

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

NUMERO MONOGRAFICO

Attualità in chirurgia protesica dell'anca: strategie di prevenzione della mobilizzazione asettica

a cura di

Dott. Carlo Trevisan

Prof. Edoardo Carlo Marinoni

VOL. VI N° 3



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo Studio dei Bisfosfonati

CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE

Prof. Silvano Adami
Professore Associato
di Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)

PAST PRESIDENT

Dott. Leonardo Sartori
Ricercatore
Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova

CONSIGLIERI

Dott. Francesco Bertoldo
Ricercatore Universitario
Dipartimento di Scienze Biomediche
e Chirurgiche
Policlinico G. B. Rossi
P.zza L. A. Scuro
37134 Verona

Dott. Daniele Costi
Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma

Prof.ssa Ombretta Di Munno
Professore Associato
di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Interna
Sezione di Reumatologia
Università di Pisa
Via Roma, 67
56126 Pisa

Prof. Paolo Filippini
Responsabile del Centro
di Riferimento Regionale
dell'Umbria per l'Osteoporosi
e per le Malattie Metaboliche
dello Scheletro, Umbertide (PG)

Prof. Carmelo Fiore
Direttore Clinica Medica
Dipartimento di Medicina Interna
e Patologie Sistemiche
Università di Catania
Via Plebiscito, 628
95124 Catania

Dott. Bruno Frediani
Responsabile Centro Osteoporosi
Istituto di Reumatologia
Università di Siena
53100 Siena
(segreteria scientifica)

Dott. Sandro Giannini
Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova

Dott. Giuseppe Girasole
Dirigente medico I livello
U. O. Reumatologia
Ospedale "La Colletta"
Via del Giappone, 10
16011 Arenzano (GE)

Dott. Giovanni Iolascon
Ricercatore
Dipartimento di Chirurgia
Ortopedica, Traumatologica
e Riabilitazione
Seconda Università di Napoli
Via De Crecchio, 4
80138 Napoli

Prof. Claudio Marcocci
Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa

Prof. Domenico Maugeri
Professore Associato di Geriatria
Centro per la Prevenzione
e Cura dell'Osteoporosi
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro"
Via Messina, 829
95125 Catania

Prof. Giovanni Minisola
Direttore dell'Unità Operativa
Complessa di Reumatologia
Azienda Ospedaliera
"San Camillo - Forlanini"
Via Portuense, 332
00148 Roma

Dott. Ignazio Olivieri
Direttore del Dipartimento
di Reumatologia
della Regione Basilicata
Ospedale San Carlo
di Potenza
e Ospedale Madonna
delle Grazie di Matera
Contrada Macchia Romana
85100 Potenza

Dott. Maurizio Rossini
Dirigente Medico Centro
Osteoporosi
Università-ASL di Verona
Distretto 1, via Poloni 1
37122 Verona

Dott. Alfredo Scillitani
Divisione di Endocrinologia
Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo
71013 Foggia

COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI

Dott. Corrado Guidi
Geriatra
Comune di Lucca
55100 Lucca

Prof. Claudio Marcocci
Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa

Dott. Ferdinando Silveri
Reumatologo
Direttore Medico I livello
Clinica Reumatologica
dell'Università di Ancona
60035 Ospedale di Jesi (Ancona)

COORDINATORI REGIONALI

F. Beghè (Liguria)
M. Benucci (Toscana)
M. Bevilacqua (Lombardia occidentale)
A. Consoli (Valle d'Aosta e Piemonte)
S. Cristallini (Umbria)
G. D'Avola (Sicilia orientale)
L. Di Matteo (Abruzzo)
D. Gatti (Triveneto occidentale)
R. La Forgia (Basilicata)
G. Lapadula (Puglia)
S. Lello (Lazio)
N. Malavolta (Emilia Romagna)
L. Nocerino (Molise e Campania)
G. Perpignano (Sardegna)
M. Sfrappini (Marche)
R. Torre (Sicilia occidentale)
C. Trevisan (Lombardia orientale)
G. Varcasia (Calabria)
A. Venturin (Triveneto orientale)

A CURA DEL GIBIS

Segreteria GIBIS
orario apertura: lun-mer-ven 8.30-13.00
casella postale 283
56125 Pisa Centro
e-mail: gibis@gibis.org
www.gibis.org
Sede sociale: Via S. Maria, 31
56100 Pisa
CF 302301050; P.I. 01585410507

COLOPHON

BOARD SCIENTIFICO

Prof. Gaetano Crepaldi
Responsabile Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3 - 33128 Padova

Prof. Roberto Marcolongo
Professore Ordinario
di Reumatologia
Direttore Istituto di Reumatologia
Università di Siena
Via delle Scotte - 53100 Siena

Prof. Ernesto Palummeri
Direttore del Dipartimento
di Gerontologia
Ente Ospedaliero – Ospedali
"Galliera"
Corso Mentana, 10 - 16128 Genova

Prof. Mario Passeri
Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14 - 43100 Parma

Prof. Aldo Pinchera
Professore Ordinario
di Endocrinologia
Direttore Dipartimento
di Endocrinologia e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2 - 56124 Pisa

EDITORE
Springer-Verlag Italia Srl
Via P. C. Decembrio, 28
20137 Milano
Tel. 02 542597.1 - Fax 02 55193360
e-mail: springer@springer.it

Springer fa parte di Springer
Science+Business Media

©Springer-Verlag Italia, Milano, 2006

springer.com

DIRETTORE RESPONSABILE
Bruno Pieroni

COORDINAMENTO REDAZIONALE
Nicola Miglino, Andrea Ridolfi

Registrazione del Tribunale di Milano
n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotoriproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.


Questo numero di Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati è stato stampato in 11.000 copie

STAMPA
Lineadue - Via Cesare Battisti, 380
21050 Marnate (VA)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Springer-Verlag Italia Srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico.

Ai sensi dell'art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Springer-Verlag Italia Srl, Responsabile Dati, Via P. C. Decembrio, 28 - 20137 Milano

INDICE

	COLOPHON	1
	PREFAZIONE	
	<i>CONSIDERAZIONI SUL FALLIMENTO ASETTICO DEGLI IMPIANTI PROTESICI</i>	
	Edoardo Carlo Marinoni	3
	ATTUALITÀ IN CHIRURGIA PROTESICA DELL'ANCA:	
	STRATEGIE DI PREVENZIONE DELLA MOBILIZZAZIONE ASETTICA	
	<i>EZIOPATOGENESI DELLA MOBILIZZAZIONE ASETTICA DEGLI IMPIANTI PROTESICI</i>	
	Ugo Ernesto Pazzaglia, Guido Zarattini	5
	<i>LA PERDITA OSSEA PERIPROTESICA A BREVE E LUNGO TERMINE:</i>	
	<i>CINETICA E FATTORI DETERMINANTI</i>	
	Leo Massari, Gaetano Caruso, Vincenzo Sollazzo	13
	<i>STRATEGIE CHIRURGICHE PER LA PREVENZIONE DELLA MOBILIZZAZIONE ASETTICA</i>	
	Carlo Trevisan, Giuseppe Castoldi, Edoardo Carlo Marinoni	25
	<i>RAZIONALE E SICUREZZA DELL'USO DEI BISFOSFONATI NELLA PREVENZIONE DELLA PERDITA OSSEA PERIPROTESICA: DATI DAGLI STUDI IN VITRO E SU MODELLI ANIMALI</i>	
	Sergio Ortolani, Roberto Cherubini	43
	<i>STUDI CLINICI SULL'UOMO DI EFFICACIA</i>	
	<i>DEI BISFOSFONATI NELLA PERDITA OSSEA PERIPROTESICA</i>	
	Luca Pietrogrande	54

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicitario in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

PREFAZIONE



CONSIDERAZIONI SUL FALLIMENTO ASETTICO DEGLI IMPIANTI PROTESICI

Il successo a lungo termine di un impianto protesico è frutto di delicati meccanismi che si creano tra osso e protesi, quando cioè l'osso periprotetico interagisce con l'impianto protesico sviluppando una serie di fenomeni biologici che possono essere definiti "interazione osso/protesi favorevole".

Il presupposto principe alla base dell'interazione osso/protesi favorevole è insito nel concetto di stabilità protesica: quest'ultima è la risultante di diversi fattori che confluiscono in due enunciati semplici: il primo è la "stabilità articolare", in pratica si tratta del rapporto ottimale tra le componenti protesiche; il secondo è la "stabilità dell'interfaccia", che può essere interfaccia tra osso e protesi oppure tra osso, cemento e protesi.

È noto che la protesizzazione ha lo scopo di abolire il dolore, migliorare la funzione e ristabilire un'accettabile qualità di vita del paziente, quindi si può convenire che nell'articolazione protesizzata si crea una condizione anatomo-funzionale assimilabile alla normalità articolare naturale: uso il termine "assimilabile" proprio per focalizzare l'attenzione su ciò che non è "naturale", in quanto sia nel tessuto scheletrico che nei tessuti molli l'impianto protesico evoca nuovi e complessi adattamenti che nella grande maggioranza dei casi sono positivi e influenzano in modo benigno la longevità dell'impianto. Nelle condizioni ottimali o favorevoli comunque l'impianto della protesi altera profondamente la biomeccanica e la fisiologica trasmissione dei carichi a livello articolare, con conseguente adattamento dell'osso il quale è sottoposto a una perdita intraoperatoria acuta e a una perdita cronica che si manifesterà a medio-lungo termine dall'atto chirurgico quale adattamento morfostrutturale alla nuova condizione biomeccanica.

Quando, invece, gli "adattamenti" dell'osso e delle parti molli all'impianto sono abnormi o sfavorevoli, la sorte della protesi è segnata e si sviluppa, in modo a volte difficilmente prevedibile dal punto di vista temporale, il fallimento dell'impianto. Quest'ultima situazione è nota come allentamento asettico.

Negli articoli seguenti saranno approfonditi molti aspetti peculiari

del fallimento protesico e ritengo che la loro lettura sarà utile in quanto la conoscenza degli aspetti multiformi correlati al fenomeno “fallimento dell’impianto” potrà facilitare l’opera del chirurgo ortopedico. Abbiamo inoltre voluto delineare quelli che sono stati i progressi nel campo del disegno protesico, della scelta dei materiali e degli accorgimenti chirurgici per limitare la probabilità della mobilizzazione asettica: ci è sembrato interessante fermare la nostra attenzione sull’ipotesi di una modulazione farmacologica della massa ossea e dei fenomeni di osteolisi periprotetica in considerazione delle molteplici segnalazioni che sono emerse recentemente nella letteratura internazionale.

Per concludere, colgo l’occasione per ringraziare il Gruppo Italiano per lo Studio dei Bisfosfonati, che ha promosso e appoggiato la realizzazione di questa monografia, e gli Autori degli articoli per l’impegno, la competenza e la puntualità dimostrati.

Professor Edoardo Carlo Marinoni
Direttore Clinica Ortopedica
e Scuola di Specialità in Ortopedia
Università degli Studi Milano-Bicocca

Eziopatogenesi della mobilizzazione asettica degli impianti protesici

**Ugo Ernesto
Pazzaglia,
Guido Zarattini**

*Clinica Ortopedica
e Traumatologica,
Università degli Studi
di Brescia*

Introduzione

La chirurgia protesica articolare è fondata sul concetto elementare di sostituire le superfici articolari naturali danneggiate con un nuovo rivestimento, costituito da un materiale non-biologico che nello sviluppo di questa tecnologia applicata alla clinica ha visto l'utilizzazione dei materiali metallici, plastici e ceramici. L'idoneità dei materiali utilizzati è determinata da due aspetti:

- 1) le caratteristiche meccaniche (attrito e resistenza all'usura) delle superfici articolari in movimento tra loro;
- 2) la fissazione di queste componenti artificiali al substrato biologico (in genere il tessuto osseo).

Nello sviluppo di questa tecnologia protesica articolare un'elaborata progettazione meccanica ha permesso di assemblare, tramite gli inserti, componenti di materiali differenti in modo da dissociare i due aspetti delle superfici di scivolamento da quello delle superfici di ancoraggio (Figura 1).

In generale lo sviluppo tecnologico dei materiali, la loro scelta e i relativi accoppiamenti sono finalizzati a ridurre l'attrito e la formazione di particelle d'usura, che giocano un ruolo fondamentale nel processo di mobilizzazione delle protesi articolari. La mobilizzazione delle componenti protesiche, infatti, rappresenta la causa più frequente di fallimento di questi impianti ortopedici ed è la prima indicazione agli interventi di revisione. In ogni caso, il fondamento teorico e pratico per un soddisfacente funzionamento di un impianto ortopedico di questo tipo è rappresentato dalla fissazione delle componenti artificiali al substrato biologico.¹



Figura 1. Modello d'impianto protesico d'anca.



Figura 2. Carichi statici (peso del corpo) in un impianto protesico d'anca.

Analisi dei presupposti meccanici

Sviluppando la problematica valida in generale per tutte le protesi articolari, ma con riferimento specifico a titolo esemplificativo a quella che per prima ha conosciuto un'applicazione clinica e un successo riconosciuto - vale a dire la protesi dell'anca - si può osservare che le forze meccaniche in gioco sono rappresentate dai carichi statici e da quelli dinamici.

Per quanto riguarda i carichi statici il principale è dato dal peso del corpo (Figura 2). I carichi statici sono condizionati da alcune variabili di tecnica come il sistema di fissazione delle componenti protesiche, cementate o non cementate, la forma e il disegno dell'impianto e le caratteristiche morfometriche dei segmenti scheletrici. Questi parametri puramente meccanici agiscono su un tessuto vitale che risponde agli stimoli secondo due semplici modalità di tipo opposto, vale a dire l'apposizione di nuovo osso oppure il suo riassorbimento. Questo principio,

noto in campo ortopedico come legge di Wolff, ha un carattere puramente descrittivo, e quantunque l'argomento delle interazioni forze meccaniche \Leftrightarrow adattamento del tessuto osseo sia stato e sia attualmente oggetto di estensivi studi e ricerche,²⁻⁴ non è stato finora possibile giungere a una determinazione quantitativa della legge stessa, che superi i modelli puramente teorici con una verifica empirica.

D'altro canto lo studio morfologico dell'osso in casi in cui era stata applicata una protesi articolare ha permesso di documentare che era possibile realizzare una fissazione nell'osso delle componenti protesiche artificiali e che questa si manteneva nel tempo garantendo il risultato clinico e funzionale. L'analisi delle sollecitazioni meccaniche sulle protesi articolari deve necessariamente tenere conto anche dei carichi dinamici, che si sviluppano nella normale funzione del movimento articolare e che vanno ad aggiungersi ai carichi statici già considerati, non solo in termini di un incremento dei valori assoluti delle forze applicate, ma anche modificando i loro vettori e i punti d'applicazione.

Fissazione all'osso delle componenti protesiche

Esistono due modalità di fissare una componente protesica all'osso. La prima utilizza il metilmetacrilato (cemento osseo) e sfrutta le variazioni delle proprietà fisiche della resina nel suo processo di polimerizzazione; essa viene inserita nella sede ossea che deve ricevere la componente protesica quando è ancora plastica e malleabile, quindi viene introdotta la componente protesica e il cemento è lasciato indurire. In questo modo riempie tutto lo spazio tra protesi e osso, penetrando anche negli anfratti e nelle irregolarità dell'osso in rapporto alla pressione esercitata al

momento della sua introduzione. L'uso del cemento permette una fissazione immediata, in quanto la presa sull'osso circostante è ampia e diffusa e le forze meccaniche possono essere trasferite dalla protesi alla leva scheletrica.

Poiché però l'osso è un tessuto biologico e la vitalità delle sue cellule dipende dall'apporto vascolare, la procedura di cementazione comporta inevitabilmente un danno del tessuto e una zona più o meno estesa di necrosi.

È stato documentato un danno meccanico conseguente alla preparazione alla sede dell'impianto; un danno termico per la reazione di polimerizzazione del metilmetacrilato, che è esotermica; un danno chimico per i residui di radicali chimici liberi rilasciati dalla resina.

