Neurogene Heterotope Ossificatie; één van de meest voorkomende complicaties bij dwarslaesiepatiënten!

Jessica van der Lede, Afstudeeropdracht Fysiotherapie, Hogeschool Utrecht, Juni 2008

Samenvatting

Achtergrond: Neurogene Heterotope Ossificatie (NHO) is een vaak voorkomende complicatie bij dwarslaesiepatiënten die moeilijk te behandelen is. Nog steeds is de exacte pathofysiologie onderliggend aan NHO bij dwarslaesiepatiënten niet duidelijk, mede hierdoor lijkt er nog geen eenduidig behandelplan te zijn voor deze aandoening bij dwarslaesiepatiënten.
Doelstelling: Het doel van deze literatuurstudie is een informatief overzicht geven over NHO en dwarslaesie en de behandelmogelijkheden die er zijn bij een dwarslaesiepatiënt met NHO.
Vraagstelling: Wat wordt er in de recente literatuur geschreven over Neurogene Heterotope Ossificatie en een dwarslaesie en over de meest voorkomende behandelmogelijkheden van Neurogene Heterotope Ossificatie bij dwarslaesiepatiënten?
Methode: Er is gezocht naar artikelen met de zoekmachines Cochrane, PubMed, ScienceDirect en CINAHL. Hierbij is gebruik gemaakt van de volgende zoektermen of een combinatie hiervan; Spinal Cord Inury, Neurogenic heterotopic ossification, Neurogenic ossification, Heterotopic ossification, Physical Therapy, Myositis ossificans, Treatment en Complications. De gevonden RCT's zijn beoordeeld met behulp van de PEDro-Scale.
Resultaten: Er zijn verschillende methoden voor gerichte diagnostiek wanneer er sprake lijkt te zijn van beginnend NHO. Dit zijn voornamelijk de bot-scintigrafie, radiografie, ultrageluidstechniek, röntgenfoto's, CT scan & MRI en het laboratoriumonderzoek.
De behandeling van NHO lijkt vooral te bestaan uit een medicamenteuze benadering en oefentherapie, wanneer dit niet afdoende resultaten geeft wordt er in sommige gevallen gekozen voor een operatieve benadering.
Conclusie: NHO is een aandoening waarvan een eenduidige oorzaak van ontstaan nog steeds niet is gevonden. Hierdoor is het moeilijk een preventief protocol en een effectief therapeutisch behandelprotocol op te stellen. De huidige behandeling van NHO bij de dwarslaesiepatiënt is vooral symptomatisch.

Keywords: Spinal cord injury; Neurogenic heterotopic ossification; Treatment.

1. Inleiding

Voor deze informatieve literatuurstudie is er gekeken naar wat de literatuur schrijft over de meest voorkomende behandelmethoden van NHO bij dwarslaesiepatiënten. De frequentie van deze groep patiënten die te maken kunnen krijgen met NHO als bijkomende complicatie naar aanleiding van de dwarslaesie ligt tussen de 16 en 53% *(Van Asbeck et al., 2007)* Het is dan ook een complicatie wat zeker aandacht behoeft van de behandelaars van dwarslaesiepatiënten.
Het doel van deze scriptie is dan ook het informeren over en een overzicht geven van NHO, dwarslaesie en de verschillende behandelmethoden van deze complicatie, van preventie tot de postoperatieve fase bij dwarslaesiepatiënten.

2. Methode

De volgende databanken zijn gebruikt voor het zoeken naar geschikte literatuur:

- Cochrane
- PubMed
- ScienceDirect
- CINAHL

In de hierboven genoemde databanken is gebruik gemaakt van de volgende zoek-termen of een combinatie hiervan:

- Spinal Cord Injury
- Neurogenic Heterotopic Ossification
- Neurogenic Ossification
- Heterotopic Ossification
- Physical Therapy
- Myositis Ossificans
- Treatment
- Complications

Deze zoekactie heeft de volgende resultaten opgeleverd. Er zijn 15 artikelen gevonden die voldeden aan de in- en exclusiecriteria, 11 hiervan scheven over de onderwerpen NHO en dwarslaesie, 3 schreven alleen over het onderwerp NHO en 1 scheef alleen over het onderwerp dwarslaesie. Van deze gevonden artikelen zijn er uiteindelijk 13 gebruikt in deze studie, dit omdat 2 artikelen geen toegevoegde informatie bevatte ten opzichte van de andere gevonden literatuur.

2.1 Beoordeling van de studies

Als criterialijst van de gevonden studies is de PEDro-Scale (1999) gebruikt uit onderzoek is gebleken dat dit een betrouwbare methode is (ICC 0.68, 95% CI 0.57- 0.76) (Mahler et al., 2003).
De PEDro-Scale is een instrument om de methodologische kwaliteit van RCT's te beoordelen en te scoren op 10 criteria met een range van 0-10 punten. Naast een item dat de externe kwaliteit bepaalt, worden 10 items beschreven die de interne en statische kwaliteit van de studies evalueren. Deze 10 PEDro-criteria bepalen de somscore. Studies met een score van drie of minder punten worden beoordeeld als studies van lage kwaliteit, een score van vier of meer punten zijn van hoge kwaliteit (*PEDro*).
Tabel 1 geeft deze lijst weer.

Item		*Punten*
1	Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk beschreven?	**Nee/Ja**
2	Zijn de patiënten random toegewezen aan de groepen?	**0 / 1**
3	Is de blinderingprocedure van de randomisatie gewaarborgd (concealed allocation)?	**0 / 1**
4	Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar?	**0 / 1**
5	Zijn de patiënten geblindeerd?	**0 / 1**
6	Zijn de therapeuten geblindeerd?	**0 / 1**
7	Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat?	**0 / 1**
8	Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij > 85% van de geïncludeerde patiënten?	**0 / 1**
9	Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd?	**0 / 1**
10	Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?	**0 / 1**
11	Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?	**0 / 1**

***Tabel 1:** Beoordelingslijst: PEDro-scale (1999)*

In tabel 2 worden de uitkomsten, na beoordeling met behulp van de PEDro-scale, van de drie gebruikte RCT's weergegeven.

