



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΚΤΟΠΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ**

ΑΙΜΙΛΙΟΣ Ε. ΠΑΚΟΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2009

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από τη Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2
(νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης του κ. Πάκου Αιμίλιου: 29-3-2006

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής επιτροπής: 583^α /16-5-2006

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Ξενάκης Θεόδωρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής

Μέλη

Μητσιώνης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής

Ρήγας Κωνσταντίνος Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής

Ανασύσταση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Αριθμ. Συνεδρ. 588^α/25-7-2006

Επιβλέπων

Ξενάκης Θεόδωρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής

Μέλη

Μητσιώνης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής

Τσέκερης Περικλής, Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινοθεραπείας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 31-08-2006

«Πρόληψη της έκτοπης οστεοποίησης μετά από ολική αρθροπλαστική του ισχίου»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 668^α/13-10-2009

1. Γεωργούλης Αναστάσιος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Ξενάκης Θεόδωρος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Τζαφλίδου Μαργαρίτα, Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Ξηροπόταμος Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Τσέκερης Περικλής, Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινοθεραπείας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Μητσιώνης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 12-11-2009

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Γουδέβενος Ιωάννης

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

Η Γραμματέας της Σχολής

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ-ΖΩΗ



ΠΡΟΛΟΓΟΣ- ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή μου κ. Ξενάκη, για την υψηλού επιπέδου εκπαίδευση που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της μέχρι τώρα διαδρομής μου, την απεριόριστη στήριξη που μου έδειξε και την καθοδήγηση καθώς και τις πολύτιμες συμβουλές του για την περάτωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Το συγκεκριμένο εκπόνημα δεν θα είχε ξεκινήσει και ολοκληρωθεί χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση και απεριόριστη βοήθεια του Αναπληρωτή Καθηγητή Ακτινοθεραπείας κ. Τσέκερη. Οι πολύτιμες συμβουλές του, η οργάνωση και ο σχεδιασμός της Ακτινοθεραπείας των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη καθώς και η λεπτομερής αξιολόγηση των δεδομένων και των εργασιών που προέκυψαν από τη διδακτορική διατριβή, έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην κατά το δυνατόν αρτιότερη ολοκλήρωση του εκπονήματος.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους Κοσμά Σταφυλά, Άγγελο Πολίτη και Νικόλαο Πάσχο για την βοήθειά τους στην εκπόνηση της διατριβής και την οικογένειά μου για την πολύτιμη συμπαράσταση..

Αφιερώνεται στο γιο μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	vii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	xi
ΠΙΝΑΚΕΣ	xiii
ΕΙΚΟΝΕΣ	xv

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... 1**1.1 ΕΚΤΟΠΗ ΟΣΤΕΟΠΟΙΗΣΗ..... 1**

1.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ..... 1

1.1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΕΟ..... 3

1.1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΕΟ

7

1.1.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΟ..... 11

1.1.5 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΕΟ..... 15

1.1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΕΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΑΙ... 19

1.1.7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

21

1.1.8 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ..... 23

1.1.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΟ..... 31

1.2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 37

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Α΄ ΤΜΗΜΑ 41

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΕΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΑΙ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ 41

2.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ (I)..... 41

2.1.1 Χαρακτηριστικά της μελέτης 41

2.1.2 Ακτινολογική και κλινική εκτίμηση των ασθενών για ΕΟ 43

2.1.3 Στατιστική Ανάλυση..... 43

2.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (I) 45

2.2.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών 45

2.2.2 Ακτινολογική εκτίμηση της ΕΟ στον 1 χρόνο μετεγχειρητικά..... 45

2.2.3 Κλινική εκτίμηση ασθενών στον 1 χρόνο 46

2.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ (I) 51

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Β΄ ΤΜΗΜΑ 55

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΑΙ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΑΠΟ ΤΟ 1999 ΕΩΣ ΤΟ 2004..... 55

3.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ (II) 55

3.1.1 Χαρακτηριστικά της μελέτης 55

3.1.2 Ακτινολογική και κλινική εκτίμηση των ασθενών για ΕΟ 56

3.1.3 Στατιστική Ανάλυση..... 57

3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (II)	63
3.2.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών.....	63
3.2.2 Ακτινολογική απόδειξη ΕΟ	64
3.2.3 Κλινική εκτίμηση ασθενών.....	64
3.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ (II)	69

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Γ΄ ΤΜΗΜΑ..... 71

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΕΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΑΙ: ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ..... 71

4.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ (III)	71
4.1.1 Σχεδιασμός της προοπτικής μελέτης	71
4.1.2 Ακτινολογική και κλινική εκτίμηση των ασθενών για ΕΟ.....	73
4.1.3 Στατιστική Ανάλυση	74
4.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (III)	75
4.2.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών.....	75
4.2.2 Παρενέργειες από τη θεραπεία	81
4.2.3 Ακτινολογικά επιβεβαιωμένη ΕΟ- Αναλύσεις υποομάδων.....	81
4.2.4 Κλινική εκτίμηση των ασθενών.....	82
4.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ (III).....	87

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Δ΄ ΤΜΗΜΑ..... 91

ΕΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΑΙ ΣΕ ΣΕΙ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ 2 ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΠΡΟΛΗΨΗΣ..... 91

5.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ (IV)	91
----------------------------------	----

5.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (IV)	93
5.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ (IV)	103
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	107
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	109
ABSTRACT	111
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	113
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ.....	129

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΕΟ: έκτοπη οστεοποίηση

ΟΑΙ: ολική αρθροπλαστική ισχίου

BMP: bone morphogenetic proteins

PGE2: προσταγλανδίνη E2

ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

ΣΕΙ: συγγενές εξάρθημα ισχίου

ΣΑ: σταθερή απόκλιση

ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία

ΟΑ: οστεοαρθρίτιδα

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

ΜΣ: μη σημαντική

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

HO: heterotopic ossification

THA: total hip arthroplasty

CDH: congenital hip disease

ΠΙΝΑΚΕΣ

1. Χαρακτηριστικά των 71 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στο πρώτο τμήμα της μελέτης.....	47
2. Ακτινολογική εκτίμηση της ΕΟ στο πρώτο τμήμα της μελέτης.....	49
3. Χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στο 2ο τμήμα της μελέτης ...	67
4. Χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην προοπτική μελέτη.....	79
5. Αναλύσεις υποομάδων για την ακτινολογική επιβεβαίωση ΕΟ στους 6 μήνες	85
6. Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΕΙ που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη	95
7. Ακτινολογική απόδειξη ΕΟ στις 2 ομάδες ασθενών με ΣΕΙ που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη	97

ΕΙΚΟΝΕΣ

1. Σύστημα ταξινόμησης της ΕΟ κατά Brooker	4
2. Στάδια της μεταμόρφωσης του μυϊκού ιστού σε οστίτη ιστό σε μοντέλο επίμυος.....	16
3. Οι 3 ζώνες της ανώριμης ΕΟ	17
4. ΕΟ ισχίου μετά από αποσπαστικό κάταγμα ελάσσονα τροχαντήρα. Διακρίνεται το ακτινοδιαυγές κέντρο.....	23
5. Ακτινολογική εικόνα εκτεταμένης ΕΟ αριστερού ισχίου μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση.....	24
6. Ακτινολογική εικόνα ΕΟ δεξιού γόνατος.....	25
7. Σπινθηρογράφημα 3ων φάσεων σε άνδρα με ενεργό ΕΟ δεξιού ισχίου. Και οι 3 φάσεις του σπινθηρογραφήματος είναι θετικές.....	26
8. Σπινθηρογραφική εικόνα ώριμης ΕΟ δε ισχίου. Η πρώτη φάση του σπινθηρογραφήματος 3ών φάσεων είναι φυσιολογική, η δεύτερη φάση ασθενώς θετική και η τρίτη φάση θετική.....	27
9. Αξονική τομογραφία ΕΟ ισχίου μετά από εσωτερική οστεοσύνθεση κατάγματος κοτύλης	28
10. Αξονική τομογραφία με ανασύνθεση εικόνας ΕΟ αμφοτέρων των ισχίων.....	28
11. Πρόσθιο-οπίσθια ακτινογραφία αριστερού ισχίου σε άνδρα 64 ετών με υπερτροφική οστεοαρθρίτιδα ισχίου..	59
12. Πρόσθιο-οπίσθια ακτινογραφία δεξιού ισχίου σε γυναίκα 66 ετών με υπερτροφική δευτεροπαθή αρθρίτιδα λόγω συγγενούς εξάρθρηματος ισχίου	61
13. Ακτινολογική εμφάνιση ΕΟ βαθμού ΙΙΙ κατά Brooker στους 6 μήνες μετεγχειρητικά σε γυναίκα 56 ετών από την ομάδα Γ μετά από ΟΑΙ με τη χρήση εξατομικευμένης πρόθεσης λόγω ΣΕΙ.....	83

14. Προεγχειρητική και μετεγχειρητική ακτινογραφία γυναίκας από την ομάδα Α με εξατομικευμένη πρόθεση ΟΑΙ. Η ακτινογραφία των 6 μηνών αναδεικνύει ανάπτυξη ΕΟ βαθμού ΙΙΙ κατά Brooker.....99
15. Προεγχειρητική και μετεγχειρητική ακτινογραφία γυναίκας από την ομάδα Β με πρόθεση χωρίς τσιμέντο. Η ακτινογραφία των 6 μηνών αναδεικνύει ανάπτυξη ΕΟ βαθμού ΙΙΙ κατά Brooker...101

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΕΚΤΟΠΗ ΟΣΤΕΟΠΟΙΗΣΗ

1.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ- ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Με τον όρο έκτοπη οστεοποίηση (ΕΟ) εννοούμε την δημιουργία οστού σε ιστούς όπου φυσιολογικά δεν αναπτύσσεται. Τα βασικά κριτήρια της μορφολογικής διάγνωσης ΕΟ είναι η παρουσία οστικών κυττάρων και θεμέλιας ουσίας κολλαγόνου, καθώς και ο σχηματισμός κρυστάλλων υδροξυαπατίτη, και η απουσία κυτταρικής ή ακόμη και ιστικής ατυπίας [1,2]. Η πρώτη περιγραφή στη βιβλιογραφία ήταν το 1692 από τον Patin, με τη μορφή του συνδρόμου της προοδευτικής οστεοποιού μυοσίτιδας [3]. Αργότερα, ο Reidel έδωσε μια πιο λεπτομερή περιγραφή ΕΟ μετά από νευρολογική κάκωση [4]. Η ΕΟ μπορεί να αναπτυχθεί σε διάφορους τύπους ιστών. Ο Binnie περιέγραψε με κάθε λεπτομέρεια την ανάπτυξη ΕΟ μετά από τραυματισμό [5]. Ο Dejerine και ο Ceiler ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν την εμφάνιση ΕΟ σε παραπληγικούς ασθενείς, σαν επιπλοκή μετά από κάκωση στη σπονδυλική στήλη πολεμιστών κατά τον Α Παγκόσμιο Πόλεμο[6]. Η ΕΟ σαν επιπλοκή μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου (ΟΑΙ) πρωτοαναφέρθηκε το 1951 από τον McKee [7]. Το 1961 έγινε η πρώτη αναφορά για πρόληψη από τον Damanski, ο οποίος ανέφερε ότι η πιο προσεκτική αντιμετώπιση τραυματικών κακώσεων θα μπορούσε να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης ΕΟ [8].

1.1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΕΟ

Οι υπάρχουσες ταξινομήσεις αφορούν την ΕΟ μετά από ΟΑΙ. Οι περισσότερες από τις μεθόδους που έχουν χρησιμοποιηθεί για την ποιοτική ή ποσοτική εκτίμηση της ΕΟ στην κλινική πράξη, στηρίζονται στη σύγκριση των ακτινογραφιών της περιοχής του ισχίου που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης σε σχέση με αυτές που έχουν ληφθεί άμεσα μετεγχειρητικά [9-12]. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση της ΕΟ μετά από ΟΑΙ είναι η ταξινόμηση που έχει προταθεί από τον Brooker το 1973 [9] και παρά τις ανεπάρκειες που εμφανίζει, εξακολουθεί να παραμένει το κορυφαίο σύστημα ταξινόμησης. Σχετικά πρόσφατα, έχει γίνει μια κριτική ανάλυση του συστήματος αυτού από τον Della Valle και τους συνεργάτες του [10], οι οποίοι πρότειναν τη χρήση ενός απλοποιημένου συστήματος ταξινόμησης. Σύμφωνα με τη μελέτη τους, τις κατέταξαν σε μικρές οστεοποιήσεις που δεν προκαλούν συμπτώματα και σε πιο οξείες κλινικά οστεοποιήσεις. Τέλος, η ταξινόμηση από τον Arcq [11] χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο σε γερμανόφωνες χώρες και η ταξινόμηση του DeLee [12] λαμβάνει υπόψη της τόσο την ένταση όσο και την εντόπιση της ΕΟ.

Ταξινόμηση κατά Brooker [9](Εικόνα 1)

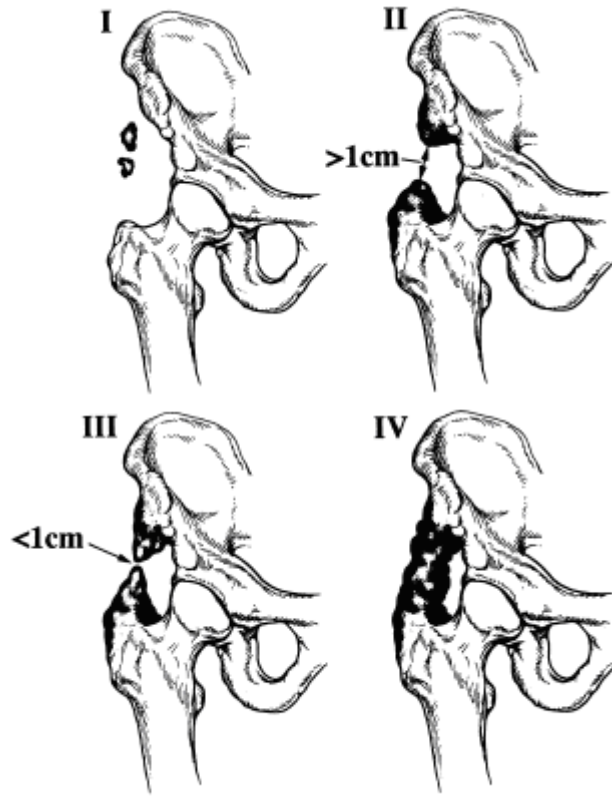
Η ταξινόμηση κατά Brooker βασίζεται στην εκτίμηση των πρόσθιο-οπίσθιων ακτινογραφιών του ισχίου και χωρίζει την ΕΟ μετά από ΟΑΙ σε 4 κατηγορίες:

Κατηγορία I: Ύπαρξη νησίδων οστού οποιουδήποτε μεγέθους στα μαλακά μόρια γύρω από την άρθρωση του ισχίου.

Κατηγορία II: Οστικές προεξοχές που εξορμώνται από την πύελο ή το μηριαίο, αφήνοντας κενό τουλάχιστον ενός εκατοστού ανάμεσα στις αντικρινές οστικές επιφάνειες.

Κατηγορία III: Όμοια με την κατηγορία 2 μόνο που το διάστημα ανάμεσα στις αντικρινές οστικές επιφάνειες είναι μικρότερο του ενός εκατοστού.

Κατηγορία IV: Αγκύλωση της κατ' ισχίον άρθρωσης



Εικόνα 1. Σύστημα ταξινόμησης της ΕΟ κατά Brooker.

Παρά το γεγονός ότι το σύστημα ταξινόμησης της ΕΟ κατά Brooker χρησιμοποιείται ευρέως, το συγκεκριμένο σύστημα έχει γίνει προσπάθεια να εκτιμηθεί ως προς την αξιοπιστία του τα τελευταία χρόνια. Η ταξινόμηση κατά Brooker εμφάνισε χαμηλή αξιοπιστία σε επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις, με τιμή Cohen kappa 0.50 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 0.30- 0.70) [13,14], που σημαίνει ικανοποιητικό αποτέλεσμα, αλλά όχι πολύ καλό ή τέλειο σύστημα ταξινόμησης. Προκειμένου να βελτιωθεί η αξιοπιστία του συστήματος ταξινόμησης κατά Brooker, όπως και όλων των συστημάτων που βασίζονται σε εκτίμηση των

ακτινογραφιών, θα έπρεπε κανείς να συσχετίσει ιστολογικούς και ιστομορφομετρικούς παράγοντες με τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας. Καθώς η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών δεν υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση της ΕΟ, καταλαβαίνει κανείς ότι κάτι τέτοιο δεν είναι εφαρμόσιμο. Με την πάροδο των χρόνων, το σύστημα ταξινόμησης κατά Brooker έχει αποδειχθεί εύκολο στην εφαρμογή του και αρκετά αξιόπιστο για την εκτίμηση των ασθενών με ΕΟ μετά από ΟΑΙ. Γι' αυτό παραμένει το κύριο σύστημα ταξινόμησης στην κλινική πράξη.

Ταξινόμηση Della Valle [10]

Η ταξινόμηση Della Valle χωρίζει τους ασθενείς σε 3 ομάδες:

Ομάδα I: Απουσία ΕΟ ή παρουσία νέων οστικών νησίδων μικρότερων του ενός εκατοστού στη διάμετρο.

Ομάδα II: Μεμονωμένες οστεοποιήσεις διαμέτρου τουλάχιστον ενός εκατοστού και εντοπισμένες οστεοποιήσεις στο χείλος των οστών, που αφήνουν κενό τουλάχιστον εκατοστού ανάμεσα στην πύελο και το μηριαίο.

Ομάδα III: Εντοπισμένες οστεοποιήσεις στο χείλος των οστών που αφήνουν λιγότερο από ένα εκατοστό κενό ανάμεσα στην πύελο και το μηριαίο ή προκαλούν αγκύλωση.

Ταξινόμηση Arcq [11]

Η ταξινόμηση κατά Arcq δεν λαμβάνει υπόψη της το ελάχιστο μέγεθος των οστεοποιήσεων. Περιλαμβάνει 3 κατηγορίες:

Κατηγορία I: Μεμονωμένες οστεοποιήσεις ή οστεοποιήσεις στα οστικά χείλη που γεφυρώνουν τις απέναντι οστικές επιφάνειες.

Κατηγορία II: Οστική γεφύρωση στη μία πλευρά του εμφυτεύματος

Κατηγορία III: Οστική γεφύρωση και στις 2 πλευρές του εμφυτεύματος.

Ταξινόμηση DeLee [12]

Η ταξινόμηση DeLee είναι πιο πολύπλοκη.

Κατηγορία I: Μεμονωμένες οστεοποιήσεις στα μαλακά μόρια έκτασης 5mm.

Κατηγορίες II-III: Παρουσία οστεοποιήσεων στην έξω ή έσω πλευρά του εμφυτεύματος, αντίστοιχα. Επιπλέον, χρησιμοποιούνται γράμματα A και B ανάλογα με την εντόπιση στην πύελο ή στο μηριαίο. Τέλος χρησιμοποιούνται αραβικά νούμερα για να υποδηλώσουν την υποκατηγορία της έκτασης της EO: Το 1 αναφέρεται σε έκταση της EO μικρότερη του 50% της απόστασης πύελου-μηριαίου, το 2 σε έκταση μεγαλύτερη του 50% και το 3 αναφέρεται σε πλήρη γεφύρωση.

Άλλα συστήματα ταξινόμησης

Στην προσπάθεια ανεύρεσης ενός πιο αξιόπιστου συστήματος ταξινόμησης της EO, κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλες μέθοδοι, όπως η ποσοτική μέθοδος του Schoellner [15], η οποία βασίζεται σε ψηφιοποιημένη εμβαδομετρική ανάλυση των βλαβών της EO. Με τη μέθοδο αυτή είναι δυνατόν να προσδιοριστούν βλάβες μεγέθους ακόμη και 0.1cm^2 . Όμως, πρόκειται για μια χρονοβόρο διαδικασία, η οποία σε συνδυασμό και με την πολυπλοκότητα της μεθόδου, δεν αποτελεί κατάλληλη μέθοδο για καθημερινή χρήση.

1.1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΕΟ

Μορφές ΕΟ

Υπάρχουν 2 μορφές ΕΟ: η μορφή που εμφανίζεται μετά από τραύμα (κάταγμα, ΟΑΙ, άμεσος μυϊκός τραυματισμός) και εκείνη που εμφανίζεται μετά από νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας, συνήθως μετά από νευρογενή αίτια (όπως κάκωση στη σπονδυλική στήλη ή το κεντρικό νευρικό σύστημα). Η πιο συχνή επίκτητη μορφή ΕΟ είναι αυτή που προκύπτει μετά από οποιοδήποτε τύπου μυοσκελετικό τραύμα [16-21]. Ορθοπαιδικές επεμβάσεις όπως αρθροπλαστικές ισχίου (συχνότερα), γόνατος, ώμου ή αγκώνα σχετίζονται με ανάπτυξη ΕΟ. Επίσης κατάγματα, εξάρθρατα και μυϊκές κακώσεις (τετρακέφαλος μηριαίος, βραχιόνιος μυς) σχετίζονται με την ανάπτυξη ΕΟ. Στην κατηγορία της ΕΟ περιλαμβάνεται επίσης και η επίκτητη μορφή της οστεοποιού μυοσίτιδας, στην οποία εμφανίζονται οστεοποιήσεις μαλακών μορίων σε περιοχές τραύματος κοντά στα μακρά οστά. Λιγότερο συχνές περιοχές εμφάνισης μετατραυματικής ΕΟ αποτελούν οι κοιλιακές προσπελάσεις, τραύματα, τα νεφρά, οι ουρητήρες, τα σπληνικά σωματίδια, και ο γαστρεντερικός σωλήνας [20-23].

Η άλλη συχνή μορφή τραυματικής ΕΟ είναι αυτή που προκύπτει μετά από νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας, συνήθως μετά από κάκωση του νευρικού συστήματος (νευρογενής ΕΟ), αλλά και μετά από ποικίλα άλλα αίτια όπως δηλητηριάσεις, παγκρεατίτιδες, ηλεκτροπληξία κ.α.. Η μορφή αυτή της ΕΟ εμφανίζεται σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού και σε περιοχές που βρίσκονται περιφερικότερα από το επίπεδο της κάκωσης [23]. Κλειστές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, υδροκέφαλο και όγκοι του εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση ΕΟ [8,24,25]. Το ισχίο αποτελεί την πιο συχνή εντόπιση της ΕΟ μετά από νοσηλεία σε ΜΕΘ, ακολουθούμενο από το γόνατο [17]. Αξιοσημείωτες περιπτώσεις εμφάνισης ΕΟ -παρότι σπάνιες- είναι αυτές μετά από εγκαύματα, δρεπανοκυτταρική αναιμία, αιμοφιλία, τέτανο, πολιομυελίτιδα,

σκλήρυνση κατά πλάκας και τοξική επιδερμική νεκρόλυση [23]. Τέλος, υπάρχουν περιστατικά ιδιοπαθούς ΕΟ, όπου δεν μπορεί να αναγνωριστεί σαφής προδιαθεσικός παράγοντας.

Επίπτωση της νόσου

Η συχνότητα της ΕΟ παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση στους διαφόρους πληθυσμούς και στις δημοσιευμένες μελέτες. Η συχνότητα δεν φαίνεται να είναι διαφορετική ανάμεσα στα 2 φύλα, αν και στην περίπτωση της εμφάνισης μετά από ΟΑΙ φαίνεται να είναι πιο συχνή στους άνδρες [26]. Η συχνότητα της νευρογενούς ΕΟ είναι σημαντικά χαμηλότερη στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες [26], κάτι που όμως δεν συμβαίνει στην περίπτωση της ΕΟ μετά από εγκαύματα, όπου είναι υψηλότερη στα παιδιά [27].

Η συχνότητα της ΕΟ μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού κυμαίνεται μεταξύ 20% και 30%, και από τη στιγμή που θα εμφανιστεί υπάρχει 35% πιθανότητα ο ασθενής να έχει σημαντικά περιορισμένη κινητικότητα της άρθρωσης [23,28]. Σε ασθενείς με κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση, η ΕΟ εμφανίζεται σε ποσοστό 10%-20%, και το 10% των ασθενών που θα εμφανίσουν ΕΟ θα έχουν σημαντικό περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης [17,23,26]. Η συχνότητα της ΕΟ μετά από ανοικτή ανάταξη και εσωτερική οστεοσύνθεση καταγμάτων κοτύλης κυμαίνεται από 18% έως 90% [26]. Τέλος η συχνότητα της ΕΟ μετά από ΟΑΙ κυμαίνεται από 0.6%- 90% [12,19,23,26,29-31]. Η διακύμανση αυτή στην επίπτωση της νόσου στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία θα μπορούσε να αποδοθεί στην ποικιλομορφία των ασθενών, των επεμβάσεων, των μετεγχειρητικών θεραπευτικών αγωγών και των κριτηρίων και των μεθόδων ταξινόμησης της νόσου. Μια συστηματική ανασκόπηση όλων των δημοσιευμένων στη βιβλιογραφία μελετών, η οποία έγινε από τον Neal και τους συνεργάτες του, όπου συμπεριλήφθηκαν πάνω από 60.000 ασθενείς υποβληθέντες σε μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις, η συχνότητα της ΕΟ ήταν 43% μετά από ΟΑΙ και 51%

μετά από εσωτερική οστεοσύνθεση καταγμάτων κοτύλης [32]. Η συχνότητα της κλινικά σημαντικής ΕΟ ήταν 9% και 19% αντίστοιχα, για ΟΑΙ και οστεοσύνθεση καταγμάτων κοτύλης [32].

1.1.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ- ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΟ

Η αιτιολογία της ΕΟ παραμένει κατά βάση άγνωστη. Διάφοροι μοριακοί και γενετικοί παράγοντες έχουν προταθεί ότι συμμετέχουν στην αιτιολογία και την παθοφυσιολογία της ΕΟ.

