

Strålebehandling af heterotop ossifikation

Henrik Utzon¹, Ole Skov² & Jørgen Johansen³

STATUSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet
2) Ortopædkirurgisk Afdeling O, Odense Universitetshospital
3) Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V12130718

Heterotop ossifikation (HO), også kendt som para-artikulær ossifikation, er en benign tilstand, som skyldes dannelse af knoglevæv i bløddelsvæv. HO er et velbeskrevet klinisk problem, som kan forekomme efter neurologisk skade og være arveligt betinget, men den hyppigste årsag er traume, bl.a. som følge af dislokationer, brud, kirurgi eller brandskader (**Figur 1**). Tilstanden er karakteriseret af indskrænket bevægelighed med eller uden smerte afhængigt af graden. Varierende profylaktiske behandlinger er forsøgt for at begrænse udviklingen af HO for patienter i risikogruppen, men kun postoperativ profylakse med non-steroide antiinflammatoriske præparater (NSAID) eller lokal stråleterapi (ST) har vist sig at være effektive [1]. I denne artikel beskrives forekomsten af samt behandlings- og profylaksestrategien ved HO med speciel fokus på stråleterapi, som stort set ikke benyttes i Danmark.

FOREKOMST

HO er velkendt som komplikation i forbindelse med større indgreb i hoften, især efter total hoftealloplastik (THA). Forekomsten varierer afhængigt af den beskrevne sværhedsgrad, men i et stort studie

med data fra 59.121 THA-operationer blev forekomsten angivet til ca. 45%, heraf var der svær HO (Brooker-grad III-IV) hos 9%. Blandt 998 patienter, som blev opereret for acetabulumfraktur, var forekomsten af HO 51% efter primær osteosyntese, heraf var der svær HO hos 19% [2].

Der er fundet en klar association mellem grad af HO og risikoen for nedsat bevægelighed og dårlig funktionalitet, men relationen mellem bevægelsesindskrænkning og patientoplevet smerte er ikke ligefrem. HO kan derfor være et hyppigere postoperativt fænomen, end erfaringerne fra klinikken tyder på, idet HO og bevægeindskrænkning ikke nødvendigvis er ledsaget af patientoplevet smerte [3]. Graden af HO omkring hoften klassificeres ofte radiologisk efter *Brooker et al* [4] (**Tabel 1**).

PATOFYSIOLOGI

Den nøjagtige patofysiologi bag HO er ikke kendt. Inflammatoriske processer synes at være en central mekanisme, og i adskillige randomiserede undersøgelser har man også dokumenteret klinisk effekt af NSAID [5]. En accepteret teori peger på, at den heterogene knogleformation skyldes påvirkning af udifferentierede mesenkymalceller, som u hensigtsmæssigt differentierer til osteoblastiske stamceller [6]. HO udvikles som regel efter 4-12 uger, men kan i sjældne tilfælde debutere flere år efter kendt påvirkning af vævet [7]. Debutssymptomer er typisk reduceret bevægelighed i leddene samt lokal smerte og hævelse, og tilstanden kan i værste tilfælde føre til total ankylose af det afficerede led [6].

PROFYLAKSE OG BEHANDLING

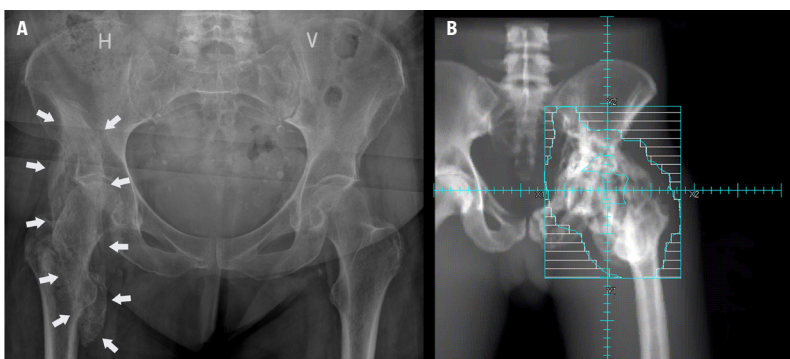
AF KLINISK RELEVANT HETEROTOP OSSIFIKATION

Hos patienter med klinisk relevant HO er kirurgisk excision den eneste behandling. Det kirurgiske indgreb bør efterfølges af profylaktisk behandling pga. HO's recidivtendens [1, 8].

