endpunkt UAW jeglicher Art nur die Studien berücksichtigt, welche sowohl schwere UAW als auch UAW jeglicher Art erfassten. Diese acht Studien enthielten vier direkte Vergleiche spezifischer NSAID gegenüber inaktiven Substanzen, weitere vier direkte Vergleiche zwischen verschiedenen spezifischen NSAID und wiederum vier direkte Vergleiche zwischen spezifischer NSAID mit identischem Wirkstoff, jedoch unterschiedlichen Dosierungsschemata. Ein Netzwerk wurde nicht erstellt.

#### **Analyse nach Wirkstoff**

Für den Vergleich von Indomethacin mit inaktiver Substanz bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil einer Intervention mit Indomethacin (2,16 [1,04; 4,49]) (Abbildung 7-17). Auch für die Vergleiche von ASS gegenüber Indomethacin zeigte sich gepoolt ein höheres Risiko für UAW bei einer Intervention mit Indomethacin (0,46 [0,24; 0,87]) (Abbildung 7-37). Die weiteren Vergleiche von Ketorolac und Tenoxicam mit inaktiver Substanz sowie bei Rofecoxib und Acemethacin gegenüber Indomethacin zeigten statistisch keine Unterschiede (Abbildung 7-27, Abbildung 7-34, Abbildung 7-38 und Abbildung 7-41).

#### **Analyse nach Interventionsdauer**

Drei Studien, welche primär den Einfluss der Interventionsdauer für Indomethacin untersuchten, zeigten gepoolt keinen Unterschied für den Endpunkt UAW jeglicher Art (1,14 [0,60; 2,19]) (Abbildung 7-44).

#### **Analyse nach Tagesdosis**

Eine Studie untersuchte primär den Einfluss der Tagesdosis für Tenoxicam. Es bestanden keine Unterschiede (0,93 [0,34; 2,56]) (Abbildung 7-45).

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurden die Effektivität und Sicherheit verschiedener NSAID zur Prophylaxe der schweren HO nach primärem Hüftgelenkersatz untersucht. Primäres Ziel war es, bestehende Informationslücken bei der Auswahl des Wirkstoffs, der Interventionsdauer und der Dosierung unter Berücksichtigung schwerer UAW zu schließen. Hierzu war eine systematische Übersichtsarbeit mit Netzwerk-Metaanalyse geplant. Die Netzwerk-Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da diese nach Erstellen der Netzwerke aufgrund einer stark ausgeprägten Heterogenität und Inkohärenz sowie der Datenlage, als nicht sinnvoll und potentiell fehlerhaft eingestuft wurde. Stattdessen erfolgten ausschließlich Analysen der direkten Vergleiche, aufgrund derer die in Absatz 1.3 adressierten Fragestellungen wie folgt beantwortet werden können:

1. Als effektive Wirkstoffe zur Prophylaxe der schweren HO können Indomethacin, Naproxen, Tenoxicam, Ibuprofen, Ketorolac, Meloxicam, Acemethacin, Celecoxib und die Wirkstoffkombination Oxyphenbutazone mit ASS angesehen werden. Bezüglich des Risikos für schwere UAW bestanden zwischen diesen Wirkstoffen statistisch keine Unterschiede.
2. Bereits eine kurze Interventionsdauer von weniger als 7 Tage zeigte sich genauso wirksam zur Prophylaxe der schweren HO wie eine mittlere oder lange Interventionsdauer, ohne dass für das Risiko der schweren UAW ein Unterschied bestand.
3. Eine niedrige Tagesdosis zeigte sich genauso wirksam zur Prophylaxe der schweren HO wie eine mittlere oder hohe Tagesdosis, ohne dass für das Risiko der schweren UAW ein Unterschied bestand.
4. Eine niedrige Kumulativdosis zeigte sich genauso wirksam zur Prophylaxe der schweren HO wie eine mittlere oder hohe Kumulativdosis, ohne dass für das Risiko der schweren UAW ein Unterschied bestand.

Weiter wurden als sekundäre Ziele der Einfluss der HO-Prophylaxe auf HO jeglicher Ausprägung, UAW jeglicher Art und PRO untersucht. Hier zeigten sich die Wirkstoffe Flurbiprofen, Indomethacin, Ibuprofen, Naproxen, Ketorolac, Celecoxib und die Kombination Oxyphenbutazone mit ASS als effektive Prophylaxe vor HO jeglicher Ausprägung. Dabei wies Celecoxib gegenüber Ibuprofen einen größeren

prophylaktischen Effekt auf. Weiter zeigte sich eine kurze Interventionsdauer (< 7 Tage) mit Indomethacin weniger wirksam als eine mittlere oder lange Interventionsdauer mit Indomethacin zur Prophylaxe der HO jeglicher Ausprägung. Allerdings besteht bei Indomethacin ein höheres Risiko für UAW jeglicher Art.

Für die PRO Schmerz und Hüftgelenksfunktion konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

#### **4.1 Vollständigkeit und Anwendbarkeit der Ergebnisse**

Bereits im Prozess der Artikelauswahl mussten zwei Studien wegen zu geringem Informationsgehalt ausgeschlossen werden. Bei den eingeschlossenen Studien konnten die meisten Informationslücken zu primären Endpunkten durch kontaktieren der Autoren geschlossen werden. Trotzdem bestanden Informationsdefizite, insbesondere zu den Studienteilnehmern in Bezug auf potentielle Risikofaktoren, welche HO oder UAW begünstigen. Es wurden häufig keine Angaben zum Allgemein- und Gesundheitszustand der Patienten gemacht oder nur berichtet, dass generell Patienten mit Risiken ausgeschlossen wurden. Hinsichtlich einer Subgruppenanalyse der Patienten mit Risikofaktoren, welche HO begünstigen, wären diese Informationen von Interesse gewesen. Diese Informationslücke zu schließen wäre zu umfangreich gewesen, auch waren einige Autoren nicht mehr kontaktierbar oder nicht zu Auskünften bereit.

Durch die fehlenden Informationen zum Patientenkollektiv und wegen des langen Zeitraums von 1988 bis 2016, über den sich die eingeschlossenen Studien erstrecken, können die Ergebnisse nicht als allgemein anwendbar angesehen werden. Innerhalb dieser Zeitspanne haben sich zahlreiche Einflussfaktoren verändert, insbesondere durch die Etablierung von Fast-Track-Konzepten, welche auf einer minimalinvasiven Operationstechnik und frühzeitiger Mobilisation basieren, können die Ergebnisse nicht allgemein angewendet werden. Auch das Patientenkollektiv hat sich über die Jahre verändert. Durch moderne Anästhesieverfahren ist es möglich auch stark kardiopulmonal eingeschränkte Patienten sicher zu versorgen und deren Alltagsmobilität durch die Endoprothese zu verbessern. Gerade dieses Patientenkollektiv profitiert von einer effektiven Prophylaxe vor schwerer HO, hat aber gleichzeitig ein hohes Risiko schwere UAW zu entwickeln. Studien zu diesem Patientenkollektiv liegen nicht vor.

## 4.2 Qualität der Evidenz

Die Evidenz basierte auf 31 in diesen systematischen Review eingeschlossene Studien mit einem Ergebnis für 4684 Patienten für den Endpunkt schwere HO. Eine systematische Bewertung der Evidenz, z.B. mittels GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [77], erfolgte nicht. Über den bereits erwähnten Zeitraum der Publikationen von 1988 bis 2016 veränderten sich die Fragestellungen der Studien sowie die Studienqualität, woraus eine stark ausgeprägte methodische Heterogenität resultierte. Während in den älteren Studien primär noch die Fragestellung nach der grundsätzlichen Wirksamkeit von spezifischen NSAID zur Prophylaxe vor HO stand und deshalb direkte Vergleiche einer Intervention gegenüber inaktiven Substanzen (24 Vergleiche) durchgeführt wurden, veränderte sich die Fragestellung hin zur Identifikation eines überlegenen Wirkstoffs, in Form direkter Vergleiche zwischen zwei Wirkstoffen (12 Vergleiche) sowie später zu der Frage nach einem optimalen Therapieschema durch Vergleiche unterschiedlicher Dosierungsschemata eines Wirkstoffs (8 Vergleiche). Die Entscheidung, welcher Wirkstoff und welches Dosierungsschema angewendet wurde, entschieden die Autoren dabei jeweils selbst, mit Verweis auf unterschiedliche Publikationen oder klinikeigene Standards. Ebenfalls veränderte sich über die Zeit die Studienqualität. Ältere Studien wurden nach den damaligen Standards (z.B. Quasi-RCT) durchgeführt und berichtet. Beispielsweise lagen für den in dieser Dissertation definierten Endpunkt schwere HO die Daten häufig nur unzureichend vor, weshalb zur Auswertung statt einer ITT (25 Vergleiche) eine PPA (19 Vergleiche) durchgeführt werden musste. Weiter wurden Studiendetails, welche heute als essentiell zur Beurteilung des Biasrisikos erachtet werden, damals nicht berichtet. Folglich war das Biasrisiko oft unklar. Zusammenfassend war die Qualität der eingeschlossenen Studien sehr heterogen und aus heutiger Sicht häufig als niedrig oder wegen fehlender Informationen nicht zu bewerten.

Die Evidenz der durchgeführten Analysen, aber auch der eingeschlossenen Studien, war stark limitiert. Die Analysen zeigten oft keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die breiten Konfidenzintervalle wiesen auf eine zu geringe Power hin. Die zu geringe Power erklärte sich damit, dass in dieser Dissertation der Fokus auf der klinischen Relevanz mit dem primären Endpunkt schwere HO lag, während die meisten der eingeschlossenen Studien auf den Endpunkt HO jeglicher Ausprägung ausgelegt waren. Die eingeschlossenen Studien gingen bei der Fallzahlberechnung teilweise von einer Reduktion der HO jeglicher Ausprägung um 50 bis 100 % [56, 60, 68, 71], einer

Inzidenz von 40 bis 90 % [60, 68, 71] oder einer Power von lediglich 70 % [52, 53] aus. Hieraus resultierte beispielsweise bei Vielpeau [56], dass eine Behandlungsgruppe mit nur 15 Teilnehmern ausreichend sei. Vielpeau entschied anschließend 28 Teilnehmer je Behandlungsgruppe einzuschließen. Eine eigene Fallzahlberechnung unter Annahme der von Eulert [3] beschriebenen Reduktion der schweren HO von 20 % auf 1 bis 5 %, mit einer noch akzeptablen Power von 80 %, ergab eine Mindestgröße von 37 bis 73 Teilnehmern je Behandlungsgruppe für den Vergleich einer Intervention gegenüber einer inaktiven Substanz. Von den 24 analysierten Vergleichen einer Intervention gegenüber inaktiver Substanz lag die Anzahl an Teilnehmern je Behandlungsgruppe in 13 Studien bei weniger als 37 Teilnehmern, in sieben Studien zwischen 37 und 73 Teilnehmern und in vier Studien bei mehr als 73 Teilnehmern. Lediglich Fransen [76] legte ihrer Multicenterstudie ähnliche Parameter zur Fallzahlplanung einer Intervention mit Ibuprofen gegenüber inaktiver Substanz, für die Endpunkte Schmerz und Hüftgelenksfunktion, zugrunde und beabsichtigte 500 Teilnehmer je Behandlungsgruppe einzuschließen, um eine Power von 90 % zu gewährleisten.

Für Vergleiche zweier spezifischer NSAID oder Dosierungsschemata, welche sich im Effekt nur gering unterscheiden, wurde mit G\*Power Version 3.1 (t-Test, Effect size  $d: 0,2$ ,  $\alpha$ -Fehler 0,05, Power 80%) eine Mindestgröße von 394 Teilnehmern je Behandlungsgruppe berechnet. Diese Teilnehmeranzahl wurde in keinem der analysierten Vergleiche „Interventionsgruppe vs. Interventionsgruppe“ oder „Interventionsgruppen mit identischem Wirkstoff, jedoch unterschiedlichen Dosierungsschemata“ erreicht. Hier lag die Anzahl zwischen sieben [73] und 123 [52] Teilnehmern. Die Ergebnisse müssen daher sehr kritisch betrachtet werden.

Zur Bewertung des Publikationsbias wurden für die primären Endpunkte Funnel-Plots erstellt, wenn in einen Vergleich mindestens sieben Studien einbezogen wurden. Es wurden drei Funnel-Plots erstellt. Dies waren für den Endpunkt schwere HO ein Plot aller Interventionen gegenüber inaktiven Substanzen (24 Vergleiche) und hieraus ein Plot des Wirkstoffs Indomethacin gegenüber inaktiven Substanzen (7 Vergleiche). Ein weiterer Funnel-Plot wurde für den Endpunkt schwere UAW über alle Interventionen gegenüber inaktiven Substanzen erstellt. Alle drei Plots wiesen eine Asymmetrie auf, welche als Hinweis auf einen Publikationsbias in Form eines „Small-study effects“ interpretiert wurde.

### 4.3 Mögliche Fehler- und Verzerrungsquellen im Reviewprozess

Das Reviewprotokoll wurde in Anlehnung an das „PRISMA-Statement“ [47] erstellt und registriert. Die Suche erfolgte ebenso wie die Bewertung des Biasrisikos nach Vorgabe des Cochrane Handbuchs (Version 5.1.0) [48].

Die Arbeitsschritte wurden von zwei unabhängigen Reviewern durchgeführt und nach jedem Abschnitt abgeglichen. Dabei festgestellte Abweichungen konnten zwischen den Reviewern geklärt werden. Nach Erstellen und Bewerten der Netzwerke zeigte sich, dass aufgrund ausgeprägter Heterogenität und Inkohärenz sowie bei teilweise geringer Studien- und Teilnehmeranzahl zwischen der Mehrzahl der Knotenpunkte eine quantitative Metaanalyse der Netzwerke nicht sinnvoll und potentiell fehlerhaft wäre. Es wurde entschieden, ausschließlich die direkten Vergleiche zu analysieren. Um die Verbindungen innerhalb des Netzwerks zu erhalten, wurde auch entschieden die Studien mit hohem Biasrisiko in die Analysen einzubeziehen und deren Einfluss mittels Sensitivitätsanalysen zu prüfen. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des Biasrisikos auf die Endpunkte zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Als fehlerhaft erwies sich die Annahme, dass alle gepoolten Vergleiche eines Wirkstoffs gegenüber inaktiver Substanz einen signifikanten Effekt zur Prophylaxe vor schwerer HO aufweisen würden. Jedoch traf diese Annahme für die Vergleiche von Flurbiprofen, Rofecoxib und Diclofenac gegenüber inaktiven Substanzen nicht zu. Während dies bei Rofecoxib wegen dessen Marktrücknahme [78] und bei Flurbiprofen wegen keiner weiteren Verbindungen ohne Konsequenz blieb, konnte der über den Wirkstoff Diclofenac mit dem übrigen Netzwerk verbundene Wirkstoff Etoricoxib nicht bewertet werden. In der einzigen Studie (Winkler 2016 [50]), welche Etoricoxib mit Diclofenac verglich, wurde bei 45 bzw. 44 Patienten keine schwere HO beobachtet. Winkler [50] kam zu dem Schluss, dass sowohl Etoricoxib als auch Diclofenac eine effektive Prophylaxe vor HO und schwerer HO darstellten, bei ähnlichem Risiko für UAW.



#### **4.4 Übereinstimmungen und Unterschiede zu anderen Übersichtsarbeiten**

Es wurden seit 2009 zehn weitere Publikationen in Form von systematischen Übersichtsarbeiten mit Metaanalyse [35, 44, 45, 79-84] und Netzwerk-Metaanalyse [85] zur Anwendung von NSAID zur Prophylaxe vor HO bei THR identifiziert.

Vavken [45] verglich ausschließlich die Wirksamkeit von NSAID gegenüber Strahlentherapie und kam zu dem Ergebnis, dass beide Methoden als gleichwertig angesehen werden können. Die weiteren systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen schlossen Studien mit Patienten nach THR ein, wovon zwei Arbeiten [81, 83] zusätzlich die Einschlusskriterien um jegliche Eingriffe am Hüftgelenk erweiterten. Diese beiden Arbeiten [81, 83] identifizierten eine weitere Publikation zu HO nach Hüftgelenksarthroskopie, welche für die vorliegende Dissertation ohne Konsequenz blieb. Die Suchkriterien der Reviews waren für deren Fragestellung enger definiert. Hier wurde entweder nach Vergleichen von Interventionen jeglicher NSAID gegenüber inaktiven Substanzen [35], spezifischer NSAID gegenüber inaktiven Substanzen [81, 83, 84] oder COX-2 selektiven NSAID gegenüber nichtselektiven NSAID [44, 82] gesucht. Zwei Reviews [79, 80] führten Vergleiche sowohl für NSAID gegenüber inaktiven Substanzen als auch COX-2 selektiven NSAID gegenüber nichtselektiven NSAID durch. Als primärer Endpunkt war bei allen Arbeiten HO jeglicher Ausprägung definiert, davon untersuchten drei Studien [44, 82, 83] als sekundären Endpunkt die Ausprägung der HO anhand der Schweregrade der Brookerklassifikation. Neal und Franssen [35] definierten bereits 2004 zusätzlich in ihrem Cochrane Review als sekundäre Endpunkte PRO wie Schmerz und Hüftgelenksfunktion. Als weiteren Endpunkt wurden in sechs Reviews [35, 44, 79, 81, 82, 84] UAW analysiert, meist mit dem Fokus auf gastrointestinale UAW.

Die in die Reviews eingeschlossenen Studien wurden bis auf eine chinesische Studie bei Kan [79], welche auch in einer gezielten Nachsuche nicht identifiziert werden konnte, ebenfalls identifiziert. Allerdings wurden bei der Artikelauswahl auf Volltextebene fünf Artikel nicht in die vorliegende Dissertation eingeschlossen, da die Methode der Randomisierung nicht adäquat erschien [86-89] oder die gleiche Studienpopulation wie in einer anderen eingeschlossenen Publikation vorlag [38]. Die Anzahl der jeweils eingeschlossenen Artikel lag, wegen den teilweise spezifischeren Fragestellungen, zwischen vier [81, 83] und 29 Studien [80] je Review. Die Autoren

bewerteten dabei das Biasrisiko für die gleichen Studien teilweise deutlich geringer [79], aber auch ähnlich hoch [81] wie in der vorliegenden Dissertation.

Als Ergebnis berichteten alle Reviews, dass für ihre Fragestellung die jeweils analysierte Intervention mit jeglichem NSAID, spezifischem NSAID oder COX-2 selektivem NSAID zur Prophylaxe vor HO jeglicher Ausprägung wirksam sei. Eine konkrete Aussage zu einer Prophylaxestrategie mit akzeptablem Nutzen-Risiko-Verhältnis traf Haffer [84]. Er empfahl eine Intervention mit Diclofenac über 9 Tage mit einer Dosis von mindestens 75 mg täglich. Haffers Empfehlung basierte auf der Analyse von Einzelstudien. In der vorliegenden Dissertation konnte in den gepoolten Analysen für Diclofenac kein signifikanter Effekt zugunsten einer Intervention nachgewiesen werden. Abweichungen bestanden auch zu dem Review von Zhang [83]. Zhang konnte keinen Unterschied zwischen Naproxen und Placebo in seiner Subgruppenanalyse für den Schweregrad 3 der Brookerklassifikation feststellen. Die Reviews, welche Vergleiche zwischen COX-2 selektiven NSAID und nichtselektiven NSAID untersuchten, bewerteten diese sowohl bezüglich der Prophylaxe vor HO jeglicher Ausprägung [44, 79, 80, 82] als auch einzelner Schweregrade nach der Brookerklassifikation [44, 82] als gleichwertig. Dies entsprach den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation.

Die sechs Reviews [35, 44, 79, 81, 82, 84], welche UAW analysierten, berichteten überwiegend von gastrointestinalen UAW jeglicher Art. Es wurde in allen Reviews eine höhere Rate an UAW bei einer Intervention mit NSAID gegenüber inaktiven Substanzen berichtet. In den Analysen der vorliegenden Dissertation konnte lediglich ein höheres Risiko für UAW jeglicher Art bei Indomethacin festgestellt werden. Die Reviews, welche COX-2 selektive NSAID mit nichtselektiven NSAID verglichen, gaben an, dass COX-2 selektive NSAID bei gleicher Wirksamkeit zur Prophylaxe vor HO ein deutlich geringeres Risiko für gastrointestinale UAW aufwiesen als nichtselektive NSAID [44, 79, 82]. Eine Analyse, welche ausschließlich gastrointestinale UAW berücksichtigte, wurde in der vorliegenden Dissertation nicht durchgeführt. Für die Endpunkte schwere UAW und UAW jeglicher Art konnten in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede zwischen COX-2 selektiven NSAID und nichtselektiven NSAID festgestellt werden.

Die von Cai 2019 [85] durchgeführte Netzwerk-Metaanalyse war zunächst von besonderem Interesse, da eine eigene für die vorliegende Dissertation geplante Netzwerk-Metaanalyse als zu fehleranfällig und nicht sinnvoll eingestuft wurde. Cai schloss 31 Studien in seine Analyse ein und bildete ein Netzwerk mit vier Knotenpunkten basierend auf einer Intervention mit Strahlentherapie, COX-2 selektiven NSAID, nichtselektiven NSAID oder inaktiven Substanzen. Zwischen diesen vier Knotenpunkten führte er Vergleiche durch. Dies entsprach nicht dem in dieser Dissertation angestrebten Ziel mittels einer Netzwerk-Metaanalyse Informationslücken zur Auswahl des Wirkstoffes, der Therapiedauer und der Dosierung zu schließen. Cai kam zu dem Ergebnis, dass die Strahlentherapie die effektivste und sicherste Methode zur Prophylaxe vor HO darstellt.

Durchweg wurde von allen Reviews eine unzureichende Anzahl an qualitativ hochwertigen Einzelstudien bemängelt. Um eine Prophylaxestrategie mit optimalem Nutzen-Risiko-Verhältnis zu ermitteln, sind weitere RCTs mit größerer Studienpopulation und längerem Beobachtungszeitraum erforderlich. Dies entspricht den Erkenntnissen der vorliegenden Dissertation, welche zusätzlich fordert, zukünftige Studien um klinisch relevante Endpunkte wie schwere HO und PRO zu ergänzen.

#### **4.5 Implikationen für die Praxis**

Als effektive Prophylaxe vor HO gelten die Strahlentherapie [28, 33] und die medikamentöse Ossifikationsprophylaxe mit NSAID [34, 35]. Der prophylaktische Effekt beider Methoden wurde bislang als äquivalent angesehen [45]. Die von Cai 2019 [85] durchgeführte Netzwerk-Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass die Strahlentherapie die effektivste und sicherste Methode zur Prophylaxe vor HO jeglicher Ausprägung als auch jeglichem Schweregrad nach der Brookerklassifikation darstellt. Daher sollte bei Patienten, welche ein hohes Risiko aufweisen, eine HO bzw. schwere HO zu entwickeln, eine Strahlentherapie kombiniert mit einer medikamentösen Prophylaxe mit NSAID durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Inzidenz für schwere HO (bis 20 %), sollte auch bei Patienten, welche kein erhöhtes Risiko für eine HO aufweisen, eine Prophylaxe durchgeführt werden. Die effizienteste Methode stellt bei gleicher Wirksamkeit und Kosten von ca. 15 € die Prophylaxe mit NSAID, gegenüber Kosten von ca. 750 € für die Strahlentherapie, dar [90].

Die Frage nach dem Wirkstoff und Interventionsschema mit optimalem Nutzen-Risiko-Verhältnis kann aus den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation wie folgt

beantwortet werden: Als effektive Wirkstoffe zur Prophylaxe vor schwerer HO konnten in den eingeschlossenen Studien Indomethacin, Naproxen, Tenoxicam, Ibuprofen, Ketorolac, Meloxicam, Acemethacin, Celecoxib und die Wirkstoffkombination Oxyphenbutazone mit ASS identifiziert werden. Dabei ist bereits eine kurze Interventionsdauer von weniger als 7 Tagen und eine niedrige Tagesdosis ausreichend und genauso wirksam wie eine längere Interventionsdauer mit höherer Tagesdosis, ohne dass für das Risiko der schweren UAW ein Unterschied besteht. Diese Empfehlung basiert jedoch auf einer limitierten Evidenz bei meist unklarer oder unzureichender Qualität der primären Studien. Beispielsweise liegen für die Wirkstoffkombination Oxyphenbutazone mit ASS keine Daten zu schweren UAW vor und die hohen Tagesdosen bei ASS (1 bzw. 1,3 und 2,25 Gramm) sind nicht mehr zeitgemäß. Auch für den Wirkstoff Ketorolac liegt nur eine Studie von Pritchett 1990 [72] vor, in welcher er ein überragendes Ergebnis berichtete, nämlich bei nur 2-tägiger Interventionsdauer konnte nach 24 Monaten keine schwere HO festgestellt werden, gleichzeitig traten keine schwere UAW auf. Hier konnte für Ketorolac zwar die Wirksamkeit bezüglich der Prophylaxe vor schwerer HO bestätigt werden, allerdings war das Intervall zur Beobachtung von UAW mit nur zwei Tagen nicht repräsentativ, zumal aufgrund von UAW der Vertrieb von Ketorolac nach einem „Roten-Hand-Brief“ 1993 in Deutschland eingestellt wurde [91, 92].

Sowohl in den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation als auch in den anderen Reviews konnte kein überlegener Wirkstoff zur Prophylaxe vor schwerer HO ermittelt werden. Daher sollte in der Praxis die Auswahl eines als effektiv eingestuftes Wirkstoffs individuell unter Berücksichtigung von Nebenerkrankungen und Kontraindikationen erfolgen. Die routinemäßige Anwendung einer medikamentösen Ulcusprophylaxe kann dabei als obligat angesehen werden. Unter dem Fokus der adäquaten postoperativen Analgesie, welche auch die Mobilisation und Physiotherapie unterstützt, erfolgt in der Praxis meist eine Medikation mit NSAID für die Dauer des Klinikaufenthalts (i.d.R. 7-10 Tage) und darüber hinaus. Damit ist die in dieser Arbeit bereits als ausreichend ermittelte kurze Interventionsdauer von weniger als 7 Tagen überschritten.

Weiter sollte bereits präoperativ ein Fokus auf das Identifizieren von Patienten liegen, welche nicht für eine medikamentöse Ossifikationsprophylaxe mit NSAID infrage kommen oder bei denen ein vorzeitiger Abbruch der NSAID Einnahme zu erwarten ist, um bei diesen Patienten gegebenenfalls eine Prophylaxe mittels Strahlentherapie durchzuführen.

## 4.6 Implikationen für die Forschung

HO ist seit den 1960er Jahren als Komplikation bei THR bekannt. Das Ziel der Forschung ist es, den noch nicht vollständig bekannten Pathomechanismus zu identifizieren, um ggf. eine spezifische Prophylaxe anzuwenden.

Bislang werden zur medikamentösen Ossifikationsprophylaxe NSAID eingesetzt, deren Wirksamkeit durch zahlreiche Studien und Reviews als belegt gilt. RCTs mit der primären Fragestellung nach einer Prophylaxe vor HO wurden vorwiegend in den 1980er bis 2000er Jahren durchgeführt. Auf die aus heutiger Sicht bestehenden Mängel dieser Studien wurde bereits hingewiesen. Die Forderung nach weiteren qualitativ hochwertigen RCTs mit großer Studienpopulation wurde auch in den anderen aktuellen Reviews gestellt.

Einzelstudien mit großer Studienpopulation mit dem primären Endpunkt HO durchzuführen erscheint nicht effizient. Vielmehr ist es sinnvoll HO als sekundären Endpunkt bei anderen großen Studien zu THR zusätzlich zu erfassen. Dabei sollte die Studienpopulation möglichst repräsentativ sein und auch Subgruppenanalysen von Patienten mit Risikofaktoren ermöglichen. Bezüglich der Endpunkte sollte der Fokus mehr auf klinischen Endpunkten liegen. Hier sollten PRO wie Hüftgelenks- und Alltagsfunktion sowie Schmerz anhand etablierten Scores jeweils mit präoperativem Status und postoperativem Verlauf erhoben werden. Eine radiologische Diagnostik muss zum Ausschluss von Differentialdiagnosen erfolgen. Die Röntgenaufnahme zur Klassifikation des Schweregrades der HO sollte jedoch erst nach Abschluss des Ossifikationsprozess, nach frühestens 6 Monaten durchgeführt werden. Entsprechend muss auch der Beobachtungszeitraum für die weiteren Endpunkte ausgelegt sein. Zur besseren Vergleichbarkeit aller Studien sollten einheitliche radiologische Klassifikationssysteme (z.B. Brookerklassifikation) und Scores (z.B. Harris-Hip-Score) verwendet werden.

Eine Herausforderung für zukünftige Studien stellen die Interventionsschemata und die Co-Medikation dar. Vergleiche gegen inaktive Substanzen sind wegen der hohen Inzidenz von HO sowie dem ethisch nicht zu rechtfertigenden Vorenthalten von Analgetika obsolet. Daher sind nur Vergleiche zwischen Interventionsgruppen mit unterschiedlichem Wirkstoff oder Interventionsgruppen mit identischem Wirkstoff, jedoch unterschiedlichen Dosierungsschemata anzustreben. Problematisch werden Studien zur Untersuchung einer kurzen Interventionsdauer und niedrigen Tagesdosis gesehen, da eine über die Intervention hinausgehende Co-Medikation mit NSAID zur Analgesie das Studienergebnis verzerren würde. Innerhalb vieler Kliniken sind durch

mittlerweile etablierte PDMS (Patienten Daten Management Systeme) solche Abweichungen zum Studienprotokoll schnell nachvollziehbar. Daher wäre ein Ausschluss dieser Patienten oder eine frühzeitige Änderung des Studienprotokolls gut möglich. Anders verhält es sich nach der Entlassung aus dem Krankenhaus in eine Rehaeinrichtung. Hier könnte zur Kontrolle der Co-Medikation beispielsweise das Aushändigen einer definierten Dauer- und Bedarfsmedikation sinnvoll sein. Eine Abfrage zur Einnahme dieser Medikation könnte z.B. bei der Erhebung der PRO erfolgen.

Zur Erforschung von Risikofaktoren, welche eine HO begünstigen, sollten die Fälle bei welchen trotz verabreichter Prophylaxe eine schwere HO aufgetreten ist, analysiert werden.

## 5 Zusammenfassung

NSAID stellen eine anerkannte Methode zur Prophylaxe vor HO im Rahmen von THR dar und werden aus ökonomischen, logistischen und therapeutischen Gesichtspunkten bevorzugt gegenüber der Strahlentherapie eingesetzt.

Ziel dieser Dissertation war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Interventionen mit NSAID, für die primären Endpunkte schwere HO und schwere UAW. Als sekundäre Endpunkte wurden HO jeglicher Ausprägung, UAW jeglicher Art und PRO definiert.

Um Informationslücken bei der Auswahl des Wirkstoffes, der Therapiedauer und der Dosierung zu schließen, war eine systematische Übersichtsarbeit mit Netzwerk-Metaanalyse geplant. Die Literatursuche identifizierte 358 Publikationen, von welchen 31 Studien mit 5128 Patienten für den primären Endpunkt schwere HO eingeschlossen wurden. Hieraus wurde ein Netzwerk aus 15 Knotenpunkten, basierend auf dem Wirkstoff der Intervention, mit 44 Vergleichen erstellt. Die Studien wiesen eine ausgeprägte konzeptionelle Heterogenität auf, weiter wurde das Biasrisiko häufig als unklar oder hoch bewertet. Eine Netzwerk-Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da diese aufgrund der festgestellten Inkohärenz mit schwachen Verbindungen als nicht sinnvoll und zu fehleranfällig eingestuft wurde.

Die Analysen der direkten Vergleiche zeigten, dass bereits eine kurze Interventionsdauer (bis 7 Tage) mit geringer Tagesdosis eines NSAID einen signifikanten Effekt zur Prophylaxe vor schwerer HO, bei nicht erhöhtem Risiko für schwere UAW aufweist. Ein überlegener Wirkstoff konnte nicht identifiziert werden, allerdings zeigten drei Wirkstoffe keinen signifikanten Effekt für den Endpunkt schwere HO.

Insgesamt wird die Evidenz dieser Dissertation als gering eingestuft, da aufgrund der spezifischeren Fragestellung als in den eingeschlossenen Studien mit niedriger Qualität, eine unzureichende Power vorlag. Weitere qualitativ hochwertige RCT mit großer repräsentativer Studienpopulation und klinisch orientierter Fragestellung sind erforderlich, um die Frage nach einer optimalen Prophylaxe vor schwerer HO zu beantworten.





## 6 Literaturverzeichnis

1. *Die 20 häufigsten Operationen insgesamt (OPS 5).[Homepage]*. Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020. Online verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen-insgesamt.html>. zuletzt geprüft am 10. Januar 2021.
2. Claes L., Perka C., Kirschner P., Rudert M.: *AE-Manual der Endoprothetik (Hüfte und Hüftrevision)*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2012.
3. Eulert J., Knelles D., Barthel T.: *Heterotopic ossification*. Orthopade, 1997. 26(4): 399-406.
4. Bosse A.: *Klinik, Differentialdiagnose und Histogenese der heterotopen Ossifikation*. München: Urban & Fischer Verlag, 1997.
5. Koch W., Bastian P., Seidel M.: *Fortbildung Osteologie: Heterotope Ossifikationen - experimentelle und klinische Aspekte*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2006. Vol. 1: 81-91.
6. Kölbl O., Barthel T., Krödel A., Seegenschmiedt M.H.: *Prävention von heterotopen Ossifikationen nach Totalendoprothese des Hüftgelenks*. Dtsch Arztebl International, 2003. 100(45): 2944-2954.
7. Baird E.O., Kang Q.K.: *Prophylaxis of heterotopic ossification - an updated review*. J Orthop Surg Res, 2009. 4: 12.
8. Charnley J.: *The long-term results of low-friction arthroplasty of the hip performed as a primary intervention*. J Bone Joint Surg Br, 1972. 54(1): 61-76.
9. Rosendahl S., Christoffersen J.K., Norgaard M.: *Para-articular ossification following hip replacement. 70 arthroplasties ad modum Moore using McFarland's approach*. Acta Orthop Scand, 1977. 48(4): 400-404.
10. Friedenstein A.J.: *Hard Tissue Growth, Repair and Remineralization: Determined and Inducible Osteogenic Precursor Cells*. Ciba Foundation Symposium: John Wiley & Sons, Ltd., 1973. Vol. 11: 169-185.
11. Friedenstein A.J.: *Precursor cells of mechanocytes*. Int Rev Cytol, 1976. 47: 327-359.
12. Owen M.: *Histogenesis of bone cells*. Calcif Tissue Res, 1978. 25(3): 205-207.
13. Owen M.: *The origin of bone cells in the postnatal organism*. Arthritis Rheum, 1980. 23(10): 1073-1080.
14. Peterson J.R., et al.: *Treatment of heterotopic ossification through remote ATP hydrolysis*. Sci Transl Med, 2014. 6(255): 255ra132.
15. Balboni T.A., Gobezie R., Mamon H.J.: *Heterotopic ossification: Pathophysiology, clinical features, and the role of radiotherapy for prophylaxis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 65(5): 1289-1299.
16. Handel M., et al.: *Risk factors associated with heterotopic ossifications in primary total hip arthroplasty*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2004. 142(5): 564-570.
17. Pavlou G., et al.: *Risk factors for heterotopic ossification in primary total hip arthroplasty*. Hip Int, 2012. 22(1): 50-55.
18. Higo T., Mawatari M., Shigematsu M., Hotokebuchi T.: *The incidence of heterotopic ossification after cementless total hip arthroplasty*. J Arthroplasty, 2006. 21(6): 852-856.

19. Jerosch J.: *Minimalinvasive Hüftendoprothetik*. Dtsch Arztebl International, 2006. 103(49): 3333-3339.
20. Schulze A., Harstall R., Weber D.: *Heterotope Ossifikationen nach zementfreier MIS- (OCM) vs. transglutealer Hüft-TP Implantation - Frühergebnisse*. Bürgerspital Solothurn: Klinik für Orthopädie & Chirurgie des Bewegungsapparates, 2008. Poster.
21. Martin R., et al.: *Anterolateral Minimally Invasive Total Hip Arthroplasty*. J Arthroplasty. 26(8): 1362-1372.
22. Bal B.S., Lowe J.A., A E.G., Aleto T.J.: *Heterotopic ossification after 2-incision total hip arthroplasty*. J Arthroplasty, 2010. 25(4): 538-540.
23. Xu C.P., et al.: *Mini-incision versus standard incision total hip arthroplasty regarding surgical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. PLoS One, 2013. 8(11): e80021.
24. Orzel J.A., Rudd T.G.: *Heterotopic bone formation: clinical, laboratory, and imaging correlation*. J Nucl Med, 1985. 26(2): 125-132.
25. Varghese G., Williams K., Desmet A., Redford J.B.: *Nonarticular complication of heterotopic ossification: a clinical review*. Arch Phys Med Rehabil, 1991. 72(12): 1009-1013.
26. Mollan R.A.: *Serum alkaline phosphatase in heterotopic para-articular ossification after total hip replacement*. J Bone Joint Surg Br, 1979. 61-B(4): 432-434.
27. Kjaersgaard-Andersen P., et al.: *Serum alkaline phosphatase as an indicator of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1988. (234): 102-109.
28. Mücke R., Schäfer U.: *S2e Leitlinie Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen-Version 1.0*. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), 2013. Online verfügbar unter: <http://www.degro.org/dav/html/leitlinien/GutartigeErkrankungen.pdf> zuletzt geprüft am 12. Dezember 2013.
29. Delee J., Ferrari A., Charnley J.: *Ectopic bone formation following low friction arthroplasty of the hip*. Clin Orthop Relat Res, 1976. (121): 53-59.
30. Arcq M.: *Ectopic ossification: a complication after total hip replacement*. Arch Orthop Unfallchir, 1973. 77(2): 108-131.
31. Hierton C., Blomgren G., Lindgren U.: *Factors associated with heterotopic bone formation in cemented total hip prostheses*. Acta Orthop Scand, 1983. 54(5): 698-702.
32. Brooker A.F., Bowerman J.W., Robinson R.A., Riley L.H.J.: *Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification*. J Bone Joint Surg Am, 1973. 55(8): 1629-1632.
33. Popovic M., et al.: *Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification: a systematic review and meta-analysis of published data*. Radiother Oncol, 2014. 113(1): 10-17.
34. Kienapfel H., et al.: *Prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty: a prospective randomised study comparing postoperative radiation therapy with indomethacin medication*. Arch Orthop Trauma Surg, 1999. 119(5-6): 296-302.
35. Fransen M., Neal B.: *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. (3).