Μοριακοί Παράγοντες

Ο σχηματισμός οστού στα μαλακά μόρια έχει επιτευχθεί σε πολλά πειραματικά και κλινικά μοντέλα, και η παραγωγή οστού έχει αποδοθεί σαν το αποτέλεσμα της ανταπόκρισης είτε αδιαφοροποίητου ιστού είτε διαφοροποιημένου, όπως ο χόνδρινος και ο οστίτης ιστός, σε επαγωγικούς παράγοντες [33]. Ήδη από το 1971, οι Craven και Urist δημοσίευσαν την εξαλλαγή αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων που υπάρχουν στα μαλακά μόρια της περιτονίας σε οστικά κύτταρα σαν αίτιο της παθογένεσης της ΕΟ [34]. Ο Chalmers και οι συνεργάτες του [35] έχουν αναφέρει 3 απαραίτητες προϋποθέσεις για τη δημιουργία έκτοπου οστού: την ύπαρξη πρόδρομων οστεοκυττάρων, την ύπαρξη επαγωγικού παράγοντα και την παρουσία κατάλληλου περιβάλλοντος.

Μία πολύ πρόσφατη μελέτη από τον Lounev και τους συνεργάτες του κατόρθωσε να αναγνωρίσει τα πρόδρομα κύτταρα που συμβάλουν στην δημιουργία της ΕΟ [36]. Πρόκειται για κύτταρα τα οποία εκφράζουν τον αγγειακό ενδοθηλιακό παράγοντα Tie2/Tek. Τα κύτταρα αυτά ανταποκρίνονται στο αρχικό φλεγμονώδες ερέθισμα, διαφοροποιούνται μέσω μιας ενδοχόνδριας οδού, συμμετέχουν σε κάθε στάδιο του έκτοπου ενδοχόνδριου βλαστήματος και σχηματίζουν έκτοπο οστό σαν απάντηση στην υπερδραστηριότητα του σήματος BMP σε μοντέλα ζώων με προοδευτική οστεοποιοίνοδυσπλασία. Έτσι, το νέο έκτοπο οστό δεν είναι μόνο πλούσιο σε αγγειακό δίκτυο, αλλά φαίνεται ότι ένα μέρος του αποτελείται από κύτταρα με αγγειακή προέλευση. Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε καθαρά ότι οι 2 παράγοντες που είναι απαραίτητοι για τη δημιουργία βλαβών ΕΟ

είναι η δυσλειτουργία και η κακή ρύθμιση της οδού των σημάτων BMP, καθώς επίσης και ένα φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον [36].

Ο επαγωγικός παράγοντας που έχει μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλον είναι οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs), που αποτελούν μια ομάδα πολυπεπτιδίων που θεωρούνται υπεύθυνα για την μετα-εμβρυική διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων σε κύτταρα ικανά να παράγουν οστό σε έκτοπες περιοχές. Διάφορες οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες όπως η BMP-1, BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-9 [36-41] έχει βρεθεί ότι υπερεκφράζονται και ότι συμμετέχουν ενεργά στη δημιουργία ΕΟ (είτε συγγενούς είτε επίκτητης) τόσο *in vivo*, όσο και *in vitro*. Έχει υποστηριχθεί ότι οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες απελευθερώνονται από το φυσιολογικό οστό σαν ανταπόκριση στη φλεβική στάση, στην φλεγμονή, ή σε παθήσεις του συνδετικού ιστού που συνδέονται με τα οστά, καταστάσεις δηλαδή οι οποίες συνοδεύουν συχνά ακινητοποίηση ή τραύμα [42]. Κάποιοι ερευνητές έχουν προτείνει την παρουσία κεντρικός ρυθμιζόμενου παράγοντα [34,43].

Η σχέση της ΕΟ με διάφορους επιθηλιακούς ιστούς, όπως το ουροποιητικό επιθήλιο, έχει οδηγήσει πολλούς στο να προτείνουν ότι το επιθήλιο που βρίσκεται πλησίον των μεσεγχυματικών κυττάρων μπορεί να επηρεάζει τη διαφοροποίηση του μεσεγχυματικού ιστού προς την κατεύθυνση της οστεοποίησης. Υποδοχείς στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία μπορούν να τροποποιήσουν τη συγκεκριμένη δραστηριότητα [44]. Στην πραγματικότητα, μεσοδερματικά κύτταρα, μπορεί να έχουν μια προαποφασισμένη κληρονομική ικανότητα να διαφοροποιούνται μεταξύ οστικών και χόνδρινων κυτταρικών σειρών, όταν επαγωγικοί παράγοντες αποδεσμεύουν αυτή τη δυνατότητά τους. Υπάρχουν διάφοροι ιστοί σε πειραματικά μοντέλα που οδήγησαν σε επαγωγή σχηματισμού οστίτη ιστού, όπως ανθρώπινοι ινοβλάστες, συγκεκριμένοι επιθηλιακοί όγκοι και ανθρώπινος αμνιακός ιστός [44].

Τα εικοσανοειδή (π.χ. προσταγλανδίνες, λευκοτριένια) αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που συμμετέχουν στον οστικό μεταβολισμό. Η προσταγλανδίνη E2 (PGE2) έχει προταθεί σαν διαμεσολαβητής στη διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων [45]. Η προσταγλανδίνη E2 προκαλεί μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση του σχηματισμού περιοστικού δοκιδώδους οστού. Υποδόριες ενέσεις προσταγλανδίνης E2 σε αναπτυσσόμενους επίμυες, προκαλούν δημιουργία έκτοπου οστού. Η αγγειογενετική και αγγειοδιασταλτική δράση της προσταγλανδίνης E2 είναι επίσης γνωστή και θα μπορούσε να οδηγήσει σε σύνθεση κολλαγόνου.

Προκειμένου οι πιο πάνω πιθανοί επαγωγικοί παράγοντες να δράσουν στα πρόδρομα κύτταρα και να επάγουν το σχηματισμό νέου οστού, απαιτείται το κατάλληλο περιβάλλον. Παράγοντες που επίσης έχουν αναφερθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΕΟ είναι η υπερκαλιαιμία, μεταβολές στη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, παρατεταμένη ακινητοποίηση, κινητοποίηση μετά από παρατεταμένη ακινητοποίηση και ανισορροπία της παραθυρεοειδούς ορμόνης και της καλσιτονίνης [46,47]. Η αιμορραγία θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα και ιδανικό περιβάλλον για την ανάπτυξη της ΕΟ. Παρόλα αυτά όμως, επανειλημμένες εγχύσεις αίματος στον τετρακέφαλο μυ κουνελιών δεν οδήγησαν σε ακτινολογικά ευρήματα ΕΟ [26].

Γενετικοί Παράγοντες

Η έρευνα για γενετικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΕΟ αφορά 3 κλινικές οντότητες έως σήμερα.: την περίπτωση της νευρογενούς ΕΟ, την περίπτωση της οστεοποίησης του οπισθίου επιμήκη συνδέσμου στη σπονδυλική στήλη και εκείνη της συγγενούς ΕΟ (προοδευτική οστεοποιός ινοδυσπλασία). Στην περίπτωση της νευρογενούς

ΕΟ έχει γίνει προσπάθεια συσχέτισης με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA. Ανάμεσα σε αυτά που έχουν προταθεί ότι συσχετίζονται με την ανάπτυξη ΕΟ μετά από νευρογενή κάκωση είναι τα HLA-B18, HLA-B27 και DW7 [48-52]. Στην περίπτωση της οστεοποίησης του οπίσθιου επιμήκη συνδέσμου στη σπονδυλική στήλη έχει βρεθεί από τον Koga και τους συνεργάτες του ο γενετικός τόπος, ο οποίος βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6p, κοντά στην περιοχή των HLA [53]. Τέλος, στην περίπτωση της προοδευτικής οστεοποιού ινοδυσπλασίας έχουν βρεθεί τα τελευταία χρόνια διάφορες μεταλλάξεις γονιδίων οι οποίες θεωρήθηκαν υπεύθυνες για τη νόσο [54,55].

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι έχουν γίνει μικρά βήματα προόδου ως τώρα για την κατανόηση της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας της ανάπτυξης ΕΟ. Μια μελλοντική ανεύρεση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού και των μοριακών ή γενετικών παραγόντων που εμπλέκονται σε αυτόν, θα αποτελούσε σημαντική πρόοδο και στην προσπάθεια της θεραπείας και της πρόληψης της νόσου.

1.1.5 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΕΟ

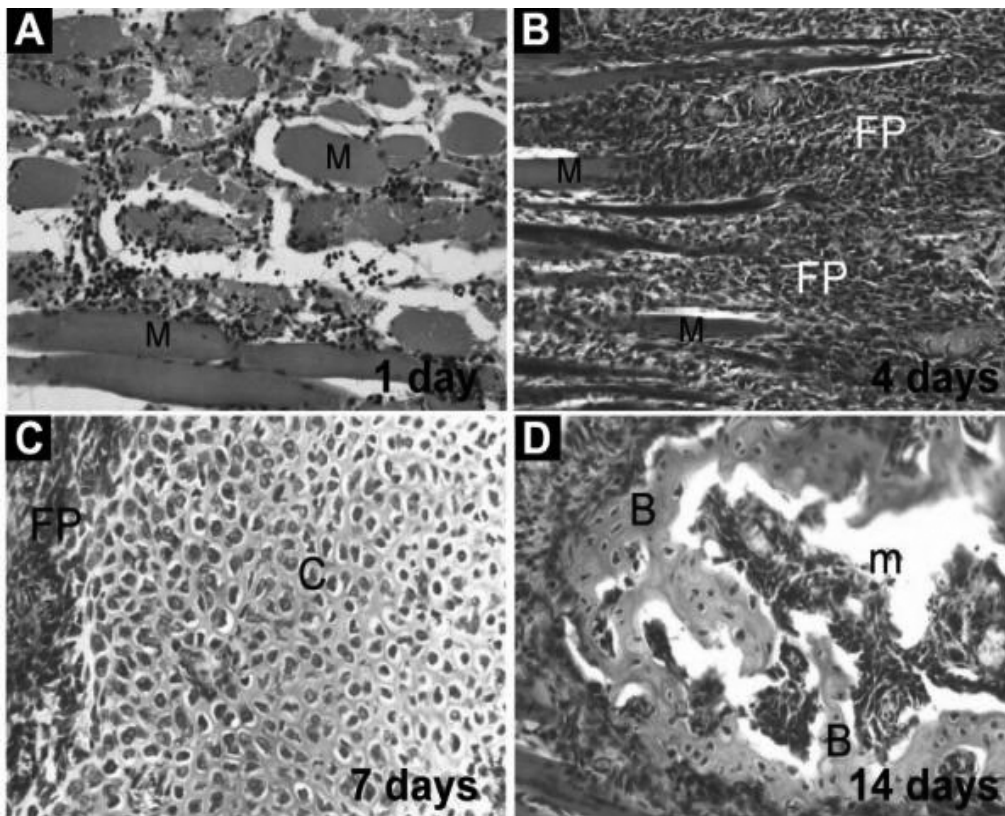
Ιστολογικά η ΕΟ μοιάζει με την ιστογένεση διορθωτικών και αναγεννητικών διαδικασιών οστικών ελλειμμάτων. Στην ουσία δηλαδή δεν διαφέρει από τον νεοσχηματισμένο οστικό πόρο κατά την επούλωση καταγμάτων. Η ΕΟ έχει περιγραφεί σαν υψηλής δραστηριότητας ιστός με υψηλό ρυθμό ανακύκλωσης και ταχύτατη οστική παραγωγή [2]. Η αυξημένη οστική ανακύκλωση είναι αποτέλεσμα της υψηλής οστεοβλαστικής δραστηριότητας, η οποία είναι 3 φορές μεγαλύτερη στην ΕΟ συγκριτικά με το φυσιολογικό οστίτη ιστό [56]. Επιπλέον, και η οστεοκλαστική δραστηριότητα έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένη σε σχέση με το φυσιολογικό οστό [1].

Αδρά, μπορεί κανείς να διακρίνει τη διαδικασία σχηματισμού ΕΟ σε 4 στάδια (**Εικόνα 2**). Στο αρχικό στάδιο παρατηρείται φλεγμονώδης αντίδραση στην μυϊκή ομάδα όπου θα αναπτυχθεί η ΕΟ. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ύπαρξη οιδήματος με εξιδρωματική κυτταρική διήθηση. Ακολουθεί αυξημένη ινοβλαστική δραστηριότητα που σταδιακά καταστρέφει το μυϊκό ιστό και σε επόμενο στάδιο η μετατροπή του ινώδους ιστού σε χόνδρινο. Στο τελικό στάδιο έχουμε το σχηματισμό ώριμου οστού με αιμοφόρα αγγεία και Αβερσιανά συστήματα.

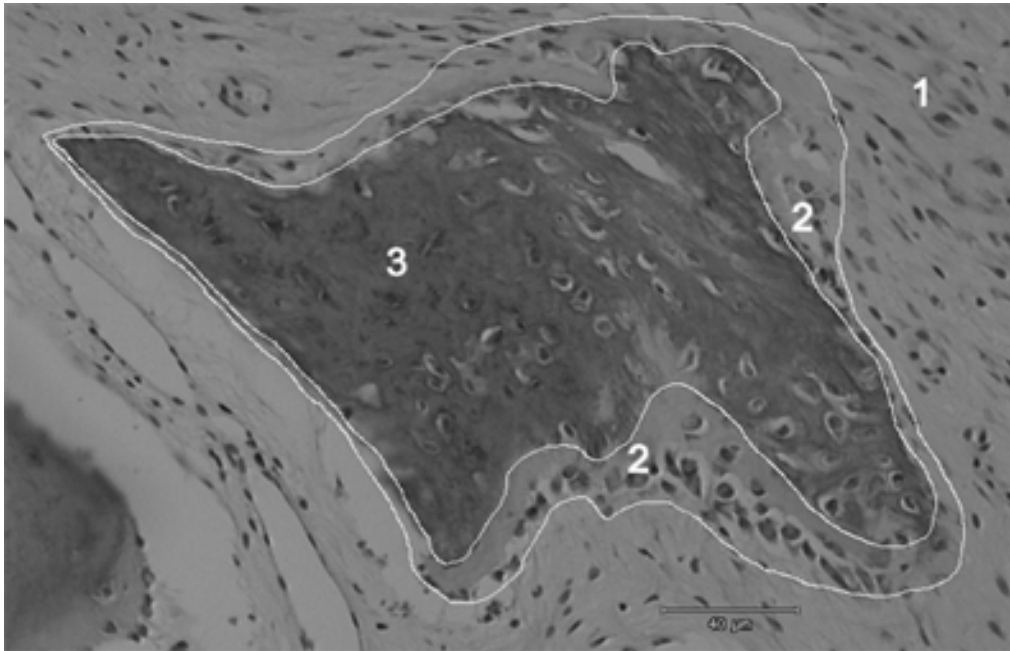
Ο Ackerman το 1958 περιέγραψε για πρώτη φορά διαφορετικές ζώνες στο νεοσχηματισμένο έκτοπο οστό [57]. Ανέφερε ότι η ΕΟ αναπτύσσεται με ένα φυγόκεντρο τρόπο δημιουργώντας ζώνες και ότι το φαινόμενο είναι αντιληπτό τόσο ακτινολογικά όσο και ιστολογικά. Στην περίπτωση της ανώριμης ΕΟ (**Εικόνα 3**), στην ιστολογική εξέταση έχουμε από έξω προς τα μέσα (κέντρο) τη ζώνη του κυτταρικού ινώδους πολλαπλασιασμού, τη ζώνη του οστεοειδούς και στο κέντρο τη ζώνη του ώριμου οστού. Η εικόνα προσομοιάζει με οστεοσάρκωμα, γι' αυτό και η διαφορική διάγνωση είναι συχνά δύσκολη [58]. Αντίθετα, στην περίπτωση της ώριμης ΕΟ παρατηρείται περιφερικά μια ζώνη ώριμου οστίτη ιστού που

περιβάλλει ένα μη-οστεοποιημένο και διαυγές κέντρο. Η ζώνη του ώριμου οστού περιβάλλεται συχνά από συμπιεσμένες μυϊκές ίνες και ινώδη ιστό.

Η ανάπτυξη της ΕΟ είναι εξωαρθρική και συμβαίνει έξω από τον αρθρικό υμένα. Το νέο οστό σχηματίζεται στο συνδετικό ιστό ανάμεσα από τις μυϊκές ομάδες και όχι μέσα σε αυτές [23]. Η ώριμη ΕΟ αποτελείται από σπογγώδες οστό, πεταλιώδες οστό, αγγεία και μυελό των οστών με μικρή ικανότητα αιμοποίησης [23].



Εικόνα 2. Στάδια της μεταμόρφωσης του μυϊκού ιστού σε οστίτη ιστό σε μοντέλο επίμυος. Α. Φλεγμονή του μυϊκού ιστού (M: μυϊκά κύτταρα) Β. Καταστροφή των μυϊκών κυττάρων (FP: πολλαπλασιασμός ινώδους ιστού) C. Σχηματισμός του χόνδρινου ικρίωματος πριν το σχηματισμό οστού (C: χόνδρος) D. Σχηματισμός ώριμου οστού (B: οστό).



Εικόνα 3. Οι 3 ζώνες της ανώριμης ΕΟ: 1. Ζώνη κυτταρικού πολλαπλασιασμού
2. Ζώνη σχηματισμού οστεοειδούς 3. Ζώνη σχηματισμένου οστού

1.1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΕΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΑΙ

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχουν προταθεί ότι συσχετίζονται με αυξημένη ανάπτυξη ΕΟ μετά από ΟΑΙ. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να χωριστούν σε 3 κατηγορίες: σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, σε παράγοντες που αφορούν στην επέμβαση και σε μετεγχειρητικούς παράγοντες.

Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή

Οι ακόλουθοι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΕΟ μετά από ΟΑΙ:

- Άνδρες ασθενείς [44,59,60]
- Υπερτροφικού τύπου οστεοαρθρίτιδα [44,59,60]
- Ιστορικό προηγούμενης ανάπτυξης ΕΟ [44,59,60]
- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα [44,59,61]
- Ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση [44,59,62]

Εκτός από τους παραπάνω παράγοντες κατά καιρούς έχουν προταθεί και άλλοι, ο ρόλος των οποίων όμως δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Τέτοιοι παράγοντες είναι η αναθεώρηση αρθροπλαστικής ισχίου [59,63], η προεγχειρητική φυσική δραστηριότητα του ασθενούς [59,64] και η αυξημένη ηλικία [59,64]. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα θεωρείται καλός προγνωστικός παράγοντας, που συνδέεται με πολύ χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ΕΟ [59,65].

Παράγοντες που σχετίζονται με την επέμβαση

Παράγοντες που σχετίζονται με την επέμβαση και που έχουν προταθεί ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΕΟ είναι οι τεχνικά δύσκολες και παρατεταμένου χρόνου επεμβάσεις [44,59,61,66,67], επεμβάσεις με οστεοτομία του μείζονα τροχαντήρα

[59,60], πρόσθιες ή πρόσθιο-πλάγιες προσπελάσεις [31,59,60], επεμβάσεις με αποκόλληση του συμπλέγματος τενόντων-περιοστέου από το μείζονα τροχαντήρα [31,59], τοποθέτηση του μηριαίου προθέματος σε βλαισότητα [44,66], χρήση εξατομικευμένων προθέσεων [59,64] και η επισκληρίδιος αναισθησία [44,66].

Μετεγχειρητικοί παράγοντες

Γεγονότα και επιπλοκές που συμβαίνουν μετά την επέμβαση έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΕΟ μετά από ΟΑΙ. Ανάμεσά τους περιλαμβάνονται: το πρώιμο μετεγχειρητικό (εντός 1 εβδομάδας) εξάρθρημα της αρθροπλαστικής [59,68], η ύπαρξη μετεγχειρητικού πυρετού για πάνω από 5 ημέρες [59,64,66], παρατεταμένη άσηπτη εκροή από την περιοχή του τραύματος [59], επιφανειακή φλεγμονή του τραύματος [44,59], ύπαρξη μετεγχειρητικού αιματώματος [44,59] και η πνευμονική εμβολή [44].

1.1.7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

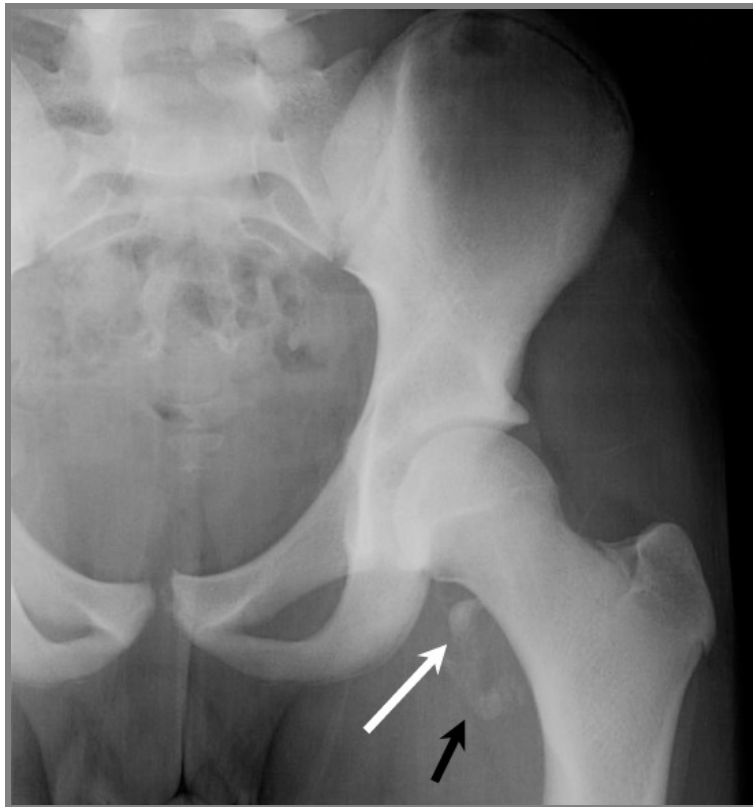
Τα κλινικά σημεία της ΕΟ εμφανίζονται το ταχύτερο 3 εβδομάδες μετά από τον εκλυτικό παράγοντα και σε κάθε περίπτωση, όχι αργότερα από τις 12 εβδομάδες. Οι θέσεις εμφάνισης της ΕΟ είναι περιαρθρικά και επομένως τα συμπτώματα αυτής σχετίζονται με την άρθρωση εμφάνισης. Οι κύριες αρθρώσεις οι οποίες προσβάλλονται είναι κατά σειρά εμφάνισης τα ισχία, τα γόνατα, οι ώμοι, οι αγκώνες και οι άκροι πόδες [23]. Τα κύρια συμπτώματα στα αρχικά στάδια της νόσου είναι ο πόνος, η απώλεια της κινητικότητας της άρθρωσης και κατ' επέκταση η απώλεια της λειτουργικότητας αυτής, η θερμότητα και το ερύθημα του υπερκείμενου δέρματος, το οίδημα και σε κάποιες περιπτώσεις ο πυρετός [23,26]. Σε εκτεταμένα στάδια της νόσου υπάρχει μεγάλη απώλεια της κινητικότητας και της λειτουργικότητας της άρθρωσης, ενώ μπορεί να εμφανιστεί μέχρι και αγκύλωση της προσβεβλημένης άρθρωσης. Άλλες επιπλοκές της ΕΟ είναι η παγίδευση νεύρων και τα έλκη από πίεση [69,70]. Περιφερικότερα της βλάβης μπορεί επίσης να παρατηρηθεί οίδημα σαν αποτέλεσμα πιεστικών φαινομένων της ΕΟ στο φλεβικό δίκτυο. Το αρχικό φλεγμονώδες στάδιο της νόσου μπορεί επίσης να μιμηθεί κυτταρίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα, οστεομυελίτιδα ή όγκους [16,71,72].

Ειδικότερα για την περίπτωση εμφάνισης ΕΟ μετά από ΟΑΙ, οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί στα αρχικά στάδια και μόνο οι ασθενείς με προχωρημένο στάδιο νόσου εμφανίζουν συμπτώματα όπως πόνος, μείωση της κινητικότητας και επομένως και μείωση της λειτουργικότητας της άρθρωσης. Στην πρώτη περίπτωση των ασυμπτωματικών ασθενών με αρχικό στάδιο της νόσου, η διάγνωση της ΕΟ βασίζεται σε τυχαίο εύρημα στον ακτινολογικό έλεγχο της περιοχής στα πλαίσια της παρακολούθησης (π.χ. σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ΟΑΙ και υποβάλλονται σε απλές ακτινογραφίες της κατ' ισχίον άρθρωσης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης).

1.1.8 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ακτινολογικά ευρήματα

Η διάγνωση της ΕΟ βασίζεται στον απλό ακτινολογικό έλεγχο της περιοχής που έχει προσβληθεί. Η τυπική ακτινολογική εικόνα είναι αυτή μιας περιγεγραμμένης οστεοποίησης με ακτινοδιαυγές κέντρο (**Εικόνα 4**) ή σε εκτεταμένες βλάβες ακτινοδιαυγαστικές περιοχές (**Εικόνα 5, Εικόνα 6**). Παρόλα αυτά, οι απλές ακτινογραφίες δείχνουν την ανάπτυξη βλαβών ΕΟ, με ορατή ασβεστοποιό πυκνότητα μόλις 4-6 εβδομάδες μετά την θετικοποίηση του σπινθηρογραφήματος τριών φάσεων.



Εικόνα 4. ΕΟ ισχίου (μαύρο βέλος) μετά από αποσπαστικό κάταγμα ελάσσονα τροchanτήρα (λευκό βέλος). Διακρίνεται το ακτινοδιαυγές κέντρο.