NSAID som profylakse mod HO er førstevalg herhjemme, men der kan være kliniske situationer, hvor NSAID er kontraindiceret f.eks. tidligere eller aktuel ulcus sygdom, specielt hos ældre og/eller ved intolerance/allergi. Af relative kontraindikationer kan bl.a. nævnes svær hjerte-, lever- eller nyreinsufficiens med vand- og saltretention [9]. I disse situationer bør ST overvejes.

FIGUR 1

A. En 59-årig kvinde med svær heterotop ossifikation (HO) efter et faldtraume. Hun pådrog sig subaraknoidalblødning og blev sendt til rehabilitering. Hun fik smerter i højre hofte under genoptræning, og ved skanning fandt man udtalt HO i muskulaturen omkring denne. Hun blev som 16-årig sparket af en hest i dette område af kroppen. Det er uvist, om HO er udviklet på basis af dette (tidligere hæmatom i området), om det er neurologisk betinget eller en kombination. **B.** En 26-årig mand med HO omkring venstre hofte efter et tidligere trafikuheld. Han blev indlagt til fjernelse af ossifikationerne og fik postoperativ stråleterapi, idet han ikke tålte nonsteroide antiinflammatoriske præparater. På billedet ses CT-simulering af patienten.



Effekten af ST som profylakse mod HO, fortrinsvis efter THA, er påvist i adskillige randomiserede undersøgelser [10, 11]. ST kan gives præ- eller postoperativt og som enkeltdosis eller fraktionerede doser.

Udviklingen af relevante stråleregimer som profylakse mod HO har fulgt et mønster af forskellige fraktioneringer og stråledoser, og efterhånden er der etableret international standard som en enkelt strålefraktion af 7-8 Gy givet inden for fire timer præoperativt eller inden for 72 timer postoperativt [6]. De to terapier synes at være lige effektive [12, 13]. I nyere studier har man påvist, at der ved acetabulumfrakturer er signifikant højere risiko for HO, jo længere tid der går fra traumet til den profylaktiske strålebehandling [14].

ST's effekt ved benigne lidelser antages at bero på en antiinflammatorisk virkning, som indtræder efter få dage [15] – ikke ulig effekten ved pallierende ST af knoglemetastaser [16]. I den henseende er det hensigtsmæssigt at give ST postoperativt. Man har imidlertid også fundet høj effektivitet ved præoperativ bestråling under fire timer før kirurgi [17]. I in vitro-studier har man påvist, at dannelsen af HO kan reduceres ved bestråling af progenitorceller i og omkring knoglerne i den tidlige fase af HO. Progenitorceller er forløbere for osteoblaster og kondrocytter, og de er særdeles strålefølsomme på grund af høj mitoseaktivitet i den tidlige proliferations- og differentieringsproces. Under differentieringen udvikler cellerne sig i en mere resistent retning, hvilket kan forklare, at de bedste resultater af postoperativ ST ved HO opnås ved bestråling inden for 72 timer efter det operative indgreb.

Præoperativ ST har den planlægningsmæssige fordel, at patienten er bedre mobiliseret, og med præoperativ ST kan man reducere antallet af celler, som er involveret i den inflammatoriske proces, såsom fibroblaster og makrofager. Imidlertid kan ST inducere terminal differentiering af fibroblasterne, således at lokal fibrosering allerede initieres før operationen [18]. Postoperativ ST vil derimod med fordel også kunne påvirke celler, som kemotaktisk rekrutteres til operationsfeltet efter frisætning af cytokiner under den inflammatoriske proces.

Udførelse af profylaktisk ST foregår på onkologiske afdelinger. Patienten får foretaget CT-simulering før det operative indgreb med fiksering af underekstremiteterne for at sikre korrekt lejring. Ekstraosøst knoglevæv markeres på skanningsbillederne (Figur 1), og der planlægges bestråling af et område, der med sikkerhed dækker det patologiske væv under særlig hensyn til patientens størrelse og position. Skal strålingen gives postoperativt, markeres patientens position og eventuel isocenter for stråleretningerne



TABEL 1

Brooker et al's klassifikation af heterotop ossifikation omkring hoften [4]. Grad III og IV betegnes som klinisk relevant.