36. Vasileiadis G.I., et al.: *Prevention of heterotopic ossification in cases of hypertrophic osteoarthritis submitted to total hip arthroplasty. Etidronate or Indomethacin?* J Musculoskelet Neuronal Interact, 2010. 10(2): 159-165.
37. Knahr K., et al.: *Heterotopic ossification with total hip endoprotheses in various models of thrombosis prophylaxis.* J Arthroplasty, 1988. 3(1): 1-8.
38. Eyb R., Knahr K.: *The effect of prophylaxis for thrombosis on heterotopic ossification following total hip joint replacement.* Arch Orthop Trauma Surg, 1983. 102(2): 114-117.
39. Gebuhr P., et al.: *Heterotopic ossification after hip arthroplasty: a randomized double-blind multicenter study tenoxicam in 147 hips.* Acta Orthop Scand, 1996. 67(1): 29-32.
40. Neal B.C., et al.: *No effect of low-dose aspirin for the prevention of heterotopic bone formation after total hip replacement: a randomized trial of 2,649 patients.* Acta Orthop Scand, 2000. 71(2): 129-134.
41. *New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation.* European Medicines Agency, 2013. EMA/380947/2013.
42. Bhala N., et al.: *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials.* Lancet, 2013. 382(9894): 769-779.
43. Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission: *Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) im Vergleich: Risiko von Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt, Herzinfarkt und Schlaganfall.* Dtsch Arztebl International, 2013. 110(29-30): 1448.
44. Xue D., et al.: *Selective COX-2 inhibitor versus nonselective COX-1 and COX-2 inhibitor in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised trials.* Int Orthop, 2011. 35(1): 3-8.
45. Vavken P., Castellani L., Sculco T.P.: *Prophylaxis of heterotopic ossification of the hip: systematic review and meta-analysis.* Clin Orthop Relat Res, 2009. 467(12): 3283-3289.
46. *Questions and answers on the review of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk.* European Medicines Agency, 2012. EMA/653433/2012.
47. Liberati A., et al.: *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.* PLoS Med, 2009. 6(7): e1000100.
48. Higgins J., Green S.: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.1.0).* The Cochrane Collaboration, 2011. Online verfügbar unter: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) zuletzt geprüft am 4. April 2015.
49. Higgins J.P., et al.: *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.* BMJ, 2011. 343: d5928.
50. Winkler S., et al.: *Comparative clinical study of the prophylaxis of heterotopic ossifications after total hip arthroplasty using etoricoxib or diclofenac.* Int Orthop, 2016. 40(4): 673-680.
51. Van Der Heide H.J., et al.: *Similar effects of rofecoxib and indomethacin on the incidence of heterotopic ossification after hip arthroplasty.* Acta orthopaedica, 2007. 78(1): 90-94.
52. Saudan M., et al.: *Celecoxib versus ibuprofen in the prevention of heterotopic ossification following total hip replacement: a prospective randomised trial.* J Bone Joint Surg Br, 2007. 89(2): 155-159.

53. Grohs J.G., Schmidt M., Wanivenhaus A.: *Selective COX-2 inhibitor versus indomethacin for the prevention of heterotopic ossification after hip replacement: a double-blind randomized trial of 100 patients with 1-year follow-up.* Acta orthopaedica, 2007. 78(1): 95-98.
54. Van Der Heide H.J.L., et al.: *Prophylaxis for heterotopic ossification after primary total hip arthroplasty: A cohort study between Indomethacin and Meloxicam.* Acta Orthop Belg, 2004. 70(3): 240-246.
55. Barthel T., Baumann B., Nöth U., Eulert J.: *Prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a prospective randomized study comparing indomethacin and meloxicam.* Acta Orthop Scand, 2002. 73(6): 611-614.
56. Vielpeau C., Joubert J.M., Hulet C.: *Naproxen in the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement.* Clin Orthop Relat Res, 1999. (369): 279-288.
57. Franchin F., Sanguineti F., Caione G.: *Preliminary study of rofecoxib (25 mg) in prevention of heterotopic ossification after total hip replacement.* J Orthop Traumatol, 2004. 5(2): 77-80.
58. Persson P.E., Sodemann B., Nilsson O.S.: *Preventive effects of ibuprofen on periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A randomized double-blind prospective study of treatment time.* Acta Orthop Scand, 1998. 69(2): 111-115.
59. Dorn U., et al.: *Indomethacin for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. A randomized comparison between 4 and 8 days of treatment.* Acta Orthop Scand, 1998. 69(2): 107-110.
60. Wurnig C., et al.: *Short term prophylaxis against heterotopic bone after cementless hip replacement.* Clin Orthop Relat Res, 1997. (334): 175-183.
61. Knelles D., et al.: *Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. A prospective, randomised study using acetylsalicylic acid, indomethacin and fractional or single-dose irradiation.* J Bone Joint Surg Br, 1997. 79(4): 596-602.
62. Gierse H., Eisebitt R., Bernard I.: *Zur Prophylaxe von periartikulären Verknocherungen mit Ergebnissen einer randomisierten, doppelblinden Studie zum Vergleich von Acemethacin versus Indomethacin.* Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1997. 135(5): 417-421.
63. Burssens A., et al.: *Prevention of heterotopic ossification with tenoxicam following total hip arthroplasty: a double-blind, placebo-controlled dose-finding study.* Acta Orthop Belg, 1995. 61(3): 205-211.
64. Kjaersgaard-Andersen P.: *Indomethacin in prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty [abstract].* J Bone Joint Surg Br, 1994. 76-B Suppl II, III: 111.
65. Ahrengart L., Blomgren G., Tornkvist 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): 139-141.
66. Reis H.J., Küsswetter W., Schellinger T.: *The suppression of heterotopic ossification after total hip arthroplasty.* Int Orthop, 1992. 16(2): 140-145.
67. Kjaersgaard-Andersen P., Ritter M.A.: *Short-term treatment with nonsteroidal antiinflammatory medications to prevent heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. A preliminary report.* Clin Orthop Relat Res, 1992. (279): 157-162.

68. Wahlström O., Risto O., Djerf K., Hammerby S.: *Heterotopic bone formation prevented by diclofenac. Prospective study of 100 hip arthroplasties.* Acta Orthop Scand, 1991. 62(5): 419-421.
69. Gebuhr P., Soelberg M., Orsnes T., Wilbek H.: *Naproxen prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. A prospective control study of 55 patients.* Acta Orthop Scand, 1991. 62(3): 226-229.
70. Hoikka V., Lindholm T.S., Eskola A.: *Flurbiprofen inhibits heterotopic bone formation in total hip arthroplasty.* Arch Orthop Trauma Surg, 1990. 109(4): 224-226.
71. Schmidt S.A., et al.: *The use of indomethacin to prevent the formation of heterotopic bone after total hip replacement. A randomized, double-blind clinical trial.* J Bone Joint Surg Am, 1988. 70(6): 834-838.
72. Pritchett J.W.: *Ketorolac prophylaxis against heterotopic ossification after hip replacement.* Clin Orthop Relat Res, 1995. (314): 162-165.
73. Buvanendran A., Kroin J.S., Berger R.A.: *Preoperative cyclooxygenase-2 inhibitor treatment reduces the incidence of heterotopic ossification after hip arthroplasty: six-month follow-up.* Anesthesiology, 2007. 107(2): 358-359.
74. Liu H.P., et al.: *Clinical study on the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty by Xiaozhong Zhitong.* Zhongguo gu shang = China journal of orthopaedics and traumatology, 2011. 24(10): 857-860.
75. Sahin Akkoc Y., et al.: *Indomethacin in the prevention of heterotopic ossification following total hip arthroplasty.* Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation, 1999. 10(2): 69-73.
76. Fransen M., et al.: *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 (Clinical research ed.), 2006. 333(7567): 519.
77. Schunemann H.: *Integrative assessment of evidence in healthcare: the GRADE system.* Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes, 2009. 103(5): 261-268.
78. *Rofecoxib-haltige Arzneimittel: Stellungnahme des BfArM zur Marktrücknahme.* Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2004. Online verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2004/RI-rofecoxib-marktruecknahme.html>. zuletzt geprüft am 14 August 2015.
79. Kan S.L., et al.: *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Prophylaxis for Heterotopic Ossification after Total Hip Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Medicine (Baltimore), 2015. 94(18): e828.
80. Joice M., Vasileiadis G.I., Amanatullah D.F.: *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heterotopic ossification prophylaxis after total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis.* Bone Joint J, 2018. 100-B(7): 915-922.
81. Ma R., Chen G.H., Zhao L.J., Zhai X.C.: *Efficacy of naproxen prophylaxis for the prevention of heterotopic ossification after hip surgery: a meta-analysis.* J Orthop Surg Res, 2018. 13(1): 48.
82. Zhu X.T., Chen L., Lin J.H.: *Selective COX-2 inhibitor versus non-selective COX-2 inhibitor for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A meta-analysis.* Medicine (Baltimore), 2018. 97(31): e11649.
83. Zhang A.H., Chen X., Zhao Q.X., Wang K.L.: *A systematic review and meta-analysis of naproxen for prevention heterotopic ossification after hip surgery.* Medicine (Baltimore), 2019. 98(14): e14607.

84. Haffer H., et al.: *Diclofenac for prophylaxis of heterotopic ossification after hip arthroplasty: a systematic review*. Hip Int, 2020. 1120700020978194.
85. Cai L., et al.: *Optimal strategies for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A network meta-analysis*. Int J Surg, 2019. 62: 74-85.
86. Legenstein R., Bosch P., Ungersbock A.: *Indomethacin versus meloxicam for prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty*. Arch Orthop Trauma Surg, 2003. 123(2-3): 91-94.
87. Vastel L., Rosencher N., Siney H., Courpied J.P.: *Prevention of heterotopic ossifications in hip arthroplasty: Effectiveness of selective Cox-2 inhibitors (celecoxib) versus ketoprofen*. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot, 2005. 91(1): 64-69.
88. Romano C.L., et al.: *Celecoxib Versus Indomethacin in the Prevention of Heterotopic Ossification after Total Hip Arthroplasty*. J Arthroplasty, 2004. 19(1): 14-18.
89. Elmstedt E., Lindholm T.S., Nilsson O.S., Törnkvist H.: *Effect of ibuprofen on heterotopic ossification after hip replacement*. Acta Orthop Scand, 1985. 56(1): 25-27.
90. Strauss J.B., et al.: *Cost of Radiotherapy Versus NSAID Administration for Prevention of Heterotopic Ossification After Total Hip Arthroplasty*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 71(5): 1460-1464.
91. Clade H.: *Ketorolac: Ein peripher wirkendes Analgetikum zur Akuttherapie*. Dtsch Arztebl International, 1992. 89(30): 2580-2581.
92. *Vertrieb des Analgetikums Ketorolac (TORATEX) eingestellt*. Institut für Arzneimittelinformation Berlin GmbH. Arznei-Telegramm, 1993. (7): 74.

## **7 Appendix**

### **I. Abkürzungsverzeichnis**

CI - Confidence Intervall

COX-2 - Cyclooxygenase-2

HO - Heterotope Ossifikation

ITT - Intention-to-treat-analyse

MD - Mean difference, Differenz der arithmetischen Mittelwerte

NSAID - Non-steroidal anti-inflammatory drug, nichtsteroidales Antirheumatikum

PPA - Per-protocol-analyse

PRO - Patient reported outcome

QBI - Qualitätsbewertungsinstrument, Tool for assessing risk of bias

RCT - Randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie

ROM - Range of motion, Bewegungsumfang

RR - Risk ratio, relatives Risiko

schwere HO - höhergradige HO mit klinischer Relevanz

schwere UAW - schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung

THR - Total hip replacement, Hüft-Totalendoprothetik

UAW - unerwünschte Arzneimittelwirkung

## II. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 3-1: Flussdiagramm Artikelauswahl.....	18
Abbildung 3-2: Verteilung Risk of bias aller eingeschlossenen Studien.....	21
Abbildung 3-3: Netzwerke eingeschlossener Vergleiche für schwere HO und schwere UAW nach Wirkstoff.....	25
Abbildung 3-4: Übersicht schwere HO und schwere UAW nach Wirksubstanzen .....	28
Abbildung 7-1: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien.....	100
Abbildung 7-2: Funnel-Plot schwere HO Intervention vs. inaktive Substanz.....	118
Abbildung 7-3: Funnel-Plot schwere HO Indomethacin vs. inaktive Substanz.....	118
Abbildung 7-4: Funnel-Plot schwere UAW Intervention vs. inaktive Substanz.....	118
Abbildung 7-5: Forest Plots schwere HO Intervention vs. inaktive Substanz.....	125
Abbildung 7-6: Forest-Plots schwere UAW Intervention vs. inaktive Substanz.....	126
Abbildung 7-7: Forest Plots HO jeglicher Ausprägung Intervention vs. inaktive Substanz.....	127
Abbildung 7-8: Forest Plots UAW jeglicher Art Intervention vs. inaktive Substanz ....	128
Abbildung 7-9: Forest Plots schwere HO Subgruppenanalyse nach Wirkstoff Intervention vs. inaktive Substanz.....	129
Abbildung 7-10: Forest Plots schwere UAW Subgruppenanalyse nach Wirkstoff Intervention vs. inaktive Substanz.....	129
Abbildung 7-11: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere HO nach Interventionsdauer .....	130
Abbildung 7-12: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere UAW nach Interventionsdauer .....	131
Abbildung 7-13: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere HO nach Tagesdosis .....	132
Abbildung 7-14: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere UAW nach Tagesdosis ...	133
Abbildung 7-15: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere HO nach Kumulativdosis	134
Abbildung 7-16: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere UAW nach Kumulativdosis .....	135
Abbildung 7-17: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Indomethacin vs. inaktive Substanz .....	136
Abbildung 7-18: Forest Plots Subgruppenanalysen schwere HO Indomethacin vs. inaktive Substanz.....	137
Abbildung 7-19: Forest Plot PRO Schmerz (VAS) Indomethacin vs. inaktive Substanz .....	137



Abbildung 7-20: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Ibuprofen vs. inaktive Substanz.....	138
Abbildung 7-21: Forest Plots Subgruppenanalysen schwere HO Ibuprofen vs. inaktive Substanz.....	139
Abbildung 7-22: Forest Plot PRO ROM (Hüftflexion) Ibuprofen vs. inaktive Substanz .....	140
Abbildung 7-23: Forest Plot PRO ROM (WOMAC-Function) Ibuprofen vs. inactive Substanz.....	140
Abbildung 7-24: Forest Plot PRO Schmerz (NRS) Ibuprofen vs. inaktive Substanz ..	140
Abbildung 7-25: Forest Plots schwere HO und HO Rofecoxib vs. inaktive Substanz	141
Abbildung 7-26: Forest Plots Subgruppenanalysen schwere HO Rofecoxib vs. inaktive Substanz.....	142
Abbildung 7-27: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Tenoxicam vs. inaktive Substanz.....	143
Abbildung 7-28: Forest Plots Subgruppenanalysen schwere HO Tenoxicam vs. inaktive Substanz.....	144
Abbildung 7-29: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Naproxen vs. inaktive Substanz.....	145
Abbildung 7-30: Forest Plot PRO Schmerz (VAS) Naproxen vs. inaktive Substanz ..	145
Abbildung 7-31: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Diclofenac vs. inaktive Substanz.....	146
Abbildung 7-32: Forest Plot PRO ROM (Harris-Hip-Score) Diclofenac vs. inaktive Substanz.....	146
Abbildung 7-33: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Flurbiprofen vs. inaktive Substanz.....	147
Abbildung 7-34: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Ketorolac vs. inaktive Substanz.....	147
Abbildung 7-35: Forest Plots schwere HO und HO Oxyphenbutazone mit ASS vs. inaktive Substanz.....	148
Abbildung 7-36: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Meloxicam vs. Indomethacin .....	149
Abbildung 7-37: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW ASS vs. Indomethacin .....	150
Abbildung 7-38: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Rofecoxib vs. Indomethacin .....	151

Abbildung 7-39: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Naproxen vs. Indomethacin .....	152
Abbildung 7-40: Forest Plot PRO Schmerz (VAS) Naproxen vs. Indomethacin.....	152
Abbildung 7-41: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Acemethacin vs. Indomethacin.....	153
Abbildung 7-42: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Celecoxib vs. Ibuprofen .....	153
Abbildung 7-43: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Etoricoxib vs. Diclofenac.....	154
Abbildung 7-44: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Indomethacin .....	155
Abbildung 7-45: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Tenoxicam .....	155
Abbildung 7-46: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Ibuprofen .....	156
Abbildung 7-47: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Meloxicam .....	156
Abbildung 7-48: Forest Plots schwere HO und HO Rofecoxib.....	157

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: HO-Klassifikation nach Brooker [32].....	6
Tabelle 2-1: Einschlusskriterien Titel-/Abstractscreening .....	12
Tabelle 2-2: Kriterien Volltextscreening.....	12
Tabelle 3-1: Direkte Vergleiche nach Wirkstoff.....	20
Tabelle 7-1: Eingeschlossene Publikationen .....	64
Tabelle 7-2: geplante Datenanalysen.....	115
Tabelle 7-3: Charakteristik der Wirkstoffgruppen Intervention vs. inaktive Substanzen .....	117
Tabelle 7-4: Charakteristik der Vergleiche Intervention vs. inaktive Substanz.....	119
Tabelle 7-5: Charakteristik der Vergleiche Intervention vs. Intervention .....	122
Tabelle 7-6: Charakteristik der Vergleiche Intervention mit gleichem Wirkstoff .....	124
Tabelle 7-7: Qualitätsbewertungsinstrument (QBI, Risk of bias - Tool) .....	158

## IV. Anhang Review Prozess

### A. Suchterme

#### Suchterm Datenbank "MEDLINE via PubMed"

##### *Identify RCTs*

- #1 randomized controlled trial [pt]
- #2 controlled clinical trial [pt]
- #3 randomized [tiab]
- #4 placebo [tiab]
- #5 drug therapy [sh]
- #6 randomly [tiab]
- #7 trial [tiab]
- #8 groups [tiab]
- #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 animals [mh] NOT humans [mh]
- #11 #9 NOT #10

##### *Identify patient population*

- #12 abnorm\* [All fields]
- #13 periarticular\* [All fields]
- #14 peri-articular\* [All fields]
- #15 paraarticular\* [All fields]
- #16 para-articular\* [All fields]
- #17 extraosseous\* [All fields]
- #18 extra-osseous\* [All fields]
- #19 heterotopic\* [All fields]
- #20 ectopic\* [All fields]
- #21 pathologic\* [All fields]
- #22 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
- #23 bone\* [All fields]
- #24 ossification\* [All fields]
- #25 ossification, heterotopic [MeSH]
- #26 osteogen\* [All fields]
- #27 osteogenesis [MeSH]
- #28 calcif\* [All fields]
- #29 calcin\* [All fields]
- #30 calcification, pathologic [MeSH]
- #31 #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
- #32 #22 AND #31
- #33 "HO" [All fields] NOT "HO" [au]
- #34 "HBF" [All fields]
- #35 #33 OR #34
- #36 #32 OR #35
- #37 total hip replacement [MeSH]
- #38 Hip [All fields]
- #39 prothe\* [All fields]
- #40 endoprothe\* [All fields]
- #41 arthroplast\* [All fields]
- #42 replacement\* [All fields]
- #43 reconstruct\* [All fields]

## Fortsetzung Suchterm „MEDLINE via PubMed“

#44 #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43

#45 "THA" [All fields]

#46 #37 OR (#38 AND #44) OR #45

**#47** #36 AND #46

### *Identify intervention*

#48 anti inflammatory agents, non steroidal [All fields]

#49 Cyclooxygenase Inhibitors [All fields]

#50 Fenoprofen [All fields]

#51 Flurbiprofen [All fields]

#52 Ibuprofen [All fields]

#53 Indomethacin [All fields]

#54 Ketoprofen [All fields]

#55 Ketorolac [All fields]

#56 Mefenam\* [All fields]

#57 Meloxicam [All fields]

#58 Nabumetone [All fields]

#59 Naproxen [All fields]

#60 Oxaprozin [All fields]

#61 Piroxicam [All fields]

#62 Sulindac [All fields]

#63 Tolmetin [All fields]

#64 tiaprofen\* [All fields]

#65 Dexibuprofen [All fields]

#66 Dexketoprofen [All fields]

#67 Aceclofenac [All fields]

#68 Acemetacin [All fields]

#69 Tenoxicam [All fields]

#70 Cyclooxygenase 2 Inhibitors [All fields]

#71 coxib [All fields]

#72 Rofecoxib [All fields]

#73 Etoricoxib [All fields]

#74 Parecoxib [All fields]

#75 Dynastat [All fields]

#76 Oxyphenbutazone [All fields]

#77 Diflamil [All fields]

#78 Tanderil [All fields]

#79 Acetylsalicylic Acid [All fields]

#80 Celecoxib [All fields]

#81 Diclofenac [All fields]

#82 Diflunisal [All fields]

#83 Etodolac [All fields]

#84 NSAID [All fields]

**#85** #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84

### *Combine RCTs AND patient population AND intervention*

**#86** #11 AND #47 AND #85

## Suchterm Datenbank „Cochrane Central“

*Selected CENTRAL Resultfilter*

Trials

*Identify patient population*

- #1 abnorm\*
- #2 periarticular\*
- #3 peri-articular\*
- #4 paraarticular\*
- #5 para-articular\*
- #6 extraosseous\*
- #7 extra-osseous\*
- #8 heterotopic\*
- #9 ectopic\*
- #10 pathologic\*
- #11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- #12 bone\*
- #13 ossification\*
- #14 MeSH descriptor: [**Ossification, Heterotopic**] explode all trees
- #15 osteogen\*
- #16 MeSH descriptor: [**Osteogenesis**] explode all trees
- #17 calcif\*
- #18 calcin\*
- #19 MeSH descriptor: [**Calcinosis**] explode all trees
- #20 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
- #21 #11 AND #20
- #22 HO NOT HO:au
- #23 HBF
- #24 #22 OR #23
- #25 #21 OR #24
- #26 MeSH descriptor: [**Arthroplasty, Replacement, Hip**] explode all trees
- #27 Hip
- #28 prothe\*
- #29 endoprothe\*
- #30 arthroplast\*
- #31 replacement\*
- #32 reconstruct\*
- #33 #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32
- #34 THA
- #35 #25 OR (#27 AND #33) OR #34
- #36 #25 AND #35**

*Identify intervention*

- #37 anti inflammatory agents, non steroidal
- #38 MeSH descriptor: [**anti inflammatory agents, non steroidal**] explode all trees
- #39 Fenoprofen
- #40 Flurbiprofen
- #41 Ibuprofen
- #42 Indomethacin
- #43 Ketoprofen
- #44 Ketorolac
- #45 Mefenam\*
- #46 Meloxicam
- #47 Nabumetone

## Fortsetzung Suchterm „Cochrane Central“

#48 Naproxen  
#49 Oxaprozin  
#50 Piroxicam  
#51 Sulindac  
#52 Tolmetin  
#53 tiaprofen\*  
#54 Dexibuprofen  
#55 Dexketoprofen  
#56 Aceclofenac  
#57 Acemetacin  
#58 Tenoxicam  
#59 Cyclooxygenase 2 Inhibitors  
#60 coxib  
#61 Rofecoxib  
#62 Etoricoxib  
#63 Parecoxib  
#64 Dynastat  
#65 Oxyphenbutazone  
#66 Diflamil  
#67 Tanderil  
#68 Acetylsalicylic Acid  
#69 Cyclooxygenase Inhibitors  
#70 Celecoxib  
#71 Diclofenac  
#72 Diflunisal  
#73 Etodolac  
#74 NSAID  
#75 #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52  
OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67  
OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74

*Combine patient population AND intervention*

**#76** #36 AND #75

## Suchterm Datenbank „EMBASE”

*Selected EMBASE Standard Filters:*

STUDY TYP:

Controlled study  
Major clinical study  
Clinical trial  
Randomized controlled trial  
Controlled clinical trial  
Randomized controlled trial (topic)

*Identify patient population*

#1 abnorm\*  
#2 periarticular\*  
#3 peri\* NEXT/1 articular\*  
#4 paraarticular\*  
#5 para\* NEXT/1 articular\*  
#6 extraosseous\*  
#7 extra\* NEXT/1 osseous\*  
#8 heterotopic\*  
#9 ectopic\*  
#10 pathologic\*  
#11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10  
#12 bone\*  
#13 ossification\*  
#14 'heterotopic ossification'/exp  
#15 osteogen\*  
#16 'bone development'/exp  
#17 calcif\*  
#18 calcin\*  
#19 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18  
#20 "ho" NOT "ho":au  
#21 "hb"  
#22 #20 OR #21  
#23 (#11 AND #19) OR #22  
#24 "total hip prosthesis"/exp  
#25 Hip  
#26 prothe\*  
#27 endoprothe\*  
#28 arthroplast\*  
#29 replacement\*  
#30 reconstruct\*  
#31 #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30  
#32 "THA"  
#33 #24 OR (#25 AND #31) OR #32

*Identify intervention*

#34 "prostaglandin synthase inhibitor"/exp  
#35 "nonsteroid antiinflammatory agent"/exp  
#36 Diflamil  
#37 #34 OR #35 OR #36

*Combine patient population AND intervention*

#38 #23 AND #33 AND #37

## B. Eingeschlossene Publikationen

Tabelle 7-1: Eingeschlossene Publikationen

Studie	Vollpublikation
Winkler 2016 [50]	Winkler S, Springorum H-R, Vaitl T, Handel M, Barta S, Kehl V <i>et al.</i> Comparative clinical study of the prophylaxis of heterotopic ossifications after total hip arthroplasty using etoricoxib or diclofenac. <i>International Orthopaedics</i> . 2016;40(4):673-80.
Liu 2011 [74]	Liu HP, Li YJ, Wang CX, Li SH, Zhao ZW, Wang JH. Clinical study on the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty by Xiaozhong Zhitong. <i>China journal of orthopaedics and traumatology</i> 2011; 24(10):857-860. Artikel auf Chinesisch Übersetzerin Chunmei Li
van der Heide 2007 [51]	van der Heide HJ, Rijnberg WJ, Van Sorge A, Van Kampen A, Schreurs BW. Similar effects of rofecoxib and indomethacin on the incidence of heterotopic ossification after hip arthroplasty. <i>Acta orthopaedica</i> 2007 Feb;78(1):90-4.
Saudan 2007 [52]	Saudan M, Saudan P, Perneger T, Riand N, Keller A, Hoffmeyer P. Celecoxib versus ibuprofen in the prevention of heterotopic ossification following total hip replacement: a prospective randomised trial. <i>The Journal of bone and joint surgery British volume</i> . 2007; 89(2):155-9.
Grohs 2007 [53]	Grohs JG, Schmidt M, Wanivenhaus A. Selective COX-2 inhibitor versus indomethacin for the prevention of heterotopic ossification after hip replacement: a double-blind randomized trial of 100 patients with 1-year follow-up. <i>Acta orthopaedica</i> . 2007; 78(1):95-8.
Buvanendran 2007 [73]	Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA. Preoperative cyclooxygenase-2 inhibitor treatment reduces the incidence of heterotopic ossification after hip arthroplasty: six-month follow-up. <i>Anesthesiology</i> . 2007; 107(2):358-9.
Fransen 2006 [76]	Fransen M, Anderson C, Douglas J, MacMahon S, Neal B, Norton R <i>et al.</i> Safety and efficacy of routine postoperative ibuprofen for pain and disability related to ectopic bone formation after hip replacement surgery (HIPAID): randomised controlled trial. <i>BMJ</i> . 2006; 333(7567):519-521.
van der Heide 2004 [54]	van der Heide HJL, Spruit M, Slappendel R, Klooster N, Van Limbeek J. Prophylaxis for heterotopic ossification after primary total hip arthroplasty: A cohort study between Indomethacin and Meloxicam. <i>Acta orthopaedica Belgica</i> 2004;70(3):240-46.
Franchin 2004 [57]	Franchin F, Sanguineti F, Caione G. Preliminary study of rofecoxib (25 mg) in prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. <i>Journal of Orthopaedics &amp; Traumatology</i> . 2004; 5(2):77-80.
Barthel 2002 [55]	Barthel T, Baumann B, Nöth U, Eulert J. Prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a prospective randomized study comparing indomethacin and meloxicam. <i>Acta orthopaedica Scandinavica</i> . 2002; 73(6):611-614.
Vielpeau 1999 [56]	Vielpeau C, Joubert JM, Hulet C. Naproxen in the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. <i>Clinical orthopaedics and related research</i> . 1999; (369):279-288.
Sahin Akkoc 1999 [75]	Sahin Akkoc Y, Kirazli Y, Aydogdu S, Sur H, Sabah D. Indomethacin in the prevention of heterotopic ossification following total hip arthroplasty. <i>Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation</i> . 1999; 10(2):69-73. Artikel auf Türkisch, Übersetzer Levent Altinoglu



Studie	Vollpublikation
Kienapfel 1999 [34]	Kienapfel H, Koller M, Wüst A, Sprey C, Merte H, Engenhart-Cabillic R <i>et al.</i> Prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty: a prospective randomised study comparing postoperative radiation therapy with indomethacin medication. Archives of orthopaedic and trauma surgery. 1999; 119(5-6):296-302.
Persson 1998 [58]	Persson PE, Sodemann B, Nilsson OS. Preventive effects of ibuprofen on periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A randomized double-blind prospective study of treatment time. Acta orthopaedica Scandinavica. 1998; 69(2):111-115.
Dorn 1998 [59]	Dorn U, Grethen C, Effenberger H, Berka H, Ramsauer T, Drekonja T. Indomethacin for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. A randomized comparison between 4 and 8 days of treatment. Acta orthopaedica Scandinavica. 1998; 69(2):107-110.
Wurnig 1997 [60]	Wurnig C, Auersperg V, Boehler N, Steindl M, Kiss H, Zweymuller K <i>et al.</i> Short term prophylaxis against heterotopic bone after cementless hip replacement. Clinical orthopaedics and related research. 1997; (334):175-183.
Knelles 1997 [61]	Knelles D, Barthel T, Karrer A, Kraus U, Eulert J, Kölbl O. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. A prospective, randomised study using acetylsalicylic acid, indomethacin and fractional or single-dose irradiation. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1997; 79(4):596-602.
Gierse 1997 [62]	Gierse H, Eisebitt R, Bernard I. Prophylaxis of heterotopic ossifications after hip arthroplasty-with the results of a randomized double-blind study of acemetacin versus indometacin. Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete. 1997; 135(5):417-421.
Gebuhr 1996 [39]	Gebuhr P, Sletgård J, Dalsgård J, Soelberg M, Keisu K, Hänninen A <i>et al.</i> Heterotopic ossification after hip arthroplasty: a randomized double-blind multicenter study tenoxicam in 147 hips. Acta orthopaedica Scandinavica. 1996; 67(1):29-32.
Pritchett 1995 [72]	Pritchett JW. Ketorolac prophylaxis against heterotopic ossification after hip replacement. Clinical orthopaedics and related research. 1995; (314):162-165.
Burssens 1995 [63]	Burssens A, Thiery J, Kohl P, Molderez A, Haazen L. Prevention of heterotopic ossification with tenoxicam following total hip arthroplasty: a double-blind, placebo-controlled dose-finding study. Acta orthopaedica Belgica. 1995; 61(3):205-211.
Kjaersgaard-Andersen 1994 [64]	Kjaersgaard-Andersen P. Indomethacin in prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. J-Bone-Joint-Surg-Br. 1994; 76-B Suppl II, III:111.
Ahrengart 1994 [65]	Ahrengart L, Blomgren G, Tornkvist 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 Apr;65(2):139-41.
Reis 1992 [66]	Reis HJ, Küsswetter W, Schellinger T. The suppression of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. International orthopaedics. 1992; 16(2):140-145.
Kjaersgaard-Andersen 1992 [67]	Kjaersgaard-Andersen P, Ritter MA. Short-term treatment with nonsteroidal antiinflammatory medications to prevent heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. A preliminary report. Clinical orthopaedics and related research 1992 Jun(279):157-62.

Studie	Vollpublikation
Wahlström 1991 [68]	Wahlström O, Risto O, Djerf K, Hammerby S. Heterotopic bone formation prevented by diclofenac. Prospective study of 100 hip arthroplasties. Acta orthopaedica Scandinavica. 1991; 62(5):419-421.
Gebuhr 1991 [69]	Gebuhr P, Soelberg M, Orsnes T, Wilbek H. Naproxen prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. A prospective control study of 55 patients. Acta orthopaedica Scandinavica. 1991; 62(3):226-229.
Hoikka 1990 [70]	Hoikka V, Lindholm TS, Eskola A. Flurbiprofen inhibits heterotopic bone formation in total hip arthroplasty. Archives of orthopaedic and trauma surgery. 1990; 109(4):224-226.
Schmidt 1988 [71]	Schmidt SA, Kjaersgaard-Andersen P, Pedersen NW, Kristensen SS, Pedersen P, Nielsen JB. The use of indomethacin to prevent the formation of heterotopic bone after total hip replacement. A randomized, double-blind clinical trial. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1988; 70(6):834-838.
Knahr 1988-1 [37]	Knahr K, Salzer M, Eyb R, Frank P, Blauensteiner W. Heterotopic ossification with total hip endoprotheses in various models of thrombosis prophylaxis. The Journal of arthroplasty. 1988; 3(1):1-8.
Knahr 1988-3 [37]	Knahr K, Salzer M, Eyb R, Frank P, Blauensteiner W. Heterotopic ossification with total hip endoprotheses in various models of thrombosis prophylaxis. The Journal of arthroplasty. 1988; 3(1):1-8.