PEDro Item	*Bano-vac et al.1997*	*Bano-vac et al. '01*	*Bano-vac et al. '04*
1	J	J	J
2	1	1	1
3	1	1	1
4	1	1	1
5	1	1	1
6	0	0	1
7	0	1	1
8	1	1	1
9	1	1	1
10	1	1	1
11	1	1	1
Totaal	8	9	10

***Tabel 2:** Beoordeling gebruikte studies*

2.2 Inclusie en exclusie criteria

In de literatuur die te verkrijgen is via de databanken wordt er veel geschreven over NHO. De gebruikte literatuur voor deze studie heeft als voorwaarde dat er alleen geschreven word over NHO, dwarslaesie of over beide onderwerpen.
De exclusie criteria zijn de beschrijvingen van NHO in combinatie met andere aandoeningen dan dwarslaesie. Ook de literatuur ouder dan 1992 worden niet gebruikt.

Voor meer evidence based literatuur is de site geraadpleegd van SCIRE (Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence). Dit is een organisatie die zich bezig houd met evidence based onderzoek op het gebied van dwarslaesie. Hiervan is een 'chapter' over NHO bij dwarslaesie gebruikt voor deze studie.

Tevens zijn er nog een viertal boeken gebruikt voor het vergaren van informatie over dit onderwerp.
Dit zijn het 'Handboek dwarslaesierevalidatie' onder redactie van F.W.A. van Asbeck et al., 2007; het boek 'Spinal Cord Medicine' van S. Kirshblum et al., 2002; het boek 'De revalidatie van dwarslaesiepatiënten' van D. Beckers et al., 1992 en het boek 'Management of spinal cord injuries, A guide for physiotherapists' van L. Harvey uit 2007.

Als laatste is er gebruik gemaakt van de referenties uit de gevonden literatuur.
Dit omdat de gebruikte zoektermen, los of in combinatie, niet afdoende resultaten gaven voor voldoende informatie over bepaalde behandelwijzen bij NHO bij dwarslaesiepatiënten.

3. Dwarslaesie en Neurogene Heterotope Ossificatie

Deze literatuurstudie heeft onder andere het doel om mensen te informeren over dit onderwerp, omdat dit ook mensen kunnen zijn buiten de paramedici, worden mede de onderwerpen dwarslaesie en NHO kort en afzonderlijk van elkaar beschreven.

3.1 Wat is een dwarslaesie?

Een dwarslaesie is een dwarse onderbreking van de continuïteit van het ruggenmerg door een trauma of ziekteproces, waardoor mobiliteit en sensibiliteit onder het niveau van de laesie uitvallen en de willekeurige beïnvloeding van de blaas en rectum is opgeheven (*Coëlho, 2003*).
Er zijn geen betrouwbare gegevens aanwezig van de exacte prevalentie van het aantal personen met een dwarslaesie in Nederland, wel kan er een schatting gemaakt worden. Uitgaande van het onderzoek van Wyndaele et al. (2006) zou het aantal personen met een dwarslaesie in Nederland uitkomen op een totaal van ongeveer 8.000.
De verhouding van het krijgen van een traumatische dwarslaesie tussen mannen en vrouwen schommelt tussen de 3:1 en 4:1. Wanneer we kijken naar de man/vrouw verhouding bij niet-traumatische dwarslaesies schommelt dit tussen de 5:4 (*Wyndaele et al., 2006*).

3.2 Wat is NHO?

- Neurogeen = onder invloed van het zenuwstelsel.
- Heterotoop = voorkomend op een ongewone plaats in het lichaam.
- Ossificatie = beenvorming.

(*Coëlho, 2003*)

Neurogene heterotope ossificatie (NHO) is voor het eerst beschreven door Riedel en is beschreven onder vele namen, zoals ectopic ossificatie, neurogene ossificirende fibromyopathie, myositis ossificans en paraosteoarthropatie. Na een dwarslaesiebeeld is het een van de meest voorkomende orthopedische complicaties (*Kirshblum et al., 2002)*.
NHO is extra-articulaire en extracapsulaire laminaire botvorming in spieren en andere omliggende weefsels rond gewrichten (*Singh et al., 2003*).
Het gaat hier om een self limiting disease. NHO komt onder andere voor bij patiënten met een myelumletsel, traumatische hersenbeschadiging, poliomyelitis, multiple sclerose cerebrovasculair accident en syringomyelie. Daarnaast is neurogene heterotope ossificatie ook bekend bij niet neurogene ziektebeelden zoals brandwonden, ernstige infectieziekten, neoplasmata en na een totale heupartroplastiek (*Van Asbeck et al., 2007*).
NHO vorming vindt plaats in het bindweefsel. Mesenchymale cellen migreren ofwel van elders in het lichaam naar de betreffende plaats en ontwikkelen zich tot osteoblasen. Dit zijn de cellen die bot aanmaken en deze komen normaal gesproken alleen tot ontwikkeling in het skelet. De structuur van het gevormde extra botweefsel lijkt op die van normaal groeiend bot (*Singh et al., 2003*).
Laboratorisch onderzoek heeft aangetoond dat in de vroege fase van de ontwikkeling van NHO er een verhoging van alkalisch fosfatase in het bloed te meten is en kan zo samenhangen met de progressie van de botgroei. Het alkalisch fosfatase niveau reflecteert dus de activiteit van de osteoblasten gedurende de ontwikkeling van NHO (*Kirshblum et al., 2002*).