Nei fatti la zona di necrosi, in associazione alle mutate condizioni meccaniche che agiscono sull'osso dopo l'impianto delle protesi, determinano delle modificazioni dell'organizzazione dell'osso intorno all'impianto, che si svolgono in un lasso di tempo abbastanza lungo, fino a 3-5 anni dall'intervento. Si può ritenere in generale che entro questo periodo il rimodellamento osseo possa avere raggiunto una situazione di equilibrio tra l'adattamento della struttura ossea e le sollecitazioni meccaniche che è portato a sopportare.⁵

L'altra modalità di fissazione è caratterizzata dall'inserimento diretto (senza interposizioni) e a pressione delle componenti realizzando un contatto più o meno esteso tra superficie protesica e osso. Anche in questo caso si produce un certo grado di necrosi ossea per la preparazione della sede d'impianto e anche questa modalità comporta il rimodellamento dell'osso intorno all'impianto fino al raggiungimento di una situazione di equilibrio meccanico. L'idoneità della superficie dell'impianto a stabilire una contiguità estesa o un'adesione è stata oggetto di estese ricerche, che hanno permesso di definire il ruolo della costituzione chimica del materiale artificiale, della finitura e della geometria di superficie e quello della stabilità meccanica (stabilità primaria).⁶⁻⁸ Anche nel corso degli impianti a fissazione diretta (o non cementati) è necessario un periodo di tempo abbastanza lungo, affinché il rimodellamento osseo intorno all'impianto raggiunga una situazione di equilibrio tra adattamento della struttura ossea e sollecitazioni meccaniche (stabilità secondaria).

Nella prima fase che segue l'applicazione della protesi non cementata, la risposta cellulare sulle superfici ossee esposte e cruentate per ricevere l'impianto presenta aspetti analoghi al processo riparativo attivato nelle fratture. Successivamente, quando la formazione di osso primario declina e si implementano i processi di rimodellamento dell'osso con la trasformazione dell'osso primario in osso secondario, non vi sono differenze significative, almeno per quanto riguarda l'istologia, tra le protesi fissate con il cemento e quelle senza cemento.⁵

In generale, per quanto riguarda entrambi i tipi di impianto è opportuno sottolineare che, ai fini della valutazione dell'idoneità del supporto strutturale, non è sufficiente considerare l'estensione delle zone di contatto tra il cemento e l'osso periprotesico oppure tra lo stesso e la superficie diretta dell'impianto, quanto piuttosto l'organizzazione complessiva della struttura lamellare del segmento scheletrico che supporta l'impianto. Nella Figura 3 è rappresentata schematicamente la disposizione che assume l'osso rimodellato intorno all'impianto come può essere osservato o negli studi sperimentali, oppure in studi autoptici di protesi articolari. Appare evidente che anche un contatto diretto osso-impianto del 100% può teoricamente essere compatibile con la mobilizzazione della protesi, in quanto il vero elemento di stabilizzazione

è rappresentato dal numero e dalla consistenza dei setti variabili che uniscono la superficie endostale dell'osso con la superficie dell'impianto.

È necessario rilevare due ulteriori aspetti:

- 1) gli aspetti strutturali sopra illustrati sono analoghi nelle protesi fissate con il cemento e in quelle senza cemento. Pertanto, se nella risposta iniziale dell'osso ai due tipi d'impianto il *bone ingrowth* si osserva esclusivamente negli impianti non cementati, nelle fasi successive l'organizzazione in osso lamellare segue percorsi identici nelle due situazioni. Questo fatto è perfettamente coerente con il principio che il rimodellamento e l'organizzazione strutturale dell'osso sono determinati dalle forze meccaniche che su di esso agiscono e che in definitiva appaiono, a distanza, analoghi nei due tipi di fissazione.
- 2) È stato affermato che la struttura raggiata rappresenta l'adattamento dell'osso alle sollecitazioni meccaniche distribuite dall'impianto; tuttavia, essa non può essere considerata una situazione definitiva, ma il risultato di un equilibrio dinamico: una modificazione del metabolismo dell'osso (osteoporosi, patologie primitive o secondarie) o variazioni delle forze applicate (peso, attività fisica ecc.) possono modificare l'equilibrio, fino al cedimento meccanico (Figura 4).

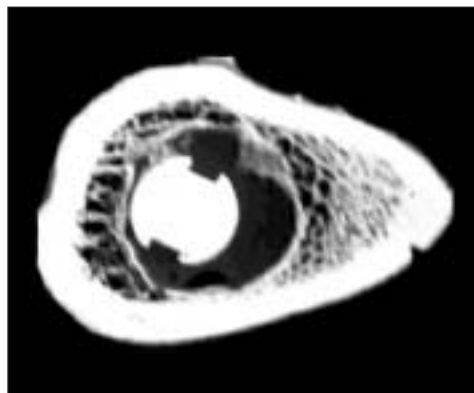


Figura 3. Microradiografia di una sezione di femore di ratto con all'interno uno stelo protesico.

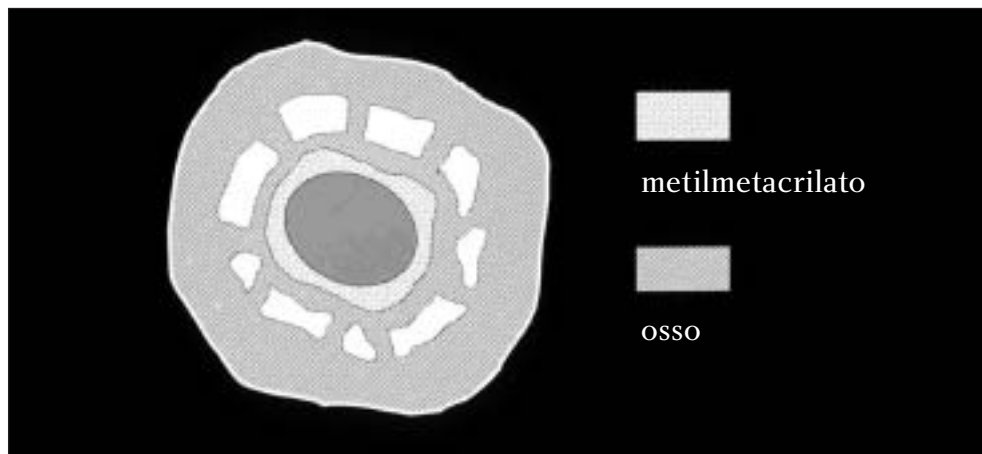


Figura 4. Rimodellamento dei sistemi trabecolari intorno all'impianto cementato.

La mobilizzazione asettica

La mobilizzazione asettica rappresenta una situazione per cui un'insufficiente fissazione delle componenti protesiche porta a un movimento tra protesi e osso.

Le conseguenze di questo movimento sono rappresentate dal dolore che il paziente avverte al carico e talvolta anche a riposo. Il dolore persistente può portare a una compromissione grave della qualità di vita, tale da considerare l'inter-

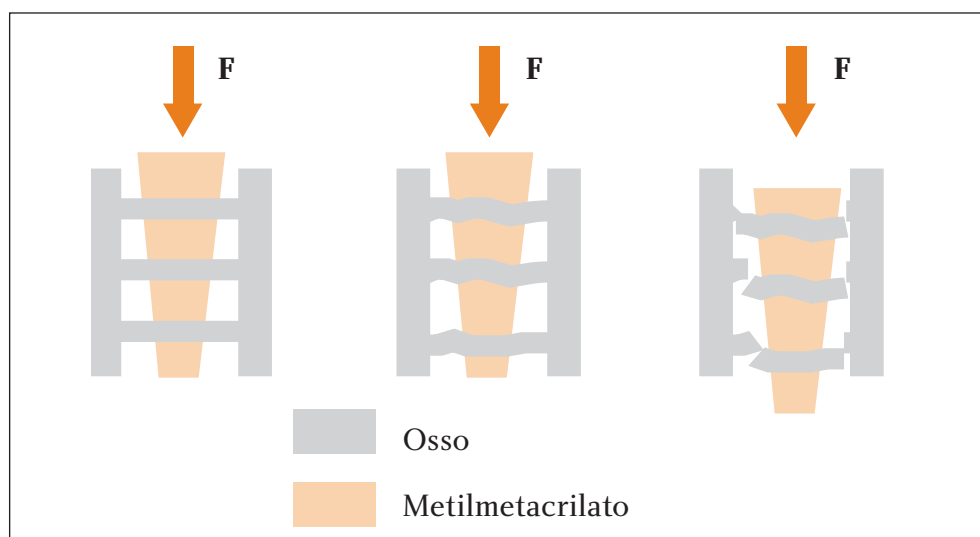


Figura 5. Assestamento meccanico dell'impianto in funzione dei sistemi trabecolari periprotetici.

vento d'impianto protesico un fallimento. Dal punto di vista biologico si assiste a un'attivazione del riassorbimento dell'osso e i setti di ancoraggio vengono distrutti, per cui l'insufficienza meccanica si aggrava ulteriormente (Figura 5).

Il quadro della mobilizzazione può nascere da un'insufficiente fissazione iniziale che può, a sua volta, dipendere o da un errore tecnico al momento dell'impianto o dalle scadenti qualità dell'osso.

Nell'osteopatia cronica del dializzato, per esempio, si hanno casi di fratture patologiche a causa di uno scarso *bone stock*, e questa scadente qualità dell'osso è responsabile anche degli scoraggianti risultati ottenuti dopo posizionamento di impianti protesici che tendono a una mobilizzazione molto precoce.

Normalmente la perdita di fissazione per rimodellamento dell'osso che indebolisce la fissazione dell'impianto si può manifestare dai 5-6 anni in avanti dal posizionamento della protesi. La reazione da corpo estraneo rappresenta la causa più frequente di questa evoluzione e merita una trattazione specifica.

La reazione da corpo estraneo ai materiali d'usura delle protesi

In generale i materiali utilizzati per la costruzione delle protesi articolari e impiantati con funzione sostitutiva di parti dell'apparato locomotore sono inerti verso le cellule; infatti, prima dell'utilizzazione in campo clinico essi vengono testati per valutare la reattività biologica delle cellule e dei tessuti verso gli stessi (prove di biocompatibilità). Il problema della reazione da corpo estraneo non è, perciò, abitualmente collegato alla tossicità, quantunque per situazioni specifiche legate al rilascio ionico delle particelle metalliche anche questo aspetto sia stato documentato in colture *in vitro* di fibroblasti.⁹ Il punto principale attorno a cui si sviluppa tutta la problematica della reazione da corpo estraneo è rappresentato dalla fagocitosi, vale a dire dalla capacità dell'organismo d'includere all'interno del citoplasma di specifiche cellule sostanze o corpuscoli non riconosciuti come costituenti propri dello stesso organismo. La finalità della fagocitosi è la degradazione enzimatica del materiale estraneo con l'eliminazione o la riuti-

lizzazione delle subunità più semplici quali amminoacidi, zuccheri ecc. Nel caso delle particelle di usura prodotte dalle protesi, nessuna di esse può essere degradata o ridotta a unità semplici dagli enzimi delle cellule, pertanto esse attivano una produzione enzimatica che si autoalimenta e si amplifica nel tempo producendo la necrosi per autolisi delle stesse cellule deputate alla fagocitosi. La liberazione degli enzimi lisosomiali nell'ambiente pericellulare porta alla modificazione dei tessuti interessati dal fenomeno:^{10, 11} nel caso del tessuto osseo, la risposta alla carica enzimatica è svolta dai macrofagi per autolisi e il riassorbimento della matrice ossea cui fa riferimento il termine "osteolisi" è comunemente usato per descrivere i più comuni aspetti radiologici della mobilizzazione delle protesi articolari (Figura 6).

Questo meccanismo è alla base della maggior parte delle mobilizzazioni asettiche e non ha nulla a che fare con il processo infiammatorio che caratterizza tanta parte della patologia umana: infatti, lo studio dei tessuti periprotetici dopo revisione per mobilizzazione asettica evidenzia un'estesa proliferazione di macrofagi che hanno fagocitato le particelle d'usura e che infiltrano i tessuti connettivi periprotetici, siano essi l'osso, i vasi, il tessuto fibroso o quello adiposo, ma non si osservano le cellule tipiche dell'infiammazione, vale a dire i polimorfonucleati neutrofili e i linfociti.

Quando, occasionalmente, si osservano accumuli locali di linfociti o franchi infiltrati purulenti, si deve sospettare un'infezione batterica sovrapposta, evento a rischio elevato negli accumuli di tessuto di granulazione da corpo estraneo. È possibile analizzare alcuni aspetti della reazione da corpo estraneo alle particelle di usura che permettono una comprensione più approfondita di quanto osservato in campo clinico:

1) la possibilità da parte di un macrofago di fagocitare una particella e di in-

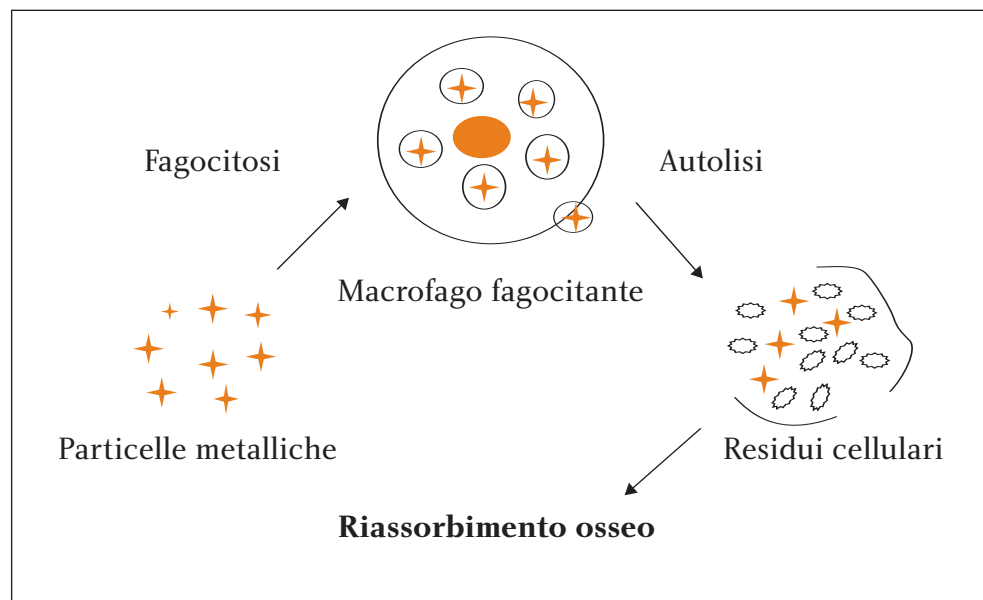


Figura 6. Fagocitosi delle particelle di usura e tentativo di digestione enzimatica da parte delle cellule fagocitarie (macrofagi).

cluderla all'interno dei lisosomi per tentare la degradazione enzimatica è condizionata dalle dimensioni della stessa: infatti se questa supera le dimensioni del macrofago la si troverà inclusa nel citoplasma di una cellula gigante, ma comunque in posizione extralisosomiale. Se le sue dimensioni sono ancora superiori essa verrà incapsulata da una membrana fibrosa che in genere comprende anche cellule giganti. In entrambi i casi non vi è la stimolazione di produzione enzimatica. La conseguenza è che solo le particelle di piccole dimensioni e compatibili per l'inclusione lisosomiale sono veramente attivatrici del processo osteolitico sull'osso.

- 2) A parità di volume usurato delle componenti protesiche il numero di particelle è inversamente proporzionale alla loro dimensione, pertanto le particelle più piccole attiveranno un numero più alto di macrofagi.
- 3) Esiste un meccanismo di drenaggio tramite i vasi linfatici dell'ambiente periarticolare (protesizzato) ai linfonodi, alla milza e al fegato,¹²⁻¹⁴ per cui una limitata e lenta produzione di particelle di usura può essere compensata e drenata per via linfatica evitando l'accumulo locale, che è il responsabile dell'osteolisi e del deterioramento della fissazione meccanica.
- 4) Il meccanismo di produzione delle particelle di usura deve essere primariamente ricercato alle superfici di scivolamento tra le componenti protesiche e segue le leggi della fisica (Figura 7). Tuttavia, l'elaborato assemblaggio delle componenti degli inserti e delle modalità di fissazione ha moltiplicato le possibili zone di origine di aree di usura o corrosione, spesso non individuabili all'analisi radiografica anche più elaborata, ma che divengono evidenti all'osservazione delle componenti rimosse (Tabella 1). Quantunque espressione di situazioni particolari, in alcune tipologie di non frequente osservazione, pure la varietà delle possibili modalità di usura dei materiali è considerevole e corrisponde alla frequente osservazione di popolazioni miste di particelle nei tessuti di protesi revisionate.
- 5) Una volta innescata la produzione di particelle di usura in una protesi articolare è irreversibile; solo la riduzione dell'attività e delle sollecitazioni meccaniche potrebbero influire sull'evoluzione del processo, ipotesi però teorica poiché significa annullare i vantaggi acquisiti con l'intervento.

$$V = \frac{c \cdot L \cdot x}{p}$$

V = volume of debris
 c = coefficient of ware
 L = load
 x = distance traversed
 p = hardness of the sliding surface

Figura 7. Formula per il calcolo del volume delle particelle di usura (debris).

