

Kyselina tranexamová snižuje výskyt heterotopických osifikací po primární elektivní TEP kyčelního kloubu

Tranexamic Acid Reduces the Incidence of Heterotopic Ossifications after Elective Primary Total Hip Arthroplasty

J. DEBRE, Z. ŠTĚPÁN, J. DUPAL

Ortopedické oddělení Nemocnice Šumperk

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

Heterotopic ossification is a frequent and a well-known complication after elective primary total hip arthroplasty. Prophylaxis is crucial since once the ossification is mature, the only treatment option is its surgical removal during revision hip surgery. There are pre-, peri- and postoperative prophylactic modalities. Ranking among the perioperative possibilities is the application of tranexamic acid in blood control management. The aim of our study is to prove the positive side effect of tranexamic acid application on reducing the heterotopic ossification ratio.

MATERIAL AND METHODS

A cohort of 401 total hip replacements was assessed retrospectively in the period from 2012 to 2016. Particular degrees were stratified based on the Brooker classification, sex, laterality and type of implant fixation. The average follow-up period is 6.10 years (range 40 m to 113 m). The hips treated in 2012 are taken as reference and the hips treated in 2016 are exposed to tranexamic acid protocol. Other secondary prophylactic modalities (pharmacological prophylaxis or radiotherapy), tertiary modalities (revision surgery) and trauma patients were excluded from the study. The acquired data were then statistically assessed.

RESULTS

Tranexamic acid protocol significantly reduces the incidence of heterotopic ossification after elective primary total hip replacement. In our cohort of 401 hips, the overall incidence of HO is 40.6%. The difference between the control group – 49.7% and the exposed group – 30.2% is statistically significant. More importantly, the clinically relevant types (III and IV) were also significantly reduced (12.7% vs. 4.2%). Other associated parameters such as uncemented implant, female sex and right-sided surgery further reduced the incidence of ossifications.

DISCUSSION

Identification of the risk patient, risk factors and subsequent care to maintain the range of motion, analgesia or potential removal of ossifications remain to be the priority in managing heterotopic ossifications after THA. Preoperative options to reduce the incidence of this complication are limited. Moreover, both the pharmacological prophylaxis and radiotherapy are associated with major complications and strict patient compliance is fundamental. Inclusion of simple tranexamic acid protocol in surgery management significantly reduces the risk of heterotopic ossification.

CONCLUSIONS

Development and maturation of heterotopic ossification is still intensively explored, but the main biochemical pathways are still unclear. Therefore, there is no causal treatment option nowadays. Individualisation of prophylactic treatment modalities leads to reduction in ossification development. It has been proven that one of these effective modalities is the tranexamic acid application before and after the procedure. This reduction is statistically significant and clinically relevant.

Key words: tranexamic acid, total hip replacement, heterotopic ossification, prophylaxis, fixation type.

ÚVOD

Heterotopické osifikace (HO) jsou známou komplikací po zlomeninách acetabula, ORIF pánevního kruhu a také po totální endoprotéze (TEP) kyčelního kloubu (22). HO po primární implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu jsou definovanou, stratifikovanou komplikací konfirmovanou mezinárodní kyčelní společností (*International Hip Society*) a zařazenou do 9. revize mezinárodní klasifikace nemocí pod kódem ICD-9 728.13. Jako komplikace po TEP kyčle je definována symptomatická hete-

rotopická osifikace vzniklá do jednoho roku po implantaci s asociovanou kloubní ztuhlostí, omezením rozsahu pohybu kloubu a radiografickým nálezem III. a IV. stupně dle Brookerovy škály. Stratifikací jsou osifikace zařazeny do skupiny 3 (komplikace vyžadující neplánovanou chirurgickou intervenci, prodlouženou hospitalizaci nebo opětovný příjem pacienta) a skupiny 4 (komplikace asociovaná s událostí s následkem ohrožení končetiny nebo života, která vyžaduje okamžitou invazivní léčbu) (8).