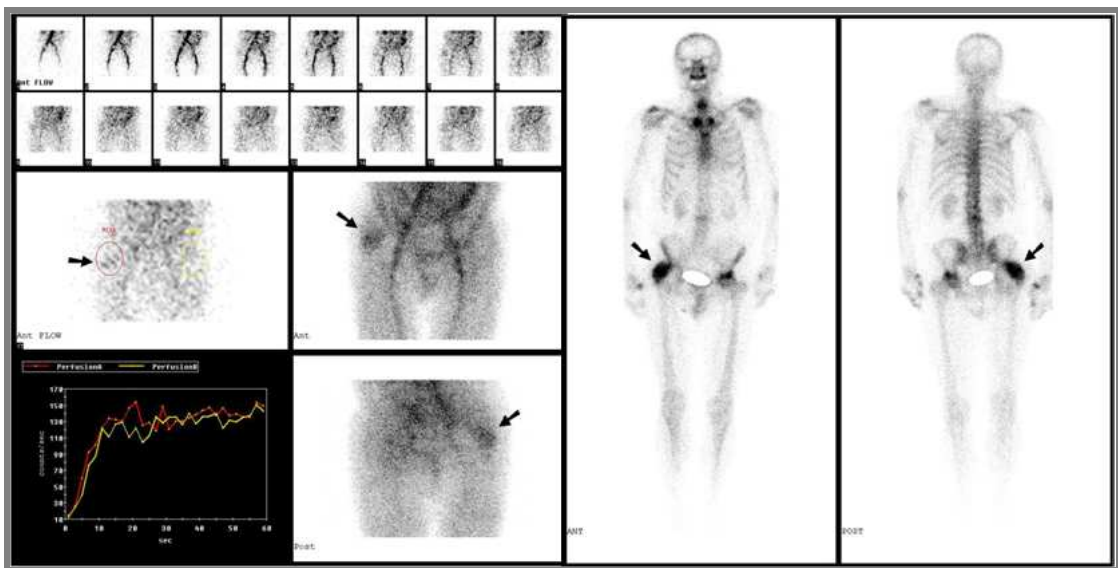
Εικόνα 5. Ακτινολογική εικόνα εκτεταμένης ΕΟ αριστερού ισχίου μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση.



Εικόνα 6. Ακτινολογική εικόνα ΕΟ δεξιού γόνατος

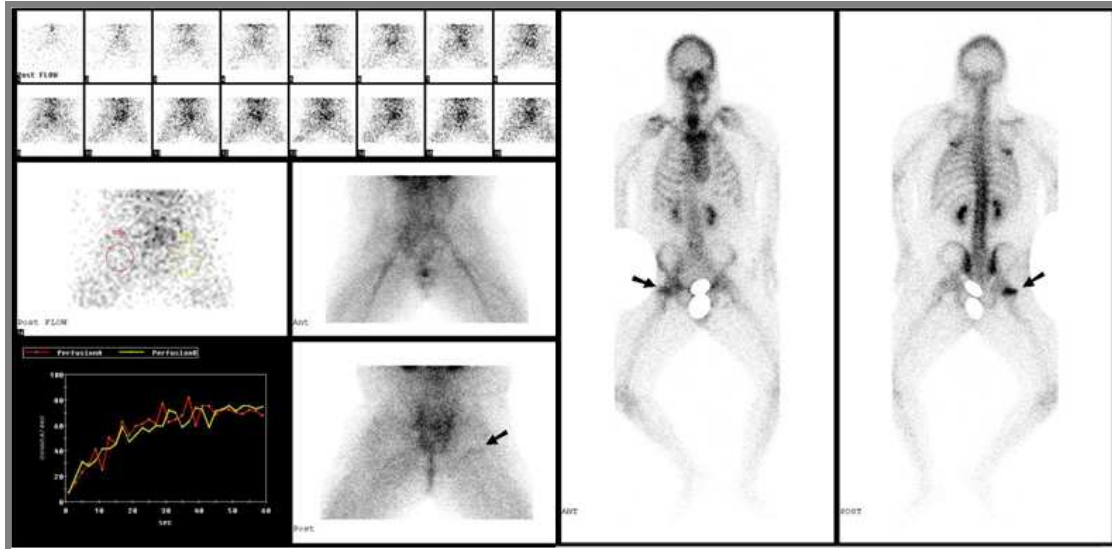
Το σπινθηρογράφημα τριών φάσεων είναι η πιο ευαίσθητη διαγνωστική εξέταση για την πρόιμη διάγνωση της ΕΟ (**Εικόνα 7**) [73-75]. Ειδικότερα, οι εξετάσεις ροής και οι λήψεις της αιματογενούς φάσης ανιχνεύουν την αρχόμενη ΕΟ περίπου 2,5 εβδομάδες μετά την επίδραση του εκλυτικού παράγοντα, ενώ οι καθυστερημένες λήψεις γίνονται θετικές περίπου 1 εβδομάδα αργότερα. Τα ακτινολογικά ευρήματα δεν θα είναι θετικά για ΕΟ για επιπλέον διάστημα τουλάχιστον 1-4 εβδομάδων [73,75]. Η δραστηριότητα των βλαβών στα καθυστερημένα σπινθηρογραφήματα φθάνει σε μέγιστο επίπεδο λίγους μήνες μετά την κάκωση, και ακολούθως η ένταση της δραστηριότητας στο σπινθηρογράφημα προοδευτικά μειώνεται και επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα σε διάστημα 6-12 μηνών. Τα περισσότερα

σπινθηρογραφήματα είναι φυσιολογικά στους 12 μήνες. Παρόλα αυτά, σε κάποιες περιπτώσεις η δραστηριότητα είναι ελαφρώς αυξημένη παρότι η ΕΟ έχει ωριμάσει [76]. Στην ώριμη ΕΟ, η καθυστερημένη φάση μπορεί να αναδείξει αυξημένη δραστηριότητα, ενώ η φάση της ροής είναι φυσιολογική και η αιματική φάση εμφανίζει ελαφρώς αυξημένη ή φυσιολογική δραστηριότητα (**Εικόνα 8**).



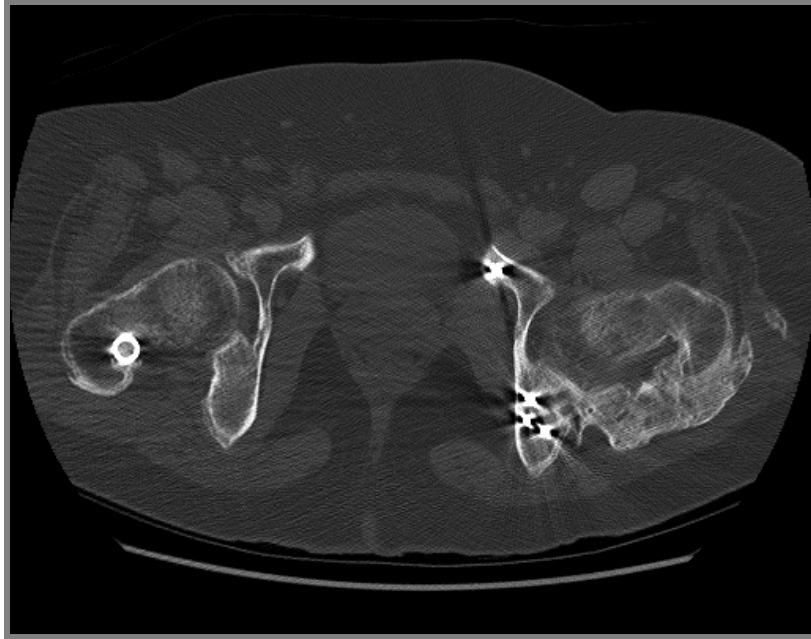
Εικόνα 7. Σπινθηρογράφημα 3^{ων} φάσεων σε άνδρα με ενεργό ΕΟ δεξιού ισχίου. Και οι 3 φάσεις του σπινθηρογραφήματος είναι θετικές.

Το απλό σειριακό σπινθηρογράφημα οστών έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την παρακολούθηση της μεταβολικής δραστηριότητας της ΕΟ και τον καθορισμό του κατάλληλου χρόνου για χειρουργική εξαίρεση, καθώς και για την διάγνωση μετεγχειρητικών υποτροπών [73,77].

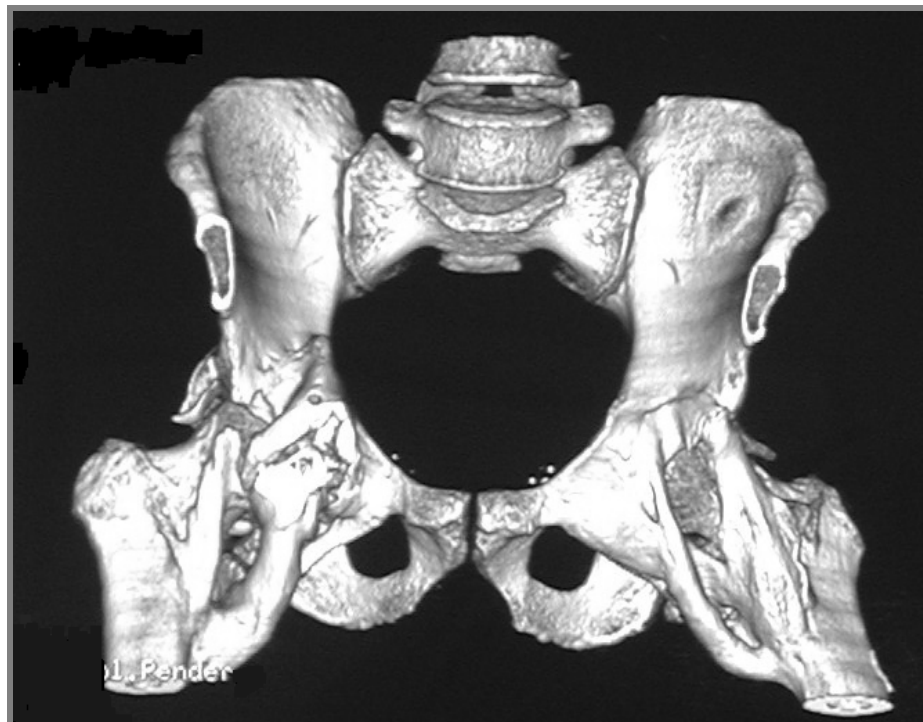


Εικόνα 8. Σπινθηρογραφική εικόνα ώριμης ΕΟ δε ισχίου. Η πρώτη φάση του σπινθηρογραφήματος 3ών φάσεων είναι φυσιολογική, η δεύτερη φάση ασθενώς θετική και η τρίτη φάση θετική.

Η αξονική τομογραφία (**Εικόνα 9, Εικόνα 10**) και η μαγνητική τομογραφία έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση της ΕΟ, παρότι δεν θεωρούνται εξετάσεις εκλογής λόγω χαμηλής ειδικότητας. Η διαγνωστική τους αξία έγκειται στον προεγχειρητικό σχεδιασμό, καθώς δίνουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τη σχέση της ΕΟ με τα αγγεία και τα περιφερικά νεύρα. Παρομοίως, η αγγειογραφία σπάνια χρησιμοποιείται στη διάγνωση της ΕΟ, αλλά μπορεί να συμβάλλει στην διάγνωση της συμμετοχής σημαντικών αγγείων στην περιοχή των βλαβών, ειδικά στην περίπτωση μαζικής ΕΟ.



Εικόνα 9. Αξονική τομογραφία ΕΟ ισχίου μετά από εσωτερική οστεοσύνθεση κατάγματος κοτύλης



Εικόνα 10. Αξονική τομογραφία με ανασύνθεση εικόνας ΕΟ αμφοτέρων των ισχίων

Τέλος, η υπερηχογραφία έχει χρησιμοποιηθεί επίσης στην διάγνωση της ΕΟ. Το υπερηχογράφημα ανιχνεύει νωρίτερα την ΕΟ σε σχέση με την απλή ακτινογραφία [78]. Επιπλέον, έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την πρόιμη διάγνωση της ΕΟ 1 εβδομάδα μετά από ΟΑΙ [79].

Εργαστηριακά ευρήματα

Η αλκαλική φωσφατάση του ορού έχει προταθεί σαν χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τη διάγνωση της ΕΟ [23,75]. Τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης γίνονται παθολογικά περίπου 2 εβδομάδες μετά την κάκωση. Σε μια τυπική περίπτωση ΕΟ, τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης αυξάνονται 3,5 φορές σε σχέση με τα φυσιολογικά την 10^η εβδομάδα από την εκλυτική κάκωση και επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές την 18^η περίπου εβδομάδα [75]. Δυστυχώς, η αλκαλική φωσφατάση του ορού δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα, όσον αφορά την ωριμότητα ή την υποτροπή της ΕΟ. Οι τιμές της μπορεί να είναι φυσιολογικές παρά την παρουσία ενεργού ΕΟ ή μπορεί να παραμένουν υψηλές για χρόνια, βάζοντας το ερώτημα του κατά πόσο έχει επιτευχθεί ωριμότητα [76]. Παρόλα αυτά, η εξέταση συχνά χρησιμοποιείται για την πρόιμη διάγνωση της ΕΟ, εξαιτίας του χαμηλού κόστους και της ευκολίας πραγματοποίησης.

Η απέκκριση της προσταγλανδίνης E2 στα ούρα 24ώρου έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σχετικά πρόσφατα, όχι μόνο για την έγκαιρη διάγνωση της ΕΟ, αλλά και για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας [23]. Μια ξαφνική αύξηση των επιπέδων της προσταγλανδίνης E2, αποτελεί ένδειξη για να προχωρήσει κανείς σε έλεγχο με σπινθηρογράφημα οστών.

1.1.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΟ

Θεραπεία ΕΟ

Η μοναδική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της ΕΟ είναι η χειρουργική εξαίρεση του έκτοπου οστού. Όλες οι υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές (διφωσφονικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [ΜΣΑΦ], ακτινοθεραπεία) σχετίζονται με την πρόληψη της ΕΟ ή την αποτροπή του περαιτέρω σχηματισμού αυτής, όταν η διάγνωση γίνει σε πολύ πρώιμα στάδια ή σε πρόληψη επανεμφάνισης της νόσου, μετά από τη χειρουργική εξαίρεση αυτής. Ο στόχος της χειρουργικής θεραπείας είναι να αυξήσει την κινητικότητα της άρθρωσης ή να αλλάξει τη θέση του μέλους από μια μη λειτουργική θέση σε μια περισσότερο λειτουργική.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της χειρουργικής θεραπείας είναι η ωρίμανση της ΕΟ. Η ωρίμανση της ΕΟ συνεπάγεται μικρότερη μεταβολική δραστηριότητα του έκτοπου οστού και επομένως, μικρότερη ικανότητα σχηματισμού νέου οστού. Με αυτόν τον τρόπο, επιπλοκές όπως η διεγχειρητική αιμορραγία και η υποτροπή της ΕΟ είναι λιγότερο πιθανόν να συμβούν [23,73]. Η κατεξοχήν εξέταση που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της ωρίμανσης της ΕΟ είναι το σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων. Στο σπινθηρογράφημα τριών φάσεων της ώριμης ΕΟ παρατηρείται μειωμένη συγκριτικά με την ενεργό (ανώριμη) ΕΟ ή και φυσιολογική καθήλωση του ραδιοφαρμάκου, τόσο στη φάση της ροής όσο και στην αιματική φάση [23]. Επίσης, ο λόγος της οστικής δραστηριότητας της περιοχής της ΕΟ προς τη φυσιολογική οστική δραστηριότητα είναι μειωμένος ή σταθερός, σε σχέση με την ενεργό φάση. Η αξονική τομογραφία της περιοχής μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό επίσης όπλο στην προεγχειρητική προσέγγιση των ασθενών με ΕΟ. Η αξονική τομογραφία έχει την ικανότητα να αναγνωρίσει έναν χαμηλής πυκνότητας ιστό στα μαλακά μόρια που γειτνιάζουν με την περιοχή της ΕΟ και ο οποίος αποδίδεται σε ανώριμο μη οστεοποιούμενο συνδετικό ιστό, η παραβίαση του οποίου έχει ενοχοποιηθεί για διεγχειρητική αιμορραγία [73]. Άλλες

μέθοδοι που έχουν προταθεί κατά καιρούς για τον έλεγχο της ωρίμανσης της ΕΟ όπως η εκτίμηση των απλών ακτινογραφιών της περιοχής [76] ή η αναμονή για συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα ανάλογα με τον τύπο της ΕΟ [17], δεν φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη αξία.

Ο Shehab και οι συνεργάτες του [23] πρότειναν 4 κριτήρια που θα πρέπει να εκπληρώνονται προκειμένου να βρεθεί ο κατάλληλος ασθενής για χειρουργική επέμβαση: **α.** σημαντικά περιορισμένο εύρος κίνησης ή αγκύλωση της προσβεβλημένης άρθρωσης **β.** Απουσία θερμότητας, οιδήματος και ερυθρότητας τοπικά ή άλλων κλινικών σημείων ενδεικτικών ενεργού ΕΟ **γ.** Φυσιολογικές τιμές αλκαλικής φωσφατάσης ορού **δ.** Φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά σπινθηρογραφικά ευρήματα. Στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ποσοτικό σπινθηρογράφημα, θα πρέπει να υπάρχει μια φάση οξέως μειούμενης έντασης συνοδευόμενη από μια σταθερή φάση για 2-3 μήνες.

Πρόληψη ΕΟ

Τα προληπτικά μέτρα θεραπείας αφορούν ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΕΟ.

Διφωσφονικά Φάρμακα

Τα διφωσφονικά χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν για την πρόληψη της ΕΟ τόσο μετά από ΟΑΙ [80], όσο και μετά από νευρολογική κάκωση [81-84]. Επίσης, διάφορες πειραματικές μελέτες έχουν κατά καιρούς προσπαθήσει να ανιχνεύσουν τον ακριβή τρόπο δράσης των διφωσφονικών φαρμάκων και την αποτελεσματικότητά τους στην ΕΟ [85-87]. Τα κύρια διφωσφονικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν είναι η ετιδρονάτη, η αλεδρονάτη και η αιθανο-1-υδροξύ-1,1-διφωσφάτη (EHDP). Η δράση των φαρμάκων αυτών είναι τριπλή: εμποδίζουν την καθίζηση του φωσφορικού ασβεστίου, μειώνουν τη συσσώρευση των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη και τέλος παρεμποδίζουν τη μετατροπή του φωσφορικού ασβεστίου σε υδροξυαπατίτη [26]. Δυστυχώς, τα αποτελέσματα της συντριπτικής

πλειοψηφίας των δημοσιευμένων μελετών δεν ήταν ενθαρρυντικά και τα φάρμακα αυτά δεν χρησιμοποιούνται πλέον στην πρόληψη της ΕΟ.

Στη μεγαλύτερη μελέτη έως τώρα, όσον αφορά την πρόληψη ΕΟ μετά από ΟΑΙ με διφωσφονικά και με ομάδες ελέγχου [80], στην οποία συμπεριλήφθηκαν 177 ασθενείς με 200 ΟΑΙ, η χρήση διφωσφονικού δεν μείωσε την επίπτωση της ΕΟ. Σήμερα πιστεύεται ότι τα διφωσφονικά φάρμακα, κατά κύριο λόγο, καθυστερούν την επιμετάλλωση του οστεοειδούς και δεν προλαμβάνουν τη δημιουργία έκτοπου οστού [80,86]. Η δράση τους αυτή μάλιστα διαρκεί μόνο για το διάστημα που χορηγούνται και μετά τη διακοπή τους η οστεοποίηση συνεχίζει σε κανονικό ρυθμό [26].

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ αποτελούν, μαζί με την ακτινοθεραπεία, τις 2 βασικές θεραπευτικές επιλογές στην πρόληψη της ΕΟ. Τα ΜΣΑΦ έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην πρόληψη της ΕΟ [14,88-91]. Η δράση των συγκεκριμένων φαρμάκων είναι διπλή: έχουν μια άμεση δράση εμποδίζοντας τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων σε οστεοκύτταρα, και μια έμμεση δράση, μέσω της παρεμπόδισης της μετατραυματικής οστικής ανακατασκευής (bone remodeling), καταστέλλοντας την ρυθμιζόμενη με τη διαμεσολάβηση των προσταγλανδινών (συγκεκριμένα της προσταγλανδίνης E2) ανταπόκριση [23,26]. Τα μεγάλα πλεονεκτήματα των ΜΣΑΦ είναι η εύκολη λήψη και το χαμηλό κόστος. Τα κύρια μειονεκτήματά τους είναι οι παρενέργειες από τη λήψη αυτών των φαρμάκων. Η κύρια παρενέργειές τους είναι η αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος και η πιθανότητα περιεγχειρητικής αιμορραγίας (λόγω χαμηλής παραγωγής θρομβοξάνης A2, από τη μη εκλεκτική αναστολή της κυκλοξυγενάσης 1 και 2) [88,92].

Η ινδομεθακίνη είναι το κύριο ΜΣΑΦ το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της ΕΟ σε διάφορες δόσεις και διάρκεια θεραπείας [14,88,93]. Άλλα ΜΣΑΦ που έχουν

χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς είναι η μπουπροφαίνη, η τενοξικάμη, η μελοξικάμη, η δικλοφαινάκη, η ναπροξένη, η ασπιρίνη, οι κοξίμπες και άλλα. Παρά την υφιστάμενη ετερογένεια όσον αφορά τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας με ινδομεθακίνη, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη δόση είναι τα 75mg την ημέρα, για 14 ημέρες. Μια συστηματική ανασκόπηση της Cochrane το 2004 16 τυχαιοποιημένων μελετών που εκτιμούσαν την αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ στην πρόληψη της ΕΟ μετά από ΟΑΙ, έδειξε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΕΟ με τη χρήση ΜΣΑΦ μειώθηκε κατά 59% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο [88]. Παρόμοια, ο Neal και οι συνεργάτες του σε άλλη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βρήκαν μείωση του κινδύνου για ΕΟ κατά 57% [14]. Και οι δύο πιο πάνω μελέτες έδειξαν ότι η ασπιρίνη δεν έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την ινδομεθακίνη [14,88].

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοξυγενάσης όπως η ρεφεκοξίμπη, στην προσπάθεια να επιτευχθεί εξίσου αποτελεσματική πρόληψη με την ινδομεθακίνη, με ταυτόχρονη μείωση των παρενεργειών που συνοδεύουν τους μη εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοξυγενάσης [94]. Τα αποτελέσματα από τη νέα αυτή προσπάθεια είναι ενθαρρυντικά, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να καταλήξει κανείς σε ασφαλή συμπεράσματα.

Τέλος, θα πρέπει να γίνει αντικείμενο έρευνας με μακράς διάρκειας μελέτες το κατά πόσον η χρήση ινδομεθακίνης ή άλλων ΜΣΑΦ σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην ενσωμάτωση των εμφυτευμάτων της ΟΑΙ και πρόιμη άσηπτη χαλάρωση αυτών [92,95,96].

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί την άλλη κύρια επιλογή για την πρόληψη της ΕΟ. Το 1958 ο Cooley [97] και αργότερα ο Craven [34] περιέγραψαν τα αποτελέσματα της

ακτινοθεραπείας στην οστική ανάπτυξη, μέσω της καθυστέρησης της πάρωσης καταγμάτων οστών αρουραίων, και διαπίστωσαν ότι τα αποτελέσματα ήταν πιο έκδηλα όταν η ακτινοθεραπεία χορηγούνταν κοντά στο χρόνο του κατάγματος. Υπέθεσαν λοιπόν ότι τα πρόδρομα οστεοπαραγωγά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα συγκριτικά με τα πιο ώριμα κύτταρα μεταγενέστερων σταδίων. Το 1981 ο Coventry εισήγαγε την οντότητα της ακτινοθεραπείας στην πρόληψη της ΕΟ [98]. Στη μελέτη του συμπεριλήφθηκαν 42 υψηλού κινδύνου ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μιας εφάπαξ δόσης των 20Gy και 19% αυτών εμφάνισαν ΕΟ [98]. Έκτοτε η ακτινοθεραπεία αποτελεί βασική θεραπευτική επιλογή για πρόληψη ΕΟ.

Η δράση της ακτινοθεραπείας έγκειται στην παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού των πολυδύναμων μεσεγχευματικών κυττάρων τα οποία είναι δυνατόν να διαφοροποιηθούν σε οστεοβλαστικά εμβρυονικά κύτταρα [34,99]. Στη βιβλιογραφία μπορεί να παρατηρήσει κανείς πληθώρα μελετών με τη χρήση ακτινοθεραπείας για πρόληψη ΕΟ, σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα, όσον αφορά τη δόση ακτινοβολήσης, τις συνεδρίες και το χρόνο χορήγησής της [100-106]. Αρκετές μελέτες επικεντρώθηκαν στο ερώτημα του χρόνου χορήγησης της ακτινοθεραπείας (προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά) [107,108]. Μία πολύ μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που συμπεριλάμβανε 5.989 ισχία βρήκε ίδια αποτελέσματα συγκρίνοντας την προεγχειρητική και τη μετεγχειρητική χορήγηση ακτινοθεραπείας [106]. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 8 ωρών πριν την επέμβαση ή σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 72 ωρών μετά την επέμβαση είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΕΟ ακτινολογικά. Επίσης, πολλοί συγγραφείς έχουν δημοσιεύσει μελέτες σχετικές με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης χαμηλών δόσεων ακτινοθεραπείας συγκριτικά με υψηλές δόσεις καθώς και της εφάπαξ χορήγησης της δόσης συγκριτικά με την κλασματοποιημένη δόση [105,109,110]. Από τη

δημοσιευμένη βιβλιογραφία φαίνεται ότι το καταλληλότερο σχήμα είναι αυτό της εφάπαξ χορήγησης μιας δόσης ακτινοβολήσης των 7.0 Gy ή 8.0 Gy.

Το μειονέκτημα της ακτινοθεραπείας είναι οι πιθανές παρενέργειες που σχετίζονται με αυτή, με προεξάρχουσα αυτή της καρκινογένεσης [92], παρότι δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα που να αποδεικνύουν τη συσχέτιση της προληπτικής χορήγησης ακτινοθεραπείας για ΕΟ με την καρκινογένεση. Επιπλέον, είναι άγνωστος ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην παρεμπόδιση της ενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων μετά από ΟΑΙ.

