

**Abschlussbericht zum Vorhaben**  
**„Einfluss des Anti-Gravitationslaufbands (AlterG) auf**  
**die muskuläre Atrophie**  
**und periartikuläre Degeneration der unteren**  
**Extremität nach Immobilisation bei**  
**Frakturen.“ (FR244)**

*Laufzeit*

**01.08.2016 - 30.06.2019**

*Autoren*

Dr. med. Ralf Henkelmann

Lisa Palke

Dr. med. Bernhard Karich

Dr. med. Sebastian Schneider

PD Dr. med. habil. Jörg Böhme

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
1. Kurzfassung deutsch.....	3
2. Kurzfassung englisch .....	4
3. Problemstellung .....	5
4. Forschungszweck/-ziel .....	6
5. Methodik .....	7
5.1. Studiendesign und Teilnehmer.....	7
5.2. Intervention .....	7
5.3. Outcomes.....	8
5.4. Änderungen des Studienprotokolls .....	8
5.5 Stichprobengröße .....	9
5.6. Randomisierung.....	9
5.7. Statistische Verfahren.....	9
5.8. Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (AE, SAE) .....	9
6. Ergebnisse des Gesamtvorhabens.....	10
6.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Darstellung des Patienteneinschlusses bis V6 entsprechend CONSORT Schema.....	10
6.2. Ergebnisse Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach 6 Wochen (V4) .....	12
6.3. Ergebnisse Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach 12 Monaten (V6).....	16
6.4. Publikationen .....	24
6.5. Kongressbeiträge .....	24
7. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen.....	24
8. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen .....	25
9. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan .....	25

Unterschriftenseite verpflichtend für Kooperationsprojekte

## 1. Kurzfassung deutsch

Ziel dieser prospektiven, randomisierten, offenen Multicenterstudie war es, die Wirkung eines Anti-Gravitationslaufbandes (AGT) bei Patienten mit postoperativer Teilbelastung im Vergleich zu Patienten mit einem Standard-Rehabilitationsprotokoll nachzuweisen.

Diese multizentrische, prospektive, 1:1 randomisierte, kontrollierte Studie wurde an drei Level-1-Traumazentren durchgeführt.

Die ethische Genehmigung erfolgte durch die Ethikkommission der Universität Leipzig (Aktenzeichen: 176/14-ff) und die Ethikkommission der Landesärztekammer Sachsen (Aktenzeichen: EK-allg-7/16-1) und wurde in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki und der International Conference on Harmonization (Good Clinical Practice guidelines) durchgeführt. Die Patienten in der Kontrollgruppe (CG) erhielten sechs Wochen lang zwei- bis dreimal pro Woche eine Standard-Physiotherapie einschließlich manueller Lymphdrainage, Kryotherapie und 20-minütiger Physiotherapie. Die Patienten in der Interventionsgruppe (IG) erhielten zwei- bis dreimal pro Woche nach einem vordefinierten Zeitplan eine manuelle Lymphdrainage, Kryotherapie und 20-minütige Übungen auf der AGT. Der primäre Endpunkt der kurzfristigen Nachsorge ist die Veränderung des FAOS5 (Foot and Ankle Outcome Score) bei Sprunggelenksfrakturen (AF) und des KOOS5 (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) bei Tibiakopffrakturen (TPF), jeweils von der Ausgangssituation (V1) bis zum Entlassungstag (V2), nach sechs Wochen Intervention (V4) und nach 12 Monaten (V6) in jeder Gruppe und im Vergleich beider Gruppen. Als Baseline wird der Tag definiert, an dem der Patient in die Studie aufgenommen wird. Aufgrund des Designs des vom Patienten berichteten Ergebnisses (PRO) spiegelt die Baseline den gesunden, unverletzten Zustand des Patienten wider. Sekundäre Endpunkte sind Veränderungen in den FAOS5-Subscores (Symptome, Schmerz, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), Funktion/Sport und Freizeitaktivitäten (Sport/Rec), Lebensqualität (QoL) für Knöchelfrakturen und die KOOS5-Subscores (gleiche Subscores wie für FAOS5) für Tibiakopffrakturen von V1 zu V2, V4 und V6 für jede Gruppe und im Vergleich beider Gruppen. Die Umfangsmessung zur quantitativen Beurteilung der Muskelatrophie von Oberschenkel und Unterschenkel wurde für jede Gruppe und zwischen den Gruppen 10 cm und 20 cm oberhalb der Kniegelenklinie sowie 10 cm unterhalb dieser (Knie in Neutralstellung) von V1 zu V2, V4 und V6 durchgeführt. Die Veränderungen des Gangbildes wurden durch den Vergleich von V2 zu V4 und V6 unter Verwendung des Dynamic Gait Index (DGI) bestimmt.

Schließlich wurden 55 Patienten mit einem mittleren Alter von 42 Jahren (Bereich von 19 bis 65) in die Analysen einbezogen. 19 Patienten verließen die Studie vorzeitig aus unterschiedlichen Gründen. Die Gruppen waren hinsichtlich Geschlechtes, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Art der Fraktur und Unfallursache weitgehend ausgeglichen. Die Patienten beider Gruppen mit einer AF oder TPF waren in der V1 des Gesamt-FAOS bzw. des Gesamt-KOOS ausgeglichen. Bereits nach 6 Wochen Intervention wurde in der Kontrollgruppe bei Patienten mit einer Tibiakopffraktur eine signifikant höhere Muskelatrophie beobachtet. Ein signifikanter Einfluss des AGT auf die PROs wurde nicht beobachtet. Interessant ist jedoch, dass die Behandlung mit dem AGT einer spezifischen Behandlung durch einen Physiotherapeuten unter Anleitung des Patienten nicht unterlegen war. Nach 52 Wochen gab es keinen signifikanten Vorteil des AGT bei AF und TPF in den einzelnen Subscores der PROs. Am Ende der Studie zeigte sich zusätzlich zu dem

anhaltenden Unterschied zwischen den Gruppen in der Muskelatrophie, derandauerte, ein signifikanter Unterschied im Gangbild von Patienten mit TPF, gemessen mit des DGI. Dies ist interessant, weil die DGI neben dem "normalen" Gehen auf ebener Fläche auch Richtungsänderungen und Treppensteigen berücksichtigt und die alltägliche Mobilität des Patienten besser wiedergeben kann.

## 2. Kurzfassung englisch

Aim of this prospective randomised open-label multicenter study was to prove the effect of an anti-gravity treadmill (AGT) with patients with postoperative partial-weight bearing compared with patients with a standard rehabilitation protocol.

This multicenter prospective 1:1 randomized controlled open-label study was done at three Level-1 trauma centers.

Ethical approval was given by the ethical review committee of the University of Leipzig (reference number: 176/14-ff) and the ethical review committee of the State Chamber of Physicians of Saxony (reference number: EK-allg-7/16-1) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and International Conference on Harmonization (Good Clinical Practice guidelines). Patients in the control group (CG) received standard physiotherapy including manual lymphatic drainage, cryotherapy and 20-minute physiotherapy for six weeks, two to three times per week. Patients in the intervention group (IG) received manual lymphatic drainage, cryotherapy and 20-minute exercise on the AGT two to three times per week according to a predefined schedule. The primary endpoint of the short term follow-up is the change in FAOS5 (Foot and Ankle Outcome Score) in ankle fractures (AF) and KOOS5 (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) in tibial plateau fractures (TPF), respectively from baseline (V1) to day of discharge (V2), after six weeks of intervention (V4) and after 12 months (V6) in each group and in comparison of both groups. Baseline is defined as the day on which the patient is enrolled in the study. Due to the design of the patient reported outcome (PRO), the baseline reflects the patient's healthy uninjured condition. Secondary endpoints are changes in FAOS5 subscores (Symptoms, Pain, Function in daily living (ADL), Function/sports and recreational activities (Sport/Rec), Quality of Life (QoL) for ankle fractures and the KOOS5 subscores (same subscores as for FAOS5) for tibial plateau fractures from V1 to V2, V4 and V6 for each group and in comparison of both groups. Circumference measurement for quantitative assessment of muscular atrophy of thighs and lower leg was performed at 10 cm and 20 cm above the knee joint line and 10 cm below (knee in neutral position) from V1 to V2, V4 and V6 for each group and between groups. Changes of the gait pattern were determined by comparison of V2 to V4 and V6 using the Dynamic Gait Index (DGI).

Finally, 55 patients with a mean age of 42 years (range from 19 to 65) were included in the analyses. The groups were balanced in sex, age, body mass index (BMI), type of fracture and cause of accident. The patients of both groups with AF or TPF were balanced in the V1 of the total FAOS or total KOOS, respectively. Already after 6 weeks of intervention, a significantly higher muscle atrophy was observed in the control group in patients with a tibial plateau fracture. A significant influence of the AGT on the PROs was not observed. However, it is interesting to note that treatment with the AGT was comparable to a specific treatment of a physiotherapist with patient guidance. There was no significant advantage of the AGT in AF and TPF in the individual

subscores of the PROs after 52 weeks. At the end of the study, in addition to the continuing difference in muscle atrophy, which continued to differ significantly between the groups, an effect of the AGT on the gait pattern of patients with TPF, measured with the DGI, could be shown. This is interesting, because the DGI, in addition to "normal" walking on level ground, also takes into account changes in direction and climbing stairs and can better reflect the patient's everyday mobility.

### **3. Problemstellung**

Eine postoperative Mobilisation unter Teilbelastung nach intraartikulären Frakturen des Kniegelenkes (Schienbeinkopffraktur) oder des oberen Sprunggelenkes gilt als allgemeiner Konsens. Je nach Schwere der Verletzung werden diese Frakturen operativ oder konservativ behandelt.

Die meisten Protokolle sehen eine Teilbelastung an Krücken für mehrere Wochen nach dem Eingriff vor, um die betroffenen muskuloskelettalen Strukturen sowie eingebrachte Implantate (Osteosynthese, Prothesen, Nähte) zu schützen. Ein optimaler postoperativer Rehabilitationsplan nach operativ behandelten Tibiaplateau- und Sprunggelenkfrakturen existiert aktuell nicht.

Es hat sich gezeigt, dass die Teilbelastung an Unterarmgehstützen zu unterschiedlichen Anpassungsprozessen führt. Neben einer Abnahme der Muskelkraft durch Muskelatrophie sind die Degeneration des ruhiggestellten Gewebes und die Gelenksteifigkeit wesentliche Faktoren, die einen verlängerten Heilungsprozess bewirken. Die Skelettmuskulatur ist ein entscheidendes Gewebe zur Erhaltung der Funktionsfähigkeit und des Gesundheitszustandes

Dies stellt die Patienten und den Therapeuten vor die Herausforderung, die Masse, Kraft und Funktion der Skelettmuskulatur zu erhalten bzw. anschließend wiederherzustellen. Obwohl die Auswirkungen der durch die Immobilisierung induzierten Muskelatrophie in verschiedenen Studien nachgewiesen wurden, ist es derzeit nicht möglich, mit den vorhandenen postoperativen Nachbehandlungsprotokollen diesen degenerativen Umbauprozessen aktiv entgegenzuwirken. Sicher ist jedoch, dass die Zeit für die physiotherapeutische Rehabilitation und den Muskelaufbau mindestens die doppelte Immobilisationsdauer betragen muss, um den Muskelschwund vollständig zu kompensieren.