Těžištěm problematiky je prevence. Po vyzrání osifikací s klinickými dopady je totiž jedinou terapeutickou modalitou revizní operace s jejich exstirpací (14). Tvorba heterotopických osifikací po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu je iniciována již při samotné implantaci výsevem pluripotentních mezenchymálních buněk s osteogenním potenciálem do mikroprostředí tuto tvorbu podporující (3).

Modalit prevence dělíme na předoperační, perioperační a pooperační, neboli primární, sekundární a terciární. Detekujeme rizikového pacienta (14), volíme vhodnou operační techniku (30), endoprotézu dle anatomické situace (13) a vhodný operační přístup (10). Dbáme na průběh operace, její čas, manipulaci s měkkými tkáněmi, minimalizujeme krevní ztráty, drénujeme možné mrtvé prostory k prevenci pooperačních hematomů (30). Dle zhodnocení míry rizik indikujeme pacienty k sekundární prevenci (19). Tato spočívá ve farmakoprophylaxi (11) a/nebo předoperační/pooperační radioterapii (15). Prevence je cílená na populaci vnímavých buněk s osteogenním potenciálem – na tzv. kostní progenitory. Existuje několik teorií původu progenitorů produkujících heterotopické osifikace. Zkoumány jsou kmenové buňky z kostní dřeni (21), buňky svalového intersticia (26), endoteliální buňky (17), které procházejí tranzicí na mezenchymální progenitor osteoblastů (16), nebo buňky cirkulující v oběhu (23).

Podání kyseliny tranexamové je v poslední dekádě řazeno do standardního protokolu implantace TEP kyčle (24). Řadí se mezi antifibrinolytika, inhibuje fibrinolytickou aktivitu plazminu, má výrazně delší účinek než kyselina aminokaprová. Při její aplikaci z důvodu snížení krevních ztrát při primární elektivní implantaci TEP kyčelního kloubu jsme zaznamenali snížený výskyt heterotopických osifikací v dlouhodobém horizontu. Retrospektivně jsme tedy zhodnotili soubory pacientů našeho pracoviště ke statistické komparaci tohoto jevu.

MATERIÁL A METODIKA

Zkoumali jsme radiologická kritéria (hodnoceno dle Brookerovy škály (4) ve 2 projekcích radiogramu operované kyčle) a klinické známky výskytu heterotopických osifikací (nově vzniklá bolest, omezení hybnosti, změna stereotypu chůze, noční bolest, změna stavu) v období 2 roky po elektivní primární TEP kyčle ve dvou kohortách pacientů roztríděných na základě data implantace, sumárně se jedná o **401 endoprotéz**.

V referenčním roce 2012 bylo provedeno 306 primárních elektivních implantací totální náhrady kyčelního kloubu, z toho ve follow-up bylo zhodnoceno **211 endoprotéz**, detekováno bylo 105 HO.

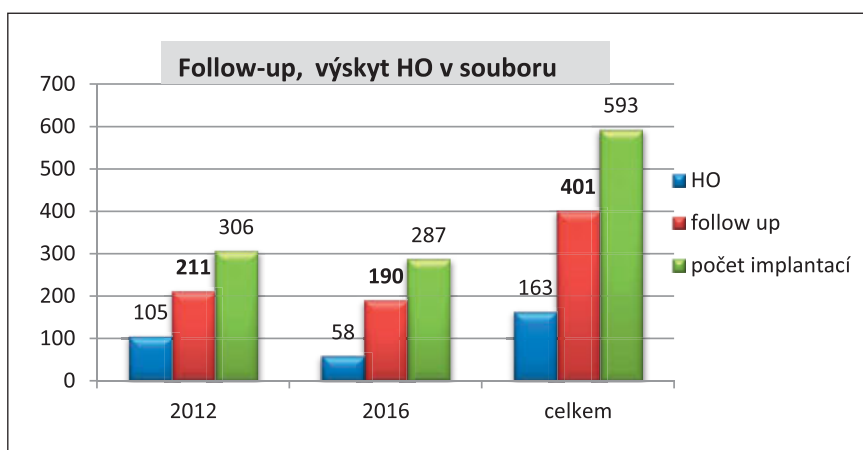
Ve zkoumaném roce 2016 bylo provedeno 287 primárních elektivních implantací a dohledáno ve follow-up **190 endoprotéz**, detekováno 58 HO. V tomto roce byl zaveden do denní praxe z důvodu minimalizace krevních ztrát **protokol aplikace kyseliny tranexamové**. Tento spočívá v aplikaci bolusové dávky v úvodu anestezie pomalu intravenózně, 2 amp. á 500 mg a poté 6 hodin po začátku operace ve stejné dávce v pomalé intravenózní infuzi (28).