De etiologie van NHO is nog onduidelijk, humorale, neurale en lokale factoren kunnen hierin een rol spelen. Hierdoor is het moeilijk een preventief protocol en een effectief therapeutisch behandelprotocol op te stellen.
De incidentie van NHO varieert van 11% tot 76%, dit hangt vooral af van de populatie die is bestudeerd en van de methode waarmee is gediagnosticeerd.
NHO manifesteert zich in de meeste gevallen rond het perifere gewricht van een ledemaat. Het heupgewicht is betrokken in 77% van de patiënten met NHO, en in 56% wanneer er sprake is van NHO, dat aanwezig is in meerdere gewrichten (*Haran et al., 2004*).
De symptomen van NHO verschijnen vaak tussen de 3 en 12 weken na één van de eerder genoemde traumata. In de vroege fase van de ontwikkeling van NHO kan de patiënt last krijgen van gewrichts- en spierpijn, paresthesie, lokale zwelling, roodheid en matige koorts.
De symptomen moeten in een vroeg stadium goed gedifferentieerd worden van andere symptomen zoals die van artritis, diepe veneuze trombose, cellulitis, hematoom, complex regionaal pijnsyndroom en van weefseltumoren .
In een later stadium kan er onder andere een bewegingsbeperking gaan ontstaan.
NHO kan naast bewegingsbeperkingen in de getroffen gewrichten ook andere verschijnselen geven zoals compressie van de zenuwen, bloedvaten of lymfevaten en daarnaast fracturen en decubitus door het asymmetrisch belasten ten gevolge van een ankylose van het heupgewricht (*Schuetz et al, 2005)*.

3.3 NHO bij dwarslaesiepatiënten

NHO is een veel voorkomende orthopedische complicatie bij patiënten met een dwarslaesie, geschat wordt dat het percentage ligt tussen de 40-50%. In 10 tot 20% van deze gevallen zal er, gezien de ernst van de NHO een operatieve ingreep moeten plaatsvinden (*Banovac et al., 2004*). NHO komt altijd voor onder het niveau van de laesie en voor 70-97% in het heupgewricht. Natuurlijk kan de NHO ook in andere delen van het lichaam voor komen, bijvoorbeeld in de knie, hand, elleboog, schouder en wervel.
NHO kan zich openbaren vele jaren na het ontstaan van de dwarslaesie, echter vaker wordt de diagnose gesteld tussen 1 tot 6 maanden na het krijgen van de laesie, met als piek de 2de maand na de laesie (*Van Kuijk et al., 2002*). We kunnen dan wel de vraag stellen of de NHO zich niet al eerder heeft ontwikkeld en pas later, door welke oorzaak dan ook, wordt geactiveerd en dan pas klinische verschijnselen geeft.
Het kan dus voorkomen dat de NHO reeds aanwezig is, maar dat de lichamelijke symptomen pas later verschijnen. Koorts is een van de eerste symptomen, al hoeft dit niet altijd voor te komen. Een paar dagen later ziet men vaak zwelling optreden, dat resulteert in vermindering van de range of motion van het betreffende gewricht. Wanneer er sprake is van een complete laesie wordt de bijkomende pijn niet gevoeld. Het is belangrijk dat in dit stadium diepe veneuze trombose wordt uitgesloten, aangezien dit bijna dezelfde klinische symptomen laat zien.
In een later stadium van NHO kan de ROM zo beperkt zijn, dit komt in 10-20% van de gevallen voor, dat dit problemen oplevert met het maken van transfers, laxeren, incontinentiezorg en andere ADL (algemeen dagelijks leven) activiteiten (*Kirshblum et al., 2002*).

3.3.1 Mogelijke causale factoren voor ontwikkeling van NHO bij dwarslaesie

Zoals reeds eerder vermeld onder het punt 3.2, kunnen humorale, neurale en lokale factoren een rol spelen bij het ontwikkelen van NHO.

Alle waarnemingen en onderzoeken hierbij staan nog in de kinderschoenen, maar er kan wel worden aangenomen dat er aanknopingspunten zijn voor het verklaren van een grotere kans op het ontwikkelen van NHO wanneer er sprake is van een dwarslaesie. De verschillende factoren worden kort beschreven,

Ten eerste de humorale factoren, door onderzoek van Binder in de jaren negentig is er geprobeerd een verband te zoeken tussen deze factor, NHO en dwarslaesiepatiënten. Hierbij werd een toename van activiteit van osteoblasen, cellen die verantwoordelijk zijn voor de botaanmaak, gevonden bij patiënten waar NHO reeds was aangetoond. Renfree et al. stelde de hypothese dat de groei van de mitogene (normale celdeling bevorderend) activiteit, welke werd geconstateerd bij de boven genoemde patiënten, een indirecte rol kan spelen kan spelen bij het proces wat aanleiding geeft tot botaanmaak (*Van Kuijk et al., 2002; Van Asbeck et al., 2007*).

Ten tweede de neuro-immunologische factoren, deze causale factor is bijna niet los te koppelen van het begrip NHO. Dit omdat NHO frequent voorkomt bij neurologische aandoeningen of in de regio van het lichaam die de neurologische aandoening betreffen, zoals bij een dwarslaesie beeld waarbij NHO zich manifesteert onder het niveau van de laesie. Verschillende studies toonden aan dat het stadium van de ontwikkeling van NHO samenhangt met lokale microvasculaire veranderingen, zoals de verminderde vascularisatie, arteriëleveneuze aftakkingen en veneuze hemostase. Deze veranderingen in de bloedsamenstelling en de zuurstof niveaus van de weke delen zouden een kritische rol kunnen spelen in de ontwikkeling van NHO (*Van Kuijk et al., 2002*).

Ten derde de lokale factoren, veneuze trombose, (lokale) infectie, decubitus en (micro) trauma kunnen er mogelijk voor zorgen dat de kans op het verkrijgen van NHO wordt vergroot. Deze factoren kunnen leiden tot weefsel schade en tot ontstekingsreacties die onder andere oedeem veroorzaken.
De prostaglandinen die zorgen voor vasodillatatie en de pijnsensatie, komen vrij bij deze vorm van weefselschade. Bij patiënten met NHO is aangetoond dat er een verhoogde aanwezigheid van prostaglandinen in het bloed aanwezig is (*Van Kuijk et al., 2002*).

3.3.2 Mogelijke risicofactoren voor ontwikkeling van NHO bij dwarslaesie

Naast de hierboven genoemde causale factoren zijn er ook nog andere risicofactoren die de kans op het ontwikkelen van NHO bij dwarslaesiepatiënten kunnen vergroten. Zo hebben patiënten met een complete laesie een hogere kans op het ontwikkelen hiervan, dit geldt ook voor aanwezigheid van spasticiteit, recidiverende urineweginfecties en decubitus.

Voor dit laatste geldt ook dat dit juist kan ontstaan door NHO, door een verminderde ROM en dus een asymmetrische zithouding zal de druk op de zitting van de stoel veranderen (*Beckers et al., 2002*).
Indien geen van deze risicofactoren aanwezig is, is de kans op het ontstaan van NHO bij een dwarslaesiepatiënt 10%. Bij één factor neemt dat risico toe tot 18%, bij twee factoren tot 50%, bij drie factoren tot 62% en bij vier van deze factoren zelfs tot 92% (*Van Asbeck et al., 2007*). Er is geen associatie gevonden tussen het ontwikkelen van NHO en leeftijd of ras. Wel geven diverse onderzoeken aan dat er een hoger risico bestaat voor ontwikkeling van NHO bij (jonge) mannelijke patiënten. Aanwezigheid van microtraumata door bijvoorbeeld te geforceerd doorbewegen kan ook een risicofactor zijn, omdat dit weer een ontstekingsreactie kan opwekken in het weefsel (*Daud et al., 1993*).

4. Resultaten

4.1 Diagnostiek

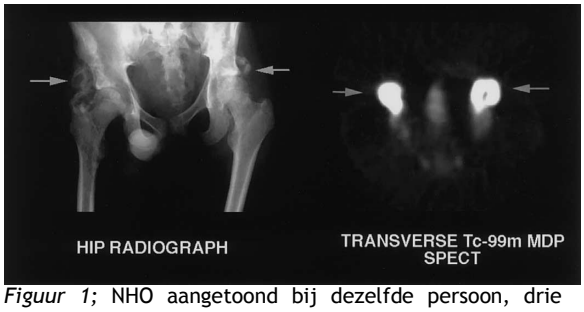
Enkele studies hebben mede geschreven over het diagnosticeren van NHO. Het mag duidelijk zijn dat er voor een effectieve behandeling van NHO snel de diagnose moet worden gesteld, dus nog in het eerste stadium van de ontwikkeling van NHO, de subacute fase.

4.1.1 Bot-scintigrafie

Bot-scintigrafie, uitgevoerd met de drie-fasenbotscan, geeft de mogelijkheid om de aanwezigheid van NHO in het weefsel eerder vast te stellen dan wanneer er klinische verschijnselen optreden. Met deze methode wordt er met behulp van technetium-99-difosfonaat gekeken naar de rijpheid van het proces. Op de gemaakte botscan zijn dan de volgende vier verschillende stadia te onderscheiden;
- de subacute fase: er is hier sprake van een snelle toename van activiteit;
- de chronische actieve onrijpe fase: de activiteit neemt nog toe;
- de chronische actieve rijpe fase: de activiteit is stationair;
- de chronische rijpe fase: afnemende activiteit, terugkeer naar de norm
(*Van Asbeck et al., 2007*).
Door het gebruik van een bot-scintigrafie kan men dus zien of het bot veel osteoïd bevat. Osteoid is een vaatrijke en vezelige bind-weefselmassa met een atypische bot-structuur en veel osteoblasten en osteo-clasten, gelokaliseerd in de substantia corticalis van de pijpbeenderen (*Coëlho, 2003*).
Het gebruik van bot-scintigrafie in de eerste fase, rond de 4 weken, van aandoeningen betreffende het skelet, zoals NHO, blijkt het meest sensitieve meetinstrument, misschien zelfs wel de 'gouden standaard' (*Banovac et al.,1997*).

4.1.2 Radiografie

Radiografie gebruikt men in een later stadium, om precies te zijn 2 tot 4 weken na de bot-scintigrafie. Als er sprake is van NHO, kan men op de radiografie zien dat mineralen zich ophopen in het weefsel (*Banovac,1997*).



Figuur 1; NHO aangetoond bij dezelfde persoon, drie maanden na zijn laesie, door een driefasenbotscan en door radiografie.

4.1.3 Ultrageluidstechniek

Ook met behulp van ultrageluidstechniek is het mogelijk om vroegtijdig NHO op te sporen. Na een grootschalig onderzoek, tussen 1997 en 2000, is gebleken dat deze beeldvormende techniek in 12% van de patiënten karakteristieke bevindingen van NHO presenteerde. Deze bevindingen werden gevonden in een vroeg stadium, 3 weken na het ontstaan van de dwarslaesie, waarin röntgenfoto's nog geen aanwijzingen toonden voor de aanwezigheid van NHO (*Maier et al., 2005*).
Het voordeel van deze methode is dat de kostprijs laag en de belasting voor de patiënt gering is. Het gebruik van deze therapie voor het stellen van een diagnose, gezien de specificiteit en de sensitiviteit van de ultrageluidstechniek, vergt wel enige ervaring van de radioloog (*Kirshblum et al., 2002*).

4.1.4 Röntgenfoto's

In de subacute fase van NHO als er klinisch al wel duidelijke verschijnselen aanwezig zijn, vindt men op de röntgenfoto nog weinig. Doormiddel van rontgendiagnostiek kan geen uitspraak worden gedaan over het al dan niet uitgerijpt zijn van het proces. Ongerijpt bot kan zich namelijk verbergen achter gerijpt bot.

Op de röntgenfoto is alleen te zien of er sprake is van, dan wel calcificatie of ossificatie en is dus met name in de wat latere fase van het botrijpingsproces diagnostisch van waarde (*Haran et al., 2004*).

4.1.5 CT scan & MRI
Een CT scan wordt zelden toegepast voor het diagnosticeren van NHO bij de dwarslaesie patiënt. Bij het beoordelen van de eventuele aanwezigheid van NHO op de CT scan, moet er goed gedifferentieerd worden tussen beginnende myositis ossificans en NHO. Dit aangezien deze aandoeningen overeenkomsten kunnen laten zien in de manifestatie tijdens beginfase (*Kirshblum et al., 2002*).
Met een CT scan is wel de exacte lokalisatie van het zich vormende NHO goed vast te stellen, dit vooral ten opzichte van de bloedvaten en zenuwen (*Van Asbeck et al., 2007*).
Deze techniek is in combinatie met een MRI vooral nuttig wanneer er een operatie overwogen wordt (*Van Kuijk et al., 2002*).

4.1.6 Laboratoriumonderzoek
Verschillende laboratoriumtesten zijn bestudeerd om vast te kunnen stellen of zij een meerwaarde kunnen hebben bij het opsporen van de vorming van NHO.

Een enzym waar veel onderzoek naar is gedaan is alkalisch fosfatase. Dit enzym is gelokaliseerd in de osteoblasten gedurende de eerste fase van de ossificatie. In de latere fase zien we dit enzym terug in de matrix welke wordt afgescheiden door de osteoblasten tijdens het ossificatie proces. In afwezigheid van allerlei andere complicaties kan een stijging van alkalisch fosfatase na een trauma een indicator zijn voor aanwezigheid van een abnormaliteit aan het bot.

Het enzym creatinefosfaat wordt onder andere gevonden in de skeletspieren, hartspier en het hersenweefsel. Creatinefosfaat is een waardevol enzym, dat vaak wordt gebruikt bij testen voor screening op bepaalde aandoeningen die gerelateerd zijn aan een letsel, ziekte of ontsteking van een spier.
De waarde van creatinefosfaat in het bloed kan toenemen na letsel van een spier, maar bij een normaal voorkomend herstel zal deze waarde binnen een week doen afnemen. Dit geld ook voor de waarde van creatine in het bloed na een operatie. Bij patiënten na een dwarslaesietrauma wordt er ook een verhoging van creatinefosfaat in het bloed gevonden (*Singh et al., 2003*).

Een verklaring hiervoor is dat er meer creatinefosfaat word afgegeven bij de aanwezigheid van verval van spierweefsel, iets dat uiteraard optreedt bij een dwarslaesie (*Van Asbeck et al., 2007*).

In de studie van Singh et al. (2003) werden bij 18 patiënten na drie weken, en na 3 tot 6 maanden na het ontstaan van de acute dwarslaesie de bloedwaarden van alkalisch fosfatase en creatinefosfaat beoordeeld. Met dit onderzoek is gekeken naar de voorspellingswaarde van deze enzymen in het proces van de ontwikkeling van NHO. De resultaten van dit onderzoek geven weer dat wanneer er een toename van alkalisch fosfatase in het bloed wordt aangetoond, dit waarde heeft in het voorspellen van de aanwezigheid van NHO in de subacute fase.

Uit het bovenstaande kan geconcludeerd worden dat laboratoriumonderzoek van bloedwaarden bij patiënten met een dwarslaesie zeker meerwaarde heeft, maar dat met alleen laboratoriumonderzoek de aanwezigheid van NHO dus niet eenduidig is vast te stellen.

Een combinatie van gebruik van verschillende diagnostische middelen wordt aanbevolen, wanneer er een vermoeden is van verschijnselen van (beginnende) NHO bij de dwarslaesiepatiënt.

4.2 Behandeling
De behandeling van NHO bij dwarslaesiepatiënten kan medicamenteus, operatief of doormiddel van oefentherapie zijn. Natuurlijk kan er ook voor worden gekozen om de bovenstaande mogelijkheden in een combinatie te gebruiken. Radiotherapie is ook een mogelijkheid om reeds aanwezige NHO te behandelen.
De behandeling van NHO bij deze patiënten populatie is er vooral gericht op behoud van maximale gewrichtsbeweeglijkheid en zelfstandigheid.
Wanneer er een ankylotisch gewricht dreigt te ontstaan, zal er moeten worden gestreefd naar de meest optimale gewrichtsstand van het betreffende gewricht.

4.2.1 Medicamenteus
De medische behandeling van NHO kan niet causaal ingesteld worden. De huidige behandeling van NHO bij de dwarslaesiepatiënt is dan ook vooral symptomatisch.
De volgende beschreven medicijnen zijn voor wat betreft hun werking, preventief of tijdens de aanwezigheid van NHO, recent onderzocht.

Uit deze onderzoeken kwam het volgende naar voren;

Natriumetidronaat (Didronel®)
Natriumetidronaat is een bifosfonaat, dit is een groep van stoffen die wordt gebruikt ter behandeling van hypercalciëmie, een verhoogd calciumgehalte in het bloed, en botziekten. Het werkt hoofdzakelijk op het metabolisme van botweefsel. Het heeft een remmend effect op de vorming, de groei en het oplossen van hydroxypatietkristallen.
In het onderzoek van Banovac et al. (1997) wordt het effect van natriumetidronaat ter preventie van NHO bij 63 dwarslaesiepatiënten bekeken. In dit onderzoek is een hogere dosis etidronaat gebruikt dan over het algemeen staat voorgeschreven. Zij gebruikte een intraveneuze dosis van 300mg/Pd voor 3 dagen en hierna een orale dosis van 20mg/kg/Pd voor 6 maanden.
Uit dit onderzoek is gebleken dat etidronaat een effectieve rol speelt in verminderen van de progressie van NHO, wanneer de diagnose reeds is gesteld, en het meest effectief is wanneer hiermee wordt begonnen in de periode dat de bot-scintigrafie een positief en de radiografie een (nog) negatief beeld geeft (*Scire, 2005*).

NSAID's
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs zijn medicijnen die doormiddel van remming van het cyclooxygenase-eiwit (COX) de vorming van prostaglandinen in het lichaam remmen. Prostaglandinen hebben een functie bij het voelen van pijn (ze stimuleren het pijngevoel), de verhoging van de lichaamstemperatuur en ze zorgen ervoor dat de bloedvaten open gaan staan (calor bij een ontsteking). De meeste NSAID's remmen zowel het COX-1 eiwit als het COX-2 eiwit.
Er is bewezen dat ontstekingsremmende medicatie, gegeven in een vroeg stadium na het ontstaan van de dwarslaesie, de waarschijnlijke ontwikkeling van NHO kan verminderen (*Scire, 2005*).

- *COX-2 remmers*

De zogenaamde Cyclooxygenase 2 zorgen dus voor de productie prostaglandinen. COX-1 zorgt hier ook voor, maar zorgt ook voor de homeostase in normaal weefsel.
Omdat NSAID'S zowel de COX-2 als de COX-1 remmen kunnen er bijwerkingen ontstaan. De meest voorkomende bijwerking bij deze *niet-selectieve* COX-remmers is maagpijn, COX-1 speelt namelijk een rol in het normaal functioneren van de maag.