### C. Kurzcharakteristik eingeschlossener Publikationen

<b>Winkler 2016 [50]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	605 Patienten gesichtet (505 Patienten Einschlusskriterien nicht erfüllt), davon 100 Patienten randomisiert (54 % Männer), elektive THR bei primärer oder sekundärer Osteoarthritis, lateraler Zugangsweg (Bauer), Ausschluss von Patienten mit gastrointestinalen, kardiovaskulären, renalen oder hepatischen Erkrankungen, Systemerkrankungen, vermuteter geringer Compliance oder Lebenserwartung, NSAID Unverträglichkeit	
Intervention	2 Interventionsgruppen, Diclofenac (150 mg/d) vs. Etoricoxib 90 mg/d für jeweils 9 Tage, Beginn 1 Tag präoperativ	
Ergebnisse	6 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet PRO für Analyse unzureichend berichtet	
Hinweise		
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Quote: "Randomization was performed at the Institute for Medical Statistics..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	gering	Quote: „Medication coated identically, systematically packed and sequentiall numbered by extern pharmacy.“
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung „hyper- ostotischer Phänotyp“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	gering	Kommentar: spezifische Risikofaktoren ausgeschlossen
Verblindung der Patienten und Behandelnden	gering	Quote: "The study personal (investigators, patient, monitors, study nurse) remained blinded until the database was locked."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "The study personal (investigators, patient, monitors, study nurse) remained blinded until the database was locked."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	gering	Quote: "The study personal (investigators, patient, monitors, study nurse) remained blinded until the database was locked."
Vollständigkeit der Daten (HO)	gering	Kommentar: 12 % und 10 % fehlende Daten in Gruppen; ausgeglichenes Verhältnis; Gründe für Fehlen berichtet und ausgeglichen

Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: 6 % und 4 % fehlende Daten in Gruppen; ausgeglichenes Verhältnis; Gründe für Fehlen berichtet und ausgeglichen
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: wie geplant berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	hoch	Kommentar: Autoren berichten nur von UAWs welche sie in Zusammenhang mit der Studienmedikation sehen.
andere systematische Fehler		

<b>Liu 2011 [74]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	105 Patienten randomisiert (32 % Männer), nur primäre THR, Fraktur oder Revisions-OP ausgeschlossen, posteriorer Zugangsweg, Patienten mit kardiovaskulären oder renalen Vorerkrankungen ausgeschlossen	
Intervention	2 Gruppen Indomethacin (100 mg/d) für 28 Tage vs. keine Intervention	
Ergebnisse	18 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem	
Hinweise	Artikel auf Chinesisch, Übersetzerin Chunmei Li Keine Antwort auf E-Mail Anfrage	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Kommentar: Randomisierungssequenz nicht beschrieben
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: Patienten zogen Zahlen
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung „Neigung zu gastrointestinalen Ulcera“ unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Kommentar: keine Placebogabe, Patienten und Behandelnde somit nicht verblindet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung des Untersuchers nicht berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	hoch	Kommentar: Behandelnde nicht verblindet
Vollständigkeit der Daten (HO)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: wie geplant berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	-	Outcome nicht berichtet
andere systematische Fehler		

<b>van der Heide 2007 [51]</b>		
Methoden	RCT Nur Per-Protokoll-Analyse möglich	
Teilnehmer	186 Patienten randomisiert (33 % Männer), nur primäre THR, keine Voroperation an Hüftgelenk, posteriorer Zugangsweg, Patienten mit Gi- und allgemeinen Risikofaktoren ausgeschlossen	
Intervention	2 Interventionsgruppen Rofecoxib (50mg/d) vs. Indomethacin (150mg/d) für jeweils 7 Tage	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem nur Gi-UAW erhoben	
Hinweise	Studie vorzeitig abgebrochen da Rofecoxib vom Markt genommen wurde	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomisation..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	gering	Quote: "The medication was repacked in numbered packages, and the pharmacologist executed the randomization procedure", Allocation was performed by pharmacologist who was likely not involved in patient selection"
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	gering	Quote: "...were used under code by both patients and physicians."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "...by one investigator ...blinded..."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	gering	Kommentar: Verblindung gegeben
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protokoll-Analyse möglich
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant. Aber erhobene Daten berichtet.
andere systematische Fehler	-	

<b>Saudan 2007 [52]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	310 Patienten gesichtet, davon 250 Patienten randomisiert (41 % Männer), elektive THR bei Osteoarthritis, direkt lateraler Zugangsweg, Patienten mit Gi-Ulcera, Niereninsuffizienz oder NSAID-Unverträglichkeit ausgeschlossen	
Intervention	2 Interventionsgruppen, Celecoxib (400 mg/d) vs. Ibuprofen 1200 mg/d für jeweils 10 Tage	
Ergebnisse	3 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet	
Hinweise	Kontakt mit Autor erfolgreich, Datensatz aus E-Mail Kontakt verwendet Präoperativ Co-Medikation mit NSAID (gleichverteilt auf Gruppen)	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Quote: "...were randomised... computer generated code."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	gering	Quote: using "consecutive sealed opaque envelopes"
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Quote: "...were similar in age, gender [and] aetiology of hip disease [...]"; Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung „vorbestehende höhergradige Herzerkrankungen“ unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Quote: "The patients and healthcare teams were not blinded to treatment allocation..."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "Radiologist and orthopaedic surgeon were unaware of the medication the patient had received"
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	hoch	Kommentar: Verblindung nicht gegeben
Vollständigkeit der Daten (HO)	gering	Kommentar: 5 % und 3 % fehlende Daten in Gruppen; ausgeglichenes Verhältnis; Gründe für Fehlen berichtet und ausgeglichen
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet (nach Emailkontakt mit Autor)
selektive Berichterstattung (UAW)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
andere systematische Fehler	-	

<b>Grohs 2007 [53]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	100 Patienten randomisiert (37 % Männer), nur primäre THR, anterolateraler Zugangsweg, Patienten mit Gi-Ulcera, Herz-, Leber-, Niereninsuffizienz oder ASS Einnahme ausgeschlossen	
Intervention	2 Interventionsgruppen Rofecoxib (25mg/d) vs. Indomethacin (100mg/d) für jeweils 7 Tage beide Gruppen Omeprazol 40 mg/d für 35 Tage postoperativ	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet PRO berichtet	
Hinweise	Kontakt mit Autor erfolgreich (Telefonat)	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Quote: "randomization, a computer-generated sequence was used."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ und “Frakturversorgung und Revisions-OP” unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	gering	Kommentar: Risikofaktoren ausgeschlossen
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Quote: "...identical tablets..."; Kommentar: Patienten verblindet; Verblindung des Personals nicht berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "...one radiologist who was blinded to the choice of treatment..."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: 0 % und 8 % fehlende Daten in Gruppen, unausgeglichenes Verhältnis, Gründe für Fehlen berichtet
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Geplante Datenerhebung war weniger umfangreich als durchgeführte und berichtete Datenerhebung.
andere systematische Fehler	-	

<b>Buvanendran 2007 [73]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	23 Patienten, primäre THR bei Osteoarthritis, Fraktur und Revisions-Op ausgeschlossen	
Intervention	3 Gruppen (2 Interventionsgruppen, 1 Placebogruppe) Präoperative Einnahme Rofecoxib 50 mg/d für 5 Tage vs. 1 Tag vs. Placebo	
Ergebnisse	6 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem	
Hinweise	spärliche Publikation Keine Antwort auf E-Mail Anfrage	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Quote: "...Using a random number table..." (from cited first publication about study population)
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Quote: "did not differ (age, weight, height, race, sex)"; Kommentar: Verteilung spezifischer Risikofaktoren unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Study drugs and placebo were administrated in same frequency; patients blinded, blinding of staff unclear
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "...investigator, blinded to the group allocation..."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	gering	Kommentar: Verblindung gegeben
Vollständigkeit der Daten (HO)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
Vollständigkeit der Daten (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
selektive Berichterstattung (HO)	hoch	Kommentar: Ursprünglich anderer Studienfokus; Datenerhebung zu HO erst nachträglich beschlossen; Gruppen zusammengefasst
selektive Berichterstattung (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
andere systematische Fehler	-	



<b>Fransen 2006 [76]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	902 Patienten randomisiert (54 % Männer), 798 Patienten analysiert sehr heterogene Studienpopulation, primäre und Revisions-THR	
Intervention	2 Gruppen Ibuprofen 1200 mg/d für 14 Tage vs. Placebo	
Ergebnisse	durchschnittlich 8 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet PRO berichtet	
Hinweise	E-Mail Kontakt erfolgreich	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Quote: "...computer based randomisation..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	gering	Quote: "Treatment allocation was blinded and concealed from patients and study staff until the database was locked."
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Quote: "...groups were well balanced..."; Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ und „Geschlecht“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	gering	Quote: "Treatment allocation was blinded and concealed from patients and study staff until the database was locked."; "...matching placebo tablets. All study tablets were packaged in identical blister packs"
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "All assessments were standardised and performed blind to randomised treatment allocation."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	gering	Kommentar: Verblindung gegeben
Vollständigkeit der Daten (HO)	unklar	Kommentar: 11% und 6% fehlende Daten; ausgeglichenes Verhältnis, Gründe für Fehlen nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
andere systematische Fehler	-	

<b>van der Heide 2004 [54]</b>		
Methoden	RCT Nur Per-Protokoll-Analyse möglich	
Teilnehmer	199 Patienten gesichtet davon 190 Patienten randomisiert (30 % Männer) nur elektive THR bei Osteoarthritis, posteriorer Zugangsweg keine Patienten mit Gi-Ulcera, Gerinnungsstörung oder Voroperation an Hüftgelenk	
Intervention	2 Interventionsgruppen Indomethacin 150mg/d vs. Meloxicam 15mg/d zwischen 5 und 15 Tage 7 Tage Einnahmedauer geplant	
Ergebnisse	6 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet	
Hinweise	Subgruppen bei Zeiträumen definiert	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomisation..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Kommentar: Patienten und Personal nicht verblindet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "Study was not blinded, but the investigators who classified the radiographs were blinded."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protokoll-Analyse möglich
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: Datenerhebung nach 5 Tagen, 6 Wochen und 6 Monaten geplant, nur nach 6 Monaten berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant. Aber erhobene Daten berichtet.
andere systematische Fehler	-	

<b>Franchin 2004 [57]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	60 Patienten (43 % Männer) randomisiert, nur elektive THR bei (hypertropher) Osteoarthritis einschließlich voroperiertem Hüftgelenk keine Revisions-Op oder Fraktur, lateraler Zugangsweg	
Intervention	2 Gruppen Rofecoxib 25 mg/d für 3 Wochen vs. keine Intervention	
Ergebnisse	9 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW nur für Interventionsgruppe berichtet PRO für Analyse unzureichend berichtet	
Hinweise		
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	hoch	Quote: "...randomly assigned..."&"...Seven patients who undergone contralateral THR and who showed HO at admission, were subsequently put into group 1."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	hoch	Quote: "...7 patients [...] who showed heterotopic ossification at admission were subsequently put into [the Rofecoxib] group [...]"
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Keine Placebogabe, keine Verblindung von Patienten und Personal
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	hoch	Kommentar: nicht verblindet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: 10% und 0% fehlende Daten in Gruppen; unausgeglichenes Verhältnis, Gründe für Fehlen berichtet
Vollständigkeit der Daten (UAW)	-	Outcome nur für Interventionsgruppe erhoben
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: Datenerhebung nach 3, 6, 9 und 12 Monaten geplant, nur den letzten erhobene Datensatz (6..12 Monate) berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	-	Outcome nur für Interventionsgruppe erhoben
andere systematische Fehler	-	

<b>Barthel 2002 [55]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	487 Patienten gesichtet, 272 Patienten randomisiert (38 % Männer) THR einschließlich Frakturversorgung keine Patienten mit maligner Grunderkrankung, Gi-Ulcera, Gastritis, NSAID-Unverträglichkeit oder HO nach Voroperation	
Intervention	3 Interventionsgruppen Indomethacin 100 mg/d vs. Meloxicam 15 mg/d vs. Meloxicam 7,5 mg/d für jeweils 14 Tage, alle Patienten Mucoprotection mit Misoprostol 600 mg/d	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet	
Hinweise	Meloxicam 7,5 mg/d Gruppe vorzeitig abgebrochen Kontakt besteht über Orthopädische Klinik der Universität Würzburg	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Quote: "...using a random-number table."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Quote: "...showed similar baseline characteristics..." Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Kommentar: Unterschiedliche Behandlungsregime; Verblindung der Patienten nicht berichtet; Personal nicht verblindet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "...two blinded investigators..."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	hoch	Kommentar: nicht Verblindet
Vollständigkeit der Daten (HO)	gering	Kommentar: 7%, 8% und 10% fehlende Daten in Gruppen, ausgeglichenes Verhältnis; Gründe für Fehlen berichtet und ausgeglichen
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: Datenerhebung nach 3 und 12 Monaten geplant, nur nach 12 Monaten berichtet; Vorzeitiger Abbruch der Meloxicam 7,5 mg/d Gruppe bei nicht geplanter Erhebung nach 6 Monaten, wegen hoher Inzidenz an HO
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant. Erhobene Daten berichtet.
andere systematische Fehler	-	

<b>Vielpeau 1999 [56]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	84 Patienten randomisiert (100 % Männer). Primäre THR bei Osteoarthritis, nur Patienten mit min. 2 potentiellen HO-Risikofaktoren einschließlich vorbestehender kontralateraler HO. Keine Patienten mit maligner, lebensbedrohlicher oder hämatologischer Grunderkrankung, Gi-Ulcera, Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz oder NSAID-/Salicylatunverträglichkeit.	
Intervention	3 Gruppen (2 Interventions- und 1 Kontrollgruppe) Naproxen 750 mg/d vs. Indomethacin 75 mg/d vs. Placebo für 6 Wochen	
Ergebnisse	6 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet PRO berichtet	
Hinweise	Keine Antwort auf E-Mail Anfrage	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "Patients were allocated randomly..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	gering	Kommentar: Risikofaktoren gleichmäßig verteilt
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	gering	Kommentar: Risikofaktoren ausgeschlossen
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Kommentar: identisches Behandlungsregime; Patienten verblindet, Verblindung Personal nicht berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "Each radiograph underwent a double masked reading by one of the coinvestigators and by the principal investigator"
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: 0%, 0% und 7% fehlende Daten in Gruppen, unausgeglichenes Verhältnis, Gründe für Fehlen berichtet
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
andere systematische Fehler	hoch	Kommentar: Daten in Tabellen weichen von Text ab

<b>Sahin Akkoc 1999 [75]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	40 Patienten randomisiert (48 % Männer) Keine Angabe zu Indikation für THR. Patienten mit renalen, hepatischen, kardiovaskulären, gastrointestinalen Vorerkrankungen, Epilepsie, Parkinson, NSAID- oder Steroidtherapie ausgeschlossen.	
Intervention	2 Gruppen Indomethacin 75 mg/d vs. Placebo für 14 Tage Ggf. Acetaminophen oder Opiate zur Analgesie	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem	
Hinweise	Artikel auf Türkisch, Übersetzer Levent Altinoglu und Billur Tuncer Baseras	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: „...randomized...“
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	gering	Kommentar: Risikofaktoren ausgeschlossen
Verblindung der Patienten und Behandelnden	gering	Kommentar: identisches Behandlungsregime und identische Tabletten. Patienten und Personal verblindet.
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Kommentar: Verblindung bis Abschluss der Auswertung aller Röntgenaufnahmen aufrechterhalten.
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
Vollständigkeit der Daten (HO)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
Vollständigkeit der Daten (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
andere systematische Fehler		

<b>Kienapfel 1999 [34]</b>		
Methoden	RCT nur Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	105 Patienten (32 % Männer) randomisiert primäre THR bei primärer oder sekundärer Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Schenkelhalsfraktur, lateraler Zugangsweg keine Patienten mit DISH, M. Bechterew, M. Paget, andere Frakturlokalisierung oder Revisions-Op	
Intervention	2 Gruppen Indomethacin 100 mg/d für 42 Tage vs. keine Intervention Bei Gi-Risikofaktoren Cimetidine 200 mg/d für Interventionspatienten	
Ergebnisse	18 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet PRO berichtet	
Hinweise	Interventionsgruppe Strahlentherapie ausgeschlossen Keine Antwort auf E-Mail Anfrage (Abwesenheitsmitteilung)	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: ...randomly assigned...
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	gering	Quote: "There were no significant group differences." Kommentar: gleichmäßige Verteilung
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Keine Placebogabe, keine Verblindung von Patienten und Personal
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	hoch	Kommentar: keine Verblindung
Vollständigkeit der Daten (HO)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant. Aber erhobene Daten berichtet.
andere systematische Fehler	-	

<b>Persson 1998 [58]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	144 Patienten (49 % Männer) randomisiert, Primäre THR bei Arthrose, posterolateraler Zugangsweg Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreis, Frakturen, NSAID-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen, Nieren- oder Leberinsuffizienz, Gi-Ulcera oder Gastritis ausgeschlossen.	
Intervention	3 Gruppen (2 Interventions und 1 Kontrollgruppe) Ibuprofen 1200 mg/d für 3 Wochen vs. 1 Woche vs. Placebo	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet	
Hinweise	Keine Antwort auf E-Mail Anfrage	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomized..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung „vorbestehende höhergradige Herzerkrankungen“ unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Kommentar: identisches Behandlungsregime, Patienten verblindet, Verblindung Personal nicht berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: 0%, 4% und 6% fehlende Daten in Gruppen, unausgeglichenes Verhältnis, Gründe für Fehlen berichtet
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
andere systematische Fehler	-	



<b>Dorn 1998 [59]</b>		
Methoden	Quasi-RCT Nur Per-Protokoll-Analyse möglich	
Teilnehmer	249 Patienten (39 % Männer) randomisiert Primäre THR bei primärer oder sekundärer Coxarthrose, lateraler Zugangsweg Keine Patienten mit Gi-Ulcera oder Gastritis 6 Monate präoperativ	
Intervention	2 Interventionsgruppen Indomethacin 150 mg/d für 4 Tage vs. 8 Tage, erste Gabe post-op rektal Alle Patienten Mucoprotection mit Ranitidine 300 mg/d während Intervention	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet	
Hinweise	E-Mailkontakt besteht	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	hoch	Quote: "...distributed in the two groups according to the final digit of their civil registration number (odd or even number)."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	hoch	Kommentar: Zuordnung nach „civil registration number“, dadurch vorhersehbar
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung spezifischer Risikofaktoren unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Kommentar: Unterschiedliche Behandlungsdauer, Patienten und Personal nicht verblindet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	hoch	Kommentar: keine Verblindung
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protokoll-Analyse möglich; 7% und 9% fehlende Daten in Gruppen, ausgeglichenes Verhältnis, Gründe unzureichend berichtet
Vollständigkeit der Daten (UAW)	unklar	Kommentar: 7% und 9% fehlende Daten in Gruppen, ausgeglichenes Verhältnis, unzureichend berichtet
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: Datenerhebung nach 3 und 12 Monaten geplant, nur nach 12 Monaten berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant. Nur Patienten nach Abbruch der Intervention berichtet.
andere systematische Fehler	-	

<b>Wurnig 1997 [60]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	210 Patienten (34 % Männer) randomisiert Jegliche primäre THR, lateraler Zugangsweg Patienten mit Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen, Epilepsie, Gi-Ulcera 3 Monate präoperativ, Indomethacin-Unverträglichkeit oder NSAID Dauermedikation ausgeschlossen	
Intervention	2 Interventionsgruppen Indomethacin 100 mg/d für 14 Tage vs. 7 Tage	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet PRO für Analyse unzureichend berichtet	
Hinweise		
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Quote: "...computer generated randomization code..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	gering	Kommentar: gleichmäßige Verteilung
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	gering	Kommentar: Risikofaktoren ausgeschlossen
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Kommentar: Unterschiedliche Behandlungsdauer, Patienten und Personal nicht verblindet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	hoch	Kommentar: keine Verblindung
Vollständigkeit der Daten (HO)	unklar	Kommentar: Fehlende Daten nicht adäquat berichtet
Vollständigkeit der Daten (UAW)	unklar	Kommentar: Fehlende Daten nicht adäquat berichtet
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und während Interventionszeitraum berichtet
andere systematische Fehler	-	

<b>Knelles 1997 [61]</b>		
Methoden	RCT Nur Per-Protokoll-Analyse möglich	
Teilnehmer	311 Patienten (33 % Männer) randomisiert, Jegliche THR einschließlich Revision, Patienten mit bekannten Gi-Ulcera ausgeschlossen	
Intervention	3 Interventionsgruppen Indomethacin 100 mg/d für 14 vs. 7 Tage vs. ASS 2250 mg/d für 14 Tage Alle Patienten Mucoprotection mit 100 mg/d Pirenzepin während Intervention	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet	
Hinweise	E-Mailkontakt besteht	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Quote: "...using a random-number table..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ und „operativer Zugang“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung spezifischer Risikofaktoren unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Kommentar: Unterschiedliche Behandlungsregime; Patienten und Personal nicht verblindet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	hoch	Kommentar: keine Verblindung
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protokoll-Analyse möglich
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: Datenerhebung nach 3 und 12 Monaten geplant. Nur Daten nach 12 Monaten berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant. Aber erhobene Daten berichtet.
andere systematische Fehler	-	

<b>Gierse 1997 [62]</b>		
Methoden	RCT Nur Per-Protokoll-Analyse möglich	
Teilnehmer	119 Patienten (47% Männer) randomisiert Alle Patienten mit primärer THR Patienten mit internistischen Vorerkrankungen (Leber-, Nierenschäden, Blutbildveränderungen, Ulkuserkrankung, Herzinsuffizienz) oder Einnahme von NSAID mit langer Halbwertszeit in der Woche vor OP ausgeschlossen.	
Intervention	2 Interventionsgruppen Acemethacin 90 mg/d vs. Indomethacin 75 mg/d für jeweils 3 Wochen	
Ergebnisse	3 Monate Beobachtungszeitraum Arcq-Klassifikationssystem UAW berichtet	
Hinweise		
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...Randomisierungsplan..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	gering	Kommentar: Risikofaktoren ausgeschlossen
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Kommentar: Interventionen (Applikation) identisch; Patienten verblindet, Verblindung Personal nicht berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protokoll-Analyse möglich
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: Klassifikationssystem nicht vordefiniert. Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt und berichtet
andere systematische Fehler	-	

<b>Gebuhr 1996 [39]</b>		
Methoden	RCT Nur Per-Protokoll-Analyse möglich	
Teilnehmer	147 Patienten (40 % Männer) randomisiert Nur Patienten mit "unkomplizierter zementierter primärer THR" und ASA 1-3. Keine Patienten mit Gi-Ulcera, Asthma, Herz- oder Niereninsuffizienz, oraler Antikoagulation, Überempfindlichkeit gegenüber Studienmedikation, Co-Medikation mit NSAID, Analgetika, Antipsychotika ab 3 Monate prä-operativ, Schwangerschaft oder Stillzeit	
Intervention	4 Gruppen (2 Interventions und 2 Kontrollgruppen) berichtet, Autor fasst diese zum Teil zusammen, Erste Dosis postoperative i.v-Gabe Tenoxicam 20 mg/d vs. 40 mg/d vs. Morphin vs. Placebo für jeweils 5 Tage	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum DeLee-Klassifikationssystem UAW berichtet	
Hinweise	Keine Antwort auf E-Mail Anfrage	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomized..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	gering	Kommentar: Risikofaktoren ausgeschlossen
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Quote: "...double-blind..."; Kommentar: Interventionen erscheinen identisch; Patienten verblindet, Verblindung Personal nicht berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protokoll-Analyse möglich, 0%, 3%, 3% und 6% fehlende Daten in Gruppen, unausgeglichenes Verhältnis
Vollständigkeit der Daten (UAW)	hoch	0%, 3%, 3% und 6% fehlende Daten in Gruppen, unausgeglichenes Verhältnis
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: Daten wie geplant berichtet, jedoch unterschiedliche Gruppen zusammengefasst.
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant. Aber erhobene Daten berichtet.
andere systematische Fehler	-	

<b>Pritchett 1995 [72]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	303 Patienten (38 % Männer) randomisiert Primäre THR bei Osteoarthritis, anterolateraler Zugangsweg. Keine Patienten mit DISH, M. Bechterew, Voroperation am Hüftgelenk, Trauma (auch länger zurückliegend), hämatologischen-, renalen-, hepatischen- oder gi- Erkrankungen, NSAID-Überempfindlichkeit.	
Intervention	2 Gruppen Ketorolac ca. 100 mg/d i.m vs. Placebo, 6 Injektionen innerhalb 48 Stunden	
Ergebnisse	24 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet PRO berichtet	
Hinweise		
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomized..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	gering	Quote: "...all primary THR by osteoarthritis..." & "...no significant difference in the age, medical condition or gender between treatment groups." Kommentar: gleichmäßig verteilt
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung „vorbestehende höhergradige Herzerkrankungen“ unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Quote: "...double-blind...", Kommentar: Behandlungsregime identisch, Patienten verblindet, Verblindung des Personals unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant. Aber erhobene Daten berichtet.
andere systematische Fehler	-	

<b>Burssens 1995 [63]</b>		
Methoden	RCT Nur Per-Protokoll-Analyse möglich	
Teilnehmer	90 Patienten (100 % Männer) randomisiert, THR, anterolateraler Zugang mit Trochanterosteotomie (nach Charnley) Nur Patienten mit potentiellen HO-Risikofaktoren (Männer, DISH, M. Bechterew, vorbestehende HO, stark ausgeprägte Osteophytenbildung). Keine Patienten mit NSAID-Überempfindlichkeit, Gi-Ulcera innerhalb 12 Monaten präoperativ, kardiale-, renale- oder hepatische Vorerkrankungen, Co-Medikation mit NSAID, Antikoagulanzen, orale Antidiabetika oder Lithium. Kein „bone grafting“ oder „bone ingrowth prosthesis“ oder erweiterte Osteotomie.	
Intervention	3 Gruppen Tenoxicam 20 mg/d vs. 10 mg/d vs. Placebo für jeweils 6 Wochen	
Ergebnisse	6 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet PRO für Analyse unzureichend berichtet	
Hinweise	Keine Antwort auf E-Mail Anfrage	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomized..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Quote: "...no statistically significant differences between the 3 groups before surgery.", Kommentar: Verteilung von Frakturversorgung und Revisions-OP nicht ausreichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	gering	Kommentar: Spezifische Risikofaktoren ausgeschlossen
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Quote: "...double-blind..."; Kommentar: Placebogabe nicht ausreichend beschrieben
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung des Untersuchers unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung des Personals nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protokoll-Analyse möglich; 0%, 0% und 7% fehlende Daten in Gruppen, unausgeglichenes Verhältnis; Gründe für Fehlen unzureichend berichtet
Vollständigkeit der Daten (UAW)	hoch	Kommentar: 0%, 0% und 7% fehlende Daten in Gruppen, unausgeglichenes Verhältnis; Gründe für Fehlen ausreichend berichtet

selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten geplant und berichtet (6 Monate umfangreicher, zuvor nur kurz berichtet)
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Datenerhebung geplant, jedoch unzureichend berichtet. Nur Ereignisse während Intervention berichtet
andere systematische Fehler	-	



<b>Kjaersgaard-Andersen 1994 [64]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat möglich	
Teilnehmer	57 Patienten (35 % Männer) randomisiert primäre THR einschließlich Trauma, posterolateraler Zugangsweg. Keine Patienten mit Leber-, Herz- oder Nierenerkrankungen, Epilepsie, Parkinsonerkrankung, Co-Medikation NSAID oder Steroide, NSAID-Allergie.	
Intervention	2 Gruppen Indomethacin 75 mg/d vs. Placebo für jeweils 2 Wochen	
Ergebnisse	3 Monate Beobachtungszeitraum DeLee-Klassifikationssystem UAW berichtet	
Hinweise	E-Mailkontakt besteht	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomized..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	gering	Kommentar: Spezifische Risikofaktoren ausgeschlossen
Verblindung der Patienten und Behandelnden	gering	Quote: "The placebo capsules... like the indomethacin capsules. The treatment was undertaken double-blind, that is, the patient, researcher and hospital staff were not acquainted with the type of capsules taken by a given patient."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	gering	Kommentar: Personal verblindet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: 14% und 4% fehlende Daten in den Gruppen; unausgeglichenes Verhältnis; Gründe für Fehlen berichtet
Vollständigkeit der Daten (UAW)	hoch	Kommentar: 14% und 4% fehlende Daten in den Gruppen; unausgeglichenes Verhältnis; Gründe für Fehlen berichtet
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant. Nur Patienten nach Abbruch der Intervention berichtet.
andere systematische Fehler	-	

<b>Ahregart 1994 [65]</b>		
Methoden	RCT Nur Per-Protocol-Analyse möglich	
Teilnehmer	57 Patienten (47% Männer) randomisiert, Nur primäre THR bei primärer Arthrose, lateraler Zugangsweg. Keine Patienten mit Dyspepsie, Gi-Ulcera, entzündlichen Darmerkrankungen, Leber- oder Nierenerkrankungen, Asthma bronchiale, Gerinnungsstörungen, Co-Medikation mit NSAID oder Antikoagulanzen, NSAID- oder ASS-Allergie, Spezialprothesen, „bone grafting“ oder anderer Zugangsweg.	
Intervention	2 Gruppen Ibuprofen 1500 mg/d vs. Placebo für jeweils 10 Tage rektal	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum Brooker-Klassifikationssystem UAW berichtet	
Hinweise	Keine Antwort auf E-Mail Anfrage	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomized..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	gering	Quote: "...not differ in age, gender, per- or postoperative bleeding, length of hospital stay or postoperative recovery.";
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung „vorbestehende höhergradige Herzerkrankungen“ unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Quote: "...double-blind..."; Kommentar: Placebogabe nicht ausreichend beschrieben
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung nicht ausreichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung nicht ausreichend berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protocol-Analyse
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: 0% und 4% fehlende Daten in Gruppen. Ausgeglichenes Verhältnis; Fehlen hinreichend erklärt und ausgeglichenes Verhältnis der Gründe
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: Datenerhebung nach 2 und 12 Monaten geplant; nur Daten nach 12 Monaten berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant. Nur Patienten nach Abbruch der Intervention berichtet.
andere systematische Fehler		

<b>Reis 1992 [66]</b>		
Methoden	RCT Nur Per-Protocol-Analyse möglich	
Teilnehmer	180 Patienten gesichtet, 158 Patienten (43 % Männer) randomisiert. THR einschließlich Revisions-OP und Trauma, lateraler Zugangsweg. Patienten mit „hohem Risiko für UAW“ (Blutbild, Leber und Nierenfunktion geprüft) ausgeschlossen.	
Intervention	2 Gruppen Diclofenac 150mg/d vs. Placebo für jeweils 6 Wochen	
Ergebnisse	24 Monate Beobachtungszeitraum Arcq-Klassifikationssystem UAW berichtet PRO für Analyse unzureichend berichtet	
Hinweise		
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomized plan..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung spezifischer Risikofaktoren unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung spezifischer Risikofaktoren unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Kommentar: Studienmedikation von gleichem Hersteller gestellt. Patienten verblindet, Verblindung von Personal nicht berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung von Personal nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protocol-Analyse möglich; Unterschiedliches Vorgehen zwischen den Gruppen bei Abbruch der Studienmedikationseinnahme
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: alle Daten vorhanden
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: Datenerhebung nach 3, 6, 12 Wochen und 6, 12, 24 Monaten geplant. Nur Daten nach 24 Monaten berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant; adäquat berichtet
andere systematische Fehler	-	

<b>Kjaersgaard-Andersen 1992 [67]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	40 Patienten (100 % Männer) randomisiert THR einschließlich Revisions-Op	
Intervention	2 Interventionsgruppen (historische Kontrollgruppe ausgeschlossen) Aspirin 1300 mg/d für 6 Wochen vs. Indomethacin 75 mg/d für 2 Wochen	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum DeLee-Klassifikationssystem	
Hinweise	E-Mailkontakt besteht	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote:"...randomized..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung spezifischer Risikofaktoren unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung spezifischer Risikofaktoren unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Kommentar: Unterschiedliche Behandlungsregime; keine Verblindung von Patienten oder Personal
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	hoch	Kommentar: Personal nicht verblindet
Vollständigkeit der Daten (HO)	unklar	Richtigkeit der Daten bzgl. Ausscheiden unklar
Vollständigkeit der Daten (UAW)	-	Outcome nicht berichtet
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Datenerhebung wie geplant durchgeführt
selektive Berichterstattung (UAW)	-	Outcome nicht berichtet
andere systematische Fehler	-	

<b>Wahlström 1991 [68]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	98 Patienten (60 % Männer) randomisiert THR bei Arthrose, posterolateraler Zugangsweg Keine Patienten mit Rheumatoider Arthritis, Gi-Ulcera, NSAID- oder Steroiddauermedikation, ASS-Unverträglichkeit	
Intervention	2 Gruppen Diclofenac 150 mg/d oral/(i.m.) vs. Placebo für jeweils 6 Wochen	
Ergebnisse	3 Monate Beobachtungszeitraum Hierton-Klassifikationssystem UAW berichtet PRO für Analyse unzureichend berichtet	
Hinweise		
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomized..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ und „Geschlecht“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung spezifischer Risikofaktoren unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Quote: "...identically marked ampuls and tablets..." Kommentar: Patienten verblindet, Verblindung Personal nicht berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "...double-blinded... until after radiographs were assessed."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Verblindung des Personals nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	unklar	Kommentar: 4 % und 6 % fehlende Daten in Gruppen; Ausgeglichenes Verhältnis; Fehlen nicht hinreichend erklärt
Vollständigkeit der Daten (UAW)	gering	Kommentar: Daten vollständig
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: Radiologische Bewertung nach 1 Woche und 3 Monaten geplant, lediglich Bewertung nach 3 Monaten berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant, jedoch während Interventionsdauer berichtet
andere systematische Fehler	-	

<b>Gebuhr 1991 [69]</b>		
Methoden	RCT Nur Per-Protocol-Analyse möglich	
Teilnehmer	89 Patienten gesichtet, 70 Patienten (41 % Männer) randomisiert primäre THR bei primärer Coxarthrose, posterolateraler Zugangsweg Keine Patienten mit Gi-Ulcera, Gastritis, Naproxen-Überempfindlichkeit, NSAID-Therapie anderer Erkrankungen	
Intervention	2 Gruppen Naproxen 750 mg/d oral/(rektal) vs. Placebo für jeweils 4 Wochen	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum DeLee-Klassifikationssystem UAW berichtet PRO für Analyse unzureichend berichtet	
Hinweise	Keine Antwort auf E-Mail Anfrage	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomized..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung spezifischer Risikofaktoren unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Quote: "...double-blind..."; Kommentar: Placebomedikation nicht genauer beschrieben. Verblindung von Patienten und Behandelnden nicht berichtet.
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protocol-Analyse; 9% and 20% fehlende Daten in Gruppen. Unausgeglichenes Verhältnis; Fehlen nicht hinreichend erklärt
Vollständigkeit der Daten (UAW)	hoch	Kommentar: 9% and 20% fehlende Daten in Gruppen. Unausgeglichenes Verhältnis; Fehlen nicht hinreichend erklärt
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: Outcome wie zuvor definiert detailliert berichtet.
selektive Berichterstattung (UAW)	unklar	Kommentar: Nicht in Studienprotokoll geplant. Nur Patienten nach Abbruch der Intervention berichtet.
andere systematische Fehler	-	

<b>Hoikka 1990 [70]</b>		
Methoden	RCT Intention-to-treat Analyse möglich	
Teilnehmer	68 Patienten (39% Männer) randomisiert. THR bei primärer und sekundärer Osteoarthrose inkl. Trauma und Revisions-OP, posteriorer oder lateraler Zugangsweg. Keine Patienten mit Gi-Ulcera, Gi-Blutung, Leber- oder Nierenerkrankung, Asthma, NSAID-Allergie, Schwangerschaft oder Stillzeit.	
Intervention	2 Gruppen Flurbiprofen 200 mg/d vs. Placebo für jeweils 3 Wochen	
Ergebnisse	6 Monate Beobachtungszeitraum Eigenes Klassifikationssystem (Hoikka-Scale) UAW berichtet	
Hinweise		
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Quote: "...using a single randomization list balanced in blocks of ten."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Quote: "... no statistically significant differences between the groups in age, sex, weight, height, other diseases or medication of the patients, duration or severity of the disease (joint space narrowing, sclerosis, osteophytes, cysts, bone destruction), or duration of surgery."; Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ und „operativer Zugangsweg“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung „vorbestehende höhergradige Herzerkrankungen“ unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Quote: "identical regimen with a matching placebo tablet"; Kommentar: Patienten verblindet, Verblindung Personal nicht beschrieben
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	unklar	Kommentar: Verblindung unzureichend berichtet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	unklar	Kommentar: Verblindung nicht berichtet
Vollständigkeit der Daten (HO)	unklar	Kommentar: 6% und 9% fehlende Daten in den Gruppen; Ausgeglichenes Verhältnis, Fehlen jedoch nicht hinreichend erklärt

Vollständigkeit der Daten (UAW)	hoch	Kommentar: 0% and 6% fehlende Daten in den Gruppen; unausgeglichenes Verhältnis
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: selbstdefiniertes Klassifikationssystem angewendet; Radiologische Bewertung nach 2 und 6 Monaten geplant, lediglich Bewertung nach 6 Monaten berichtet.
selektive Berichterstattung (UAW)	gering	Kommentar: Outcome wie zuvor definiert detailliert berichtet.
andere systematische Fehler	-	



<b>Schmidt 1988 [71]</b>		
Methoden	RCT Nur Per-Protocol-Analyse möglich	
Teilnehmer	342 Patienten gesichtet, 253 Patienten randomisiert THR jeglicher Indikation ohne Revision oder Frakturversorgung, posterolateraler Zugangsweg Keine Patienten mit Herz-, Leber oder Nierenerkrankungen, Epilepsie, Parkinsonismus, Indomethacin-Überempfindlichkeit, NSAID- oder Steroidtherapie wegen anderer Erkrankung.	
Intervention	2 Gruppen Indomethacin 75 mg/d vs. Placebo für jeweils 6 Wochen	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum DeLee-Klassifikationssystem UAW inadäquat berichtet, nicht analysierbar. PRO für Analyse unzureichend berichtet	
Hinweise	E-Mailkontakt besteht	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	unklar	Quote: "...randomization protocol..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	unklar	Kommentar: nicht berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Verteilung „hyperostotischer Phänotyp“ und „Geschlecht“ unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	unklar	Kommentar: Verteilung „Neigung zu gastrointestinalen Ulcera“ unzureichend berichtet
Verblindung der Patienten und Behandelnden	unklar	Kommentar: Placebo unzureichend beschrieben. Verblindung von Patienten und Personal nicht beschrieben
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "The double-blind precaution remained in effect until all of the patients had been followed for one year and all radiographes had been assessed."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protocol-Analyse
Vollständigkeit der Daten (UAW)	-	
selektive Berichterstattung (HO)	unklar	Kommentar: Radiologische Bewertung nach 6, 12 und 52 Wochen geplant, lediglich Bewertung nach 52 Wochen berichtet.
selektive Berichterstattung (UAW)	-	
andere systematische Fehler	-	

<b>Knahr 1988-1 [37]</b>		
Methoden	Quasi-RCT Nur Per-Protocol-Analyse möglich	
Teilnehmer	514 Patienten gesichtet, 257 Patienten randomisiert. primäre THR ohne Frakturversorgung, anterolateraler Zugangsweg. Patienten mit Rheumatoiden Erkrankungen ausgeschlossen. Nur Patienten mit vollständiger Intervention und Follow-up berichtet.	
Intervention	2 Gruppen Oxyphenbutazone 400 mg/d + ASS 1000 mg/d (oral) vs. Low-dose Heparin 10.000 I.E/d (s.c.) für jeweils 10 bis 14 Tage	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum Arcq-Klassifikationssystem	
Hinweise	Keine Antwort auf E-Mail Anfrage	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	hoch	Quote: "...criterion for patient selection was date of birth. ... event date received...odd date..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	hoch	Quote: "...selection ... date of birth." Kommentar: Zuordnung vorhersehbar
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Hyperostotischer Phänotyp und Geschlecht unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Kommentar: unterschiedliche Applikationsformen der Intervention; Verblindung der Patienten unklar; Personal nicht verblindet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "two of the authors... no knowledge of prophylaxis used."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protocol-Analyse
Vollständigkeit der Daten (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: wie geplant berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
andere systematische Fehler	-	

<b>Knahr 1988-3 [37]</b>		
Methoden	Quasi-RCT Nur Per-Protocol-Analyse möglich	
Teilnehmer	108 Patienten gesichtet, 94 Patienten randomisiert Indikation nicht berichtet, Revisions-Op nachträglich ausgeschlossen 30 Patienten während Beobachtungszeitraum ausgeschlossen.	
Intervention	2 Gruppen Indomethacin 100 mg/d oral/(rektal) für 2-3 Wochen + Low-dose Heparin (15.000 I.E./d s.c.) vs. DHE Heparin (15.000 I.E./d s.c.) Heparine für jeweils 12 Tage	
Ergebnisse	12 Monate Beobachtungszeitraum Arcq-Klassifikationssystem	
Hinweise	Keine Antwort auf E-Mail Anfrage	
<b>Qualitätsbewertung</b>		
	<b>Bewertung</b>	<b>Informationsgehalt</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	hoch	Quote: "...criterion for patient selection was date of birth. ... event date received...odd date..."
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	hoch	Quote: "...selection ... date of birth." Kommentar: Zuordnung vorhersehbar
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (HO)	unklar	Kommentar: Unzureichend berichtet
Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
Verblindung der Patienten und Behandelnden	hoch	Kommentar: keine adäquate Placebogabe in Kontrollgruppe; Verblindung der Patienten unklar; Personal nicht verblindet
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (HO)	gering	Quote: "two of the authors... no knowledge of prophylaxis used."
Verblindung der Untersucher und Auswertenden (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
Vollständigkeit der Daten (HO)	hoch	Kommentar: Nur Per-Protocol-Analyse
Vollständigkeit der Daten (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
selektive Berichterstattung (HO)	gering	Kommentar: wie geplant berichtet
selektive Berichterstattung (UAW)	-	Outcome nicht erhoben
andere systematische Fehler	-	

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Comparability of groups: schwere HO	Comparability of groups: schwere UAW	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): schwere HO	Blinding of outcome assessment (detection bias): schwere UAW	Incomplete outcome data (attrition bias): schwere HO	Incomplete outcome data (attrition bias): schwere UAW	Selective reporting (reporting bias): schwere HO	Selective reporting (reporting bias): schwere UAW	Other bias
Ahregart 1994	?	?	+	?	?	?	?	-	+	?	?	
Barthel 2002	+	?	?	?	-	+	-	+	+	?	?	
Burssens 1995	?	?	?	+	?	?	?	-	-	+	?	
Buvanendran 2007	+	?	?	?	?	+	+	+		-		
Dorn 1998	-	-	?	?	-	?	-	-	?	?	?	
Franchin 2004	-	?	-	?	-	?	-	-		?		
Fransen 2006	+	+	?	?	+	+	+	?	+	+	+	
Gebuhr 1991	?	?	?	?	?	?	?	-	-	+	?	
Gebuhr 1996	?	?	?	+	?	?	?	-	-	?	?	
Gierse 1997	?	?	?	+	?	?	?	-	+	?	+	
Grohs 2007	+	?	?	+	?	+	?	-	+	+	?	
Hoikka 1990	+	?	?	?	?	?	?	?	-	?	+	
Kienapfel 1999	?	?	+	?	-	?	-	+	+	+	?	
Kjaersgaard-Andersen 1992	?	?	?	?	-	?	-	?		+		
Kjaersgaard-Andersen 1994	?	?	?	+	+	?	+	-	-	+	?	
Knahr 1988-1	-	-	?	?	-	+		-		+		
Knahr 1988-3	-	-	?	?	-	+		-		+		
Knelles 1997	+	?	?	?	-	?	-	-	+	?	?	
Liu 2011	?	?	?	?	-	?	-	+	+	+		
Persson 1998	?	?	?	?	?	?	?	-	+	+	+	
Pritchett 1995	?	?	+	?	?	?	?	+	+	+	?	
Reis 1992	?	?	?	?	?	?	?	-	+	?	?	
Sahin Akkoc 1999	?	?	?	+	+	+		+		+		
Saudan 2007	+	+	?	?	-	+	-	+	+	+	+	
Schmidt 1988	?	?	?	?	?	+		-		?		
van der Heide 2004	?	?	?	?	-	+	?	-	+	?	?	
van der Heide 2007	?	+	?	?	+	+	+	-	+	+	?	
Vielpeau 1999	?	?	+	+	?	+	?	-	+	+	+	-
Wahlström 1991	?	?	?	?	?	+	?	?	+	?	?	
Winkler 2016	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	-	
Wurnig 1997	+	?	+	+	-	?	-	?	?	+	+	

Abbildung 7-1: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

## D. Ausgeschlossene Publikationen

Die 81 bei der Volltextauswahl ausgeschlossenen Publikationen sind wie folgt aufgeführt:

Studie, Ausschlussgrund, (ggf. Kontakt mit Autor, Übersetzer)

Vollpublikation

Almasbakk 1977, Supplementartikel, Kontakt mit Autor, Unterstützung altersbedingt abgelehnt  
Almasbakk K. Does indomethacin (IMC) prevent postoperative ectopic ossification in total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1977;48:556–560.