Statisticky jsme zhodnotili data výskytu osifikací v odstupu 2–8 let po implantaci s průměrnou délkou sledování 6,10 roku (min. 40 měsíců, max. 113 měsíců).

Radioterapii jako sekundární prevenci jsme použili 8x, indikací byla 7x osifikace na druhé straně, 1x stav po implantaci v terénu osteosyntézy po zlomenině acetabula. Farmakoterapii jsme použili 25x, při výskytu rizikových faktorů, ani jednou nevznikly klinicky významné (III. a IV. stupeň) osifikace. Revizní operace s exstirpací HO (tzv. terciární prevence) byla provedená

Graf 1. Follow-up, výskyt HO v souboru.

Chart 1. Follow-up, HO incidence in the cohort



6x. U těchto pacientů následovala kombinovaná re-profylaxe recidivy – radioterapie s farmakoterapií, recidiva klinicky relevantních (III. a IV. stupeň) osifikací se poté již nevyskytla. Všichni tito pacienti (39 kyčlí) byli z následného follow-up vyřazeni (detekovali jsme účinek kyseliny tranexamové bez přidruženého efektu dalších modalit profylaxe).

Zbýlý rozdíl mezi implantovanými (593) a dohledatelnými (401) pacienty je dán možnostmi follow-up, compliance pacientů, kvalitou rentgenových snímků z různých pracovišť (nestandardní projekce apod.) a dojezdovou vzdáleností pacientů ke kontrolám.

VÝSLEDKY

V celém souboru **401 kyčlí** (graf 1) byl výskyt HO 163x (40,64 %), z toho 69x u cementované TEP (42,33 % všech osifikací), 83x u necementované TEP (50,92 % všech osifikací) a 11x u hybridní (necementovaná jamka a cementovaný drík) TEP (6,74 % všech osifikací).

U cementovaných implantátů byl výskyt HO ve 40,11 % (69 ze 172), u necementovaných implantátů ve 39,52 %

(83 z 210) a u hybridních implantátů v 57,89 % (u 11 z 19). Zhodnocení korelace mezi typem fixace a výskytem osifikace (odds ratio OR, confidence interval CI):

cementovaná varianta, OR 0,9781, (CI 95 % 0,6795–1,4080, $p = 0,9053$),

necementovaná varianta, OR 0,9543, (CI 95 % 0,6786–1,3419, $p = 0,7878$) i

hybridní varianta, OR 2,0077 (CI 95 % 0,7903–5,1001, $p = 0,1428$) jsou pro riziko výskytu HO v našem souboru nesignifikantní.

Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň HO byl nalezen u 35 pacientů, resp. 8,72 % všech pacientů. Jedná se o 21,47 % všech, kteří měli osifikace. Zde bylo 16 cementovaných (45,71 %), 15 necementovaných (42,85 %) a 4 hybridní endoprotézy (11,42 %).

V referenčním roce 2012 bylo provedeno 306 operací TEP kyčelního kloubu. Follow-up dosaženo u 211 endoprotéz, 123 žen a 88 mužů, cementované 82, necementované 114, hybridní 15, 115 vpravo a 96 vlevo. Osifikace se rozvinuly celkově u 105 pacientů (49,76 % HO) – jednotlivé stupně:

bez osifikací „0“: 106 (50,23 % ze všech),

stupeň I: 49 (46,67 % z osifikací),

stupeň II: 29 (27,61 % z osifikací),

stupeň III: 21 (20 % z osifikací),

stupeň IV: 6 (5,71 % z osifikací).