TABELLA 1. ZONE DI ORIGINE DELLE PARTICELLE DI USURA

Possibili zone di origine delle particelle di usura nelle protesi articolari (oltre alla zona di scivolamento tra le componenti)
1) Impigment del collo sulla componente acetabolare
2) Cono tra collo e testina
3) Tutti i giunti di parti modulari
4) Superficie esterna inserti (a contatto fisso con componenti)
5) Contatto tra componente protesica e viti di fissaggio
6) Contatto tra componenti e cemento acrilico

Conclusioni

Le protesi articolari rappresentano un singolare esempio d'applicazione della meccanica alla medicina, sia per la fissazione delle componenti protesiche all'osso, sia per l'attività delle componenti in movimento. La possibilità di un risultato duraturo è condizionata da un'ottimizzazione dei parametri fisici, che comprendono proprietà dei materiali e tecnologia applicata; a queste sono principalmente da riferire i risultati in termini di miglioramento dell'affidabilità e della durata delle protesi articolari (in presenza di un limite temporale di durata e di un controllo non completo del rischio di alcune complicanze). Sul versante biologico la possibilità d'intervento è più limitata e, certo, è stata molto meno studiata rispetto ai corrispettivi aspetti meccanici e di scienza dei materiali.

Bibliografia

- Charnley J. Total hip replacement by low friction arthroplasty. *Clin Orthop* 1970;72:7
- Weinans H, Huiskes R, Van Rietbergen B et al. Adaptive bone remodeling around bonded noncemented total hip arthroplasty: a comparison between animal experiments and computer simulation. *J Orthop Res* 1993;11(4):500-513
- Weinans H, Huiskes R, Grootenboer HJ. Effects of fit and bonding characteristics of femoral stems on adaptive bone remodeling. *J Biomech Eng* 1994;116(4): 393-400
- Weinans H, Huiskes R, Grootenboer HJ. Quantitative analysis of bone reactions to relative motions at implant-bone interfaces. *J Biomech* 1993;26(11):1271-1281
- Pazzaglia UE, Andrini L, Di Nucci A. The reaction to nailing or cementing of the femur in rats, a microangiographic and fluorescence study. *Int Orthop* 1997;21(4):267-273
- Pazzaglia UE, Minoia C et al. Metal ions in body fluids after arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1986;57:415-418
- Amstutz HC, Le Duff MJ, Baule PE. Prevention and treatment of dislocation after total hip replacement using large diameter balls. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(429):108-116
- Callaghan JJ, O'Rourke MR, Goetz DD et al. Use of a constrained tri-polar acetabular liner to treat intraoperative instability and postoperative dislocation after total hip arthroplasty: a review of our experience. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(429):117-123
- Rae T. A study on the effect of particulate metals of orthopaedic interest on murine macrophage in vitro. *J Bone Joint Surg (Br)* 1975;57:444-450
- Pazzaglia UE, dell'Orbo C, Wilkinson MJ. The Foreign Body Reaction in Total Hip Arthroplasties. *Arch Orthop Trauma Surg* 1987;106:209-219
- Pazzaglia UE, Pringle JAS. Bone resorption in vitro: macrophages and giant cells from failed total hip replacement versus osteoclasts. *Biomaterials* 1989;10
- Urban RM, Tomlinson MJ, Hall DJ et al. Accumulation in liver and spleen of metal particles generated at nonbearing surfaces in hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19(8 Suppl 3):94-101
- Capmbell P, Urban RM, Catelas I et al. Autopsy analysis thirty years after metal-on-metal total hip replacement. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(11):2218-2222
- Shea KG, Lundeen GA, Bloebaum RD, Bachus KN, Zou L. Lymphoreticular dissemination of metal particles after primary joint replacements. *Clin Orthop Relat Res* 1997;(338):219-226

La perdita ossea periprotetica a breve e lungo termine: cinetica e fattori determinanti

**Leo Massari,
Gaetano Caruso,
Vincenzo Sollazzo**

*Clinica Ortopedica
e Traumatologica
Università
degli Studi di Ferrara*

Introduzione

L'artroprotesi d'anca è una procedura estremamente comune per il trattamento delle patologie degenerative di questa articolazione. L'elevato numero di pazienti coinvolti, l'impatto della procedura sulla qualità della vita, la gravità delle conseguenze del fallimento dell'impianto rendono ragione degli sforzi nello sviluppo di protesi sicure e resistenti nel tempo. Il monitoraggio degli impianti è, quindi, fondamentale per comprendere i motivi del loro successo o del loro fallimento.

In quest'ambito la valutazione della densità minerale ossea periprotetica, espressione dei fenomeni di rimodellamento che si realizzano attorno agli impianti, acquista sempre maggiore importanza.

Questo rimodellamento, che può evidenziarsi radiograficamente con zone di addensamento o di rarefazione dell'osso ovvero attraverso variazioni della morfologia delle componenti scheletriche che ospitano l'impianto, è il risultato di una complessa interazione tra fattori meccanici intrinseci (legati all'osso), estrinseci (legati alla protesi) e fattori fisiologici.

Tra i fattori estrinseci indubbia importanza rivestono il materiale di costruzione (soprattutto in termini di modulo di elasticità), il design e il tipo di fissazione meccanica (stelo retto, stelo anatomico, *press-fit* distale, *fit* prossimale e *fill* distale ecc.), la presenza di rivestimenti "bioattivi".

Tra i fattori intrinseci vanno annoverati le caratteristiche meccaniche e la qualità dell'osso prima dell'impianto (secondo alcuni autori,¹ ad esempio, l'osteoporosi è una controindicazione all'impianto di steli non cementati), la forma delle componenti scheletriche che dovranno ospitare le componenti (ad esempio, la forma del femore prossimale può comportare un diverso adattamento a uno stelo protesico di design standard) e fattori non meglio identificati che potrebbero rientrare in una sorta di iper- o ipo-reattività individuale.

La perdita ossea periprotetica può essere quindi considerata come un evento inevitabile che condiziona la durata dell'impianto. Essa è riconducibile a due differenti meccanismi di azione:

- 1) la riduzione della trasmissione dei carichi che determina il cosiddetto fenomeno dello *stress shielding*, la cui variabilità dipende dall'effetto dei diversi tipi di protesi sulle diverse zone scheletriche.
- 2) L'attivazione dei processi infiammatori indotta dalle piccole particelle derivanti dall'usura dei materiali.

Questi processi sembrano manifestarsi in momenti cronologicamente differenti.

La perdita ossea correlata allo *stress shielding* può essere evidenziata, con opportune metodiche, già a un mese dall'intervento e tende a stabilizzarsi a distanza di un anno.

Quella correlata alla produzione di materiale di usura è, invece, un fenomeno generalmente più tardivo, legato a fattori individuali relativi alla cinetica della neo-articolazione e alle caratteristiche dei materiali di cui essa è composta. Non di rado i due fenomeni possono sovrapporsi e in questo caso esaltare il loro effetto sull'impianto, pregiudicandone la sopravvivenza.

Pur riconoscendo che i fattori determinanti sono differenti i due fenomeni presentano, probabilmente, un denominatore comune, l'osteolisi indotta dalla stimolazione dell'osteoclastogenesi, i cui meccanismi cellulari sono stati recentemente individuati.

La perdita ossea provocata dallo *stress shielding*

Le modificazioni della densità ossea periprotetica che si realizzano dopo un'artroprotesi d'anca sono l'espressione della risposta dell'osso all'alterazione della distribuzione dei carichi che l'impianto determina sull'osso ospite.

Questo fenomeno noto come *stress shielding* è strettamente legato alle caratteristiche biomeccaniche del complesso osso-impianto e il riassorbimento osseo che ne consegue è espressione della cosiddetta "legge di Wolff": dove l'osso è sollecitato si ipertrofizza, dove viene scaricato si riassorbe.

Il rimodellamento osseo, che si realizza nei primi mesi successivi all'intervento, è fondamentale per la fissazione e la stabilità dell'impianto, e rappresenta le fondamenta della possibilità di sopravvivenza a lungo termine della protesi.

Nonostante il crescente interesse verso la definizione dei fenomeni alla base di questi meccanismi, non è ancora chiaro il rapporto tra le caratteristiche biomeccaniche dell'impianto e dell'osso che lo ospita e la perdita ossea. In particolare, l'attenzione è stata focalizzata sul modulo di rigidità del femore e delle componenti protesiche non cementate, nel tentativo di individuare una correlazione tra queste e l'entità del rimodellamento osseo. A questo proposito studi recenti² sembrano dimostrare che, negli impianti non cementati, la rigidità assiale del femore è il principale fattore predittivo della perdita ossea: ciò potrebbe dipendere dalla notevole differenza esistente tra la rigidità assiale dello stelo e quella dell'osso ospite, mentre la rigidità antero-posteriore e medio-laterale dello stelo e del femore sembrano essere molto più simili.

Nelle protesi cementate la perdita ossea non è invece correlata alla rigidità assiale del femore più di quanto non lo siano gli altri parametri.³ Questo potrebbe dipendere dal fatto che gli steli cementati, avendo dimensioni minori e quindi una minor rigidità rispetto a quelli non cementati, hanno una rigidità assiale molto più vicina a quella del femore.

Altrettanto poco conosciuti sono i meccanismi di traduzione del segnale biomeccanico (*stress shielding*) in segnale cellulare che consente l'attivazione degli osteoblasti (osteoformazione) o degli osteoclasti (riassorbimento). L'ipotesi più accreditata è che lo stimolo meccanico si traduca in segnale elettrico a livello degli osteociti i quali, lavorando come network intraosseo, andrebbero poi ad attivare le linee cellulari osteoblastiche o osteoclastiche a seconda delle "necessità" e delle caratteristiche dell'impianto.

Attualmente sono stati meglio identificati alcuni aspetti di questo fenomeno come i meccanismi cellulari alla base dell'attivazione dell'osteoclastogenesi che sembra essere indotta dall'attivazione dell'asse RANK-RANKL.

È necessario ancora comprendere in quale modo e in quale momento la rigidità e il design dell'impianto, le condizioni legate alle caratteristiche dei materiali e i meccanismi di trasferimento dei carichi sulle superfici intervengano nell'influenzare la ridistribuzione ossea.

Negli ultimi anni diversi ricercatori hanno cercato di ottenere informazioni riguardo la distribuzione della densità ossea periprotetica, provando a standardizzare protocolli di analisi per quantificare la perdita d'osso attorno agli impianti. Con difficoltà cominciano a emergere alcune conoscenze sulla cronologia di questi cambiamenti che si realizzano indipendentemente dalla presenza di segni clinici o radiografici di mobilizzazione.

Lo studio *in vivo* dei fenomeni di rimodellamento periprotetico vede la DEXA come la metodica migliore per valutare variazioni di densità ossea in tale sede già in fasi precoci. La DEXA si è rivelata l'esame più sensibile e preciso nel quantificare la densità minerale ossea, con un accettabile coefficiente di variabilità, legato alla posizione e alla rotazione dell'anca, inferiore a 3-4%. Questo sta a significare che variazioni di densità ossea superiori, in *plus* o in *minus*, del 3-4% sono legate al processo di rimodellamento. Tenendo presente che l'occhio umano riesce a identificare variazioni di densità radiografica quando queste superano il 30-40% della densità iniziale, fatta salva la perfezione tecnica della esecuzione della radiografia, ben si comprende come la DEXA sia la metodica di scelta per valutare il rimodellamento periprotetico (Figura 1).

Tutti i lavori pubblicati finora evidenziano un riassorbimento del femore prossimale a distanza di tempo dall'inserimento di uno stelo non cementato, sia in lavori retrospettivi con controllo controlaterale, sia in lavori prospettici.

Nel 1997 Trevisan e coll.⁴ hanno osservato con la DEXA il riassorbimento osseo periprotetico di uno stelo non cementato *custom-made* rivestito di idrossiapatite (Cre-

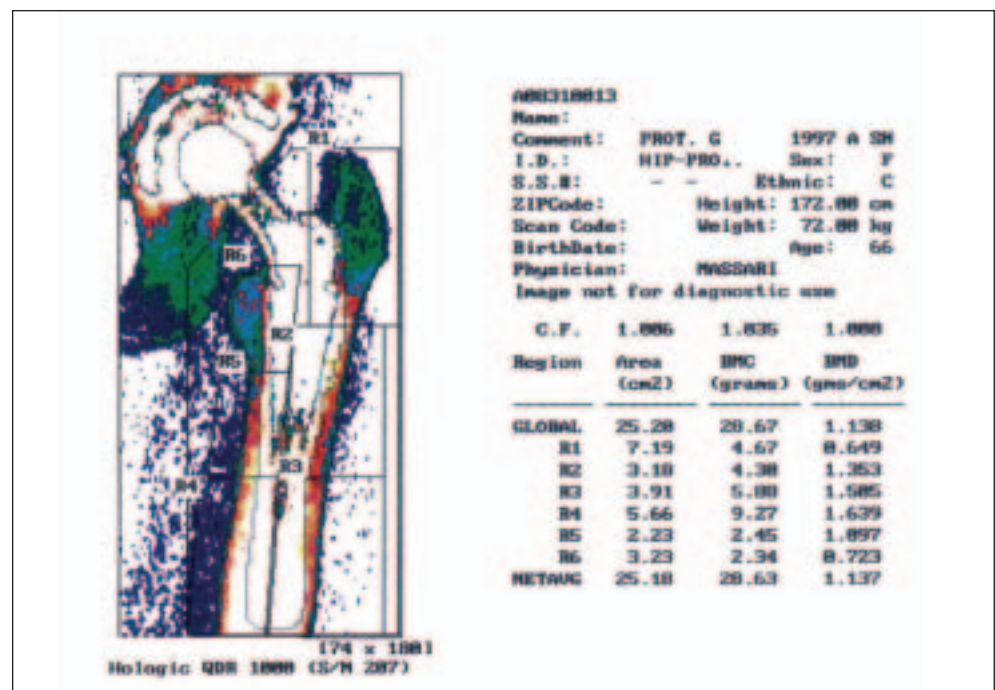


Figura 1. Valutazione densitometrica del rimodellamento femorale periprotetico.

mascoli). Prendendo come riferimento la densità minerale ossea (BMD) in 5 zone del femore prossimale (grande trocantere, calcar, diafisi laterale, diafisi mediale e apice dello stelo) e nel femore in toto, gli Autori osservarono che i valori preoperatori del femore malato erano inferiori del 10% circa rispetto a quello sano, con l'eccezione della zona del calcar. Due mesi dopo l'impianto era già possibile osservare una significativa riduzione della BMD (da -10,8% a -27,2%) che interessava tutte le regioni esaminate con l'eccezione del grande trocantere, dove invece si registrava un lieve aumento (Figura 2).

A tre mesi dall'intervento continuava la perdita di BMD nel calcar (-44,6%) e nella diafisi laterale (-22%), iniziava un lieve decremento a livello del grande trocantere, restava invariata la zona a livello dell'apice dello stelo e aumentava lievemente a livello della diafisi mediale (+3,9%). Dal terzo al trentottesimo mese tutte le zone mostravano un lieve e progressivo aumento della BMD, ad eccezione del calcar, e in particolar modo aumentava la BMD a livello della zona del grande trocantere che passava da +3,3% (3 mesi) a +28% (18 mesi) fino a +33,3% (III anno). In tutte le zone il rimodellamento osseo tendeva a stabilizzarsi intorno al trentesimo mese dove era evidente il risultato complessivo caratterizzato da un significativo aumento della BMD nel grande trocantere e un significativo decremento della BMD nella zona del calcar.

Come sostenuto anche da altri Autori, quindi, la demineralizzazione del calcar può essere considerata come un segno di avvenuto ancoraggio metafisario della protesi.^{5,6} In alcuni casi i dati sono stati confrontati con quelli del lato sano controlaterale ed è stato osservato che quest'ultimo presentava un decremento in tutte le regioni, correlato all'invecchiamento dell'osso, e che la maggior BMD nel femore operato diventava statisticamente significativa a partire dal 24° mese (Figura 3).