Στη βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα τυχαιοποιημένων μελετών που συγκρίνουν τις 2 βασικές θεραπευτικές επιλογές (ΜΣΑΦ, ακτινοθεραπεία) για πρόληψη της ΕΟ μετά από ΟΑΙ με αντικρουόμενα αποτελέσματα [92,111-113]. Σε μία μετά-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που σύγκριναν ακτινοθεραπεία με ΜΣΑΦ βρέθηκε ότι η ακτινοθεραπεία είναι στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική και μάλιστα η αποτελεσματικότητά αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη [93]. Η αποτελεσματικότητά της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας αυξάνεται με δόσεις που υπερβαίνουν τα 6 Gy, αν και δόσεις που υπερβαίνουν τα 8 Gy φαίνεται να μην είναι απαραίτητες, λόγω της χαμηλής επίπτωσης της ΕΟ.

Άλλα προληπτικά μέτρα

Άλλες θεραπευτικές επιλογές που είναι υπό διερεύνηση για την πρόληψη της ΕΟ είναι οι ανταγωνιστές των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών [92,114], τα παλλόμενα ηλεκτρομαγνητικά πεδία [92,115] και οι ελεύθερες οξειδωτικές ρίζες [92].

1.2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Όπως αναφέρθηκε στα επιμέρους κεφάλαια, ο μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ και της ακτινοθεραπείας είναι διαφορετικός. Τα ΜΣΑΦ αφενός εμποδίζουν τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων σε οστεοκύτταρα, αφετέρου παρεμποδίζουν την μετατραυματική οστική ανακατασκευή καταστέλλοντας την προσταγλανδίνη E₂, που έχει προταθεί σαν διαμεσολαβητής στη διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, η δράση της ακτινοθεραπείας έγκειται στην παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού των πολυδύναμων μεσεγχυματικών κυττάρων, τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οστεοβλαστικά εμβρυονικά κύτταρα.

Με βάση το διαφορετικό μηχανισμό δράσης των 2 κύριων θεραπευτικών επιλογών για την πρόληψη της ΕΟ, θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι ο συνδυασμός των 2 επιλογών μπορεί να έχει αυξημένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της ΕΟ. Στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν δεδομένα για συνδυασμένη θεραπεία αποτελούμενη από ΜΣΑΦ και ακτινοθεραπεία. Η πιο συχνή κλινική οντότητα όπου παρατηρείται εμφάνιση ΕΟ είναι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε ΟΑΙ. Τέτοιοι ασθενείς είναι οι ασθενείς με υπερτροφικού τύπου αρθρίτιδα του ισχίου, ασθενείς με ιστορικό ΕΟ στο παρελθόν και οι ασθενείς με εργώδεις, πολύπλοκες ή παρατεταμένες χρονικά επεμβάσεις.

Το πρωτόκολλο της συνδυασμένης χορήγησης ακτινοθεραπείας και ΜΣΑΦ-ινδομεθακίνης ειδικότερα- είναι ένα πρωτόκολλο που εφαρμόζεται στην Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων σε συνεργασία με το Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα του ίδιου Νοσοκομείου από το 1992. Κατά το χρονικό διάστημα από 01.01.1992 έως 31.12.1998 εφαρμόζονταν 2 διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα: αυτό της χορήγησης κλασματοποιημένης δόσης μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με χορήγηση ινδομεθακίνης και αυτό της χορήγησης μίας εφάπαξ δόσης μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με τη σύγχρονη χορήγηση ινδομεθακίνης. Κατά το χρονικό διάστημα από

01.01.1999 έως 31/09/2004 εφαρμόστηκε μόνο ένα συνδυασμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο: αυτό της συνδυασμένης χορήγησης μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με μία εφάπαξ δόση ακτινοβολήσης και ινδομεθακίνης.

Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα, η παρούσα διδακτορική διατριβή χωρίστηκε σε 3 μέρη: ένα αναδρομικό μέρος που καλύπτει τη χρονική περίοδο 1992-1998, ένα δεύτερο που καλύπτει τη χρονική περίοδο 1999-2004 και ένα προοπτικό μέρος που ξεκίνησε την 01.10.2004, με τη συμμετοχή και ομάδων ελέγχου.

Οι στόχοι της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν οι εξής:

1. Η αναδρομική σύγκριση της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης χορήγησης ινδομεθακίνης και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με κλασματοποιημένη δόση αφενός, και της χορήγησης ινδομεθακίνης και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε μία εφάπαξ δόση αφετέρου για την πρόληψη της ΕΟ μετά από ΟΑΙ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου κατά την περίοδο 1992-1998.
2. Η αναδρομική ανίχνευση της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης θεραπείας ινδομεθακίνης και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε εφάπαξ χαμηλή δόση για την πρόληψη της ΕΟ μετά από ΟΑΙ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου κατά την περίοδο 1999-2004.
3. Η προοπτική ανίχνευση της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης χορήγησης ινδομεθακίνης και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με μία εφάπαξ δόση ακτινοβολήσης για την πρόληψη της ΕΟ μετά από ΟΑΙ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και η σύγκριση της αποτελεσματικότητάς της με ομάδες ελέγχου.
4. Η ανεύρεση πιθανών νέων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΕΟ μετά από ΟΑΙ στους πληθυσμούς που συμπεριλήφθηκαν στη διδακτορική διατριβή.

5. Η αποτελεσματικότητα των διαφορετικών πρωτοκόλλων πρόληψης της ΕΟ μετά από ΟΑΙ στην υποομάδα των ασθενών με συγγενές εξάρθημα του ισχίου (ΣΕΙ).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Α΄ ΤΜΗΜΑ

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΕΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΑΙ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΟΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ 1^η ΠΕΡΙΟΔΟ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

2.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ (I)

2.1.1 Χαρακτηριστικά της μελέτης

Στο πρώτο αναδρομικό τμήμα της διδακτορικής διατριβής συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη ΕΟ μετά από ΟΑΙ στην περίοδο από 01.01.1992 έως 31.12.1998. Κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, χορηγήθηκε για πρώτη φορά στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων η συνδυασμένη θεραπεία πρόληψης της ΕΟ, η οποία αποτελούνταν από μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία και χορήγηση μη ΜΣΑΦ. Η συνδυασμένη αυτή θεραπεία πρόληψης χορηγούνταν με τη μορφή 2 διαφορετικών ακτινοθεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Στη μελέτη συμπεριληφθήκαν 71 ασθενείς με αρθρίτιδα του ισχίου, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρωταρχική ΟΑΙ από την ίδια ομάδα χειρουργών στην Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Το κριτήριο για τη χορήγηση θεραπείας πρόληψης και επομένως εισαγωγής στη μελέτη, ήταν ο υψηλός κίνδυνος για ανάπτυξη ΕΟ. Ασθενείς υψηλού κινδύνου θεωρήθηκαν όσοι είχαν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα 3 κριτήρια: υπερτροφικού τύπου αρθρίτιδα, ιστορικό προηγηθείσας ανάπτυξης ΕΟ ανεξάρτητα από το αν αυτή εξαιρέθηκε χειρουργικά ή όχι και ιδιαίτερα παρατεταμένος χειρουργικός χρόνος ΟΑΙ (>2 ώρες) ή τεχνικά δύσκολες και πολύπλοκες επεμβάσεις. Από

τους 71 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, οι 38 είχαν οστεοαρθρίτιδα του ισχίου και οι 33 είχαν δευτεροπαθή αρθρίτιδα λόγω συγγενούς εξάρθρωματος του ισχίου (ΣΕΙ). Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 63.3 έτη (σταθερή διακύμανση:10.9 έτη). Είκοσι-δύο ασθενείς ήταν άνδρες και 49 γυναίκες. Τριάντα-επτά ΟΑΙ ήταν στο δεξιό ισχίο και 34 στο αριστερό. Σε 41 ασθενείς (58%) η πρόθεση ήταν χωρίς τσιμέντο και σε 30 η πρόθεση ήταν υβριδική με κοτυλιαίο πρόθεμα χωρίς τσιμέντο και μηριαίο πρόθεμα με τσιμέντο. Δώδεκα ασθενείς είχαν ιστορικό προηγούμενων ΟΑΙ στο άλλο ισχίο χωρίς να λάβουν κάποια αγωγή για πρόληψη ΕΟ.

Η ίδια οπισθοπλάγια χειρουργική προσπέλαση και η ίδια περιεγχειρητική αγωγή εφαρμόστηκε σε όλους τους ασθενείς. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε: α) ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους με βάση το δείκτη μάζας σώματος για 5 εβδομάδες μετεγχειρητικά, ξεκινώντας από την ημέρα της επέμβασης β) κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενιάς για 2 ημέρες μετεγχειρητικά με ημερήσια δόση 2250mg διαιρεμένη σε 3 ισόποσες δόσεις γ) 300mg ρανιτιδίνης διαιρεμένη σε 2 ισόποσες δόσεις, για διάστημα 15 ημερών μετεγχειρητικά, κατά το οποίο χορηγούνταν ΜΣΑΦ. Ο έλεγχος του πόνου γινόταν με παρακεταμόλη και/ή πεθιδίνη.

Το πρωτόκολλο της πρόληψης περιλάμβανε τη χορήγηση 75 mg ινδομεθακίνης μετεγχειρητικά για 15 ημέρες σε συνδυασμό με τη χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Μετεγχειρητικά όλοι οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στο τμήμα Ακτινοθεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, όπου υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία μέσα στις 3 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Ανάλογα με τον σωματότυπο του κάθε ασθενούς, ένα πεδίο ακτινοβολήσης 12-14 cm x 12-14 cm επιλέχθηκε να συμπεριλάβει τα περιαρθρικά μαλακά μέρη. Σε 36 ασθενείς η ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε σε 1 εφάπαξ δόση ακτινοβολήσης των 7.0Gy, ενώ σε 35 ασθενείς χορηγήθηκε συνολική δόση 10.0 Gy κλασματοποιημένη σε πέντε συνεδρίες ακτινοβολήσης των 2.0 Gy ημερησίως. Η

ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε είτε με γραμμικό επιταχυντή (6MV) (60 ασθενείς), είτε με μονάδα Κοβαλτίου-60 (11 ασθενείς) με 2 παράλληλα και αντίθετα πεδία, πρόσθιο-οπίσθιο και οπίσθιο-πρόσθιο.

2.1.2 Ακτινολογική και κλινική εκτίμηση των ασθενών για ΕΟ

Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων ΕΟ μετά από ΟΑΙ αναδεικνύεται μέσα στους πρώτους 6 μετεγχειρητικούς μήνες [23]. Βασιζόμενοι σε αυτό το γεγονός έγινε ανασκόπηση των ακτινογραφιών των ασθενών οι οποίες είχαν γίνει στον ένα χρόνο μετεγχειρητικά. Δύο διαφορετικοί ανεξάρτητοι ορθοπαιδικοί χειρουργοί ανασκόπησαν τις ακτινογραφίες των ασθενών και σύγκριναν τις ακτινογραφίες που πραγματοποιήθηκαν ένα χρόνο μετά την χειρουργική επέμβαση σε σχέση με τις προεγχειρητικές ακτινογραφίες καθώς επίσης και με τις άμεσα μετεγχειρητικές. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν για την ανάπτυξη ΕΟ με βάση το σύστημα ταξινόμησης κατά Brooker [9].

Παράλληλα, έγινε ανασκόπηση της κλινικής εκτίμησης των ασθενών στον ένα χρόνο μετεγχειρητικά, με βάση το σύστημα βαθμολόγησης Merle d'Aubigne [116] όπως αυτό ήταν καταγεγραμμένο στα αρχεία της Ορθοπαιδικής Κλινικής. Το σύστημα βαθμολόγησης Merle d'Aubigne εκτιμά την κινητοποίηση, τον πόνο και την ικανότητα βάδισης, βαθμολογώντας το καθένα από αυτά με μία κλίμακα από 1 έως 6. Δεκαοκτώ βαθμοί υποδηλώνουν εξαιρετικό κλινικό αποτέλεσμα, 15 έως 17 βαθμοί καλό αποτέλεσμα, 12 έως 14 βαθμοί μέτριο αποτέλεσμα και λιγότεροι του 12 βαθμοί πτωχό αποτέλεσμα.

2.1.3 Στατιστική Ανάλυση

Η ημέρα της επέμβασης θεωρήθηκε ως η ημέρα έναρξης της παρακολούθησης των ασθενών (follow up). Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν α) σε ολόκληρη την ομάδα των ασθενών, β) με βάση το διαφορετικό πρωτόκολλο πρόληψης γ) με βάση τον διαφορετικό

τύπο αρθρίτιδας και δ) μεταξύ ακτινοβοληθέντων και μη ακτινοβοληθέντων ισχίων στην υποομάδα των αμφοτερόπλευρων ΟΑΙ. Οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες εκτιμήθηκαν με τη δοκιμασία Fisher exact ή με τη δοκιμασία Mann-Witney. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια του λογισμικού πακέτου SPSS (version 14.0;SPSS, Inc., Chicago, IL). Τιμές πιθανοφάνειας (p-values) μικρότερες του 0.05, θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Όλες οι τιμές p (p-values) ήταν αμφίπλευρες (two-tailed).

2.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (I)

2.2.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών

Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είχαν διαθέσιμη κλινική και ακτινολογική πληροφορία παρακολούθησης στον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά. Τριάντα-έξι ασθενείς έλαβαν 75 mg ινδομεθακίνης για 14 μετεγχειρητικές ημέρες συνδυασμένη με μία εφάπαξ δόση ακτινοβολήσης 7.0 Gy μέσα στις 3 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Οι υπόλοιποι 35 ασθενείς έλαβαν ινδομεθακίνη στην ίδια δόση και για το ίδιο χρονικό διάστημα, συνδυασμένη με χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας κλασματοποιημένης σε 5 ημερήσιες δόσεις. Η ημερήσια δόση ήταν 2.0 Gy και συνολική δόση ήταν 10.0 Gy. Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη φαίνονται στον Πίνακα 1 (Πίνακας 1). Όλοι οι ασθενείς ανέχθηκαν την ακτινοθεραπεία χωρίς διακοπή στη θεραπεία τους λόγω παρενεργειών. Η ακτινοθεραπεία δεν παρέτεινε την νοσηλεία σε κανένα ασθενή.

2.2.2 Ακτινολογική εκτίμηση της ΕΟ στον 1 χρόνο μετεγχειρητικά

Στον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικής παρακολούθησης, 5 συνολικά ασθενείς είχαν ακτινολογική απόδειξη ανάπτυξης ΕΟ (Πίνακας 2). Η συνολική επίπτωση της ΕΟ, ανεξαρτήτως βαθμού κατά Brooker, ήταν 7.04% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 2.33%-15.67%). Όλοι οι ασθενείς με ακτινολογική απόδειξη ΕΟ ήταν βαθμού I ή II κατά Brooker. Κανένας ασθενής με σοβαρού βαθμού ΕΟ (Brooker III-IV) δεν παρατηρήθηκε. Τρεις ασθενείς ανέπτυξαν ΕΟ στο πρωτόκολλο των 7.0 Gy (8.33%, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1.76%-22.47%) και 2 ασθενείς στην ομάδα των 10.0 Gy (5.71%, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 0.70%-19.16%). Η διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=1.0$). Δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς στη ανάπτυξη ΕΟ μεταξύ ανδρών και γυναικών ($p=0.66$), ΟΑΙ σε δεξιό και αριστερό ισχίο

($p=1.0$), ανάλογα με τον τύπο της πρόθεσης ($p=0.46$) και ανάλογα με τον τύπο της αρθρίτιδας ($p=0.17$) παρότι παρατηρήθηκε μία τάση αυξημένης επίπτωσης ΕΟ σε ασθενείς με δευτεροπαθή αρθρίτιδα λόγω ΣΕΙ (**Πίνακας 2**).

Ανάμεσα στους 12 ασθενείς που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε ΟΑΙ και στο αντίθετο ισχίο χωρίς να λάβουν κάποια αγωγή προφύλαξης, η επίπτωση της ΕΟ οποιουδήποτε βαθμού Brooker ήταν 16.67% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 2.09%-48.41%) στο ακτινοβοληθέν ισχίο και 66.67% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 34.89%-90.08%) στο μη ακτινοβοληθέν ισχίο (**Πίνακας 2**). Η διαφορά ήταν ισχυρά στατιστικά σημαντική ($p=0.03$). Επιπλέον, στην ομάδα των μη ακτινοβοληθέντων ισχίων παρατηρήθηκαν 3 περιπτώσεις κλινικά σημαντικής ΕΟ βαθμού Brooker III ή IV (25%, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 5.49%-57.19%), ενώ τέτοια απόδειξη δεν παρατηρήθηκε στα ακτινοβοληθέντα ισχία.

2.2.3 Κλινική εκτίμηση ασθενών στον 1 χρόνο

Όλοι οι ασθενείς είχαν βελτιωμένη κινητικότητα και λειτουργικότητα της άρθρωσης του ισχίου τον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο. Ένας ασθενής είχε εμμένον άλγος προοδευτικά αυξανόμενης έντασης στον 1 χρόνο λόγω φλεγμονής της πρόθεσης. Ο ασθενής χρησιμοποιούσε βακτηρίες μασχάλης αρχικά και τελικά χρειάστηκε αναθεώρηση της αρthroπλαστικής σε 2 στάδια. Δεν παρατηρήθηκαν καθυστερημένες επιπλοκές σχετιζόμενες με τη χορήγηση ινδομεθακίνης ή ακτινοθεραπείας. Το κλινικό score στον 1 χρόνο ήταν σχεδόν άριστο για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών. Ο μέσος όρος (+/- σταθερή απόκλιση) του Merle d'Aubigne score ήταν 17.77 (+/- 0.48). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο Merle d'Abigne score ανάμεσα στην ομάδα των 7.0 Gy και την ομάδα των 10.0 Gy.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των 71 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στο πρώτο τμήμα της μελέτης

	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΚΘ 7 Gy	ΑΚΘ 10Gy	p
<i>Ασθενείς (N)</i>	71	36	35	-
<i>Μέση ηλικία σε έτη</i>	63.3	64.1	62.4	0.46
<i>(ΣΑ)</i>	(10.92)	(10.87)	(11.06)	
<i>Άνδρες/Γυναίκες</i>	22/49	11/25	11/24	1.00
<i>Πλευρά ΟΑΙ</i>				
<i>Δεξιά</i>	37	18	19	0.81
<i>Αριστερά</i>	34	18	16	0.81
<i>Τύπος πρόθεσης</i>				
<i>Υβριδική</i>	30	15	15	1.00
<i>Χωρίς τσιμέντο</i>	41	21	20	
<i>Μέσος χρόνος ΑΚΘ</i>	1.59 (0.8)	1.42 (0.73)	1.77 (0.84)	0.05
<i>(ημέρες από επέμβαση)</i>				
<i>Τύπος ΑΚΘ (%)</i>				
<i>Γραμμικός Επιταχυντής</i>	40 (56.34%)	34 (94.44%)	6 (17.14%)	<0.001
<i>Κοβάλτιο-60</i>	31(33.66%)	2 (5.56%)	29 (82.86%)	<0.001
<i>Επίπτωση ΕΟ (%)</i>				
<i>Brooker I-II</i>	5 (7.04%)	3 (8.33%)	2 (5.71%)	1.00
<i>Brooker III-IV</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία, ΣΑ: σταθερή απόκλιση, ΕΟ: έκτοπη οστεοποίηση

Πίνακας 2. Ακτινολογική εκτίμηση της ΕΟ στο πρώτο τμήμα της μελέτης

	N	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΟ	Brooker I	Brooker II	Brooker III-IV
<i>7 Gy</i>	36	3	2	1	0
<i>10 Gy</i>	35	2	2	0	0
<i>Ανδρες</i>	22	1	1	0	0
<i>Γυναίκες</i>	49	4	3	1	0
<i>Δεξιά ΟΑΙ</i>	37	3	3	0	0
<i>Αριστερή ΟΑΙ</i>	34	2	1	1	0
<i>Οστεοαρθρίτιδα</i>	38	1	1	0	0
<i>ΣΕΙ</i>	33	4	3	1	0
<i>Αμφοτερόπλευρη ΟΑΙ</i>					
<i>Ακτινοβοληθέν ισχίο</i>	12	2	2	0	0
<i>Μη ακτινοβοληθέν ισχίο</i>	12	8	1	4	3

ΕΟ: έκτοπη οστεοποίηση, ΟΑΙ: ολική αρθροπλαστική ισχίου, ΣΕΙ: συγγενές εξάρθρημα
ισχίου

2.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ (I)

Στο πρώτο αυτό τμήμα της διδακτορικής διατριβής έγινε αναδρομική σύγκριση των 2 διαφορετικών πρωτοκόλλων συνδυασμένης ακτινοθεραπείας και ινδομεθακίνης που εφαρμόστηκαν κατά την χρονική περίοδο από 1.1.1992 έως 31.12.1998 στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, για την πρόληψη της ΕΟ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά από ΟΑΙ. Και τα 2 εφαρμοσθέντα πρωτόκολλα πρόληψης με τη χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας -είτε με μία εφάπαξ δόση ακτινοβολήσης 7.0 Gy ή με κλασματοποιημένη συνολική δόση 10 Gy χορηγούμενη σε 5 ισόποσες δόσεις- συνδυασμένα με ινδομεθακίνη, αποδείχθηκαν το ίδιο αποτελεσματικά στην πρόληψη της ΕΟ. Η συνολική επίπτωση της ΕΟ ήταν 7% και ήταν σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την επίπτωση που έχει αναφερθεί σε άλλα προφυλακτικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούσαν είτε ινδομεθακίνη μόνο είτε μόνο ακτινοθεραπεία. Κανένα περιστατικό κλινικά σημαντικής έκτοπης οστεοποίησης (βαθμός Brooker III-IV) δεν παρατηρήθηκε. Στις περιπτώσεις των αμφοτερόπλευρων αρθροπλαστικών, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά λιγότερα περιστατικά ΕΟ στα ακτινοβοληθέντα ισχία σε σχέση με τα μη ακτινοβοληθέντα. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις διαφορετικής επίπτωσης ΕΟ ανάλογα με το φύλο, την πλευρά της ΟΑΙ και τον τύπο της πρόθεσης.

Για την πρόληψη της ΕΟ μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ισχίου, έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν διαφορετικοί τύποι ΜΣΑΦ [88,90,117-119]. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας στην πρόληψη της ΕΟ έχει ευρέως εκτιμηθεί [98,120]. Αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί αναφορικά με την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά και τη χορήγηση εφάπαξ ή κλασματοποιημένης δόσης ακτινοβολήσης [101,105,107,109,121].

Αρκετές μελέτες επικεντρώθηκαν στο ερώτημα του χρόνου χορήγησης της ακτινοθεραπείας (προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά) [107,108]. Η εφαρμογή μετεγχειρητικής

ακτινοθεραπείας φαίνεται ότι επιφέρει πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα, όσον αφορά την πρόληψη ΕΟ μετά από ΟΑΙ [101,109]. Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση χαμηλής δόσης προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας έχει εφαρμοσθεί σε 62 τυχαιοποιημένα ισχία με ασφαλή και αποτελεσματική πρόληψη ΕΟ [122]. Σε μία προοπτική μελέτη, στην οποία η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε το βράδυ πριν την επέμβαση σε 1 δόση ακτινοβολήσης των 7.0 Gy σε 462 ισχία, παρατηρήθηκε ότι η επίπτωση εμφάνισης ΕΟ ήταν 18% [104]. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε 122 ασθενείς που έγινε σύγκριση προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας που χορηγήθηκε 4 ώρες πριν την επέμβαση με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, βρέθηκαν παρόμοια αποτελέσματα [107]. Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που συμπεριλάμβανε 5.989 ισχία, βρέθηκαν επίσης ίδια αποτελέσματα ανάμεσα στα δύο διαφορετικά πρωτόκολλα [106]. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία σε διάστημα μεγαλύτερο των 8 ωρών πριν την επέμβαση ή σε διάστημα μεγαλύτερο των 72 ωρών μετά την επέμβαση, είχαν μεγαλύτερο ακτινολογικό κίνδυνο εμφάνισης ΕΟ.

Η αποτελεσματικότητα των διαφορετικών δόσεων ακτινοθεραπείας σε συνδυασμένο πρωτόκολλο θεραπείας για την πρόληψη ΕΟ μετά από ΟΑΙ δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα. Ωστόσο, πολλοί συγγραφείς έχουν δημοσιεύσει σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης εφάπαξ δόσης ακτινοβολήσης σε σχέση με την κλασματοποιημένη δόση [105,109,110,123,124]. Δυστυχώς, οι περισσότερες από τις τυχαιοποιημένες μελέτες μειονεκτούν όσον αφορά το μέγεθος του δείγματος. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε 74 ασθενείς που έλαβαν είτε μία εφάπαξ δόση ακτινοβολήσης των 8.0 Gy είτε 10 Gy κλασματοποιημένη σε 5 ημερήσιες δόσεις, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην ανάπτυξη ΕΟ [105]. Ο Padgett και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη συγκρίνοντας τη χορήγηση δόσης 5 Gy σε 2 κλάσματα με τη χορήγηση δόσης 10 Gy σε 5 κλάσματα [110]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους δεν

βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων [110]. Παρόμοια αποτελέσματα χωρίς καμία διαφορά ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών που χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση ακτινοβολήσης των 8Gy και στην ομάδα ασθενών που χορηγήθηκε συνολική δόση 10 Gy κλασματοποιημένη σε 5 συνεδρίες, αναφέρθηκαν και από τον Pellegrini [124]. Σε μία μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που σύγκριναν την ακτινοθεραπεία με τη χορήγηση μόνο ΜΣΑΦ, βρέθηκε ότι η ακτινοθεραπεία είναι στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική και μάλιστα η αποτελεσματικότητα αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη [93]. Η αποτελεσματικότητα της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας αυξάνεται με δόσεις που υπερβαίνουν τα 6 Gy, αν και δόσεις που υπερβαίνουν τα 8 Gy φαίνεται να μην είναι απαραίτητες, λόγω της χαμηλής επίπτωσης της ΕΟ.