Cementované protézy, osifikace ve 39 případech (47,56 % z cementovaných), necementované v 56 případech (49,12 % z necementovaných) a hybridní v 10 případech (66,67 % z hybridních). Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň byl přítomen u 27 pacientů (12,79 % všech implantovaných). Výskyt HO byl u 45 mužů a 60 žen, 65krát vpravo a 40krát vlevo.

Zhodnocením tohoto roku je OR

pro cementovanou protézu 0,9070 (CI 95 % 0,5649–1,4563, $p = 0,7350$), statisticky nesignifikantní,

pro necementovanou protézu OR 1,0172 (CI 95 % 0,6754–1,5322, $p = 0,9348$), statisticky nesignifikantní.

Pro mužské pohlaví OR je 1,0465 (CI 95 % 0,6610–1,6569, $p = 0,8462$,

pro ženské pohlaví OR je 0,9524

(CI 95 % 0,6373–1,4233, $p = 0,8119$), obě nesignifikantní.

Rozdíl mezi pohlavími OR je 1,0988 (CI 95 % 0,6356–1,8997, $p = 0,7358$), nesignifikantní.

Dexterita pro pravou stranu má OR 1,3 ($p = 0,2534$) a vlevo OR 0,6780 ($p = 0,1209$), nesignifikantní.

Rozdíl mezi cementovaným a necementovaným implantátem je nesignifikantní, OR 0,9394, CI 95 % 0,5323–1,6578, $p = 0,8291$.

Ve sledovaném roce 2016 bylo provedeno 287 operací, follow-up v 190 případech, 88 mužů a 102 žen, 97 vpravo a 90 vlevo. Implantováno 90 cementovaných, 96 necementovaných a 4 hybridní protézy. Celkový výskyt osifikací u 58

pacientů (30,52 % HO), 34 mužů a 24 žen, z toho I. st. 33 (56,89 % osifikací), II. st. 17 (29,31 %), III. st. 8 (13,79 %) a IV. st. 0. Osifikace se vyskytly u 30 pacientů s cementovanou protézou (33,3 %), u 27 pacientů s necementovanou protézou (28,12 %) a 1 pacientů s hybridní protézou (25 %), 30x vpravo a 28x vlevo. Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň byl přítomen u 8 pacientů (4,21 % všech).

Zhodnocením tohoto roku pro cementovanou protézu je OR 0,5000 (CI 95 % 0,3087–0,8098, $p = 0,0048$), tedy signifikantní rozdíl,

pro necementovanou protézu je OR 0,3913 (CI 95 % 0,2401–0,6376, $p = 0,0002$), taktéž signifikantní redukce.

Pro mužské pohlaví OR je 0,6296 (CI 95 % 0,3920–1,0113, $p = 0,0557$),

pro ženské OR je 0,3077 (CI 95 % 0,1867–0,5072, $p < 0,0001$), zde signifikantní rozdíl.

Dexterita pro pravou stranu má OR hodnotu 0,8771 (CI 95 % 0,5345–1,4391, $p = 0,6036$) a

pro levou stranu má OR hodnotu 0,9534 (CI 95 % 0,5714–1,5908, $p = 0,8550$), nesignifikantní.

Rozdíl mezi pohlavími OR je 2,0463 (CI 95 % 1,0928–3,8316, $p = 0,0253$), je signifikantní pro mužské pohlaví.