## 4. Forschungszweck/-ziel

In diesem Forschungsvorhaben wurde mit Hilfe einer prospektiven, randomisierten Studie der Frage nachgegangen, ob bei Patienten mit einer Sprunggelenksfraktur oder Schienbeinkopffraktur und damit einhergehender sechswöchiger Teilbelastung der betroffenen Extremität in der Nachbehandlung mit einem Anti- Gravitationslaufband (AlterG) eine verbesserte Funktion (gemessen im Vergleich zum Standard-Rehabilitationsprogramm) erreicht werden kann.

Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse sollten im Idealfall zur Verbesserung der Nachbehandlung dieser Verletzungen beitragen. Zur Verifikation dieser Ergebnisse wurden folgende Ziele / Fragestellungen festgelegt:

- Primäres Ziel im Projekt ist die Veränderung des FAOS5 (Foot and Ankle Outcome Score) bei Sprunggelenksfrakturen und des KOOS5 (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) bei Tibiakopffrakturen vom Ausgangswert (1. Tag postoperativ) zu 6, 12 Wochen postoperativ sowie 12 Monate postoperativ und im Vergleich der Gruppen zueinander.
- Sekundäre Ziele im Projekt sind:
  - o Veränderung der KOOS5/FAOS5 subscores
  - o Erfassung der muskulären Atrophie an Ober- und Unterschenkel im Seitenvergleich vom Ausgangswert zu 3, 6 und 12 Wochen postoperativ sowie 12 Monate postoperativ durch metrische Erfassung
  - o Veränderung des Gangbildes gemessen mit Hilfe des Dynamik Gait Index (DGI)
  - o Erfassung der Gelenkbeweglichkeit in Extension und Flexion nach Neutral-Null-Methode
- Zudem werden Daten des weiteren Verlaufes (im Sinne von Dauer der Arbeitsunfähigkeit und Wiedereingliederung in den Beruf) erfasst, um ggf. zu zeigen, dass mit Hilfe des Anti-Gravitationslaufbandes eine Verbesserung der Nachbehandlung und somit eine Kostenreduktion in der Wiedereingliederung möglich wäre bzw. ob Gruppenunterschiede unabhängig der Intervention bestehen.

## 5. Methodik

### 5.1. Studiendesign und Teilnehmer

Diese multizentrische, prospektive, 1:1 randomisierte, kontrollierte, offene Studie wurde an drei Level-1-Traumazentren durchgeführt (Abbildung 1).

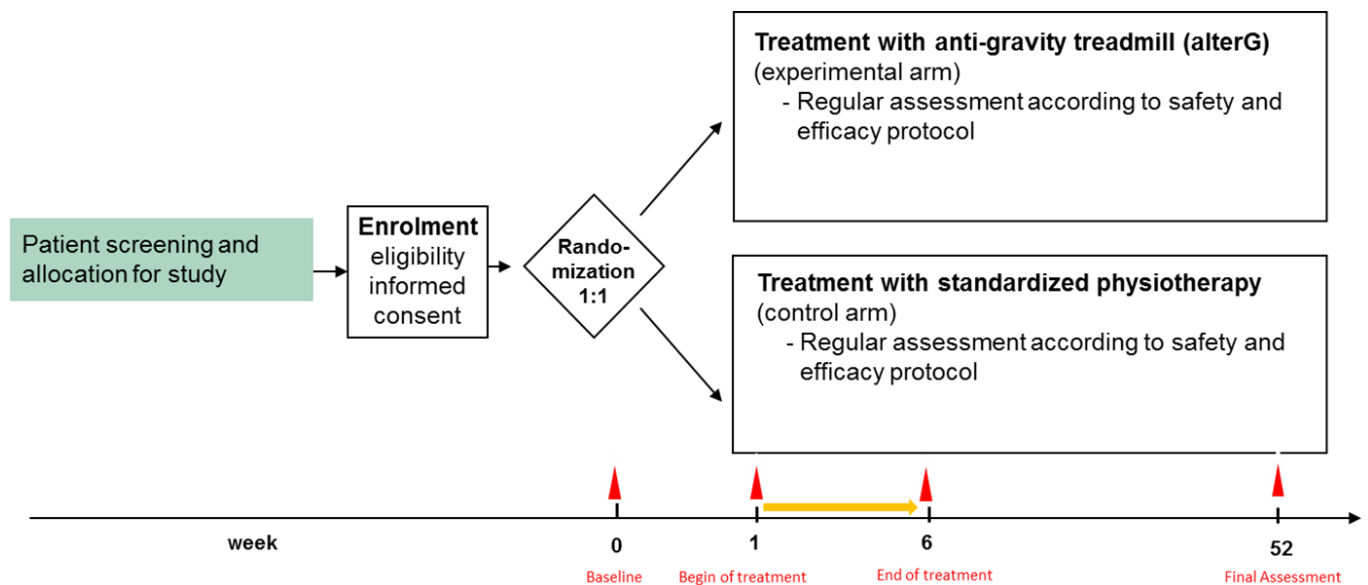


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Patientenerfassung, Randomisation sowie Dauer der Intervention mit Zeitpunkt des Final Assessments.

Vor Beginn der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig (Aktenzeichen: 176/14-ff) und der Ethikkommission der Landesärztekammer Sachsen (Aktenzeichen: EK-allg-7/16-1) eine Zustimmung erteilt und die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und der International Conference on Harmonization (Good Clinical Practice guidelines) durchgeführt. Nach intensiver Aufklärung gab der Patient seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Ein unabhängiger Studienmonitor garantiert die Richtigkeit und Vollständigkeit der erhobenen Daten und Analysen sowie die Authentizität des klinischen Prüfplans. Ein statistischer Analyseplan ist im Anhang beigefügt.

Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen 18 und 65 Jahre alt waren und aufgrund einer isolierten, geschlossenen Tibiaplateau- oder Sprunggelenksfraktur operiert wurden und bei denen aufgrund der operativen Stabilisierung eine postoperative Teilbelastung für 6 Wochen festgelegt wurde. Ausschlusskriterien waren ein Körpergewicht >100 kg (Einschränkung aufgrund der Gerätekonfiguration des AlterG), eine vorbestehende Bewegungseinschränkung, eine schwere Grunderkrankung oder ein schlechter Allgemeinzustand nach ärztlicher Beurteilung, die die Rehabilitation beeinflussen können, offene Frakturen (>1° nach Gustilo und Anderson), schwer verletzte Patienten, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, Schwangerschaft, neuromuskuläre Störung oder eine vorbestehende Muskelatrophie.

### 5.2. Intervention

Während des Krankenhausaufenthaltes erhielten alle Patienten die gleiche Therapie mittels manueller Lymphdrainage, Kryotherapie und Physiotherapie mit Mobilisierung unter Teilbelastung des betroffenen Beines. Die Patienten wurden ohne Einschränkung mit voller Beweglichkeit des betroffenen Gelenks behandelt. Die Anzahl der wahrgenommenen Therapien und Unterbrechungen (z.B. krankheitsbedingt) wurden vom Rehabilitationszentrum dokumentiert. Die



Patienten in der Kontrollgruppe (CG) erhielten sechs Wochen lang zwei- bis dreimal pro Woche eine Standard-Physiotherapie mit manueller Lymphdrainage, Kryotherapie und 20-minütiger Krankengymnastik. Die Patienten in der Interventionsgruppe (IG) erhielten zwei- bis dreimal pro Woche nach einem vorgegebenen Zeitplan eine manuelle Lymphdrainage, Kryotherapie und 20-minütige Bewegungstherapie auf der Anti-Gravitationslaufband (AlterG, AGT). Das AGT besteht aus einem Laufband mit einer umgebenden Kammer. Eine Abdichtung zwischen Patienten und Kammer wird durch eine Neoprenschürze erreicht. Der Druck in der Kammer wird mit einem Luftkompressor erhöht. Auf diese Weise kann die Schwerkraftbelastung reduziert werden und die Patienten können auf dem Laufband unter simulierter fraktionierter Schwerkraft gehen oder laufen.

### 5.3. Outcomes

Der primäre Endpunkt ist die Veränderung von FAOS5 (Foot and Ankle Outcome Score) bei Sprunggelenksfrakturen (AF) und KOOS5 (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) bei Tibiakopfrüchen (TPF), jeweils von der Basislinie (V1) bis zum Entlassungstag (V2), nach sechs Wochen Intervention (V4), nach 12 Wochen (V5) und nach 12 Monaten (V6) in jeder Gruppe und im Vergleich beider Gruppen. Als Baseline wird der Tag definiert, an dem der Patient in die Studie aufgenommen wird. Aufgrund des Designs des vom Patienten berichteten Outcomes (PRO) spiegelt die Baseline den gesunden, unverletzten Zustand des Patienten wider.

Sekundäre Endpunkte sind Veränderungen in den FAOS5 Subscores (Symptome, Schmerz, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), Funktion/Sport und Freizeitaktivitäten (Sport/Rec), Lebensqualität (QoL) für Knöchelfrakturen und die KOOS5 Subscores (gleiche Subscores wie bei FAOS5) für Tibiakopffrakturen von V1 bis V2, V3 (3 Wochen postoperativ), V4, V5 und V6 für jede Gruppe und im Vergleich beider Gruppen.

Die Umfangsmessung zur quantitativen Beurteilung der Muskelatrophie von Oberschenkel und Unterschenkel wurde in 10 cm und 20 cm oberhalb der Kniegelenklinie und 10 cm unterhalb dieser (Knie in Neutralstellung) von V1 bis V2, V3, V4, V5 und V6 für jede Gruppe und zwischen den Gruppen durchgeführt.

Der Bewegungsumfang (ROM), Beugungs- und Streckgrad des betroffenen Gelenkes wurde durch die Neutralnullmethode von V1 bis V2, V3, V4, V5, V6 für jede Gruppe und zwischen den Gruppen bestimmt.

Veränderungen des Gangbildes wurden durch Vergleich von V2 zu V3, V4, V5 und V6 unter Verwendung des Dynamic Gait Index (DGI) ermittelt.

Zudem werden Daten des weiteren Verlaufes (im Sinne von Dauer der Arbeitsunfähigkeit und Wiedereingliederung in den Beruf) erfasst, um ggf. zu zeigen, dass mit Hilfe des Antigravitationslaufbandes eine Verbesserung der Nachbehandlung und somit eine Kostenreduktion in der Wiedereingliederung möglich wäre bzw. ob Gruppenunterschiede unabhängig der Intervention bestehen.

### 5.4. Änderungen des Studienprotokolls

Im Verlauf der Studie wurden verschiedene Änderungen vorgenommen.

Der SF-36 Gesundheitsfragebogen wurde aus der Befragung herausgenommen, da dieser zu komplex, zu unspezifisch und zeitaufwendig ist, wodurch die Einhaltung der Studienteilnahme gefährdet wäre.

Um die Patienten genauer zu überwachen und mögliche unerwünschte Ereignisse (AE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) frühzeitig zu erkennen, wurde V3 eingeführt.

Aufgrund der unzureichenden Patientenrekrutierung entsprechend der geplanten Studiendauer wurde ein drittes Zentrum hinzugefügt. Daher wurde der Zeitraum der ursprünglich geplanten



Patientenrekrutierung um sechs Monate verlängert. Die Studie wurde am 30. Juni 2018 aufgrund anhaltender Rekrutierungsprobleme beendet.