Παρά την ύπαρξη μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ με εκείνη της ακτινοθεραπείας [125], το συνδυασμένο πρωτόκολλο θεραπείας δεν έχει αναφερθεί ξανά στη βιβλιογραφία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Β΄ ΤΜΗΜΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΑΙ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΑΠΟ ΤΟ 1999 ΕΩΣ ΤΟ 2004

3.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ (II)

3.1.1 Χαρακτηριστικά της μελέτης

Στο δεύτερο αναδρομικό επίσης τμήμα της διδακτορικής διατριβής συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη της ΕΟ μετά από ΟΑΙ στην περίοδο από 01.01.1999 έως 31.09.2004. Εξήντα ασθενείς με αρθρίτιδα ισχίου που υποβλήθηκαν σε ΟΑΙ συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς ήταν υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ΕΟ. Ασθενείς υψηλού κινδύνου θεωρήθηκαν όσοι είχαν τουλάχιστον 1 από τα ακόλουθα 3 κριτήρια: υπερτροφικού τύπου αρθρίτιδα (**Εικόνα 11, Εικόνα 12**), ιστορικό προηγηθείσας ανάπτυξης ΕΟ ανεξάρτητα από το αν αυτή εξαιρέθηκε χειρουργικά ή όχι και ιδιαίτερα παρατεταμένος χειρουργικός χρόνος ΟΑΙ (>2 ώρες) ή επεμβάσεις τεχνικά δύσκολες και πολύπλοκες. Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν στην Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από την ίδια ομάδα ορθοπαιδικών χειρουργών και ήταν πρωταρχικές ΟΑΙ για οστεοαρθρίτιδα ισχίου ή δευτεροπαθή αρθρίτιδα λόγω ΣΕΙ. Η ίδια οπίσθιο-πλάγια προσπέλαση χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς, ενώ χρησιμοποιήθηκαν 3 διαφορετικοί τύποι προθεμάτων: α) χωρίς τσιμέντο, β) υβριδικός τύπος με κοτυλιαίο πρόθεμα χωρίς τσιμέντο και μηριαίο πρόθεμα με τσιμέντο, και γ) τύπος με τσιμέντο και στα 2 προθέματα. Σε όλους τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκε μία παροχέτευση, η οποία αφαιρούνταν την 2^η μετεγχειρητική ημέρα. Ο μετεγχειρητικός πόνος αντιμετωπίστηκε συμπτωματικά με τη χορήγηση παρακεταμόλης και πεθιδίνης. Σε όλους τους ασθενείς

χορηγήθηκε α) ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, με βάση το δείκτη μάζας σώματος, για 5 εβδομάδες μετεγχειρητικά ξεκινώντας από την ημέρα της επέμβασης β) κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενιάς για 2 ημέρες μετεγχειρητικά με ημερήσια δόση 2250mg διαιρεμένη σε 3 ισόποσες δόσεις.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν για τις 15 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες 75 mg ινδομεθακίνης για την πρόληψη της ΕΟ, ξεκινώντας από την ημέρα της επέμβασης. 300mg ρανιτιδίνης διαιρεμένη σε 2 ισόποσες δόσεις συγχωρηγούνταν για το διάστημα των 15 ημερών. Επιπλέον όλοι οι ασθενείς έλαβαν μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, η οποία εφαρμόστηκε στο τμήμα Ακτινοθεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε μέσα στις τρεις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Ανάλογα με τον σωματότυπο του κάθε ασθενούς, ένα πεδίο 12-14 cm x 12-14 cm επιλέχθηκε ώστε να περιλαμβάνει τα περιαρθρικά μαλακά μόρια. Η ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε είτε με γραμμικό επιταχυντή (6MV) (60 ασθενείς), είτε με πηγή Κοβαλτίου-60 (11 ασθενείς) με 2 παράλληλα και αντίθετα πεδία (πρόσθιο-οπίσθιο και οπίσθιο-πρόσθιο). Χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση ακτινοβολίας των 7.0 Gy.

3.1.2 Ακτινολογική και κλινική εκτίμηση των ασθενών για ΕΟ

Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων ΕΟ μετά από ΟΑΙ αναδεικνύεται μέσα στους πρώτους 6 μετεγχειρητικούς μήνες [23]. Βασιζόμενοι σε αυτό το γεγονός, έγινε ανασκόπηση των ακτινογραφιών των ασθενών οι οποίες είχαν γίνει στον ένα χρόνο μετεγχειρητικά. Δύο διαφορετικοί ανεξάρτητοι ορθοπαιδικοί χειρουργοί ανασκόπησαν τις ακτινογραφίες των ασθενών και σύγκριναν τις ακτινογραφίες που πραγματοποιήθηκαν ένα χρόνο μετά την χειρουργική επέμβαση, σε σχέση με τις προεγχειρητικές και τις άμεσα μετεγχειρητικές ακτινογραφίες. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν για την ανάπτυξη ΕΟ με βάση το σύστημα ταξινόμησης κατά Brooker [9].

Παράλληλα, έγινε ανασκόπηση της κλινικής εκτίμησης των ασθενών στον ένα χρόνο μετεγχειρητικά, με βάση το σύστημα βαθμολόγησης Merle d'Aubigne [116], όπως αυτό ήταν καταγεγραμμένο στα αρχεία της Ορθοπαιδικής Κλινικής. Το σύστημα βαθμολόγησης Merle d'Aubigne εκτιμά την κινητοποίηση, τον πόνο και την ικανότητα βάδισης, βαθμολογώντας το καθένα από αυτά με μία κλίμακα από 1 έως 6. Δεκαοκτώ βαθμοί υποδηλώνουν εξαιρετικό κλινικό αποτέλεσμα, 15 έως 17 βαθμοί καλό αποτέλεσμα, 12 έως 14 βαθμοί μέτριο αποτέλεσμα και βαθμοί λιγότεροι από 12 πτωχό αποτέλεσμα.

3.1.3 Στατιστική Ανάλυση

Η ημέρα της επέμβασης θεωρήθηκε η ημέρα έναρξης της παρακολούθησης των ασθενών (follow up). Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν α) σε ολόκληρη την ομάδα των ασθενών, β) με βάση τον διαφορετικό τύπο αρθρίτιδας γ) με βάση τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ασθενών (φύλο, πλευρά ΟΑΙ, τύπος πρόθεσης). Οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες εκτιμήθηκαν με τη δοκιμασία Fisher exact ή με τη δοκιμασία Mann-Witney. Η δοκιμασία t για ανεξάρτητα δείγματα χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθούν τυχόν διαφορές στις μέσες τιμές του Merle d'Aubigne score. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια του λογισμικού πακέτου SPSS (version 14.0; SPSS, Inc., Chicago, IL). Τιμές πιθανοφάνειας (p-values) μικρότερες του 0.05, θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Όλες οι τιμές p (p-values) ήταν αμφίπλευρες (two-tailed).



Εικόνα 11. Πρόσθιο-οπίσθια ακτινογραφία αριστερού ισχίου σε άνδρα ηλικίας 64 ετών με υπερτροφική οστεοαρθρίτιδα ισχίου.



Εικόνα 12. Πρόσθιο-οπίσθια ακτινογραφία δεξιού ισχίου σε γυναίκα ηλικίας 66 ετών με υπερτροφική δευτεροπαθή αρθρίτιδα, λόγω συγγενούς εξαρθρήματος ισχίου

3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (II)

3.2.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών

Από τους 60 συνολικά ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, 6 ασθενείς αποκλείστηκαν από αυτή, λόγω παραβίασης του πρωτοκόλλου (υψηλότερες δόσεις ακτινοθεραπείας ή παράταση της λήψης ινδομεθακίνης). Οι υπόλοιποι 54 ασθενείς εκτιμήθηκαν ακτινολογικά και κλινικά για ύπαρξη ΕΟ. Από τους 54 ασθενείς, οι 30 είχαν οστεοαρθρίτιδα ισχίου και οι 24 δευτεροπαθή αρθρίτιδα λόγω ΣΕΙ. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 66 έτη (σταθερή απόκλιση 8.13, διακύμανση 43-86 έτη) και ο λόγος ανδρών/γυναικών 0.35 (14 άνδρες και 40 γυναίκες). Όλες οι επεμβάσεις ήταν πρωταρχικές ΟΑΙ. 26 ήταν στο δεξιό ισχίο και 28 στο αριστερό. Σε 4 ασθενείς (7%) χρησιμοποιήθηκε πρόθεση με τσιμέντο και στα 2 προθέματα, σε 29 ασθενείς (54%) υβριδική πρόθεση και σε 21 ασθενείς (39%) πρόθεση χωρίς τσιμέντο. Μέσα στις 3 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες (μέση τιμή= 1.4 ημέρες) σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία. Σε 51 ασθενείς χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία με γραμμικό επιταχυντή (6MV) και σε 3 με μονάδα κοβαλτίου-60. Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 3 (**Πίνακας 3**).

Όλοι οι ασθενείς είχαν διαθέσιμο ακτινολογικό έλεγχο στον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά, ενώ οι περισσότεροι από αυτούς είχαν και μεταγενέστερο ακτινολογικό έλεγχο. Όλες οι περιπτώσεις ΕΟ αναδείχθηκαν ξεκάθαρα στις ακτινογραφίες του ενός έτους και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις ακτινογραφίες αυτές σε σχέση με τις μεταγενέστερες. Δεν παρατηρήθηκαν οξείες παρενέργειες από την ακτινοθεραπεία ή την ινδομεθακίνη. Μία γυναίκα με δευτεροπαθή αρθρίτιδα λόγω ΣΕΙ εμφάνισε πνευμονική εμβολή στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο. Ένας άνδρας με οστεοαρθρίτιδα είχε περιπροθετικό κάταγμα μηριαίου 2 χρόνια μετά την χειρουργική επέμβαση, το οποίο αντιμετωπίστηκε με εσωτερική οστεοσύνθεση. Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε άσηπτη χαλάρωση της πρόθεσης και καμία αναθεώρηση της αρθροπλαστικής δεν

πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Καμία φλεγμονή της αρθροπλαστικής δεν παρατηρήθηκε και κανένας ασθενής δεν πέθανε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

3.2.2 Ακτινολογική απόδειξη ΕΟ

11 ασθενείς είχαν ακτινολογική απόδειξη ΕΟ στις μετεγχειρητικές ακτινογραφίες του ενός έτους (**Πίνακας 3**). Η συνολική επίπτωση ΕΟ, ανεξαρτήτως βαθμού Brooker, ήταν 20.4% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 10.6%-33.5%). 10 ασθενείς με ακτινολογική απόδειξη ΕΟ ήταν βαθμού Brooker I-II (18.5% [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 9.3-31.4%]). Ένας ασθενής εμφάνισε σοβαρού βαθμού ΕΟ (Brooker III) (1.9% [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 0.04%-9.9%]). Η ακτινολογική απόδειξη ΕΟ οποιουδήποτε βαθμού ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με δευτεροπαθή αρθρίτιδα λόγω ΣΕΙ (33.3% [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 15.6%-55.3%]) συγκριτικά με ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (10% [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 2.1%-26.5%]). Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.048$). Όλοι οι ασθενείς με ΕΟ ήταν γυναίκες. Παρά το γεγονός ότι η συνολική επίπτωση ΕΟ ήταν μικρή, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την πλευρά της ΟΑΙ και με τον τύπο της πρόθεσης.

3.2.3 Κλινική εκτίμηση των ασθενών

41 ασθενείς είχαν διαθέσιμη πληροφορία όσον αφορά την κλινική εκτίμηση με το Merle d'Aubigne score (**Πίνακας 3**). Το κλινικό σκορ στον 1 χρόνο ήταν σχεδόν εξαιρετικό για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με μία μέση τιμή (+/- σταθερή απόκλιση) συνολικού σκορ 17.59 (+/-0.71). Η μέση τιμή (+/- σταθερή απόκλιση) για τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (N=22) ήταν 17.91 (+/-0.43), ενώ η αντίστοιχη τιμή για ασθενείς με δευτεροπαθή αρθρίτιδα λόγω ΣΕΙ ήταν 17.21 (+/-0.79). Η διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες

ήταν ισχυρά στατιστικά σημαντική ($p=0.001$). Οι ασθενείς με ακτινολογική απόδειξη ΕΟ είχαν χαμηλότερη μέση τιμή Merle d'Aubigne σκορ (17.28 ± 0.75) συγκριτικά με αυτούς χωρίς ακτινολογική απόδειξη ΕΟ (17.65 ± 0.69), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.22$).

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στο 2^ο τμήμα της μελέτης

	ΣΥΝΟΛΟ	ΟΑ	ΣΕΙ	p
<i>Ασθενείς (N)</i>	54	30	24	-
<i>Μέση ηλικία σε έτη (ΣΑ)</i>	66 (8.13)	69 (6.73)	62.2 (8.25)	0.002
<i>Άνδρες/ Γυναίκες</i>	14/40	11/19	3/21	0.062
<i>Πλευρά ΟΑΙ</i>				
<i>Δεξιά</i>	26	13	13	0.58
<i>Αριστερά</i>	28	17	11	
<i>Τύπος πρόθεσης</i>				
<i>Με τσιμέντο</i>	4	1	3	0.31
<i>Υβριδική</i>	29	22	7	0.002
<i>Χωρίς Τσιμέντο</i>	21	7	14	0.01
<i>Μέσος χρόνος ΑΚΘ σε ημέρες από επέμβαση (ΣΑ)</i>	1.37 (0.62)	1.43 (0.68)	1.29 (0.55)	0.5
<i>Merle d'Aubigné σκορ (ΣΑ)</i>	17.59 (0.71)	17.91 (0.43)	17.21 (0.79)	0.001
<i>Επίπτωση ΕΟ (95% ΔΕ)</i>				
<i>Brooker I-IV</i>	20.4 (10.6-33.5)	10 (2.1-26.5)	33.3 (15.6-55.3)	0.046
<i>Brooker I-II</i>	18.5 (9.3-31.4)	10 (2.1-26.5)	29.2 (12.6-51.1)	0.089
<i>Brooker III-IV</i>	1.9 (0.04-9.9)	0 (0-11.6)	4.2 (0.1-21.1)	0.44

ΟΑ: οστεοαρθρίτιδα, ΣΕΙ: συγγενές εξάρθημα ισχίου, ΣΑ: σταθερή απόκλιση,

ΟΑΙ: ολική αρθροπλαστική ισχίου, ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία, ΕΟ: έκτοπη οστεοποίηση, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

3.3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ (II)

Στο δεύτερο αυτό τμήμα της διδακτορικής διατριβής, έγινε αναδρομική εκτίμηση του συνδυασμένου πρωτοκόλλου, το οποίο περιλάμβανε χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με μία εφάπαξ δόση ακτινοβολήσης των 7.0 Gy και ινδομεθακίνη για 15 ημέρες μετεγχειρητικά για την πρόληψη της ΕΟ μετά από ΟΑΙ, που εφαρμόστηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα από 01.01.1999 έως 30.09.2004. Η συνολική επίπτωση της ΕΟ οποιουδήποτε βαθμού ήταν χαμηλή σε όλους τους ασθενείς. Παρατηρήθηκε μόνο ένα περιστατικό κλινικά σημαντικής σοβαρού βαθμού ΕΟ. Δεν παρατηρήθηκαν άμεσες ή αψότερες παρενέργειες από την συνδυασμένη θεραπεία. Οι αναλύσεις των υποομάδων έδειξαν ότι η επίπτωση της ΕΟ ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με δευτεροπαθή αρθρίτιδα λόγω ΣΕΙ και σε γυναίκες. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις διαφορών στην ανάπτυξη ΕΟ ανάλογα με την πλευρά της ΟΑΙ και τον τύπο της πρόθεσης. Η κλινική εκτίμηση ανέδειξε σχεδόν εξαιρετικά αποτελέσματα για όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς με ακτινολογική εικόνα ΕΟ είχαν χαμηλότερα Merle d'Aubigne σκορ σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΕΟ, χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά.

Παρά το γεγονός ότι στη βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα μελετών οι οποίες εκτιμούν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών μεθόδων για την πρόληψη της ΕΟ μετά από ΟΑΙ, η βιβλιογραφική αναζήτηση δεν ανέδειξε παρουσία μελετών που να εκτιμούν τα αποτελέσματα της συνδυασμένης χορήγησης μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και ινδομεθακίνης. Επιπλέον, αυτή είναι η πρώτη αναφορά αποτελεσμάτων της συνδυασμένης θεραπείας σε περιστατικά δευτεροπαθούς αρθρίτιδας μετά από ΣΕΙ και η πρώτη αναφορά διαφορετικών αποτελεσμάτων σε σχέση με την οστεοαρθρίτιδα. Κατά τη βιβλιογραφική αναζήτηση βρέθηκε μόνο μία προοπτική μελέτη, η οποία συνδυάζει ακτινοθεραπεία με δόση 7.0 Gy με δικλοφαινάκη [104]. Στην μελέτη αυτή όμως η δικλοφαινάκη χρησιμοποιήθηκε

σαν αναλγητικό φάρμακο και όχι σαν θεραπεία πρόληψης της ΕΟ. Όσον αφορά δε την ακτινοθεραπεία, αυτή εφαρμόστηκε προεγχειρητικά.

Οι παρατηρηθείσες διαφορές στα αποτελέσματα του συνδυασμένου πρωτοκόλλου ανάμεσα σε οστεοαρθρικά ισχία και ισχία με δευτεροπαθή αρθρίτιδα μετά από ΣΕΙ, είναι δυνατόν να αντιπροσωπεύουν διαφορές στην επίπτωση της ΕΟ ανάμεσα στις 2 κλινικές οντότητες. Από την άλλη πλευρά, δεν θα πρέπει να ξεχνά κανείς ότι το συγκεκριμένο τμήμα της διατριβής αποτελεί μία αναδρομική ανάλυση αποτελεσματικότητας σε σχετικά μικρό δείγμα ασθενών, χωρίς ομάδες ελέγχου και επομένως τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή. Ο μικρός αριθμός ατόμων που είναι αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη ΕΟ μετά από ΟΑΙ, δικαιολογεί και το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος και την απουσία ομάδων ελέγχου.

Μετά και το τέλος του 2^{ου} αναδρομικού τμήματος της διδακτορικής διατριβής, έγινε έκδηλη η ανάγκη για την ύπαρξη μιας όσον το δυνατόν μεγαλύτερης προοπτικής μελέτης με ομάδες ελέγχου, η οποία θα εκτιμούσε καλύτερα την αποτελεσματικότητα του συνδυασμένου πρωτοκόλλου πρόληψης και θα διερευνούσε καλύτερα πιθανά διαφορετικά αποτελέσματα ανάμεσα στις διαφορετικές κλινικές οντότητες που οδήγησαν σε ΟΑΙ. Αυτή την ανάγκη ήρθε να καλύψει το 3^ο και τελευταίο προοπτικό μέρος της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Γ' ΤΜΗΜΑ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΕΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΑΙ: ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

4.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ (III)

4.1.1 Σχεδιασμός της προοπτικής μελέτης

Από τις 01.10.2004 έως τις 31.01.2006 όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΟΑΙ στην Β' Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και οι οποίοι ήταν σε υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη ΕΟ, συμπεριλήφθηκαν στην προοπτική μελέτη. Ασθενείς υψηλού κινδύνου θεωρήθηκαν οι πάσχοντες από υπερτροφικού τύπου αρθρίτιδα, ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ανάπτυξης ΕΟ, ασθενείς στους οποίους ο χειρουργικός χρόνος ήταν παρατεταμένος (>2 ώρες), ασθενείς των οποίων οι επεμβάσεις ήταν τεχνικά δύσκολες και εργώδεις. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων. Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών, έλαβαν το συνδυασμένο πρωτόκολλο θεραπείας, το οποίο αποτελούνταν από μία εφάπαξ δόση ακτινοβολήσης των 7.0 Gy χορηγούμενης μετεγχειρητικά και ινδομεθακίνη 75 mg την ημέρα για τις 15 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, ξεκινώντας από την ημέρα της επέμβασης (Ομάδα Α). Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 55 ετών έλαβαν μόνο ινδομεθακίνη 75 mg ημερησίως για 15 ημέρες μετεγχειρητικά, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν πιθανές παρενέργειες, σχετιζόμενες με τη χορήγηση ακτινοθεραπείας σε νέα άτομα (Ομάδα Β). Προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν συστηματικά σφάλματα εξαιτίας των ηλικιακών διαφορών της κάθε ομάδας (και σαν αποτέλεσμα των διαφορετικών αρχικών διαγνώσεων για ΟΑΙ και των διαφορετικών τύπων προθέσεων), μία 3^η ιστορική ομάδα ελέγχου με ασθενείς άνω των 55 ετών που έλαβαν 75 mg

ινδομεθακίνης την ημέρα για 15 ημέρες, χωρίς να λάβουν ακτινοθεραπεία, χρησιμοποιήθηκε σαν 2^η ομάδα ελέγχου (Ομάδα Γ). Αυτοί οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία από τα ιστορικά παρελθόντων ετών. Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν να έχουν διαθέσιμη ακτινολογική και κλινική πληροφορία στους 6 μήνες μετεγχειρητικά. 300mg ρανιτιδίνης διαιρεμένης σε 2 ισόποσες δόσεις χορηγήθηκαν σε όλους τους ασθενείς για 15 ημέρες, προφυλακτικά για την αποτροπή εμφάνισης γαστρεντερικών διαταραχών από τη χορήγηση ινδομεθακίνης. Οι ασθενείς που είχαν αντενδείξεις για τη χορήγηση ΜΣΑΦ όπως γαστρεντερικά προβλήματα, νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, υπέρταση και γνωστή αλλεργία στα ΜΣΑΦ αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν στην Β΄ Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από την ίδια ομάδα Ορθοπαιδικών Χειρουργών με επικεφαλής τον Καθηγητή κ. Θεόδωρο Ξενάκη. Όλες οι επεμβάσεις ήταν πρωταρχικές ΟΑΙ λόγω οστεοαρθρίτιδας του ισχίου ή δευτεροπαθούς αρθρίτιδας λόγω ΣΕΙ. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης έλαβαν γενική αναισθησία. Η ίδια οπίσθιο-πλάγια προσπέλαση χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς. Χρησιμοποιήθηκαν δύο τύποι προθέσεων: πρόθεση χωρίς τσιμέντο και πρόθεση υβριδικού τύπου με κοτυλιαίο πρόθεμα χωρίς τσιμέντο και μηριαίο πρόθεμα με τσιμέντο. Η ίδια παροχέτευση κενού με σύστημα επαναμετάγγισης χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς. Η αφαίρεση της παροχέτευσης γινόταν την 2^η μετεγχειρητική ημέρα. Για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου χορηγούνταν παρακεταμόλη και πεθιδίνη. Περιεγχειρητικά και μετεγχειρητικά όλοι οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτική αγωγή για θρομβοεμβολική νόσο με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, σε δόσεις ανάλογες με το δείκτη μάζας σώματος (BMI). Η αντιβιοτική αγωγή περιελάμβανε κεφαλοσπορίνη 2^{ης} γενεάς, η οποία ξεκινούσε το βράδυ πριν την επέμβαση και συνεχιζόταν μέχρι και την 2^η μετεγχειρητική ημέρα. Όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν το ίδιο πρόγραμμα κινητοποίησης. Κινητοποιούνταν κατά την 2^η μετεγχειρητική ημέρα με τη βοήθεια 2

βακτηριών μασχάλης και την καθοδήγηση έμπειρου φυσιοθεραπευτή. Πλήρης φόρτιση επιτρεπόταν 2-3 μήνες μετεγχειρητικά. Κανένας ασθενής της μελέτης δεν έλαβε πρόγραμμα εντατικής φυσιοθεραπείας.

Οι ασθενείς της ομάδας Α παραπέμπονταν στο τμήμα Ακτινοθεραπείας μέσα στις πρώτες 3 μετεγχειρητικές ημέρες. Πριν την ακτινοθεραπεία οι ασθενείς υποβάλλονταν σε εξομοίωση. Ανάλογα με τον σωματότυπο του κάθε ασθενούς ένα πεδίο ακτινοβόλησης διαστάσεων 12-14 cm x 12-14 cm, επιλέχθηκε με σκοπό να περιλάβει τα περιαρθρικά μαλακά μέρη. Η ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε με γραμμικό επιταχυντή (6MV) με 2 παράλληλα και αντίθετα πεδία (πρόσθιο-οπίσθιο και οπίσθιο-πρόσθιο). Η χορηγηθείσα εφάπαξ δόση ακτινοβόλησης ήταν 7.0 Gy.

4.1.2 Ακτινολογική και κλινική εκτίμηση των ασθενών για ανάπτυξη ΕΟ

Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν ακτινολογικά για την ύπαρξη ΕΟ σε χρονικό διάστημα 6 μηνών μετά την επέμβαση, με βάση το σύστημα ταξινόμησης κατά Brooker, όπως αυτό έχει περιγραφεί σε προηγούμενα κεφάλαια της παρούσας διατριβής [9]. Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων ΕΟ μετά από ΟΑΙ αναδεικνύεται ακτινολογικά μέσα στους πρώτους 6 μετεγχειρητικούς μήνες [23]. Παρόλα αυτά επειδή όλοι οι ασθενείς είχαν διαθέσιμο ακτινολογικό έλεγχο και στον ένα χρόνο μετεγχειρητικά, έγινε εκτίμηση της ΕΟ και στον ένα χρόνο χωρίς ωστόσο να παρατηρηθούν διαφορές με την 6μηνη εκτίμηση. Για τον λόγο αυτό η παρουσίαση των αποτελεσμάτων αφορά την ανάπτυξη ΕΟ στον έκτο μετεγχειρητικό μήνα.. Στο ίδιο χρονικό διάστημα γινόταν και η κλινική εκτίμηση των ασθενών με την κλίμακα Merle d'Aubigne, όπως αυτή έχει περιγραφεί προηγουμένως [116]. Δύο ορθοπαιδικοί χειρουργοί οι οποίοι δεν γνώριζαν την ομάδα στην οποία ανήκει ο κάθε ασθενής, πραγματοποίησαν την κλινική και ακτινολογική εκτίμηση και συμφώνησαν στα αποτελέσματα που αφορούσαν όλους τους ασθενείς των ομάδων Α και Β. Όσον αφορά τους

ασθενείς της ομάδας Γ, έγινε ανασκόπηση των ακτινογραφιών του βμήνου από τους 2 ανεξάρτητους εκτιμητές. Η κλινική εκτίμηση των ασθενών της ομάδας Γ αναζητήθηκε στα αρχεία των ασθενών. Παρενέργειες από την θεραπεία και άλλες επιπλοκές κατά τη διάρκεια του 6 μηνιαίας παρακολούθησης καταγράφηκαν για όλους τους ασθενείς.

