

10. Bisfosfonati e protesi articolari *Up-to-date 2005*

Giovanni Iolascon

*Ricercatore del Dipartimento di Chirurgia Ortopedica,
Traumatologica e Riabilitazione, II Università di Napoli*

Introduzione

L'impianto di materiale estraneo nell'organismo genera una serie di modificazioni e di adattamenti nel tessuto ospite. Il tipo e l'entità delle modificazioni dipendono da diversi fattori: biocompatibilità del materiale, interferenza con le caratteristiche bio-meccaniche del tessuto ospite, tasso d'usura dei componenti del materiale impiantato, stato del tessuto ospite, reattività locale e generale.

I materiali impiantati nell'osso e, quindi, di pertinenza della chirurgia ortopedica e dell'implantologia maxillo-facciale sono, comunemente, cementi acrilici, metalli e materie plastiche (polietilene).

L'osso che circonda un impianto protesico va incontro, di solito, a una progressiva riduzione quantitativa, *bone loss*, che riconosce due fattori determinanti: lo stress shielding e la lisi da detriti [1, 2].

Per stress shielding va inteso il fenomeno fisico di sottrazione di una parte dell'osso dal fisiologico carico e quindi dalle sollecitazioni meccaniche che determinano un normale rimodellamento. Ciò è dovuto alla diversa rigidità del materiale impiantato rispetto all'osso che lo circonda. Il fenomeno si manifesta, più di frequente, con steli femorali di maggiore taglia e rigidità e coinvolge di solito il terzo o la metà prossimale del femore. Negli impianti cementati, il cemento provvede a una migliore distribuzione dei carichi e pertanto il fenomeno è meno rilevante. L'osso periprotetico risponde a queste modificazioni dei carichi meccanici con un *adaptive bone remodelling*, che si manifesta, in caso di artroprotesi d'anca, con un maggior riassorbimento osseo a livello del calcareo e del grande trocantere, e con una maggiore neoapposizione in regione diafisaria distale [3].

L'incremento del rimodellamento è anche testimoniato da parametri bioumorali elevati nei primi mesi dopo l'artroprotesi d'anca o di ginocchio (Figura 1) [4].

Il secondo fenomeno, l'osteolisi da detriti, ha sicuramente un ruolo predominante nella genesi del cosiddetto "scollamento asettico" delle protesi articolari [5]. L'usura degli elementi della protesi dà luogo alla formazione di detriti che possono scatenare una reazione tissutale che conduce fino alla mobilitazione dell'impianto. I detriti maggiormente chiamati in causa sono quelli di polietilene [6]. L'attrito cui è sottoposto il polietilene porta a una sua progressiva usura con produzione di detriti che si liberano nello spazio articolare neoformato e da lì, grazie all'effetto pompa durante il movimento, si diffondono in tutti gli spazi in comunicazione con esso e nel circolo generale (è possibile ritrovarne tracce anche nel sangue, nelle urine e in altri tessuti).

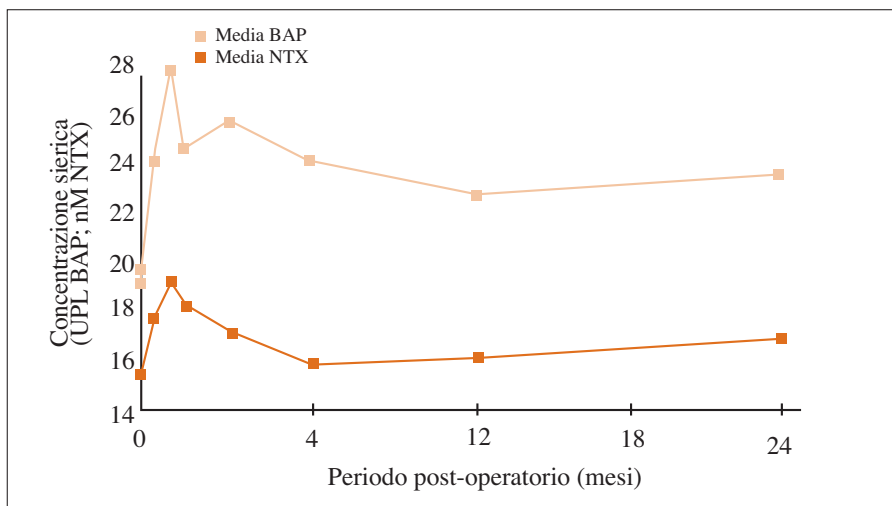


Figura 1. Marker di rimodellamento osseo dopo chirurgia protesica di anca e ginocchio

L'osteolisi mediata da detriti può assumere sia l'aspetto dell'erosione cistica dell'osso (*cystic bone erosion*) [7], sia dello "scollamento asettico", con una disposizione lineare periprotetica che circonda la protesi in parte o del tutto [8].