Amstutz 1997, kein (Quasi-)RCT

Amstutz HC, Fowble VA, Schmalzried TP, Dorey FJ. Short-course indomethacin prevents heterotopic ossification in a high- risk population following total hip arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 1997;12(2):126-32.

Ashton 2000, kein (Quasi-)RCT

Ashton LA, Bruce W, Goldberg J, Walsh W. Prevention of heterotopic bone formation in high risk patients post-total hip arthroplasty. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)* 2000 Dec;8(2):53-57.

Barbato 2012, kein (Quasi-)RCT

Barbato M, D'Angelo E, Di Loreto G, Menna A, Di Francesco A, Salini V *et al.* Adherence to routine use of pharmacological prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: Results from an Italian multicenter, prospective, observational survey. *Journal of Orthopaedics and Traumatology* 2012;13(2):63-67.

Bek 2009, kein (Quasi-)RCT

Bek D, Beksac B, Della Valle AG, Sculco TP, Salvati EA. Aspirin decreases the prevalence and severity of heterotopic ossification after 1-stage bilateral total hip arthroplasty for osteoarthritis. *The Journal of arthroplasty* 2009 Feb;24(2):226-232.

Brade 1982, kein (Quasi-)RCT

Brade A. Hat die postoperative Medikation mit Indometacin einen Wert als Verkalkungsprophylaxe bei Huftoperationen? *Z. Orthop.* 1982;120:491.

Bremen-Kühne 1997, keine adäquate Kontrollgruppe

Bremen-Kühne R, Stock D, Franke C. Indomethacin--short-term therapy vs. single low dosage radiation for prevention of periarticular ossifications after total hip endoprosthesis. *Zeitschrift fur Orthopädie und ihre Grenzgebiete.* 1997; 135(5):422-429.

Brunnekreef 2013, kein (Quasi-)RCT

Brunnekreef JJ, Hoogervorst P, Ploegmakers MJ, Rijnen WH, Schreurs BW. Is etoricoxib effective in preventing heterotopic ossification after primary total hip arthroplasty? *International orthopaedics* 2013;37(4):583-87.

Cella 1988, kein (Quasi-)RCT

Cella JP, Salvati EA, Sculco TP. Indomethacin for the prevention of heterotopic ossification following total hip arthroplasty. Effectiveness, contraindications, and adverse effects. *Journal of Arthroplasty* 1988;3(3):229-34.

Cohn 2010, kein (Quasi-)RCT

Cohn RM, Valle AGD, Cornell CN. Heterotopic ossification is less after THA in patients who receive aspirin compared to coumadin. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases* 2010;68(4):266-272.

Dunbar 2007, gleiche Studienpopulation wie in eingeschlossener Publikation „Saudan 2007“

Dunbar MJ. Celecoxib prevented development of heterotopic ossification better than ibuprofen after total hip replacement: Commentary. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* 2007;89(11):2556.

D'Lima 2001, kein (Quasi-)RCT

D'Lima DD, Venn-Watson EJ, Tripuraneni P, Colwell C.W, Jr. Indomethacin versus radiation therapy for heterotopic ossification after hip arthroplasty. *Orthopedics* 2001;24(12):1139-43

Elmstedt 1985, kein (Quasi-)RCT

Elmstedt E, Lindholm TS, Nilsson OS, Törnkvist H. Effect of ibuprofen on heterotopic ossification after hip replacement. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1985; 56(1):25-27.

Eulert 1997, gleiche Studienpopulation wie in eingeschlossener Publikation „Knelles 1997“

Eulert J, Knelles D, Barthel T. Heterotopic ossification. *Orthopäde* 1997 Apr;26(4):399-406.

Eyb 1983, gleiche Studienpopulation wie in eingeschlossener Publikation „Knahr 1988“

Eyb R, Knahr K. The effect of prophylaxis for thrombosis on heterotopic ossification following total hip joint replacement. *Archives of orthopaedic and traumatic surgery*. 1983; 102(2):114-117.

Fransen 2004, gleiche Studienpopulation wie in eingeschlossener Publikation „Fransen 2006“

Fransen M. Preventing chronic ectopic bone-related pain and disability after hip replacement surgery with perioperative ibuprofen. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (HIPAID). *Controlled clinical trials*. 2004; 25(2):223-233.

Freiberg 1991, keine adäquate Kontrollgruppe

Freiberg AA, Cantor R, Freiberg RA. The use of aspirin to prevent heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A preliminary report. *Clinical orthopaedics and related research* 1991(267):93-96.

Gebuhr 1995, kein (Quasi-)RCT

Gebuhr P, Wilbek H, Soelberg M. Naproxen for 8 days can prevent heterotopic ossification after hip arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 1995; (314):166-169.

Goutallier 1993, kein (Quasi-)RCT, Übersetzerin Theresa Arnaudov (Französisch)

Goutallier D, Colmar M, Penot P. Periprosthetic ossifications of the hip: role of the duration of postoperative indomethacin therapy in the prevention of ossifications and role of screwed acetabulum in the occurrence of ossification. *Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur* 1993;79(1):22-8.

Goutallier 1987, kein (Quasi-)RCT, Übersetzerin Theresa Arnaudov (Französisch)  
Goutallier D, Leche P. Periprosthetic ossification following total hip prosthesis. Risk factors--prevention using indomethacin. *Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur* 1987;73 Suppl 2:211-5.

Gunal 2001, kein (Quasi-)RCT  
Gunal I, Hazer B, Seber S, Gokturk E, Turgut A, Kose N. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement: A prospective comparison of indomethacin and salmon calcitonin in 60 patients. *Acta orthopaedica Scandinavica* 2001;72(5):467-69.

Handel 2004, gleiche Studienpopulation wie in ausgeschlossener Publikation „Sell 2004“  
Handel M, Phillips O, Anders S, Köck FX, Sell S. Dose-dependent efficacy of diclofenac-cholestyramine on pain and periarticular ossifications after total hip arthroplasty: a double-blind, prospective, randomised trial. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2004; 124(7):483-5.

Hochheim 1990, kein (Quasi-)RCT  
Hochheim B, Wunsche F. Indomethazin for prophylaxis of paraarticular ossification (PAO) after total-hip-replacement. *Beiträge zur Orthopädie und Traumatologie* 1990;37(6):330-34.

Hofmann 1999, kein (Quasi-)RCT  
Hofmann S, Trnka HJ, Metzenroth H, Frank E, Ritschl P, Salzer M. General short-term indomethacin prophylaxis to prevent heterotopic ossification in total hip arthroplasty. *Orthopedics* 1999;22(2):207-11.

Ince 2007, kein (Quasi-)RCT  
Ince A, Sauer U, Wollmerstedt N, Hendrich C. No migration of acetabular cups after prophylaxis for heterotopic ossification. *Clinical orthopaedics and related research* 2007(461):125-29.

Jockheck 1998, kein (Quasi-)RCT  
Jockheck M, Willms R, Volkmann R, Sell S, Weller S, Küswetter W. Prevention of periarticular heterotopic ossification after endoprosthetic hip joint replacement by means of diclofenac. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 1998; 117:6-7.

Kienapfel 1995, gleiche Studienpopulation wie in eingeschlossener Publikation „Kienapfel 1999“  
Kienapfel H, Wust A, Griss P. Prevention of periarticular heterotopic ossification after THA: a comparison of single dose 600 cGy irradiation with indomethacin medication. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*. 1995; 77 Suppl 2:175.

Kjaersgaard-Andersen 1990, nicht nachvollziehbare NSAID Administration  
Kjaersgaard-Andersen P, Sletgard J, Gjerloff C, Lund F. Heterotopic bone formation after noncemented total hip arthroplasty. Location of ectopic bone and the influence of postoperative antiinflammatory treatment. *Clinical orthopaedics and related research* 1990(252):156-62.

Kjaersgaard-Andersen 1990, keine adäquate Kontrollgruppe  
Kjaersgaard-Andersen P, Hougaard K, Linde F, Christiansen SE, Jensen J. Heterotopic bone formation after total hip arthroplasty in patients with primary or secondary coxarthrosis. *Orthopedics* 1990 Nov;13(11):1211-7.

Kjaersgaard-Andersen 1989, keine radiologische HO-Klassifikation  
Kjaersgaard-Andersen P, Schmidt SA, Pedersen NW, Kristensen SS, Pedersen P. Erythrocyte sedimentation rate and heterotopic bone formation after cemented total hip arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 1989; (248):189-194.

Kjaersgaard-Andersen 1989, gleiche Studienpopulation wie in eingeschlossener Publikation „Schmidt 1988“

Kjaersgaard-Andersen P, Schmidt SA, Pedersen NW, Kristensen SS, Pedersen P. Early radiolucencies following cemented total hip replacement. Influence of postoperative treatment with indomethacin. *Orthopedics* 1989;12(3):401-406.

Kjaersgaard-Andersen 1988, gleiche Studienpopulation wie in eingeschlossener Publikation „Schmidt 1988“

Kjaersgaard-Andersen P, Pedersen P, Kristensen SS, Schmidt SA, Pedersen NW. Serum alkaline phosphatase as an indicator of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 1988; (234):102-109.

Kjaersgaard-Andersen 1986, keine adäquate Kontrollgruppe

Kjaersgaard-Andersen P. Indomethacin for prevention of ectopic ossification after hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1986;57:12.

Kölbl 2003, kein (Quasi-)RCT

Kölbl O, Seufert J, Pohl F, Tauscher A, Lehmann H, Springorum HW *et al.* Preoperative Irradiation for Prevention of Heterotopic Ossification Following Prosthetic Total Hip Replacement: Results of a Prospective Study in 462 Hips. *Strahlentherapie und Onkologie* 2003;179(11):767-73.

Kölbl 1998, keine adäquate Kontrollgruppe

Kölbl O, Knelles D, Barthel T, Raunecker F, Flentje M, Eulert J. Preoperative irradiation versus the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of heterotopic ossification following total hip replacement: the results of a randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998; 42(2):397-401.

Kölbl 1997, keine adäquate Kontrollgruppe

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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997; 39(5):961-6.

Kölbl 1997, gleiche Studienpopulation wie in eingeschlossener Publikation „Knelles 1997“

Kölbl O, Flentje M, Eulert J, Barthel T, Knelles D, Kraus U. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. Using nonsteroidal antiinflammatory drugs versus radiation therapy: A prospective randomized trial. *Strahlentherapie Und Onkologie*. 1997; 173(12):677-682.

Koorevaar 1999, kein (Quasi-)RCT

Koorevaar CT, Hu HP, Van Kampen A, Lemmens A, Koorevaar R. No effective prophylaxis of heterotopic ossification with short-term ibuprofen. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 1999;119(3-4):183-85



Landor 1993, kein (Quasi-)RCT, Übersetzerin Anna Mirza-Tauchmanova (Tschechisch)  
Landor I, Vavrik P, Havelka S, Jahoda D. Factors affecting the development of para-articular ossification in total hip replacement. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca* 1993;60(2):76-80.

Lavernia 2014, kein (Quasi-)RCT, Anfrage nicht beantwortet  
Lavernia CJ, Contreras JS, Villa JM, Rossi MD. Celecoxib and heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 2014;29(2):390-92.

Le Duff 2011, kein (Quasi-)RCT  
Le Duff MJ, Takamura KB, Amstutz HC. Incidence of heterotopic ossification and effects of various prophylactic methods after hip resurfacing. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases* 2011;69 Suppl 1:S36-41.

Legenstein 2003, kein (Quasi-)RCT, Anfrage nicht beantwortet  
Legenstein R, Bosch P, Ungersbock A. Indomethacin versus meloxicam for prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery*. 2003; 123(2-3):91-94.

McMahon 1991, kein (Quasi-)RCT  
McMahon JS, Waddell JP, Morton J. Effect of short-course indomethacin on heterotopic bone formation after uncemented total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 1991; 6(3):259-264.

Mendelson 1996, Supplementartikel, keine Kontaktdaten von Autor ermittelbar  
Mendelson JD, Huk O, Evans BG, Katkin PD, Pellici PM, Sculco TP *et al.* Prevention of heterotopic ossification following total hip arthroplasty: A prospective randomized study comparing aspirin, indomethacin and coumadin [Abstract]. *Orthopaedic Transactions*. 1996; 20(1):81.

Metzenroth 1991, keine adäquate Kontrollgruppe  
Metzenroth H, Publig W, Knahr K, Zandl C, Kuchner G, Carda C. Indomethacin as a prophylactic against ossification following total hip-joint replacement and its effect on the gastric mucosa. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1991; 129(2):178-182.

Neal 2000, nicht nachvollziehbare NSAID Administration, Ausschluss nach Kontakt mit Autor.  
Neal BC, Rodgers A, Gray H, Clark T, Beaumont DD, House T *et al.* No effect of low-dose aspirin for the prevention of heterotopic bone formation after total hip replacement: a randomized trial of 2,649 patients. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 2000; 71(2):129-134.

Nilsson 1991, gleiche Studienpopulation wie in eingeschlossener Publikation „Persson 1998“, Anfrage nicht beantwortet  
Nilsson O, Persson PE, Sodemann B. Short-term ibuprofen prophylaxis for periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Acta Orthopaedica Scandinavica, Supplement* 1991;62(246):3.

Nunley 2011, kein (Quasi-)RCT  
Nunley RM, Zhu J, Clohisy JC, Barrack RL. Aspirin decreases heterotopic ossification after hip resurfacing. *Clinical orthopaedics and related research* 2011 Jun;469(6):1614-20.

Pagnani 1991, kein (Quasi-)RCT

Pagnani MJ, Pellicci PM, Salvati EA. Effect of aspirin on heterotopic ossification after total hip arthroplasty in men who have osteoarthritis. The Journal of bone and joint surgery American volume 1991 Jul;73(6):924-9.

Pakos 2010, keine adäquate Kontrollgruppe

Pakos EE, Tsekeris PG, Paschos NK, Pitouli EJ, Motsis EK, Xenakis TA. The role of radiation dose in a combined therapeutic protocol for the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology 2010 Jan-Mar;15(1):74-8.

Pakos 2009, keine adäquate Kontrollgruppe

Pakos EE, Stafilas KS, Tsekeris PG, Politis AN, Mitsionis G, Xenakis TA. Combined radiotherapy and indomethacin for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft 2009; 185(8):500-505.

Pakos 2009, keine adäquate Kontrollgruppe

Pakos EE, Stafilas KS, Politis AN, Tsekeris PG, Mitsionis G, Xenakis TA. Heterotopic ossification after total hip arthroplasty (THA) in congenital hip disease: Comparison of two different prophylactic protocols. Clinical and Translational Oncology 2009;11(2):103-108.

Pakos 2006, keine adäquate Kontrollgruppe

Pakos EE, Pitouli EJ, Tsekeris PG, Papathanasopoulou V, Stafilas K, Xenakis TH. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients with total hip arthroplasty: The experience of a combined therapeutic protocol. International orthopaedics 2006;30(2):79-83.

Persson 2005, gleiche Studienpopulation wie in eingeschlossener Publikation „Persson1998“, Anfrage nicht beantwortet

Persson PE, Nilsson OS, Berggren AM. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause endoprosthetic loosening? A 10-year follow-up of a randomized trial on ibuprofen for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. Acta orthopaedica. 2005; 76(6):735-740.

Regis 2013, keine adäquate Kontrollgruppe

Regis D, Sandri A, Sambugaro E. Incidence of heterotopic ossification after surface and conventional total hip arthroplasty: a comparative study using anterolateral approach and indomethacin prophylaxis. BioMed Research International Volume 2013, Article ID 293528, 4 pages.

Ritter 1985, kein (Quasi-)RCT

Ritter MA, Sieber JM. Prophylactic indomethacin for the prevention of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty. Clinical orthopaedics and related research 1985; NO.196:217-25.

Ritter 1982, kein (Quasi-)RCT

Ritter MA, Gioe TJ. The effect of indomethacin on para-articular ectopic ossification following total hip arthroplasty. Clinical orthopaedics and related research 1982 Jul(167):113-7.

Romano 2004, kein (Quasi-)RCT

Romano CL, Duci D, Romano D, Mazza M, Meani E. Celecoxib Versus Indomethacin in the Prevention of Heterotopic Ossification after Total Hip Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 2004;19(1):14-18.

Sauer 1992, Zusätzliche HO-Prophylaxe mit nicht abgrenzbaren Subgruppen

Sauer R, Seegenschmiedt MH, Goldmann A, Beck H, Andreas P. Prevention of periarticular ossification following endoprosthetic hip replacement using postoperative irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 1992; 168(2):89-99.

Scott 2012, kein (Quasi-)RCT

Scott CE, Streit J, Biant LC, Breusch SJ. Periarticular infiltration in total hip replacement: effect on heterotopic ossification, analgesic requirements and outcome. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2012 May;132(5):703-9.

Sell 2004, nicht nachvollziehbare NSAID Administration, Anfrage nicht beantwortet

Sell S, Phillips O, Handel M. No difference between two doses of diclofenac in prophylaxis of heterotopic ossifications after total hip arthroplasty. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 2004; 75(1):45-49.

Sell 1999, kein (Quasi-)RCT

Sell S, Schleh T. C-reactive protein as an early indicator of the formation of heterotopic ossifications after total hip replacement. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 1999;119(3-4):205-7.

Sell 1998, keine adäquate Kontrollgruppe

Sell S, Willms R, Jany R, Esenwein S, Gaissmaier C, Martini F *et al*. The suppression of heterotopic ossifications: radiation versus NSAID therapy--a prospective study. *The Journal of arthroplasty*. 1998; 13(8):854-9.

Simon 2010, kein (Quasi-)RCT

Simon JP, Maes M, Robbens E, Bellemans J. Total hip arthroplasty in inflammatory arthritis in patients under 35 years. A 7 to 19 year follow-up. *HIP International* 2010;20(2):163-70.

Sodemann 1988, kein (Quasi-)RCT

Sodemann B, Persson PE, Nilsson OS. Prevention of periarticular heterotopic ossification following total hip arthroplasty. Clinical experience with indomethacin and ibuprofen. *Archives of Orthopaedic and Traumatic Surgery* 1988;107(6):329-33.

Sodemann 1988, kein (Quasi-)RCT

Sodemann B, Persson PE, Nilsson OS. Prevention of heterotopic ossification by nonsteroid antiinflammatory drugs after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1988;237:158-63.

Thienpont 1999, keine adäquate Kontrollgruppe, Anfrage nicht beantwortet

Thienpont E. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. *Journal of Bone and Joint Surger - British Volume* 1999;81 Suppl 2:210.

Tözün 1992, keine adäquate Kontrollgruppe

Tözün R, Pinar H, Yesiller E, Hamzaoglu A. Indomethacin for prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 1992; 7(1):57-61.

Toom 2001, kein (Quasi-)RCT

Toom A, Haviko T, Rips L. Heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *International orthopaedics* 2001;24(6):323-26.

Trnka 1999, kein (Quasi-)RCT

Trnka H, Zenz P, Zembsch A, Easley M, Ritschl P, Salzer M. Stable bony integration with and without short-term indomethacin prophylaxis. A 5-year follow-up. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 1999 Nov 15;119(7/8):456-60.

van der Heide 2007, kein (Quasi-)RCT

van der Heide HJL, Koorevaar RCT, Lemmens JAM, van Kampen A, Schreurs WB. Rofecoxib inhibits heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2007;127(7):557-61.

van der Heide 1999, kein (Quasi-)RCT

van der Heide HJ, Koorevaar RT, Schreurs BW, van Kampen A, Lemmens A. Indomethacin for 3 days is not effective as prophylaxis for heterotopic ossification after primary total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 1999 Oct;14(7):796-9.

Vasileiadis 2010, kein (Quasi-)RCT

Vasileiadis GI, Sakellariou VI, Kelekis A, Galanos A, Soucacos PN, Papagelopoulos PJ *et al.* Prevention of heterotopic ossification in cases of hypertrophic osteoarthritis submitted to total hip arthroplasty. Etidronate or indomethacin? *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*. 2010; 10(2):159-165.

Vastel 2005, kein (Quasi-)RCT, Übersetzerin Theresa Arnaudov (Französisch)

Vastel L, Rosencher N, Siney H, Courpied JP. Prevention of heterotopic ossifications in hip arthroplasty: Effectiveness of selective Cox-2 inhibitors (celecoxib) versus ketoprofen. *Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur* 2005;91(1):64-69.

Vastel 1999, kein (Quasi-)RCT

Vastel L, Kerboull L, Dejean O, Courpied JP, Kerboull M. Prevention of heterotopic ossification in hip arthroplasty. The influence of the duration of treatment. *International orthopaedics* 1999;23(2):107-10.

Weissinger 1994, kein (Quasi-)RCT

Weissinger M, Keppel A, Helmreich C. Retrospective study of heterotopic ossification with and without prophylactic indomethacin therapy. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca* 1994;61(2):87-91.

Wurnig 1999, kein (Quasi-)RCT

Wurnig C, Schwameis E, Bitzan P, Kainberger F. Six-year results of a cementless stem with prophylaxis against heterotopic bone. *Clinical orthopaedics and related research* 1999 Apr(361):150-8.

Wurnig 1992, keine adäquate Kontrollgruppe

Wurnig C, Eyb R, Auersperg V. Indomethacin for prevention of ectopic ossification in cementless hip arthroplasties. A prospective 1-year study of 100 cases. *Acta orthopaedica Scandinavica* 1992;63(6):628-30.

Xiao 2008, kein (Quasi-)RCT, Übersetzerin Chunmei Li (Chinesisch)

Xiao P, Wang QL, Wang JR. Preventive effect of indomethacin on heterotopic ossification following total hip replacement: A non-randomized concurrent control study. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2008;12(9):1659-1661.

Zacher 2001, keine adäquate Kontrollgruppe

Zacher J. Prevention of periarticular ossification (PAO) after total hip replacement (THR) with Rofecoxib 25mg. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001;60 Suppl 1:79.

Zehetgruber 2005, kein (Quasi-)RCT

Zehetgruber H, Grubl A, Goll A, Schwameis E, Wurnig C, Giurea A. Prevention of heterotopic ossification after THA with indomethacin: Analysis of risk factors. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 2005;143(6):631-37.

## E. Übersicht Aufbau Datenextraktionstabelle

### Identifying multiple reports from the same study

Year of publication  
Author names  
Location and setting (Hospitals...)  
Specific details of interventions (e.g. dose, frequency)  
Numbers of participants and baseline data  
Date and duration of study

### Source

Study ID  
Report ID  
Review author ID  
Citation  
Contact details

### Eligibility

Eligibility: Yes/No?  
Reason for exclusion

### Risk of bias table

#### *Risk of bias at study level*

Selection bias  
    Random sequence generation  
        Judgment  
        Support for judgment (Comment review author)  
    Allocation concealment  
        Judgment  
        Support for judgment (Comment review author)  
Performance bias  
    Blinding of participants and personnel  
        Judgment  
        Support for judgment (Comment review author)  
Detection bias  
    Blinding of outcome assessment (PRO, subjective)  
        Judgment  
        Support for judgment (Comment review author)  
    Blinding of outcome assessment (objective)  
        Judgment  
        Support for judgment (Comment review author)  
Attrition bias  
    Incomplete outcome data of side effects (short-term = during treatment duration)  
        Judgment  
        Support for judgment (Comment review author)  
    Incomplete outcome data of side effects (long-term = during follow-up)  
        Judgment  
        Support for judgment (Comment review author)  
    Incomplete outcome data heterotopic ossification (all time)  
        Judgment  
        Support for judgment (Comment review author)  
Reporting bias  
    Selective reporting  
        Judgment  
        Support for judgment (Comment review author)  
Other Risks of bias (e.g. HO-relevant co-medication)  
    Judgment  
    Support for judgment (Comment review author)

#### *Risk of bias for each primary outcome*

Clinically relevant HO  
    Judgment  
    Support for judgment (Comment review author)  
Cardiovascular side effects  
    Judgment  
    Support for judgment (Comment review author)  
Renal side effects  
    Judgment  
    Support for judgment (Comment review author)

## Fortsetzung Aufbau Datenextraktionstabelle

Serious gastrointestinal side effects  
Judgment  
Support for judgment (Comment review author)

### Participants

Total number  
n Men  
n Women

Operative technique  
Inclusion criteria of respective RCT  
Exclusion criteria of respective RCT  
Risk factor distribution in study population

Unspecific risk factors  
Age  
Nicotine abuse  
Dyslipidemia  
Obesity  
Diabetes mellitus  
Arterial hypertension  
Comedication  
Gender  
Gene variants encoding enzymes involved in NSAID metabolism (CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, UGT1A6, UGT2B7)

Heterotopic bone formation risk factors  
Preexisting ipsi- or contralateral heterotopic ossification  
Restricted preoperative range of motion  
Marked preoperative osteophyte formation, hyperostotic diseases  
Rheumatic disorder  
Avascular necrosis  
Trauma or revision surgery  
Type of prosthesis, fixation method  
Extent of soft tissue damage (injury, approach)  
Bone damage (e.g. trochanteric osteotomy)  
Duration of surgery  
Surgeon  
Blood loss  
Post operative complications (hematoma, infection, luxation)

Cardiovascular risk factors  
Preexisting cardiovascular disease (acute coronary syndrome, heart failure, arrhythmia, vascular disease, cerebral event)  
Genetic imprinting (e.g. atherosclerosis/thromboembolic event of first grade relative before age 55 (male) / 65 (female))

Renal risk factors  
Preexisting renal disease (Kidney failure, glomerulonephritis, systemic disease with renal involvement)  
Albuminuria / Proteinuria  
Retinopathy  
Family history of nephropathy / hypertension  
Ethnicity

Gastrointestinal risk factors  
Coagulopathy  
Anticoagulation  
History of gastrointestinal ulcers / gastric erosions  
Portal hypertension  
History of gastroesophageal reflux disease, Mallory-Weiß syndrome, Boerhaave's syndrome  
History of gastrointestinal malignancy  
Gastrointestinal vascular malformations / gastric varices

Other diseases, risk or preventive factors with likely effect on primary outcomes

### Interventions

Number of intervention groups  
For each intervention  
Specific intervention  
Drug  
Dose  
Daily intake  
Cumulative dose (daily intake x duration)  
Duration  
Start

## Fortsetzung Aufbau Datenextraktionstabelle

Patient number  
HO risk factor distribution in study population

### Primary outcomes

*Clinically relevant HO, min 6m*

n intervention 1  
    HO confounder distribution  
    n men  
    n women  
Missing n intervention 1  
    n dropouts during treatment  
        Reasons for dropout  
    n dropout during follow-up  
        Reasons for dropout  
n control/intervention 2  
    HO confounder distribution  
    n men  
    n women  
Missing n control/intervention 2  
    n dropouts during treatment  
        Reasons for dropout  
    n dropout during follow-up  
        Reasons for dropout  
n event intervention 1  
n event control/intervention 2  
Latest follow-up  
    Summary  
    Variability

### *Cardiovascular side effects*

n intervention 1  
Missing n intervention 1  
n control/intervention 2  
Missing n control/intervention 2  
Timepoint  
n event intervention 1  
n event control/intervention 2

### *Renal side effects*

n intervention 1  
Missing n intervention 1  
n control/intervention 2  
Missing n control/intervention 2  
Timepoint  
n event intervention 1  
n event control/intervention 2

### *Serious gi side effects (Bleeding and obstruction)*

n intervention 1  
Missing n intervention 1  
n control/intervention 2  
Missing n control/intervention 2  
Timepoint  
n event intervention 1  
n event control/intervention 2

### Secondary outcomes

*For each outcome*

n intervention 1  
Missing n intervention 1  
n control/intervention 2  
Missing n control/intervention 2  
(Summary timepoint)  
(Variability timepoint)  
Outcome definition and scoring definition  
Summary data for each intervention

### *Efficacy*

Radiographic appearance of all grades of HO at any time (latest follow up)  
    n intervention 1  
        n men  
        n women  
    Missing n intervention 1



## Fortsetzung Aufbau Datenextraktionstabelle

n control/intervention 2  
     n men  
     n women  
 Missing n control/intervention 2  
 n event intervention 1  
 n event control/intervention 2  
 (Summary timepoint)  
 (Variability timepoint)  
 Occurrence of local inflammation  
     n intervention 1  
     Missing n intervention 1  
     n control/intervention 2  
     Missing n control/intervention 2  
     n event intervention 1  
     n event control/intervention 2  
     (Summary timepoint)  
     (Variability timepoint)  
 PROs  
 ROM  
 Postoperative pain  
 Surgical revision due to HO  
*Adverse events*  
     During treatment duration  
         Gastrointestinal  
             Any  
                 n adverse events intervention 1  
                 Missing n intervention 1  
                     n dropouts during treatment  
                         Reasons for dropout  
                     n dropout during follow-up  
                 n adverse advents control/intervention 2  
                 Missing n control/intervention 2  
                     n dropouts during treatment  
                     n dropout during follow-up  
                 n event intervention 1  
                     n event during treatment  
                     n event during follow-up  
                 n event control/intervention 2  
                 Latest follow-up  
                     Summary  
                     Variability  
         Nausea  
         Abdominal pain  
         Diarrhea  
         Bleeding  
         Obstruction  
         Other or unknown GI-event  
         Discontinuation of therapy due to GI-event  
     Cardiocerebrovascular  
         Any  
             n adverse events intervention 1  
             Missing n intervention 1  
                 n dropouts during treatment  
                     Reasons for dropout  
                 n dropout during follow-up  
             n adverse advents control/intervention 2  
             Missing n control/intervention 2  
                 n dropouts during treatment  
                 n dropout during follow-up  
             n event intervention 1  
                 n event during treatment  
                 n event during follow-up  
             n event control/intervention 2  
             Latest follow-up  
                 Summary  
                 Variability  
         Deep vein thrombosis  
         Pulmonary embolism  
         Non-fatal myocardial ischemia

## Fortsetzung Aufbau Datenextraktionstabelle

- New or decompensated of known heart failure
- Non-fatal cerebral insult
- Death from cardiac event
- Death from cerebral event
- Other or unknown cardiocerebrovascular event
- Discontinuation of therapy due to any cardiocerebrovascular event

Renal

- Any
  - n adverse events intervention 1
  - Missing n intervention 1
    - n dropouts during treatment
    - Reasons for dropout
    - n dropout during follow-up
  - n adverse events control/intervention 2
  - Missing n control/intervention 2
    - n dropouts during treatment
    - n dropout during follow-up
  - n event intervention 1
    - n event during treatment
    - n event during follow-up
  - n event control/intervention 2
- Latest follow-up
  - Summary
  - Variability
- Acute kidney injury or decompensated of chronic kidney disease
- Other or unknown renal event
- Discontinuation of the therapy due to any renal event

During complete follow up duration

Local adverse events

- Surgical site infections [SSI]
  - Any
    - Superficial incisional
    - Deep incisional / organ space
    - Unknown
  - Postoperative dislocation
  - Aseptic loosening
  - Hematoma
  - Bleeding
  - Surgical revision due to any adverse event

### Miscellaneous

- Funding source
- Key conclusions of the study authors
- References to other relevant studies
- Correspondence required
- Inquiry sent on
- Questions to the author
- Comments by the review authors

## F. Übersicht geplanter Analysen

Tabelle 7-2: geplante Datenanalysen

Outcome	Scale	Summary statistic	Additionally assessed data
<b>Primary outcomes</b>			
Clinically relevant heterotopic bone formation (Brooker stage 3 or 4 equivalents)	dichotomous	RR	Distribution of gender and risk factors in compared groups, time of radiological assessment, utilized classification system
Cardiocerebrovascular adverse events of any kind	dichotomous	RR	Time of occurrence
Renal adverse events of any kind	dichotomous	RR	Time of occurrence
Severe gastrointestinal adverse events: Bleeding & obstruction	dichotomous	RR	Time of occurrence
<b>Secondary outcomes</b>			
<u>Efficacy</u>			
<i>Prevention of heterotopic bone formation</i>			
Heterotopic bone formation of any extent (Brooker stage 1 to 4 equivalents)	dichotomous	RR	Distribution of gender and risk factors in compared groups, time of radiological assessment, utilized classification system
Surgical revision due to heterotopic bone formation	dichotomous	RR	Time of occurrence
<i>Patient reported and functional outcomes</i>			
Patient reported outcomes of any kind	dependent on assessment		
Range of motion	continuous	Standardized mean difference	Specifications of measurement
Postoperative pain	dependent on assessment		Time of assessment
<u>Adverse events during the time of intervention</u>			
<i>Gastrointestinal</i>			
Total gastrointestinal events	dichotomous	RR	Time of occurrence
Nausea	dichotomous	RR	Time of occurrence
Abdominal pain	dichotomous	RR	Time of occurrence
Diarrhea	dichotomous	RR	Time of occurrence
Obstipation	dichotomous	RR	Time of occurrence
Bleeding	dichotomous	RR	Time of occurrence
Other / unspecified gastrointestinal events	dichotomous	RR	Time of occurrence, symptoms
Discontinuation of intervention due to gastrointestinal symptoms	dichotomous	RR	Time of occurrence, event, inclusion in further analysis
<i>Cardiocerebrovascular</i>			
Total cerebrovascular events	dichotomous	RR	Time of occurrence
Deep venous thrombosis	dichotomous	RR	Time of occurrence
Pulmonary embolism	dichotomous	RR	Time of occurrence
Ischemic cardiac event	dichotomous	RR	Time of occurrence
Congestive heart failure (new or decompensated)	dichotomous	RR	Time of occurrence
Death due to cardiac event	dichotomous	RR	Time of occurrence, cause
Non-fatal cerebral event	dichotomous	RR	Time of occurrence
Death due to cerebral event	dichotomous	RR	Time of occurrence, cause
Other / unspecified cardiocerebrovascular events	dichotomous	RR	Time of occurrence, symptoms

<b>Outcome</b>	<b>Scale</b>	<b>Summary statistic</b>	<b>Additionally assessed data</b>
Discontinuation of intervention due to cardiocerebrovascular events	dichotomous	RR	Time of occurrence, event, inclusion in further analysis
<u>Adverse events during the time of intervention</u>			
<i>Renal</i>			
Total renal events	dichotomous	RR	
Kidney failure	dichotomous	RR	Time of occurrence, event
Other / unspecified renal events	dichotomous	RR	Time of occurrence, event
Discontinuation of intervention due to renal events	dichotomous	RR	Time of occurrence, event, inclusion in further analysis
<u>Local events</u>			
Dislocation	dichotomous	RR	Time of occurrence
Aseptic loosening	dichotomous	RR	Time of occurrence
Hematoma	dichotomous	RR	Time of occurrence, extent
Bleeding	dichotomous	RR	Time of occurrence, extent
Surgical revision	dichotomous	RR	Time of occurrence, extent, cause
<u>Surgical site infection (SSI, as defined by the Centers for Disease Control and Prevention)</u>			
Total SSI	dichotomous	RR	Time of occurrence
Superficial SSI	dichotomous	RR	Time of occurrence
Deep SSI	dichotomous	RR	Time of occurrence
Other / unspecified SSI	dichotomous	RR	Time of occurrence, extent, cause
<u>Adverse events during follow up after intervention</u>			
If the above named secondary outcomes have been assessed in the follow up period after termination of the intervention, they will be analyzed separately.			