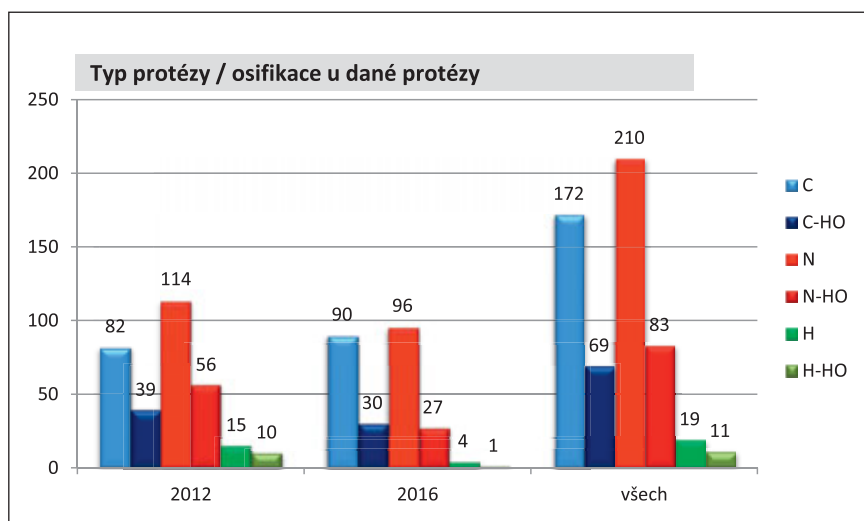
Rozdíl mezi cementovaným a necementovaným implantátem je opět nesignifikantní, OR 1,1667, CI 95 % 0,6221–2,1878, $p = 0,6309$.

Aplikací kyseliny tranexamové došlo k redukci výskytu HO na hladině statistické významnosti (105 vs. 58), kde OR 0,4436 (CI 95 % 0,2944–0,6684, $p = 0,0001$). Pro skupinu klinicky relevantních III. a IV. stupňů Brookerovy škály (27 vs. 8) je OR 0,2607 (CI 95 % 0,1107–0,6136, $p = 0,0021$), tedy opět signifikantní redukce výskytu (graf 2).

Pro cementovaný typ je redukce po aplikaci kyseliny tranexamové 39 (z 82) na 30 (z 90) s hodnotou OR 0,5513, (CI 95 % 0,2976–1,0211, $p = 0,0583$), těsně nesignifikantní. Pro necementovaný typ 56 (ze 114) na 27 (z 96) je OR 0,4053 (CI 95 % 0,2276–0,7216, $p = 0,0022$) statisticky signifikantní. Pro hybridní typ 10 (z 15) na 1

Graf 2. Typ protézy / ossifikace u dané protézy.

Chart 2. Type of prosthesis / prosthesis ossification.



(z 4) je OR 0,1667, (CI 95 % 0,0136–2,0404, $p = 0,1609$), nesignifikantní (tab. 1).

Pro sex ratio je aplikace kyseliny tranexamové u mužů 45 (z 88) na 34 (z 88) s hodnotou OR 0,6016 (CI 95 % 0,3305–1,0952, $p = 0,0964$) nesignifikantní, pro ženy 60 (ze 123) na 24 (ze 102) s hodnotou OR 0,3231 (CI 95 % 0,1812–0,5760, $p = 0,0001$), statisticky signifikantní pokles.

Pro laterality strany pravé je OR 0,3444 (CI 95 % 0,1954–0,6071, $p = 0,0002$), tedy výsledek signifikantní a strany levé 0,5026 (CI 95 % 0,2779–0,9089, $p = 0,0229$) je nesignifikantní (tab. 2).

Tab. 1. Výskyt heterotopických osifikací

Table 1. Incidence of heterotopic ossifications

Brooker – st.	2012	2016	celkem
stupeň „0“ – bez HO	106	132	238
stupeň I	49	33	82
stupeň II	29	17	46
stupeň III	21	8	29
stupeň IV	6	0	6
celkem HO	105	58	163

Tab. 2. Lateralita heterotopických osifikací

Table 2. Laterality of heterotopic ossifications

Lateralita	2012 HO		2016 HO	
DX	115	65	97	30
SIN	96	40	90	28

DISKUSE

Výskyt HO v našem souboru činil 40,63 %. Tato hodnota je srovnatelná s údaji z literatury. Konsenzem je 53% výskyt heterotopických osifikací po elektivní implantaci TEP kyčelního kloubu, z čehož třetina má klinický dopad pro pacienta (2). Je rozdíl v počtu všech osifikací (i klinicky němých) a osifikací s klinickými dopady (III. a IV. stupeň Brookerovy škály). V našem souboru to bylo 8,72 %, což dělá 22 % všech osifikací. Každá pátá je tedy klinicky relevantní.