4.1.3 Στατιστική Ανάλυση

Η ημέρα της χειρουργικής επέμβασης θεωρήθηκε η ημέρα έναρξης της παρακολούθησης των ασθενών (follow up). Οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες εκτιμήθηκαν με τη δοκιμασία Fisher exact ή με τη δοκιμασία Mann-Witney. Η δοκιμασία t για ανεξάρτητα δείγματα χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθούν τυχόν διαφορές στις μέσες τιμές του Merle d'Aubigne σκορ. Η logistic regression ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο συσχετισμού διαφόρων παραμέτρων με την ανάπτυξη ΕΟ. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια του λογισμικού πακέτου SPSS (version 14.0;SPSS, Inc., Chicago, IL). Τιμές πιθανοφάνειας (p-values) μικρότερες του 0.05, θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Όλες οι τιμές p (p-values) ήταν αμφίπλευρες (two-tailed).

4.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.2.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών

Στο τρίτο αυτό μέρος της διδακτορικής διατριβής συμπεριλήφθηκαν τελικά 146 ασθενείς: 49 ασθενείς στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας (Ομάδα Α), 47 ασθενείς στην ομάδα της ινδομεθακίνης (Ομάδα Β) και 50 ασθενείς στην ιστορική ομάδα που έλαβε ινδομεθακίνη (Ομάδα Γ).

Οι ασθενείς της Ομάδας Α (**Πίνακας 4**) είχαν μέση ηλικία (+/-σταθερή απόκλιση) τα 67.3 (+/-8.3) έτη. Ποσοστό 69% των ασθενών (N=29) ήταν γυναίκες. 29 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΟΑΙ λόγω οστεοαρθρίτιδας και 20 ασθενείς λόγω δευτεροπαθούς αρθρίτιδας μετά από ΣΕΙ. Από τους 20 ασθενείς με ΣΕΙ, οι 15 είχαν χαμηλό εξάρθρημα και οι 5 υψηλό εξάρθρημα. 29 ΟΑΙ αφορούσαν το δεξιό ισχίο και 20 το αριστερό. 26 ΟΑΙ ήταν χωρίς τσιμέντο και 23 υβριδικές. Σε όλους τους ασθενείς με ΣΕΙ πλην ενός, τοποθετήθηκαν κοχλίες στο κοτυλιαίο πρόθεμα. Σε 17 από αυτούς χρησιμοποιήθηκε αυτομόσχευμα, το οποίο αποτελούνταν στην συντριπτική πλειοψηφία από οστικό τεμάχιο από την μηριαία κεφαλή του ασθενούς και κορνιοτοποιημένο αυτομόσχευμα από την προετοιμασία της κοτύλης για την τοποθέτηση του προθέματος. Σε 5 ασθενείς με ΣΕΙ από την Ομάδα Α πραγματοποιήθηκαν επιπλέον διεγχειρητικές επεμβάσεις. Αυτές περιλάμβαναν 3 οστεοτομίες βράχυνσης και 2 διατομές προσαγωγών. Η διάμεση διάρκεια επέμβασης στους ασθενείς της Ομάδας Α ήταν 90 λεπτά (διακύμανση 60 έως 150 λεπτά). Η ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε σε ένα διάμεσο χρονικό διάστημα 2 ημερών μετεγχειρητικά (διακύμανση 1-3 ημέρες).

Οι ασθενείς της Ομάδας Β (**Πίνακας 4**) είχαν μέση ηλικία (+/- σταθερή απόκλιση) τα 43 (+/-6.6) έτη. 41 ασθενείς ήταν γυναίκες. Η πλειοψηφία των ασθενών (N=36) υποβλήθηκε σε ΟΑΙ λόγω δευτεροπαθούς αρθρίτιδας μετά από ΣΕΙ. Από τους ασθενείς με ΣΕΙ, 29 είχαν

χαμηλό εξάρθημα και 7 υψηλό εξάρθημα. 25 ΟΑΙ αφορούσαν το δεξιό ισχίο. Όλες οι ΟΑΙ σε αυτή την ομάδα ήταν χωρίς τσιμέντο. Σε όλους τους ασθενείς με ΣΕΙ πλην ενός, τοποθετήθηκαν κοχλίες στο κοτυλιαίο πρόθεμα και σε όλους χρησιμοποιήθηκε αυτομόσχευμα. Επιπλέον, διεγχειρητικές επεμβάσεις έγιναν σε ασθενείς με ΣΕΙ. Αυτές αποτελούνταν από 2 οστεοτομίες του μείζονα τροχαντήρα, από 2 υπερκονδύλιες οστεοτομίες βράχυνσης και ραιβότητας, 4 διατομές προσαγωγών και 1 κλασματική επιμήκυνση του μείζονα γλουτιαίου. Η διάμεση διάρκεια επέμβασης στους ασθενείς της Ομάδας Β ήταν 90 λεπτά (διακύμανση 60-180 λεπτά).

Οι ασθενείς της Ομάδας Γ (**Πίνακας 4**) είχαν μέση ηλικία (+/- σταθερή απόκλιση) τα 67.1 (+/-6.9) έτη. 70% αυτών των ασθενών (N=35) ήταν γυναίκες. 31 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΟΑΙ λόγω οστεοαρθρίτιδας του ισχίου και 19 ασθενείς είχαν δευτεροπαθή αρθρίτιδα λόγω ΣΕΙ. Από τους 19 ασθενείς με ΣΕΙ, οι 12 είχαν χαμηλά εξάρθημα και οι 7 υψηλά εξάρθημα. 32 ΟΑΙ αφορούσαν το δεξιό ισχίο και 18 το αριστερό. 30 ΟΑΙ ήταν χωρίς τσιμέντο και 20 υβριδικές. Σε 15 ασθενείς με ΣΕΙ έγινε καθήλωση του κοτυλιαίου προθέματος με κοχλίες και σε 15 ασθενείς έγινε χρήση αυτομοσχευμάτων. Επιπλέον, διεγχειρητικές επεμβάσεις έγιναν σε 7 ασθενείς με ΣΕΙ στην Ομάδα Γ. Αυτές αποτελούνταν από 2 οστεοτομίες του μείζονα τροχαντήρα, 1 οστεοτομία του τροχαντήρα και οστεοτομία βράχυνσης, 1 οστεοτομία βράχυνσης με διατομή προσαγωγών και 3 υπερκονδύλιες οστεοτομίες βράχυνσης και ραιβότητας. Η διάμεση διάρκεια της επέμβασης ήταν 90 λεπτά (διακύμανση 60-150 λεπτά).

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των Ομάδων Α και Γ (**Πίνακας 4**). Οι ασθενείς της Ομάδας Β ήταν στατιστικά σημαντικά νεότεροι και είχαν μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών σε σχέση με τους ασθενείς των 2 άλλων ομάδων. Το ποσοστό της δευτεροπαθούς αρθρίτιδας λόγω ΣΕΙ ήταν

υψηλότερο στους ασθενείς της Ομάδας Β οι οποίοι είχαν επίσης στατιστικά σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ΟΑΙ χωρίς τσιμέντο σε σχέση με τις Ομάδες Α και Γ (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην προοπτική μελέτη

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	Τιμή p*
	(N=49)	(N=47)	(N=50)	
Μέση Ηλικία	67.3	43.0	67.1	<0.001
Γυναίκες (%)	59	87	70	0.002
ΣΕΙ	20	36	19	<0.001
ΟΑΙ σε δεξιό ισχίο	27	25	32	ΜΣ
ΟΑΙ χωρίς τσιμέντο	26	47	30	<0.001
Μέση διάρκεια επέμβασης (λεπτά)	93.9	96.5	91.5	ΜΣ

ΣΕΙ: συγγενές εξάρθρημα ισχίου ΟΑΙ: ολική αρθροπλαστική ισχίου, ΜΣ: μη σημαντική

*Οι τιμές p αναφέρονται στην σύγκριση των ομάδων Α και Β. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην Ομάδα Α και την Ομάδα Γ.

4.2.2 Παρενέργειες από την θεραπεία

Δεν παρατηρήθηκε καμία παρενέργεια από την ακτινοθεραπεία κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. 10 ασθενείς (3 από την Ομάδα Α, 2 από την Ομάδα Β και 5 από την Ομάδα Γ) ανέφεραν ήπια ναυτία, χωρίς ωστόσο να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας τους. Ένας άνδρας 58 ετών με ΣΕΙ από την ομάδα Α εμφάνισε οπίσθιο εξάρθρημα ισχίου την 1^η μετεγχειρητική ημέρα, το οποίο αντιμετωπίστηκε με κλειστή ανάταξη και έκτοτε δεν εμφάνισε κανένα πρόβλημα. Μία γυναίκα 68 ετών με ΣΕΙ από την ομάδα Β εμφάνισε επίσης οπίσθιο εξάρθρημα ισχίου την 5^η μετεγχειρητική ημέρα στην οποία η κλειστή ανάταξη δεν ήταν επιτυχής και απαιτήθηκε να γίνει ανοικτή ανάταξη. Η ασθενής έκτοτε δεν εμφάνισε πρόβλημα. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε άσηπτη ή σηπτική χαλάρωση της ΟΑΙ και καμία αναθεώρηση της αρθροπλαστικής δεν πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Κανένας ασθενής δεν απεβίωσε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

4.2.3 Ακτινολογικά επιβεβαιωμένη ΕΟ- Αναλύσεις υποομάδων

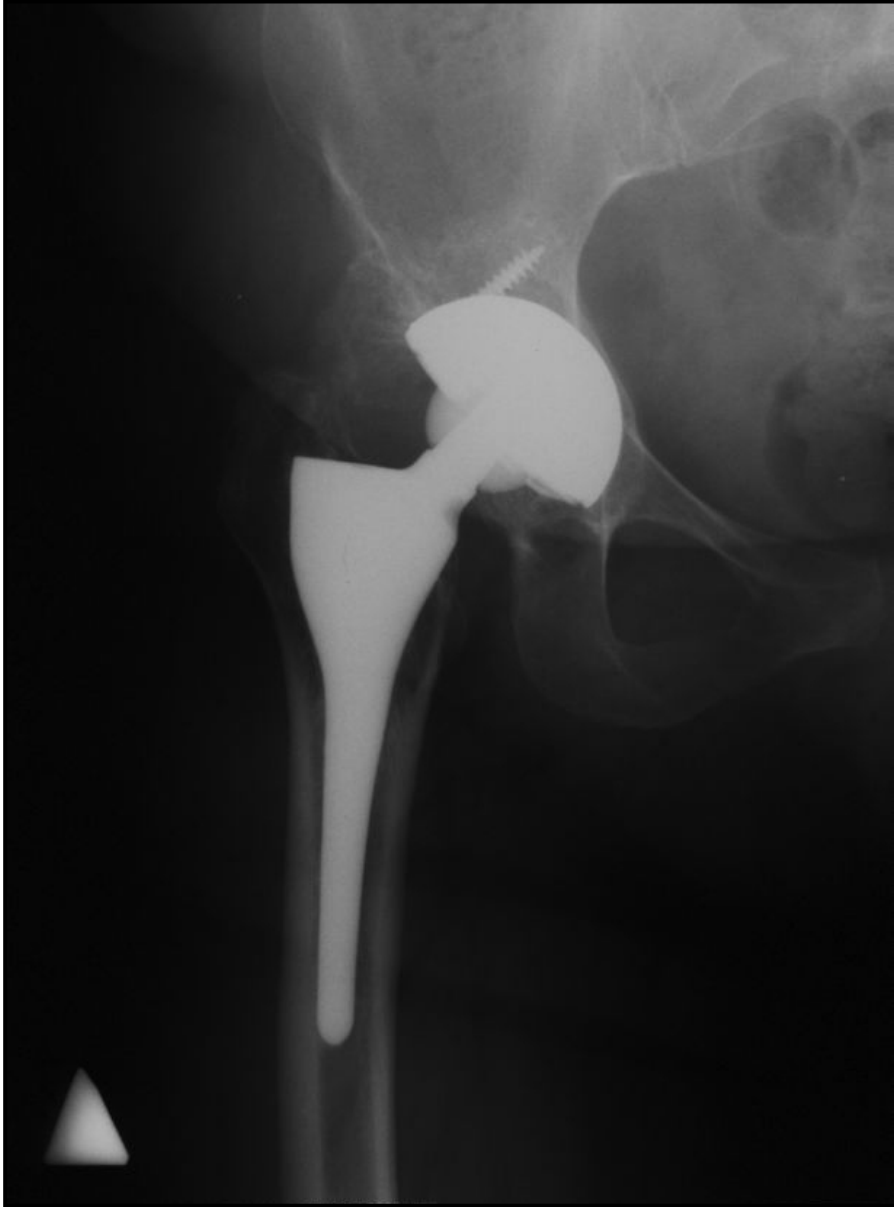
Όλοι οι ασθενείς είχαν διαθέσιμο ακτινολογικό έλεγχο στους 6 μήνες παρακολούθησης. Συνολικά 30 ασθενείς εμφάνισαν ακτινολογική ΕΟ στους 6 μήνες. Το ποσοστό της ΕΟ ήταν 20.5% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 14.3%-28.2%). 23 ασθενείς είχαν ΕΟ βαθμού I, 5 ασθενείς βαθμού II και 2 ασθενείς βαθμού III κατά Brooker (**Εικόνα 13**). Ακτινολογική εικόνα ΕΟ παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς από την Ομάδα Α (8.2%, με 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 2.3%-19.6%), σε 13 ασθενείς από την Ομάδα Β (27.6%, με 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 15.6%-42.6%) και σε 13 ασθενείς από την Ομάδα Γ (26%, με 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 14.6%-40.3%). Οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμένο

πρωτόκολλο (Ομάδα Α) εμφάνισαν ισχυρά στατιστικά σημαντικά μικρότερο ποσοστό ΕΟ σε σχέση με την Ομάδα Β ($p=0.01$) και την Ομάδα Γ ($p=0.03$). Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στις 2 ομάδες που έλαβαν ινδομεθακίνη. Η διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες όσον αφορά την κλινικά σημαντική ΕΟ (Brooker III-IV) δεν ήταν στατιστικά σημαντική (1 ασθενής με ΕΟ Brooker III στις Ομάδες Α και Γ).

Στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας (Ομάδα Α) η μικρότερη ηλικία και η δευτεροπαθής αρθρίτιδα λόγω ΣΕΙ εμφάνισαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με εμφάνιση ΕΟ (**Πίνακας 5**). Η μέση διάρκεια της επέμβασης ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΕΟ αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Παρότι δεν παρατηρήθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την εμφάνιση της ΕΟ, είναι πιθανό ο περιορισμένος αριθμός συμβάντων ($N=4$) να επηρέασε τις αναλύσεις. Στις αναλύσεις ευαισθησίας οι 2 ομάδες ινδομεθακίνης (Β, Γ) αναλύθηκαν μαζί. Η αυξημένη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση ΕΟ ($p=0.01$). Το ΣΕΙ εμφάνισε ισχυρή τάση συσχέτισης με την εμφάνιση ΕΟ ($p=0.06$, **Πίνακας 5**). Το διαφορετικό εφαρμοσθέν προφυλακτικό πρωτόκολλο ανάμεσα στις 3 ομάδες, απέτρεψε αναλύσεις υποομάδων για τη συσχέτιση με την ΕΟ στο σύνολο των ασθενών.

4.2.4 Κλινική εκτίμηση ασθενών

Η μέση τιμή (\pm σταθερή απόκλιση) Merle d'Aubigne σκορ για την Ομάδα Α ήταν 17.8 (± 0.5), ενώ τα αντίστοιχα σκορ για την Ομάδα Β ήταν 17.8 (± 0.4) και για την Ομάδα Γ 17.7 (± 0.5). Οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Οι ασθενείς με ακτινολογική επιβεβαίωση ΕΟ είχαν χαμηλότερη τιμή Merle d'Aubigne σκορ σε σχέση με τους υπόλοιπους ($p=0.02$).



Εικόνα 13. Ακτινολογική εμφάνιση ΕΟ βαθμού ΙΙΙ κατά Brooker στους 6 μήνες μετεγχειρητικά σε γυναίκα 56 ετών από την ομάδα Γ μετά από ΟΑΙ με τη χρήση εξατομικευμένης πρόθεσης λόγω ΣΕΙ.

Πίνακας 5. Αναλύσεις υποομάδων για την ακτινολογική επιβεβαίωση ΕΟ στους 6 μήνες

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΟ			
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	Τιμή p
<u>Ομάδα Α (N=49)</u>			
<i>Μέση Ηλικία (+/-ΣΑ)</i>	59.5 (11.1)	68.0 (7.8)	0.05
<i>Φύλο</i>			0.5
<i>Ανδρες</i>	1	19	
<i>Γυναίκες</i>	3	26	
<i>Διάγνωση</i>			0.01
<i>Οστεοαρθρίτιδα</i>	0	29	
<i>ΣΕΙ</i>	4	16	
<i>Τύπος ΟΑΙ</i>			0.3
<i>Χωρίς τσιμέντο</i>	3	23	
<i>Υβριδική</i>	1	22	
<i>Μέση Διάρκεια ΟΑΙ σε λεπτά (ΣΑ)</i>	102 (21)	93 (23)	0.44
<i>Μέσο Merle d'Aubigné σκορ (ΣΑ)</i>	17.5 (0.6)	17.8 (0.4)	0.18
<u>Ομάδες Β+Γ (N=97)</u>			
<i>Μέση Ηλικία (+/-ΣΑ)</i>	53.6 (12.0)	54.4 (13.2)	0.8
<i>Φύλο</i>			0.7
<i>Ανδρες</i>	5	16	
<i>Γυναίκες</i>	21	55	
<i>Διάγνωση</i>			0.06
<i>Οστεοαρθρίτιδα</i>	7	35	
<i>ΣΕΙ</i>	19	36	
<i>Τύπος ΟΑΙ</i>			0.1
<i>Χωρίς τσιμέντο</i>	25	52	
<i>Υβριδική</i>	1	19	
<i>Μέση Διάρκεια ΟΑΙ σε λεπτά (ΣΑ)</i>	104 (25)	90 (22)	0.01
<i>Μέσο Merle d'Aubigné σκορ (ΣΑ)</i>	17.6 (0.6)	17.8 (0.4)	0.06

ΣΑ: σταθερή απόκλιση, ΟΑΙ: ολική αρθροπλαστική ισχίου, ΣΕΙ: συγγενές εξάρθρημα ισχίου

4.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ (III)

Το τρίτο μέρος της διδακτορικής διατριβής αποτελεί μία προοπτική μελέτη ελέγχου της αποτελεσματικότητας του συνδυασμένου πρωτοκόλλου πρόληψης της ΕΟ μετά από ΟΑΙ με τη χρήση ομάδων ελέγχου. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι το συνδυασμένο πρωτόκολλο πρόληψης ΕΟ μετά από ΟΑΙ το οποίο αποτελείται από τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης ακτινοβολίας των 7.0 Gy μετεγχειρητικά σε συνδυασμό με τη μετεγχειρητική χορήγηση 75 mg ινδομεθακίνης για τις πρώτες 15 μετεγχειρητικές ημέρες, ήταν πιο αποτελεσματικό σε σχέση με τη χορήγηση ινδομεθακίνης μόνο. Το ποσοστό της ακτινολογικής επιβεβαίωσης ΕΟ ήταν 3 φορές υψηλότερο στις ομάδες της ινδομεθακίνης σε σχέση με την ομάδα της συνδυασμένης χορήγησης και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές παρενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Το μέσο Merle d'Aubigne σκορ στους 6 μήνες δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις 3 ομάδες. Η διάρκεια της επέμβασης και το ΣΕΙ συσχετιζόταν με την ανάπτυξη ΕΟ στις ομάδες της ινδομεθακίνης, ενώ η ηλικία και το ΣΕΙ συσχετιζόταν με την ανάπτυξη ΕΟ στο συνδυασμένο πρωτόκολλο θεραπείας.

Διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν προταθεί για την πρόληψη της ΕΟ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΙ. Ανάμεσα σε αυτές, η χρήση ακτινοθεραπείας ή αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (κυρίως ινδομεθακίνης) παραμένουν οι κύριες διαθέσιμες θεραπευτικές μέθοδοι. Οι 2 αυτές θεραπευτικές επιλογές έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης για την πρόληψη της ΕΟ. Η δράση της ακτινοθεραπείας στηρίζεται στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των μεσεγχυματικών κυττάρων με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η διαφοροποίηση των πολυδύναμων μεσεγχυματικών κυττάρων σε πρόδρομα οστεοκύτταρα [35,101,126]. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει σχεδόν καμία ικανότητα επιμετάλλωσης και οστεοεπαγωγής σε ακτινοβοληθέντα κύτταρα [56]. Από την άλλη πλευρά, η αναστολή της ΕΟ από την ινδομεθακίνη οφείλεται σε διπλή δράση. Η δράση της ινδομεθακίνης

έγκειται στη μη ειδική αναστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης, η οποία επάγεται από το σύστημα της προσταγλανδίνης και η οποία είναι παρούσα στην μετεγχειρητική περίοδο αφενός [127] και αφετέρου στη σύγχρονη απευθείας αναστολή της διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών κυττάρων σε οστεοκύτταρα [113,128]. Βασιζόμενοι πάνω σε αυτούς τους διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης για την πρόληψη της ΕΟ μετά από ΟΑΙ, υποθέσαμε ότι οι 2 διαφορετικές θεραπευτικές μέθοδοι όταν συνδυαστούν, θα έχουν αυξημένη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την κάθε μία ξεχωριστά. Σκεπτικισμός θα μπορούσε να προκληθεί από πιθανές παρενέργειες από τον συνδυασμό της θεραπείας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν παρατηρήθηκαν άμεσες παρενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία πιθανώς και λόγω του αποκλεισμού από τη μελέτη ασθενών με αντένδειξη στη λήψη ΜΣΑΦ. Επίσης, θα μπορούσαν να αναφερθούν και η προφυλακτική χορήγηση ρανιτιδίνης για γαστροπροστασία, καθώς και η εφαρμογή μικρών πεδίων ακτινοβολήσης. Όσον αφορά την απώτερη τοξικότητα από την συνδυασμένη θεραπεία και κυρίως από την ινδομεθακίνη, δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες, παρά το γεγονός ότι η διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών ήταν περιορισμένη.

Η παρούσα προοπτική μελέτη, είναι η πρώτη προοπτική μελέτη που διερευνά την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ακτινοθεραπείας και ινδομεθακίνης με τη χρήση ομάδων ελέγχου, η οποία έδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα του συνδυασμένου πρωτοκόλλου συγκριτικά με την χορήγηση μόνο ινδομεθακίνης. Άλλη μία μελέτη με παρόμοιο πρωτόκολλο από τον Aston και τους συνεργάτες του αναφέρεται στη βιβλιογραφία [129]. Στη μελέτη αυτή ο αριθμός των ασθενών ήταν περιορισμένος και δεν υπήρξαν ομάδες ελέγχου.

Το γεγονός ότι οι ασθενείς στο συνδυασμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο ήταν μεγαλύτερης ηλικίας συγκριτικά με την πρώτη ομάδα της ινδομεθακίνης (Ομάδα Β), θα μπορούσε να προκαλέσει συστηματικό σφάλμα στα αποτελέσματά μας. Παρόλα αυτά, η μεγάλη ηλικία των ασθενών έχει ενοχοποιηθεί από ορισμένους συγγραφείς [130] σαν παράγοντας υψηλού κινδύνου,

κάτι που συνηγορεί υπέρ του συνδυασμένου πρωτοκόλλου δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτής της ομάδας ήταν υψηλότερου κινδύνου.

Η ηλικιακή διαφορά ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών, αντανακλά και σε διαφορετικές διαγνώσεις αλλά και σε διαφορετικούς τύπους ΟΑΙ: οι νεότεροι ασθενείς αναπτύσσουν αρθρίτιδα κυρίως λόγω ΣΕΙ και υποβάλλονται συνήθως σε επεμβάσεις χωρίς τη χρήση τσιμέντου. Γι αυτόν τον λόγο, μία ιστορική ομάδα ελέγχου με παρόμοια χαρακτηριστικά με την ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας συμπεριλήφθηκε στη μελέτη μας. Τα τελικά αποτελέσματα δεν επιβεβαίωσαν αυτήν την υπόθεση, καθώς δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών με διαφοροποίηση ηλικίας (Ομάδα Β και Γ) που έλαβαν ινδομεθακίνη. Η συσχέτιση της ηλικίας με την ανάπτυξη ΕΟ που παρατηρήθηκε στην Ομάδα Α θα μπορούσε να οφείλεται στη μικρή συχνότητα εμφάνισης ΕΟ στην ομάδα αυτή. Η διάρκεια της επέμβασης έχει ήδη αναφερθεί ότι έχει σχέση με την ανάπτυξη ΕΟ μετά από ΟΑΙ [131], παρότι άλλες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν μια τέτοια συσχέτιση [132]. Τέλος, όσον αφορά την συσχέτιση του ΣΕΙ με την εμφάνιση ΕΟ σε υψηλότερο ποσοστό, αυτό ήταν ένα εύρημα που δεν αφορά μόνο το παρόν προοπτικό μέρος της διδακτορικής διατριβής, αλλά και το αναδρομικό σκέλος αυτής. Είναι πιθανόν παράμετροι που σχετίζονται με την χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με ΣΕΙ, όπως η σταθεροποίηση του κοτυλιαίου προθέματος με κοχλίες, η χρήση αυτομοσχευμάτων, οι δευτερογενείς επεμβάσεις και η πολυπλοκότητα της ΟΑΙ που αντανακλά στον διεγχειρητικό χρόνο, να έχουν σχέση με την αυξημένη ανάπτυξη ΕΟ.