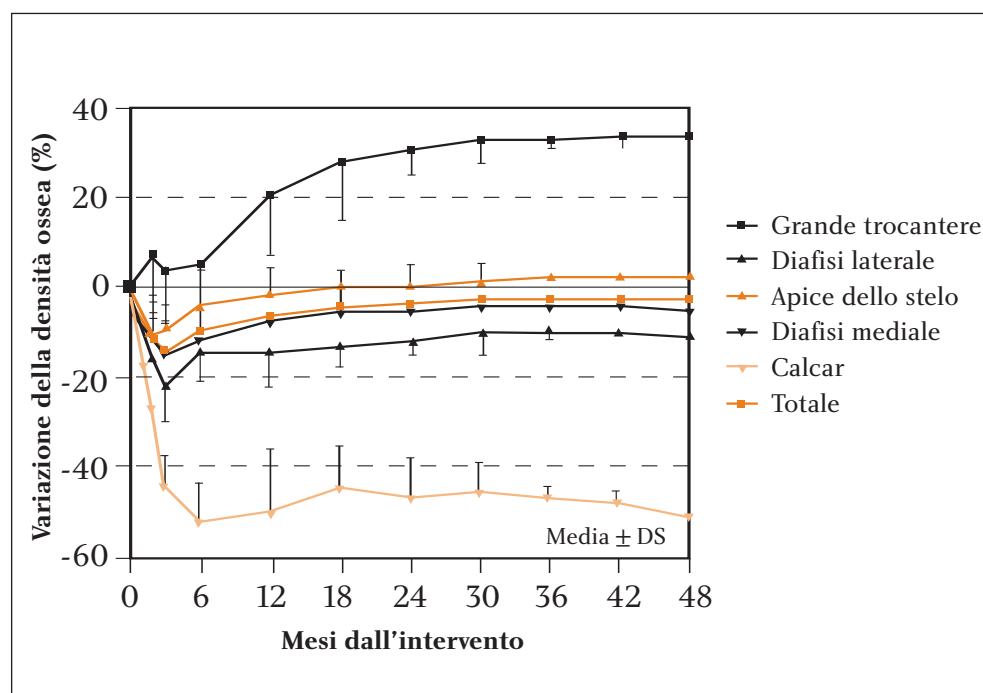


Figura 2. Variazioni della densità ossea espresse in percentuale (Mod. da: Trevisan C et al. Bone Changes Around Hydroxyapatite Coated Stems. Clin Orthop 1997; 340:109-117).

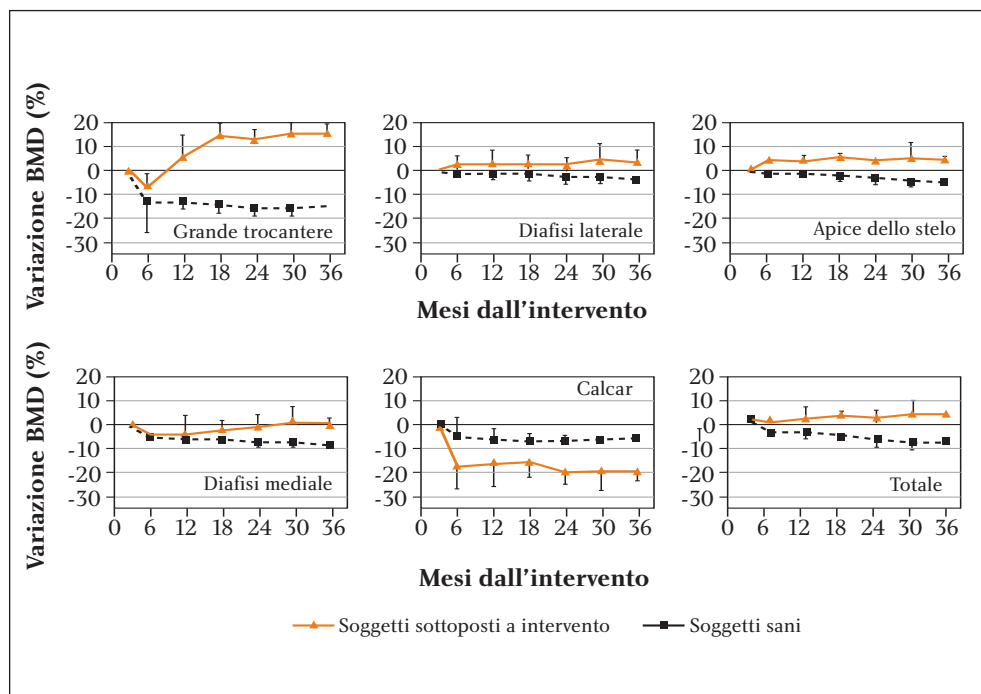


Figura 3. Paragone della demineralizzazione tra lato sano e operato (tratta da Trevisan C et al. Bone Changes Around Hydroxyapatite Coated Stems. Clin Orthop 1997; 340:109-117).

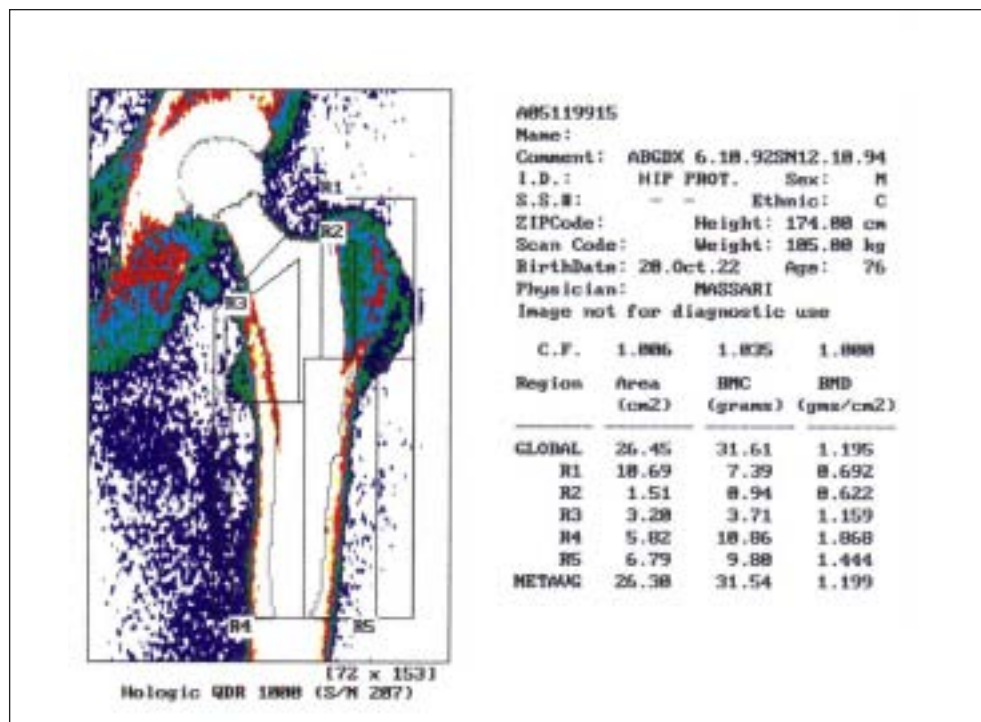


Figura 4. Valutazione densitometrica del rimodellamento femorale che si realizza attorno a uno stelo ABC®.

In uno studio prospettico iniziato nel 1991 abbiamo valutato tramite DEXA il rimodellamento femorale attorno allo stelo *Anatomique Benoist Girare* in lega di titanio di forma anatomica, a *fit* prossimale e *fill* distale (ABG®, Stryker-Howmedica) (Figura 4).

In questo studio abbiamo notato come, nei primi 5 anni dopo l'impianto, vi sia una riduzione della densità ossea periprotetica mediamente di oltre il 15% con punte di -40% nella regione metafisaria mediale, zona che comprende il calcar e il piccolo trocantere⁷⁻⁹ (Figura 5).

Partendo da queste esperienze nella valutazione della densità periprotetica nel 2002 abbiamo voluto studiare il comportamento dell'osso periprotetico, in termini di variazione di densità, dopo somministrazione di disodio clodronato a partire dall'immediato postoperatorio.¹⁰

I risultati ottenuti hanno evidenziato un diverso andamento della BMD peri-protetica tra i due gruppi (*Gruppo studio*: 21 pazienti operati con stelo ABG® + disodio clodronato e *Gruppo controllo*: 24 pazienti operati con stelo ABC®) con valori percentuali di diminuzione di BMD sensibilmente diversi, infatti una minore perdita di massa ossea periprotetica è stata osservata nei casi trattati con disodio clodronato.

Tale differenza è evidente sia in tutto il femore periprotetico, sia nelle diverse sub-regioni, con valori statisticamente significativi nella regione del calcar e del piccolo trocantere (-9,82% vs. -25% a 1 anno) e nelle regioni diafisarie, mediale (-7,87% vs. -9,35% a 1 anno) e laterale (-6,41% vs. -9,58% a 1 anno).

L'analisi dei risultati ottenuti ci ha portato a concludere che il disodio clodronato



Figura 5. Rx antero-posteriore e latero laterale che evidenzia il rimodellamento metafisario femorale che si realizza attorno a uno stelo ABG®.

era utile nel ridurre il riassorbimento periprotetico in impianti femorali non cementati nelle fasi precoci.

Se si considera l'eterogeneità delle variabili in gioco, legata sia alle caratteristiche biomeccaniche degli impianti protesici che alle caratteristiche individuali dei pazienti studiati, si comprende facilmente che il limite principale di studi come quelli sopra presentati è la difficoltà di confrontarne i risultati nel tentativo di giungere a considerazioni conclusive che possono essere estese a tutti gli impianti.

Infatti, per comprendere la cinetica del rimodellamento osseo periprotetico è necessario confrontare impianti con le medesime caratteristiche biomeccaniche.

A questo proposito abbiamo confrontato i nostri risultati¹⁰ con quelli proposti recentemente da Rahmy¹¹ relativi a due diversi steli: lo stelo ABG® e lo stelo Mallory Head (MH®, Biomet) che è uno stelo in lega di titanio con rivestimento prossimale di idrossiapatite, ma a differenza dell'ABG® che è anatomico, è uno stelo retto a tre punti di fissazione.

Dal confronto tra i due steli si osserva che la perdita di BMD a livello del calcare e a livello dell'apice dello stelo è significativamente inferiore con lo stelo MH®, con una differenza a 3 anni del 10%. È opportuno però considerare che il gruppo di pazienti cui era stato impiantato questo tipo di stelo partiva complessivamente da valori più alti di BMD, anche se tale differenza non era statisticamente significativa.

Dal confronto tra i risultati ottenuti dal nostro studio¹⁰ e da quello di Rahmy¹¹ con lo stesso tipo di stelo, fatta salva la variabilità rappresentata dalla BMD di partenza dei due gruppi di pazienti studiati, è possibile osservare come l'andamento della perdita di BMD sia sostanzialmente sovrapponibile, con l'unica eccezione della regione del gran trocantere, a tutti gli intervalli di tempo (Tabella 1).

TABELLA I. CONFRONTO TRA LA DISTRIBUZIONE IN PERCENTUALE DELLA BMD NEL FEMORE IN TOTO E NELLE DIVERSE REGIONI DEL FEMORE PROSSIMALE RIPORTATE NELLO STUDIO DI MASSARI¹⁰ E IN QUELLO DI RAHMY¹¹

	T1/T0			T2/T0			T3/T0			T4/T0
	M (ABG)	M (ABG + Dif)	R (ABG)	M (ABG)	M (ABG + Dif)	R (ABG)	M (ABG)	M (ABG + Dif)	R (ABG)	R (ABG)
Femore in toto	-9,75	-8,69	-8,8	-8,94	-1,74	-8,3	-9,75	-5,21	-8,7	-8,5
Grande trocantere	-1,38	-6,75	-11,8	-1,38	+4,05	-12,8	-2,77	0	-14,5	-15,9
Zona laterale sottotrocanterica	-2,29	-1,19	-7,1	-6,89	+13,09	-7,1	-10,3	+1,19	-8,2	-8,6
Calcar e piccolo trocantere	-17,42	-10,71	-13,8	-23,5	-11,60	-14,3	-25,0	-9,82	-16,8	-16,3
Diafisi mediale	-11,69	-6,06	-6,8	-9,35	-3,03	-6,1	-9,35	-7,87	-6,3	-6,2
Diafisi laterale	-11,97	-9,61	-5,6	-8,98	-3,21	-5,5	-9,58	-6,41	-5	-4,5

T1/T0= 3° mese postoperatorio; T2/To= 6° mese postoperatorio; T3/T0= 1° anno postoperatorio; T4/T0= 3° anno postoperatorio;

M= Massari;10 R=Rahmy;11 ABG= ABG® Stryker; Dif= Difosfonal®

È interessante notare come dopo i primi tre mesi necessari alla riparazione del danno chirurgico entrano in gioco i fenomeni di rimodellamento periprotetico caratterizzati da variazioni di densità ossea indotti da una risposta osteoblastica e/o osteoclastica legata a fenomeni di tipo biomeccanico (*stress shielding* e *load-transfer*); inoltre si osserva che la maggior parte del riassorbimento è presente già a tre mesi dall'intervento e da questo momento in poi tende a progredire più lentamente fino a stabilizzarsi a un anno. Da questo momento in poi la perdita ossea sembra essere dovuta più all'invecchiamento dell'osso che ai fenomeni di rimodellamento.

Gli studi densitometrici pubblicati finora hanno evidenziato la presenza di un riassorbimento osseo della regione metafisaria femorale, con percentuali anche molto elevate. Kilgus e coll.,¹² in uno studio retrospettivo con controllo controlaterale effettuato tramite *phantoms* creati dal software del densitometro, riportano una diminuzione di BMD femorale prossimale anche oltre il 45% in impianti estremamente rigidi come gli steli AML®.

Kiratly e coll.¹³ hanno evidenziato lo stesso problema studiando 4 piccole aree periprotetiche metafisarie prossimali.

Anche altri Autori hanno evidenziato il riassorbimento periprotetico prossimale attorno a steli di differente design e costruzione, seppur con differenze importanti tra protesi con rivestimenti "bioattivi" e protesi senza tali rivestimenti.

Nella nostra esperienza, maturata studiando protesi a design anatomico in lega di titanio con rivestimento prossimale in idrossiapatite,⁷⁻¹⁰ abbiamo notato una diminuzione di BMD nei primi 6-12 mesi dall'impianto, con variazioni di circa il 10% della BMD globale. Inoltre, abbiamo rilevato come le variazioni di BMD riscontrate a sei mesi si correlano in maniera statisticamente significativa con quelle riscontrate a 5 anni dall'intervento chirurgico.

Analizzando le diverse sub-regioni abbiamo rilevato come nella regione metafisaria mediale (calcar e piccolo trocantere) la diminuzione di BMD raggiunge valori di -25% a 12 mesi con un calo costante durante tutto il periodo, fino ad arrivare al 40,15% in media a 5 anni. Tale aspetto, che radiograficamente si traduce in un arrotondamento del calcar o in una sua diminuzione di spessore, è dovuto a fenomeni di *load transfer* ed è legato anche all'elevata densità iniziale del calcar secondaria alla degenerazione artrosica preesistente. Questo fenomeno, che da alcuni Autori viene interpretato come un segno di avvenuto ancoraggio metafisario della protesi,^{11, 12} può allarmare il chirurgo ortopedico in quanto può essere la sede iniziale di quei micromovimenti che possono avviare i fenomeni responsabili della mobilizzazione asettica.

La somministrazione di disodio clodronato¹⁰ influenza l'andamento della BMD periprotetica in impianti non cementati. Tale influenza è più evidente nel periodo da 3 a 6 mesi post-operatori dove si osserva, nel gruppo trattato, una diminuzione della densità sensibilmente inferiore rispetto al gruppo di controllo: le differenze sono evidenti in tutte le regioni analizzate, ma soprattutto nelle regioni metafisarie laterali, che presentano maggior quantità di osso spongioso a contatto con l'idrossiapatite.

Sono ancora pochi i dati disponibili riguardo la perdita ossea sul versante pelvico dell'impianto, pur sapendo che nel fenomeno della mobilizzazione asettica la componente cotiloidea è responsabile anche più di quanto non lo sia la componente femorale: il motivo è probabilmente riconducibile alle difficoltà oggettive che si riscontrano nell'interpretazione dei dati densitometrici acetabolari.

La perdita ossea provocata dalla reazione infiammatoria indotta dall'usura dei materiali

L'esperienza maturata in 40 anni di chirurgia protesica dell'anca ha definitivamente chiarito che alla base della principale complicanza a lungo termine vi è l'osteolisi periprotetica conseguente alla produzione di frammenti d'usura che vengono dispersi dai fluidi articolari attorno all'impianto.

Negli ultimi anni è stato definitivamente chiarito che quella che in un primo momento era stata definita "malattia da cemento" non riconosce un solo colpevole, ma è in realtà un fenomeno di riassorbimento indotto da qualsiasi tipo di materiale particolato, sia generato in conseguenza di tecniche chirurgiche inadeguate, sia derivante da perdita di adesione meccanica del polimetilmetacrilato, ma soprattutto riconducibile all'usura dei materiali che si realizza a livello dell'interfaccia polietilene-metallo.

Osteolisi periprotetica indotta dai materiali di usura ricopre, quindi, un ruolo dominante come fattore responsabile del fallimento clinico degli impianti, sia perché è la principale causa della mobilizzazione delle componenti sul versante acetabolare e su quello femorale, sia perché è il più importante processo correlato alle fratture patologiche del femore (Figura 6) e dell'acetabolo dopo artroprotesi di anca. Eventi, questi, che rendono imprescindibile una revisione chirurgica.