Daarom wordt er al sinds jaren geprobeerd om *selectieve* NSAID'S te maken, die onder andere minder maagpijn zouden veroorzaken. Een voorbeeld hiervan is Rofecoxib.

In een onderzoek van Banovac et al. (2004) is de preventieve werking van Rofecoxib bij dwarslaesiepatiënten onderzocht.
Voor het onderzoek is gewerkt met een populatie van 2 groepen, een placebogroep met 39 patiën-ten en een controlegroep met 37 patiënten. De controle groep kreeg 3 weken na het trauma 25 mg Rofecoxib per dag, 4 weken lang. De resultaten hiervan zijn te zien in tabel 3.
Uit dit onderzoek is gebleken dat toediening van Rofecoxib in een vroeg stadium na het trauma de kans op ontwikkeling van NHO 2½ keer verkleint.

***Tabel 3**: Incidence of NHO na preventie met COX-2 Rofecoxib*

	Positief	*Negatief*
Rofecoxib	5 (13.4%)	32 (86.6%)
Placebo	13 (33.3%)	26 (66.7%)
Statistical Significance*	$P < 0.05$	

* Indicates statistical significance by Chi square *t*-test

In een ander onderzoek van Banovac (2001) is de preventieve werking van Indomethacine bij dwarslaesiepatiënten onderzocht.
Voor dit onderzoek zijn 2 groepen gebruikt, een placebogroep met 17 patiënten en een controlegroep met 16 patiënten, deze groep kreeg 2-3 weken na het trauma 75 mg Indomethacine per dag. De resultaten hiervan zijn te zien in tabel 4 en 5.
De resultaten van dit onderzoek geven weer dat toediening van Indomethacin gedurende de eerste twee maanden na het ontstaan van de dwarslaesie, een positief effect heeft in het proces van de preventie van NHO. Na toediening wordt de kans op ontwikkeling van NHO met 2.7 keer verkleind. Ook is er een significante vermindering van ontwikkeling van NHO te zien bij de metingen die zijn gedaan een paar maanden na de laesie.
In de gevallen van de controlegroep waar wel NHO werd geconstateerd, was te zien dat de omvang van de NHO veel minder groot was dan bij de patiënten van de placebogroep.
Bij geen van de patiënten van de controlegroep zijn bijwerkingen opgetreden naar aanleiding van de behandeling met NSAID's.

***Tabel 4**: De incidentie van NHO gediagnosticeerd in een vroeg stadium door botscintigrafi*

	Positief	*Negatief*	*Aanvang(dgn)*
NSAIDs	12 (75%)	4 (25%)	32±7
Placebo	6 (35%)	11 (65%)	19±11
Statistical Significance		*P* < 0.001*	*P* < 0.05 **

* Indicates statistical significance by Chi square test
** Indicates statistical significance by Student *t*-test

***Tabel 5**: De incidentie van NHO gediagnosticeerd in een later stadium door radiografie*

	Positief	*Negatief*	*Aanvang(mnd)*
NSAID'S	14 (87.3%)	2 (12.5%)	1.5 (range: 1-2)
Placebo	10 (59%)	7 (41%)	7 (range: 1-12)
Statistical Significance		*P* < 0.001*	

* Indicates statistical significance by Chi square test

Banovac et al. (1997, 2001, 2004) concludeert uit deze drie belangrijke studies dat NSAID's een preventieve werking hebben op de ontwikkeling van NHO. Indien deze resultaten worden bekrachtigd door onderzoeken in de toekomst, mag dit volgens Banovac et al. aanbevolen worden als een standaard voor de medicamenteuze behandeling van NHO.

4.2.2 Operatief

Er kan door de patiënt, de revalidatiearts en de chirurg worden overwogen om het heterotope bot te verwijderen. Dit is vooral een optie wanneer er sprake is van grote functionele problemen, decubitus naar aanleiding van een ankylose of wanneer er sprake is van compressie van zenuwen en/of bloedvaten (*Knight et al. 2001*).
De chirurgische behandeling kan alleen plaatsvinden wanneer de botscans aantonen dat het NHO proces volledig uitgerijpt is, 1 tot 2 jaar na aanvang. Is dit namelijk niet het geval, dan is de kans op recidief erg groot (*Harvey et al, 2007)*.
Het verwijderen van NHO is een ingreep die vraagt om een intensive en langdurige behandeling, de patiënt moet hiervan op de hoogte zijn voordat de beslissing voor een operatieve ingreep gemaakt wordt. De nabehandeling bestaat dan onder andere uit langdurige postoperatieve fysiotherapie, in de zin van mobilisatie, houdingscorrecties en functionele hertraining (*Beckers et al.,1992)*.

4.2.3 Oefentherapie

In een onderzoek van Knight et al. (2001) wordt er gerefereerd naar eerdere onderzoeken die beweren dat fysiotherapie nuttig is in het NHO proces, maar geen van allen kunnen zij goed omschrijven wat de inhoud moet zijn van een adequaat behandelprogramma.
De fysiotherapeut speelt niet alleen een belangrijke rol in het proces van herkenning van de eerste symptomen van NHO, maar heeft ook een heel belangrijke rol in het proces waarin de NHO aanwezig is. De fysiotherapeut kan een bijdrage leveren aan het proces door middel van oefentherapie.
Beckers et al. (1992) stelt dat de fysiotherapeutische aanpak vooral bestaat uit het consequent mobiliseren van het gewricht, duurrek en adequaat positioneren. De mobilisatie in de begin fase van de ontwikkeling van NHO, de subacute fase, zou verminderd zijn of zelfs gestopt moeten worden. Wanneer de ossificatie doorzet hebben zij, weliswaar op basis van klinische ervaring, gemeend de intensiteit van de mobilisatie op te moeten voeren.