L'osteolisi periprotetica è il risultato di un'azione combinata di un incremento del riassorbimento osseo stimolato direttamente dalle particelle o mediante un processo flogistico associata a una ridotta neoformazione ossea da depressione dell'attività osteoblastica a causa della tossicità dei detriti [9].

L'ipotesi di intervenire farmacologicamente nel processo di perdita di osso attorno all'impianto e, quindi, di prevenirne o almeno ritardarne la mobilitazione e la sua sostituzione ha già alcuni anni [10]. Il razionale risiede nella possibilità di bloccare l'attivazione osteoclastica conseguente sia alla riduzione del carico meccanico in alcune aree dell'osso, sia a fattori locali, in particolare RANKL, prodotti dal processo infiammatorio innescato dalla presenza di detriti. Inoltre vi sarebbe anche un razionale nel favorire l'attività osteoblastica e, quindi, il *bone ingrowth*.

Farmaci particolarmente idonei a questo scopo sono i bisfosfonati, potenti inibitori dell'attività osteoclastica, ai quali in tempi recenti è stato attribuito anche un effetto stimolante l'attività osteoblastica [11].

Le sperimentazioni iniziate *in vitro* hanno mostrato che i bisfosfonati inibiscono il riassorbimento osseo, mediato da cellule della serie macrofagica, indotto da particelle di biomateriali [12].

In vivo, alendronato ha mostrato di essere efficace nell'inibire l'osteolisi periprotetica in cani protesizzati d'anca [13]. Nell'uomo, lo stesso farmaco ha ridotto il *bone loss* periprotetico dopo impianto non cementato [10].

Anche pamidronato ha mostrato di prevenire la perdita ossea periprotetica immediata in interventi di sostituzione protesica d'anca [14].

Tuttavia, non esistono ancora dati che dimostrino con certezza che l'uso di bisfosfonati possa prolungare la sopravvivenza di un impianto protesico.

Rassegna bibliografica

■ Azione di bisfosfonati sugli osteoblasti

In uno studio condotto da Im e coll. [15] si è voluta testare l'ipotesi, mediante modelli *in vitro* utilizzando colture cellulari provenienti da tessuto trabecolare umano, che i bisfosfonati agiscono non solo inibendo l'osteoclasta, ma hanno anche un effetto anabolico sugli osteoblasti.

Interpretazione

Nello studio sono stati utilizzati due modelli *in vitro*. Il primo modello era costituito da cellule provenienti da osso trabecolare umano prelevato da 9 teste femorali resecate da altrettanti pazienti durante interventi di artroprotesi d'anca. Il secondo modello utilizzato era costituito da cellule in coltura della serie osteoblastica MG-63.

Entrambi i gruppi cellulari così ottenuti sono stati cimentati con bisfosfonati a diversa concentrazione. Il trattamento con alendronato ha esitato in un incremento significativo della proliferazione delle cellule della linea osteoblastica di origine trabecolare umana, con effetto dose-dipendente e con un picco a circa 48 ore dopo l'introduzione del farmaco. A una dose di $[10^{-6}]$ non è stata indotta proliferazione, mentre alla dose di $[10^{-7}]$ è stata ottenuta una proliferazione del 12%, che a $[10^{-8}]$ è salita al 30% entro le 48 ore ($p < 0,05$). A concentrazioni di $[10^{-9}]$ si è avuto un picco a 24 ore (d'entità ridotta) che si è annullato a 48 ore (Figura 2).