Grad	Beskrivelse
I	Enkelte elementer af knogle i bløddelsvævet omkring hoften
II	Knogletappe fra bækken eller proksimal ende af femur, som efterlader mindst 1 cm mellem de modsatte knogleflader
III	Knogletappe fra bækken eller proksimal ende af femur, som reducerer afstanden til mindre end 1 cm mellem de modsatte knogleflader
IV	Ankylose af hoften

med tatovering i huden, da tuschmarkeringer kan forsvinde i forbindelse med den sterile vask af operationsområdet. Ved postoperativ terapi kan strålebehandling ideelt gives på andendagen, hvor patienten ofte vil være tilfredsstillende mobiliseret. Der gives 7-8 Gy i en enkelt fraktion, hvilket tager få minutter.

DISKUSSION

I Danmark er profylaktisk ST mod HO sjældent benyttet. Om det er et spørgsmål om tradition, kultur eller økonomi, er uvist. Internationalt har man siden begyndelsen af 1980'erne anvendt og påvist effekt af postoperativ ST som profylakse mod HO [19] – specielt i Nordamerika og Tyskland, hvor det er blevet en accepteret behandlingsmetode i de fleste centre [12].

Effekten af ST som profylakse ved HO er veldokumenteret. I flere internationale randomiserede undersøgelser har man sammenlignet den profylaktiske effekt af NSAID og ST. I en metaanalyse fra 2004 fandt man, at ST mere end halverede risikoen for Brooker grad 3-4-HO i forhold til NSAID efter større



FAKTABOKS

Heterotop ossifikation (HO) er dannelse af knoglevæv i bløddele.

De hyppigste årsager er traumer opstået som følge af dislokationer, brud, kirurgi eller brandskader.

Patienter, der er i høj risiko for at få HO, bør tilbydes profylakse.

Nonsteroid antiinflammatoriske præparater (NSAID) er standardprofylaktisk behandling, men kan erstattes af stråleterapi, hvis NSAID er kontraindiceret.

Stråleterapi udføres i samarbejde med en onkologisk afdeling.

Strålebehandling kan gives præ- eller postoperativt med 7-8 Gy som enkeltfraktion.



TABEL 2

Risikofaktorer for heterotop ossifikation efter hoftekirurgi [6, 9].

Patientrelaterede risikofaktorer

Tidligere heterotop ossifikation
Mandligt køn
Tidligere hofteoperation, især total hoftealloplastik
Ankyloserende spondylitis (mb. Bekhterev)
Diffus idiopatisk skeletal hyperekostose (mb. Forestier)
Hyperτροφisk osteoartrose

Kliniske risikofaktorer

Excision af heterotop ossifikation
Lateral og anterolateral adgang ved total hoftealloplastik
Trokantær osteotomi ved total hoftealloplastik

hofteoperationer [10], men at risikoen for grad 3-4 i øvrigt var lav (1% vs. 3%) ved brug af henholdsvis ST og NSAID. En tilsvarende metaanalyse baseret på randomiserede undersøgelser fra 2009 (1.295 patienter inkluderet) viste ingen statistisk signifikant forskel mellem brug af NSAID og ST [11]. I analysen vurderede man effekten på alle grader af HO [11], hvilket er relevant ud fra et mekanistisk synspunkt [3].

For patienter, der har en høj risiko for at få HO (Tabel 2), kan en kombination af NSAID og ST overvejes, da studier har vist, at effekten øges i forhold til brug af NSAID alene [13, 20].

Man må tage højde for yderligere risikofaktorer ved acetabulumfrakturer. Nyere studier viser, at patienter med højt *body mass index* og høj alder trods profylaktisk brug af NSAID og ST har signifikant højere risiko for at få HO efter hoftekirurgi end patienter med lavere *body mass index* og lavere alder. Højere dosis af NSAID og/eller kombinationsterapi med ST vil muligvis være indiceret hos disse patienter [21].