## G. Analysen zu Heterogenität und Inkohärenz

Tabelle 7-3: Charakteristik der Wirkstoffgruppen Intervention vs. inaktive Substanzen

Wirkstoff Interventionsgruppe	Durchgeführte Vergleiche (n)	Interventionsdauer (d)	verfügbare Teilnehmerdaten HO (n)	Analysemethode	Beobachtungszeitraum HO (Monate)	Radiologisches Klassifikationssystem	Hyperostotischer Phänotyp	Frakturversorgung oder Revisions-OP	Vorangegangene Hüftoperation	Operativer Zugangsweg	Anteil männliches Geschlecht (%)	verfügbare Teilnehmerdaten UAW (n)	Applikationsform	Beobachtungszeitraum UAW	Präventionsmaßnahmen vor gastrointest. UAW	Gastrointestinale Vorerkrankungen (z.B. Gi-Ulcera)	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Renale Vorerkrankungen	PRO - Hipfunction	PRO - Pain	PRO - ROM
Indomethacin (75..100 mg)	7	14..42	40..253	ITT, PPA	3..18	Brooker, DeLee, Arcq	included, n.r.	excluded, n.r.	excluded, included, n.r.	posterior, lateral, various, n.r.	32..100, n.r.	51..105	p.o.	14..42 d, n.r.	yes, no, n.r.	excluded, included	excluded, n.r.	excluded, n.r.	insuff.	yes	insuff.
Ibuprofen (1200..1500 mg)	4	7..21	57..902	ITT, PPA	8..12	Brooker	excluded, n.r.	included, excluded	included, n.r.	posterior, lateral, various	47..54	56..875	p.o., rectal	10 d..1 year	yes, n.r.	excluded, n.r.	n.r.	excluded	yes, n.r.	yes, n.r.	yes, n.r.
Rofecoxib (25..50 mg)	3	1 d präoperativ ..21	23..60	ITT	6..9	Brooker	included, n.r.	excluded	included, n.r.	lateral, n.r.	42, n.r.	n.r.					n.r.	n.r.	insuff., n.r.		
Tenoxicam (10..40 mg)	4	5..42	90..147	PPA	6..12	Brooker, DeLee	included, n.r.	excluded, n.r.	included, n.r.	antero-lateral, n.r.	40..100	88..143	p.o.	5..42 d	n.r.	excluded	excluded	excluded	insuff., n.r.	n.r.	n.r.
Naproxen (750 mg)	2	28..42	56..70	ITT, PPA	6..12	Brooker, DeLee	included, n.r.	excluded	n.r.	posterior, various	41..100	56..60	p.o.	42 d, n.r.	none, n.r.	excluded	excluded, n.r.	excluded, n.r.	n.r.	yes, n.r.	insuff.
Diclofenac (150 mg)	2	42	98..158	ITT, PPA	3..24	Arcq, Hierton	n.r.	included, excluded	included, n.r.	posterior, lateral	43..60	98..158	p.o.	28..42 d	n.r.	excluded, n.r.	n.r.	excluded, n.r.	yes, n.r.	insuff., n.r.	insuff., n.r.
Flurbiprofen (200 mg)	1	21	68	ITT	6	Hoikka	n.r.	excluded	included	posterior, lateral	39	66	p.o.	21 d	n.r.	excluded	n.r.	excluded	n.r.		
Ketorolac (105 mg)	1	2	303	ITT	24	Brooker	excluded	excluded	excluded	antero-lateral	38	303	i.m.	2 d	i.m. injection	excluded	n.r.	excluded	n.r.	insuff.	insuff.
Oxyphenbutazone (0,4 g) & ASS (1g)	1	10..14	216	PPA	12	Arcq	n.r.	excluded	excluded	antero-lateral	n.r.	n.r.					n.r.				
Zusammenfassung	1..7	1 (präop) ..42	23..902	ITT, PPA	3..24	Brooker, DeLee, Arcq, Hierton, Hoikka	excluded, included, n.r.	excluded, included, n.r.	excluded, included, n.r.	posterior, antero-lateral, lateral, various, n.r.	32..100, n.r.	51..875	p.o., i.m., rectal	2 d..1 y, n.r.	yes, no, n.r.	excluded, included, n.r.	excluded, n.r.	excluded, n.r.	yes, insuff., n.r.	yes, insuff., n.r.	yes, insuff., n.r.

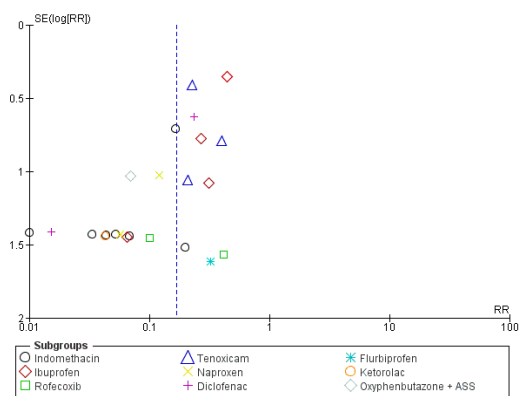


Abbildung 7-2: Funnel-Plot schwere HO Intervention vs. inaktive Substanz

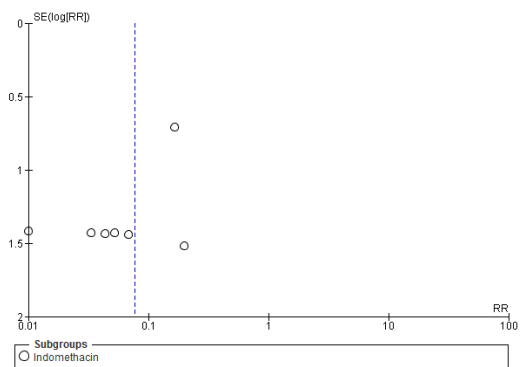


Abbildung 7-3: Funnel-Plot schwere HO Indomethacin vs. inaktive Substanz

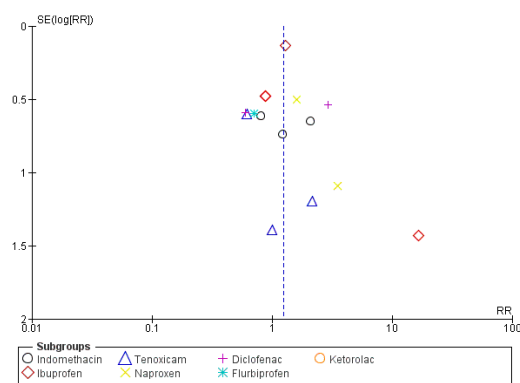


Abbildung 7-4: Funnel-Plot schwere UAW Intervention vs. inaktive Substanz

Tabelle 7-4: Charakteristik der Vergleiche Intervention vs. inaktive Substanz

Studie	Tagesdosis (mg/d)	Interventionsdauer (d)	verfügbare Teilnehmerdaten HO (n)	Analysemethode	Beobachtungszeitraum HO (Monate)	Radiologisches Klassifikationssystem	Hyperostotischer Phänotyp	Frakturversorgung oder Revisions-OP	Vorangegangene Hüftoperation	Operativer Zugangsweg	Anteil männliches Geschlecht (%)	verfügbare Teilnehmerdaten UAW (n)	Applikationsform	Beobachtungszeitraum UAW	Präventionsmaßnahmen vor gastrointest. UAW	Gastrointestinale Vorerkrankungen (z.B. GI-Ulcera)	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Renale Vorerkrankungen	PRO - Hipfunction	PRO - Pain	PRO - ROM
<b>Indomethacin vs. inaktive Substanz</b>																					
Liu 2011 [74]	100	28	105	ITT	18	Brooker	n.r.	excluded	n.r.	posterior	32	n.r.						n.r.			
Sahin Akkoc 1999 [75]	75	14	40	ITT	12	Brooker	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	48	n.r.						n.r.			
Kienapfel 1999 [34]	100	42	105	ITT	18	Brooker	included	excluded	n.r.	lateral	32	105	p.o.	n.r.	Cimetidin 200 mg/d	included	n.r.	n.r.	insuff.	n.r.	n.r.
Vielpeau 1999 [56]	75	42	56	ITT	6	Brooker	included	excluded	n.r.	various	100	56	p.o.	42 d	none	excluded	excluded	excluded	n.r.	yes	insuff.
Kjaersgaard-Andersen 1994 [64]	75	14	57	ITT	3	DeLee	n.r.	excluded	n.r.	posterior	35	51	p.o.	14 d	n.r.	excluded	excluded	excluded	n.r.		
Knahr 1988-3 [37]	100	14..21	108	PPA	12	Arcq	n.r.	excluded	excluded	n.r.	n.r.	n.r.						n.r.			
Schmidt 1988 [71]	75	42	253	PPA	12	DeLee	n.r.	excluded	included	posterior	n.r.	n.r.						n.r.	n.r.	insuff.	
<b>Zusammenfassung Indomethacin vs. Inaktiv</b>	<b>75..100</b>	<b>14..42</b>	<b>40..253</b>	<b>PPA, ITT</b>	<b>3..18</b>	<b>Brooker, DeLee, Arcq</b>	<b>included, n.r.</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>excluded, included, n.r.</b>	<b>posterior, lateral, various, n.r.</b>	<b>32..100, n.r.</b>	<b>51..105</b>	<b>p.o.</b>	<b>14..42 d, n.r.</b>	<b>yes, no, n.r.</b>	<b>excluded, included</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>insuff.</b>	<b>yes</b>	<b>insuff.</b>
<b>Ibuprofen vs. inaktive Substanz</b>																					
Fransen 2006 [76]	1200	14	902	ITT	8	Brooker	n.r.	included	included	various	54	875	p.o.	1 year	n.r.	n.r.	n.r.	excluded	yes	yes	yes
Persson 1998 [58]	1200	21	144	ITT	12	Brooker	n.r.	excluded	n.r.	posterior	49	144	p.o.	21 d	n.r.	excluded	n.r.	excluded	n.r.		
Persson 1998 [58]	1200	7																			
Ahregart 1994 [65]	1500	10	57	PPA	12	Brooker	excluded	excluded	n.r.	lateral	47	56	rectal	10 d	rectal administration	excluded	n.r.	excluded	n.r.		
<b>Zusammenfassung Ibuprofen vs. Inaktiv</b>	<b>1200..1500</b>	<b>7..21</b>	<b>57..902</b>	<b>ITT, PPA</b>	<b>8..12</b>	<b>Brooker</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>included, excluded</b>	<b>included, n.r.</b>	<b>posterior, lateral, various</b>	<b>47..54</b>	<b>56..875</b>	<b>p.o., rectal</b>	<b>10 d..1 year</b>	<b>yes, n.r.</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>n.r.</b>	<b>excluded</b>	<b>yes, n.r.</b>	<b>yes, n.r.</b>	<b>yes, n.r.</b>

Studie	Tagesdosis (mg/d)	Interventionsdauer (d)	verfügbare Teilnehmerdaten HO (n)	Analysemethode	Beobachtungszeitraum HO (Monate)	Radiologisches Klassifikationssystem	Hyperostotischer Phänotyp	Frakturversorgung oder Revisions-OP	Vorangegangene Hüftoperation	Operativer Zugangsweg	Anteil männliches Geschlecht (%)	verfügbare Teilnehmerdaten UAW (n)	Applikationsform	Beobachtungszeitraum UAW	Präventionsmaßnahmen vor gastrointest. UAW	Gastrointestinale Vorerkrankungen (z.B. Gi-Ulcera)	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Renale Vorerkrankungen	PRO - Hipfunction	PRO - Pain	PRO - ROM
<b>Rofecoxib vs. inaktive Substanz</b>																					
Buvanendran 2007 [73]	50	5 d präoperativ	23	ITT	6	Brooker	n.r.	excluded	n.r.	n.r.	n.r.				n.r.				n.r.		
Buvanendran 2007 [73]	50	1d präoperativ																			
Franchin 2004 [57]	25	21	60	ITT	9	Brooker	included	excluded	included	lateral	42				n.r.			n.r.	n.r.	insuff.	
<b>Zusammenfassung Rofecoxib vs. Inaktiv</b>	<b>25..50</b>	<b>1 d präoperativ ..21</b>	<b>23..60</b>	<b>ITT</b>	<b>6..9</b>	<b>Brooker</b>	<b>included, n.r.</b>	<b>excluded</b>	<b>included, n.r.</b>	<b>lateral, n.r.</b>	<b>42, n.r.</b>				<b>n.r.</b>				<b>n.r.</b>	<b>n.r.</b>	<b>insuff., n.r.</b>
<b>Tenoxicam vs. inaktive Substanz</b>																					
Gebuhr 1996 [39]	40	5	147	PPA	12	DeLee	n.r.	excluded	n.r.	n.r.	40	143	p.o.	5 d	n.r.	excluded	excluded	excluded	n.r.		
Gebuhr 1996 [39]	20																				
Burssens 1995 [63]	20	42	90	PPA	6	Brooker	included	n.r.	included	antero-lateral	100	88	p.o.	42 d	n.r.	excluded	excluded	excluded	insuff.	n.r.	n.r.
Burssens 1995 [63]	10																				
<b>Zusammenfassung Tenoxicam vs. Inaktiv</b>	<b>10..40</b>	<b>5..42</b>	<b>90..147</b>	<b>PPA</b>	<b>6..12</b>	<b>Brooker, DeLee</b>	<b>included, n.r.</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>included, n.r.</b>	<b>antero-lateral, n.r.</b>	<b>40..100</b>	<b>88..143</b>	<b>p.o.</b>	<b>5..42 d</b>	<b>n.r.</b>	<b>excluded</b>	<b>excluded</b>	<b>excluded</b>	<b>insuff., n.r.</b>	<b>n.r.</b>	<b>n.r.</b>
<b>Naproxen vs. inaktive Substanz</b>																					
Vielpeau 1999 [56]	750	42	56	ITT	6	Brooker	included	excluded	n.r.	various	100	56	p.o.	42 d	none	excluded	excluded	excluded	n.r.	yes	insuff.
Gebuhr 1991 [69]	750	28	70	PPA	12	DeLee	n.r.	excluded	n.r.	posterior	41	60	p.o.	n.r.	n.r.	excluded	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	insuff.
<b>Zusammenfassung Naproxen vs. Inaktiv</b>	<b>750</b>	<b>28..42</b>	<b>56..70</b>	<b>ITT, PPA</b>	<b>6..12</b>	<b>Brooker, DeLee</b>	<b>included, n.r.</b>	<b>excluded</b>	<b>n.r.</b>	<b>posterior, various</b>	<b>41..100</b>	<b>56..60</b>	<b>p.o.</b>	<b>42 d, n.r.</b>	<b>none, n.r.</b>	<b>excluded</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>n.r.</b>	<b>yes, n.r.</b>	<b>insuff.</b>



Studie	Tagesdosis (mg/d)	Interventionsdauer (d)	verfügbare Teilnehmerdaten HO (n)	Analysemethode	Beobachtungszeitraum HO (Monate)	Radiologisches Klassifikationssystem	Hyperostotischer Phänotyp	Frakturversorgung oder Revisions-OP	Vorangegangene Hüftoperation	Operativer Zugangsweg	Anteil männliches Geschlecht (%)	verfügbare Teilnehmerdaten UAW (n)	Applikationsform	Beobachtungszeitraum UAW	Präventionsmaßnahmen vor gastrointest. UAW	Gastrointestinale Vorerkrankungen (z.B. Gi-Ulcera)	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Renale Vorerkrankungen	PRO - Hipfunction	PRO - Pain	PRO - ROM
<b>Diclofenac vs. inaktive Substanz</b>																					
Reis 1992 [66]	150	42	158	PPA	24	Arcq	n.r.	included	included	lateral	43	158	p.o.	42 d	n.r.	n.r.	n.r.	excluded	n.r.	n.r.	insuff.
Wahlström 1991 [68]	150	42	98	ITT	3	Hierton	n.r.	excluded	n.r.	posterior	60	98	p.o.	28 d	n.r.	excluded	n.r.	n.r.	yes	insuff.	n.r.
<b>Zusammenfassung Diclofenac vs. Inaktiv</b>	<b>150</b>	<b>42</b>	<b>98..158</b>	<b>ITT, PPA</b>	<b>3..24</b>	<b>Arcq, Hierton</b>	<b>n.r.</b>	<b>included, excluded</b>	<b>included, n.r.</b>	<b>posterior, lateral</b>	<b>43..60</b>	<b>98..158</b>	<b>p.o.</b>	<b>28..42 d</b>	<b>n.r.</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>n.r.</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>yes, n.r.</b>	<b>insuff., n.r.</b>	<b>insuff., n.r.</b>
<b>Flurbiprofen vs. inaktive Substanz</b>																					
Hoikka 1990 [70]	200	21	68	ITT	6	Hoikka	n.r.	excluded	included	posterior, lateral	39	66	p.o.	21 d	n.r.	excluded	n.r.	excluded	n.r.		
<b>Ketorolac vs. inaktive Substanz</b>																					
Pritchett 1995 [72]	105	2	303	ITT	24	Brooker	excluded	excluded	excluded	antero-lateral	38	303	i.m.	2 d	i.m. injection	excluded	n.r.	excluded	n.r.	insuff.	insuff.
<b>Oxyphenbutazone (O) mit ASS (A) vs. inaktive Substanz</b>																					
Knahr 1988-1 [37]	O: 400 A: 1000	10..14	216	PPA	12	Arcq	n.r.	excluded	excluded	antero-lateral	n.r.	n.r.							n.r.		

Tabelle 7-5: Charakteristik der Vergleiche Intervention vs. Intervention

Studie	Tagesdosis (mg/d)	Interventionsdauer (d)	verfügbare Teilnehmerdaten HO (n)	Analysemethode	Beobachtungszeitraum HO (Monate)	Radiologisches Klassifikationssystem	Hyperostotischer Phänotyp	Frakturversorgung oder Revisions-OP	Vorangegangene Hüftoperation	Operativer Zugangsweg	Anteil männliches Geschlecht (%)	verfügbare Teilnehmerdaten UAW (n)	Applikationsform	Beobachtungszeitraum UAW	Präventionsmaßnahmen vor gastrointest. UAW	Gastrointestinale Vorerkrankungen (z.B. GI-Ulcera)	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Renale Vorerkrankungen	PRO - Hipfunction	PRO - Pain	PRO- ROM
<b>Meloxicam (M) vs. Indomethacin (I)</b>																					
van der Heide 2004 [54]	M: 15 I: 150	5..15	190	PPA	6	Brooker	n.r.	excluded	excluded	posterior	30	190	p.o.	n.r.	n.r.	excluded	n.r.	n.r.	n.r.		
Barthel 2002 [55]	M: 7,5 or 15 I: 100	14	272	ITT	12	Brooker	n.r.	included	n.r.	n.r.	38	272	p.o.	14 d	Misoprostol 600 mg/d	excluded	n.r.	n.r.	n.r.		
<b>Zusammenfassung Meloxicam vs. Indo.</b>	<b>M: 7,5..15 I: 100..150</b>	<b>5..15</b>	<b>190..272</b>	<b>ITT, PPA</b>	<b>6..12</b>	<b>Brooker</b>	<b>n.r.</b>	<b>excluded, included</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>posterior, n.r.</b>	<b>30..38</b>	<b>190..272</b>	<b>p.o.</b>	<b>14 d, n.r.</b>	<b>yes, n.r.</b>	<b>excluded</b>	<b>n.r.</b>	<b>n.r.</b>	<b>n.r.</b>		
<b>ASS (A) vs. Indomethacin (I)</b>																					
Knelles 1997 [61]	A: 2250 mg for 14 d I: 100 mg for 7 or 14		311	PPA	12	Brooker	n.r.	included	included	n.r.	33	311	p.o.	14 d	Pirencepin 100 mg/d	excluded	n.r.	n.r.	n.r.		
Kjaersgaard-Andersen 1992 [67]	A: 1300 mg for 42 d I: 75 mg for 14 d		40	ITT	12	DeLee	included	included	included	n.r.	100	n.r.					n.r.				
<b>Zusammenfassung ASS vs. Indo.</b>	<b>various</b>		<b>40..311</b>	<b>PPA, ITT</b>	<b>12</b>	<b>Brooker, DeLee</b>	<b>included, n.r.</b>	<b>included</b>	<b>included</b>	<b>n.r.</b>	<b>33..100</b>	<b>311</b>	<b>p.o.</b>	<b>14 d</b>	<b>yes</b>	<b>excluded</b>	<b>n.r.</b>	<b>n.r.</b>	<b>n.r.</b>		
<b>Rofecoxib (R) vs. Indomethacin (I)</b>																					
van der Heide 2007 [51]	R: 50 I: 150	7	186	PPA	12	Brooker	n.r.	n.r.	excluded	posterior	33	186	p.o.	7 d	n.r.	excluded	n.r.	n.r.	n.r.		
Grohs 2007 [53]	R: 25 I: 100	7	100	ITT	12	Brooker	n.r.	n.r.	n.r.	anterolateral	37	100	p.o.	7 d	Omeprazol 40 mg/d	excluded	excluded	excluded	insuff.	n.r.	n.r.
<b>Zusammenfassung Rofecoxib vs. Indo.</b>	<b>R: 25..50 I: 100..150</b>	<b>7</b>	<b>100..186</b>	<b>ITT, PPA</b>	<b>12</b>	<b>Brooker</b>	<b>n.r.</b>	<b>n.r.</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>posterior, anterolateral</b>	<b>33..37</b>	<b>100..186</b>	<b>p.o.</b>	<b>7 d</b>	<b>yes, n.r.</b>	<b>excluded</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>insuff., n.r.</b>	<b>n.r.</b>	<b>n.r.</b>
<b>Naproxen (N) vs. Indomethacin (I)</b>																					
Vielpeau 1999 [56]	N: 750 I: 75	42	56	ITT	6	Brooker	included	excluded	n.r.	various	100	56	p.o.	42 d	none	excluded	excluded	excluded	n.r.	yes	insuff.
<b>Acemethacin (A) vs. Indomethacin (I)</b>																					
Gierse 1997 [62]	A: 90 I: 75	21	119	PPA	3	Arcq	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	47	119	p.o.	21 d	n.r.	excluded	excluded	excluded	n.r.		

Studie	Tagesdosis (mg/d)	Interventionsdauer (d)	verfügbare Teilnehmerdaten HO (n)	Analysemethode	Beobachtungszeitraum HO (Monate)	Radiologisches Klassifikationssystem	Hyperostotischer Phänotyp	Frakturversorgung oder Revisions-OP	Vorangegangene Hüftoperation	Operativer Zugangsweg	Anteil männliches Geschlecht (%)	verfügbare Teilnehmerdaten UAW (n)	Applikationsform	Beobachtungszeitraum UAW	Präventionsmaßnahmen vor gastrointest. UAW	Gastrointestinale Vorerkrankungen (z.B. Gi-Ulcera)	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Renale Vorerkrankungen	PRO - Hipfunction	PRO - Pain	PRO- ROM
<b>Ibuprofen (I) vs. Celecoxib (C)</b>																					
Saudan 2007 [52]	I: 1200 C: 400	10	250	ITT	3	Brooker	n.r.	excluded	n.r.	lateral	41	250	p.o.	3 m	n.r.	excluded	n.r.	excluded	n.r.		
<b>Etoricoxib (E) vs. Diclofenac (D)</b>																					
Winkler 2016 [50]	E: 90 D: 150	9	100	ITT	6	Brooker	n.r.	excluded	n.r.	lateral	54	95	p.o.	6 m	none	excluded	excluded	excluded	n.r.	n.r.	insuff.

Tabelle 7-6: Charakteristik der Vergleiche Intervention mit gleichem Wirkstoff

Studie	Tagesdosis (mg/d)	Interventionsdauer (d)	verfügbare Teilnehmerdaten HO (n)	Analysemethode	Beobachtungszeitraum HO (Monate)	Radiologisches Klassifikationssystem	Hyperostotischer Phänotyp	Frakturversorgung oder Revisions-OP	Vorangegangene Hüftoperation	Operativer Zugangsweg	Anteil männliches Geschlecht (%)	verfügbare Teilnehmerdaten UAW (n)	Applikationsform	Beobachtungszeitraum UAW	Präventionsmaßnahmen vor gastrointest. UAW	Gastrointestinale Vorerkrankungen (z.B. GI-Ulcera)	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Renale Vorerkrankungen	PRO - Hipfunction	PRO - Pain	PRO- ROM
<b>Indomethacin</b>																					
Dorn 1998 [59]	150	4 vs. 8	209	PPA	12	Brooker	n.r.	excluded	n.r.	lateral (Bauer)	39	229	p.o.	n.r.	Ranitidine 300 mg/d	excluded	n.r.	n.r.	n.r.		
Knelles 1997 [61]	100	7 vs. 14	203	PPA	12	Brooker	n.r.	included	included	n.r.	33	212	p.o.	14 d	Piracepin 100 mg/d	excluded	n.r.	n.r.	n.r.		
Wurnig 1997 [60]	100	7 vs. 14	201	ITT	12	Brooker	included	excluded	n.r.	lateral (Bauer)	34	201	p.o.	n.r.	n.r.	excluded	excluded	excluded	insuff.	n.r.	n.r.
<b>Zusammenfassung Indomethacin</b>	<b>100..150</b>	<b>4..14</b>	<b>201.209</b>	<b>PPA, ITT</b>	<b>12</b>	<b>Brooker</b>	<b>included, n.r.</b>	<b>included, excluded</b>	<b>included, n.r.</b>	<b>lateral, n.r.</b>	<b>33.. 39</b>	<b>201..229</b>	<b>p.o.</b>	<b>14 d, n.r.</b>	<b>yes, n.r.</b>	<b>excluded</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>excluded, n.r.</b>	<b>insuff., n.r.</b>	<b>n.r.</b>	<b>n.r.</b>
<b>Tenoxicam</b>																					
Gebuhr 1996 [39]	20 vs. 40	5	61	PPA	12	DeLee	n.r.	excluded	n.r.	n.r.	40	69	p.o.	5 d	n.r.	excluded	excluded	excluded	n.r.		
Burssens 1995 [63]	10 vs. 20	42	53	PPA	6	Brooker	included	n.r.	included	trans-trochantär	100	58	p.o.	42 d	n.r.	excluded	excluded	excluded	insuff.	n.r.	n.r.
<b>Ibuprofen</b>																					
Persson 1998 [58]	1200	7 vs. 21	96	ITT	12	Brooker	n.r.	excluded	n.r.	posterior	49	96	p.o.	21 d	n.r.	excluded	n.r.	excluded	n.r.		
<b>Meloxicam</b>																					
Barthel 2002 [55]	7,5 vs. 15	14	149	ITT	12	Brooker	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	38	149	p.o.	14 d	Misoprostol 600 mg/d	excluded	n.r.	n.r.	n.r.		
<b>Rofecoxib</b>																					
Buvanendran 2007 [73]	50	1 vs. 5 präoperativ	18	ITT	6	Brooker	n.r.	excluded	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.				n.r.					

## H. Datenanalysen

### a) Interventionsgruppe vs. inaktive Substanz

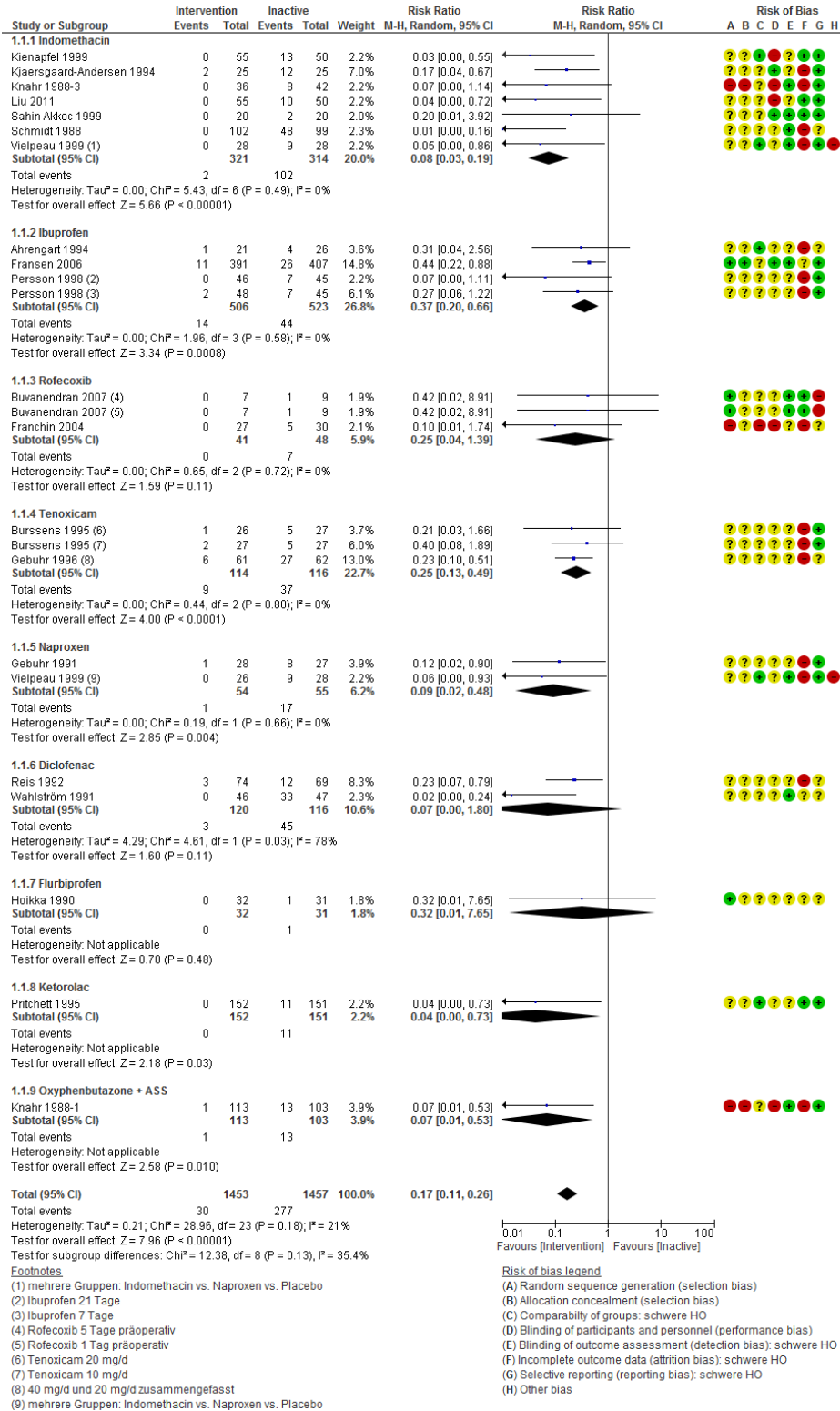


Abbildung 7-5: Forest Plots schwere HO Intervention vs. inaktive Substanz

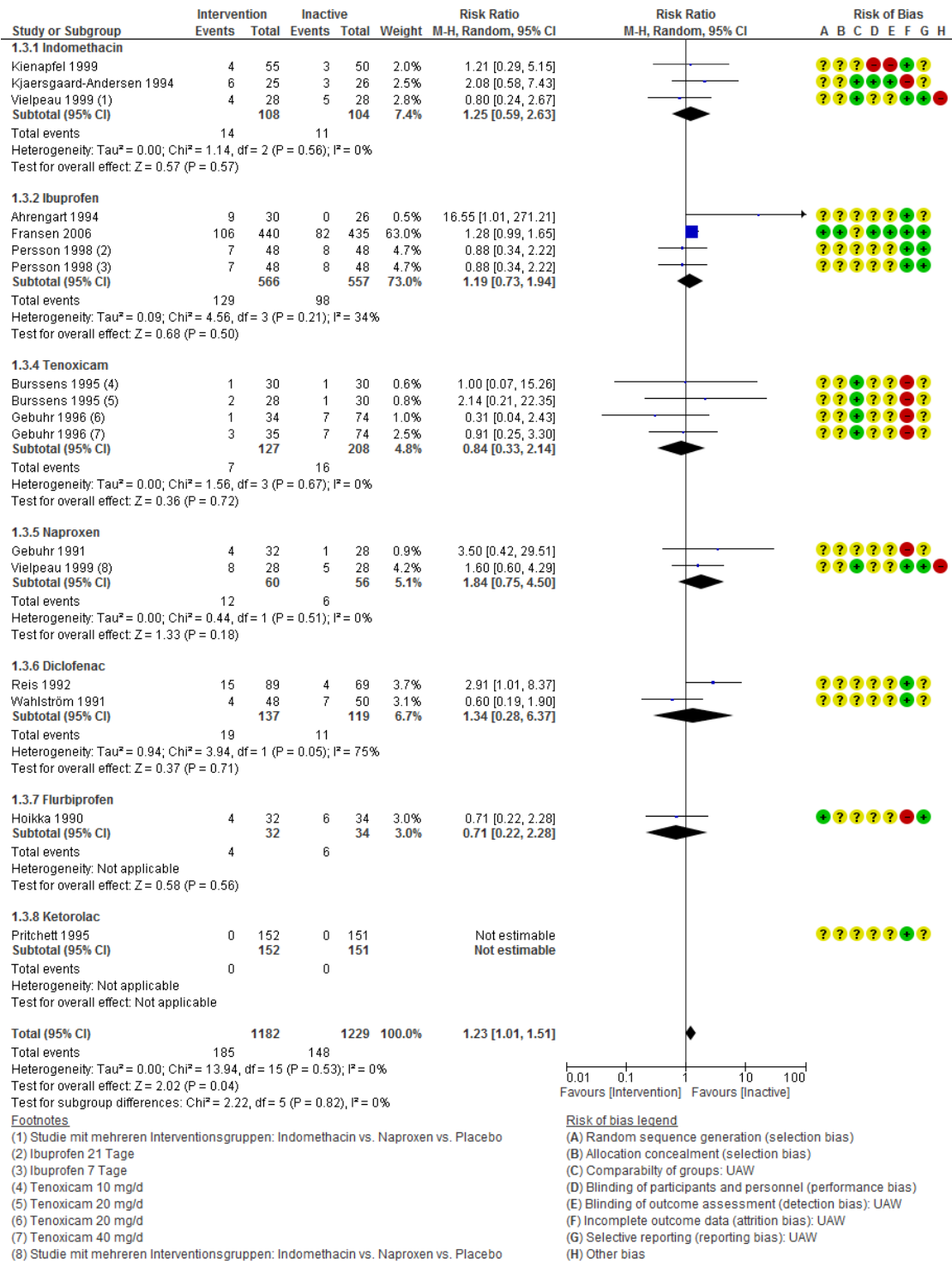
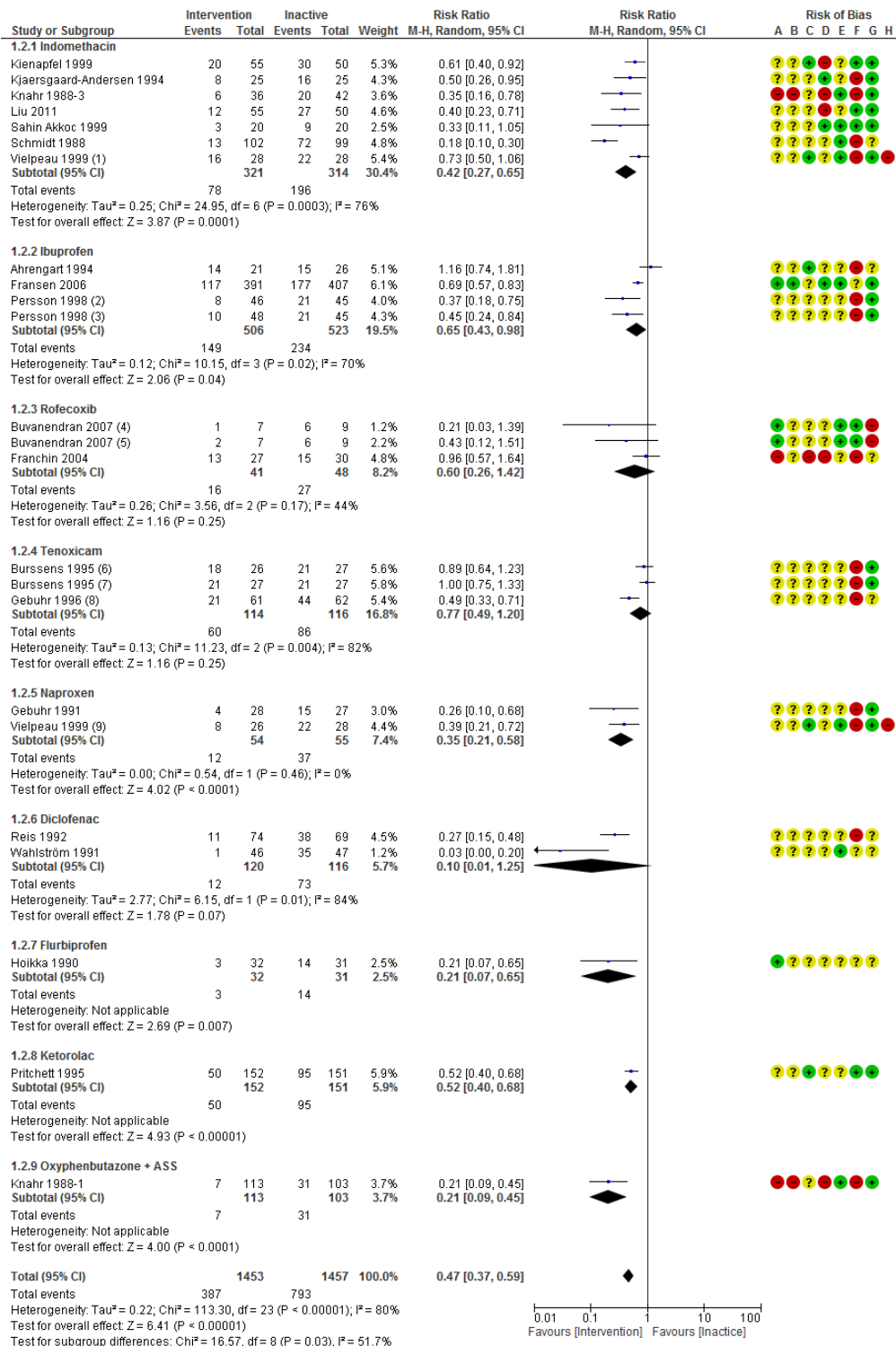