Καταλήγοντας και βάσει των αποτελεσμάτων του προοπτικού σκέλους της διδακτορικής διατριβής, φαίνεται ότι η χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με μία εφάπαξ δόση ακτινοβολίας των 7.0 Gy σε συνδυασμό με ινδομεθακίνη 75 mg για 15 ημέρες ήταν πιο αποτελεσματική συγκριτικά με τη χορήγηση ινδομεθακίνης για την πρόληψη της ανάπτυξης ΕΟ μετά από ΟΑΙ. Επομένως, προτείνουμε τη χρήση του συνδυασμένου πρωτοκόλλου σε όλους τους ασθενείς άνω των 55 ετών που υποβάλλονται σε ΟΑΙ και είναι υψηλού κινδύνου για την

ανάπτυξη ΕΟ. Σε νεότερους ασθενείς χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και παρακολούθηση για μεγάλα χρονικά διαστήματα, για την εμφάνιση ή μη παρενεργειών σχετιζόμενων με τη χρήση της ακτινοθεραπείας. Σε ασθενείς με αντενδείξεις όσον αφορά τη λήψη ινδομεθακίνης, η χρήση άλλων ΜΣΑΦ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοξυγενάσης II (COX-II), οι οποίοι έχει αναφερθεί ότι έχουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με την ινδομεθακίνη [94,133].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο : ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Δ΄ ΤΜΗΜΑ

ΕΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΑΙ ΣΕ ΣΕΙ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ 2 ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

5.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ (IV)

Μετά την ολοκλήρωση των τριών πρώτων τμημάτων της διδακτορικής διατριβής και σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, παρατηρήθηκε μια αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης ΕΟ μετά από ΟΑΙ σε ασθενείς με ΣΕΙ. Για το λόγο αυτό στο τέταρτο και τελευταίο τμήμα της διατριβής συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΣΕΙ που έλαβαν αγωγή για πρόληψη ανάπτυξης ΕΟ μετά από ΟΑΙ. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΣΕΙ που συμμετείχαν στα 2 προηγούμενα τμήματα της διατριβής. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 99 ασθενείς με ΣΕΙ, οι οποίοι θεωρήθηκαν υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ΕΟ (υπερτροφικού τύπου αρθρίτιδα ή ιστορικό προηγούμενης ανάπτυξης ΕΟ). 74 ασθενείς είχαν χαμηλό ΣΕΙ και 25 ασθενείς υψηλό. 88 ασθενείς ήταν γυναίκες και 11 ασθενείς ήταν άνδρες. Με κριτήριο την ηλικία εφαρμόστηκαν 2 βασικά θεραπευτικά πρωτοκόλλα. Σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 55 ετών, χορηγήθηκε μόνο ινδομεθακίνη μετεγχειρητικά (Ομάδα Α). Στους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 55 ετών, χορηγήθηκε μετεγχειρητικά μία εφάπαξ δόση ακτινοβολήσης 7.0 Gy σε συνδυασμό με ινδομεθακίνη (Ομάδα Β). Τα επιμέρους χαρακτηριστικά των 2 πρωτοκόλλων και η εκτίμηση των ασθενών είναι ίδια όπως αυτά έχουν περιγραφεί στα προηγούμενα τμήματα της διατριβής.

Η μέση ηλικία των 55 ασθενών της ομάδας Α ήταν τα 49.5 (+/-11.1) έτη και η αντίστοιχη των 44 ασθενών της ομάδας Β τα 61.5 (+/-8.5). Σε 47 ασθενείς της ομάδας Α και σε 37 της ομάδας Β τοποθετήθηκαν προθέσεις χωρίς τσιμέντο. Στους υπόλοιπους ασθενείς τοποθετήθηκαν προθέσεις με τσιμέντο. 86 ασθενείς χρειάστηκαν σταθεροποίηση του

κοτυλιαίου προθέματος με κοχλίες, ενώ κορνιοτοποιημένο αυτομόσχευμα μηριαίας κεφαλής χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς. Οστικό τεμάχιο από την μηριαία κεφαλή χρησιμοποιήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών. Επιπλέον επεμβάσεις στον ίδιο χρόνο πραγματοποιήθηκαν σε 24 ασθενείς (σε 9 ασθενείς με χαμηλό ΣΕΙ και σε 15 ασθενείς με υψηλό ΣΕΙ). Στους ασθενείς με χαμηλό ΣΕΙ πραγματοποιήθηκαν 6 διατομές προσαγωγών, 2 οστεοτομίες τροχαντήρα και 1 τμηματική επιμήκυνση του μέσου γλουτιαίου μύος. Όσον αφορά τους ασθενείς με υψηλό ΣΕΙ, 11 από αυτούς υποβλήθηκαν σε περιφερική οστεοτομία βράχυνσης του μηριαίου, 2 ασθενείς σε υπερκονδύλιες οστεοτομίες ραιβότητας και βράχυνσης και 2 ασθενείς σε διατομές προσαγωγών. Η μέση χρονική διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης στην ομάδα Α ήταν 99.9 (+/-26.1) λεπτά και στην ομάδα Β 97.9 (+/-18.9) λεπτά.

5.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (IV)

Ανάμεσα στους ασθενείς των 2 ομάδων, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους, με εξαίρεση τη μικρότερη ηλικία των ασθενών της ομάδας A ($p < 0.001$) (**Πίνακας 6**). Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές παρενέργειες σχετιζόμενες με τα θεραπευτικά πρωτόκολλα. 15 ασθενείς (8 της ομάδας A και 7 της ομάδας B) ανέφεραν ήπια ναυτία, χωρίς ωστόσο να διακοπεί η θεραπεία τους. Δύο ασθενείς (ένας από κάθε ομάδα) εμφάνισαν πρόσθιο εξάρθρωμα της πρόθεσης κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο, τα οποία αντιμετωπίστηκαν με ανοικτή ανάταξη (ομάδα A) και κλειστή ανάταξη (ομάδα B), αντίστοιχα. Δεν έγινε καμία αναθεωρητική επέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και δεν υπήρξε καμία ένδειξη φλεγμονής της αρθροπλαστικής. Όλοι οι ασθενείς ήταν ζώντες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Συνολικά, 31 ασθενείς ανέπτυξαν ΕΟ στους 6 μετεγχειρητικούς μήνες: 19 ασθενείς της ομάδας A και 12 ασθενείς της ομάδας B. Όλες οι περιπτώσεις ΕΟ εκτός από 2 ήταν βαθμού I-II κατά Brooker. Σε 2 περιπτώσεις (1 σε κάθε ομάδα) ο βαθμός κατά Brooker ήταν III (**Πίνακας 7**, **Εικόνα 14**, **Εικόνα 15**). Η συχνότητα εμφάνισης ΕΟ στην ομάδα A ήταν 34.6% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 22.2%-48.6%), ενώ η αντίστοιχη συχνότητα στην ομάδα B ήταν 27.3% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 15.0%-42.8%). Παρά τη μικρότερη συχνότητα ανάπτυξης ΕΟ στους ασθενείς της ομάδας B, η διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.5$). Παράμετροι όπως η ηλικία, το φύλο, ο τύπος πρόθεσης, η χρήση κοχλιών για την καθήλωση του κοτυλαίου προθέματος, καθώς και οι συμπληρωματικές επεμβάσεις δεν φάνηκε να συνδέονται με την ανάπτυξη ΕΟ. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν ΕΟ είχαν παρατεταμένη χρονική διάρκεια επέμβασης συγκριτικά με τους υπόλοιπους (105 \pm 23 λεπτά έναντι 95 \pm 23 λεπτά), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.1$).

Το μέσο Merle d'Aubigne σκορ των ομάδων Α και Β, ήταν 17.8 (+/-0.5) και 17.4 (+/-0.7), αντίστοιχα. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική. Οι ασθενείς που εμφάνισαν ΕΟ είχαν μικρότερο Merle d'Aubigne σκορ συγκριτικά με τους υγιείς ασθενείς (17.4+/-0.7 έναντι 17.7 +/-0.6, p=0.003).

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΕΙ που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη

	ΟΜΑΔΑ Α	ΟΜΑΔΑ Β
<i>Μέση ηλικία (ΣΑ)*</i>	49.5 (11.1)	61.5 (8.5)
<i>Γυναίκες (%)</i>	92.7	84.1
<i>ΟΑΙ δεξιά (%)</i>	61.8	56.8
<i>Χαμηλό ΣΕΙ (%)</i>	74.5	75
<i>ΟΑΙ χωρίς τσιμέντο (%)</i>	85.4	84.1
<i>Συμπληρωματικές επεμβάσεις (%)</i>	27.3	20.5
<i>Μέση διάρκεια ΟΑΙ σε λεπτά (ΣΑ)</i>	99.9 (26.1)	97.9 (18.9)

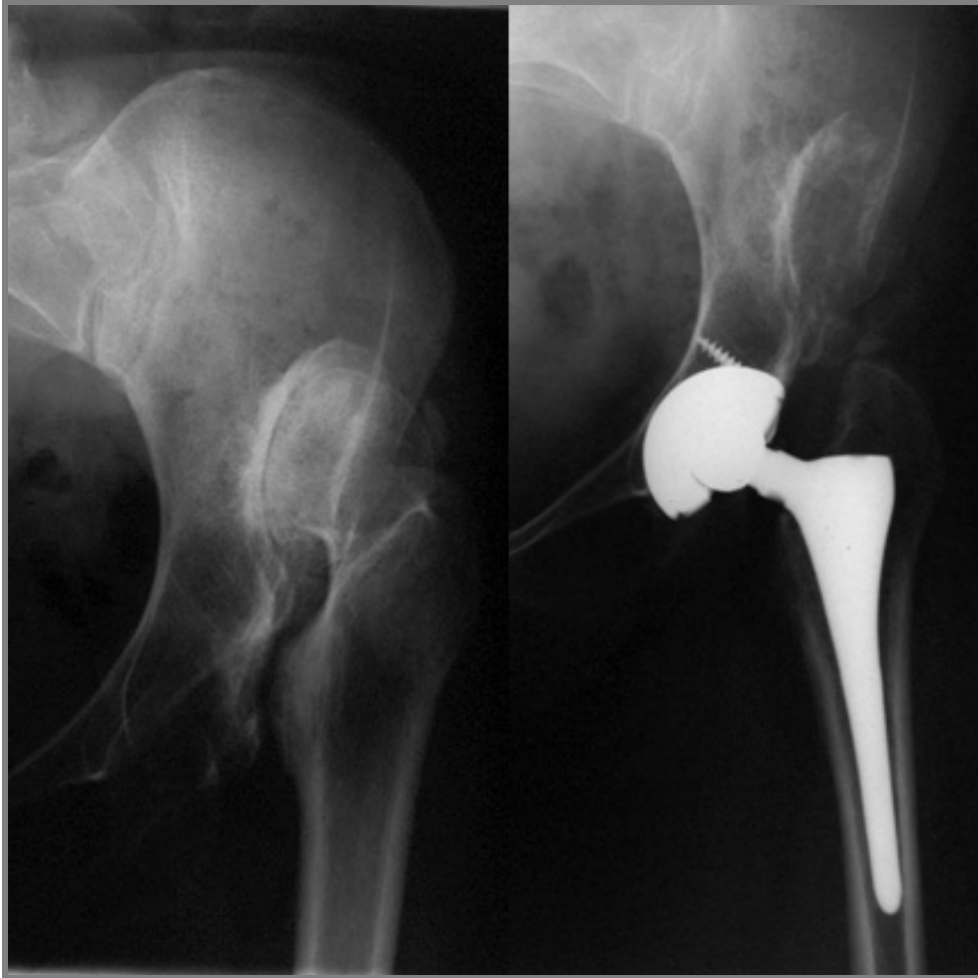
ΣΑ: σταθερή απόκλιση, ΟΑΙ: ολική αρθροπλαστική ισχίου, ΣΕΙ: συγγενές εξάρθημα ισχίου,
 ΟΜΑΔΑ Α: ασθενείς που έλαβαν μόνο ινδομεθακίνη, ΟΜΑΔΑ Β: ασθενείς που έλαβαν
 συνδυασμό ινδομεθακίνης και ακτινοθεραπείας

* Στατιστικά σημαντική διαφορά με βάση το t test

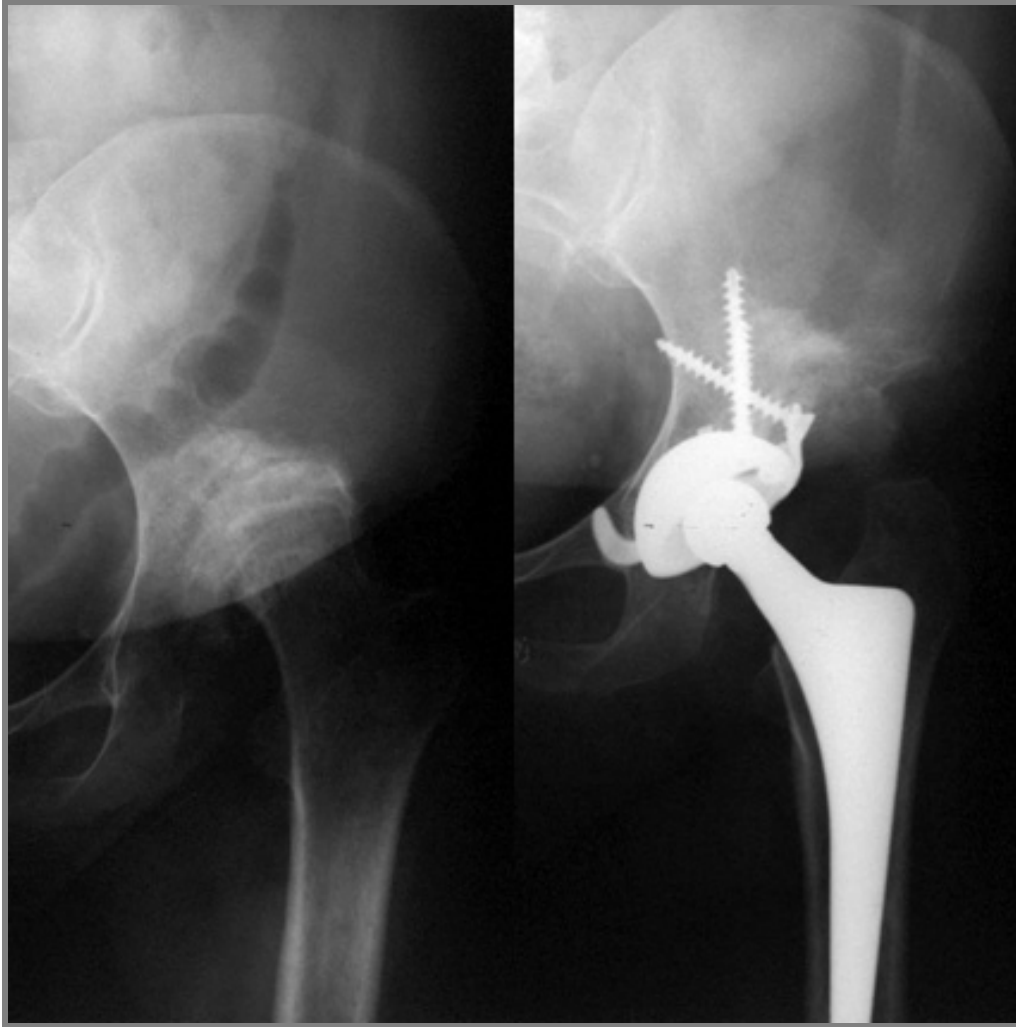
Πίνακας 7. Ακτινολογική απόδειξη ΕΟ στις 2 ομάδες ασθενών με ΣΕΙ που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΕΟ ΣΤΟΥΣ 6 ΜΗΝΕΣ		
	ΟΜΑΔΑ Α	ΟΜΑΔΑ Β
<i>Brooker I</i>	11	8
<i>Brooker II</i>	7	3
<i>Brooker III</i>	1	1
<i>Brooker IV</i>	0	0

ΕΟ: έκτοπη οστεοποίηση, ΟΜΑΔΑ Α: ασθενείς που έλαβαν μόνο ινδομεθακίνη, ΟΜΑΔΑ Β: ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό ινδομεθακίνης και ακτινοθεραπείας



Εικόνα 14. Προεγχειρητική και μετεγχειρητική ακτινογραφία γυναίκας της ομάδας Α με εξατομικευμένη πρόθεση ΟΑΙ. Στην ακτινογραφία των 6 μηνών αναδεικνύεται η ανάπτυξη ΕΟ βαθμού ΙΙΙ κατά Brooker.



Εικόνα 15. Προεγχειρητική και μετεγχειρητική ακτινογραφία γυναίκας της ομάδας Β με πρόθεση χωρίς τσιμέντο. Στην ακτινογραφία των 6 μηνών αναδεικνύεται η ανάπτυξη ΕΟ βαθμού ΙΙΙ κατά Brooker.

5.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ (IV)

Παρά το γεγονός ότι η ΕΟ έχει διερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό τα τελευταία χρόνια, δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα αναφορικά με την ανάπτυξη ΕΟ σε ασθενείς με ΣΕΙ και την πιθανή συσχέτισή τους. Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη δημοσιευμένη μελέτη στην παγκόσμια βιβλιογραφία που ανίχνευσε την επίπτωση της ΕΟ σε ασθενείς με ΣΕΙ που υποβάλλονται σε ΟΑΙ και εκτίμησε τις διαφορές από την εφαρμογή 2 διαφορετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Η βιβλιογραφική αναζήτηση δεν ανέδειξε καμία μελέτη με αντικείμενο την πρόληψη της ΕΟ μετά από ΟΑΙ σε ασθενείς με ΣΕΙ. Η μοναδική μελέτη που έχει δημοσιευθεί είναι αυτή του Randelli και των συνεργατών, οι οποίοι μελέτησαν 100 ασθενείς με δυσπλασία ισχίου που υποβλήθηκαν σε οστεοτομία Chiari και στους 40 από αυτούς χορηγήθηκε ινδομεθακίνη για την πρόληψη ανάπτυξης ΕΟ [134]. Η επίπτωση της ΕΟ σε αυτούς τους ασθενείς ήταν μόλις 8%, ενώ η αντίστοιχη επίπτωση στους ασθενείς που δεν έλαβαν καμία αγωγή ήταν 30%.

Οι πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις σχετίζονται με υψηλότερη επίπτωση ΕΟ [59,135,136]. Επιπλέον, παράγοντες όπως ο παρατεταμένος χρόνος χειρουργικής επέμβασης [59,135], ο βαθμός του χειρουργικού τραύματος [59,135,137-139], ο βαθμός της αιμορραγίας [26,59,135,137,139], ο σχηματισμός αιματωμάτων [135,137,138] και ο βαθμός των οστικών υπολειμμάτων (debris) [135,137,140,141], έχουν προταθεί ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη ΕΟ. Οι χειρουργικές επεμβάσεις στην περίπτωση των ΣΕΙ είναι πολύ πιο απαιτητικές και εξειδικευμένες συγκριτικά με αυτές της οστεοαρθρίτιδας του ισχίου. Συνήθως απαιτείται μεγαλύτερης έκτασης προσπέλαση και επομένως μεγαλύτερο χειρουργικό τραύμα. Οι χειρισμοί στα μαλακά μόρια και η καταπόνηση των μυικών ομάδων είναι μεγαλύτερη, όπως και η απώλεια αίματος που μπορεί να δημιουργήσει αιματώματα. Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψιν ότι συχνά αυτές οι επεμβάσεις είναι επεμβάσεις 2 σταδίων, με τοποθέτηση εξωτερικών συσκευών οστεοσύνθεσης για την αποκατάσταση του μήκους του μέλους, πριν

προχωρήσει κανείς σε ΟΑΙ. Η ανάγκη για παράλληλες επεμβάσεις, όπως οστεοτομίες τροχαντήρα καθώς και η χρήση αυτομοσχευμάτων και αλλομοσχευμάτων είναι αυξημένη, με αποτέλεσμα την παράλληλη αύξηση της χρονικής διάρκειας της χειρουργικής επέμβασης.

Έχει υποστηριχθεί ότι η ακινητοποίηση των ασθενών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΕΟ [26,59,135]. Η κινητοποίηση των ασθενών με ΣΕΙ, όταν υποβάλλονται σε ΟΑΙ συνήθως καθυστερεί με σκοπό την προφύλαξη της πρόθεσης, η οποία τοποθετείται στη φυσιολογική θέση της κοτύλης που είναι χαμηλότερα από τη θέση που υπήρχε η άρθρωση του ισχίου προεγχειρητικά και συχνά το έδαφος της νέας κοτύλης δεν έχει καλή ποιότητα οστού. Επιπλέον, έχει υποστηριχθεί ότι η μειωμένη κίνηση της άρθρωσης προεγχειρητικά αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου [59] και οι ασθενείς που πάσχουν από ΣΕΙ είναι γενικά σε χειρότερη προεγχειρητική κινητική κατάσταση συγκριτικά με τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, είναι προφανές ότι οι ασθενείς με ΣΕΙ εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΟ συγκριτικά με αυτούς που πάσχουν από οστεοαρθρίτιδα. Παρόλα αυτά, τα κριτήρια για την εφαρμογή προφυλακτικής αγωγής για την ανάπτυξη ΕΟ παραμένουν ίδια όπως και στους άλλους τύπους αρθρίτιδας, κυρίως λόγω απουσίας κλινικών μελετών οι οποίες να εκτιμούν αυτή τη διαφορά κινδύνου. Στη συγκεκριμένη ανάλυση αναδείχτηκε μια τάση αυξημένης αποτελεσματικότητας από την εφαρμογή συνδυασμένης ακτινοθεραπείας και ινδομεθακίνης, συγκριτικά με τη χορήγηση ινδομεθακίνης μόνο, σε ασθενείς με ΟΑΙ λόγω ΣΕΙ. Παρόλα αυτά, η αναδειχθείσα διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Ο κύριος περιορισμός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η διαφορά στην ηλικία ανάμεσα στις 2 ομάδες των ασθενών. Μέχρι σήμερα, αρκετές μελέτες έχουν αποτύχει να τεκμηριώσουν οποιαδήποτε συσχέτιση της ηλικίας των ασθενών με την ανάπτυξη ΕΟ [131,142], σε αντίθεση με άλλες μελέτες που βρήκαν συσχέτιση της μεγαλύτερης ηλικίας με

την ανάπτυξη ΕΟ [130]. Επομένως, το πιθανό συστηματικό σφάλμα από τη διαφορά της ηλικίας είτε είναι ελάχιστο ή οδήγησε στην υποεκτίμηση της αποτελεσματικότητας του συνδυασμένου πρωτοκόλλου το οποίο χορηγήθηκε σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και πιθανώς μεγαλύτερου κινδύνου για ανάπτυξη ΕΟ. Η διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών με ομογενοποιημένες ομάδες ασθενών με ΣΕΙ που υποβάλλονται σε ΟΑΙ, θα πρέπει να είναι ο μελλοντικός στόχος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα κύρια συμπεράσματα της διδακτορικής διατριβής είναι τα ακόλουθα:

1. Το συνδυασμένο πρωτόκολλο θεραπείας χορήγησης μιας εφάπαξ δόσης ακτινοβολήσης 7.0 Gy, μέσα στις πρώτες 3 μετεγχειρητικές ημέρες, σε συνδυασμό με τη χορήγηση 75mg ινδομεθακίνης για 15 ημέρες, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ανάπτυξης ΕΟ μετά από ΟΑΙ, είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη της ΕΟ.
2. Το συνδυασμένο πρωτόκολλο θεραπείας φαίνεται ότι είναι περισσότερο αποτελεσματικό συγκριτικά με τη χορήγηση ινδομεθακίνης μόνο. Αντίστοιχη υπεροχή από την εφαρμογή του συνδυασμένου πρωτοκόλλου, αν και όχι στατιστικά σημαντική, φαίνεται να υπάρχει και στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΟΑΙ λόγω ΣΕΙ.
3. Η χορήγηση κλασματοποιημένης δόσης ακτινοβολήσης της τάξης των 10.0 Gy στο συνδυασμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο, δεν φαίνεται να υπερέχει συγκριτικά με την εφάπαξ χορήγηση μιας δόσης ακτινοβολήσης 7.0 Gy.
4. Η ΟΑΙ σε ασθενείς με ΣΕΙ φαίνεται να συνοδεύεται από αυξημένο ποσοστό εμφάνισης ΕΟ συγκριτικά με τους ασθενείς πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα. Το ΣΕΙ είναι πιθανόν ότι αποτελεί παράγοντα αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ΕΟ. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση της υπόθεσης αυτής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και η ακτινοθεραπεία αποτελούν τις 2 κύριες θεραπευτικές επιλογές πρόληψης ανάπτυξης ΕΟ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε ΟΑΙ. Με βάση τον διαφορετικό μηχανισμό δράσης των 2 αυτών προληπτικών θεραπευτικών μεθόδων, ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης χορήγησης ινδομεθακίνης και ακτινοθεραπείας μετεγχειρητικά, στην πρόληψη της ΕΟ μετά από ΟΑΙ. Η παρούσα μελέτη περιέλαβε 271 ασθενείς υψηλού κινδύνου που έλαβαν θεραπεία πρόληψης ανάπτυξης ΕΟ μετά από ΟΑΙ κατά το χρονικό διάστημα από το 1992 έως το 2006. Η μελέτη χωρίστηκε σε 2 αναδρομικά σκέλη και 1 προοπτικό σκέλος.

Στο πρώτο αναδρομικό μέρος, σκοπός ήταν να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας συνολικής δόσης 10.0 Gy συγκριτικά με την εφάπαξ χορήγηση μιας δόσης ακτινοβολήσης (7.0 Gy) σε συνδυασμό με τη χορήγηση ινδομεθακίνης (75 mg για 15 ημέρες).