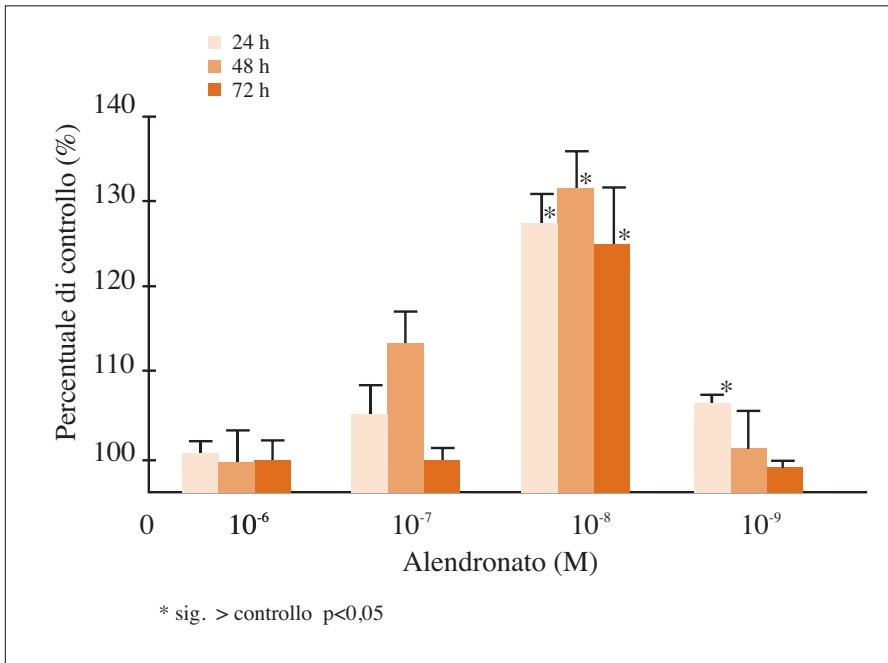


Figura 2. Crescita cellulare a 24, 48 e 72 ore dopo l'aggiunta di alendronato a diversa concentrazione

In colture provenienti da cellule umane MG-63 sono stati testati sia alendronato, sia risedronato. A dosi di $[10^{-4}]$ si è assistito a un'inibizione della proliferazione cellulare, mentre a dosi inferiori, tra $[10^{-7}]$ e $[10^{-9}]$, si è avuta una stimolazione della crescita che raggiunse i livelli più bassi a dosi pari a $[10^{-12}]$. A dosi di $[10^{-4}]$, mentre alendronato ha ridotto la proliferazione cellulare del 20% a 72 ore, il risedronato ha causato una riduzione del 9%. Inoltre, mentre alendronato ha presentato un effetto picco tra $[10^{-7}]$ e $[10^{-8}]$ con un incremento di proliferazione del 26%, risedronato ha avuto un effetto di stimolazione per un più ampio range (tra -5 e -11), conservando ancora un effetto stimolante a dosaggi di $[10^{-12}]$. Dopo il trattamento con i farmaci, la proliferazione cellulare è aumentata del 30% con alendronato e del 38% con risedronato.

Il dosaggio di fosfatasi alcalina è cresciuto a partire dalle 24 ore dopo cementazione con i bisfosfonati, mentre dopo 72 ore si è avuto un incremento dell'espressione di geni codificanti per la BMP-2, del collagene tipo 1 e dell'osteocalcina.

Commento

L'azione di alcuni bisfosfonati sull'osteoblasta è stata ripetutamente indagata negli ultimi anni, sia in modelli *in vitro* che *in vivo*. Gli stessi Autori dell'articolo avevano già dimostrato un incremento della crescita ossea periprotetica in cani protesizzati d'anca e sottoposti a trattamento con alendronato. Il maggiore pregio del lavoro è di avere utilizzato cellule provenienti da trabecole ossee ottenute da teste femorali resecate in pazienti sottoposti a intervento d'artroprotesi d'anca per coxartrosi. In tal modo, il sistema *in vitro* ottenuto è verosimilmente molto vicino al microambiente che si viene a creare, *in vivo*, quando s'impiana una protesi articolare. Gli Autori hanno utilizzato, come sistema di conferma dei dati ottenuti dalle colture cellulari provenienti da tessuto trabecolare femorale, colture della linea osteoblastica MG-63.

La concentrazione di alendronato di 10^{-8} sembra essere quella migliore per ottenere il massimo effetto proliferativo evidenziabile a 24-48 e fino a 72 ore. A concentrazioni troppo alte (10^{-4}) il farmaco esercita un'azione citotossica sull'osteoblasta. Risultati analoghi si ottengono con risedronato, anche se quest'ultimo sembra esercitare il suo effetto stimolante la proliferazione a un più ampio range di dosaggi, probabilmente per la maggiore potenza del farmaco.

I bisfosfonati sembrano agire sull'osteoblasta mediante una *upregulation* dell'espressione di alcuni geni, in particolare per quello codificante la BMP-2 e di altre proteine morfogenetiche.

La possibilità di integrare in maniera ottimale la protesi nel tessuto osseo nel quale viene impiantata rimane un obiettivo prioritario in chirurgia protesica. Nelle artroprotesi non cementate, si cerca di ottenere una crescita ossea attorno all'impianto e all'interno di specifiche porosità create sulla superficie della protesi (*bone ingrowth*); in tempi recenti si è cercato di ottenere una maggiore crescita ossea utilizzando rivestimenti osteoinduttivi (per esempio, in idrossiapatite). In questa sperimentazione, i bisfosfonati dimostrano una spiccata attività di stimolazione dell'osteoblasta che può giocare un ruolo fondamentale nell'incrementare il *bone ingrowth* periprotetico e, quindi, la buona tenuta dell'impianto.

■ Membrana di scollamento e azione dei bisfosfonati: uno studio sperimentale

Negli stadi avanzati di mobilizzazione di una protesi, viene a crearsi una membrana all'interfaccia osso-protesi, od osso-cemento definita "membrana di scollamento". In quest'intercapedine viene a scorrere un fluido più o meno ricco di detriti e dotato di una certa pressione. L'effetto è una progressiva aggressione dell'osso periprotetico. Tale fase di osteolisi periprotetica, in animali da laboratorio, sembra essere ridotta in maniera rilevante dalla somministrazione di bisfosfonati ad alte dosi (circa 50 volte le dosi farmacologiche). Nello studio di Astrand e coll. [16] è stata sperimentata, in un modello di ratto, la somministrazione locale di alendronato prima dell'impianto di una placca di titanio.

Interpretazione

Gli Autori hanno preparato una superficie ossea per l'impianto di una placca di titanio, creando una camera costituita da una membrana che, grazie a un sistema di pistoni, modificava la pressione del fluido a livello dell'interfaccia con l'osso. Sono stati utilizzati 26 ratti maschi, ai quali è stata impiantata, come descritto, una placca a livello della diafisi tibiale. La placca presentava un foro centrale chiuso da un tappo avvitato. In un tempo successivo in metà dei ratti sono stati iniettati, localmente, 20 microlitri di una soluzione di 1 mg/ml di alendronato. La soluzione è stata fatta agire *in situ* per 1 min dopo di che è stata eliminata mediante una spugna di suzione. Negli altri 13 è stata applicata con la stessa tecnica una soluzione salina. Dopo 5 giorni, tempo ritenuto indispensabile per il formarsi di un tessuto fibroso, è stata applicata una pressione mediante un pistone che sostituiva il tappo. La pressione applicata mediante il pistone era ciclica (0,6 Mpa per 20 cicli due volte al giorno a frequenza di 0,17 Hz). Tale tipo di pressione ciclica generava una circolazione di fluido che favoriva il riassorbimento osseo. Dopo 5 giorni i topi sono stati sacrificati per eseguire le valutazioni istologiche e istomorfometriche.

Nei casi controllo l'osso al di sotto dell'area sottoposta a pressione ciclica si è presentato assottigliato e in molti punti interrotto con presenza di zone litiche. Nel gruppo trattato con alendronato si è riscontrato un minor riassorbimento osseo e una minore quantità di tessuto molle al di sotto della placca ($p < 0,004$).

Commento

Nella genesi della progressione dell'osteolisi periprotetica un ruolo fondamentale, accanto alla presenza dei detriti, è da attribuire alla pressione oscillante dei fluidi. Essa può costituire un potente stimolatore dell'attività osteoclastica. La sperimentazione di Astrand ha il grande pregio di aver costruito un modello valido di simulazione dell'attività di un fluido a pressione ciclica variabile più o meno vicina a quella che si realizzerebbe tra osso e impianto o tra osso e cemento in una fase avanzata di mobilizzazione dell'elemento protesico. In un precedente lavoro gli Autori hanno dimostrato, nello stesso modello sperimentale, che per bloccare il progressivo riassorbimento periprotetico occorrerebbero dosi massicce di alendronato per via orale. In questo lavoro sommini-

strano topicamente, una tantum, alendronato a una dose pari a 1/10 di quella data quotidianamente per via generale.

Il farmaco ridurrebbe in maniera significativa il riassorbimento osteoclastico dell'osso traumatizzato all'atto della chirurgia e per la presenza dell'impianto. In tal modo si favorirebbe la riabilitazione dell'osso necrotico che verrebbe inglobato in una neoformazione di osso trabecolare che stabilizza l'impianto.

A nostro parere, i bisfosfonati potrebbero essere utilizzati, in tale modalità di somministrazione, anche in caso di bonifica chirurgica di focolai di osteolisi periprotetica. Essi potrebbero sicuramente ridurre la ripresa dell'attività osteolitica, anche in questa fase avanzata del processo patologico, per rallentarne la progressione e allontanare il momento della revisione chirurgica dell'impianto.

■ Effetto dei bisfosfonati sulla BMD periprotetica dopo artroprotesi totale

Bhandari e coll. [17] hanno condotto una meta-analisi dei trial controllati randomizzati con il fine di determinare il reale effetto dei bisfosfonati sulla densità minerale ossea in sede periprotetica dopo intervento di artroprotesi.

Interpretazione

La ricerca è stata effettuata sui più importanti database. Applicando dei rigidi criteri d'eligibilità sono stati selezionati solo 6 studi che potevano effettivamente definirsi controllati e randomizzati. Di questi due soli erano in cieco vs. placebo.

Dei 6 studi, due riguardavano artroprotesi d'anca non cementate, uno protesi d'anca cementate, uno protesi d'anca ibride e due artroprotesi cementate di ginocchia. I casi esaminati nei vari studi andavano da 13 a 96 artroprotesi. In 5 studi era stato utilizzato alendronato alla dose di 10 mg/die, in un solo studio pamidronato alla dose di 90 mg in 500 ml di soluzione salina al 5° giorno post-operatorio. La valutazione della BMD era stata effettuata con metodica DXA al tempo iniziale (1-2 settimane dopo l'intervento chirurgico) in tutti gli studi; nel follow-up, in quattro studi venne effettuata a 3 mesi, 5 a 6 mesi e in altri quattro ancora a 12 mesi.

La BMD risultava diminuita in tutti i casi al terzo mese, ma in percentuale significativamente minore nei pazienti trattati con bisfosfonato ($p < 0,01$). Tale differenza persisteva alla valutazione densitometrica al 6° mese ($p < 0,001$) (Figura 3) e confermata nei casi ricontrollati a 12 mesi. Non sono state riscontrate significative differenze tra i due tipi di bisfosfonati. La differenza tra il gruppo trattato e i controlli era maggiore in caso di protesi cementate rispetto alle non cementate, così com'era maggiore a 6 mesi nelle artroprotesi di ginocchio rispetto a quelle d'anca.

Commento

Lo "scollamento asettico" è la maggiore causa d'insuccesso di un'artroprotesi e riconosce nel *bone loss* periprotetico un momento fondamentale. In tempi recenti sono comparsi alcuni studi sull'efficacia dei farmaci nel prevenire il *bone loss*. Questo lavoro è la prima meta-analisi completa di studi pubblicati sul ruolo dei bisfosfona-

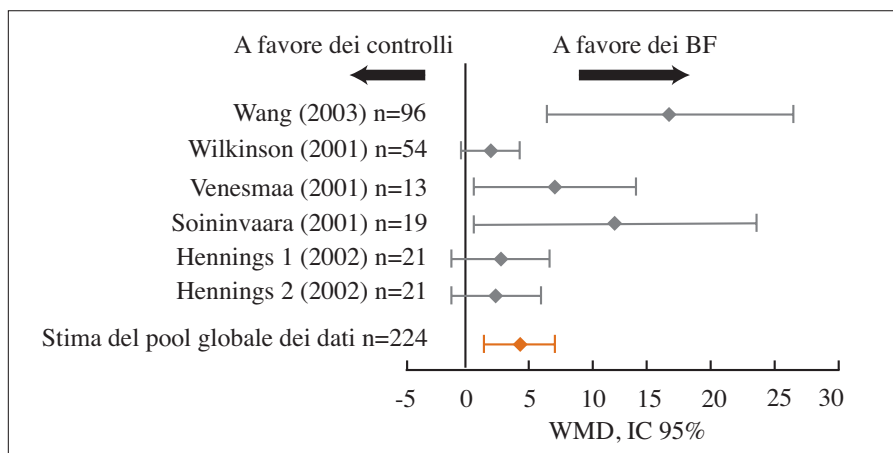


Figura 3. Differenze medie pesate nella BMD a 6 mesi

ti nel prevenire il *bone loss* periprotetico.

Le critiche maggiori sono quelle che è possibile fare a tutte le meta-analisi di trial di piccole dimensioni. I dati, tuttavia, sono abbastanza costanti, per cui è possibile trarre delle conclusioni sufficientemente attendibili.

Innanzitutto, si assiste sempre a un depauperamento dell'osso attorno alla protesi che raggiunge il picco all'incirca dopo 3 mesi. I pazienti trattati con bisfosfonato presentano una minore perdita di massa ossea. La differenza tra i pazienti trattati e quelli non trattati è più significativa in caso di protesi cementate e in caso di artroprotesi di ginocchio. È da sottolineare, comunque, che i pazienti che erano sottoposti ad artroprotesi cementate avevano un'età media significativamente più alta (68 anni verso 55 anni dei pazienti sottoposti a protesi non cementata). È possibile che il cemento abbia un effetto d'attivazione osteoclastica, che si evidenzia entro i primi mesi dall'impianto protesico. Recenti lavori, tuttavia, attribuiscono al polietilene delle componenti dell'impianto il ruolo maggiore, attraverso l'usura e la produzione di detriti, nella genesi dell'osteolisi periprotetica.

La maggiore efficacia di alendronato nelle artroprotesi di ginocchio potrebbe essere legata a una maggiore quantità di tessuto trabecolare che viene a contatto con l'impianto in questo tipo di protesi. È da sottolineare, comunque, che le variazioni dell'osso periprotetico negli impianti di ginocchio sono molto meno conosciute rispetto alle variazioni dell'osso femorale e cotiloideo nell'artroprotesi d'anca.

La somministrazione di bisfosfonati sembra ridurre in maniera significativa la perdita immediata (entro il primo anno) di osso nelle regioni periprotetiche sia in caso di protesi d'anca che di ginocchio. Non sappiamo ancora, tuttavia, se questa riduzione del *bone loss* periprotetico nel periodo immediatamente post-operatorio migliori la sopravvivenza a lungo termine dell'impianto; per questo dato occorrono studi a lungo termine ancora non realizzati.

Bibliografia

1. Kroger H et al (1998) Bone density at the proximal femur after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 352: 66-74
2. Santavirta S et al (1990) Aggressive granulomatous lesions in cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 72-B: 980-984

3. Sarmiento A et al (1985) Radiographic analysis of a low modulus titanium alloy femoral total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 67A : 48-56
4. RL Ilgen et al (2004) Serum markers of bone remodeling following total knee or hip arthroplasty. *J Bone Min Res* 19: S376
5. Harris WH (1995) The problem is osteolysis. *Clin Orthop* 311: 46-53
6. Schmalzried TP et al (1999) Wear in total hip and knee replacements. *J Bone Joint Surg* 81A: 115-136
7. Charnley J (1975) Fracture of femoral prostheses in total hip replacement. A clinical study. *Clin Orthop* 111: 105-120
8. Gruen TA et al (1979) Modes of failure of cemented stem-type femoral components. *Clin Orthop* 141: 17-27
9. Wang ML et al (2004) Particle bioreactivity and wear-mediated osteolysis. *J Arthroplasty* 19 : 1028-1038
10. Venesmaa PK et al (2001) Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *J Bone Miner Res* 16: 2126-2131
11. Reinholz GG (2000) Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 60 (21):6001-6007
12. Millet PJ et al (2002) Effects of alendronate on particle-induced osteolysis in a rat model. *J Bone Joint Surg* 84-A: 236-249
13. Shanbhag AS et al (1997) Inhibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 344:33-43
14. Wilkinson JM et al (2001) Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res* 16: 556-564
15. Im G et al (2004) Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials* 25; 4105-4115
16. Astrand J et al (2004) Topical, single dose bisphosphonates treatment reduced bone resorption in a rat model for prosthetic loosening. *J Orthop Res* 22:244-249
17. Bhandari M et al (2005) Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 87-A(2):293-301