Abbildung 7-6: Forest-Plots schwere UAW Intervention vs. inaktive Substanz



**Footnotes**  
(1) Studie mit mehreren Interventionsgruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo  
(2) Ibuprofen 21 Tage  
(3) Ibuprofen 7 Tage  
(4) Rofecoxib 5 Tage präoperativ  
(5) Rofecoxib 1 Tag präoperativ  
(6) Tenoxicam 20 mg/d  
(7) Tenoxicam 10 mg/d  
(8) Gruppen Tenoxicam 40 mg/d und 20 mg/d zusammengefasst  
(9) Studie mit mehreren Interventionsgruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo

**Risk of bias legend**  
(A) Random sequence generation (selection bias)  
(B) Allocation concealment (selection bias)  
(C) Comparability of groups: schwere HO  
(D) Blinding of participants and personnel (performance bias)  
(E) Blinding of outcome assessment (detection bias): schwere HO  
(F) Incomplete outcome data (attrition bias): schwere HO  
(G) Selective reporting (reporting bias): schwere HO  
(H) Other bias

Abbildung 7-7: Forest Plots HO jeglicher Ausprägung Intervention vs. inaktive Substanz

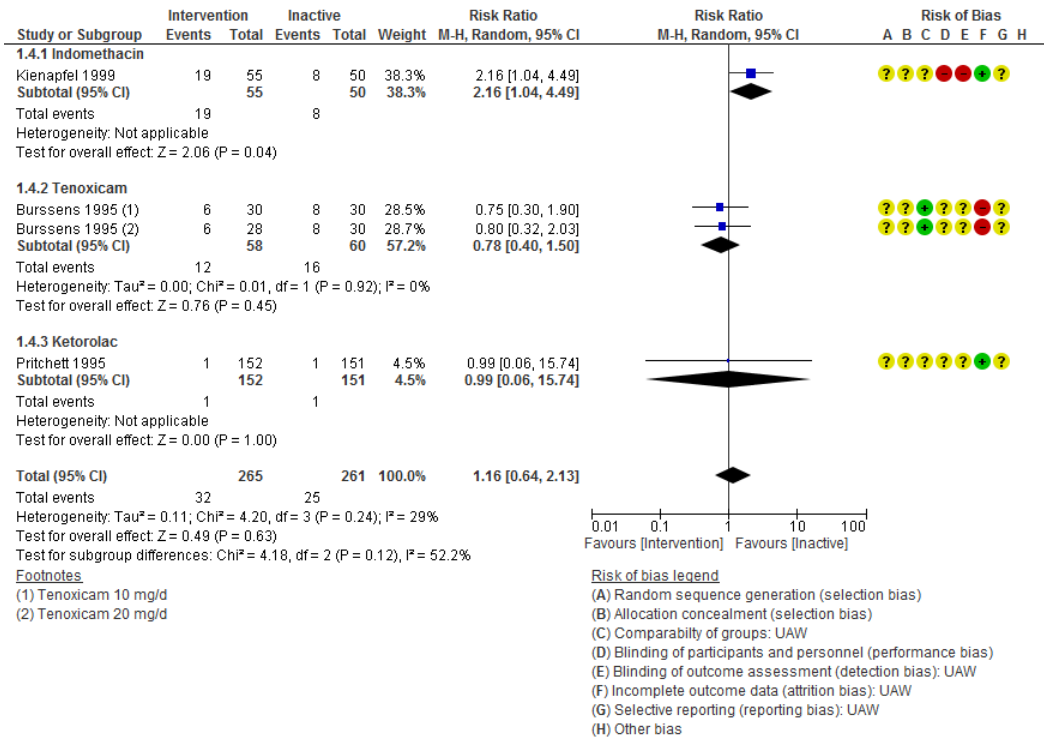


Abbildung 7-8: Forest Plots UAW jeglicher Art Intervention vs. inaktive Substanz



**Clinically relevant HO**

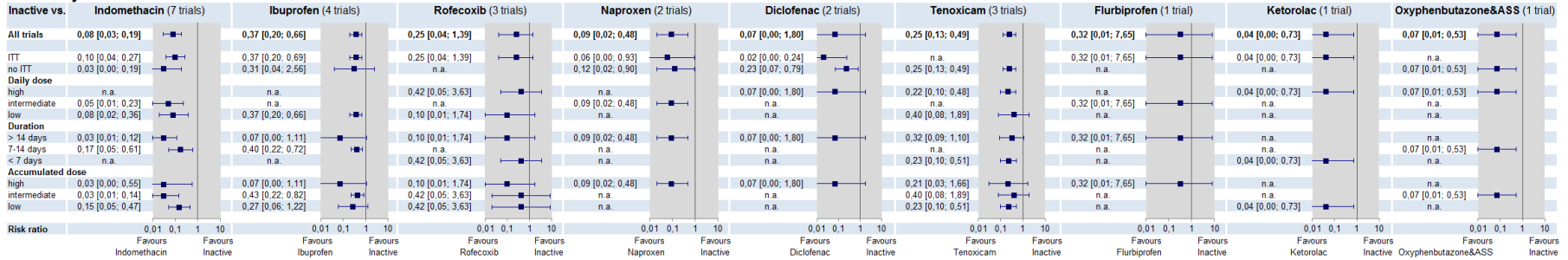


Abbildung 7-9: Forest Plots schwere HO Subgruppenanalyse nach Wirkstoff Intervention vs. inaktive Substanz

**Serious adverse events**

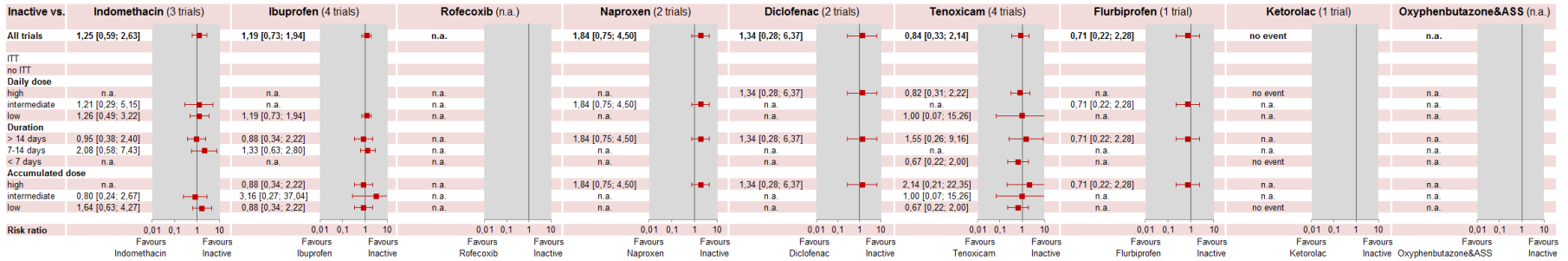
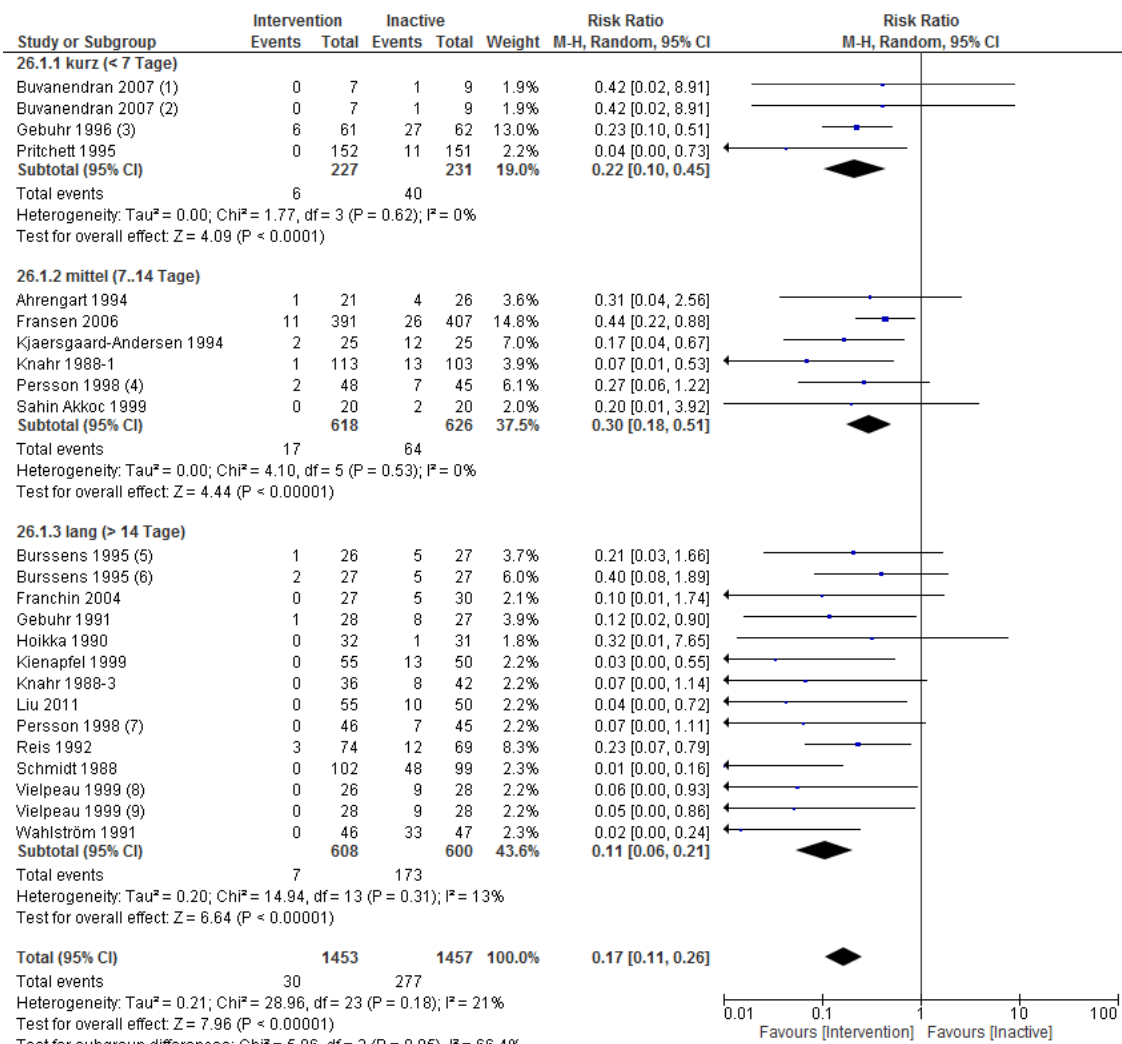


Abbildung 7-10: Forest Plots schwere UAW Subgruppenanalyse nach Wirkstoff Intervention vs. inaktive Substanz



**Footnotes**  
(1) Rofecoxib 5 Tage präoperativ  
(2) Rofecoxib 1 Tag präoperativ  
(3) 40 mg/d und 20 mg/d zusammengefasst  
(4) Ibuprofen 7 Tage  
(5) Tenoxicam 20 mg/d  
(6) Tenoxicam 10 mg/d  
(7) Ibuprofen 21 Tage  
(8) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo  
(9) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo

Abbildung 7-11: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere HO nach Interventionsdauer

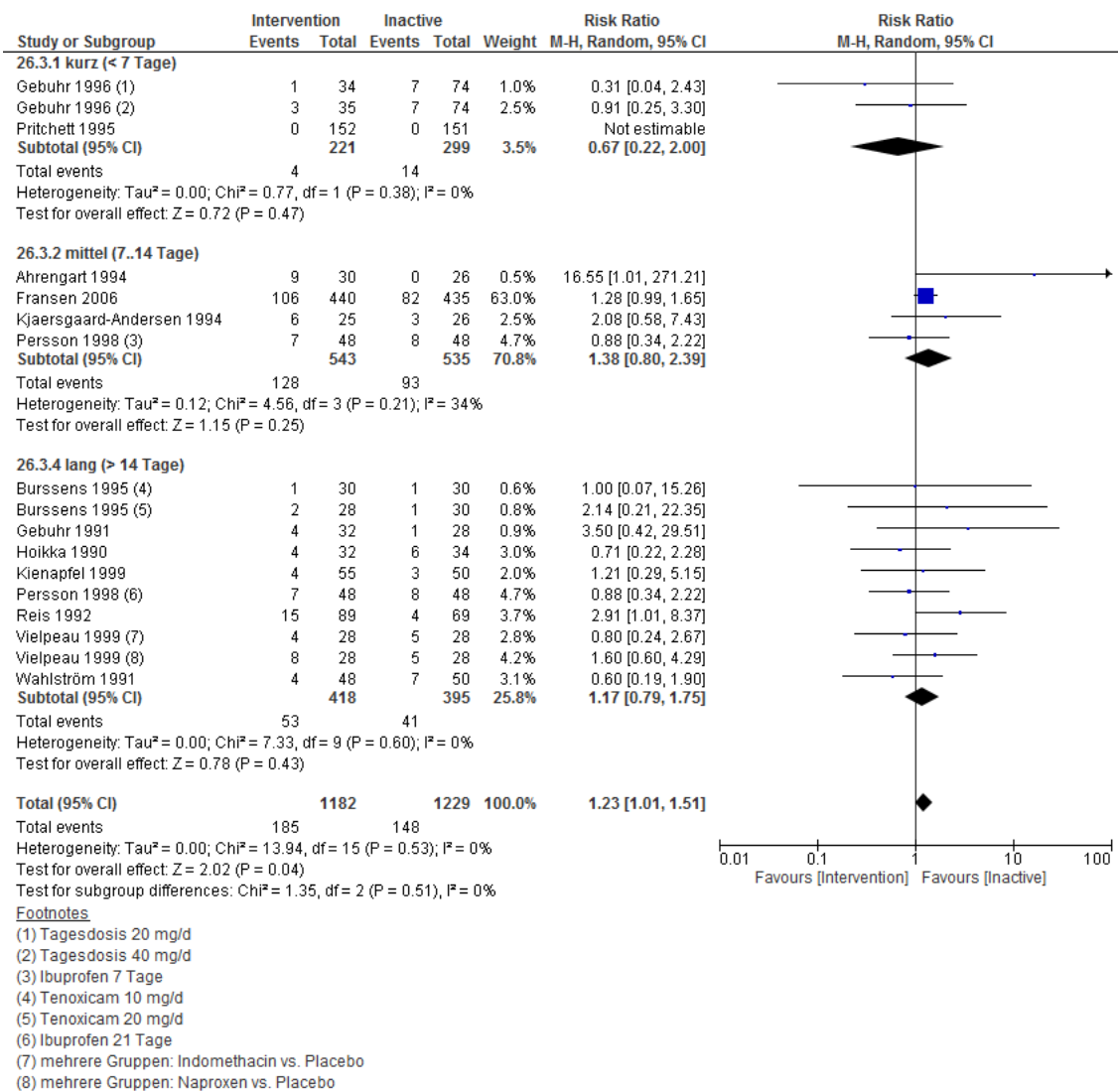


Abbildung 7-12: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere UAW nach Interventionsdauer

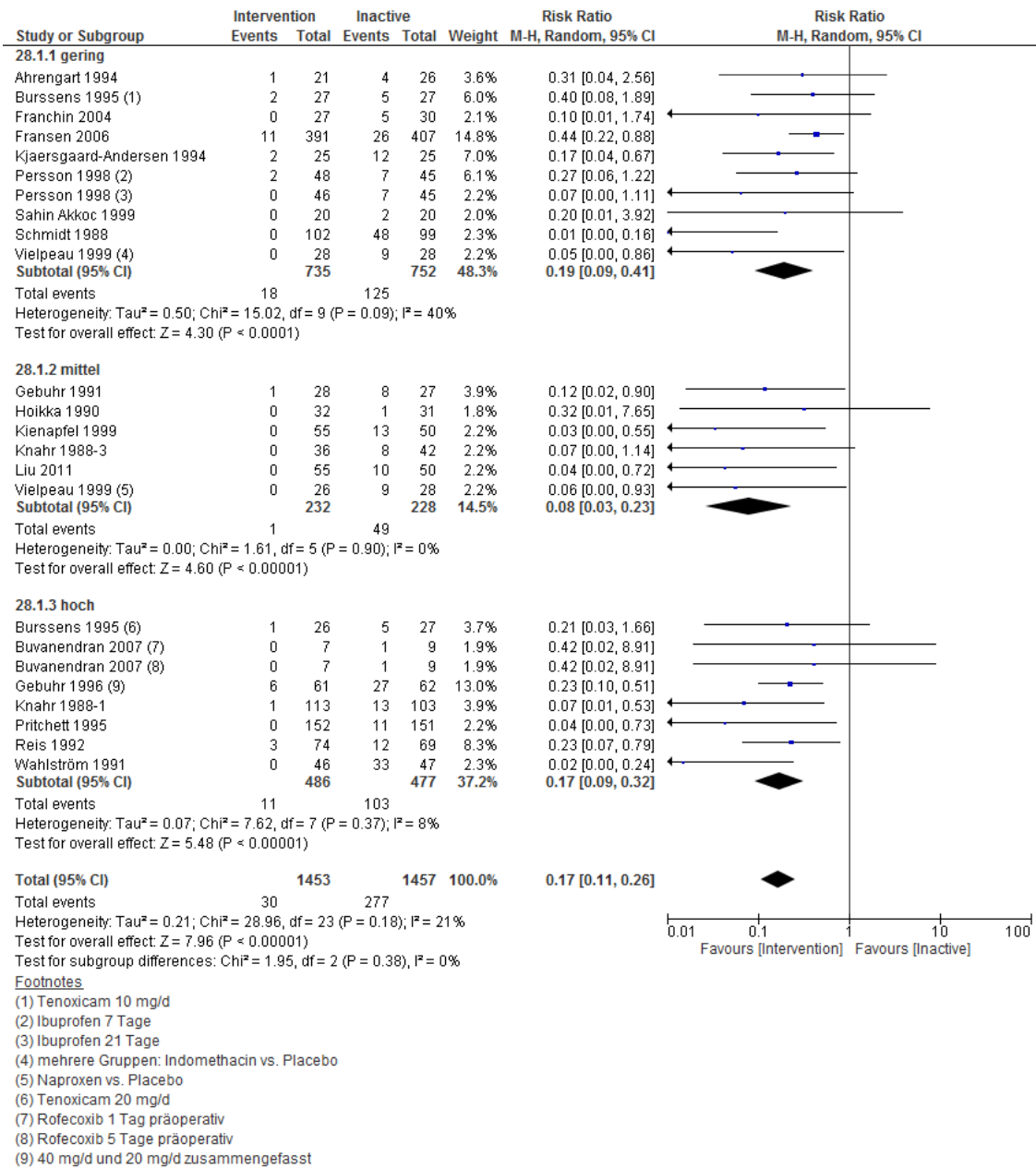


Abbildung 7-13: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere HO nach Tagesdosis

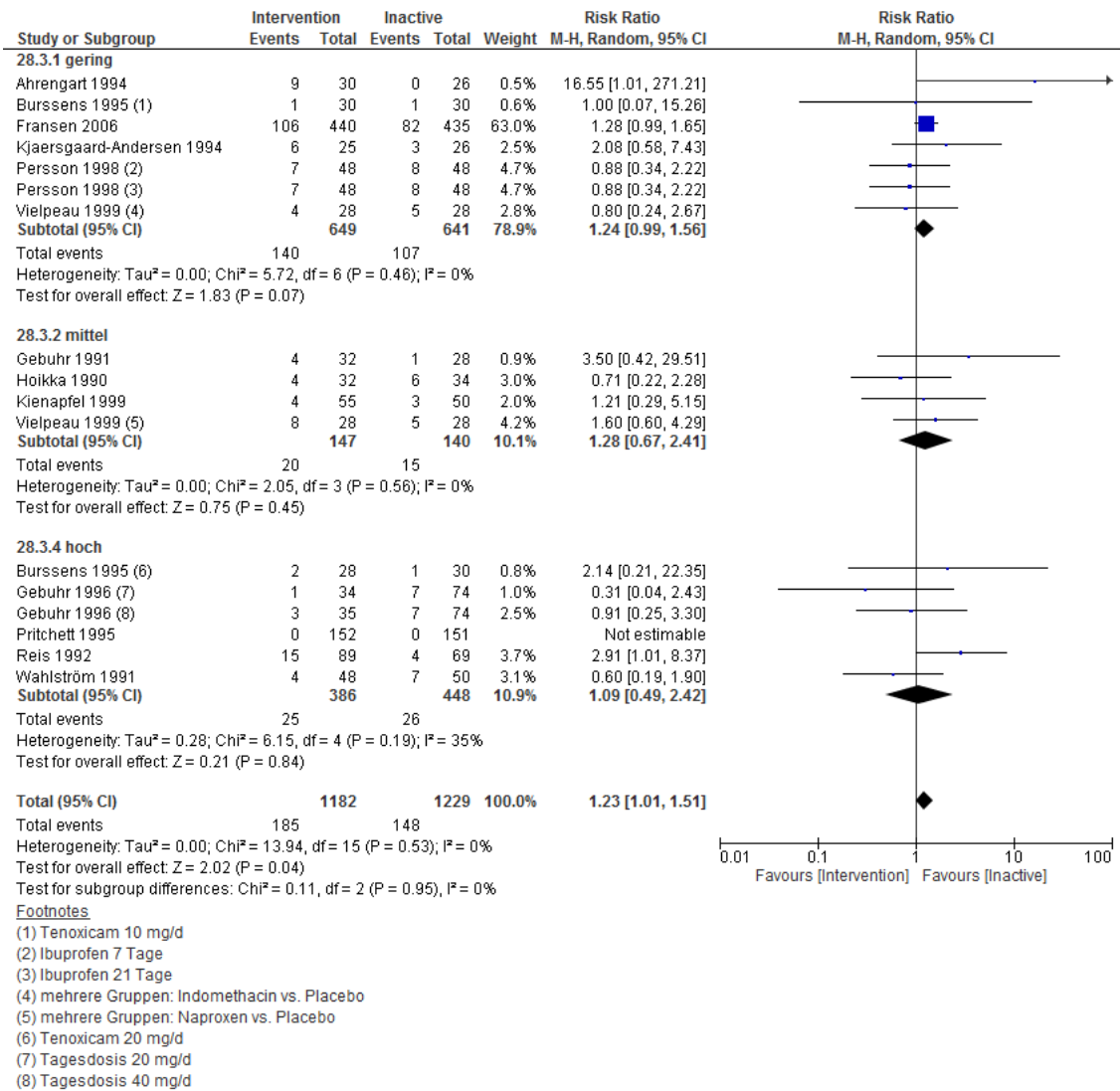


Abbildung 7-14: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere UAW nach Tagesdosis

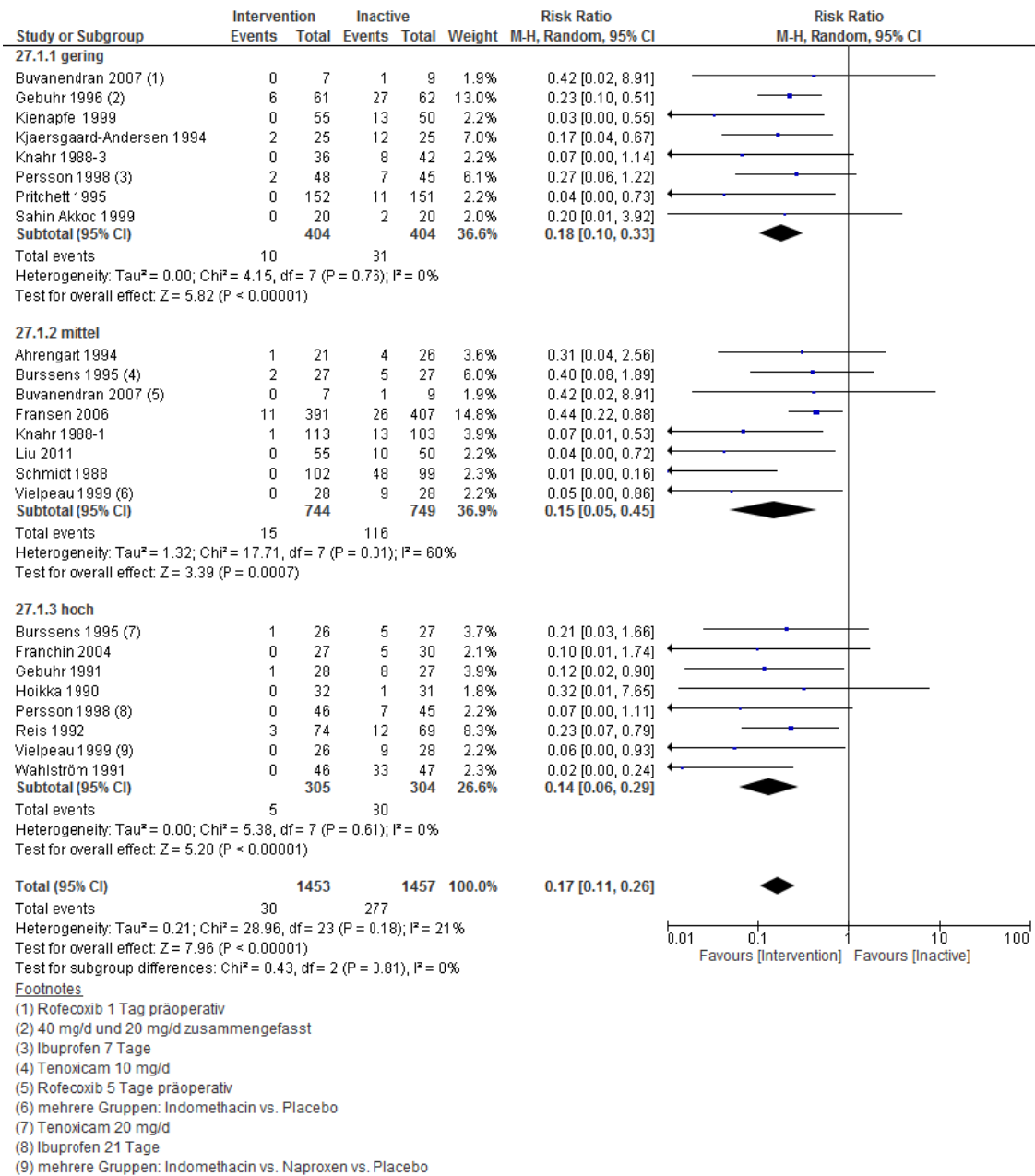
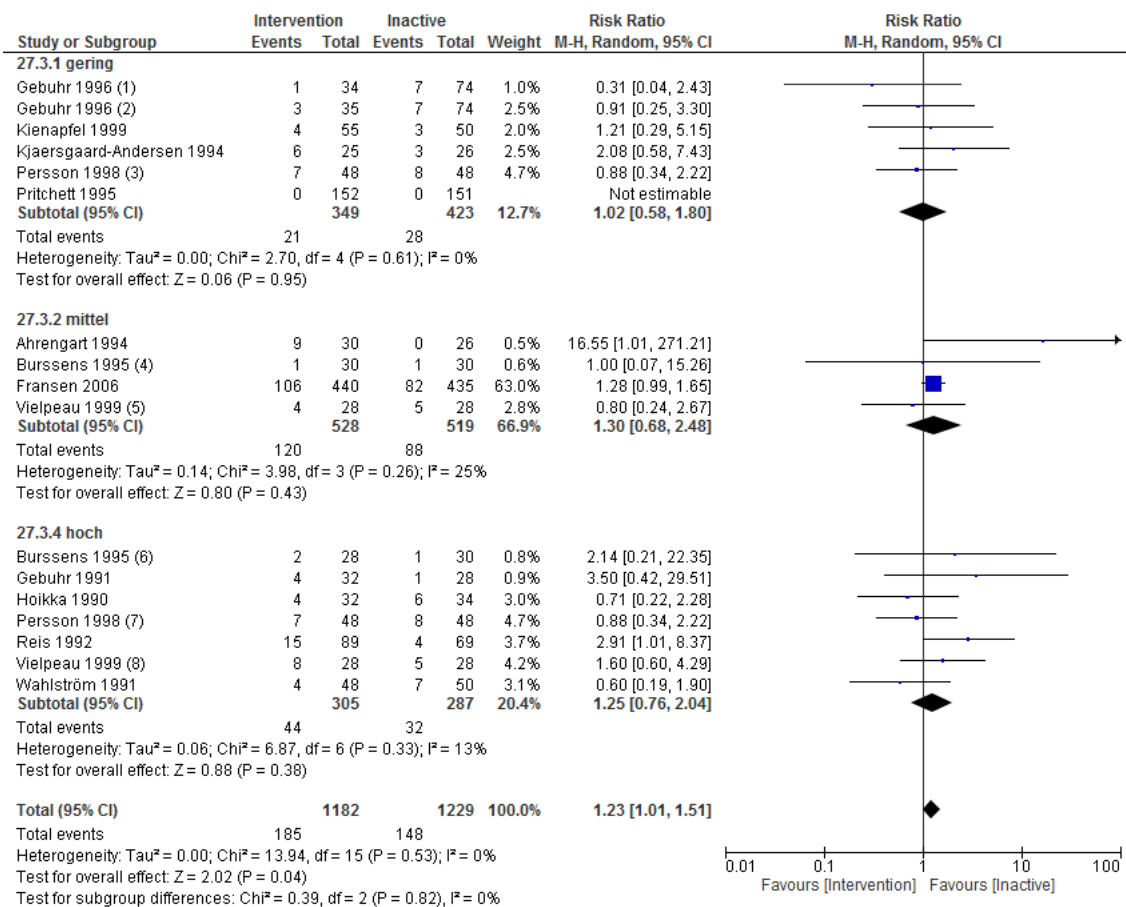


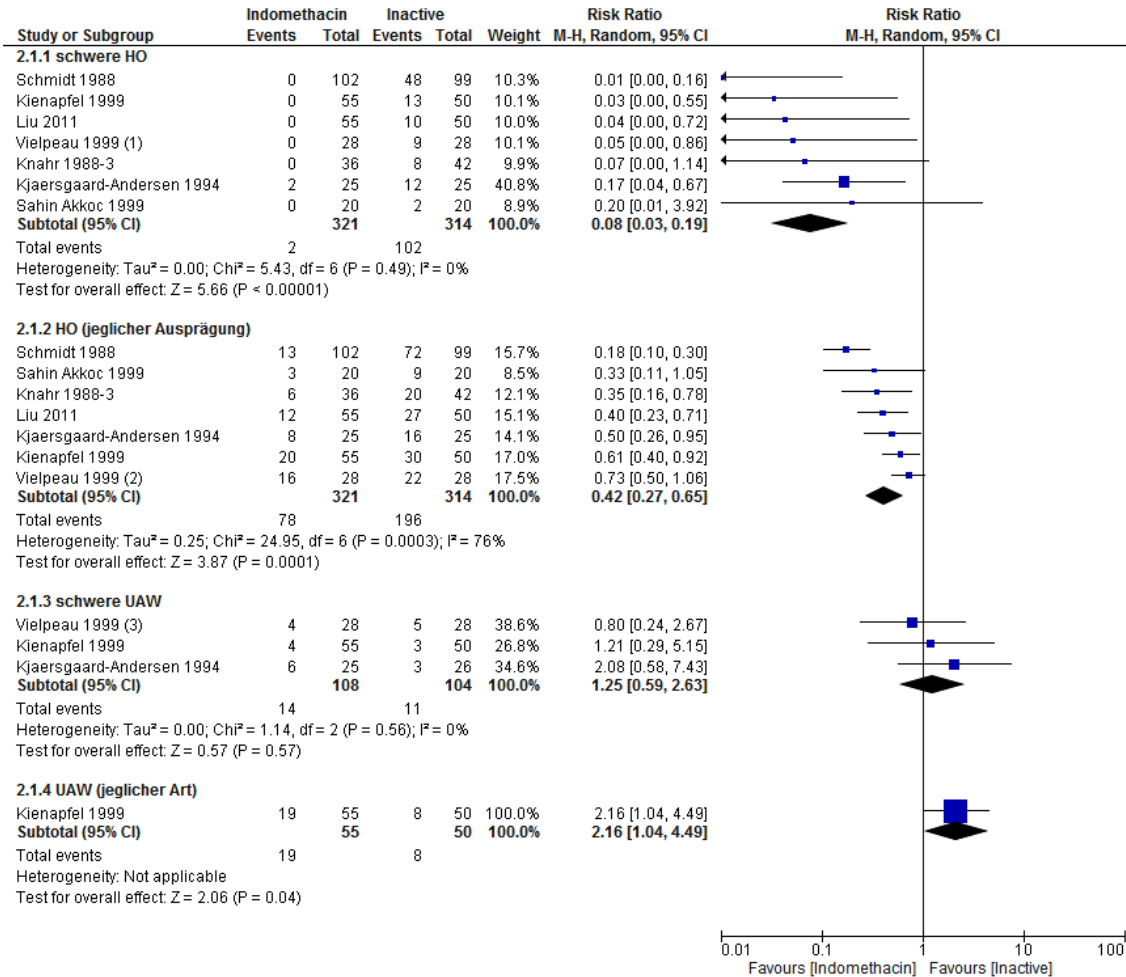
Abbildung 7-15: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere HO nach Kumulativedosis



**Footnotes**  
 (1) Tagesdosis 20 mg/d  
 (2) Tagesdosis 40 mg/d  
 (3) Ibuprofen 7 Tage  
 (4) Tenoxicam 10 mg/d  
 (5) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Placebo  
 (6) Tenoxicam 20 mg/d  
 (7) Ibuprofen 21 Tage  
 (8) mehrere Gruppen: Naproxen vs. Placebo

Abbildung 7-16: Forest Plot Subgruppenanalyse schwere UAW nach Kumulativdosis

## Indomethacin vs. inaktive Substanz



### Footnotes

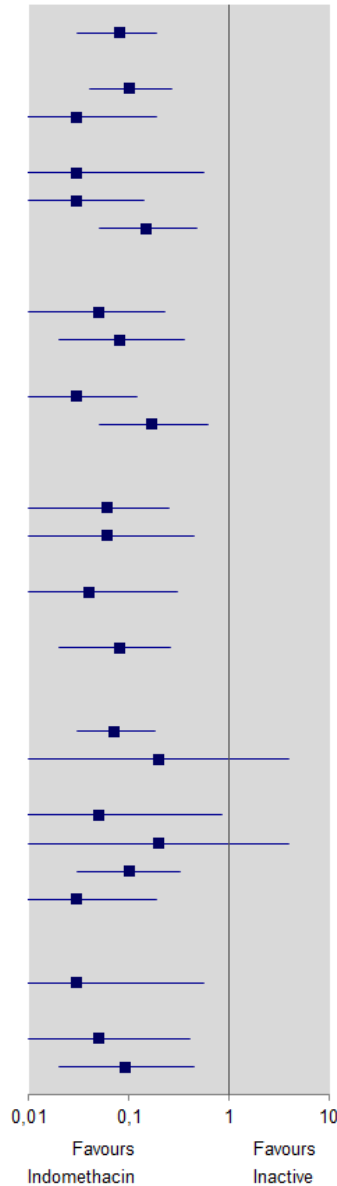
- (1) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo
- (2) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo
- (3) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo

Abbildung 7-17: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Indomethacin vs. inaktive Substanz