Bivirkninger efter ST afhænger bl.a. af dosisintensitet, behandlingsvolumen og lokalisation. Ved hofte-nær behandling må man være opmærksom på abdominale gener, mens risikoen for påvirket sårheling og stabilitet af en eventuel protese samt oligospermi og infertilitet er ringe. For at reducere graden af bivirkninger benyttes CT-baseret ST, der kan sikre relevant afdækning af organerne inklusive gonaderne.

Risiko for sekundær cancerudvikling vækker størst bekymring ved behandling med ioniserende stråling ved benigne lidelser. Selv om risikoen er lav ved doser omkring 7-8 Gy, er problemet ikke trivielt. Risikoen for induktion af sekundær cancer er størst i colon og urinblæren [22], men denne risiko er lav og har været vanskelig at påvise klinisk. I et case-kon-

trol-studie med 3.059 patienter og mere end ti års opfølgning fandt man ingen øget risiko for udvikling af malignitet efter brug af ST som HO-profylakse [23].

Risikoen for cancerinduktion må overvejes og afvejes i forhold til den kliniske situation. Patienter, der er i høj risiko for at få HO og ikke er i stand til at modtage NSAID pga. bivirkningsprofilen, får ofte begrænset eller ingen form for profylakse trods den kendte effekt af ST [10].

Inden for de senere år er der fremkommet supplerende litteratur om brug af ST som HO-profylakse ved albuekirurgi og rygmarvsskader. I et nyere studie har man retrospektivt analyseret 52 patienter, som var involveret i højrisikoalbuekirurgi og fik enkelt-dosis postoperativ ST. Studiet, der er det største af sin art, støtter antagelsen om, at postoperativ ST kombineret med profylaktisk NSAID er sikkert og effektivt til at forhindre dannelse af HO [24]. I et systematisk review med få patienter har man dog kun fundet svag evidens for effekten af ST som profylakse efter albuetraumer [25].

I et systematisk review fra 2010 har man beskrevet den terapeutiske intervention mod HO efter skade på medulla spinalis. Analysen viste, at NSAID er effektive til at forhindre HO i lighed med ST, men evidensen for sidstnævnte var svag, muligvis på grund af manglende studier på området [26].

Såfremt strålebehandlingen gives med korrekt teknik, synes den profylaktiske effekt mod udvikling af HO dog at være klinisk relevant vurderet ud fra et studie af 62 paraplegikere, som blev behandlet med 7 Gy [27].

Med hensyn til de økonomiske aspekter ved profylaktisk behandling af HO, er omkostningerne ved brug af NSAID som profylakse lavere end ved brug af ST. Når man imidlertid vurderer effekten og behandlingsinduceret morbiditet ved brug af NSAID i forhold til ST, er forskellen i udgifterne reduceret betragteligt [28, 29]. Det konkluderes at, NSAID er det mest fornuftige profylaktiske behandlingsvalg, hvis NSAID ikke er kontraindiceret.

KONKLUSION

Ved klinisk relevant HO er kirurgisk excision eneste behandling. NSAID er førstevalg i Danmark som profylakse mod dannelse af HO. Ved kontraindikation mod NSAID kan ST med en enkelt fraktion være indiceret. Dette synes ikke blot at gælde efter THA, men også ved rygmarvs- og ledskader samt traumer. Effekten af NSAID og ST er i randomiserede undersøgelser fundet at være ligeværdig, men omkostninger og bivirkninger er forskellige.

SUMMARY

Henrik Utzon, Ole Skov & Jørgen Johansen:

Radiation therapy for heterotopic ossification prophylaxis

Ugeskr Læger 2014;176:V12130718

Heterotopic ossification (HO) is a well-known condition of bone formation in soft tissues due to trauma (e.g. surgery) or neurological injury, but the exact aetiology is unknown. In most cases, HO is asymptomatic, but it may cause pain, reduced mobility of joints, and loss of functioning. Various patient groups have a significant risk of developing HO after surgery and should be offered prophylactic treatment. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and radiotherapy are internationally accepted treatments. This review discusses the potential for radiotherapy as prophylaxis against HO.