I fenomeni a essa correlati generalmente cominciano a manifestarsi a 5 anni dall'intervento chirurgico. La sua incidenza è in aumento progressivo ed è stato calcolato che oltre il 25% di tutti gli impianti protesici mostra segni di mobilizzazione asettica.^{16, 17}

Le difficoltà incontrate da coloro che per primi tentarono di definire la natura e i meccanismi fisiopatologici alla base di questo processo sono probabilmente riconducibili al fatto che per la prima volta ci si trovava di fronte a una malattia provocata da un processo di prolungata produzione di microscopiche particelle di materiale iatrogeno all'interno dell'organismo.¹⁸

La svolta nella comprensione dei meccanismi che sono alla base di questo processo è coincisa con l'osservazione^{19, 20} che la cosiddetta membrana fibrosa, rimossa durante l'intervento di revisione, non era solo sede di macrofagi e fibroblasti, ma aveva anche la capacità di generare prostaglandine E2 (PGE2) e collagenasi. Fu inoltre osservato che quel tessuto aveva la capacità di indurre riassorbimento osseo se messo a contatto con modelli animali.

Queste osservazioni fondamentali aprirono la strada alle successive e più dettagliate analisi sulle capacità di sintesi delle componenti cellulari che costituivano questa "membrana".

Il crescente interesse in questo campo



Figura 6. Rx antero-posteriore che evidenzia osteolisi periprotetica con conseguente frattura patologica. La frattura si realizza dove il fenomeno di perdita ossea è più marcato (vedi Figura 1 zone R1 e R6).

ha portato attualmente a comprendere molti degli aspetti che caratterizzano quel complesso meccanismo di interazione tra cellule, citochine ed enzimi che consegue l'ingestione da parte dei macrofagi delle microscopiche particelle di usura. Queste interazioni sono responsabili dell'attivazione sequenziale di diverse linee cellulari che vanno dai fibroblasti agli osteoclasti.²¹

Caratteristiche morfologiche e istologiche

La precisa eziologia della mobilizzazione asettica deve essere ancora chiaramente definita.²² Il tessuto presente nelle zone di osteolisi ha l'aspetto di una membrana simil-sinoviale sul versante a contatto con il polimetilmetacrilato, mentre è caratterizzato dalla presenza di macrofagi e cellule giganti da corpo estraneo sul versante che invade l'osso corticale. Questa membrana periprotetica all'interfaccia osso-cemento presenta caratteristiche comuni sia all'artrite reumatoide sia alla reazione da corpo estraneo.²³

Estremamente varia è la composizione cellulare, caratterizzata dalla presenza di istiociti, cellule giganti, linfociti, plasmacellule e neutrofilo, con un'elevata eterogeneità quantitativa da individuo a individuo.²⁴

Le aree circostanti gli steli cementati mobilizzati sono frequentemente caratterizzate dalla presenza di lesioni granulomatose costituite da tessuto ben organizzato contenente istiociti, monociti e zone reattive di fibroblasti. Inoltre, l'analisi immunohistologica ha rilevato la presenza di cellule giganti multinucleate e cellule fagocitiche C3bi-receptor.²⁵ Le particelle di cemento acrilico e i frammenti di polietilene sono inglobati negli istiociti/macrofagi o nelle cellule giganti che realizzano foci di attività cellulare all'interno della membrana periprotetica.²⁶

Dalla continua fagocitosi dei frammenti di usura deriva la produzione, da parte delle cellule attivate, di citochine proinfiammatorie ed enzimi proteolitici, che si ritiene possano danneggiare l'osso e la cartilagine e attivare cellule del sistema immunitario, in particolar modo l'interleuchina 1 (IL-1) e il *tumor necrosis factor* α (TNF α), che sono potenti mediatori del riassorbimento osseo,²⁷ e citochine attivate dal sistema immunitario più recentemente identificate come il PDGF e IL-11.²⁸ Queste citochine agiscono come segnali di attivazione per i linfociti, dai quali derivano interleuchina 2 (IL-2), interleuchina 6 (IL-6) e interferone β (IFN- β), che possono influenzare l'attività degli osteoclasti e il rimodellamento osseo.²⁹

Le particelle di usura derivanti dal polimetilmetacrilato sono significativamente correlate con la frequenza e le dimensioni delle lesioni osteolitiche.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che i macrofagi, indotti dalla fagocitosi dei materiali (polietilene, polimetilmetacrilato, metalli ortopedici), si differenziano in osteoclasti capaci di formare ampie lacune di riassorbimento osseo, e possono esprimere elevati livelli di citochine in grado di attivare gli osteoclasti M-CSF (CSF-1).³⁰

Sia le particelle di polietilene che quelle di titanio possono, *in vitro*, aumentare significativamente il rilascio di citochine macrofagiche (TNF α , IL-1 β , IL-8) in maniera dose dipendente.

Inoltre, l'osservazione che colture di membrane periprotetiche e tessuto sinoviale derivanti da pazienti sottoposti a revisione per fallimento di impianti cementati siano in grado di produrre IL-1, TNF α , IL-8, prostaglandine E2 e ossido nitrico suggerisce la presenza di un'attività immuno-infiammatoria all'interno dell'articolazione impiantata.³¹

La composizione del materiale particolato sembra svolgere un ruolo importante nel-

la risposta individuale: infatti, mentre il cromo-cobalto (Co-Cr) induce un rilascio prevalentemente di $TNF\alpha$ e in misura minore di IL-1 β o IL-6,³² il titanio (Ti-6-4) media prevalentemente le risposte all'IL-6.³³

Anche le dimensioni delle particelle possono influenzare l'entità della risposta infiammatoria da esse indotta. Infatti, sembra che particelle di piccole dimensioni (< 0,5 μ m) possano provocare una risposta infiammatoria considerevolmente più intensa di quelle di maggiori dimensioni (> 75 μ m).³⁴

Meccanismo cellulare

Il rilascio dei mediatori infiammatori determina uno stato d'infiammazione cronica e di danno tissutale che altera il supporto osseo con effetti negativi sulla fissazione delle componenti protesiche.³⁵

In condizioni fisiologiche la massa ossea è frutto del delicato equilibrio esistente tra formazione e perdita di osso. Gli osteoblasti sintetizzano e depositano matrice ossea incrementando la massa ossea, gli osteoclasti, che sono grandi fagociti multinucleati, riassorbono osso se attivati.

La regolazione dell'equilibrio che è alla base dell'accoppiamento tra cellule formanti e riassorbenti osso è stata recentemente chiarita³⁶ con l'identificazione del ligando del recettore attivatore del fattore nucleare kappa B (RANKL).

RANKL è espresso sulla superficie cellulare degli osteoblasti e delle cellule stromali midollari e svolge la funzione di stimolare direttamente la differenziazione dei precursori cellulari degli osteoclasti in osteoclasti maturi. Il segnale di questa attivazione diretta è mediato attraverso il recettore attivatore del fattore-nucleare kappa B (RANK) localizzato nella membrana cellulare dei precursori degli osteoclasti e degli osteoclasti immaturi. L'interazione tra il RANK e il suo ligando (RANKL) regola l'accoppiamento tra formazione e riassorbimento d'osso.

Recentemente è stata scoperta una terza molecola, l'osteoprotegerina (OPG), in grado di modulare negativamente il segnale RANKL. L'OPG appartiene alla famiglia dei recettori solubili per il TNF ed è in grado di sequestrare il RANKL inibendo la sua capacità di attivare il segnale tramite il RANK.

La mancata interazione tra RANK e ligando (RANKL) induce apoptosi negli osteoclasti e nei precursori di queste cellule. Studi sperimentali che hanno utilizzato questa OPG hanno dimostrato che l'asse RANKL-RANK per l'osteoclastogenesi contribuisce alla patologica formazione degli osteoclasti in diverse condizioni patologiche come, ad esempio, l'osteolisi associata all'artrite infiammatoria o la perdita d'osso indotta da alcuni carcinomi.

L'analisi dei tessuti periprotetici rimossi e l'osservazione di modelli sperimentali di osteolisi indotta da materiali di usura hanno evidenziato il ruolo fondamentale delle linee cellulari osteoclastiche, sia mononucleari che multinucleari, anche nell'osteolisi.

Resta ancora da chiarire quali siano gli esatti meccanismi che portano all'attivazione del RANKL indotta dai frammenti di usura, ma è quasi certo che i fattori responsabili siano da ricercare nei processi infiammatori, nella produzione di citochine, chemochine, fattori di crescita, molecole di adesione cellulare e proteine della fase acuta a essi correlati.

È ipotizzabile che l'attivazione del RANKL sia anche alla base dell'osteolisi che si verifica durante i fenomeni di rimodellamento osseo indotti dalle stimolazioni meccaniche derivanti dal fenomeno dello *stress-shielding*. Non è chiaro, però, in che mo-

do lo stimolo meccanico possa attivare il network intraosseo responsabile degli eventi cellulari che conducono alla perdita ossea periprotetica.

Conclusioni

La perdita ossea periprotetica che si realizza a breve e a lungo termine, anche se spesso non comporta problemi clinici particolari, è l'evento che condiziona la "longevità" del sistema osso-impianto e la necessità di dover reimpiantare protesi successive in condizioni di scarso *bone-stock*.

I fenomeni che la determinano, pur riconoscendo o un'origine meccanica, che intervengono in una fase precoce, o un'origine biologica conseguente all'induzione di una risposta infiammatoria da parte dei prodotti derivanti dall'usura dei materiali, che si presentano in una fase tardiva, confluiscono, con meccanismi non ancora noti, in un denominatore comune rappresentato dall'attivazione del sistema RANKL e dell'osteoclastogenesi.

La valutazione della redistribuzione della densità minerale ossea è, quindi, un dato clinicamente rilevante nella diagnosi precoce dei processi che condurranno alla mobilizzazione asettica.

Poiché il rimodellamento periprotetico precoce, ovvero quello che avviene nei primi 6-12 mesi dall'intervento, condiziona l'andamento degli anni successivi, è necessario definire strategie capaci di prolungare o facilitare la fase di recupero della massa ossea.

Questo risultato può essere conseguito modulando i meccanismi che sono alla base della perdita ossea sia agendo sulle cause sia sui meccanismi che la determinano.

La strada che porta al conseguimento del primo obiettivo prosegue su quella avviata dai pionieri di questa disciplina e che da più di 40 anni è caratterizzata da un continuo rinnovamento per quanto riguarda materiali e design delle componenti.

Il conseguimento del secondo obiettivo rappresenta la strada futura, con la modulazione farmacologica, forse localmente geneticamente determinata, della funzione degli osteoclasti e del loro substrato d'azione o della cascata infiammatoria, che garantirà una maggior sopravvivenza delle protesi.

Bibliografia

1. Engh CE et al. J Bone Joint Surg (Am) 1992, 74-A:1009-20
2. Sychterz CJ et al. Clin Orthop 2001, 389:218-227
3. Silva MJ et al. J Orthop Res 1999, 17:525-531
4. Trevisan C et al. Clin Orthop 1997, 340 :109-117
5. Engh CA et al. J Bone Joint Surg 1987, 69B:45-55
6. Engh CA et al. Clin Orthop 1990, 257:107-128
7. Massari L. et al. Ital J Orthop Traumatol 1994, XX (Suppl. 1):93-100
8. Massari L. et al. J Bone Joint Surg 1995, 77-B(Suppl. II):170
9. Traina GC et al. Bone Miner 1994, 25(Suppl.2):5S47
10. Massari L. et al. G.I.O.T. 2002;28:79-87
11. Rahmy AIA et al. Osteoporos Int. 2004, 15:281-289
12. Kilgus DJ et al. J Bone Joint Surg 1993, 75-B:279-87
13. Kiratli BJ et al. J Arthroplasty 1996, 11:184-93
14. Engh CA et al. J Bone Joint Surg 1987, 69B:45-55
15. Engh CA et al. Clin Orthop 1990, 257:107-128
16. Glassman AH et al. Orthop trans 1993, 16:702
17. Mulroy WF et al. J Bone Joint Surg (Am) 1996, 78:325-330
18. Harris WH Clin Orthop 2004, 429:39-42
19. Door LD et al. J Bone Joint Surg 2000, 82 :789-798
20. De Plessis TA et al. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med 1977, 9 : 647-652
21. Archibeck MJ et al. Instr Corse Lect 2001, 50:185-195
22. Wooley PH et al. Gene Therapy 2004, 11 :402-407
23. Maguire Jr JK et al. Clin Orthop 1987, 216:213-223
24. Perry MJ et al. Br J Rheumatol 1995, 34 :1127-1134
25. Santavirta S et al. J Bone Joint Surg (Am) 1990, 72:252-258
26. Eftekhari NS et al. Hip 1985:169-183
27. Lassus J et al. Clin Orthop 1998, 352:7-15
28. Xu JW et al. Rheumatol Int 1998, 17:215-221
29. Brennan FM et al. Curr Opin Immunol 1992, 4:754-759
30. Xu JW et al. Clin Rheumatol 1997, 16 :243-248
31. Shanbhag AS et al. J Biomed Mater Res 1998, 41:497-503
32. Horowitz SM et al. J Biomed Mater Res 1998, 41:468-473
33. Wang JY et al. Biomaterials 1996, 17:2233-2240
34. Zysk SP et al. Clin Orthop 2005, 433 :258-264
35. Maloney WJ et al. J Bone Joint Surg (Am) 1995, 77:1301-1310
36. Clohisy D. J Bone Joint Surg 2003, 85 A (Suppl 1)

Strategie chirurgiche per la prevenzione della mobilizzazione asettica

**Carlo Trevisan,
Giuseppe Castoldi,
Edoardo Carlo
Marinoni**

*Clinica Ortopedica
Università degli Studi
Milano-Bicocca
Azienda Ospedaliera
S. Gerardo – Monza*

Introduzione

La chirurgia protesica dell'anca può, a ragione, definirsi una delle pratiche chirurgiche di maggior successo e in diverse analisi costo-utilità è sempre risultata tra le più efficaci.¹ Se si esaminano i tassi di successo degli impianti in grandi casistiche che comprendano non solo i centri di eccellenza, ma anche gli ospedali di medie e piccole dimensioni, in una scala nazionale come quella offerta dal Registro Nazionale Svedese delle Artroprotesi d'Anca, i risultati sono confortanti: le protesi più recenti – quelle impiantate tra il 1990 e il 2000 – mostrano tassi di sopravvivenza tra l'87 e il 95%.² Ciononostante, il fallimento di una protesi e il conseguente necessario intervento di sostituzione protesica rappresentano un'esperienza angosciante per il paziente, impegnativa per il chirurgo e costosa per la società.

Circa il 75% dei fallimenti delle protesi articolari è determinato dalla mobilizzazione asettica, la cui patogenesi è stata illustrata nel capitolo precedente.² Dalla precoce intuizione di Charnley sul ruolo del particolato di polimetilmetacrilato nelle prime mobilizzazioni delle sue artroprotesi a bassa frizione alla scoperta dell'influenza delle modalità di sterilizzazione e conservazione del polietilene sul suo grado di usura, molta strada è stata fatta e molte possibili soluzioni sono state suggerite per prolungare la vita degli impianti protesici. Le strategie di prevenzione della mobilizzazione asettica possono interessare tutte le fasi di realizzazione della sostituzione protesica: la scelta dei materiali e del disegno, la pianificazione dell'intervento e la tecnica chirurgica per realizzarlo.

Materiali e disegno degli impianti protesici

La scelta dei materiali e il disegno delle protesi concorrono a limitare l'occorrenza di una mobilizzazione asettica quando perseguono i seguenti tre obiettivi: la riduzione del particolato da usura, l'ottenimento di una stabilità primaria e dell'osteointegrazione con conseguente limitazione dello spazio articolare effettivo.

Riduzione del particolato da usura

Il polietilene nelle protesi d'anca. La fonte principale di particolato è la coppia di frizione testa protesica-cotile. I materiali più largamente utilizzati nell'accoppiamento meccanico testa-cotile sono le leghe a base di cobalto per le testine protesiche (CrCo) e il polietilene ad altissima densità (PE) per l'insero acetabolare. Le leghe a base di cobalto e addizionate in varia misura di cromo e molibdeno hanno una notevole durezza e indeformabilità e sono molto resistenti alla corrosione.³ Per contro, il PE possiede una bassa frizione, ma scadenti proprietà meccaniche, che determinano nel tempo comparsa di fissurazioni, rotture e abrasio-

ni.⁴ I problemi maggiori con il PE convenzionale sono con l'usura d'origine adesiva e abrasiva. Nelle protesi d'anca, la produzione di particolato da parte del PE è correlata alla deformazione plastica superficiale indotta dai movimenti di flessione-estensione. Il PE convenzionale è soggetto a un'usura lineare, misurata sulle radiografie tradizionali, compresa tra 0,1 e 0,8 mm all'anno corrispondente a un'usura volumetrica compresa tra 50 e 200 mm³ all'anno (Figura 1).⁵ Recentemente è stato osservato che la sterilizzazione a raggi gamma in aria riduceva il tasso di usura del PE, ma lo rendeva fragile per una degradazione ossidativa da produzione di radicali liberi.^{6,7} Questa fragilità si manifesta con la precoce comparsa *in vivo* di slaminamenti e cavità.