## 5.5 Stichprobengröße

Das Gesamtsignifikanzniveau für einen zweiseitigen Test ist mit 5% definiert. Primärer Endpunkt ist der FAOS5-/ KOOS5-Summenscore sechs Wochen nach Beginn der Behandlung. Es wird eine hohe Variation der Standardabweichung zwischen verschiedenen Publikationen beschrieben. Die SD variierte von 7 (z.B. ADL) bis 32 (z.B. Sport/Rec). Somit wurde eine SD von 20 bestimmt. Weiterhin wurde eine Effektgröße von  $\Delta = 15$  angenommen. Dies steht im Einklang mit Harris et al. 2017 (DOI: 10.1016/j.arthro.2017.01.053), die für die 5 Subskalen minimale klinisch relevante Unterschiede (MIC) zwischen 10,7 (Symptome) und 18,3 (ADL) angaben. Unter der Annahme einer SD = 20, sind  $n = 2 \cdot 25$  Patienten notwendig, um einen Effekt  $\Delta = 15$  mit t-Test für unabhängige Stichproben mit mehr als 80% Power zu erkennen. Unter Berücksichtigung von 20 % Dropouts sind  $n = 60$  Patienten für jede Art von Verletzung notwendig, also insgesamt  $n = 120$ .

## 5.6. Randomisierung

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 zum AGT und zur Kontrollgruppe randomisiert, stratifiziert nach Art der Verletzung und des Zentrums. Dies wurde als computergestützte Blockrandomisierung mit zufälliger Blocklänge realisiert.

## 5.7. Statistische Verfahren

Alle Patienten, die mindestens eine Therapieeinheit erhalten haben, bilden das komplette Analyseset (full analysis set). Die Analyse erfolgt primär nach dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip, das im ICH E9-Dokument (International Conference on Harmonisation (ICH)) zur guten klinischen Praxis (GCP) festgelegt ist. Als Sensitivitätsanalyse wurde das Per-Protokoll-Set analysiert. Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig beendet haben oder deutlich mehr Behandlung als geplant erhalten haben, werden aus dem Per-Protocol-Set ausgeschlossen.

Die Patientenkohorten werden durch Mittelwert (SD = Standardabweichung), Minimum und Maximum für kontinuierliche und Fragebogendaten sowie absolute und relative Häufigkeiten für Zähldaten beschrieben. Die primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte werden mit gemischt linearen Modellen (linear mixed models) analysiert. Diese Methode modelliert eine zufällig variierende Konstante für Patient bzw. Zentrum. Sie funktioniert auch bei fehlenden Werten. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen inklusive 95% Konfidenzintervallen (CI) werden durch Kontraste geschätzt. Die Korrektur für multiples Testen erfolgt mit der Westfall-Methode. Mittelwertschätzungen inklusive 95% CI sind die Grundlage für Fehlerbalkendiagramme, die die Veränderung der FAOS5/KOOS5-Scores und ihrer Subscores zeigen. Proportionen werden durch Chi<sup>2</sup>-Tests und ggf. durch den exakten Fisher-Test verglichen. Die Datenaufbereitung und deskriptive Statistik erfolgte mit IBM SPSS Statistics, Version 25. Die linearen Modelle wurden mit R, Version 3.4, analysiert. Das Signifikanzniveau wurde für zweiseitige Tests auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## 5.8. Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (AE, SAE)

AEs wurden definiert als alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, unbeabsichtigte Krankheiten oder Verletzungen oder unerwünschte klinische Diagnosen (einschließlich Laboranomalien), unabhängig von einer Assoziation mit dem Studienprotokoll. Ein SAE wurde dokumentiert, wenn die Ereignisse zum Tod oder zur Beeinträchtigung der Gesundheit führten (lebensbedrohliche Krankheit oder Verletzung; dauerhafte Beeinträchtigung der Körperstruktur oder -funktion, Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts,

medizinische oder chirurgische Eingriffe zur Verhinderung einer lebensbedrohlichen Krankheit/Verletzung oder dauerhafte Beeinträchtigung der Körperstruktur oder -funktion).

Die AEs/SAEs wurden von der Entlassung aus dem Krankenhaus bis zur Nachsorge nach 12 Monaten bei den Nachuntersuchungen und, falls erforderlich, telefonisch zwischen den Nachuntersuchungen erfasst. Tritt ein AE bzw. SAE auf hat dies keinen Abbruch der Studienteilnahme, sondern nur der Studientherapie zur Konsequenz. Die Nachbeobachtung wird weitergeführt werden. Als Ausnahme ist definiert, wenn der Patient / die Patientin seine/ihre Einwilligung zurückzieht.

## 6. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

### 6.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Darstellung des Patienteneinschlusses bis V6 entsprechend CONSORT Schema.

Zwischen August 2016 und Juni 2018 wurden 570 Patienten mit einer Knöchel- bzw. Tibiakopffraktur gescreent. Hiervon wurden 497 aus den in Abbildung 1 dargestellten Gründen ausgeschlossen. 73 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und entsprechend für IG (n=37) oder CG (n=36) randomisiert (Abbildung 2).

#### Patienteneinschluss bis V4:

Von diesen 73 Patienten schieden 14 Patienten während der Studie aus. Vier Patienten aus der IG und sechs Patienten aus der CG brachen die Studie wegen zu großer Entfernung zwischen dem Reha-Zentrum und der eigenen Unterkunft ab (n=7) oder es wurde vom Hausarzt zur Teilnahme an der Studie abgeraten (n=3). Weitere 4 Patienten (1 aus dem IG und 3 aus dem CG) wurden aufgrund einer Änderung der Nachbehandlung (n=1), revisionsbedürftiger Wundinfektionen (n=2) oder aufgrund kritischen Weichteilzuständen (n=1) ausgeschlossen.

#### Patienteneinschluss bis V6 bzw. Ende der Studie

Bis zum Ende der Studie schieden weitere 4 Patienten aus der Studie aus. Ein Patient aufgrund der Entfernung zum Ambulanten Reha Centrum. Zwei Patienten konnten nicht erreicht werden. Ein Patient hatte eine Infektion mit nachfolgender Operation. Schlussendlich lagen für 55 Patienten zur V6 Daten vor.

### Flow Diagram Until 1 Year Postoperative (V6)

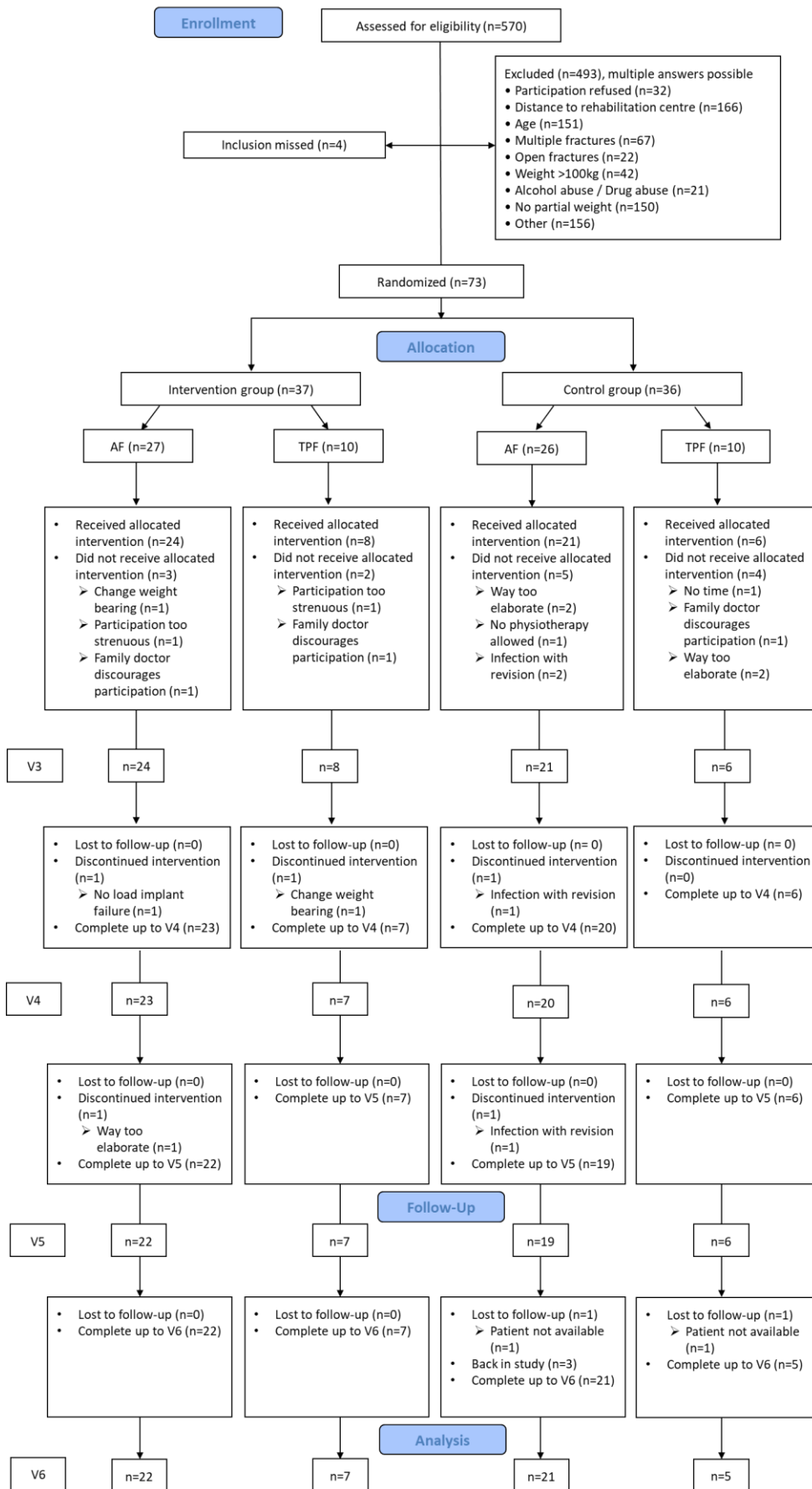


Abbildung 2 CONSORT Schema bis zum finalen Follow-up nach 12 Monaten (V1-V6)

## 6.2. Ergebnisse Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach 6 Wochen (V4)

### **Basisdaten**

Bis zur V4 wurden 59 Patienten (28 männliche, 31 weibliche) mit einem Durchschnittsalter von 42 Jahren (Range 19 bis 65) in die Analysen einbezogen. Die Gruppen waren nach Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Art der Fraktur und Unfallursache ausgeglichen (Tabelle 1).

**Tabelle 1 Basisdaten zum Zeitpunkt V4**

Characteristics	Intervention (n = 32)		Control (n = 27)		All Participants (n = 59)
	TPF (n=8)	AF (n=24)	TPF (n=6)	AF (n=21)	
Sex (male / female)	4 / 4	12 / 12	2 / 4	10 / 11	28 / 31
Age (mean, SD, range)	42 ± 9 (33 - 55) years	43 ± 12 (19 - 65) years	44 ± 9 (32 - 56) years	40 ± 13 (21 - 62) years	42 ± 11 (19 - 65) years
BMI (mean, SD, range)	27 ± 6,7 (19,9 - 34,7)	25,7 ± 3,8 (18,8 - 34,7)	26,2 ± 5,6 (17,3 - 31,6)	25,1 ± 4,0 (20,5 - 33,9)	25,7 ± 4,5 (17,3-38,1)
<b>Type of fracture</b>					
B	5 (62,5%)	11 (45,8%)	5 (83,3%)	12 (57,1%)	33 (55,9%)
C	3 (37,5%)	13 (54,2%)	1 (16,7%)	9 (42,9%)	26 (44,1%)
<b>Cause of accident</b>					
pedestrian	1 (12,5%)	3 (12,5%)	1 (16,7%)	1 (4,8%)	6 (10,2%)
bicycle accident	3 (37,5%)	4 (16,7%)	3 (50,0%)	4 (19,0%)	14 (23,7%)
motorbike accident	1 (12,5%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	2 (9,5%)	4 (6,8%)
fall on stairs	0 (0,0%)	2 (8,3%)	0 (0,0%)	3 (14,3%)	5 (8,5%)
during sports	2 (25,0%)	5 (20,8%)	1 (16,7%)	5 (23,8%)	13 (22,0%)
fall from height < 3m	1 (12,5%)	2 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	4 (6,8%)
slipped on smooth ground	0 (0,0%)	7 (29,2%)	1 (16,7%)	5 (23,8%)	13 (22,0%)

Die Patienten beider Gruppen mit AF oder TPF waren in der V1 bezogen auf den Gesamt-FAOS bzw. den Gesamt-KOOS ausgeglichen (TPF IG/CG: 95,2 ± 6,9 vs. 95,3 ± 10,0); (AF IG/CG: 99,2 ± 1,4 vs. 99,1 ± 1,2); (Gesamt IG/CG: 98,2 ± 3,9 vs. 98,3 ± 4,8).