KORRESPONDANCE: Henrik Utzon, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, J.B. Winsløvs Vej 19, 3., 5000 Odense C. E-mail: heutz09@student.sdu.dk

ANTAGET: 20. februar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. juni 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Zeckey C, Hildebrand F, Frink M et al. Heterotopic ossifications following implant surgery – epidemiology, therapeutic approaches and current concepts. *Semin Immunopathol* 2011;33:273-86.
2. Neal B, Gray H, MacMahon S et al. Incidence of heterotopic bone formation after major hip surgery. *ANZ J Surg* 2002;72:808-21.
3. Neal B. Effects of heterotopic bone formation on outcome after hip arthroplasty. *ANZ J Surg* 2003;73:422-6.
4. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA et al. Ectopic ossification following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55:1629-32.
5. Schmidt SA, Kjaersgaard-Andersen P, Pedersen NW et al. The use of indomethacin to prevent the formation of heterotopic bone after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70:834-8.
6. Balboni TA, Gobeze R, Mamon HJ. Heterotopic ossification: pathophysiology, clinical features, and the role of radiotherapy for prophylaxis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1289-99.
7. Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res* 1991;273:13-29.
8. Fahmy NR, Wroblewski BM. Recurrence of ectopic ossification after excision in Charnley low friction arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1982;53:799-802.
9. www.ortopaedi.dk/fileadmin/referencenprogram/THA-referencenprogram.pdf (13. dec 2013).
10. Pakos EE, Ioannidis JP. Radiotherapy vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic ossification after major hip procedures: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:888-95.
11. Vavken P, Castellani L, Sculco TP. Prophylaxis of heterotopic ossification of the hip: systematic review and meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:3283-9.
12. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Micke O et al. Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint – a multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:756-65.
13. Koelbl O, Seufert J, Pohl F et al. Preoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement results of a prospective study in 462 hips. *Strahlenther Onkol* 2003;179:767-73.
14. Mourad WF, Packianathan S, Shourbaji RA et al. A prolonged time interval between trauma and prophylactic radiation therapy significantly increases the risk of heterotopic ossification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e339-44.
15. Trott KR, Kamprad F. Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;51:197-203.
16. Vakaet LA, Boterberg T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. *Int J Dev Biol* 2004;48:599-606.
17. Gregoritch SJ, Chadha M, Pelligrini VD et al. Randomized trial comparing preoperative versus postoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:55-62.
18. Rodemann HP, Peterson HP, Schwenke K et al. Terminal differentiation of human fibroblasts is induced by radiation. *Scanning Microsc* 1991;5:1135-42.
19. Coventry MB, Scanlon PW. The use of radiation to discourage ectopic bone. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:201-8.
20. Pakos EE, Pitouli EJ, Tsekeris PG et al. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients with total hip arthroplasty: the experience of a combined therapeutic protocol. *Int Orthop* 2006;30:79-83.
21. Mourad WF, Packianathan S, Shourbaji RA et al. The impact of body mass index on heterotopic ossification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e831-6.
22. Mazonakis M, Berris T, Lyraraki E et al. Cancer risk estimates from radiation therapy for heterotopic ossification prophylaxis after total hip arthroplasty. *Med Phys* 2013;40:101702.
23. Sheybani A, Tennapel MJ, Lack WD et al. The risk of radiation-induced malignancy with heterotopic ossification prophylaxis: a case-control analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:5561.
24. Strauss JB, Wysocki RW, Shah A et al. Radiation therapy for heterotopic ossification prophylaxis after high-risk elbow surgery. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2011;40:400-5.
25. Ploumis A, Belbasis L, Ntzani E et al. Radiotherapy for prevention of heterotopic ossification of the elbow: a systematic review of the literature. *J Shoulder Elbow Surg* 2013;22:1580-8.
26. Teasell RW, Mehta S, Aubut JL et al. A systematic review of the therapeutic interventions for heterotopic ossification after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2010;48:512-21.
27. Citak M, Backhaus M, Kalicke T et al. Treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury – clinical outcome after single-dose radiation therapy. *Z Orthop Unfall* 2011;149:90-3.
28. Strauss JB, Chen SS, Shah AP et al. Cost of radiotherapy versus NSAID administration for prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1460-4.
29. Vavken P, Dorotka R. Economic evaluation of NSAID and radiation to prevent heterotopic ossification after hip surgery. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011;131:1309-15.