Technika dosažení primární stability endoprotézy je volena operátorem s cílem pevné fixace. Závisí na mnoha faktorech: kvalitě kosti, stáří pacienta, ceně implantátu atd. (13). Cementované implantáty jsou v literatuře spojovány s vyšším výskytem heterotopických osifikací (30). Dle práce Pavlou et al. (19) je příčinou rašplování a předvrtávání femorální dutiny stehenní kosti k přípravě k implantaci dřívku u cementovaných implantátů. Vzniká tak rozsev fragmentů kosti a buněčných elementů z dřevné dutiny do okolních měkkých tkání. Takto vzniklá iritace iniciuje pochody vedoucí ke vzniku heterotopických osifikací. U necementovaných implantátů dochází spíše k impakci spongiozy v dutině a rozsev těchto osteogenních entit je menší. Ve studii Firoozabadi et al. (6) je cementovaný implantát spojen se zvýšeným procentem výskytu heterotopických osifikací. V našem souboru je

ve shodě necementovaný implantát spojen s menším výskytem osifikací.

V práci kolektivu Zeng et al. (29) je hodnocen vliv partikulí polyetyleny na potenciální vznik osifikací. Zhodnocení efektu vysokomolekulárního polyetyleny s rtg kontrolami a hodnocením hladin osteogenezi doprovázejících cytokinů a signálních cest skupiny *TGF-β*, *Runx2*, *MMP-9* a *BMP-2* je ve výsledku signifikantní vůči kontrole, s průkazem lokálně inhibičního efektu na tvorbu heterotopické osifikace. V našem souboru pacienti nebyli rozděleni na podkladě spárování kluzných povrchů. Většina necementovaných implantátů (4/5) byly s povrchem keramika/keramika. Údaje ohledně výskytu osifikací této kombinace jsou v literatuře nepřesvědčivé (9, 22, 29).

Mužské pohlaví je mírně rizikovější pro výskyt heterotopických osifikací po implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu (19). Tato korelace může souviset s hormonální osou, svalovou výbavou a kondicí, výskytem nemocí prostaty s biochemickými dopady pro skelet, fyzickou aktivitou, zvýšeným krevním tlakem, funkcí a poškozením jater. Je obecně známo, že postklimakterické ženy trpí osteoporózou skeletu a mají prokazatelně menší kostní denzitu (22). V našem souboru jsme ve shodě zaznamenali nižší výskyt osifikací u žen.

Pravorukost operátorů našeho týmu se projevuje zvýšenou medializací centra otáčení TEP na operované nedominantní straně a zvýšenou inklinací jamky při operaci na dominantní straně. Je to ve shodě s pozorováním v literatuře (20). Těmito parametry vysvětlujeme snížený výskyt osifikací v našem souboru na dominantní straně.

V československém písemnictví se věnuje osifikacím Štědrý (25), Kněžek (12), Ditmar (5), Nečas (18), Bakoš (1). Žádná z těchto prací přímo nekoreluje s cílem a výsledky předkládané práce.

Kyselina tranexamová má antifibrinolytický účinek – inhibuje fibrinolytickou aktivitu plazminu. K inhibici dochází tak, že kyselina tranexamová vytvoří komplex s plazminogenem, který trvá i po jeho přeměně na plazmin. Takto vázaný plazmin má podstatně nižší aktivitu než plazmin volný. Ve studiích in vivo byl prokázán inhibiční vliv vysokých dávek kyseliny tranexamové i na komplementový systém (27). Toto může mít biochemický dopad na buněčné procesy tvorby heterotopických osifikací (7). Po intravenózním podání dosahuje kyselina tranexamová maximální koncentrace v plazmě okamžitě. Šest hodin po podání už není látka detekovatelná. Biologický poločas po intravenózním podání je přibližně 3 hodiny. Látka prostupuje do tkání a s určitým zpožděním i do mozkomíšního moku. Distribuční objem činí asi 33 % tělesné hmotnosti. Vylučuje se močí v nezměněné formě. Devadesát procent podané dávky se vyloučí ledvinami během prvních 12 hodin. Na základě těchto dat jsme zavedli protokol podání kyseliny tranexamové pacientům před TEP kyčle: 2 amp. á 500 mg i.v. v úvodu do anestezie, nebo před kožní incizí a druhá dávka 6 hodin po začátku operace (24). Cílem tohoto kroku je minimalizace krevních ztrát.