### Indomethacin vs. Inaktive Substanz (7 Vergleiche)

<b>Alle Vergleiche</b>	<b>0,08 [0,03; 0,19]</b>
<b>Analysemethode</b>	
ITT	0,10 [0,04; 0,27]
keine ITT	0,03 [0,00; 0,19]
<b>Kumulativdosis</b>	
hoch (>3150 mg)	0,03 [0,00; 0,55]
mittel (2100..3150 mg)	0,03 [0,01; 0,14]
niedrig (< 2100 mg/d)	0,15 [0,05; 0,47]
<b>Tagesdosis</b>	
hoch (>120 mg/d)	n.a.
mittel (80..120 mg/d)	0,05 [0,01; 0,23]
niedrig (< 80 mg/d)	0,08 [0,02; 0,36]
<b>Einnahmedauer</b>	
> 14 Tage	0,03 [0,01; 0,12]
7..14 Tage	0,17 [0,05; 0,61]
< 7 Tage	n.a.
<b>Klassifikationssystem</b>	
Brooker	0,06 [0,01; 0,25]
Sonstige	0,06 [0,01; 0,45]
<b>Hyperostotischer Phänotyp</b>	
eingeschlossen	0,04 [0,01; 0,30]
ausgeschlossen	n.a.
n.r.	0,08 [0,02; 0,26]
<b>Frakturversorgung / Revisions-OP</b>	
eingeschlossen	n.a.
ausgeschlossen	0,07 [0,03; 0,18]
n.r.	0,20 [0,01; 3,92]
<b>Anteil männliche Patienten</b>	
> 60 %	0,05 [0,00; 0,86]
40..60 %	0,20 [0,01; 3,92]
< 40 %	0,10 [0,03; 0,32]
n.r.	0,03 [0,00; 0,19]
<b>Operativer Zugang</b>	
anterolateral	n.a.
lateral	0,03 [0,00; 0,55]
trastrochantär	n.a.
posterior	0,05 [0,01; 0,41]
n.r. oder verschiedene	0,09 [0,02; 0,45]



Liu 2011	Kienapfel 1999	Sahin-Akkoc 1999	Vielpeau 1999	Schmidt 1998	Kjaergaard-Andersen 1993	Knahr 1988-3
X	X	X	X		X	
				X		X
	X					
X			X	X		
		X			X	X
X	X					X
		X	X	X	X	
X	X		X	X		X
		X			X	
X	X	X	X			
				X	X	X
		X				
			X			
X	X				X	
				X		X
	X					
X				X	X	
		X	X			X

Abbildung 7-18: Forest Plots Subgruppenanalysen schwere HO Indomethacin vs. inaktive Substanz

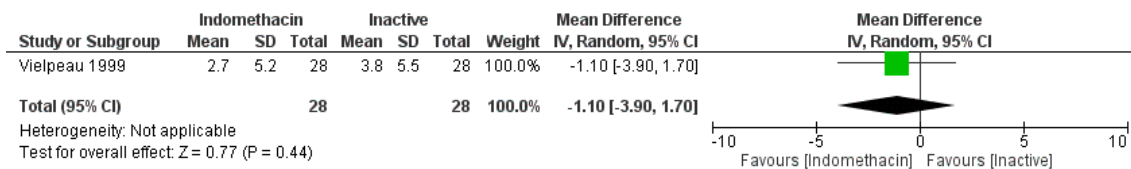
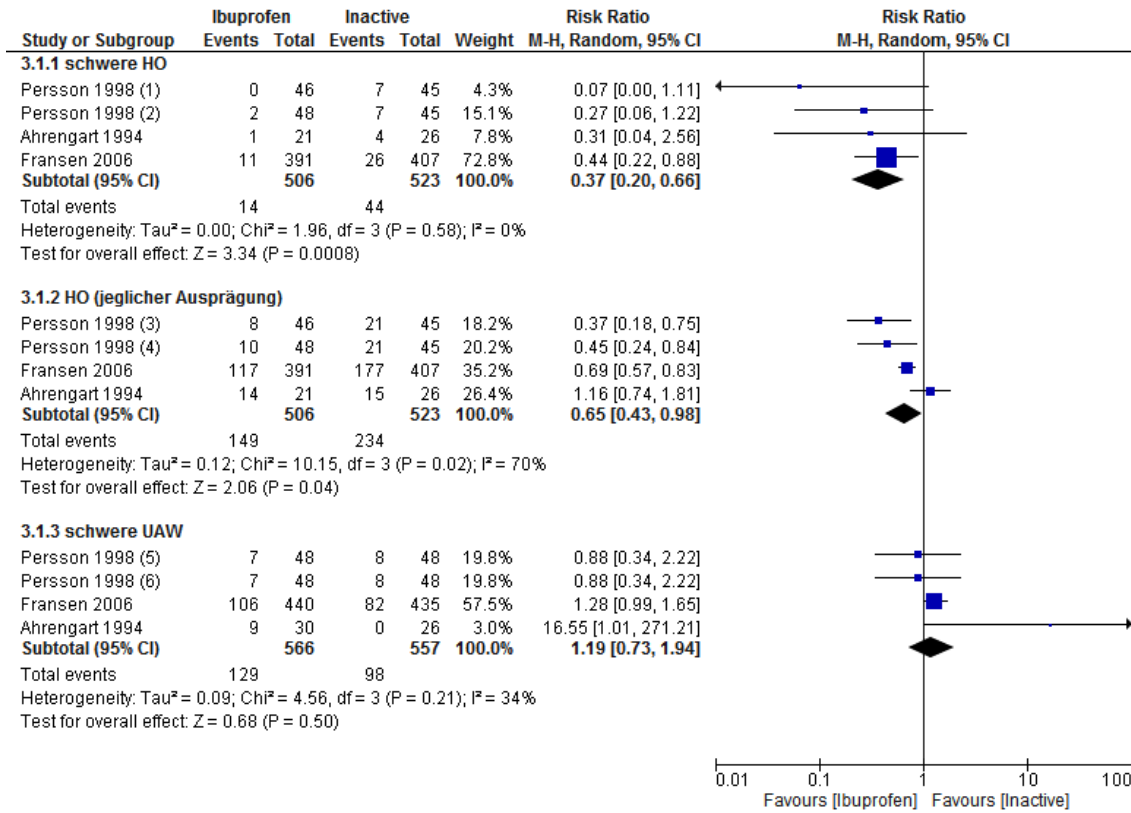


Abbildung 7-19: Forest Plot PRO Schmerz (VAS) Indomethacin vs. inaktive Substanz

## Ibuprofen vs. inaktive Substanz



### Footnotes

- (1) Ibuprofen 21 Tage
- (2) Ibuprofen 7 Tage
- (3) Ibuprofen 21 Tage
- (4) Ibuprofen 7 Tage
- (5) Ibuprofen 7 Tage
- (6) Ibuprofen 21 Tage

Abbildung 7-20: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Ibuprofen vs. inaktive Substanz

## Ibuprofen vs. Inaktive Substanz (4 Vergleiche)

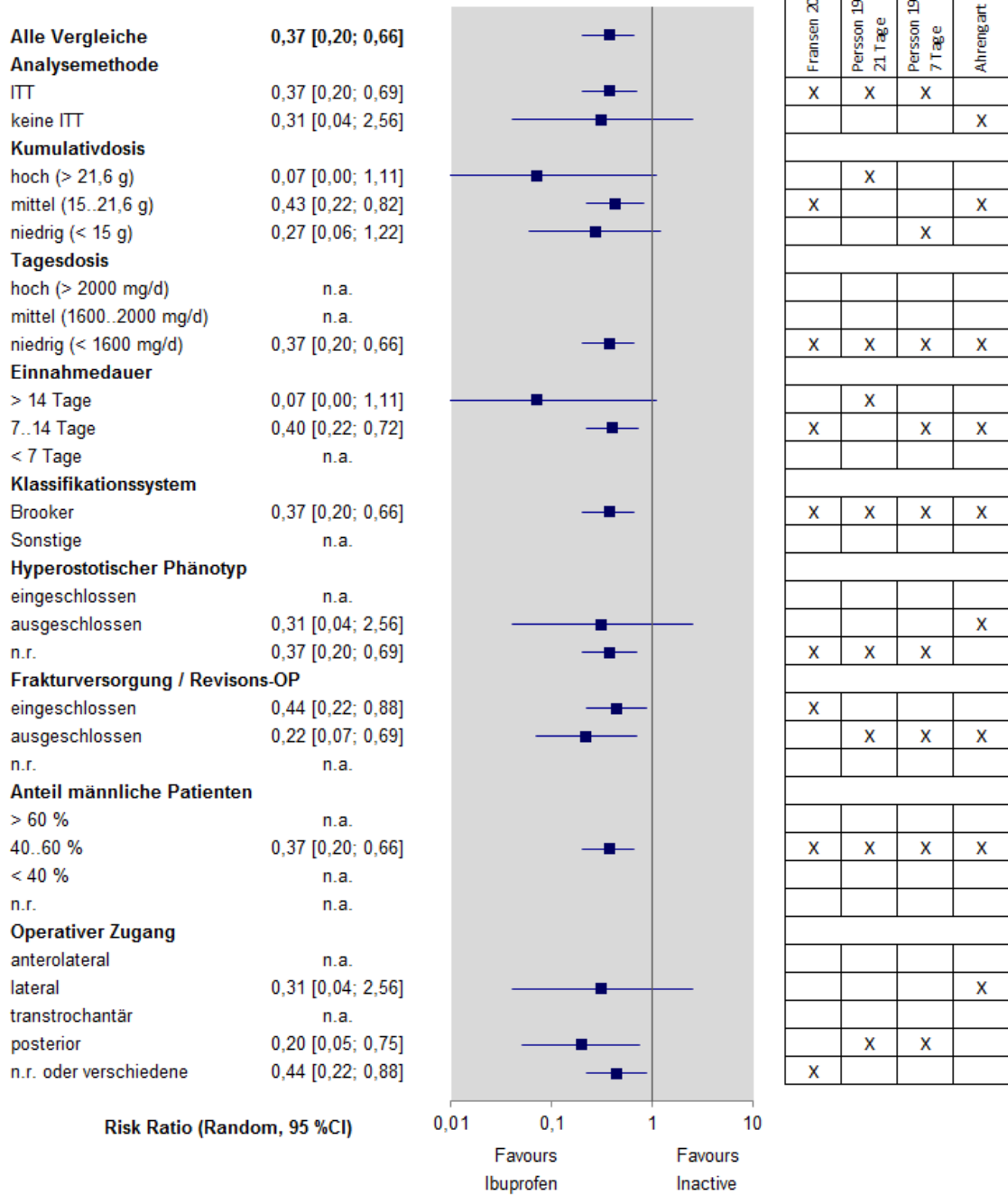


Abbildung 7-21: Forest Plots Subgruppenanalysen schwere HO Ibuprofen vs. inaktive Substanz

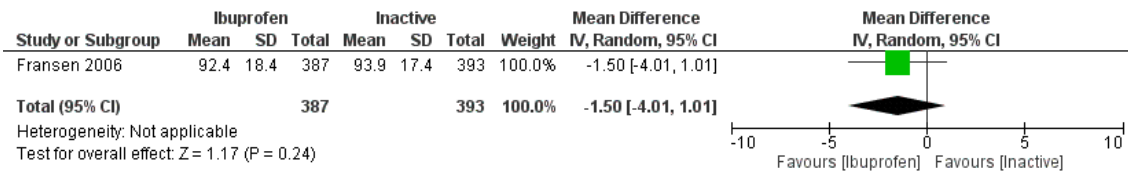


Abbildung 7-22: Forest Plot PRO ROM (Hüftflexion) Ibuprofen vs. inaktive Substanz

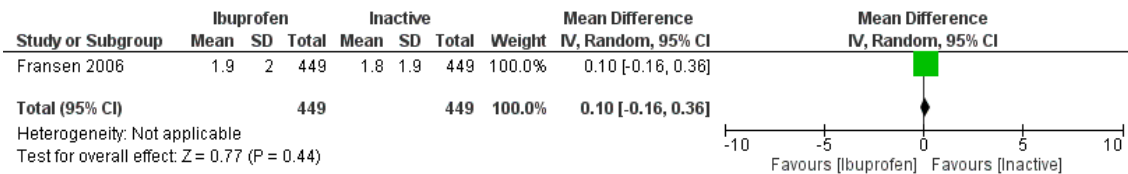


Abbildung 7-23: Forest Plot PRO ROM (WOMAC-Funktion) Ibuprofen vs. inaktive Substanz

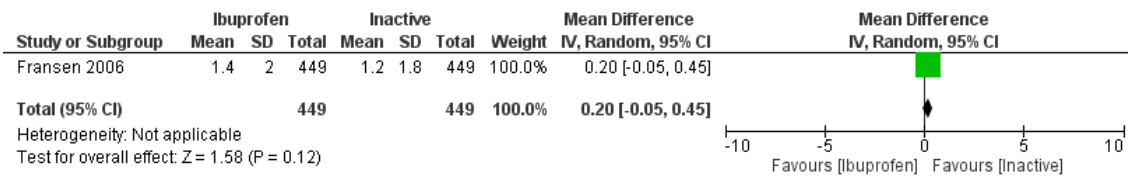
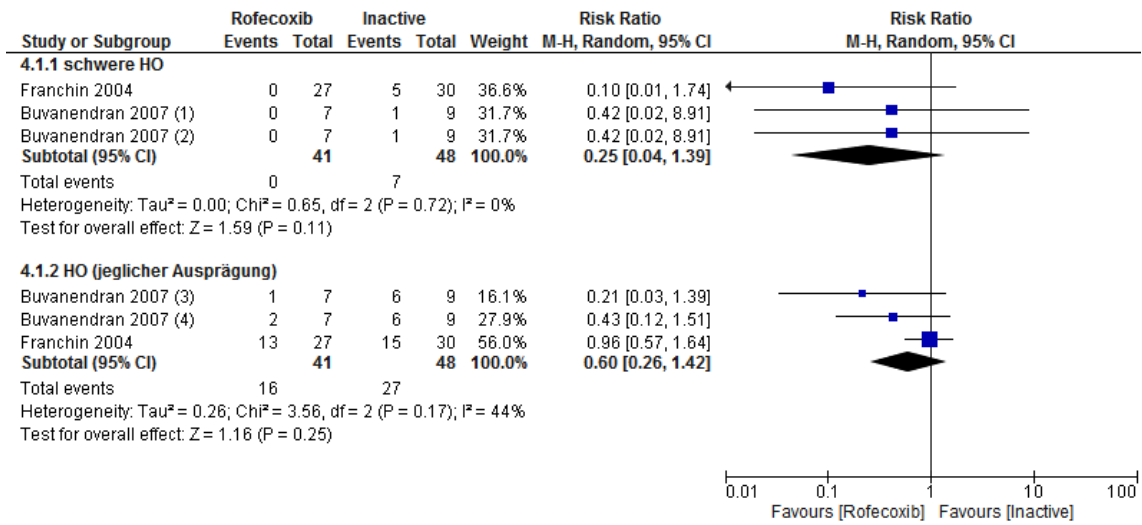


Abbildung 7-24: Forest Plot PRO Schmerz (NRS) Ibuprofen vs. inaktive Substanz

## Rofecoxib vs. inaktive Substanz



### Footnotes

- (1) Rofecoxib 5 Tage präoperativ
- (2) Rofecoxib 1 Tag präoperativ
- (3) Rofecoxib 5 Tage präoperativ
- (4) Rofecoxib 1 Tag präoperativ

Abbildung 7-25: Forest Plots schwere HO und HO Rofecoxib vs. inaktive Substanz

## Rofecoxib vs. Inaktive Substanz (3 Vergleiche)

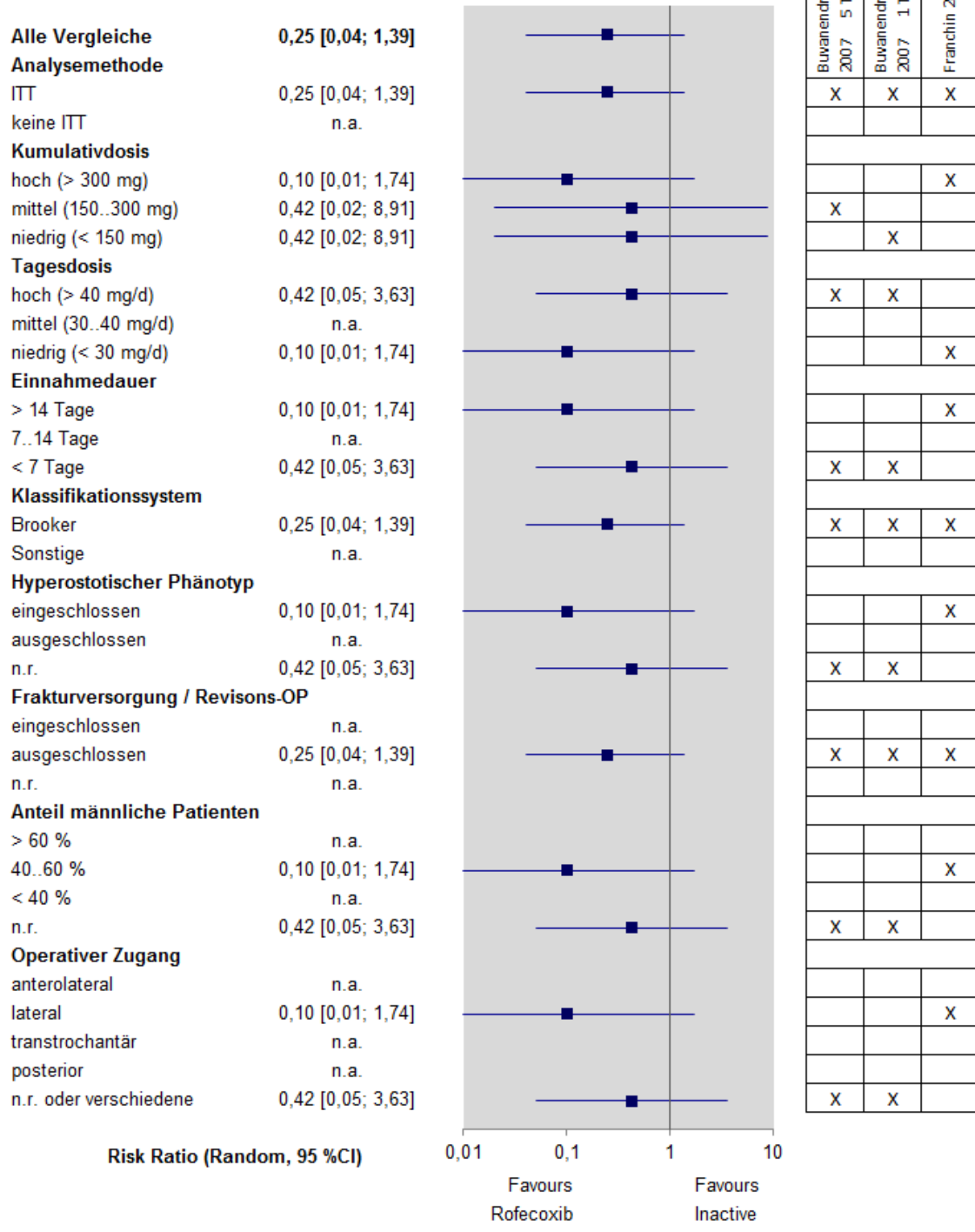
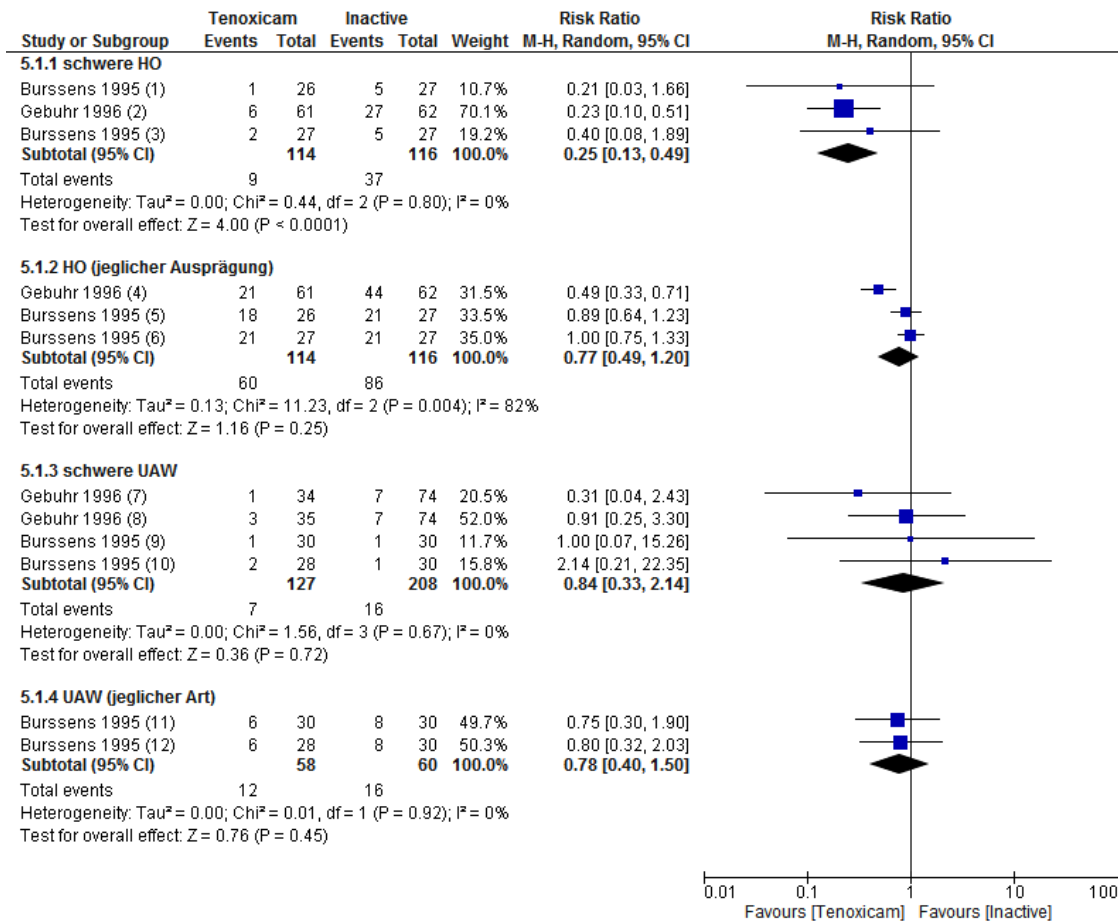


Abbildung 7-26: Forest Plots Subgruppenanalysen schwere HO Rofecoxib vs. inaktive Substanz

## Tenoxicam vs. inaktive Substanz



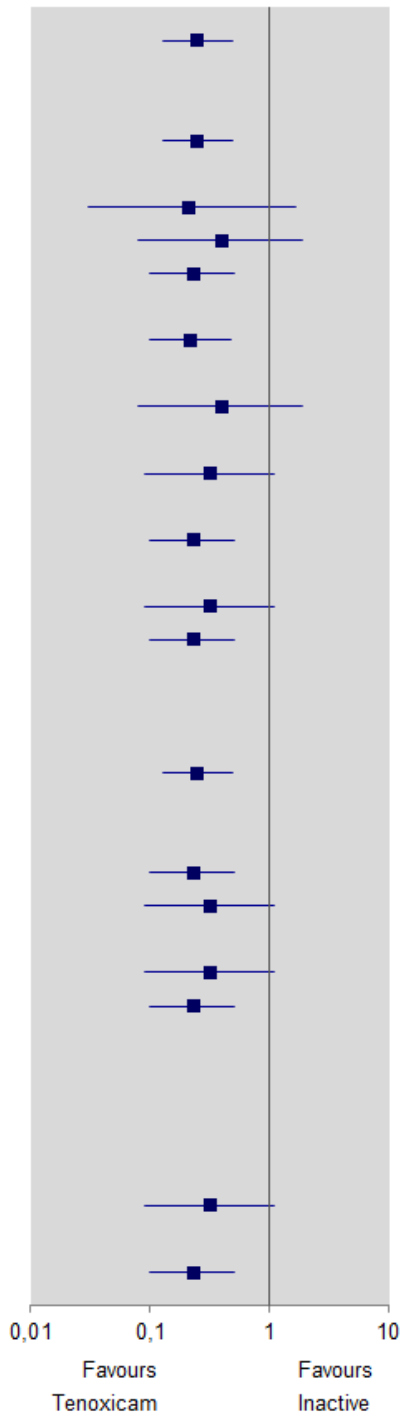
### Footnotes

- (1) Tenoxicam 20 mg/d
- (2) 40 mg/d und 20 mg/d zusammengefasst
- (3) Tenoxicam 10 mg/d
- (4) 40 mg/d und 20 mg/d zusammengefasst
- (5) Tenoxicam 20 mg/d
- (6) Tenoxicam 10 mg/d
- (7) Tenoxicam 20 mg/d
- (8) Tenoxicam 40 mg/d
- (9) Tenoxicam 10 mg/d
- (10) Tenoxicam 20 mg/d
- (11) Tenoxicam 10 mg/d
- (12) Tenoxicam 20 mg/d

Abbildung 7-27: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Tenoxicam vs. inaktive Substanz

## Tenoxicam vs. Inaktive Substanz (3 Vergleiche)

<b>Alle Vergleiche</b>	0,25 [0,13; 0,49]
<b>Analysemethode</b>	
ITT	n.a.
keine ITT	0,25 [0,13; 0,49]
<b>Kumulativdosis</b>	
hoch (> 600 mg)	0,21 [0,03; 1,66]
mittel (400..600 mg)	0,40 [0,08; 1,89]
niedrig (< 400 mg)	0,23 [0,10; 0,51]
<b>Tagesdosis</b>	
hoch (>= 20 mg/d)	0,22 [0,10; 0,48]
mittel (11..19 mg/d)	n.a.
niedrig (<= 10 mg/d)	0,40 [0,08; 1,89]
<b>Einnahmedauer</b>	
> 14 Tage	0,32 [0,09; 1,10]
7..14 Tage	n.a.
< 7 Tage	0,23 [0,10; 0,51]
<b>Klassifikationssystem</b>	
Brooker	0,32 [0,09; 1,10]
Sonstige	0,23 [0,10; 0,51]
<b>Hyperostotischer Phänotyp</b>	
eingeschlossen	n.a.
ausgeschlossen	n.a.
n.r.	0,25 [0,13; 0,49]
<b>Frakturversorgung / Revisions-OP</b>	
eingeschlossen	n.a.
ausgeschlossen	0,23 [0,10; 0,51]
n.r.	0,32 [0,09; 1,10]
<b>Anteil männliche Patienten</b>	
> 60 %	0,32 [0,09; 1,10]
40..60 %	0,23 [0,10; 0,51]
< 40 %	n.a.
n.r.	n.a.
<b>Operativer Zugang</b>	
anterolateral	n.a.
lateral	n.a.
transtrochantär	0,32 [0,09; 1,10]
posterior	n.a.
n.r. oder verschiedene	0,23 [0,10; 0,51]

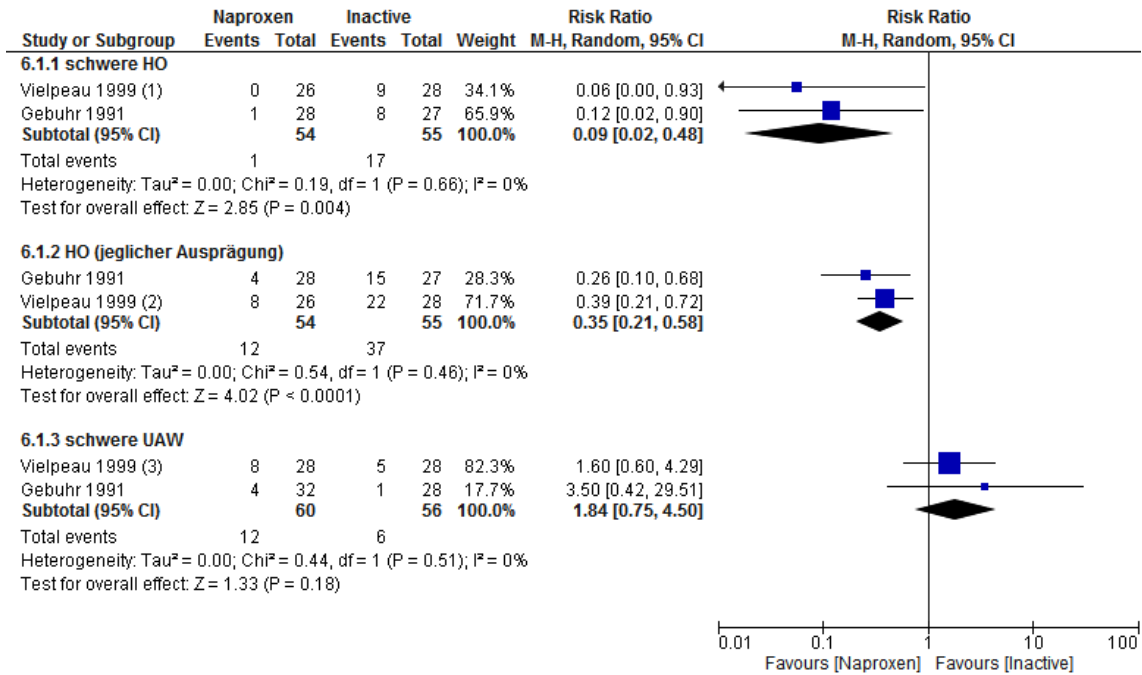


	Gebühr 1996	Bursens 1995 20 mg/d	Bursens 1995 10 mg/d
X	X	X	
	X		
		X	
X			
X	X		
	X	X	
X			
	X	X	
X			
	X	X	
X			

Abbildung 7-28: Forest Plots Subgruppenanalysen schwere HO Tenoxicam vs. inaktive Substanz



## Naproxen vs. inaktive Substanz



### Footnotes

- (1) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo
- (2) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo
- (3) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo

Abbildung 7-29: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Naproxen vs. inaktive Substanz

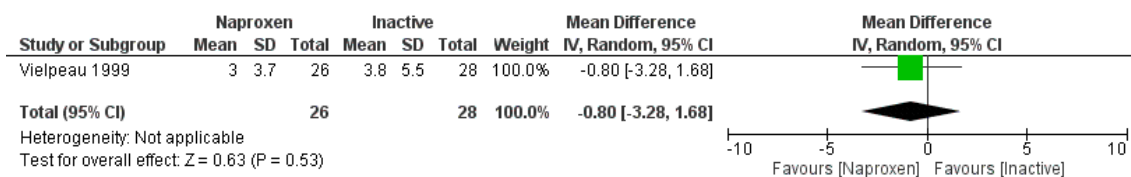


Abbildung 7-30: Forest Plot PRO Schmerz (VAS) Naproxen vs. inaktive Substanz

## Diclofenac vs. inaktive Substanz

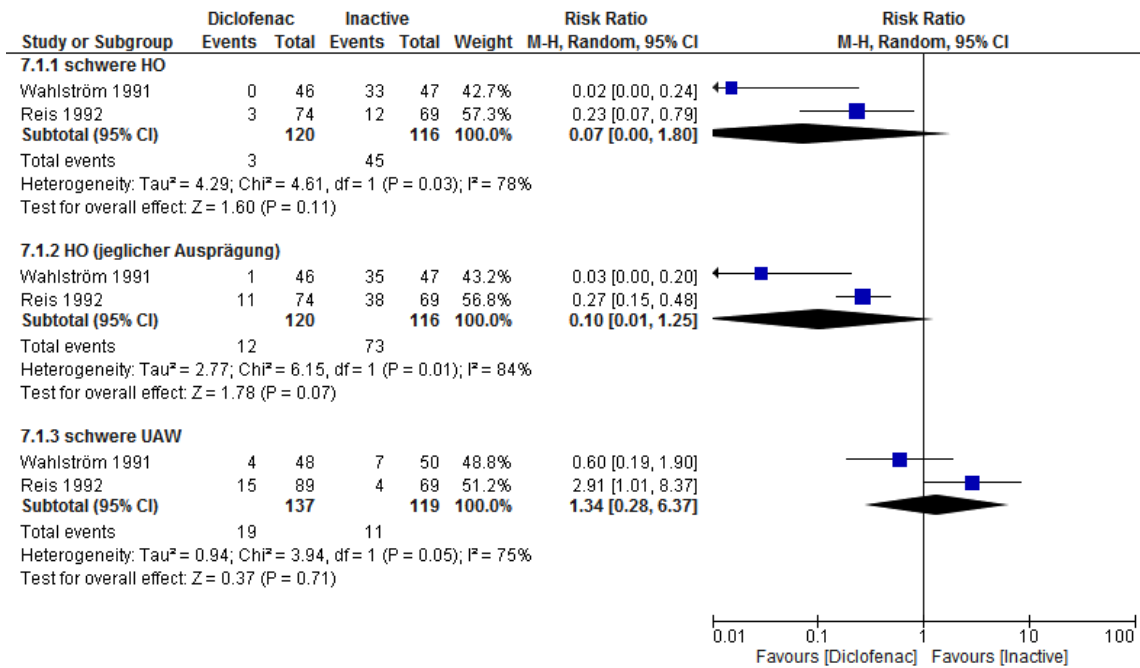


Abbildung 7-31: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Diclofenac vs. inaktive Substanz

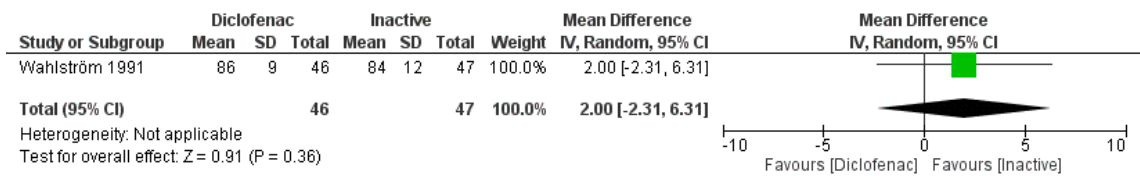


Abbildung 7-32: Forest Plot PRO ROM (Harris-Hip-Score) Diclofenac vs. inaktive Substanz

## Flurbiprofen vs. inaktive Substanz

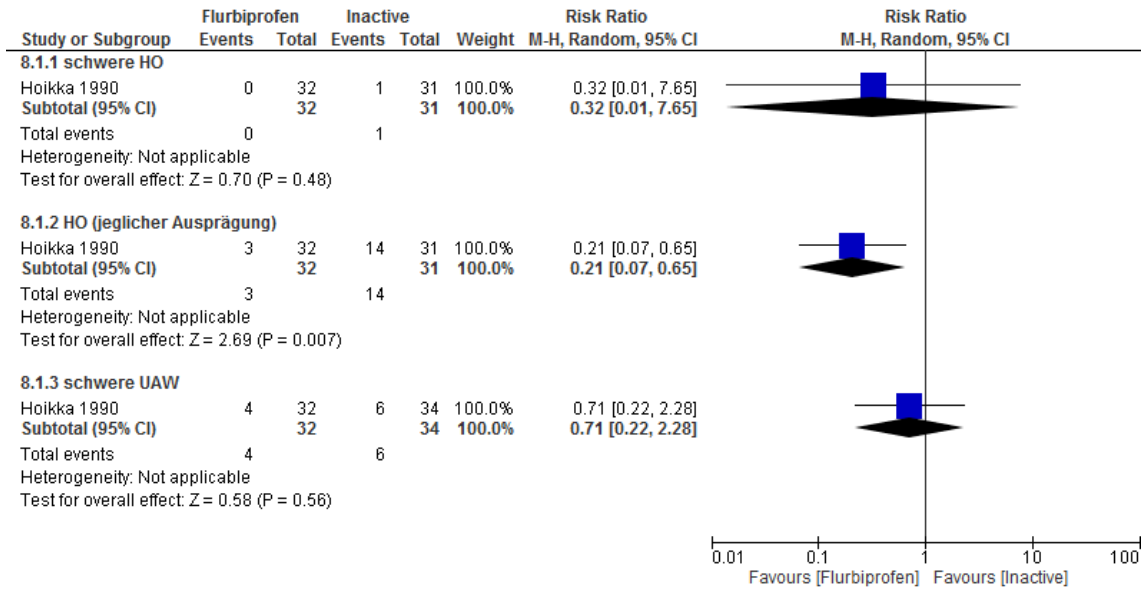


Abbildung 7-33: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Flurbiprofen vs. inaktive Substanz