### **Tibiakopffraktur**

Beim Endpunkt V4 zeigten Patienten mit einer TPF in KOOS5 eine Differenz von 4,8 (95%CI [-12,1 - 21,8], p=0,72) zwischen IG und CG. In den Subscores (Symptome, Schmerz, ADL, Sport/Rec und QoL) wurden folgende Unterschiede zwischen IG/CG gefunden: Patienten im IG hatten mehr Symptome (5.4, 95%CI [-24.0 - 13.3], p=0.72) aber weniger Schmerzen (2.5, 95%CI [-22.6 - 27.7], p=0.96). Die IG hatte einen höheren Wert in den ADL (6.8, 95%CI [-14.5 - 28.0], p=0.67), auch in Sport/Rec (7.9, 95%CI [-5.8 - 21.5], p=0.32). In der QoL betrug die Differenz zwischen IG und CG 16,1 (95%CI [-8,2 - 40,3], p=0,23). Alle Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant, obwohl die Unterschiede in den einzelnen Subscores entsprechend ihrer vordefinierten MIC teilweise klinisch relevant sind.

Die Analyse der Veränderungen von V1 bis V4 ergibt qualitativ die gleichen Ergebnisse (Abb. 2), es gab keine signifikanten Unterschiede in KOOS5 zwischen IG und CG (4.9, 95%CI [-18.6 - 28.5], p=0.83). Die IG hatte mehr Symptome (-6,8, 95% KCI [-32,8 - 19,2], p=0,76) mit einem

niedrigeren Schmerzniveau (1,2, 95% KCI [-33,8 - 36,3], p=0,99). In den ADL zeigte die IG einen höheren Score (5,5, 95%CI [-24,1 - 35,2], p=0,86), auch in Sport/Rec (14,9, 95%CI [-4,0 - 33,9], p=0,14) und in der QoL (18,9, 95%CI [-14,8 - 52,7], p=0,33). Abbildung 3 stellt den Verlauf des KOOS5 und der Subscores von V1 bis V4 dar.

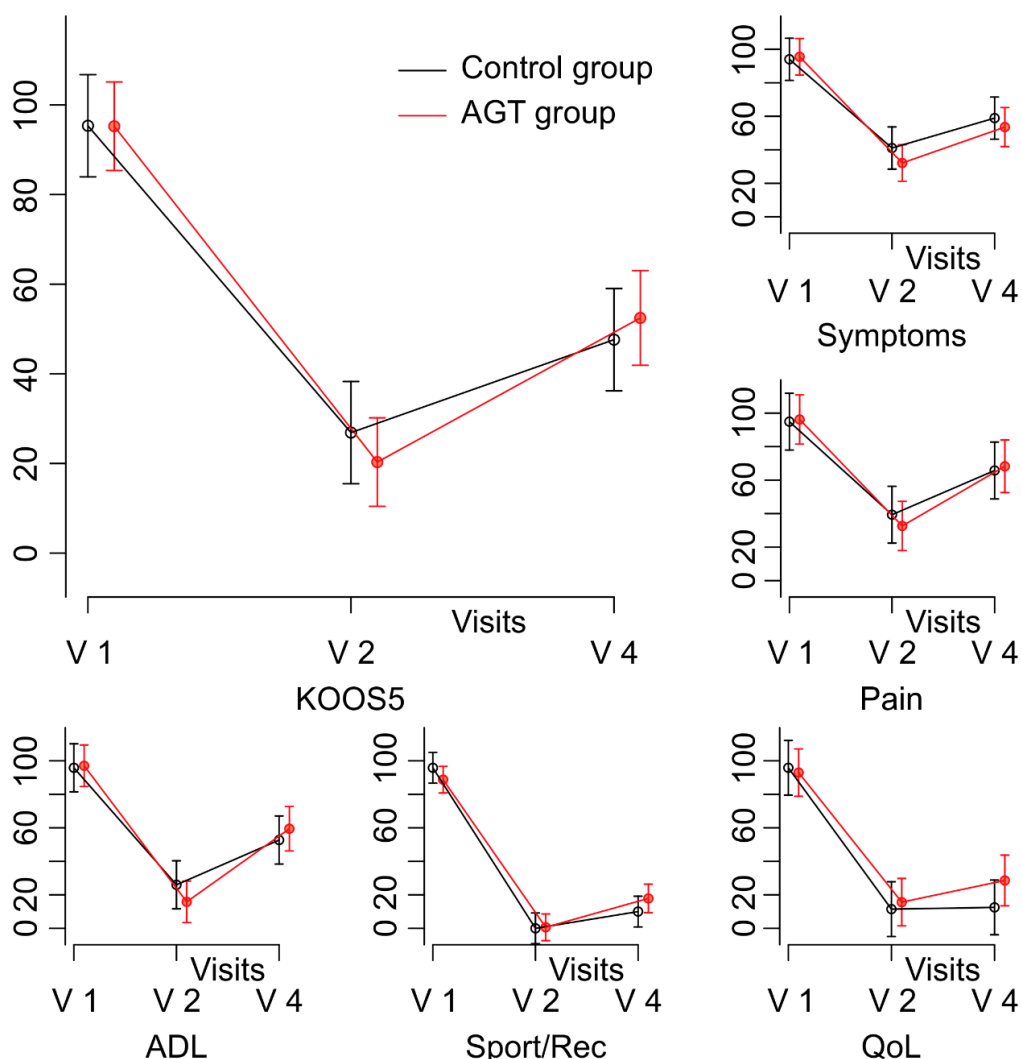


Abbildung 3 Graphische Darstellung KOOS5 und Subscores im Zeitraum V1 bis V4

### Sprunggelenksfraktur

In der AF-Gruppe hatten IG-Patienten bei V4 einen um 1,8 (-1,8, 95%CI [-10,0 - 6,3], p=0,81) niedrigeren FAOS5-Score als in der CG. Folgende Unterschiede wurden in den Subscores zwischen den Gruppen IG/CG bei Patienten mit AF gefunden: Die IG hatte mehr Symptome (-6,2, 95%CI [-16,5 - 4,1], p=0,29) aber weniger Schmerzen (7,9, 95%CI [-3,3 - 19,1], p=0,20). Bei den ADL zeigte die IG eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit (-3,2, 95%CI [-12,9 - 6,5], p=0,66), ähnlich wie bei Sport/Rec (-3,7, 95%CI [-13,3 - 5,9], p=0,57). Die IG zeigte eine schlechtere QoL (-7,8, 95%CI [-17,8 - 2,2], p=0,14). Wiederum unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich Symptome, Schmerzen, QoL deutlich, auch wenn sich das nicht im p-Wert widerspiegelt.

Gründe dafür sind die geringe Fallzahl, die doch erhebliche Streuung zwischen den Probanden. Beim Vergleich von V1 mit V4 (Bild 3) gab es keine signifikanten Unterschiede im Summenscore zwischen der IG und CG (-1,9, 95%CI [-13,3 - 9,5], p=0,89). Die IG hatte mehr Symptome (-7,2, 95%CI [-21,6 - 7,2], p=0,41) mit einem niedrigeren Schmerzniveau (7,7, 95%CI [-8,0 - 23,4], p=0,42). In den ADL zeigte die IG einen niedrigeren Score (-2,9, 95%CI [-16,5 - 10,7], p=0,83),

auch in Sport/Rec (-3,9, 95%CI [-17,4 - 9,6], p=0,72) und in der QoL (-7,4, 95%CI [-21,4 - 6,6], p=0,37).

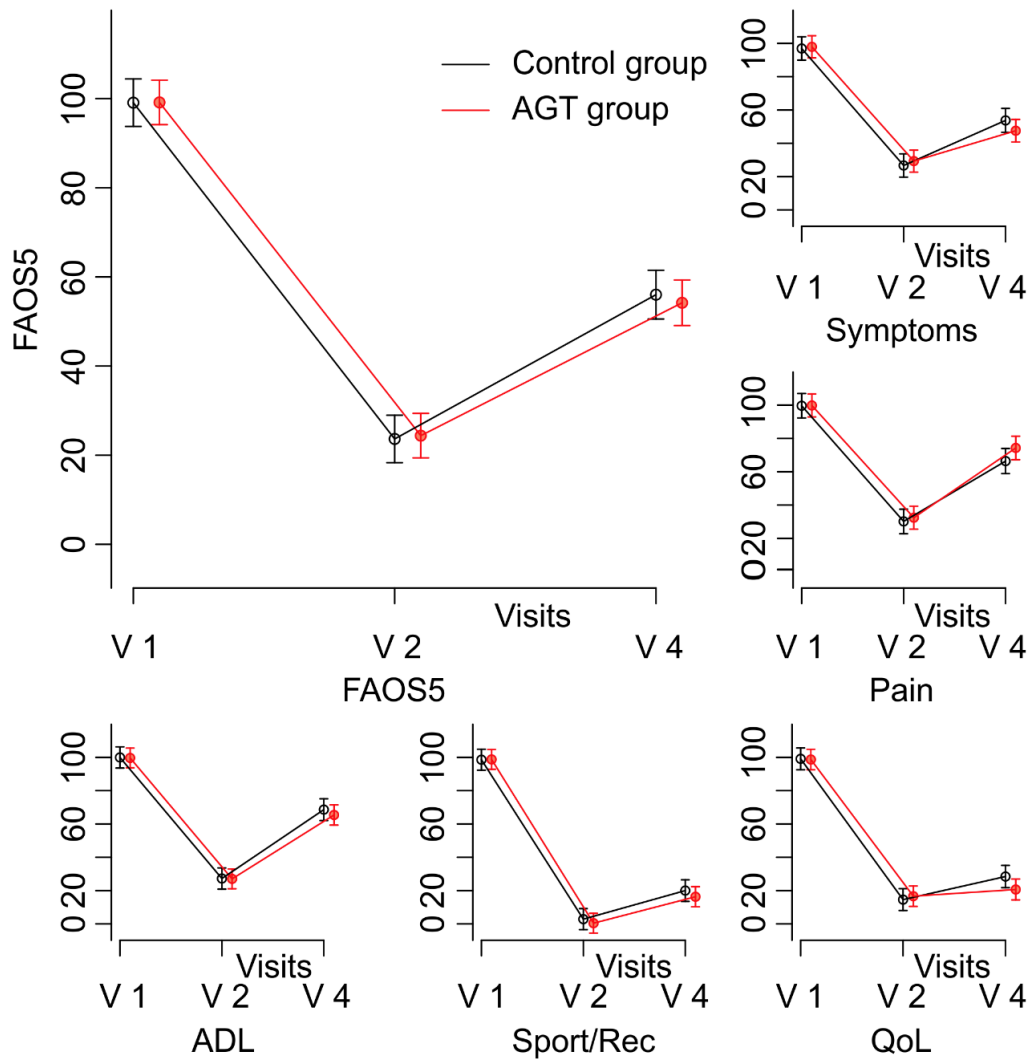


Abbildung 4 Graphische Darstellung FAOS5 und Subscores im Zeitraum V1 bis V4

### Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe bei V4 zeigten KOOS5 und FAOS5 eine Differenz von 0,3 Punkten zwischen der IG und CG (-0,3, 95%CI [-7,6 - 7,0], p=0,99).