Z našich výsledků na 401 endoprotézách sledovaných v dlouhodobém horizontu vyplývá, že aplikace kyseliny tranexamové je účinným nástrojem k redukci výskytu

heterotopických osifikací, nejenom v celkovém počtu, ale hlavně v počtu klinicky relevantních III. a IV. stupňů, a to statisticky signifikantně.

ZÁVĚR

Aplikace kyseliny tranexamové je standardním léčebným krokem při elektivní primární implantaci TEP kyčle na mnoha pracovištích. Má za cíl snížit perioperační krevní ztráty. Z dostupných zdrojů zatím nebyla publikována studie pojednávající o korelaci kyseliny tranexamové a výskytu heterotopických osifikací. Tato studie dokládá, že vedlejším pozitivním jevem podání tohoto antifibrinolytika je signifikantní snížení výskytu heterotopických osifikací.

Statisticky signifikantní rozdíl je nalezen u všech typů endoprotéz nezávisle na typu fixace komponent. Dále lze stanovit mužské pohlaví, cementovaný typ a levostrannou operaci jako více rizikové pro výskyt heterotopických osifikací, což je ve shodě s údaji v literatuře.

Literatura

1. Bakoš M, Korček J, Rusev P, Kuřka M, Sládeček A, Tóthová Z. Heterotopic mesenteric ossification. *Rozhl Chir.* 2015;94:301–305.
2. Biz C, Pavan D, Frizziero A, Baban A, Iacobellis C. Heterotopic ossification following hip arthroplasty: a comparative radiographic study about its development with the use of three different kinds of implants. *J Orthop Surg Res.* 2015;10:176.
3. Convente MR, Wang H, Pignolo RJ, Kaplan FS, Shore EM. The immunological contribution to heterotopic ossification disorders. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13:116–124.
4. DeBaun MR, Ziino C, LaPrade C, Pun S, Avedian RS, Bellino MJ. An anatomic classification for heterotopic ossification about the hip. *J Orthop.* 2020;21:228–231.
5. Ditmar R, Steidl L. [The importance of magnesium in the treatment of ectopic calcification and ossification]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 1989;56:190–200.
6. Firoozabadi R, O'Mara TJ, Swenson A, Agel J, Beck JD, Routt M. Risk factors for the development of heterotopic ossification after acetabular fracture fixation. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:3383–3388.
7. Guder C, Gravius S, Burger C, Wirtz DC, Schildberg FA. Osteoimmunology: a current update of the interplay between bone and the immune system. *Front Immunol.* 2020;11:58.
8. Healy WL, Iorio R, Clair AJ, Pellegrini VD, Della Valle CJ. Complications of total hip arthroplasty: Standardized list, definitions, and stratification developed by the hip society. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474:357–364.
9. Hu D, Tie K, Yang X, Tan Y, Alaidaros M, Chen L. Comparison of ceramic-on-ceramic to metal-on-polyethylene bearing surfaces in total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2015;10:22.
10. Hürlimann M, Schiapparelli FF, Rotigliano N, Testa E, Amsler F, Hisschmann MT. Influence of surgical approach on heterotopic ossification after total hip arthroplasty – is minimal invasive better? A case control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18:27.
11. Kan SL, Yang B, Ning GZ, Chen LX, Li YL, Gao SJ, Chen XY, Sun JC, Feng SQ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as prophylaxis for heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2015;94:e828.
12. Kněžek J, Cyprih J, Limberk B. [Heterotopic ossification from the view of an orthopaedist and anesthesiologist]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 1992;59:305–310.