Een onderzoek van Daud et al. (1993) laat daarentegen resultaten zien dat mobilisatietechnieken beter niet uitgevoerd kunnen worden wanneer er reeds sprake is van NHO. De NHO zou ontstaan als resultaat van een trauma, welke is veroorzaakt door het passief mobiliseren van het gewricht. Wel moet er dan op dat moment sprake zijn van beginnende ontwikkeling van contracturen in het betreffende gewricht.
De reden hiervan zou zijn dat wanneer de verlamde ledematen niet vanaf dag één worden gemobiliseerd, het gewrichtskapsel en de omliggende structuren hun beweeglijkheid verliezen. Bij het (intensief) mobiliseren van deze dan stugge weefsels is er een kans dat hier schade wordt aangebracht dat kan resulteren in een abnormaal herstelproces van het weefsel.
Dit is dan ook de reden waarom patiënten die te maken hebben met spasticiteit een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van NHO. Mobiliserende technieken hebben een nog intensievere werking op spastische weefsels dan op slappe weefsels (*Silver, 2003*). De therapie uit dit onderzoek heeft bestaan uit passieve oefentherapie, toegepast direct na ontstaan van het trauma.

Twee keer per dag, 6 weken lang, hierna dagelijks tot dat de patiënt niet meer bedlegerig was.

De resultaten van deze studie laten zien dat de tijd waarin er met mobilisatie wordt begonnen, weldegelijk een rol speelt in het ontwikkelingsproces van NHO. Wanneer er vanaf dag één na het trauma wordt begonnen met gedoseerde en gecontroleerde oefen-therapie in de verlamde ledematen verkleint dit de kans op ontwikkeling van NHO.

4.2.4 Radiotherapie

Radiotherapie zou de differentiatie van pluripotente mesenchymale cellen tot osteo-blasten tegengaan. De therapie wordt zelden toegepast, in sommige gevallen postoperatief. Een groot nadeel is de vertraagde wondgenezing door de straling.
Sautter-Bihl et al. (2001) deed onderzoek bij 52 patiënten, naar de werking van radiotherapie bij patiënten met NHO, in de subacute fase, en een dwarslaesie.
71% van het totale aantal behandelde gewrichten waren vrij van progressie van de NHO (*Sautter-Bihl et al., 2001*).

5. Discussie

Tijdens de zoektocht naar literatuur waarin wordt geschreven over Neurogene Heterotope Ossificatie bij de dwarslaesiepatiënt, valt het op dat er de laatste jaren weinig onderzoek is gedaan en geschreven is over een adequaat behandelprotocol voor de verschillende disci-plines die werken met deze patiënten-populatie.
Er is de laatste jaren wel onderzoek gedaan naar: middelen voor het diagnosticeren van NHO, therapie met behulp van apparatuur, zoals radiotherapie, en naar de werking van verschillende medicijnen ter preventie of ter behandeling van deze veel voorkomende complicatie bij dwarslaesiepatiënten.

Een goed voorbeeld hiervan is de 'Letter to the Editor' van J. Silver aan de auteurs van een Clinical Review uit 2002. De aanleiding hiervoor is dat zijn onderzoek als referentie is gebruikt voor deze review.
In deze brief beschrijft J. Sivler beknopt dat onderzoek, gedateerd uit 1969, en zijn bevindingen hiervan.
Maar waar hij vooral op doelt, is dat zijn huidige visie over het ontstaan van NHO weinig tot niet is veranderd ten opzichte van de bevindingen uit het onderzoek van veertig jaar geleden.
Zijn visie is dus niet weerlegd in die tussentijd door andere onderzoeken, dit gewoonweg omdat er geen andere goede onderzoeken specifieke uitspraken hebben gedaan op het gebied van mobilisatie van ledematen bij *dwarslaesiepatiënten met NHO*.

6. Conclusie

De conclusie omvat een antwoord op de eerder beschreven vraagstelling;

'Wat wordt er in de recente literatuur geschreven over Neurogene Heterotope Ossificatie en dwarslaesie en over de meest voorkomende behandelmogelijkheden van Neurogene Heterotope Ossificatie bij dwarslaesiepatiënten?'

Als we kijken naar de literatuur die te vinden is in verschillende databases, is er in de laatste jaren meer geschreven over het effect van bepaalde medicatie ter preventie of ter behandeling van NHO, dan over informatie over de andere behandelmogelijk-heden van NHO bij de dwarslaesiepatiënt.

NHO is extra-articulaire en extracapsulaire laminaire botvorming in spieren en andere omliggende weefsels rond gewrichten. Het gaat hier om een Self Limiting Disease.
NHO is een veel voorkomende orthopedische complicatie bij dwarslaesiepatiënten, dit percentage ligt tussen de 40-50%. Bij deze groep patiënten kunnen humorale, neurale en lokale factoren een rol spelen bij het ontwikkelen van NHO.

Voor behandeling van NHO zijn er verschillende mogelijkheden. Vaak wordt in de fase wanneer de eerste klinische verschijnselen zich uitten, gestart met een medicamenteuze behandeling, bestaande uit Didronel® en NSAID'S, in combinatie met ondersteunende fysiotherapie.

Wanneer dit niet afdoende resultaten geeft en wanneer de NHO zich in de chronische rijpe fase manifesteert, wordt er vaak gekeken naar wat de mogelijkheden zijn voor een operatieve ingreep.

Neurogene heterotope ossificatie is een aandoening waarvan een eenduidige oorzaak van ontstaan nog steeds niet is gevonden. Hierdoor is het moeilijk een preventief protocol en een effectief therapeutisch behandelprotocol op te stellen. Dit is dan ook tot op heden de reden dat er helaas nog geen eenduidig behandelprotocol bestaat voor deze veel voorkomende complicatie bij patiënten met een dwarslaesie.

7. Slotbeschouwing

Tijdens de zoektocht naar literatuur over NHO bij een dwarslaesie beeld is het opgevallen dat er weinig recente literatuur is te vinden over dit onderwerp in combinatie met het meest effectieve conventionele behandelplan hiervoor.

De review van Van Kuijk et al. over NHO bij de dwarslaesiepatiënt is de meest uitgebreide en recente review over dit onderwerp.
Deze review verscheen in 2002, daarna is er geen onderzoek meer gepubliceerd over de conventionele behandelwijze voor NHO bij de dwarslaesiepatiënt. Ook is er over de pathologie onderliggend aan NHO nog steeds geen eenduidig beeld.