Die folgenden Unterschiede wurden in den Subscores zwischen den IG/CG-Gruppen festgestellt: Das Symptomniveau war im IG höher als im CG (-6,2, 95%CI [-15,2 - 2,8], p=0,21) mit weniger Schmerzen (6,6, 95%CI [-3,6 - 16,9], p=0,25). In der ADL zeigte die IG im Vergleich zum CG (-0,9, 95%CI [-9,9 - 8,1], p=0,96) auch in Sport/Rec (-1,0, 95%CI [-9,1 - 7,1], p=0,93) und QoL (-2,3, 95%CI [-11,8 - 7,2], p=0,79) einen geringeren Wert. Im Vergleich von V1 mit V4 zeigte der Summenscore zwischen den beiden Gruppen IG/CG keine signifikanten Unterschiede (-0,2, 95%CI [-10,4 - 10,0], p=1,00), die sich auch in den Subscores zeigten: Ein höheres Symptomlevel wurde im IG (-7,1, 95% CI [-19,7 - 5,5], p=0,33) bei gleichzeitig niedrigeren Schmerzangaben in der gleichen Gruppe (6,3, 95% CI [-8,0 - 20,6], p=0,49) gefunden. In den ADL zeigte die IG einen niedrigeren Score (-0,9, 95%CI [-13,5 - 11,7], p=0,98), auch in der QoL (-1,1, 95%CI [-14,4 - 12,1], p=0,97). Sport/Rec wurden in der IG höher bewertet (0,7, 95%CI [-10,6 - 12,0], p=0,98).



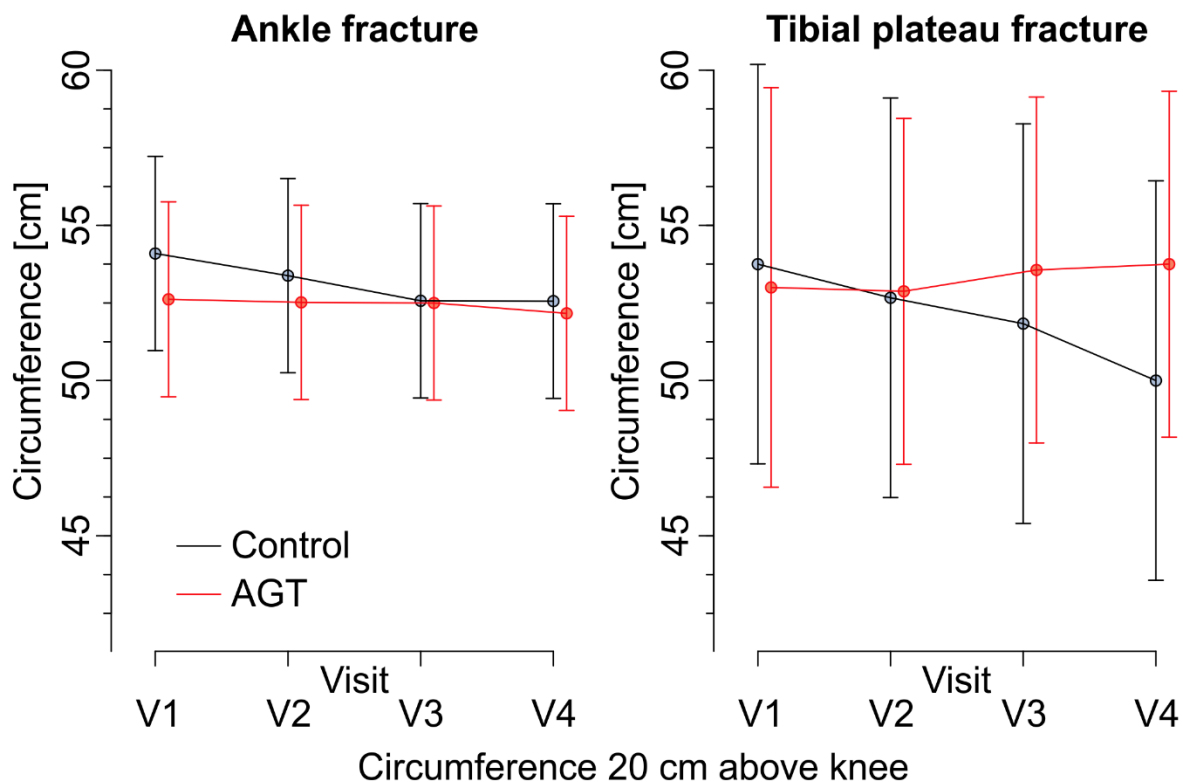


Abbildung 5 Graphische Darstellung der Erfassung der Muskelatrophie durch Umfangsmessung 20cm oberhalb des Kniegelenks

### **Quantitative Beurteilung der Muskelatrophie durch Umfangsmessung**

Bei Patienten mit TPF zeigte ein Vergleich der beiden Gruppen IG/CG bei V4 eine Umfangsdifferenz von 3,7 cm ohne statistische Signifikanz (3,7, 95%CI [-5,7 - 13,2],  $p=0,61$ ). Der Umfang jedoch nahm in der Kontrollgruppe zwischen V1 bis V4 im Mittel um 4,6 cm mehr ab (95%CI [1,2 - 8,0],  $p=0,005$ ) als in der IG. Bei den AF-Patienten der beiden Gruppen IG/CG, unterschieden sich die Umfänge im Mittel nur um 0,6 cm (-0,6, 95%CI [-4,2 - 3,1],  $p=0,93$ ). Die Umfangsdifferenz zwischen IG/CG veränderte sich zwischen V1 bis V4 (Abb. 4) um 1,0 cm (1,0, 95%CI [-0,5 - 2,6],  $p=0,26$ ). Ein Vergleich der Gruppen und der Zeitpunkte ist in Bild 4 dargestellt. Im Gesamtgruppenvergleich der IG/CG bei V4 war eine Differenz von 0,3 cm ohne statistische Signifikanz (0,3; 95%CI [-3,2 - 3,8],  $p=0,97$ ). Hinsichtlich der Veränderung V1 zu V4 ergab sich ein signifikanter Unterschied von 1,9 cm (1,9, 95%CI [0,4 - 3,3],  $p=0,007$ ) zwischen der IG/CG.

### **Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Insgesamt traten in beiden Gruppen 11 AEs/SAEs auf (CG (n=5) und IG (n=6)).

In der IG trat kein SAE auf. Alle AEs wurden bei Patienten mit einer AF registriert. Dazu gehörten ein Implantatversagen ohne Revision (n=1), eine verzögerte Wundheilung (n=1), eine Erkältung (n=2), eine Blasenentzündung (n=1) und ein postoperatives Taubheitsgefühl von zweieinhalb Zehen (n=1).

AEs in der CG bei Patienten mit einer AF waren oberflächliche Wundinfektionen ohne Krankenhausaufenthalt oder Revision (n=1), Sprunggelenkschmerzen nach einem weiteren Sturz (n=1) und verzögerte Wundheilung (n=1).

Als SAE wurden Wundheilungsstörungen (n=1) und tiefe Wundinfektionen (n=1) registriert, die jeweils zu einer Rehospitalisierung und einer Operation führten. Kein AE oder SAE war mit TPF in der CG assoziiert.

Alle Patienten mit AEs setzten die Studie regulär fort, alle Patienten mit SAE (n=2) mussten erneut ins Krankenhaus eingewiesen werden und konnten die Studie nicht abschließen.



### 6.3. Ergebnisse Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach 12 Monaten (V6)

#### **Tibiakopffraktur**

Tabelle 3 zeigt Kontrastschätzer aus gemischt-linearen Modellen. Kontraste sind planvoll definierte Differenzen von Mittelwerten. So schätzen die Kontraste "V4" und "V6" die mittleren Unterschiede zwischen IG und CG zu den Visiten 4 bzw. 6. In gleicher Weise ist der Kontrast "V6 – V1" die Differenz der mittleren Veränderung beider Gruppen zwischen V1 und V6.

Zum Zeitpunkt V6 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen IG und CG bei Patienten mit einer Tibiakopffraktur. Die Subscores und der KOOS 5 hatten folgende Werte (IG : CG): Symptoms  $86,2 \pm 21,0$  :  $77,1 \pm 14,0$ ; Pain  $87,7 \pm 14,4$  :  $87,2 \pm 22,5$ ; ADL  $90,5 \pm 8,9$  :  $91,2 \pm 14,0$ ; Sport/Rec  $69,3 \pm 28,1$  :  $64,0 \pm 27,7$ ; QoL  $70,5 \pm 25,9$  :  $58,8 \pm 25,2$ ; KOOS 5  $84,8 \pm 15,2$  :  $81,7 \pm 17,0$ . Abbildung 6 ist die entsprechende graphische Darstellung von KOOS5 und Subscores von V1 bis V6.

**Tabelle 2 Kontraste mit Differenz zwischen IG und CG der TPF inklusive Konfidenzintervall und p-Wert**

	<b>Tibia plateau fracture</b>				
	Contrast	Difference	95% CI		P value
Sympt	V6 - V1	7,7	-24,6	39,9	0,91
	V6 - V4	-14,4	-47,2	18,3	0,63
	V4	-5,3	-28,3	17,7	0,92
	V6	9,1	-15,0	33,3	0,73
Pain	V6 - V1	1,7	-28,8	32,2	1,00
	V6 - V4	-0,1	-30,9	30,6	1,00
	V4	2,8	-24,7	30,4	0,99
	V6	3,0	-25,6	31,5	0,99
ADL	V6 - V1	-2,4	-27,4	22,6	0,99
	V6 - V4	8,2	-17,1	33,4	0,83
	V4	7,0	-15,5	29,5	0,84
	V6	-1,2	-24,5	22,2	1,00
Sport/Rec	V6 - V1	12,5	-20,4	45,4	0,74
	V6 - V4	2,7	-30,6	36,0	1,00
	V4	8,1	-17,4	33,7	0,83
	V6	5,4	-21,3	32,2	0,95
QoL	V6 - V1	12,7	-20,3	45,8	0,74
	V6 - V4	6,7	-26,7	40,0	0,95
	V4	16,5	-14,3	47,4	0,50
	V6	9,9	-22,1	41,8	0,85
Sum score	V6 - V1	3,5	-18,9	25,8	0,98
	V6 - V4	1,8	-20,7	24,4	1,00
	V4	5,2	-15,2	25,6	0,91
	V6	3,4	-17,7	24,5	0,97

Bei den Subscores für Sport / Freizeit bzw. Lebensqualität zeigt der Kontrast "V6 – V1", dass sich die beiden Studienarme zwischen V1 und V6 um mehr als 12 Punkte unterschiedlich entwickelt haben. Beim Score für Sport / Freizeit z. B. startet die IG mit 89 Punkten (SD 19) deutlich schlechter als die CG: 96 (SD 10) Punkte. Zur Visite V6 dagegen ist die IG mit 69 (SD 28) um 5 Punkte besser als die CG: 64 (SD 28). Dieser deutliche Unterschied ist nur wegen der großen Variabilität und der kleinen Fallzahl nicht signifikant. Ähnliches trifft für die Lebensqualität (QoL) zu, wo der große Gruppenunterschied von 16,5 zur Visite V4 erreicht ist. Das kann man auch gut an Abbildung 6 erkennen.