13. Kremers HM, Lewallen EA, van Wijnen AJ, Lewallen DG. Clinical factors, disease parameters, and molecular therapies affecting osseointegration of orthopedic implants. *Curr Mol Biol Rep.* 2016;2:123–132.
14. Legosz P, Otworowski M, Sibilska A, Starszak K, Kotrych D, Kwapisz A, Synder M. Heterotopic ossification: a challenging complication of total hip arthroplasty: risk factors, diagnosis, prophylaxis, and treatment. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3860142.
15. Liu JZ, Frisch NB, Barden RM, Rosenberg AG, Silverton CD, Galante JO. Heterotopic ossification prophylaxis after total hip arthroplasty: randomized trial of 400 vs 700cGy. *J Arthroplasty.* 2017;32:1328–1334.
16. Medici D., Olsen BR. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1619–1622.
17. Medici D, Shore EM, Lounev VY, Kaplan FS, Kalluri R, Olsen BR. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. *Nat Med.* 2010;16:1400–1406.
18. Necas L, Hrubina M, Melisik M, Cibula Z, Chmurny M, Daniel M, Steno B. Cementless hip arthroplasty and transverse shortening femoral osteotomy with the S-ROM stem for Crowe type IV developmental dysplasia. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2019;29:1025–1010.
19. Pavlou G, Salhab M, Murugesan L, Jallad S, Petsatodis G, West R, Tsiroidis E. Risk factors for heterotopic ossification in primary total hip arthroplasty. *Hip Int.* 2012;22:50–55.
20. Pennington N, Redmond A, Stewart T, Stone M. The impact of surgeon handedness in total hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96:437–441.
21. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284:143–147.
22. Ranganathan K, Loder S, Agarwal S, Wong V, Forsberg J, Davis TA, Wang S, James AW, Levi B. Heterotopic ossification: basic-science principles and clinical correlates. Current concepts review. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97:1101–1111.
23. Suda RK, Billings PC, Egan KP, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Glaser DL, Porter DL, Shore EM, Pignolo RJ. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation. *Stem Cells.* 2009;27:2209–2219.
24. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93:39–46.
25. Stědrý V, Zvěřina E, Chomiak J. [Bilateral ankylosing paraarticular ossifications of the hip joint with involvement of the sciatic nerve]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2004;71:303–307.
26. Wosczyzna MN, Biswas AA, Cogswell CA, Goldhamer DJ. Multipotent progenitors resident in the skeletal muscle interstitium exhibit robust BMP-dependent osteogenic activity and mediate heterotopic ossification. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1004–1017.
27. Wu XD, Tian M, He Y, Chen Y, Tao YZ, Shao L, Luo C, Xiao PC, Zhu ZL, Liu JC, Huang W, Qiu GX. Efficacy of a three-day prolonged-course of multiple-dose versus a single-dose of tranexamic acid in total hip and knee arthroplasty. *Ann Transl Med.* 2020;8:307.
28. Yapa S, Lockwood C, Kuster M. Effectiveness of administering tranexamic acid to high-risk hip and knee arthroplasty patients: a systematic review protocol. *JBIR Database System Rev Implement Rep.* 2020;Jan 8:31917728.
29. Zeng LT, Zhu FB, Wang JY, Hou Q, Yue ZS, Yan SG, Yan SG, Quan RF, Zhang YL. Local influence of high molecular polyethylene particles on heterotopic ossification. *Exp Ther Med.* 2017;13:2934–2938.
30. Zhu Y, Zhang F, Chen W, Zhang Q, Liu S, Zhang Y. Incidence and risk factors for heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135:1307–1314.

Korespondující autor:

Prim. MUDr. Ján Debre

Ortopedické oddělení Nemocnice Šumperk
Nerudova 640/41

787 01 Šumperk

E-mail: jan.debre@nemocnicešumperk.cz