Στο 2^ο αναδρομικό μέρος της διδακτορικής διατριβής, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης θεραπείας, κατά το διάστημα από το 1999 έως το 2004 και αναζητήθηκαν παράγοντες κινδύνου.

Στο 3^ο προοπτικό μέρος της παρούσας διατριβής, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμένου πρωτοκόλλου συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο ινδομεθακίνης για 15 ημέρες μετεγχειρητικά, και έγινε προσπάθεια ανεύρεσης νέων παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση ΕΟ μετά από ΟΑΙ. Τέλος, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμένου πρωτοκόλλου στην υποομάδα των ασθενών με ΣΕΙ. Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν ακτινολογικά με το σύστημα ταξινόμησης Brooker και κλινικά με βάση το Merle d'Aubigné σκορ.

Στο 1^ο αναδρομικό σκέλος της διατριβής, συμπεριλήφθηκαν 71 ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκε ακτινολογική διαφορά στην ανάπτυξη ΕΟ ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών που χορηγήθηκε κλασματοποιημένη δόση ακτινοθεραπείας και αυτής που χορηγήθηκε εφάπαξ δόση ακτινοβολήσης. Δεν παρατηρήθηκε επίσης διαφορά κατά την κλινική εκτίμηση των ασθενών ανάμεσα στις 2 ομάδες. Η συνολική επίπτωση της ΕΟ ήταν 7%.

Στο 2^ο αναδρομικό σκέλος της διατριβής, η συνολική επίπτωση της ΕΟ ήταν περίπου 20%, ενώ οι ασθενείς με ΣΕΙ είχαν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΕΟ συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών με οστεοαρθρίτιδα.

Στο 3^ο προοπτικό σκέλος της διατριβής, το ποσοστό ανάπτυξης ΕΟ ήταν περίπου 20%. Οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμένο πρωτόκολλο θεραπείας, είχαν στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό ανάπτυξης ΕΟ σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ινδομεθακίνη. Οι ασθενείς με ΣΕΙ είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΕΟ. Το ποσοστό εμφάνισης ΕΟ σε ασθενείς με ΣΕΙ ήταν περίπου 31%, ενώ και σε αυτούς τους ασθενείς, το συνδυασμένο πρωτόκολλο ήταν αποτελεσματικότερο σε σχέση με τη χορήγηση ινδομεθακίνης μόνο. Ωστόσο, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Και στα 3 σκέλη της διδακτορικής διατριβής δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές παρενέργειες από τη συνδυασμένη ακτινοθεραπείας και ινδομεθακίνης.

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and radiotherapy are the two main therapeutic options for the prevention of heterotopic ossification (HO) in high risk patients that undergo total hip arthroplasty (THA). Given that the mechanism of action of these two therapeutic options is different, the aim of the current thesis is to investigate the efficacy of combined indomethacin of 75mg for 15 days postoperatively and postoperative radiotherapy in the prevention of HO after THA. Between 1992 and 2006, 271 high risk patients received therapy for the prevention of HO after THA at the University Hospital of Ioannina. The study was divided in 2 retrospective parts and 1 prospective part.

In the first retrospective part we aimed to investigate the efficacy of postoperative fractionated radiotherapy of 10.0 Gy compared to a single dose of 7.0 Gy in combination with indomethacin (75 mg for 15 days).

In the second retrospective part of the thesis we evaluated the efficacy of the combined therapeutic protocol and we tried to identify risk factors associated with HO development.

In the third prospective part of the thesis, we evaluated the efficacy of the combined protocol compared to indomethacin alone and we tried to identify new risk factors associated with increased incidence of HO after THA. Finally, we evaluated the efficacy of the combined protocol in a subgroup of patients with congenital hip disease (CDH). All patients were evaluated radiologically with the Brooker classification and clinically with the Merle d'Aubigné score.

In the first retrospective part of this thesis 71 patients were included and no radiological difference in the development of HO was observed between the group of fractionated dose of radiotherapy and the group of the single dose. The overall incidence of HO was 7%. In the second retrospective part of the thesis the overall incidence was

approximately 20%, while patients with CDH had increased possibility for HO development compared to patients with osteoarthritis of the hip. In the third prospective part of the thesis the incidence of HO development was approximately 20%. Patients that received the combined therapeutic protocol had lower incidence of HO development compared to patients that received indomethacin alone. Patients with CDH had increased risk for HO development. The overall incidence of HO in patients with CDH was approximately 31%. In these patients the combined protocol was also more effective than indomethacin alone, although the difference was not statistically significant. In all the three parts of the thesis no significant treatment related side effects were observed.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bosse A. Clinical aspects, differential diagnosis and histogenesis of heterotopic ossification. *Veroff Pathol.* 1997; 146: 1-168.
2. Puzas JE, Miller MD, Rosier RN. Pathologic bone formation. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; 245: 269-81.
3. Geschickter CF, Maseritz I. Myositis ossificans. *J Bone Joint Surg Am.* 1938; 20: 661-74.
4. Reidel B. Demonstration line durch ach Hagiges Umhergehen total destuirten kniegelenkes von einem patientenmit stichverletzung des ruckans. *Verh Dtsch Gesellschaft Chirurg* 1883; 12: 93.
5. Binnie JF. On myositis ossificans traumatica. *Annals Surg* 1903; 38: 423-40.
6. Dejerine Y, Ceiller A. Para osteoarthropathies des paraplegiques par lesion medullaire. *Rev Neurol* 1919; 32: 399-407.
7. McKee GK. Artificial hip joint. *J Bone Joint Surg Br.* 1951; 33: 465.
8. Damanski M. Heterotopic ossification in paraplegia, a clinical study. *J Bone Joint Surg Am.* 1961; 43: 243.
9. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, et al. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55:1629-32.
10. Della Valle AG, Ruzo PS, Pavone V, et al. Heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a critical analysis of the Brooker classification and proposal of a simplified rating system. *J Arthroplasty.* 2002; 17: 870-5.
11. Arcq M. Ectopic ossification: a complication after total hip replacement. *Arch Orthop Unfallchir.* 1973; 77: 108-31.

12. DeLee J, Ferrari A, Charnley J. Ectopic bone formation following low friction arthroplasty of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1976; 121: 53-9.
13. Neal BC, Rodgers A, Gray H, 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: 129-34.
14. Neal BC, Rodgers A, Clark T, et al. A systematic survey of 13 randomized trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic bone formation after major hip surgery. *Acta Orthop Scand.* 2000; 71: 122-8.
15. Schoellner C, Schunck J, Eckardt A. Digital planimetry for exact assessment of peri-articular ossification. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2000; 138: 436-9.
16. Venier LH, Ditunno JF. Heterotopic ossification in the paraplegic patient. *Arch Phys Med Rehabil.* 1971; 52: 475-9.
17. Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop.* 1991; 263: 13-29.
18. Hait G, Boswick JA, Stone NH. Heterotopic bone formation secondary to trauma (myositis ossificans traumatica). *J Trauma.* 1970; 10: 405-11.
19. Thomas BJ. Heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 1992; 23: 347-58.
20. Jacobs JE, Birnbaum BA, Siegelman ES. Heterotopic ossification of midline abdominal incisions: CT and MR imaging findings. *AJR.* 1996; 166: 579-84.
21. Reardon MJ, Tillou A, Mody DR, et al. Heterotopic calcification in abdominal wounds. *Am J Surg.* 1997; 173: 145-7.
22. Haque S, Eisen RN, West AB. Heterotopic formation in gastrointestinal tract. *Arch Pathol Lab Med.* 1996; 120: 666-70.

23. Shehab D, Elgazzar AH, Collier BD. Heterotopic ossification. *J Nucl Med.* 2002; 43: 346-53.
24. Garland DE, Blum CE, Waters RL. Periarticular heterotopic ossification in head-injured adults: incidence and location. *J Bone Joint Surg Am.* 1980; 62: 1143-6.
25. Roberts PH. Heterotopic ossification complicating paralysis of intracranial origin. *J Bone Joint Surg Br.* 1968; 50: 70-7.
26. Vanden Bossche L, Vanderstraeten G. Heterotopic ossification: a review. *J Rehabil Med.* 2005; 37: 129-36.
27. Gaur A, Sinclair M, Caruso E, et al. Heterotopic ossification around the elbow following burns in children: results after excision. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 1538-43.
28. Stover SL, Niemann KM, Tulloss JR. Experience with surgical resection of heterotopic bone in spinal cord injury patients. *Clin Orthop.* 1991; 263: 71-7.
29. Naraghi FF, DeCoster TA, Moneim MS, et al. Heterotopic ossification. *Orthopedics.* 1996; 19: 145-51.
30. Caron, J. C. Para articular ossifications in total hip replacement. In Gschwend, N., and Debrunner, H. V. (eds): *Total Hip Prosthesis.* Bern, Hans Huber, 1976, pp. 171-185.
31. Rosendahl S, Christoffersen JK, Norgaard M. Para-articular ossification following hip replacement. 70 arthroplasties ad modum Moore using McFarland's approach. *Acta Orthop Scand.* 1977; 48: 400-4.
32. Neal B, Gray H, MacMahon S, et al. Incidence of heterotopic bone formation after major hip surgery. *ANZ J Surg.* 2002; 72: 808-21.
33. Wlodarski KH. Bone formation in soft tissue. In: Hall BK, ed. *Bone Matrix and Bone-Specific Proteins.* Boca Raton, FL: CRC Press; 102: 312-6.

34. Craven PL, Urist MR. Osteogenesis by radioisotope labelled cell population in implants of bone matrix under the influence of ionizing radiation. *Clin Orthop* 1971; 76: 231–43.
35. Chalmers J, Gray DH, Rush J. Observation on the induction of bone in soft tissues. *J Bone Joint Surg Br* 1975; 57: 36–45.
36. Lounev VY, Ramachandran R, Wosczyzna MN, et al. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 652-63.
37. Luu HH, Song WX, Luo X, et al. Distinct roles of bone morphogenetic proteins in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 2007; 25: 665-77.
38. Joseph V, Rampersaud YR. Heterotopic bone formation with the use of rhBMP2 in posterior minimal access interbody fusion: a CT analysis. *Spine*. 2007; 32: 2885-90.
39. Feldman GJ, Billings PC, Patel RV, et al. Over-expression of BMP4 and BMP5 in a child with axial skeletal malformations and heterotopic ossification: a new syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007; 143: 699-706.
40. Toom A, Arend A, Gunnarsson D, et al. Bone formation zones in heterotopic ossifications: histologic findings and increased expression of bone morphogenetic protein 2 and transforming growth factors beta2 and beta3. *Calcif Tissue Int*. 2007; 80: 259-67.
41. Jaimo AHN, De La Pena LS, Shore EM, et al. Paresis of a bone morphogenetic protein-antagonist response in a genetic disorder of heterotopic ossification. *J Bone Joint Surg* 2003; 85: 667–74.
42. Urist MR, Nakagawa M, Nakata N, et al. Experimental myositis ossificans: cartilage and bone formation in muscle in response to diffusible bone matrix-derived morphogen. *Arch Pathol Lab Med*. 1978; 102: 312–6.

43. Puzas JE, Brand JS, Howard GA, et al. Heterotopic bone formation after operation: a quantitative, histologic and biochemical study. *Surg Forum*. 1984; 35: 521–3.
44. Vigorita VJ. Heterotopic Ossification. In *Orthopaedic Pathology*. 2nd Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2008; pp59-62.
45. Ho SSW, Stern PJ, Bruno LP. Pharmacological inhibition of prostaglandin E-2 in bone and its effect on pathological new bone formation in a rat brain model. *Trans Orthop Res Soc*. 1988;13:536.
46. Stover SL, Hataway CJ, Zeiger HE. Heterotopic ossification in spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1975; 56: 199–204.
47. Chantraine A, Minaire P. Para-osteo-arthropathies: a new theory and mode of treatment. *Scand J Rehabil Med*. 1981; 13: 31–7.
48. Larson JM, Michalski JP, Collacott EA, et al. Increased prevalence of HLA-B27 in patients with ectopic ossification following traumatic spinal cord injury. *Rheumatol Rehabil* 1981; 20: 193–7.
49. Garland DE, Alday B, Vernos KG. Heterotopic ossification and HLA antigens. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 531–2.
50. Minaire P, Betuel H, Girard R, et al. Neurologic injuries, paraosteoarthropathies and human leukocyte antigens. *Arch Phys Med Rehabil* 1980; 61: 214–5.
51. Signalet J, Moulin M, Pelissier J, et al. HLA and neurogenic paraosteoarthropathies. *Tissue Antigens* 1983; 21: 268–9.
52. Van Kuijk AA, Geurts AC, van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002; 40: 313–26.
53. Koga H, Sakou T, Taketomi E, et al. Genetic mapping of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 1460-7.

54. Sémonin O, Fontaine K, Daviaud C, et al. Identification of three novel mutations of the noggin gene in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Am J Med Genet.* 2001; 102: 314-7.
55. Sun Y, Xia W, Jiang Y, et al. A recurrent mutation c.617G>A in the ACVR1 gene causes fibrodysplasia ossificans progressiva in two Chinese patients. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84: 361-5.
56. Sell S, Gaissmaier C, Fritz J, et al. Different behavior of human osteoblast-like cells isolated from normal and heterotopic bone In vitro. *Calcif Tissue Int.* 1998 Jan;62(1):51-9.
57. Ackerman LV. Extra-osseous localized non-neoplastic bone and cartilage formation (so-called myositis ossificans): clinical and pathological confusion with malignant neoplasms. *J Bone Joint Surg Am.* 1958; 40-A: 279-98.
58. Norman A, Dorfman HD. Juxtacortical circumscribed myositis ossifications: evolution and radiographic features. *Radiology.* 1970; 96: 301–6.
59. Ahrengart L. Periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Risk factors and consequences. *Clin Orthop Relat Res.* 1991; 263: 49-58.
60. Egli S, Woo A. Risk factors for heterotopic ossification in total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001; 121: 531-5.
61. Bisla RS, Ranawat CS, Inglis AE. Total hip replacement in patients with ankylosing spondylitis with involvement of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1976; 58: 233-8.
62. Blasingame JP, Resnick D, Coutts RD, et al. Extensive spinal osteophytosis as a risk factor for heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1981; 161: 191-7.
63. Riegler HF, Harris CM. Heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1976; 117: 209-16.

64. Hierton C, Blomgren G, Lindgren U. Factors associated with heterotopic bone formation in cemented total hip prostheses. *Acta Orthop Scand*. 1983; 54: 698-702.
65. Nollen AJ, Slooff TJ. Para-articular ossifications after total hip replacement. *Acta Orthop Scand*. 1973; 44: 230-41.
66. Ahrengart L, Lindgren U. Heterotopic bone after hip arthroplasty. Defining the patient at risk. *Clin Orthop Relat Res*. 1993; 293: 153-9.
67. Søballe K, Christensen F, Kristensen SS. Ectopic bone formation after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1988; 228: 57-62.
68. Azcarate JR, de Pablos J, Cornejo F, et al. Postoperative dislocation: a risk factor for periprosthetic ectopic ossifications after total hip replacement. *Acta Orthop Belg*. 1986; 52: 145-50.
69. Brooke MM, Heard DL, de Lateur BJ, et al. Heterotopic ossification and peripheral nerve entrapment: early diagnosis and excision. *Arch Phys Med Rehabil*. 1991; 72: 425-9.
70. Hassard GH. Heterotopic bone formation about the hip and unilateral decubitus ulcers in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1975; 56: 355-8.
71. Ragone DJ Jr, Kellerman WC, Bonner FJ Jr. Heterotopic ossification masquerading as deep venous thrombosis in head-injured adult: complications of anticoagulation. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986; 67: 339-41.
72. Goldberg MA, Schumacher HR. Heterotopic ossification mimicking acute arthritis after neurologic catastrophes. *Arch Intern Med*. 1977; 137: 619-21.
73. Freed JH, Hahn H, Menter R, et al. The use of the three-phase bone scan in the early diagnosis of heterotopic ossification (HO) and in the evaluation of Didronel therapy. *Paraplegia*. 1982; 20: 208-16.

74. Tyler JL, Derbekyan V, Lisbona R. Early diagnosis of myositis ossificans with Tc-99m diphosphonate imaging. *Clin Nucl Med.* 1984; 9: 256-8.
75. Orzel JA, Rudd TG. Heterotopic bone formation: clinical, laboratory, and imaging correlation. *J Nucl Med.* 1985; 26: 125-32.
76. Tibone J, Sakimura I, Nickel VL, et al. Heterotopic ossification around the hip in spinal cord-injured patients. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 1978; 60: 769-75.
77. Gaur A, Sinclair M, Caruso E, et al. Heterotopic ossification around the elbow following burns in children: results after excision. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85: 1538-43.
78. Thomas EA, Cassar-Pullicino VN, McCall IW. The role of ultrasound in the early diagnosis and management of heterotopic bone formation. *Clin Radiol.* 1991; 43: 190-6.
79. Popken F, König DP, Tantow M, et al. Possibility of sonographic early diagnosis of heterotopic ossifications after total hip-replacement. *Unfallchirurg.* 2003; 106: 28-31.
80. Thomas BJ, Amstutz HC. Results of the administration of diphosphonate for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1985; 67: 400-3.
81. Garland DE, Alday B, Venos KG, et al. Diphosphonate treatment for heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1983; 176: 197-200.
82. Spielman G, Gennarelli TA, Rogers CR. Disodium etidronate: its role in preventing heterotopic ossification in severe head injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1983; 64: 539-42.
83. Banovac K, Gonzalez F, Wade N, et al. Intravenous disodium etidronate therapy in spinal cord injury patients with heterotopic ossification. *Paraplegia.* 1993; 31: 660-6.

84. Banovac K. The effect of etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2000; 23: 40-4.
85. Yaffe A, Kollerman R, Bahar H, et al. The influence of alendronate on bone formation and resorption in a rat ectopic bone development model. *J Periodontol.* 2003; 74: 44-50.
86. Hu HP, Kuijpers W, Slooff TJ, et al. The effect of biphosphonate on induced heterotopic bone. *Clin Orthop Relat Res.* 1991; 272: 259-67.
87. Lindholm TS, Bauer FC, Rindell K. High doses of the diphosphonate EHDP for the prevention of heterotopic ossification. An experimental and clinical study. *Scand J Rheumatol.* 1987; 16: 33-9.
88. Fransen M, Neal B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001160.
89. Handel M, Phillips O, Anders S, et al. Dose-dependent efficacy of diclofenac-cholestyramine on pain and periarticular ossifications after total hip arthroplasty: a double-blind, prospective, randomised trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004; 124: 483-5.
90. Romano CL, Duci D, Romano D, et al. Celecoxib versus indomethacin in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004; 19: 14-8.
91. Karunakar MA, Sen A, Bosse MJ, et al. Indometacin as prophylaxis for heterotopic ossification after the operative treatment of fractures of the acetabulum. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 1613-17.
92. Baird EO, Kang QK. Prophylaxis of heterotopic ossification - an updated review. *J Orthop Surg Res.* 2009; 4: 12.

93. 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.
94. van der Heide HJ, Rijnberg WJ, Van Sorge A, et al. Similar effects of rofecoxib and indomethacin on the incidence of heterotopic ossification after hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2007; 78: 90-4.
95. 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 Orthop.* 2005; 76: 735-40.
96. Beck A, Salem K, Krischak G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the perioperative phase in traumatology and orthopedics effects on bone healing. *Oper Orthop Traumatol.* 2005; 17: 569-78.
97. Cooley LM, Goss RJ. The effects of transplantation and x-irradiation on the repair of fractured bones. *Am J Anat* 1958; 102: 167-81.
98. Coventry MB, Scanlon PW. The use of radiation to discourage ectopic bone. A nine-year study in surgery about the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63: 201-8.
99. Lo TC. Radiation therapy for heterotopic ossification. *Semin Radiat Oncol.* 1999; 9: 163-70.
100. Haas ML, Kennedy AS, Copeland CC, et al. Utility of radiation in the prevention of heterotopic ossification following repair of traumatic acetabular fracture. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:461-6.
101. Healy WL, Lo TC, DeSimone AA, et al. Single-dose irradiation for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A comparison of doses of five

- hundred and fifty and seven hundred centigray. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 590-5.
102. Kolbl O, Knelles D, Barthel T, et al. Randomized trial comparing early postoperative irradiation vs. the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 961-6.
 103. Lonardi F, Gioga G, Coeli M, et al. Preoperative, single-fraction irradiation for prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2001; 25: 371-4.
 104. 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.
 105. Konski A, Pellegrini V, Poulter C, et al. Randomized trial comparing single dose versus fractionated irradiation for prevention of heterotopic bone: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 1139-42.
 106. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Micke O; German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases. Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint: a multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 756-65.
 107. 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.

108. Childs HA 3rd, Cole T, Falkenberg E, et al. A prospective evaluation of the timing of postoperative radiotherapy for preventing heterotopic ossification following traumatic acetabular fractures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47: 1347-52.
109. Seegenschmiedt MH, Goldmann AR, Wolfel R, et al. Prevention of heterotopic ossification (HO) after total hip replacement: randomized high versus low dose radiotherapy. *Radiother Oncol* 1993; 26: 271-4.
110. Padgett DE, Holley KG, Cummings M, et al. The efficacy of 500 CentiGray radiation in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, pilot study. *J Arthroplasty.* 2003; 18: 677-86.
111. Kolbl O, Knelles D, Barthel T, et al. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:397-401.
112. Bremen-Kuhne R, Stock D, Franke C. Indomethacin--short-term therapy vs. single low dosage radiation for prevention of periarticular ossifications after total hip endoprosthesis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1997; 135: 422-9.
113. Kienapfel H, Koller M, Wust A, 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: 296-302.
114. Aspenberg P, Jeppsson C, Economides AN. The bone morphogenetic proteins antagonist Noggin inhibits membranous ossification. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 497-500.

115. Kocic M, Lazovic M, Kojovic Z, et al. Methods of the physical medicine therapy in prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63: 807-11.
116. Merle d'Aubigné R, Postel M. Functional results of hip arthroplasty with acrylic prosthesis. *J Bone Joint Surg Am* 1954; 36: 451-75.
117. Elmstedt E, Lindholm TS, Nilsson OS, et al. Effect of ibuprofen on heterotopic ossification after hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 25-7.
118. Schmidt SA, Kjaersgaard-Andersen P, Pedersen NW, 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: 834-8.
119. Vielpeau C, Joubert JM, Hulet C. Naproxen in the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 369: 279-88.
120. Parkinson JR, Evarts CM, Hubbard LF. Radiation therapy in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Hip* 1982 : 211-7.
121. Anthony P, Keys H, Evarts CM, et al. Prevention of heterotopic bone formation with early post operative irradiation in high risk patients undergoing total hip arthroplasty: comparison of 10.00 Gy vs 20.00 Gy schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 365-9.
122. Van Leeuwen WM, Deckers P, de Lange WJ. Preoperative irradiation for prophylaxis of ectopic ossification after hip arthroplasty. A randomized study in 62 hips. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 116-8.
123. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, et al. Prevention of heterotopic ossification about the hip: final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 39: 161-71.

124. Pellegrini VD Jr, Konski AA, Gastel JA, et al. Prevention of heterotopic ossification with irradiation after total hip arthroplasty. Radiation therapy with a single dose of eight hundred centigray administered to a limited field. *J Bone Joint Surg Am.* 1992; 74: 186-200.
125. Knelles D, Barthel T, Karrer A, 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: 596-602.
126. Moore KD, Goss K, Anglen JO. Indomethacin versus radiation therapy for prophylaxis against heterotopic ossification in acetabular fractures: a randomised, prospective study. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 259-63.
127. Knahr K, Salzer M, Eyb R, et al. Heterotopic ossification with total hip endoprostheses in various models of thrombosis prophylaxis. *J Arthroplasty* 1988; 3: 1-8.
128. 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.
129. Ashton LA, Bruce W, Goldberg J, et al. Prevention of heterotopic bone formation in high risk patients post-total hip arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2000; 8: 53-57.
130. Zehetgruber H, Gröbl A, Goll A, et al. Prevention of heterotopic ossification after THA with indomethacin: analysis of risk factors. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005; 143: 631-7.

131. Handel M, Brettschneider J, Kock FX, et al. Risk factors associated with heterotopic ossifications in primary total hip arthroplasty. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004; 142: 564-70.
132. Pagnani MJ, Pellicci PM, Salvati EA. Effect of aspirin on heterotopic ossification after total hip arthroplasty in men who have osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 924-9.
133. 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. *Acta Orthop* 2007; 78: 95-8.
134. Randelli G, Romanò CL. Prophylaxis with indomethacin for heterotopic ossification after Chiari osteotomy of the pelvis. *J Bone Joint Surg Am*. 1992; 74: 1344-6.
135. Cope R. Heterotopic ossification. *South Med J* 1990; 83: 1058-64.
136. Lewallen DG. Heterotopic ossification following total hip arthroplasty. *Instr. Course Lect.* 1999; 44: 287-92.
137. Board TN, Karva A, Board RE, et al. The prophylaxis and treatment of heterotopic ossification following lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 434-40.
138. Nilsson OS, Persson PE. Heterotopic bone formation after joint replacement. *Curr Opin Rheumatol*. 1999; 11: 127-31.
139. 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.
140. Ayers DC, Pellegrini VD Jr, Evarts CM. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by radiation therapy. *Clin Orthop Relat Res*. 1991; 263: 87-93.

141. Iorio R, Healy WL. Heterotopic ossification after hip and knee arthroplasty: risk factors, prevention, and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2002; 10: 409-16.
142. Vastel L, Kerboull L, Anract P, et al. Heterotopic ossification after total hip arthroplasty: risk factors and prevention. *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65: 238-44.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. 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. *Strahlenther Onkol.* 2009 Aug;185(8):500-5.
2. 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. *Clin Transl Oncol.* 2009 Feb;11(2):103-8.
3. 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. *Int Orthop.* 2006 Apr;30(2):79-83.
4. Pakos EE, Tsekeris PG, Paschos NK, Pitouli EJ, Mosis EK, Xenakis TH. The role of radiation dose in a combined therapeutic protocol for the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. *Journal of BUON* (In press).