In de review van Van Kuijk et al., worden referenties gebruikt vanaf 1918 tot en met 2002, het jaar waarin de review werd geschreven. In het totaal worden er 180 referenties gebruikt, waarvan er 42 zijn geschreven na 1992, dit is het jaartal wat in deze studie is gebruikt als jaartalgrens voor de gebruikte literatuur. Van deze referenties zijn er 12 die alleen schreven over NHO.
De overige 30 referenties, gepubliceerd in of na 1992, scheven over NHO bij dwarslaesiepatiënten in combinatie met de onderwerpen; diepe veneuze trombose, de waarde van verschillende enzymen bij het stellen van de diagnose, aanhoudende koorts, neurovasculaire complicaties, middelen voor het stellen van de diagnose NHO, spiertrauma en microvasculaire veranderingen.

Slechts één artikel (*Daud et al.*) schreef specifiek over NHO bij de dwarslaesiepatiënten in combinatie met oefentherapie. Helaas komt ook uit dit artikel geen eenduidig en duidelijk conventioneel behandelplan naar voren.

In het meest recent verschenen boek over management bij dwarslaesies, geschreven door Lisa Harvey (december 2007), wordt de rol van de fysiotherapeut bij de complicatie NHO kort beschreven. Zes van de elf gebruikte referenties schrijven over mobilisatietechnieken en oefentherapie bij NHO of dit in combinatie met een dwarslaesiebeeld. Drie hiervan dateren uit de jaren tachtig en een hiervan is de review van Van Kuijk et al. (2002), welke eerder in deze slotbeschouwing is besproken. De andere twee bronnen zijn ook gebruikt voor deze studie, dit zijn het onderzoek van Daud et al. (1993) en het hoofdstuk van uit het boek Spinal Cord Medicine van Kirshblum et al. (2002).

Wat dit alles nu zo kwalijk maakt is het feit dat er na 1992 vooral onderzoek is gedaan naar preventieve medicatie en medicatie die gebruikt kan worden wanneer er reeds NHO aanwezig is, maar dat er op het gebied van conventionele therapie als preventie of als behandeling zeer weinig onderzoek is geweest. Met als gevolg dat er zeer weinig bekend is over een goed behandelplan én of oefentherapie überhaupt wel een weerwaarde heeft in dit verhaal.

Het blijft een feit dat het een zeer veel voorkomende complicatie is bij de dwarslaesiepatiënt. Op medicamenteus gebied is er al wel enige duidelijkheid bereikt over de werking van bepaalde medicatie bij NHO. Helaas is dit dus nog niet het geval op het conventionele gebied als ook op het gebied van gebruik van mogelijke andere middelen ter behandeling van NHO bij de dwarslaesiepatiënt.

Referenties

Banovac K and Gonzalez F.: *Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury.*
In: Spinal Cord (1997) 35, 158-162

Banovac K, Williams JM, Patrick LD and Haniff YM.: *Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin.*
In: Spinal Cord (2001) 39, 370-374

Banovac K, Williams JM, Patrick LD and Levi A.: *Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (Rofecoxib).*
In: Spinal Cord (2004) 42, 707-710

Daud O, Sett P,Burr RG and Silver JR.: *The relationship of heterotopic ossification to passive movements in paraplegic patients*.
In: Disability and Rehabilitation (1993) vol 15, 3, 114-118

Haran M, Bhuta T and Lee B.: *Pharmacological interventions for treating acute heterotopic ossification*.
In: Cochrane Database of Systematic Reviews (2004), 4

Kuijk van AA, Geurts ACH and Kuppevelt van HJM.: *Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury*.
In: Spinal Cord (2002) 40, 313-326

Knight L, Thornton H and Turner-Stokes L.: *Management of Neurogenic heterotropic ossification: Three case histories to illustrate the role of physiotherapy*.
In: Physiotherapy (2001) 89, 8, 471-477

Maier D.: *Heterotopic ossification spinal cord injury. Management through early diagnosis and therapy*.
In: Orthopade (2005) 34, 122-129

Sautter-Bihl ML, Hültenschmidt B, Liebermeister E and Nanassy A.: *Fractionated and single-dose radiotherapy for heterotopic bone formation in patients with spinal cord injury*.
In: Strahlentherapie und Onkologie Supplement (2001) 177, 4, 200-205

Silver JR.: *Heterotopic ossification. A clinical study of its possible relationship to trauma*.
In: Paraplegia (1996) vol 7, 3, 220-30

Singh RS, Craig MC, Katholi CR Jackson AB and Mountz JM.: *The predictive value of creatine phosphokinase and alkaline phosphatase in identification of heterotopic ossification in patients after spinal cord injury*.
In: Physical medical rehabilitation (2003) 84, 1584-8

Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M, Dick W and Haas H.: *Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases*.
In: Spinal Cord (2005) 43, 604-610

Wyndaele M and Wyndaele JJ.: *Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: What learns a worldwide literature survey?*
In: Spinal Cord (2006) 44, 523-529

Internetbronnen

http://www.icord.org/scire/home.php
SCIRE, 2008; laatst bijgewerkt 2005

Boeken

Asbeck van FWA - onder redactie van-.: *Handboek dwarslaesierevalidatie*.
Uitgeverij Bohn Stafleu van Loghum, Houten 2007
ISBN 978 90 313 4932 6

Banovac K, Banovac F: Heterotopic Ossification. In Kirshblum S, Campagnolo DI and Delisa JA.: *Spinal Cord Medicine*.
Uitgeverij Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002
ISBN 0 7817 2869

Beckers DML en Buck MJI.: *De revalidatie van dwarslaesiepatiënten*.
Uitgeverij De Tijdstroom, Utrecht 1992
ISBN 90 352 1807 8

Harvey L.: *Management of spinal cord injuries, A guide for physiotherapists*.
Uitgeverij Churchill Livingstone, 2007
ISBN 044 306 8585

Coëlho: *Zakwoordenboek der Geneeskunde*.
Uitgeverij Elsevier Gezondheidszorg, Doetinchem 2003
ISBN 90 6228 420 5

Ondersteunende bronnen

Silver J.: *Letter to the editor*.
In: Spinal Cord (2003) 41, 421-422