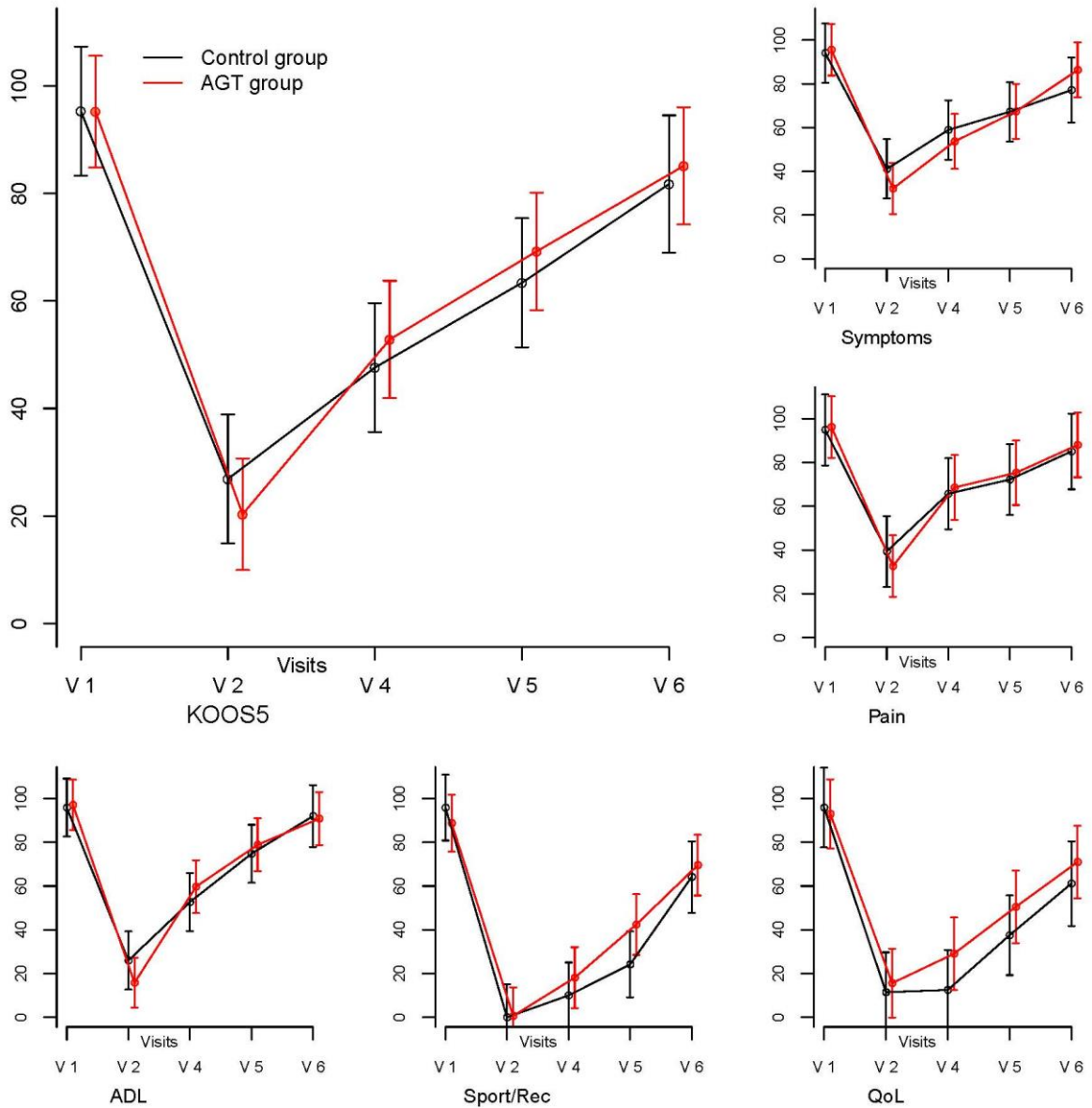


Abbildung 6 Graphische Darstellung KOOS5 und Subscores im Zeitraum V1 bis V6

## Sprunggelenksfraktur

Zum Zeitpunkt V6 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen IG und CG der AF. Die Subscores und der FAOS5 hatten folgende Werte (IG : CG): Symptoms  $72,6 \pm 27,3$  :  $77,5 \pm 22,1$ ; Pain  $84,9 \pm 17,8$  :  $81,9 \pm 17,6$ ; ADL  $88,0 \pm 14,5$  :  $92,0 \pm 10,5$ ; Sport/Rec  $64,7 \pm 30,4$  :  $66,9 \pm 27,3$ ; QoL  $57,2 \pm 32,4$  :  $62,7 \pm 25,5$ ; FAOS5  $79,1 \pm 19,2$  :  $81,7 \pm 15,6$ . Abbildung 7 ist die entsprechende graphische Darstellung von FAOS5 und Subscores von V1 bis V6.

Tabelle 4 zeigt die Kontrastschätzer für die Differenz zwischen IG und CG der AF inklusive Konfidenzintervall und p-Wert.

**Tabelle 3 Kontraste mit Differenz zwischen IG und CG der AF inklusive Konfidenzintervall und p-Wert**

		<b>Ankle fracture</b>			
	Contrast	Difference	95% CI		P value
Sympt	V6 - V1	-5,0	-23,0	12,9	0,88
	V6 - V4	-3,8	-21,9	14,4	0,95
	V4	-7,7	-23,2	7,7	0,55
	V6	-4,0	-20,2	12,3	0,91
Pain	V6 - V1	2,8	-14,3	19,9	0,97
	V6 - V4	2,6	-14,6	19,8	0,98
	V4	5,6	-8,8	20,0	0,73
	V6	3,0	-12,2	18,1	0,95
ADL	V6 - V1	-4,1	-18,2	10,0	0,86
	V6 - V4	-2,1	-16,3	12,1	0,98
	V4	-6,6	-18,4	5,3	0,46
	V6	-4,5	-17,0	8,0	0,77
Sport/Rec	V6 - V1	-2,0	-22,4	18,4	0,99
	V6 - V4	-2,9	-23,5	17,7	0,98
	V4	-5,1	-20,8	10,6	0,82
	V6	-2,2	-18,9	14,4	0,98
QoL	V6 - V1	-5,6	-24,3	13,2	0,86
	V6 - V4	-3,5	-22,4	15,3	0,96
	V4	-9,5	-25,0	6,0	0,38
	V6	-5,9	-22,3	10,4	0,77
Sum score	V6 - V1	-2,7	-15,6	10,2	0,94
	V6 - V4	-1,6	-14,6	11,4	0,99
	V4	-4,3	-15,7	7,1	0,75
	V6	-2,7	-14,7	9,3	0,93

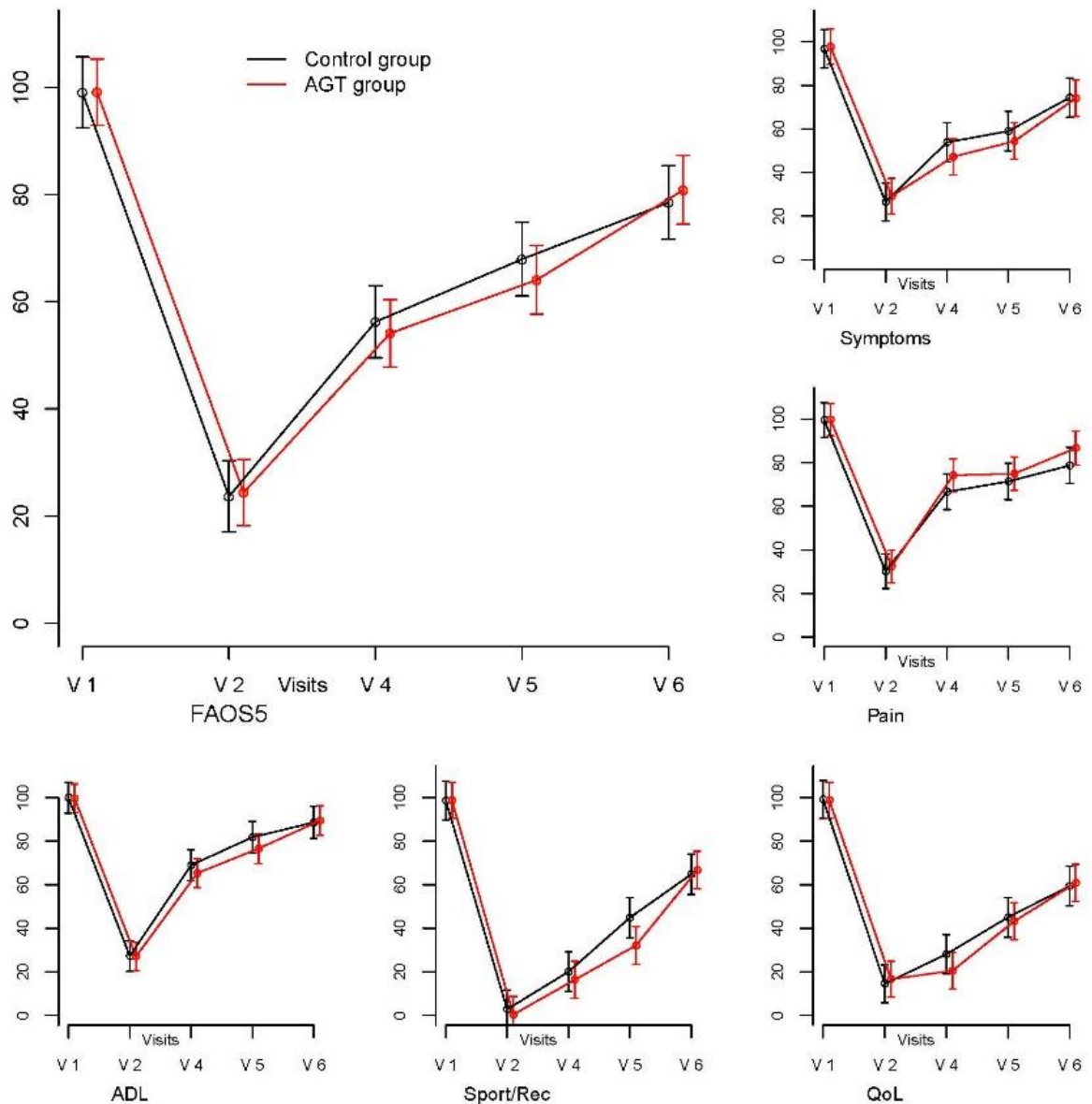


Abbildung 7 Graphische Darstellung FAOS5 und Subscores im Zeitraum V1 bis V6

### Gesamtgruppe

Zum Zeitpunkt V6 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen IG und CG der Gesamtgruppe. Die Subscores und der Summenscores hatten folgende Werte (IG : CG): Symptoms  $76,2 \pm 26,0$  :  $77,4 \pm 20,2$ ; Pain  $85,7 \pm 16,7$  :  $83,2 \pm 18,2$ ; ADL  $88,7 \pm 13,1$  :  $97,8 \pm 11,0$ ; Sport/Rec  $66,0 \pm 29,3$  :  $66,2 \pm 26,7$ ; QoL  $60,8 \pm 30,9$  :  $61,9 \pm 24,8$ ; KOOS 5  $80,6 \pm 18,1$  :  $81,7 \pm 15,5$ . Abbildung 8 ist die entsprechende graphische Darstellung von KOOS5/FAOS5 und Subscores von V1 bis V6.