## Ketorolac vs. inaktive Substanz

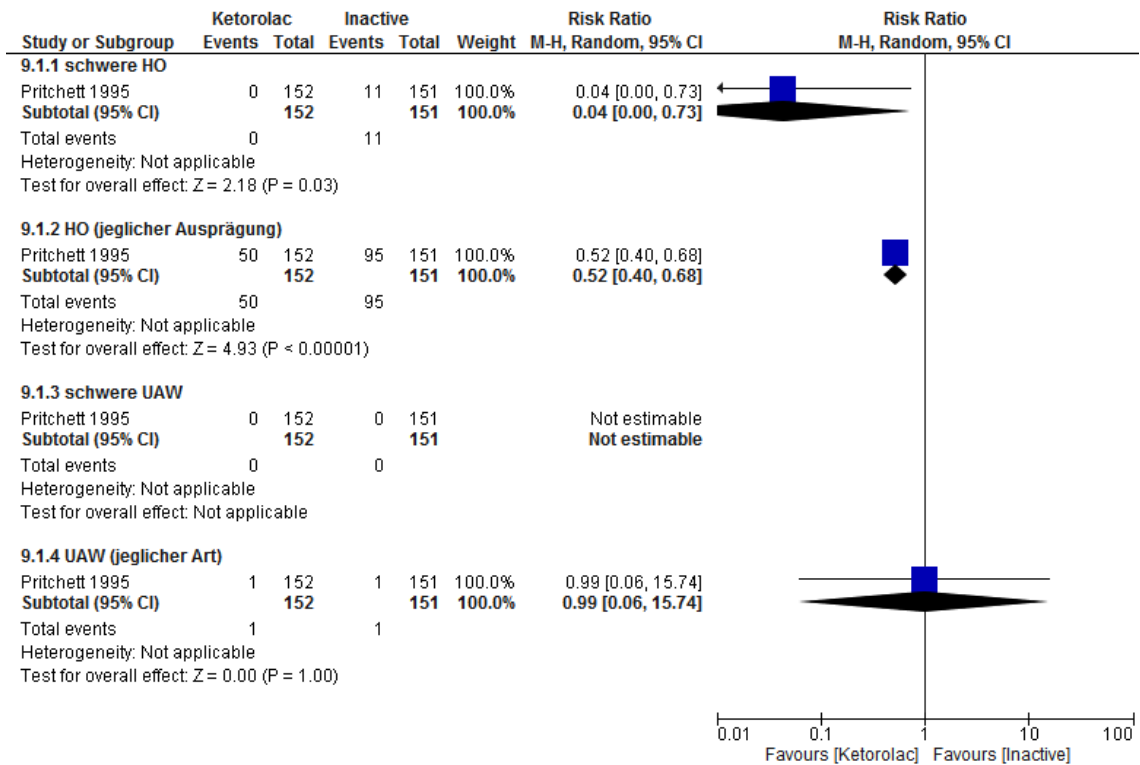


Abbildung 7-34: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Ketorolac vs. inaktive Substanz

## Oxyphenbutazone mit ASS vs. inaktive Substanz

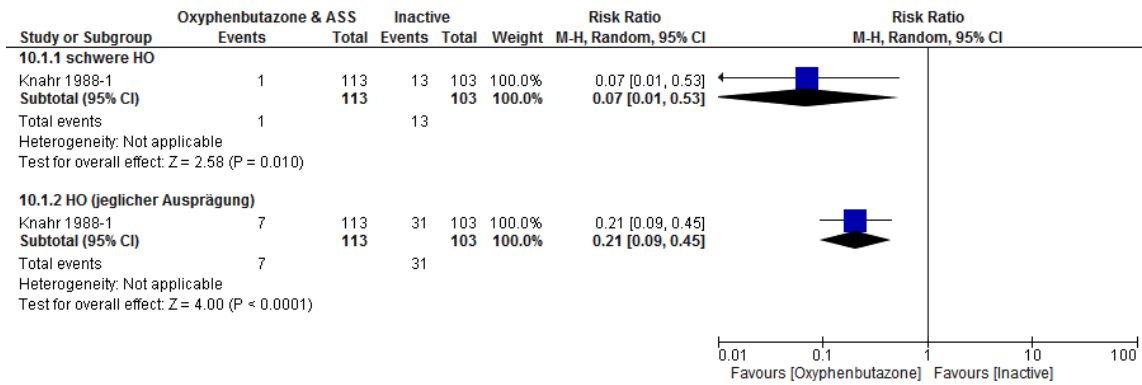
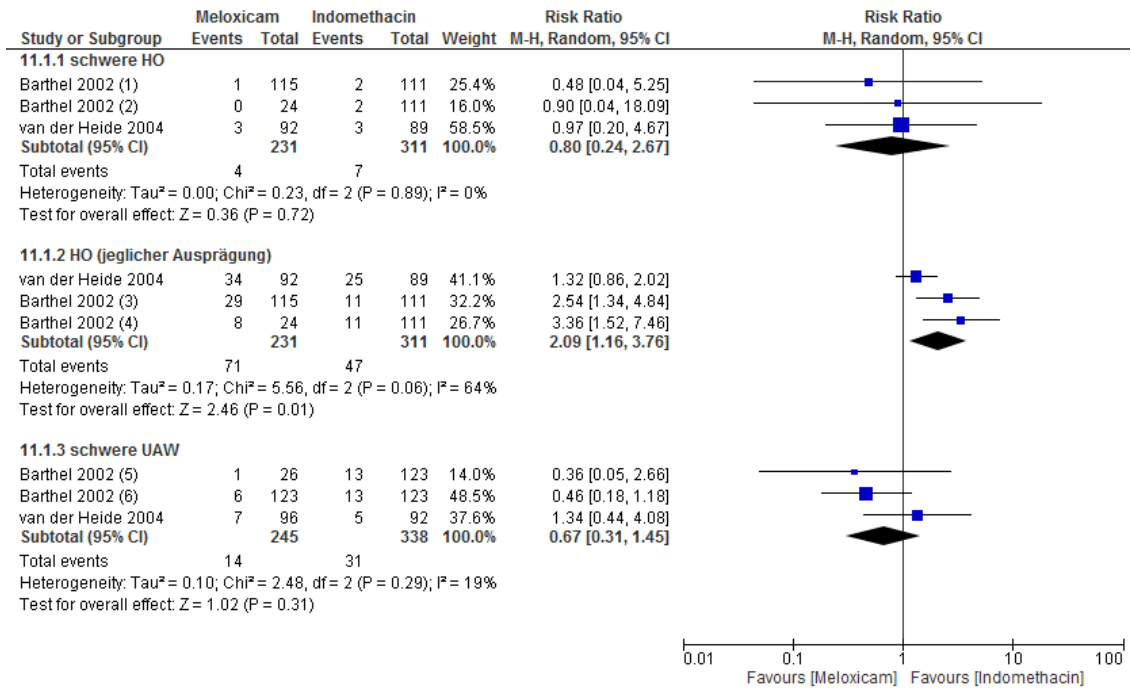


Abbildung 7-35: Forest Plots schwere HO und HO Oxyphenbutazone mit ASS vs. inaktive Substanz

b) Interventionsgruppe vs. Interventionsgruppe

Meloxicam vs. Indomethacin

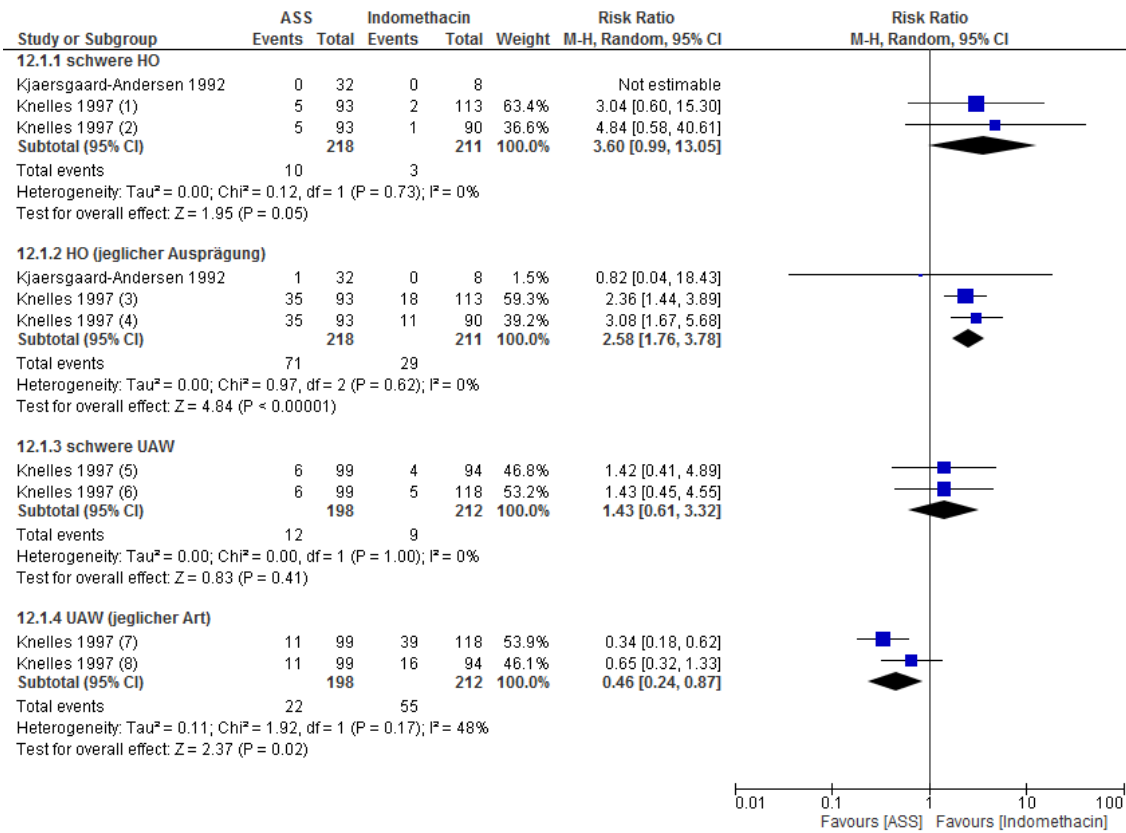


Footnotes

- (1) Meloxicam 15 mg/d
- (2) Meloxicam 7,5 mg/d
- (3) Meloxicam 15 mg/d
- (4) Meloxicam 7,5 mg/d
- (5) Meloxicam 7,5 mg/d
- (6) Meloxicam 15 mg/d

Abbildung 7-36: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Meloxicam vs. Indomethacin

## ASS vs. Indomethacin



### Footnotes

- (1) 7 Tage Indomethacin vs. 14 Tage ASS
- (2) 14 Tage Indomethacin vs. 14 Tage ASS
- (3) 7 Tage Indomethacin vs. 14 Tage ASS
- (4) 14 Tage Indomethacin vs. 14 Tage ASS
- (5) 14 Tage Indomethacin vs. 14 Tage ASS
- (6) 7 Tage Indomethacin vs. 14 Tage ASS
- (7) 7 Tage Indomethacin vs. 14 Tage ASS
- (8) 14 Tage Indomethacin vs. 14 Tage ASS

Abbildung 7-37: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW ASS vs. Indomethacin

## Rofecoxib vs. Indomethacin

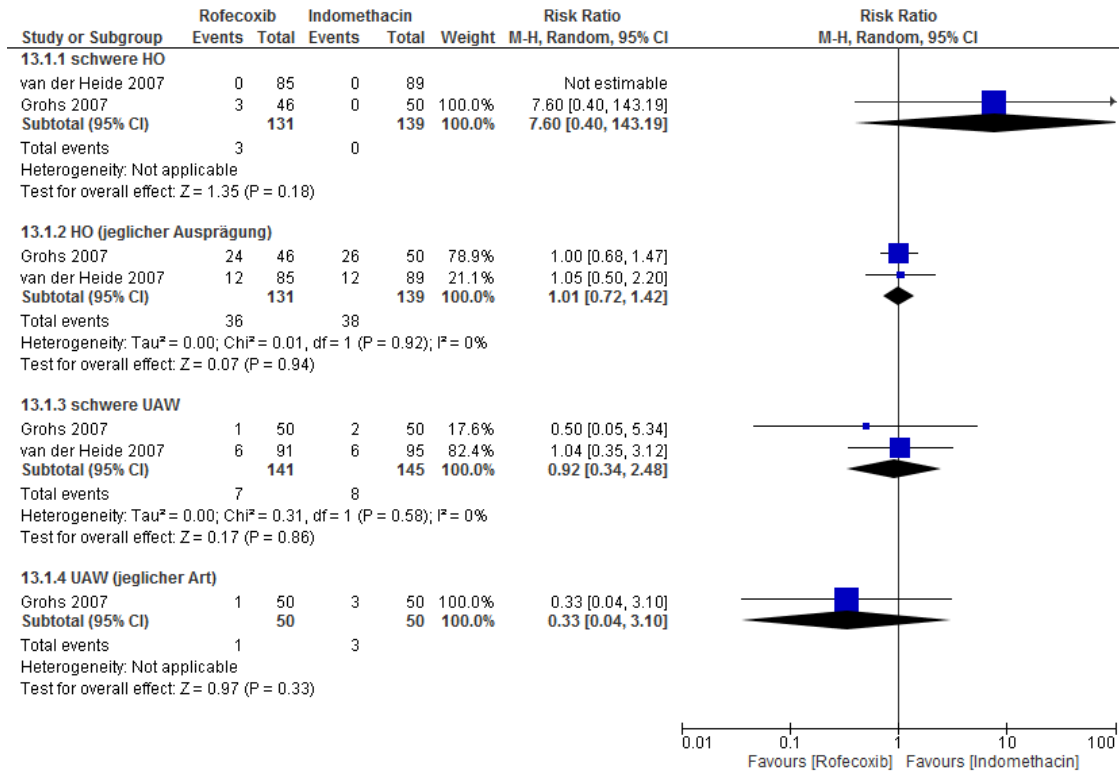
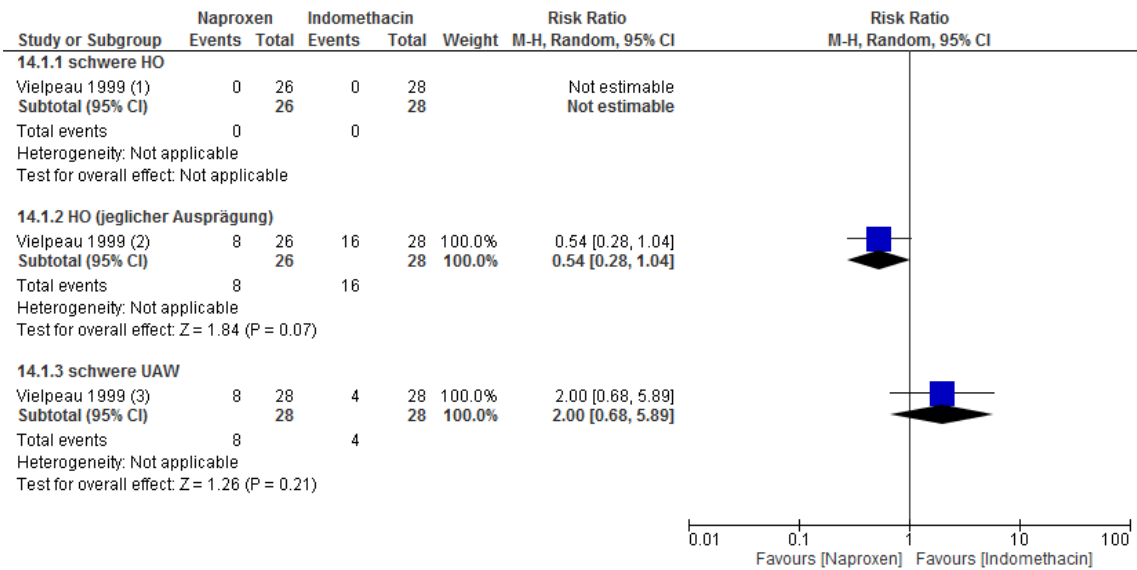


Abbildung 7-38: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Rofecoxib vs. Indomethacin

## Naproxen vs. Indomethacin



### Footnotes

- (1) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo
- (2) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo
- (3) mehrere Gruppen: Indomethacin vs. Naproxen vs. Placebo

Abbildung 7-39: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Naproxen vs. Indomethacin

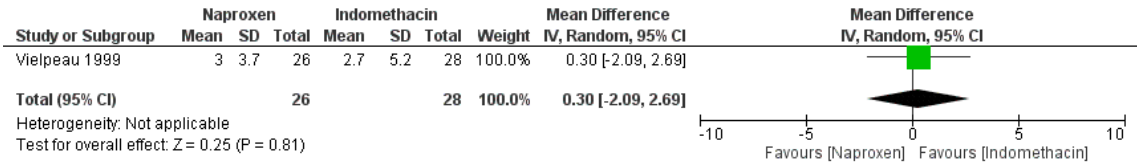


Abbildung 7-40: Forest Plot PRO Schmerz (VAS) Naproxen vs. Indomethacin



## Acemethacin vs. Indomethacin

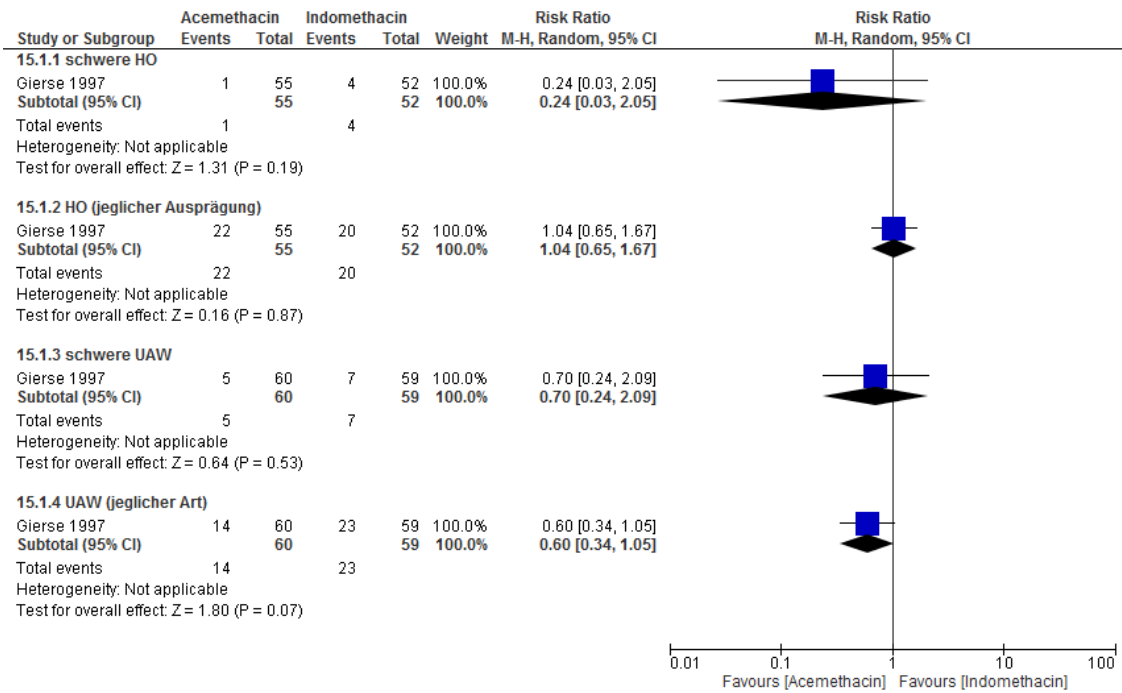


Abbildung 7-41: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Acemethacin vs. Indomethacin

## Celecoxib vs. Ibuprofen

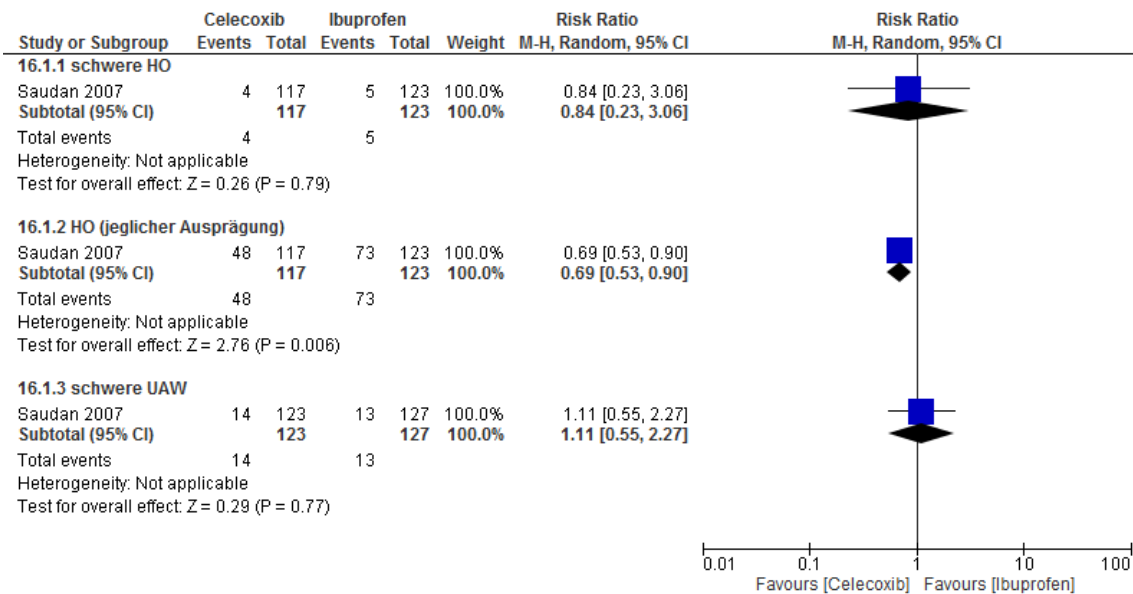


Abbildung 7-42: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Celecoxib vs. Ibuprofen

## Etoricoxib vs. Diclofenac

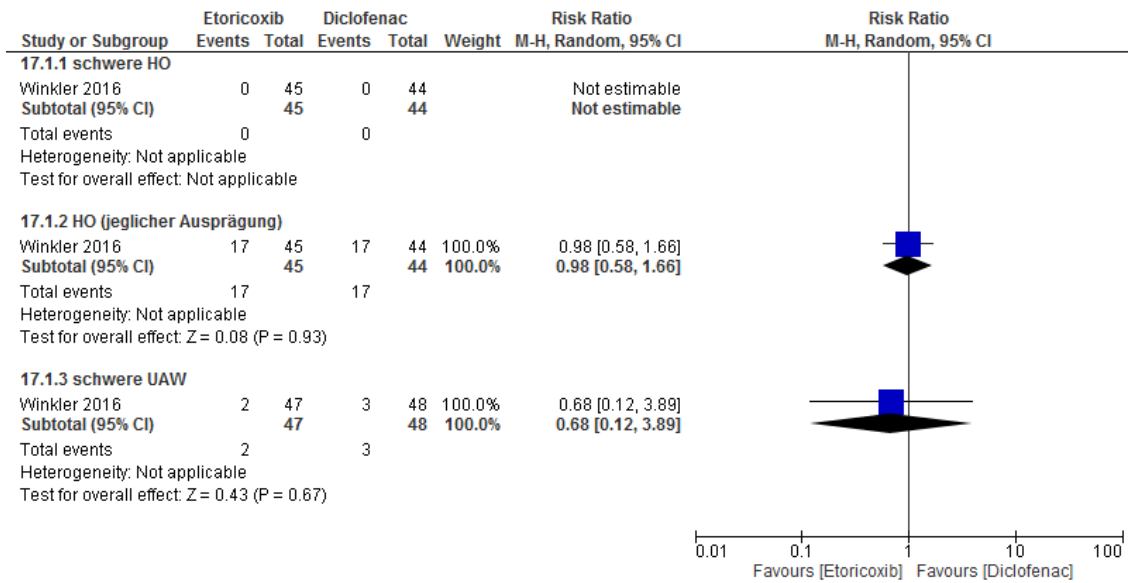


Abbildung 7-43: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Etoricoxib vs. Diclofenac

### c) Interventionsgruppen mit identischem Wirkstoff

#### Indomethacin

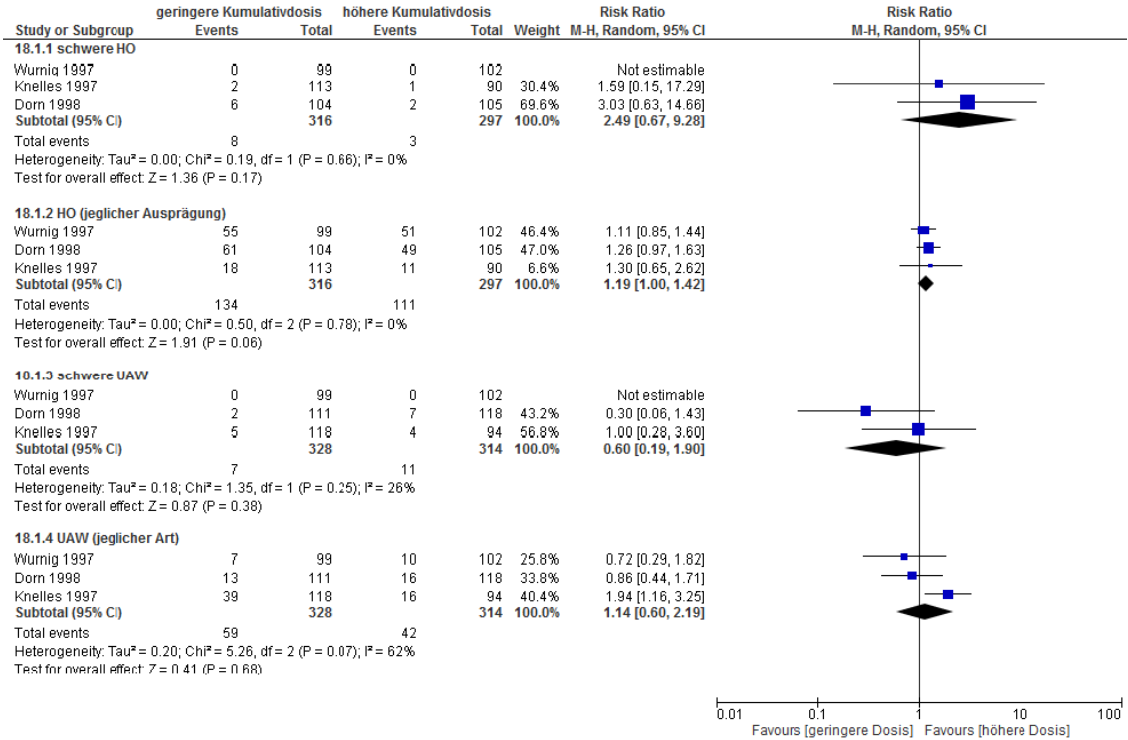


Abbildung 7-44: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Indomethacin

#### Tenoxicam

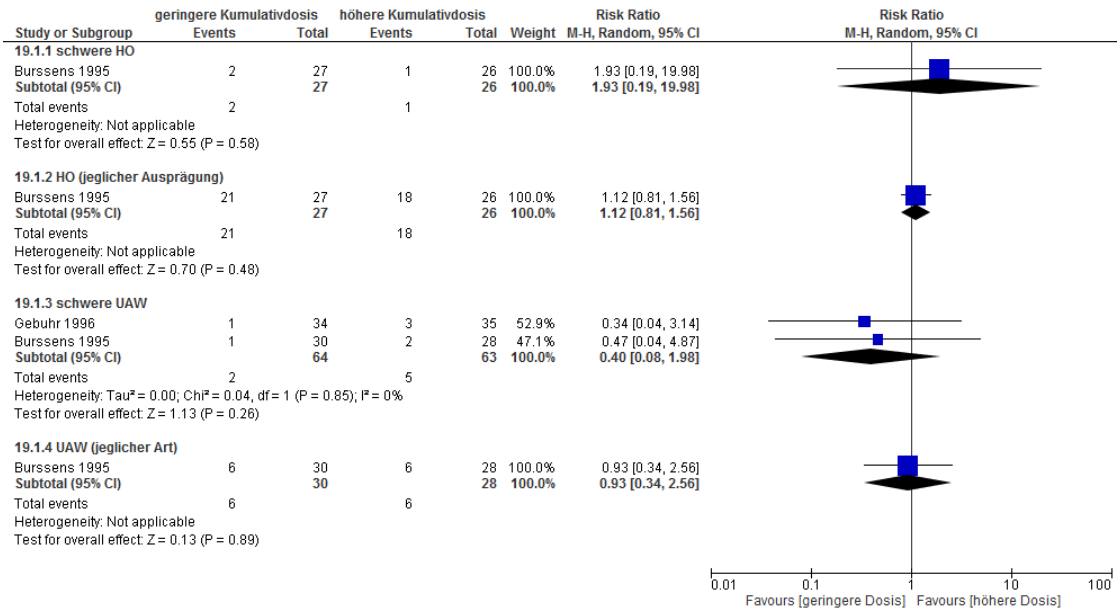


Abbildung 7-45: Forest Plots schwere HO, HO, schwere UAW und UAW Tenoxicam

## Ibuprofen

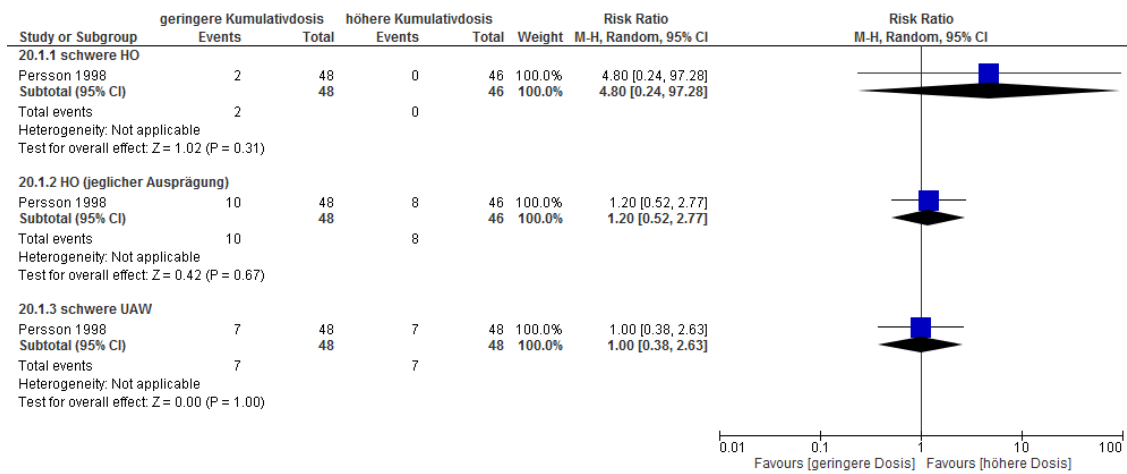


Abbildung 7-46: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Ibuprofen

## Meloxicam

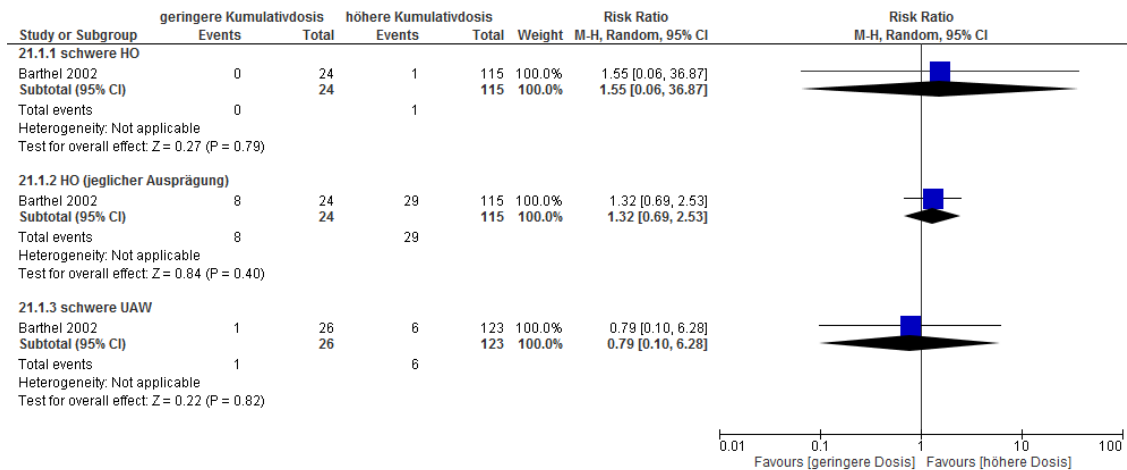


Abbildung 7-47: Forest Plots schwere HO, HO und schwere UAW Meloxicam

## Rofecoxib



Abbildung 7-48: Forest Plots schwere HO und HO Rofecoxib

## I. Bewertungskriterien Qualitätsbewertungsinstrument

Tabelle 7-7: Qualitätsbewertungsinstrument (QBI, Risk of bias - Tool)

Bias		gering	unklar	hoch
Selection Bias	Generierung der Randomisierungssequenz	adäquate Randomisierungsmethode beschrieben (z.B. computerbasierte Sequenzgenerierung oder Randomisierungstabelle)	Methode der Randomisierung nicht beschrieben	inadäquate Randomisierungsmethode basierend auf quasi- oder nichtzufälliger Zuteilung (z.B. Geburtsdatum oder Sozialversicherungsnummer)
	Geheimhaltung der Behandlungsfolge (verdeckte Zuteilung)	adäquate Methode zur Geheimhaltung der Behandlungsfolge beschrieben (z.B. versiegelte undurchsichtige nummerierte Umschläge)	Methode der Geheimhaltung nicht beschrieben	inadäquat Methode der Geheimhaltung beschrieben (nächste Zuordnung potentiell vorhersehbar)
	Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (schwere HO)	Ausschluss oder gleichmäßige Verteilung (< 20 % Abweichung) von HO-spezifischen Risikofaktoren (Hyperostotischer Phänotyp, Frakturversorgung, Revisions-OP, männliches Geschlecht) sowie gleicher oder gleichmäßig verteilter operativen Zugangsweg	Unzureichend Informationen zu Risikofaktoren und Operationstechnik berichtet	Ungleichmäßige Verteilung eines HO-spezifischen Risikofaktors oder des operativen Zugangswegs
	Vergleichbarkeit der Gruppeneigenschaften (schwere UAW)	Ausschluss oder gleichmäßige Verteilung (< 20 % Abweichung) von Einflussfaktoren auf schwere UAW wie Neigung zu gastrointestinalen Ulcera oder vorbestehende höhergradige Herz- oder Nierenerkrankungen	Unzureichend Informationen zu Einflussfaktoren auf schwere UAW berichtet	Ungleichmäßige Verteilung einer der Faktoren
Performance Bias	Verblindung der Patienten und Behandelnden	Verblindung der Studienteilnehmer und des Personals gewährleistet sowie Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Verblindung beschrieben z.B. Placebo in identischer Verpackung	Verblindung der Studienteilnehmer und/oder des Personals nicht ausreichend berichtet	Verblindung der Studienteilnehmer und/oder des Personals nicht gewährleistet

<b>Bias</b>		<b>gering</b>	<b>unklar</b>	<b>hoch</b>
<b>Detection Bias</b>	Verblindung der Untersucher und Auswertenden (schwere HO)	Adäquate Verblindung der Untersucher bzw. Auswertenden beschrieben	Nicht beschrieben ob Verblindung der Untersucher bzw. Auswertenden erfolgte	Inadäquate Verblindung der Untersucher bzw. Auswertenden
	Verblindung der Untersucher und Auswertenden (schwere UAW)	Adäquate Verblindung der Untersucher bzw. Auswertenden beschrieben	Nicht beschrieben ob Verblindung der Untersucher bzw. Auswertenden erfolgte	Inadäquate Verblindung der Untersucher bzw. Auswertenden
<b>Attrition Bias</b>	Vollständigkeit der Daten (schwere HO)	Daten vollständig erhoben ODER Ausgewogenes Verhältnis (< 5 % Abweichung) der fehlenden Daten unter den Gruppen mit Angabe der Gründe für das Fehlen	Fehlende Daten nicht beschrieben ODER Ausgewogenes Verhältnis an fehlenden Daten, jedoch ohne Angabe der Gründe für das Fehlen	Unausgewogenes Verhältnis an fehlenden Daten ODER nur Per-Protocol-Analyse möglich
	Vollständigkeit der Daten (schwere UAW)	Daten vollständig erhoben ODER Ausgewogenes Verhältnis (< 5 % Abweichung) der fehlenden Daten unter den Gruppen mit Angabe der Gründe für das Fehlen	Fehlende Daten nicht beschrieben ODER Ausgewogenes Verhältnis an fehlenden Daten, jedoch ohne Angabe der Gründe für das Fehlen	Unausgewogenes Verhältnis an fehlenden Daten ODER nur Per-Protocol-Analyse möglich

<b>Bias</b>		<b>gering</b>	<b>unklar</b>	<b>hoch</b>
<b>Reporting Bias</b>	selektiven Berichterstattung (schwere HO)	Outcome HO wie in Studienprotokoll vorgesehen (Klassifikationssystem, Zeitpunkte etc.) berichtet. Weiter sollte die Häufigkeit des Auftretens der HO in jeder einzelnen Kategorie des Klassifikationssystems berichtet sein	Outcome HO wie in Studienprotokoll vorgesehen (Klassifikationssystem, Zeitpunkte etc.) berichtet. Jedoch wurden Patientenkollektive oder Klassifikationsgrade zusammengefasst. Lediglich zuletzt erhobenes Outcome wurde trotz vorheriger Outcomeerhebung berichtet.	Berichtetes Outcome war nicht in Studienprotokoll vordefiniert
	selektiven Berichterstattung (schwere UAW)	Outcomes welche die Patientensicherheit betreffen wurden wie in Studienprotokoll vorgesehen (Konsequenz, Zeitpunkte etc.) berichtet	Outcomes welche die Patientensicherheit betreffen waren in Studienprotokoll nicht vorgesehen	Outcomes welche die Patientensicherheit betreffen wurden nur berichtet wenn der Autor diese auf die Intervention zurückführte ODER Wenn es wahrscheinlich ist, dass schwere UAW während des Beobachtungszeitraum aufgetreten sind, diese jedoch nicht berichtet wurden
<b>Other Bias</b>	anderen Quellen systematischer Fehler			







## **V. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Maximilian Rudert für die freundliche Überlassung des Themas und der Übernahme des Referats bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Jakob Sieker, der zusätzlich zur Betreuung der Arbeit als zweiter Reviewer tätig war. Für diesen enormen Zeitaufwand, die konstruktiven Diskussionen und vor allem dafür, dass du die Arbeit auch von Boston aus mit Skypekonferenzen am frühen Morgen oder in der Nacht weiter betreut hast, Danke!

Bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Diana Klein von der Universitätsbibliothek für ihre Ratschläge zum Erstellen der Suchstrategie und dem Beschaffen der Publikationen.

Dem Verein zur Förderung der Orthopädischen Wissenschaften e.V. danke ich für die Unterstützung bei der Teilnahme am Cochrane-Autorenkurs in Freiburg.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie.