

13. BISFOSFONATI E PROTESI ARTICOLARI

Up-to-date 2006

Giovanni Iolascon

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

Introduzione

Il destino ineluttabile di una protesi articolare impiantata è lo scollamento asettico. Il principale scopo della ricerca in campo protesico è quello di incrementare al massimo la sopravvivenza dell'impianto. La messa a punto di nuovi disegni protesici, di nuovi materiali e di nuove tecniche di cementazione ha contribuito notevolmente al successo di questo tipo di intervento oggi estremamente frequente in un reparto di chirurgia ortopedica (si consideri il numero di pazienti artrosici o fratturati candidati alla sostituzione delle sole articolazioni di anca e ginocchio!).

La possibilità di una terapia farmacologica che migliori l'integrazione degli elementi protesici nell'osso o che possa accrescere la durata dell'impianto è un target importante per l'ortopedico.

Negli ultimi anni il numero degli studi sperimentali e clinici sull'uso dei bisfosfonati (BF) in chirurgia protesica di anca e ginocchio è diventato sempre più elevato, a testimonianza dell'interesse che questa loro applicazione ha nel mondo ortopedico.

Studi recenti indicano che questi farmaci modulano il *bone loss* peri-protesico indotto dalla flogosi legata alla presenza di detriti da usura dell'impianto o del cemento in artroprotesi dell'anca, mediante l'inibizione del riassorbimento osteoclastico dell'osso [1].

Usando un modello canino di artroprotesi d'anca, Shanbhag e coll. [2] hanno, per primi, dimostrato che alendronato somministrato per via orale può efficacemente inibire il riassorbimento osseo indotto dai detriti. Studi successivi hanno confermato la possibilità che l'uso dei BF può migliorare la fissazione e la durata di vita dell'impianto [3, 4].

I BF agiscono selettivamente riducendo l'attività osteoclastica mediante un meccanismo farmacologico di interferenza con la via del mevalonato, con inibizione dell'enzima farnesil-pirofosfato-sintasi (FPP) [5]. Ciò causa una riduzione dei livelli di geranyl-geranyl-difosfato (GGPP) richiesti per la prenilazione delle proteine leganti guanosina-trifosfato (GTP-*protein*) quali Rab, Rac, Ras, Rho e Cdc42 [6, 7]. Poiché questi regolatori citoscheletrici sono essenziali per l'attività e la sopravvivenza cellulare, i BF, in ultima analisi, inibiscono la formazione e la funzione dell'osteoclasta.

Recenti studi sembrano supportare l'idea che questi farmaci possano avere anche un'azione sulle cellule della linea osteoblastica. Im e coll. [8] hanno pubblicato nel 2004 un interessante lavoro nel quale veniva dimostrata l'efficacia dei BF in colture di osteoblasti nell'incrementare la proliferazione cellulare e la produzione BMP-2, osteocalcina e collagene di tipo 1.

Rassegna bibliografica

■ Efficacia dei BF sulla proliferazione e differenziazione osteoblastica delle cellule midollari stromali

Nello studio condotto da von Knoch [9] sono stati esaminati gli effetti dei BF sulle cellule stromali provenienti dal midollo osseo. Queste cellule possono differenziarsi, con una notevole elasticità, in osteoblasti, adipoblasti, mioblasti o fibroblasti e sono di sicuro implicate nella regolazione del turnover osseo.

Von Knoch e coll. hanno voluto indagare l'effetto dei tre BF più utilizzati nella pratica clinica (alendronato, risedronato e zoledronato) sulla proliferazione e sulla differenziazione in senso osteoblastico delle cellule midollari stromali.

Descrizione dello studio

Il midollo osseo è stato prelevato durante interventi di primo impianto di artroprotesi d'anca per coxartrosi. Dal midollo sono state separate le cellule staminali mediante centrifugazione e, quindi, messe in coltura con desametasone, che costituisce un fattore di differenziazione in senso osteoblastico delle cellule pluripotenti. Le cellule in coltura sono state quindi cimentate con tre BF (alendronato, risedronato e zoledronato), tutti alla concentrazione di 10^{-8} e confrontate rispetto a colture in assenza di BF. Le cellule sono state individuate come osteoblasti sia mediante dosaggio della fosfatasi alcalina che mediante esame alla microscopia ottica. Dopo 7, 14 e 21 giorni di coltura le cellule sono state isolate, lavate e contaminate; quindi messe in piastre di coltura per procedere alle varie valutazioni (Figura 1).

Risultati

Le colture cimentate con i tre BF hanno presentato un significativo incremento della proliferazione cellulare ($p < 0,005$) rispetto al controllo non trattato.

Tale risposta sembra essere non solo farmaco-specifica, nel senso che esistono delle variazioni di risposta ai tre tipi di BF probabilmente collegate alla differente potenza, ma anche donatore-specifica, come può evincersi dalla Tabella 1.

Anche lo studio dell'espressione genica mediante analisi dell'mRNA dimostra una *up-regulation* dei geni per la BMP-2 e Cbfa-1. Anche per questo aspetto, l'effetto del BF era differente a seconda del donatore.

Considerazioni sullo studio

Lo studio, utilizzando un *setting* ecologico come quello di cellule staminali provenienti da midollo prelevato dall'estremo prossimale del femore durante un intervento chirurgico di artroprotesi d'anca, supporta l'ipotesi di un effetto dei BF non solo sugli osteoclasti, ma anche sulla linea cellulare osteoblastica anche in una fase di predifferenziazione. Inoltre, sembra che anche sulle cellule midollari pluripotenti questi farmaci esprimano una differente potenza d'azione. Molto interessante è inoltre il dato sulla differente risposta al

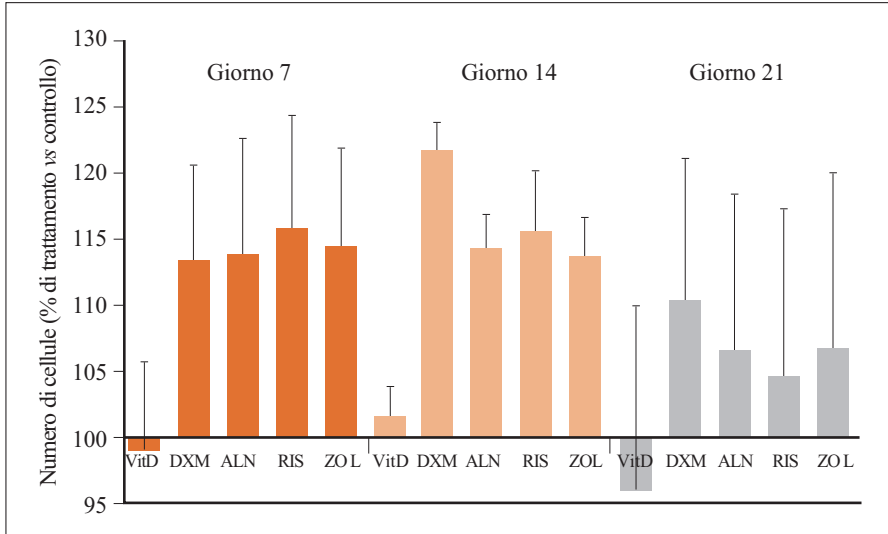


Figura 1. Crescita cellulare in diversi mezzi di coltura (con solo vitamina D, con solo desametasone, con aggiunta di alendronato, risedronato o zoledronato)

farmaco in base al donatore di midollo. Tale differenza si esprimerebbe non solo come differente stimolazione dell'attività proliferativa delle cellule staminali, ma anche come diversa espressione genica, nel senso di diversi gradi di *up-regulation*. È probabile che vi sia una risposta individuale, espressione di differente terreno genetico, all'azione del farmaco.

Lo studio sembra confermare un'ipotesi intrigante, secondo la quale i BF interferiscono non solo con il riassorbimento dell'osso, ma possono anche avere un effetto anabolico sugli osteoblasti.

Tabella 1. Risposta di crescita cellulare in base sia al mezzo di coltura, sia al donatore di provenienza

Attività della fosfatasi alcalina in BMSC

	Donatore	Vit. D	DXM	ALN	RIS	ZOL
A 7 giorni	#1	1,03	1,19	1,24	0,93	0,88
	#2	0,89	0,98	0,63	0,73	0,61
	#3	0,95	0,78	0,92	0,85	0,84
	Media	0,95±0,04	0,98±0,12	0,93±0,18	0,84±0,06	0,78±0,09
A 14 giorni	#1	1,11	1,24	0,89	1,03	0,98
	#2	1,05	0,76	0,76	0,83	1,20
	#3	1,09	0,99	0,92	0,79	0,80
	Media	1,08±0,02	1,00±0,14	0,86±0,05	0,88±0,07	0,99±0,12

Le particelle di detriti provenienti dall'usura degli impianti protesici innescano il riassorbimento osteoclastico e avrebbero anche un effetto soppressivo sugli osteoblasti. L'uso di bisfosfonati, quindi, agendo con un doppio meccanismo d'inibizione dell'attività osteoclastica e di stimolazione della proliferazione della linea cellulare osteoblastica e dell'attività delle cellule mature, potrebbe essere un'opzione terapeutica estremamente utile per la sopravvivenza a lungo termine di un impianto protesico.

■ **Impianti protesici e crescita ossea: azione dei BF**

Numerose ricerche sono state condotte negli anni per ottenere un incremento della quantità e/o della velocità del *bone ingrowth* attorno a un impianto protesico.

Delle tante soluzioni indagate, solo il rivestimento con idrossiapatite (o comunque con calcio fosfato) è divenuto di applicazione, abbastanza routinaria per il buon rapporto costo-beneficio [10-13].

L'ipotesi di utilizzare dei BF per via sistemica è già stata da tempo sperimentata con risultati incoraggianti e oggi vi è un grande interesse da parte dei chirurghi ortopedici circa l'uso di queste sostanze nel trattamento clinico del paziente artroprotesizzato.

Proprio per verificarne l'impiego Tanzer e coll. [14] hanno valutato il rilascio di zoledronato, potente BF di ultima generazione, direttamente dall'impianto, in modo da raggiungere concentrazioni locali rilevanti ottenibili altrimenti solo con somministrazioni elevate per via sistemica tali da comportare dei significativi effetti collaterali. BF rilasciati localmente sono già stati utilizzati in chirurgia odontoiatrica con discreti benefici [15]. Åstrand e Aspenberg hanno dimostrato in uno studio su ratti che una sola somministrazione locale di alendronato riduce sensibilmente il riassorbimento osseo e la conseguente formazione di quantità di tessuto molle in seguito alla mobilizzazione dell'impianto endoalveolare [16].

L'ipotesi di Tanzer e coll. è che l'eluzione locale di zoledronato dal rivestimento poroso di una protesi conduca a un netto guadagno di *bone ingrowth* attorno e all'interno delle porosità dell'elemento protesico.

Descrizione dello studio

Sono stati utilizzati degli impianti protesici porosi in tantalio, di documentata buona osteoinduttività [17]. Gli impianti sono stati spruzzati con idrossiapatite con tecnica di plasma spray. Zoledronato in soluzione è stato iniettato mediante micropipette all'interno dei pori del tantalio e, inoltre, per bagnatura su tutta la superficie. La pesatura dell'impianto prima e dopo la saturazione con il farmaco assicurava che fosse stata assorbita una giusta quantità di zoledronato. L'impianto veniva quindi sterilizzato in ossido di etilene, procedimento che non compromette il legame tra BF e idrossiapatite. L'impianto intramidollare era poi inserito nell'ulna del cane. Ogni cane riceveva o due impianti rivestiti da idrossiapatite con zoledronato (0,05 mg) o due impianti senza zoledronato. I cani furono sacrificati dopo 12 settimane e le ulne prelevate decalcificate ed esaminate con microscopia elettronica a scansione (*back-scattered*). Nei controlli l'osso neoformato occupava il 13,8% del canale midollare, mentre

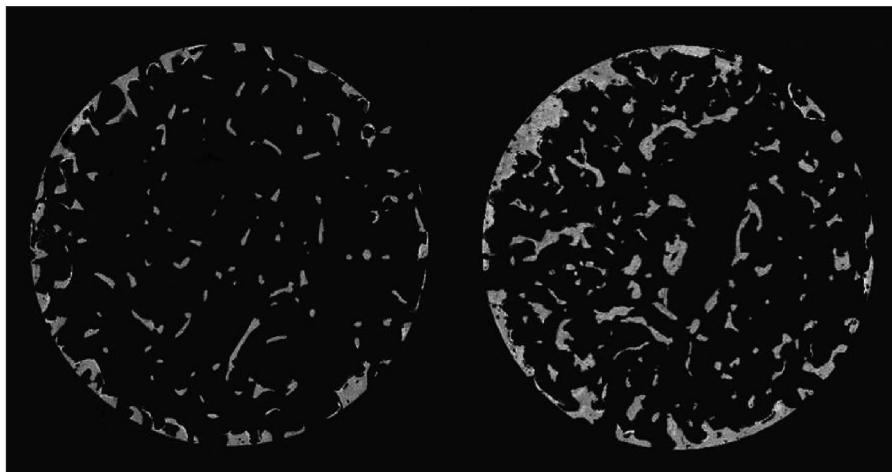


Figura 2. A sinistra controllo, a destra osso neoformato in soggetto con impianto trattato con zoledronato. L'immagine è ottenuta dopo eliminazione mediante software dell'impianto in tantalio

negli impianti con idrossiapatite che contenevano zoledronato tale percentuale saliva al 32,2%, con un incremento, statisticamente significativo, del 134%. Il *bone ingrowth* peri-impianto era del 12,5% nei controlli contro il 19,8% nei casi con impianto con rivestimento trattato con zoledronato, differenza del 58%, statisticamente significativa. Le isole di tessuto osseo neoformato all'interno delle porosità erano simili nei due gruppi come numerosità, ma negli impianti trattati con il farmaco erano più estese in media del 71% (Figura 2).

Considerazioni sullo studio

Nello studio di Tanzer, molto ben ideato e realizzato, viene dimostrata l'efficacia di un BF a rilascio locale per incrementare il *bone ingrowth* attorno a un impianto. In tale studio si è utilizzato un impianto intramidollare in un'ulna di cane, ma il risultato è ovviamente allargabile a tutti gli impianti protesici. Un dato interessante è il maggiore effetto del farmaco sulla neoformazione di osso peri-impianto rispetto alla neoformazione di osso all'interno delle porosità. In realtà il primo tipo di *bone ingrowth* è quello che viene ritenuto meccanicamente utile per una stabilità primaria dell'impianto. Un altro dato interessante dello studio è che il *bone ingrowth* ottenuto è decisamente maggiore di quello che è stato ottenuto con la somministrazione orale di zoledronato [18]. L'efficacia di tale somministrazione nel ricostituire il *bone stock* potrebbe essere di particolare utilità nelle procedure di revisione o in protesi di primo impianto per frattura da fragilità, condizioni entrambe di marcato deperamento osseo.

È interessante notare che lo studio conferma che i rivestimenti di idrossiapatite dei moderni impianti protesici porosi possono costituire un ottimo meccanismo per la somministrazione locale di sostanze farmacologiche che possono, in qualche modo, influire beneficamente sul processo di *bone ingrowth* e, in ultima analisi, di lunga sopravvivenza della protesi.

■ Alendronato e chirurgia protesica del ginocchio: studio prospettico randomizzato di valutazione

La protesizzazione dell'articolazione del ginocchio è, oggi, tra gli interventi più comuni di chirurgia ortopedica. La fissazione della protesi e la sua durata nel tempo sono correlate principalmente alla buona quantità e qualità dell'osso attorno all'impianto. Dopo la protesizzazione vi è una diminuzione di densità ossea attorno alla componente che progredisce a partire dai primi mesi post-chirurgia, per raggiungere, di solito, un *plateau* entro il primo anno, e talvolta peggiorando anche oltre tale termine.

La somministrazione per sei mesi di alendronato in donne sottoposte a protesizzazione di ginocchia ha migliorato la densità dell'osso peri-protesico sia a livello prossimale di tibia che dell'estremo distale del femore a 1 anno dall'intervento [2]. Non è ancora noto se tali benefici effetti a breve termine, molto utili per la stabilità primaria della protesi, si mantengano anche a distanza di anni.

Per valutare gli effetti a lungo termine di un trattamento con alendronato orale sulla densità minerale dell'estremo distale del femore e dell'estremo prossimale di tibia in soggetti sottoposti a intervento chirurgico di artroprotesi di ginocchio, l'*équipe* di ortopedici di Taiwan [19] ha condotto un trial prospettico randomizzato.

Descrizione dello studio

Lo studio prevedeva l'inclusione di soli soggetti di sesso femminile con diagnosi di gonartrosi primitiva e che non avessero patologie che interferivano con il metabolismo osseo, compresa una diagnosi di osteoporosi, o che comunque utilizzassero farmaci osteotropi.

Tabella 2. Variazioni della densità minerale ossea (BMD) nelle regioni di interesse dell'estremo prossimale di tibia

Variazione della BMD*	Gruppo in studio**	Gruppo controllo**	Valore di p*
Preop. vs 6 mesi			
R1	0,3%±19,9%	-15,5%±13,6%	<0,01
R2	5,8%±25,9%	-19,9%±12,8%	<0,01
R3	4,1%±14,2%	-13,6%±10,4%	<0,01
Preop. vs 12 mesi			
R1	13,4%±28,8%	0,6%±22,3%	0,01
R2	-6,1%±32,7%	-22,3%±21,6%	0,02
R3	9,4%±22,2%	-7,2%±15,5%	<0,01
Preop. vs 36 mesi			
R1	-12,5%±44,7%	-10,3%±16,6%	0,41
R2	2,6%±59,0%	0,2%±24,4%	0,43
R3	-8,1%±21,7%	-7,5%±23,9%	0,46

* R = regione di interesse. ** I valori sono indicati come media e DS. • Mann-Whitney Test

Avvenuta la randomizzazione, le pazienti venivano sottoposte allo stesso protocollo pre-operatorio e chirurgico (stesso tipo di impianto con stessa tecnica). Alle pazienti del gruppo trattato veniva somministrato, in aggiunta, alendronato 10 mg/die per una durata complessiva di 6 mesi. I controlli della BMD venivano eseguiti a 6, 12 e 36 mesi.

Nel gruppo controllo la BMD peri-protetica decresceva nel post-operatorio durante tutto il periodo dello studio, della durata complessiva di 36 mesi. Il gruppo trattato con alendronato presentava un incremento della densità minerale ossea al *follow-up* a 6 mesi e a 12 mesi di post-operatorio, per poi decrescere al controllo al 36° mese.

Il gruppo trattato aveva una densità significativamente più alta del gruppo di controllo sia a 6 mesi ($p < 0,01$) che a 12 mesi ($p < 0,01$), ma non a 36 mesi ($p = 0,4$) (Tabella 2).

Considerazioni sullo studio

La perdita di massa ossea nell'estremo distale del femore e nell'estremo prossimale della tibia, conseguente all'impianto di una protesi di ginocchio, è ben documentata. Seki riporta una perdita di densità di circa il 57% a 6 mesi.