Tabelle 5 zeigt die Kontraste mit Differenz zwischen IG und CG des Gesamtkollektives inklusive Konfidenzintervall und p-Wert dar.

**Tabelle 4 Kontraste mit Differenz zwischen IG und CG des Gesamtkollektives inklusive Konfidenzintervall und p-Wert**

		<b>All patients</b>			
	Contrast	Difference	95% CI		P value
Sympt	V6 - V1	-1,6	-17,3	14,1	0,99
	V6 - V4	-6,5	-22,4	9,3	0,69
	V4	-7,0	-20,0	6,0	0,48
	V6	-0,5	-14,2	13,2	1,00
Pain	V6 - V1	2,7	-12,0	17,4	0,96
	V6 - V4	1,9	-13,0	16,7	0,99
	V4	4,9	-7,7	17,5	0,73
	V6	3,1	-10,1	16,3	0,93
ADL	V6 - V1	-3,5	-15,9	8,8	0,87
	V6 - V4	0,3	-12,1	12,8	1,00
	V4	-3,2	-13,8	7,3	0,85
	V6	-3,6	-14,6	7,5	0,83
Sport/Rec	V6 - V1	1,9	-15,6	19,3	0,99
	V6 - V4	-1,6	-19,2	15,9	0,99
	V4	-1,9	-15,3	11,6	0,98
	V6	-0,2	-14,4	14,0	1,00
QoL	V6 - V1	-0,7	-16,9	15,6	1,00
	V6 - V4	-1,4	-17,8	15,0	1,00
	V4	-3,1	-17,0	10,8	0,93
	V6	-1,7	-16,3	12,8	0,99
Sum score	V6 - V1	-1,0	-12,1	10,2	1,00
	V6 - V4	-0,9	-12,2	10,4	1,00
	V4	-2,0	-11,8	7,9	0,95
	V6	-1,1	-11,4	9,3	0,99

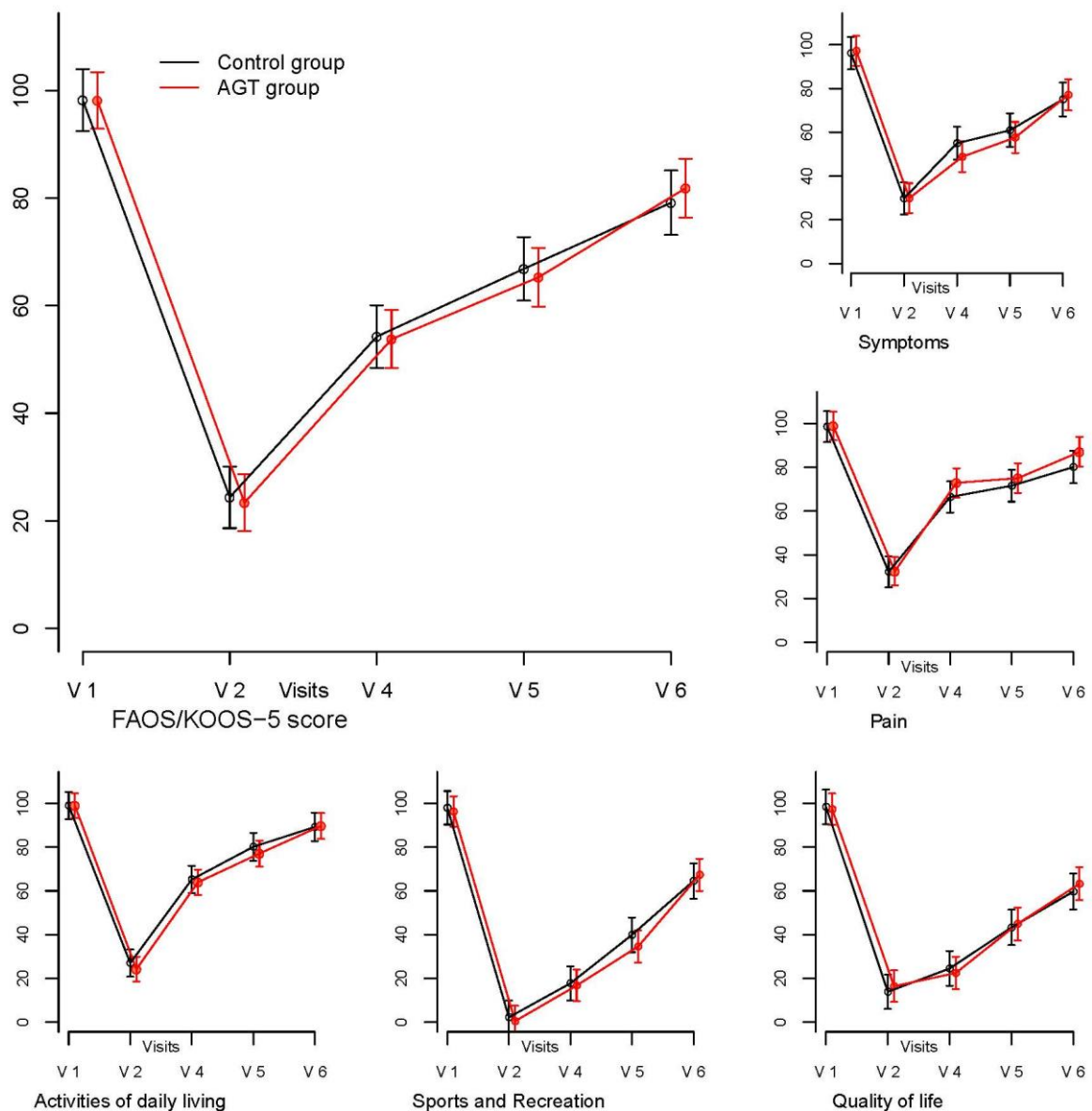


Abbildung 8 Graphische Darstellung FAOS/KOOS-5 und Subscores im Zeitraum V1 bis V6

### Quantitative Beurteilung der Muskelatrophie durch Umfangsmessung

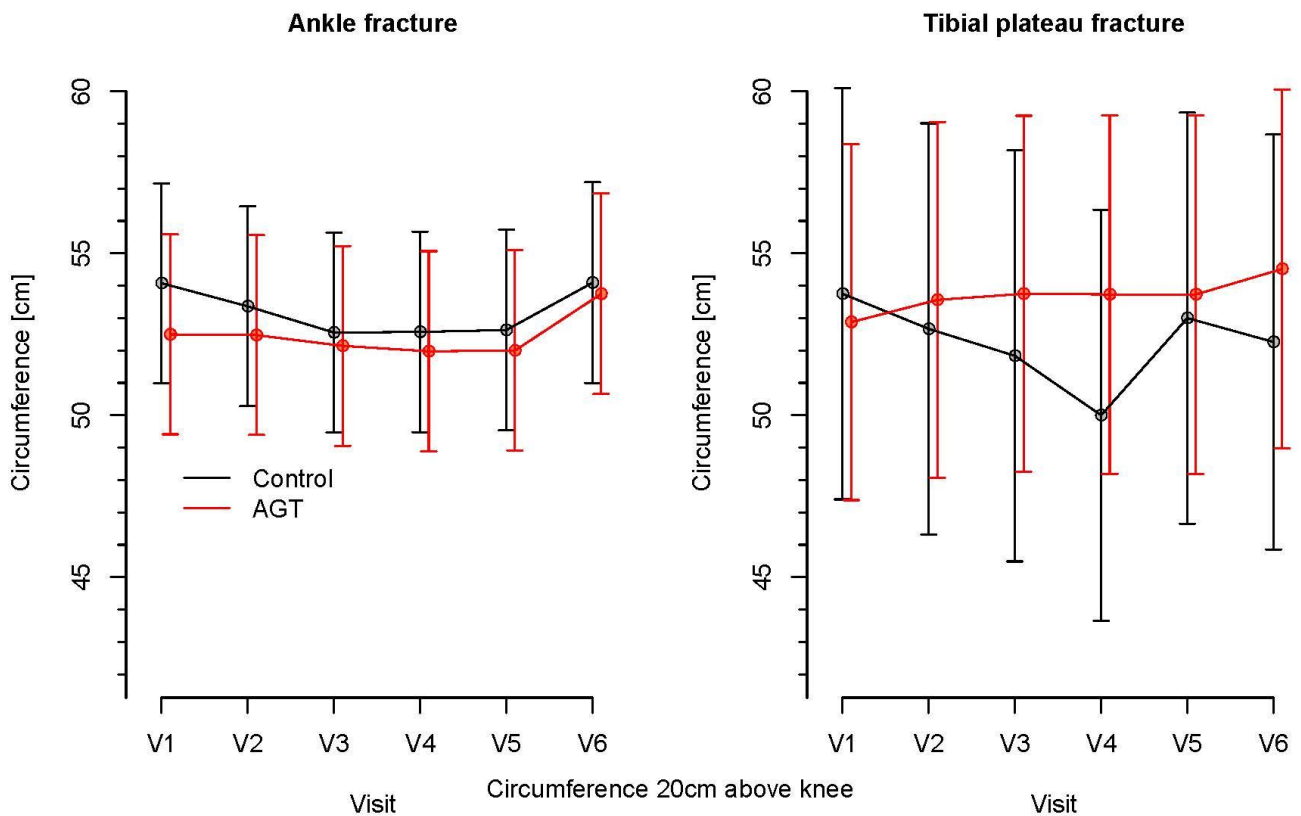
Die Umfangsmessung zur Erfassung der muskulären Atrophie des Ober- bzw. Unterschenkels ergab zur Visite V4 bei Patienten mit einer TPF einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen: 4,6 cm, 95%CI [0,5 – 8,7cm]. Zur Visite V6 ist dieser Unterschied zwar etwas kleiner (3,1 cm), aber dafür ist die Messung 10cm unterhalb des Kniegelenkes signifikant ( $p = 0,02$  bzw.  $p=0,04$ ). Der komplette Datensatz von AF, TPF und der Gesamtkohorte sind in Tabelle 6 aufgeführt. Abbildung 9 zeigt den Verlauf von V1 bis V2 im Vergleich zwischen IG und CG von AF und TPF.

**Tabelle 5 Darstellung des Kontrastes zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit Differenz, Konfidenzintervall und p-Wert. Umfangsmessung 20cm oberhalb und 10cm unterhalb des Kniegelenkspaltes der verletzen Extremität**

Variable	Contrast	Tibia plateau fracture			Ankle fracture			All patients		
		Mean Diff.	95% CI	P value	Mean Diff.	95% CI	P value	Mean Diff.	95% CI	P value
20 cm above*	V4 - V1#	4,6	0,5 8,7	<b>0,02</b>	1,0	-1,1 3,0	0,60	1,8	0,0 3,7	0,05
	V6 - V1	3,1	-1,1 7,4	0,23	1,2	-0,9 3,3	0,42	1,7	-0,2 3,5	0,11
	V6 - V4	-1,5	-5,8 2,8	0,81	0,3	-1,9 2,4	0,99	-0,2	-2,1 1,7	1,00
	V4§	3,7	-6,8 14,3	0,79	-0,6	-4,7 3,5	0,98	0,4	-3,5 4,4	1,00
	V6§	2,3	-8,3 12,8	0,94	-0,3	-4,4 3,8	1,00	0,3	-3,7 4,2	1,00
10 cm below*	V4 - V1	1,1	-1,7 4,0	0,62	-0,2	-1,7 1,3	0,97	0,1	-1,2 1,5	0,97
	V6 - V1	3,0	0,1 6,0	<b>0,04</b>	-0,4	-1,9 1,2	0,84	0,4	-1,0 1,7	0,81
	V6 - V4	1,9	-1,1 4,9	0,29	-0,2	-1,7 1,3	0,95	0,2	-1,2 1,6	0,92

§ Mittlere Differenz der Gruppen zu V4 bzw. V6

# Mittlere Differenz der Veränderung V1 zu V4 (bzw. V6) der Umfangswerte



**Abbildung 9 Darstellung des Verlaufes der Umfangsmessung 20cm oberhalb des Kniegelenkspaltes von V1 bis V6 von AF/TPF im Vergleich zwischen IG und CG**



## Dynamic Gait Index

In der Analyse des DGI zeigte sich zwischen V4 und V6 bei Patienten mit einer TPF ein signifikanter Unterschied zwischen IG und CG. Patienten der IG zeigten eine signifikante Verbesserung ihres DGI. Der DGI zwischen IG und CG war zur V4  $14 \pm 2$  :  $15 \pm 2$  und zur V6  $23 \pm 3$  :  $19 \pm 5$ . Limitierend ist hier jedoch die geringe Fallzahl zu beachten.

**Tabelle 6 Kontraste des DGI mit Differenz, Konfidenzintervall und p-Wert zwischen IG und CG von AF/TPF**

Variable	Contrast	Tibia plateau fracture			Ankle fracture				
		Mean Diff.	95% CI	P value	Mean Diff.	95% CI	P value		
DGI	V4 - V2	-2,1	-7,0	2,8	0,56	0,0	-2,8	2,8	1,00
	V6 - V2	3,1	-2,0	8,2	0,32	2,2	-0,7	5,0	0,17
	V6 - V4	5,2	0,1	10,4	<b>0,04</b>	2,2	-0,7	5,1	0,18

## Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten bis zum Ende der Studie (V6) in beiden Gruppen 85 AE/SAEs auf (CG 35 AE und 9 SAE, IG 38 AE und 3 SAE). Keine der aufgetretenen AEs oder SAEs stand in einem Zusammenhang mit der Intervention.

**Tabelle 7 Auflistung aller AE/SAE in den Gruppen**

AE: Kontrollgruppe (n=35) n= Ereignisse				AE: Interventionsgruppe (n=38) n= Ereignisse		
TPF (n=7)	alle	AF (n=28)	alle	TPF (n=7)	alle	AF (n=31)
Schmerzen Knie	3	Schmerzen im <u>Alltag</u> (n=5) -> nach Sturz	3 2	Pneumonie	1	Schmerzen im <u>Alltag</u>
Schwellung Knie	2	Schmerzen bei <u>Belastung</u>	3	Schmerzen Knie im <u>Alltag</u>	3	Schmerzen bei <u>Belastung</u>
Steifigkeit Knie nach langem sitzen	1	Schwellung SG	5	Schmerzen Knie bei <u>Belastung</u>	2	Schwellung SG -> bei Belastung
Fibulapseudarthrose	1	Wundheilungsstörung	2	Schwellung Knie	1	Wundheilungsstörung
		Wundinfektion	1			Supinationstrauma (ohne Konsequenz)
		Supinationstrauma (ohne Konsequenz)	2			Sensibilitätsstörungen: Taubheitsgefühl Zehe (3. & 4.links & ½ 2.Zehe laterale Seite)
		Sensibilitätsstörungen	3			Stellschraubenbruch
		Achillessehnschmerz	1			Tendinopathie M.tibialis posterior-Sehne
		Neuropathischer Schmerz Hüfte bis SG	1			Lockerungssaum um Großfragmentschraube
		Ganzkörperausschlag und Juckreiz	1			Anriss VKB nach Sturz
		Rheumaschub (Fuß gerötet, brennt, geschwollen, klopft)	1			Keilförmiger Knochendefekt distale Tibiagelenkfläche ventral
		Verbrennung Sacrum	1			Subjektive Veränderung der Hautfarbe SG & Fuß (Durchblutungsstörung?)
		Depression	1			Erkältung
		Mittelfußbruch (kontralateraler Fuß)	1			Blasen- & Nierenentzündung
						Schwer einstellbare Hypertonie
SAE: Kontrollgruppe (n=9) n= Ereignisse				SAE: Interventionsgruppe (n=3) n= Ereignisse		
TPF (n=0)	alle	AF (n=9)	alle	TPF (n=1)	alle	AF (n=2)
		Narbenimpingement	1	Valgusfehlstellung Knie	1	„Nervenentzündung“ im Kopf
		WHST	1			Wundinfektion
		Wundinfektion	4			
		Pseudarthrose Tibiaschaft	1			
		Materialbruch bei Pseudarthrosenversorgung Tibiaschaft	1			
		Syndesmoseninsuffizienz mit Auseinanderweichung der Syndesmosenangel	1			

#### 6.4. Publikationen

Outcome of patients after lower limb fracture with partial weight bearing postoperatively treated with or without anti-gravity treadmill (alter G®) during six weeks of rehabilitation - a protocol of a prospective randomized trial.

Henkelmann R, Schneider S, Müller D, Gahr R, Josten C, Böhme J

BMC Musculoskelet Disord. 2017 Mar 14;18(1):104. doi: 10.1186/s12891-017-1461-0.

Impact of anti-gravity treadmill rehabilitation therapy on clinical outcome after fixation of lower limb fractures - a prospective randomized multi-center trial

Ralf Henkelmann, Lisa Palke\*, Sebastian Schneider, Daniel Müller, Bernhard Karich, Meinhard Mende, Christoph Josten, Jörg Böhme

Under review

#### 6.5. Kongressbeiträge

Einfluss eines Anti-Gravitations-Laufbandes auf das klinische Ergebnis operativ versorgter Frakturen der unteren Extremitäten – eine prospektiv randomisierte Multizenterstudie

Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU 2019). Berlin, 22.-25.10.2019.

Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. DocAB77-1536

doi: 10.3205/19dkou693, urn:nbn:de:0183-19dkou6932

### **7. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen**

*Entfällt.*

## 8. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

- Bereits nach 6 Wochen Intervention zeigte sich eine signifikant höhere Muskelatrophie in der Kontrollgruppe bei Patienten mit einer Tibiakopffraktur. Einen signifikanten Einfluss des AGT auf die PROs war nicht zu verzeichnen. Interessant ist jedoch, dass eine Behandlung mit dem AGT einer gezielten Behandlung eines Physiotherapeuten mit Anleitung des Patienten nicht unterlegen war. **Insofern ist das AGT bei Patienten mit TPF überlegen.**
- Zum Ende der Studie konnte neben dem weiterhin bestehenden Unterschied bezüglich der Muskelatrophie, die sich weiterhin signifikant zwischen den Gruppen unterschied, ein Effekt des AGT auf das Gangbild von Patienten mit einer TPF, gemessen mit dem DGI, gezeigt werden. Dies ist interessant, da der DGI neben dem „normalen“ Laufen auf ebenen Boden auch Richtungswechsel und Treppensteigen beachtet und eine alltägliche Mobilität des Patienten besser widerspiegeln kann. **Dieser Effekt auf das Gangbild von Patienten mit einer TPF durch die Intervention war unerwartet.**
- Es zeigte sich ein nicht signifikanter Vorteil des AGT bei AF und TPF in einzelnen Subscores der PROs nach 52 Wochen. Dies war unmittelbar nach der sechswöchigen Intervention nicht der Fall. **Es zeigt sich jedoch im Vergleich beider Verletzungen, dass Patienten mit einer TPF deutlich mehr von einer Behandlung mit dem AGT profitieren.**
- Limitierend sollte die geringe Fallzahl und die Anzahl an DropOuts beachtet werden. Weiterhin ist ein Unterschied zwischen den Zentren denkbar.

## 9. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Im vorliegenden Projekt wurde versucht mit Hilfe eines Anti-Gravitationslaufbandes einem negativen Einfluss der Teilbelastung im Sinne einer Muskelatrophie und einer damit einhergehenden Schwächung der betroffenen Extremität entgegenzuwirken.

Es zeigte sich im Vergleich zwischen den Gruppen kein Unterschied bezüglich der gewählten PROs, jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezogen auf die Muskelatrophie nach 6 Wochen Therapie sowie nach 12 Monaten. Weiterhin zeigte sich ein interessanter Effekt der Behandlung auf das Gangbild, gemessen mit dem DGI. Aufgrund des Studiendesigns und der damit einhergehenden Sicherheit der Ergebnisse konnte somit zum ersten Mal der Effekt eines Anti-Gravitationslaufbandes gezeigt werden.

Dennoch ergeben sich aufgrund der Limitationen der Studie weitere Fragen:

- Ist der Effekt des Anti-Gravitationslaufbandes bei Kniegelenksverletzungen höher?
- Sollte das Anti-Gravitationslaufband zusätzlich zur Physiotherapie verwendet werden, um einen noch höheren Effekt zu erzielen?
- Hätte eine zusätzliche Anwendung auch einen Effekt auf die Dauer der Arbeitsunfähigkeit bzw. Wiedereingliederung?

Um diese Fragen zu beantworten würde sich eine gezielte Untersuchung von Patienten mit Kniegelenksverletzungen und einer postoperativen Teilbelastung anbieten.

## Unterschriftenseite verpflichtend für Kooperationsprojekte

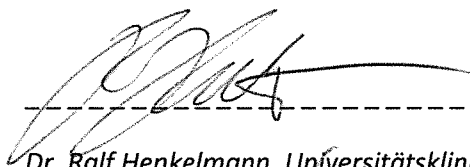
Projektnummer: FR 244

Titel Einfluss des Anti-Gravitationslaufbands (AlterG) auf die muskuläre Atrophie und periartikuläre Degeneration der unteren Extremität nach Immobilisation bei Frakturen.“

### Erklärung für das Berichtswesen in Kooperationsprojekten

Hiermit erklären die Unterzeichnenden, dass der zum 15.02.2020 vorgelegte

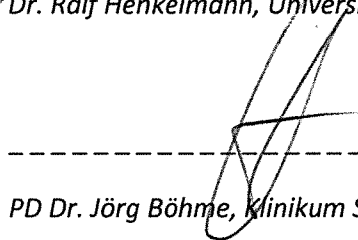
**Abschlussbericht** mit allen Kooperationspartnern abgestimmt ist.



Datum:

04/02/2020

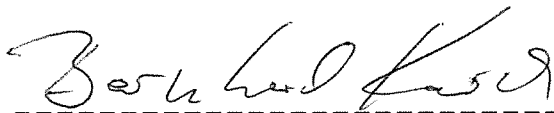
Dr. Ralf Henkelmann, Universitätsklinik Leipzig, Klinik für OUP



Datum:

05.02.2020

PD Dr. Jörg Böhme, Klinikum St. Georg, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Spezialisierte Septische Chirurgie



Datum:

06.02.2020

Dr. B. Karich, Heinrich Braun Klinikum Zwickau, Klinik für Unfallchirurgie und Physikalische Medizin