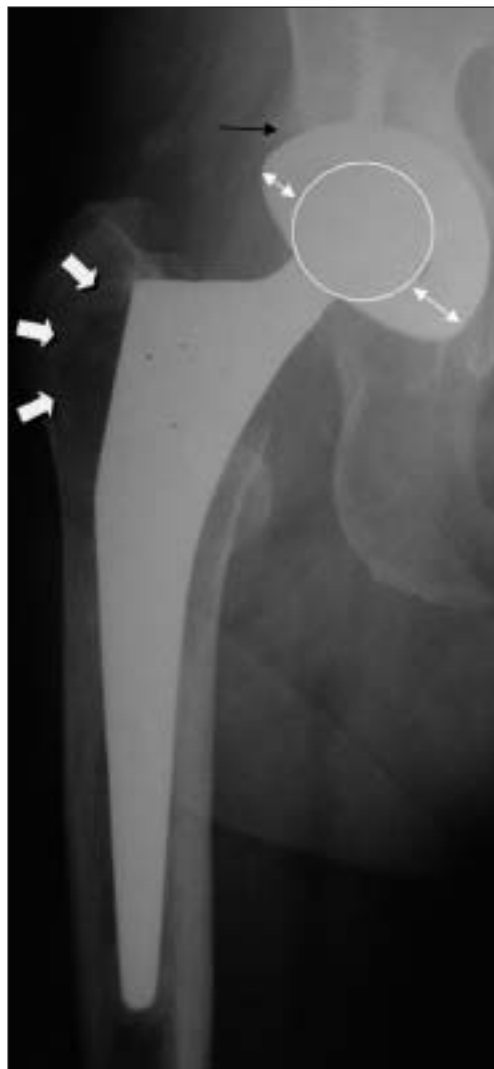


Figura 1. Radiografia di un'artroprotesi non cementata a 9 anni dall'impianto. Si può osservare un'asimmetrica posizione della testina protesica (cerchio giallo) che indica una significativa usura dell'inserimento in polietilene del cotile. La produzione di particolato dovuta all'usura ha dato luogo alla rarefazione del calcar (area 7 di Gruen), alla formazione di un'ampia area osteolitica nella regione trocanterica (area 1 di Gruen, frecce gialle) e a un iniziale riassorbimento nella parte superiore del cotile (area 1 di Charnely, freccia nera). La paziente è asintomatica poiché lo stelo protesico evidenzia una buona fissazione distale, ma la sopravvivenza dell'impianto a medio termine è incerta.

le è soggetto a un'usura lineare, misurata sulle radiografie tradizionali, compresa tra 0,1 e 0,8 mm all'anno corrispondente a un'usura volumetrica compresa tra 50 e 200 mm³ all'anno (Figura 1).⁵ Recentemente è stato osservato che la sterilizzazione a raggi gamma in aria riduceva il tasso di usura del PE, ma lo rendeva fragile per una degradazione ossidativa da produzione di radicali liberi.^{6,7} Questa fragilità si manifesta con la precoce comparsa *in vivo* di slaminamenti e cavità.

La possibile risoluzione dei problemi incontrati con l'accoppiamento CrCo-PE è quella di sviluppare nuovi PE o di affidarsi ad altri accoppiamenti (Figura 2).

Una nuova classe di PE comprende quelli definiti *cross-linked* (a legami incrociati). Essi sfruttano il miglioramento delle caratteristiche di resistenza all'usura del PE che si può ottenere con l'esposizione a elevate dosi di radiazioni ionizzanti (da 50 a 100 kGy) che rompono la continuità delle lunghe catene di PE e portano alla formazione di numerosi legami trasversali tra catena e catena irrobustendo la struttura. L'inconveniente dell'aumentato rischio ossidativo è contrastato dal ricorso a un prolungato trattamento termico successivo che elimina i radicali liberi formati durante l'irradiazione.

I sei diversi tipi di PE *cross-linked* attualmente in commercio utilizzano protocolli di irradiazione e trattamento termico differenti e, allo stato attuale, non è chiaro quale di questi protocolli sia maggiormente vantaggioso nel migliorare la resistenza all'usura e all'ossidazione *in vivo*.

Il miglioramento di resistenza all'usura del PE *cross-linked* rispetto al PE non irradiato, a quello irradiato in aria e a quello sterilizzato in ossido di etilene è

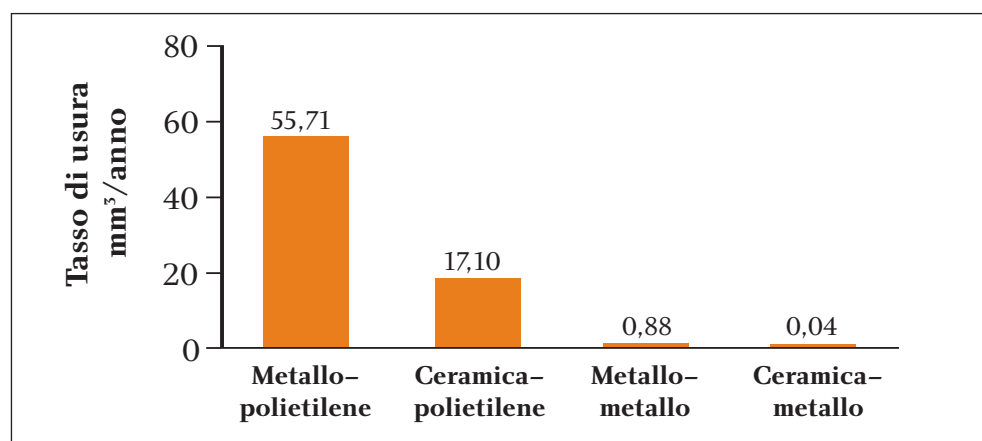


Figura 2. Tassi medi volumetrici annui di usura per diverse coppie di frizione attualmente in uso nella chirurgia protesica dell'anca. L'introduzione di nuovi accoppiamenti come quelli con le ceramiche e tra metallo e metallo ha consentito di ridurre drasticamente il volume di particolato che viene rilasciato dall'usura delle parti in movimento.

stato documentato in diversi studi *in vitro*,^{8,9} ma rimane il fatto che con certi protocolli di trattamento, sebbene il volume di particolato venga ridotto, il numero di particelle prodotte può risultare addirittura aumentato a causa del fatto che si producono particelle di dimensioni molto piccole.⁹

In letteratura esistono già dati su esperienze cliniche di utilizzo del PE *cross-linked* in protesi d'anca con *follow-up* compreso tra 10 e 22 anni.¹⁰⁻¹² In tutti e tre gli studi i tassi d'usura in vivo erano inferiori per il PE *cross-linked* e l'occorrenza d'osteolisi peri-protesica è risultata rara. In due di questi studi, il tasso lineare annuo d'usura è risultato compreso tra 20 e 60 μm .¹⁰⁻¹²

Per quanto riguarda i PE *cross-linked* di ultima generazione, si può far riferimento a uno studio prospettico randomizzato con follow-up a 4 anni in cui già al secondo anno si dimostrava una significativa riduzione dell'usura per il PE *cross-linked* rispetto al PE tradizionale.¹³ Un ulteriore vantaggio del PE *cross-linked* sta nel fatto che, contrariamente a quanto accade per il PE tradizionale, il suo tasso di usura non sembra direttamente proporzionale al diametro della testa femorale permettendo, quindi, l'utilizzo di teste di grande diametro senza pagare il dazio di una maggiore usura.

L'accoppiamento metallo-metallo. Il ricorso ad accoppiamenti con materiali differenti è un'altra strategia largamente intrapresa nel tentativo di eliminare il particolato. Uno degli accoppiamenti più promettenti è quello metallo-metallo già sperimentato negli anni Sessanta con le protesi McKee-Farrar. Il successo di questo tipo di accoppiamento è molto più legato all'interazione tra materiali, macrogeometria (diametro e gioco), microgeometria (topografia di superficie) e lubrificazione di quanto non lo sia per l'accoppiamento PE-CrCo. Per l'accoppiamento metallo-metallo, le leghe di Cr e Co sono quelle preferite per la loro durezza e indeformabilità. Durante i processi di produzione delle leghe si formano composti di Cr, Co e Mo ricchi di carbonio che sono circa 5 volte più duri del metallo circostante. L'indeformabilità è importante perché il gioco tra le due parti dell'accoppiamento, definito come lo spazio tra di esse a livello equatoriale, deve essere determinato con precisione micrometrica. Infatti, il gioco è fondamentale nella scorrevolezza tra le due parti poiché è il maggior determinante dell'area di contatto e condiziona il tipo di lubrificazione che viene a crearsi.¹⁴

Un gioco molto ridotto favorisce una lubrificazione molto efficace come quella da film fluido, ma se è troppo ridotta porta a un contatto equatoriale con forze di frizione e di torsione troppo elevate e conseguente mobilizzazione dell'impianto.¹⁴ Nella produzione attuale, il minimo gioco ottenibile tra le due componenti è di 20 μm ; un gioco superiore a 150 μm si associa a un significativo incremento dei tassi di usura.¹⁵

La lubrificazione da film fluido è desiderabile poiché il film fluido separa completamente le due superfici di scorrimento e riduce al minimo la loro usura. Questo tipo di lubrificazione è funzione del diametro della testa, del rapporto "spessore del film / rugosità della superficie" e, come già detto, del gioco. Negli accoppiamenti metallo-metallo questa modalità di lubrificazione viene incoraggiata da teste di grande diametro, con la minor rugosità possibile e con un gioco il più basso possibile. Nella maggior parte degli accoppiamenti metallo-metallo, la lubrificazione da film fluido con contatto parziale delle superfici sembra essere la modalità operativa prevalente ed essere parte in causa della bassa usura e bassa produzione di particolato osservabile.¹⁴ Pertanto, contrariamente a quanto si osserva per l'accoppiamento metallo-PE, in quello metallo-metallo teste di diametro maggiore comportano minor usura.

Per gli accoppiamenti metallo-metallo, nei diversi test in vitro pubblicati in letteratura i tassi lineari di usura variavano da 1,3 a 100 μm per milione di cicli e l'usura volumetrica da 0,09 a 61 mm^3 per milione di cicli. Tuttavia, se si valutano i dati dopo il primo milione di cicli, nel quale per "rodaggio" si riducono le asperità di superficie, e si eliminano gli accoppiamenti con gioco maggiore di 150 μm , il tasso di usura volumetrica medio si riduce a 0,08 mm^3 per milione di ciclo (range 0,03-0,21).

Negli studi di recupero delle protesi, il peggior tasso di usura lineare riportato (con modelli protesici superati) è stato di 4,2 μm per anno, circa 25 volte inferiore a quelli tipici del PE, mentre la media era di 0,004 mm per anno e il tasso volumetrico medio di 1,5 mm^3 per anno.¹⁶ Gli studi clinici sulla seconda generazione di protesi con accoppiamento metallo-metallo hanno dimostrato buoni risultati e non ci sono state segnalazioni di reintervento direttamente riconducibili all'accoppiamento metallo-metallo. In questa seconda generazione di protesi, il tasso di usura in vivo "stabilizzato" si è confermato circa 100 volte inferiore a quello osservabile con il PE e l'occorrenza di osteolisi, in un arco di tempo compreso tra 2,2 e 5 anni, rara (Figura 3).



Figura 3. I progressi nel campo della metallurgia hanno portato alla rinascita delle protesi basate sull'accoppiamento metallo-metallo che per funzionare richiedono un gioco molto ridotto tra coppa e testa. Una delle applicazioni di questa tecnologia sono le protesi di rivestimento, come quella osservabile in questa radiografia. Il risparmio d'osso nell'impianto e la sostanziale assenza di particolato da usura rendono queste protesi particolarmente adatte ai soggetti più giovani.

Le remore più forti all'utilizzo dell'accoppiamento metallo-metallo riguardano i possibili effetti biologici delle particelle metalliche. Il particolato metallico da usura ha dimensioni nell'ordine dei nanometri e talora le particelle si riuniscono in aggregati che raggiungono le dimensioni di 0,1-5 μm . Nonostante il trascurabile volume di usura osservato, la produzione annua di particelle in numero è stato stimato tra 1000 e 100.000 miliardi all'anno, quindi da 13 a 500 volte il numero di particelle prodotte da un tipico accoppiamento metallo-PE.¹⁷ Comunque la reattività alle particelle di metallo è molto bassa e la reazione tissutale periprotetica è molto più contenuta di quella osservabile negli accoppiamenti metallo-PE, probabilmente a causa dei meccanismi di rimozione cellulare delle particelle (anche per pinocitosi e non solo per fagocitosi) e per la loro maggior distribuzione sistemica. Nelle protesi ben funzionanti, la disseminazione sistemica porta a un incremento dei valori circolanti di ioni metallo da 1 a 5 volte maggiori della norma. I livelli sierici e urinari a lungo termine prodotti da un accoppiamento metallo-metallo sono simili a quelli osservabili per una protesi modulare con accoppiamento metallo-PE. Sfortunatamente, la rilevanza tossicologica di queste alterazioni non è definitivamente accertata e non ci sono dati conclusivi sui rischi di ipersensibilizzazione, tossicità e carcinogenesi.¹⁷ È noto che il particolato di Cr e Co induce la carcinogenesi in modelli animali. Il primo caso documentato di cancro associato a una sostituzione protesica risale al 1969.¹⁸ Da allora sono stati segnalati altri 24 casi per lo più riferibili a sarcomi.¹⁹ In uno studio epidemiologico sulle artroprotesi metallo-metallo specificatamente indirizzato, il rischio relativo di cancro non è risultato incrementato, ma una sottoanalisi sul rischio di neoplasia del sistema ematopoietico ha mostrato un incremento del rischio di leucemia del 50% circa nelle protesi metallo-metallo rispetto a quelle metallo-PE, ma questi dati sono parziali per l'inadeguato numero di soggetti coinvolti e per il follow-up limitato.²⁰ Il rischio di cancro dovrà essere pertanto accertato più accuratamente con studi più lunghi e più ampi e tenendo presente che una revisione di protesi si accompagna a un consistente rischio di mortalità a 90 giorni del 2,6%.²¹

Le ceramiche nelle protesi d'anca. Le ceramiche vennero introdotte nella chirurgia dell'anca negli anni Settanta per rispondere al problema dell'usura del PE. Sono materiali inorganici non metallici e sono lavorati come polveri mischiate ad acqua e componenti organici che vengono pressati nella forma voluta e poi trattati termicamente. I materiali impiegati nella chirurgia dell'anca sono sostanzialmente due: l'allumina e la zirconia.

La ceramica di allumina (Al_2O_3) è un materiale policristallino monobasico stabile con proprietà meccaniche fortemente dipendenti dalla sua purezza, porosità e dimensione e distribuzione dei granuli.²² Ha un'eccellente resistenza alla compressione, ma la sua resistenza al piegamento è modesta e non può deformarsi senza rompersi, pertanto esibisce una modesta resistenza agli urti.

La zirconia è un materiale policristallino bifasico instabile che, per gli usi ortopedici, viene stabilizzato nella fase tetragonale con l'aggiunta di ossido di ittrio. La zirconia ha una resistenza agli urti più elevata dell'allumina, ma la sua instabilità verso la fase cristallina monoclinica e la minor scorrevolezza la rendono un materiale ancora sotto osservazione.