Alendronato orale sembra ridurre questa perdita o addirittura migliorare la densità dell'osso peri-protetico sia 6 mesi che 12 mesi dopo la chirurgia [20]. Stock e coll. hanno dimostrato che i pazienti trattati con alendronato conservano la massa ossea lombare e femorale fino a 2 anni dopo la discontinuazione del trattamento con alendronato per poi presentare una fase di calo durante il terzo anno, più o meno con la stessa velocità che presentano i soggetti trattati con placebo [21].

Anche nello studio del gruppo cinese l'effetto di 6 mesi di trattamento con alendronato sulla densità minerale dell'osso peri-protetico sembra permanere per un periodo massimo di 2 anni.

È probabile che un trattamento per soli 6 mesi possa migliorare la massa ossea peri-protetica per un massimo di 2 anni, rendendo necessaria la ripresa del trattamento dopo questo periodo di tempo.

Bibliografia

1. Horowitz SM, Algan SA, Purdon MA (1996) Pharmacologic inhibition of particulate-induced bone resorption. *J Biomed Mater Res* 31:91-96
2. Shanbhag AS, Hasselman CT, Rubash HE (1997) The John Charnley Award Inhibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. *Clin Orthop* 344:33-43
3. Venesmaa PK, Kroger HP, Miettinen HJ 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
4. Soininvaara TA, Jurvelin JS, Miettinen HJA et al (2002) Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after total knee arthroplasty: A one-year, randomized, controlled trial of 19 patients. *Calcif Tissue Int* 71:472-477
5. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM et al (1999) Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:133-138
6. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP et al (1998) Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 13:581-589
7. Van Beek E, Lowik C, van Der PG et al (1999) The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: A clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 14:722-729
8. Im GI, Qureshi SA, Kenney J et al (2004) Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials* 25:4105-4115

9. Von Knoch F, Jaquier C, Kowalsky M et al (2005) Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biomaterials* 26:6941-6949
10. Russotti GM, Okada Y, Fitzgerald RH et al (1987) Efficacy of using a bone graft substitute to enhance biological fixation of a porous metal femoral component. In Brand RA (ed). *The Hip: Proceedings of 15th Open Scientific Meeting of the Hip Society*. St. Louis, CV Mosby 120-154
11. Cook SD, Thomas KA, Kay JF et al (1988) Hydroxyapatite-coated porous titanium for use as an orthopedic biologic attachment system. *Clin Orthop Relat Res* 230:303-312
12. Geesink R (1990) Hydroxyapatite-coated total hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res* 225:147-170
13. D'Antonio JA, Capello WN, Manley MT et al (2001) Hydroxyapatite femoral stems for total hip arthroplasty: 10-year to 13-year follow-up. *Clin Orthop Relat Res* 393:101-111
14. Tanzer M, Karabasz D, Krygier JJ et al (2005) Bone Augmentation around and within Porous Implant by Local Bisphosphonate Elution. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 441:30-39
15. Binderman I, Adut M, Yaffe A (2000) Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats. *J Periodontol* 71:1236-1240
16. Åstrand J, Aspenberg P (2004) Topical, single dose bisphosphonate treatment reduced bone resorption in a rat model for prosthetic loosening. *J Orthop Res* 22:244-249
17. Bobyn JD, Toh K-K, Hacking SA et al (1999) The tissue response to porous tantalum acetabular cups: A canine model. *J Arthroplasty* 14:347-354
18. Bobyn JD, Tanzer M, Harvey EJ et al (2005) Zoledronic acid causes enhancement of net bone growth into porous implants. *J Bone Joint Surg* 87B:416-420
19. Ching-Jen Wang, Jun-Wen Wang, Jih-Yang Ko et al (2006) Three-Year Changes in Bone Mineral Density Around the Knee After a Six-Month Course of Oral Alendronate Following Total Knee Arthroplasty. A Prospective, Randomized Study. *J Bone Joint Surg* 88A:267-272
20. Seki T, Omori G, Koga Y et al (1999) Is bone density in the distal femur affected by use of cement and by femoral component design in total knee arthroplasty? *J Orthop Sci* 4:180-186
21. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH III et al (1997) Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 103:291-297