Nei test *in vitro* le ceramiche hanno mostrato eccellenti prestazioni come coppia di frizione per merito della loro ridotta rugosità, per l'elevata durezza, per l'alta bagnabilità e per la loro capacità d'indurre una lubrificazione da film fluido. Nel primo milio-



Figura 4. Esempio di accoppiamento testa in ceramica e inserto in polietilene. Questo tipo di accoppiamento ha guadagnato in popolarità per il duplice vantaggio che garantisce: la ridottissima rugosità e la buona bagnabilità della ceramica dimezzano la produzione di particolato, mentre l'elasticità del polietilene mitiga la rigidità della ceramica e la mette al riparo da rischiosi picchi di carico.

ne di cicli l'usura volumetrica media è circa di $0,1-0,2 \text{ mm}^3$ e, nelle fasi successive, scende a meno di $0,01 \text{ mm}^3$ per milione di cicli, da 2000 a 5000 volte meno di quanto osservabile con la coppia di frizione metallo-PE. Queste prestazioni in termini di riduzione dell'usura richiedono comunque una particolare ottimizzazione di due parametri produttivi: la perfetta sfericità della testa e un gioco tra le due componenti compreso tra 20 e $50 \mu\text{m}$. Nei test di usura gravimetrici, in cui si simula la separazione tra testa e cotele nella fase di oscillazione del passo, l'usura media per milione di cicli è risultata di $1,24 \text{ mm}^3$. In presenza di un liquido di lubrificazione fisiologico, si stima che la riduzione di particolato nell'accoppiamento allumina-PE sia la metà di quello prodotto dalla coppia metallo-PE (Figura 4).²³

Gli studi eseguiti sugli espunti delle protesi hanno dimostrato che l'usura dell'allumina può assumere due forme: una trascurabile, con nessuna conseguenza sulla sopravvivenza degli impianti e una catastrofica, con rapida distruzione delle superfici articolari. L'occorrenza di forme d'usura rapida e massiva sembra essere collegata a differenze nel materiale e nel di-

segno associate a eccezionali situazioni cliniche. Peraltro, i notevolissimi miglioramenti registrati nella produzione di allumina in termini di ridotta porosità e regolarità e dimensione dei granuli hanno, di fatto, eliminato questi eventi catastrofici. Anche il rischio di rotture sembra veramente trascurabile: sulla base della storia di 1,5 milioni di teste in ceramiche è stato calcolato che il rischio di rotture per un periodo di 10 anni è dello 0,02%.²⁴

Il particolato prodotto dalle ceramiche ha una distribuzione bifasica con particelle di piccole dimensioni (1-35 nm), prodotte in seguito all'attrito durante le normali condizioni d'utilizzo, e particelle più grandi ($0,05-10 \mu\text{m}$), probabile conseguenza di distacchi di superficie per fratture transgranulari.

La concentrazione di particelle di allumina nei tessuti periprotetici è da 2 a 22 volte minore rispetto a quanto osservabile nella coppia metallo-PE.²⁵ Le particelle di allumina sono praticamente bioinerti: in sinoviociti fibroblasto-simili non danno origine a modificazioni della sintesi di interleuchine e sono da 8 a 10 volte meno inducenti sulla produzione di $\text{TNF}\alpha$ da parte dei macrofagi rispetto al PE.²⁶

I risultati clinici sono buoni: negli accoppiamenti allumina-allumina negli impianti di prima generazione non cementati la sopravvivenza a 20 anni è risultata

dell'85,6% per l'acetabolo e dell'84,9% per lo stelo.²⁷ I dati clinici più recenti riguardanti l'accoppiamento allumina-PE confermano tassi di usura lineare media annua intorno a 0,1 mm contro 0,2 mm osservati per l'accoppiamento metallo-PE, confermando in sostanza che con l'allumina si dimezza la produzione di particolato da parte del PE.

Per quanto riguarda la zirconia, recentemente è stato osservato un certo numero di fratture di teste in zirconia probabilmente per l'immissione sul mercato di una partita anomala; il prodotto è stato ritirato dal mercato e non è certo che tornerà disponibile.

Stabilità primaria e osteointegrazione

La stabilità primaria è un altro elemento essenziale per garantire la sopravvivenza dell'impianto: nelle protesi cementate per scongiurare sollecitazioni meccaniche anomale che portino a rotture del cemento e nelle protesi non cementate per garantire l'adesione del tessuto osseo e, quindi, la stabilità definitiva. Inoltre, è necessario che durante l'intervento si ottenga la massima adesione tra le parti poiché eventuali spazi residui possono facilitare la disseminazione del particolato e aumentare lo spazio articolare effettivo nel quale viene pompato a grande pressione il fluido articolare durante le fasi del passo. Diverse soluzioni sono state messe in opera per rispondere a queste specifiche necessità.

Protesi cementate

Nelle protesi cementate la stabilità dell'impianto viene ottenuta intra-operatoriamente con la solidificazione del polimetilmetacrilato (PMMA) che si interpone tra l'osso ospite e l'impianto. Fino dai primi anni seguenti alla sua introduzione nella chirurgia dell'anca da parte di Charnely, il PMMA è stato visto come l'anello debole della catena e il responsabile della maggior parte dei primi fallimenti osservati a causa della sue modeste proprietà meccaniche (Figura 5).²⁸

Il polimetilmetacrilato è un polimero termoplastico lineare amorfo che viene utilizzato come riempitivo degli spazi tra il canale midollare femorale e la protesi: è una pasta che indurisce mediante reazione esotermica, non sviluppa legami chimici con l'osso, ma è in grado di vincolarsi più o meno tenacemente a esso in relazione al grado di interdigitazione che viene a crearsi con le trabec-



Figura 5. Catastrofica mobilizzazione asettica di protesi ibrida (stelo cementato, cotile press-fit) con frattura periprotetica della corticale laterale distale (freccia gialla), cedimento della corticale mediale e distacco dell'apice del gran trocantere in un quadro di gravissimo riassorbimento osseo di tutto il femore prossimale. L'inserito di polietilene non evidenzia segni di usura ed è probabile che i fenomeni di riassorbimento osseo siano stati innescati dalla frammentazione del manto di cemento.

cole ossee. Il PMMA è più forte in compressione, ma è debole in tensione e scivolamento, ed è notevolmente più debole dell'osso corticale e delle leghe metalliche (viene a essere il classico vaso di coccio tra due muri). Inoltre, *in vivo* le sue caratteristiche meccaniche si deteriorano con il tempo.

Se si escludono interventi sulla composizione del materiale, tre elementi possono significativamente migliorare le prestazioni meccaniche del cemento: la riduzione della sua porosità, un'uniforme distribuzione a manto tra osso ospite e impianto e una sua buona interdigitazione con l'osso trabecolare.

Certamente il sistema più semplice per migliorare le caratteristiche meccaniche del PMMA è la riduzione della sua porosità. La riduzione del numero e delle dimensioni delle bolle di gas presenti nel materiale si traduce soprattutto in una migliorata resistenza alle lesioni da affaticamento. L'introduzione di tecniche di mescolamento sotto vuoto o di centrifugazione si è dimostrata efficace nell'aumentare le proprietà meccaniche del cemento.

Diversi accorgimenti sono stati introdotti anche per l'ottimizzazione del manto di cemento: l'uso di una siringa per l'introduzione del cemento nella cavità midollare è stato proposto per la prima volta da Sloof nel 1969.²⁹ Nel 1976 Markolf e Amstutz³⁰ - seguiti nel 1978 da Oh e coll.³¹ e nel 1979 da Krause e coll.³² - suggerirono l'uso di un tappo endomidollare. Infine, nel 1977 Narten e coll.³³ - seguiti nel 1978 da Halawa e coll.³⁴ e Miller e coll.³⁵ - introdussero il lavaggio della cavità midollare con acqua a getto pulsante prima della cementazione.

Diversi tentativi sono stati fatti per migliorare strutturalmente il PMMA.²⁸ Tra i tanti citiamo i cementi rinforzati (con carbonio, idrossiapatite, vetro o biovetro). Essi possiedono una maggiore resistenza alla tensione, allo slaminamento e all'affaticamento e una minore viscoelasticità, ma l'aggiunta dei materiali di rinforzo aumenta la viscosità riducendo significativamente la capacità di interdigitazione con l'osso trabecolare e, quindi, la possibilità di un vincolo saldo con le strutture ossee. Inoltre, le fibre aggiunte non sarebbero presenti nelle interdigitazioni cemento-trabecole ossee mancando, perciò, di rinforzare quest'importante punto d'ancoraggio. L'inserimento di fibre di rinforzo con la creazione di un'ulteriore interfaccia è poi motivo di ulteriore perplessità. Infatti, il loro utilizzo non è mai entrato nella pratica clinica diffusa.

Anche il disegno protesico si è dimostrato importante nei risultati a distanza. Protesi a cuneo cilindriche certamente favoriscono, durante l'inserimento, un'uniforme intrusione del cemento nella spongiosa circostante. Inoltre, è necessario che il disegno della protesi non produca stress focali e quindi gli spigoli, che sono dei generatori di stress e che sono stati eliminati dai disegni protesici indirizzati alla cementazione per favorire invece disegni con superfici arrotondate. Le protesi presentano, quindi, una superficie assolutamente liscia, che consenta alla protesi micromovimenti di progressivo affondamento per scivolamento in maniera tale da mantenere l'involucro di cemento in costante e uniforme compressione nelle successive fasi di assestamento del complesso osso-cemento-protesi (Figura 6).

Seguendo il concetto di limitare lo spazio articolare effettivo e di garantire una stabilità assoluta, circa 10 anni fa vennero proposte protesi con superfici pretrattate con PMMA che formassero saldi legami chimici con il manto di cemento, ma i modesti risultati clinici fecero abbandonare questa strada.

A migliorare l'uniformità del manto di cemento sono stati introdotti i centratori, piccole sporgenze di PMMA cilindriche o a forma di goccia applicate sulla superficie della protesi in zone critiche che hanno il compito di mantenere distanziata la protesi



Figura 6. Radiografia di artroprotesi ibrida con stelo cementato di disegno moderno con superficie lucida e spigoli arrotondati. Si può notare l'uniforme distribuzione del cemento attorno alla protesi e la sua compenetrazione nella spongiosa del gran trocantere.

dalle pareti ossee durante il suo inserimento nel canale midollare.

I dati clinici sembrano confermare l'utilità degli accorgimenti introdotti. Nel 1986, Roberts³⁶ pubblicava i dati sul confronto di due serie di protesi d'anca eseguite entrambe nella sua istituzione: la prima serie impiantata utilizzando tecniche di cementazione di prima generazione e la seconda serie impiantata dopo l'introduzione del tappo endomidollare e della pulizia e irrigazione del canale. A un follow-up medio di 42 mesi, segni radiologici di mobilizzazione erano presenti nel 21% dei casi della prima serie e in nessun caso nella seconda. Nel 1988, Russotti³⁷ confermò risultati eccellenti in una serie consecutiva di 251 protesi cementate utilizzando il tappo endomidollare, il lavaggio pulsatile del canale, l'introduzione del cemento con la pistola e un moderno disegno protesico. Più recentemente sono stati pubblicati i dati di due serie di protesi ibride (stelo cementato, cotile non cementato) in cui lo stelo era stato



Figura 7. Radiografia di una protesi di Lord "in servizio" da oltre 20 anni. La protesi mostra segni di sicura osteointegrazione sotto forma di gettate trabecolari adese allo stelo protesico (freccette bianche) confermata dall'imponente demineralizzazione da stress-shielding di tutto il femore prossimale che ha determinato anche un completo riassorbimento del calcareo (freccia gialla). La severa osteoporosi indotta da questi steli lunghi e massicci ha indotto a ricercare soluzioni più fisiologiche, come le protesi a cuneo e quelle anatomiche.

inserito con tecniche di cementazione di terza generazione. Schmalzried e Harris³⁸ hanno esaminato 49 protesi con un follow-up di 6,5 anni, nessuna delle quali evidenziava segni radiologici o clinici di mobilizzazione e risultati altrettanto positivi erano riportati da Mohler e coll.³⁹ su 109 protesi ibride con un follow-up da 4 a 7 anni nelle quali solo 2 steli (2%) risultavano mobilizzati.

Protesi non cementate

Nelle protesi non cementate la stabilità primaria deve essere ottenuta meccanicamente attraverso l'incastro della protesi nell'osso. Questo incastro avviene sia a livello macroscopico (disegno della protesi) che microscopico (trattamento di superficie delle componenti).

Per quanto riguarda le soluzioni di design in funzione della stabilità primaria degli steli femorali, le soluzioni elaborate possono essere grossolanamente suddivise in 3 categorie: protesi a rivestimento estensivo, protesi a cuneo e protesi anatomiche.

Le protesi a rivestimento estensivo (almeno l'80% della superficie), l'antesignana delle quali è la protesi di Lord (Figura 7), che trova la sua emulazione più recente nella protesi AML di Engh, è una protesi diritta dallo stelo lungo, in genere a sezione rotonda distalmente, che cerca il contatto con l'osso in tutta la sua estensione e in particolare cerca un buon incastro nella regione diafisaria dell'istmo femorale. Le protesi AML sono fatte di una lega di CrCo sulla superficie della quale sono applicate delle sferette del diametro tra i 187 e i 250 μm che formano tra loro pori di dimensioni me-

die di 250 μm . Gli studi di recupero delle AML hanno mostrato per queste protesi una crescita ossea nella regione porosa del 35% circa.⁴⁰

Gli altri due tipi di disegni sono stati sviluppati per ottenere una presa femorale più "fisiologica" nella zona metafisaria. Tra le protesi a cuneo note, la cui capostipite è la protesi di Zweymuller, troviamo la CLS, l'Omnifit e la Mallory-Head. Queste sono protesi diritte, con estremità affusolata per evitare il contatto distale, e con disegno prossimale a cuneo sia in senso antero-posteriore che medio-laterale e con spigoli più o



Figura 8. Radiografia in due proiezioni di protesi non cementata con stelo a cuneo e cotile press-fit. Questo tipo di stelo trova la sua stabilità primaria tramite l'incastro favorito dal suo doppio profilo a cuneo con estremità a punta e dalla sezione quadrangolare.

meno accentuati per favorire il loro incastro metafisario. La loro superficie è trattata prossimalmente o rivestita di sostanze bioattive (idrossiapatite o biovetri). Lo stelo di Zweymuller in titanio con superficie rugosa ha dimostrato tassi di revisione molto bassi⁴¹ e in un recente studio di recupero il tasso di contatto osso-protesi negli steli di seconda generazione raggiungeva una media del 49%.⁴²

Le protesi anatomiche, capostipiti la protesi PCA e ABG, sono protesi curve, corte con una parte prossimale conformata per adattarsi alla forma del femore e quindi vengono prodotte in duplice serie per il lato destro e per il sinistro (Figura 8). Come le protesi a cuneo, cercano la presa metafisaria con l'aiuto anche di un trattamento della loro superficie in sede prossimale e la loro stabilità rotazionale è garantita dall'incastro con la metafisi femorale. Per questo tipo di protesi recentemente si è fatta strada la filosofia del loro impianto attraverso una compattazione dell'osso spongioso metafisario mediante l'uso di brocche che preparano la sede della protesi con un'asportazione minima dell'osso trabecolare ritenuto utile per i successivi fenomeni di osteointegrazione (Figura 9).

In 100 casi consecutivi a 6 anni, il tasso di sopravvivenza delle protesi ABG rivestite con idrossiapatite risultò estremamente buono (del 100% per lo stelo e del 95% per il cotile), ma gli autori dello studio riferirono perplessità per l'elevato tasso lineare annuo di usura del PE (0,24 mm/anno).⁴³

La soluzione estrema della protesi anatomica è la protesi su misura (Figura 10). Essa viene prodotta specificatamente sulla base della forma del canale midollare individuale di ciascun paziente. Questo dovrebbe garantire la massima



Figura 9. Radiografia di una protesi non cementata anatomica che prevede la tecnica di preparazione della cavità midollare con brocche per il risparmio della spongiosa che non viene asportata, ma compattata. Si nota la forma prossimale della protesi con una spalla che si accomoda nella regione metafisaria laterale (freccia gialla) e, nell'insero, il dettaglio dello spazio tra corticale e stelo occupato dalla spongiosa compattata.

aderenza e stabilità dell'impianto all'osso ospite. Sono utilizzate prevalentemente nelle forme displasiche gravi ove hanno dimostrato tassi di sopravvivenza ragguardevoli e vicini a quelli ottenibili in pazienti meno difficili.⁴⁴

Allo stato attuale, per le molteplici variabili in gioco, è molto complesso accertare quale di queste soluzioni offra un reale vantaggio rispetto alle altre nel lungo periodo.

Anche per i cotili sono state proposte molteplici soluzioni.⁴⁵ I cotili filettati non porosi sono stati tra i primi disegni di cotili non cementati, ma i risultati a distanza sono stati deludenti a causa della bassa stabilità iniziale, del modesto contatto osseo che veniva a svilupparsi, degli elevati stress nelle zone di contatto e di una superficie inadeguata per l'osteointegrazione. Tra i 3 e i 4 anni, i tassi di mobilizzazione sono risultati tra il 21 e il 29%.⁴⁵

I risultati di questi cotili sono migliorati con il trattamento della loro superficie per favorire l'osteointegrazione e con un miglior disegno per eliminare le zone di elevato stress osseo. I cotili filettati Zweymuller e Omnifit hanno registrato tassi di fallimento tra gli 8 e i 10 anni inferiori al 6%.⁴⁵

La maggior parte dei disegni acetabolari può andare sotto la categoria dei cotili *press-fit*. Sono cotili emisferici con superficie trattata per l'osteointegrazione che vengono incastrati nella cavità acetabolare opportunamente preparata con fresi. Nei primi modelli, la fresatura era eseguita della stessa misura del cotile che veniva poi fissato con viti. Nel tempo ci si accorse che questa modalità di preparazione portava a un insufficiente contatto tra protesi e osso con percentuali di osteointegrazione tra il 10 e il 30%. Successivamente, è stata praticata una fresatura di 1 o 2 mm inferiore alla misura del cotile da impiantare, con conseguente efficace incremento del contatto osseo e con maggior stabilità primaria. Recenti progressi includono cotili con profilo equatoriale leggermente ellittico così da aumentare la presa circonferenziale e l'introduzione del tantalio, un metallo con una struttura trabecolare osso mimetica che ha notevoli proprietà osteoconduttive.

I cotili emisferici a *press-fit* possono incrementare la loro stabilità primaria con l'aggiunta di tasselli o spuntoni inseriti nel disegno del cotile. Sembra comunque che la stabilità primaria migliore dei cotili *press-fit* sia ottenibile con l'aggiunta di due viti⁴⁶ e d'altra parte non vi sono studi che analizzino l'efficacia clinica dei diversi dispositivi aggiuntivi di stabilizzazione associati ai cotili emisferici.

Il trattamento delle superfici



Figura 10. Radiografia del bacino di una paziente affetta in origine da displasia dell'anca di grado 2 di Crowe a cui sono state applicate 2 protesi non cementate "su misura". Si può osservare come la protesi di ciascun lato abbia una forma particolare che si adatta perfettamente all'anatomia della cavità midollare nella quale è inserita. Le protesi su misura hanno permesso di ricostruire in maniera simmetrica e precisa i rispettivi centri di rotazione ideali di ciascuna anca.

Le protesi non cementate richiedono per la loro sopravvivenza una stabilità duratura che può essere garantita solo da una stretta connessione con il tessuto osseo ospite tramite una valida osteointegrazione. I molteplici studi di recupero di artroprotesi considerate ben funzionanti al momento dell'espianto hanno dimostrato percentuali di osteointegrazione che raramente superano il 50% delle superfici a essa destinate, con percentuali un po' più alte per i cotili e minori per gli steli.

Quindi è lecito attendersi un buon risultato clinico anche in presenza di un'osteointegrazione non completa, ma è chiaro che molteplici strategie sono state messe in campo per favorire l'integrazione osso-impianto (Figura 11).

I requisiti basilari perché l'osso possa aderire a un impianto sono ben noti: la presenza di una superficie porosa con pori di dimensioni tra 100 μm e 400 μm , l'assenza di movimenti non superiori ai 40 μm , l'assenza d'intervalli tra osso e impianto.⁴⁷

I trattamenti di superficie delle protesi mirano a creare un microambiente favorevole alla crescita e all'adesione dell'osso. Quelli più frequentemente utilizzati sono l'idrossiapatite, il calcio fosfato e i trattamenti di superficie dei metalli porosi come il titanio. Per garantire un buon risultato clinico, le superfici trattate devono avere rivestimenti abbastanza resistenti da non distaccarsi nei contatti a elevato stress contro



Figura 11. Stelo di protesi non cementata a cuneo in titanio con trattamento di superficie del titanio per aumentarne la rugosità nella regione metafisaria. Lo stelo è stato rimosso per una mobilizzazione asettica. Si può osservare come l'osteointegrazione nella regione trattata sia stata minima (zone delimitate delle frecce). Anche negli impianti osteointegrati è difficile trovare percentuali di osteointegrazione superiori al 50%.

terze parti e non devono delaminarsi per effetto della corrosione puntiforme.⁴⁸

Negli ultimi anni sono state messe a punto diverse tecniche per il rivestimento e il trattamento delle superfici che includono l'impianto ionico, la deposizione assistita con raggio ionico, l'evaporazione con arco termico, la deposizione sol-gel, la deposizione a plasma-spray e altre.⁴⁸

Uno dei trattamenti più impiegati e studiati è quello a base di idrossiapatite (HA). L'HA ha una composizione chimica molto simile a quella della fase minerale dell'osso, è biocompatibile ed è in grado di formare con l'osso legami chimici diretti. Abitualmente viene applicata su superfici rugose con la tecnica del plasma-spray per massimizzarne il legame. Lo spessore del rivestimento è critico. Infatti, per spessori superiori a 80 μm essa diviene fragile e può dar luogo a frammenti liberi che possono comportarsi come terzo corpo nei fenomeni di usura, mentre se lo strato è troppo sottile viene riassorbito troppo velocemente e non riesce a formare legami chimici.⁴⁹ In genere si applica uno strato di 50-150 μm su una superficie rugosa in modo da lasciare aperti i pori delle strutture per

favorire la crescita ossea. Negli impianti con HA è possibile osservare il riempimento di difetti fino a 2 mm, mentre con gli altri materiali bioinerti (titanio, leghe di CrCo) non si osserva crescita ossea in difetti superiori a 0,3 mm. Diversi studi clinici suggeriscono che l'HA abbia un ruolo nel migliorare la fissazione degli steli femorali, mentre i risultati nei cotili sono più incerti e si pensa che gli stress in tensione che si verificano a livello acetabolare siano poco tollerati all'interfaccia di fissazione.⁴⁹

Pianificazione dell'intervento

Una pianificazione accurata di ogni intervento è il primo passo per il successo. Consente al chirurgo di far mente locale su tutte le fasi dell'intervento, di scegliere il tipo e la taglia dell'impianto, l'approccio chirurgico, di anticipare le eventuali difficoltà e di minimizzare le complicanze.

Uno stelo posizionato in varo, un cotile troppo verticale, un impianto instabile o che sviluppa un conflitto condannano la protesi a un precoce fallimento anche se abbiamo utilizzato la miglior coppia di frizione e il disegno protesico più efficace.

Oggi la letteratura ci conferma che la capacità di ricostruire accuratamente la geometria dell'anca da operare e il corretto posizionamento delle componenti proteiche sono elementi che concorrono ad allungare la vita degli impianti.



Figura 12. Due esempi di realizzazione di una pianificazione preoperatoria per protesi su misura. In queste pianificazioni, collocazione del centro di rotazione dell'anca, forma e dimensione dello stelo e posizione e misura del cotile vengono calcolate su base tridimensionale mediante l'utilizzo di sezioni di tomografia assiale. Sono allo studio, e in parte già operativi, software che permettono direttamente al chirurgo di eseguire in prima persona la pianificazione tridimensionale da esami TAC.

Un'eccessiva antiversione od *offset* della componente femorale ha dimostrato di aumentare fino a oltre il 60% gli stress meccanici sul cemento periprotetico in un modello muscoloscheletrico virtuale validato.⁵⁰ Un simile incremento degli stress sulla corticale femorale venne registrato in uno studio *in vitro* quando la componente femorale era posizionata in eccessiva antiversione o retroversione.⁵¹ In uno studio su campioni autoptici, Davey e coll. hanno osservato che l'aumento dell'*offset* femorale ha migliorato la forza di abduzione, ma ha comportato anche un incremento del momento flettente dello stelo e degli stress sullo strato mediale di cemento.⁵² Ramaniraka e coll., utilizzando un modello virtuale di femore a elementi finiti, hanno dimostrato che i micromovimenti e gli stress di interfaccia a livello femorale erano aumentati nei casi di antiversione e lateralizzazione del femore mentre le sollecitazioni meccaniche più basse si registravano quando la ricostruzione protesica era anatomica.⁵³

Dati della letteratura suggeriscono, inoltre, che una mancata ricostruzione di un corretto centro di rotazione determina un aumento dei tassi di usura del polietilene. Nello studio di Sakalkale e coll. in 17 pazienti con protesi bilaterale, il tasso di usura del polietilene era significativamente correlato all'*offset* ed era minore in caso di corretto ripristino della geometria dell'anca.⁵⁴ Nello studio di Patil e coll. condotto su un modello virtuale a elementi finiti mediante un simulatore meccanico e su un gruppo di 56 pazienti, il grado di abduzione della componente acetabolare era correlato al tasso di usura del polietilene con un incremento del 40% dell'usura in cotili impiantati con un'abduzione >45°.⁵⁵

Una maggior usura del polietilene e un maggior rischio di mobilizzazione delle componenti acetabolari per alterazione del centro di rotazione è stata confermata anche dai lavori di Yoder⁵⁶ e Dohering.⁵⁷

Una possibile soluzione per consentire al chirurgo di ricostruire con la maggior precisione possibile la geometria dell'anca e di posizionare correttamente le componenti può arrivare da una pianificazione preoperatoria computer assistita come quella che viene attualmente impiegata nella progettazione della protesi su misura (Figura 12).

Tecnica chirurgica

Gli aspetti di tecnica chirurgica che più direttamente hanno una relazione diretta con la problematica della mobilizzazione asettica sono le tecniche di cementazione e il posizionamento delle componenti.

Tecnica di cementazione In un recente studio di recupero su 59 impianti, Dreanert e coll. hanno dimostrato che il successo delle protesi cementate è basato sulla preservazione della struttura a nido d'ape del tessuto osseo trabecolare rinforzata dall'intima compenetrazione del cemento. Nelle loro analisi istologiche hanno osservato che laddove la trama trabecolare era completamente immersa nel cemento, il tessuto osseo aveva resistito alla deformazione indotta dal carico, era rimasto vitale ed era andato incontro all'opportuno modellamento richiesto dalle mutate condizioni di carico.⁵⁸

Questo studio conferma la criticità delle procedure di cementazione. Diversi altri studi hanno quantificato l'importanza delle diverse fasi della cementazione.

Halawa e coll.⁵⁴ hanno dimostrato, su campioni autoptici, un aumento della resistenza all'estrazione di protesi cementate del 100% quando veniva lasciato uno strato di spongiosa di soli 2 o 3 mm rispetto a quando lo strato era di 5 mm e un au-

mento del 200% quando la superficie ossea era ben ripulita e mantenuta asciutta.

Altrettanta importanza viene attribuita alle tecniche di preparazione e inserimento del PMMA. La preparazione deve avvenire a temperatura idonea, circa 20-23°, poiché temperature più elevate provocano una riduzione sia del modulo di elasticità che della massima resistenza alla compressione del cemento polimerizzato. La tecnica di mescolamento deve innanzitutto rispettare le regole imposte dal produttore (alcuni cementi prevedono l'aggiunta del monomero liquido alla polvere, altri l'aggiunta della polvere al liquido) e deve essere continua, a ritmo lento e non deve essere protratta per oltre 2 minuti e mezzo. Tutto ciò per garantire uniformità nella polimerizzazione e una riduzione della porosità del PMMA, che dipende dall'aria intrappolata durante la mescola e dall'evaporazione del monomero al momento della polimerizzazione. La riduzione della porosità può essere ottenuta efficacemente con le tecniche di centrifugazione e miscelazione sotto vuoto.

La tecnica ideale prevederebbe l'introduzione del cemento in fase precoce quando possiede ancora una viscosità relativamente bassa per consentire la massima intrusione del cemento nel reticolo trabecolare: sempre Halawa e coll.³⁴ avevano osservato un incremento del 60% della resistenza all'estrazione quando il cemento era stato inserito dopo 3 minuti dall'inizio del mescolamento rispetto a quando l'inserimento era avvenuto dopo 6 minuti.

La stabilità primaria deriva dall'intimo incastro tra cemento e trabecole. La necessità di questa interconnessione, che risulta tanto più estesa quanto minore è la viscosità del cemento e maggiore la pressione d'applicazione, aveva condotto alla realizzazione di cementi a bassa viscosità. Tali cementi hanno però evidenziato caratteristiche meccaniche inferiori a quelle dei cementi tradizionali.

L'uso del tappo endomidollare e l'inserimento del cemento con pistole, sotto pressione per via retrograda o addirittura per via retrograda sotto vuoto, sono accorgimenti tecnici volti a garantire un mantello di cemento uniforme, ben distribuito e a stratificazione lineare senza interposizione di materiale organico. Un sistema complesso, ma estremamente efficace per una cementazione per via retrograda e sotto vuoto, è stato proposto dalla scuola tedesca di Draenert.⁵⁹

Posizionamento delle componenti Il posizionamento delle componenti deve seguire dettagliatamente la pianificazione preoperatoria per evitare le conseguenze relative a malposizionamento, *offset* e alterazione del centro di rotazione di cui abbiamo già accennato in precedenza.

Un altro elemento da tenere in debita considerazione nell'applicazione delle protesi d'anca è la posizione reciproca di stelo e cotile. La relazione tra anti/retroversione del cotile e anti/retroversione dello stelo condiziona la stabilità dell'impianto, l'ampiezza di movimento della neoarticolazione e il rischio di conflitto tra parti.

Il conflitto tra parti o *impingement* porta alla produzione di elevate quantità di detriti, a un aumento del rischio di reazione infiammatoria da corpo estraneo e di conseguenza alla maggior probabilità di sviluppare una mobilizzazione asettica.^{60,61}

Le moderne "coppie di frizione" a bassa usura metallo-metallo e ceramiche sono maggiormente sensibili a eventi conflittuali rispetto alla tradizionale coppia metallo-PE. Infatti, il conflitto negli accoppiamenti metallo-metallo può essere fonte di marcati fenomeni di metallosi, mentre con le ceramiche si ha un elevato

rischio di frattura delle componenti.

Conclusioni

Il progresso nel campo delle articolazioni artificiali richiede, in termini di ricerca e investimento, sforzi enormi. La sopravvivenza delle protesi si misura in decenni, perciò il tempo necessario per giudicare l'efficacia dell'introduzione di ogni innovazione è in quest'ordine di grandezza e le variabili in gioco sono molteplici e sempre più complesse. Ciononostante, l'affidabilità delle protesi è andata costantemente migliorando nel tempo.

Crediamo sia ancora profondamente scorretto far credere ai nostri pazienti che la protesi che gli impianteremo sarà "per la vita". Ma possiamo tranquillamente assicurarli che con una probabilità superiore all'85-90% gli restituirà un'ottima qualità di vita per i prossimi 10-15 anni. E questo crediamo che sia un contratto che tutti noi sottoscriveremmo.

Bibliografia

1. Maynard A. *Econ J* 1991; 101: 1277
2. Malchau et al. Prognosis of total hip replacement (The Swedish Joint Registry). www.jru.orthop.gu.se
3. Marti A. *Injury* 2000; 31 (Suppl. 4): 18
4. Kontinen et al. *Clin Orthop* 2005; 430: 28
5. Schmalzried et al. In: *The Adult Hip* Callaghan, Rosenberg and Rubash eds. Lippincott-Raven Press, New York (Chapter 17: page 247)
6. Sychterz et al. *J Bone Joint Surg* 2004; 86-A: 1017
7. Sutula et al. *Clin Orthop* 1995; 319: 28
8. Muratoglu et al. *J Arthroplasty* 2001; 16: 149
9. Ries et al. *J Bone Joint Surg* 2001; 83-A (Suppl. 2): 116
10. Oonishi. *Orthop Surg Traumatol* 1995; 38: 1255
11. Grobbelaar et al. *South African Bone Joint Surg* 1999; XI: 140
12. Shishido et al. *Trans Orthop Res Soc* 2002; 48 : 1032
13. Bragdon et al. *Trans AAHKS* 2002; 12 : 31
14. Schey. *Clin Orthop* 1996; 329 (suppl): 115
15. Chan et al. *Clin Orthop* 1999; 369 : 10
16. Silva et al. *Clin Orthop* 2005; 430: 53
17. Doorn et al. *Clin Orthop* 1996; 329 (Suppl): 206
18. Swann. *J Bone Joint Surg* 1984; 66-B: 629
19. Tharani et al. *J Bone Joint Surg* 2001; 83-A : 774
20. Visuri et al. *Clin Orthop* 1996; 329 (suppl): 280
21. Mahomed et al. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-A : 27
22. Hamadouche and Sedel. *J Bone Joint Surg* 2002; 84-A : 69
23. Clarke and Gustafson *Clin Orthop* 2000; 379: 34
24. Willmann *Orthopedics* 1998; 21 : 173
25. Bohler et al. *J Bone Joint Surg* 2000; 82-B : 901
26. Catelas et al. *J Bone Joint Surg* 1999; 81-B : 516
27. Hamadouche, Sedel. *J Bone Joint Surg* 2000; 82-B : 1095
28. Peretti G, Trevisan C In: *Cementi ossei attualità e prospettive*. Castelli C, Grassi FA, Mineo G Ed. Wichtig Editore, Milano 1996: 34
29. Sloof. *Acta Orthop Belgica* 1969; 35: 1012
30. Markolf. ed Amstutz. 22nd Annual ORS, New Orleans 1976
31. Oh et al. *J. Bone Joint Surg* 1978; 60A(5): 608
32. Krause et al. 25th Annual ORS, San Francisco 1979
33. Narten et al. 30th ACEMB, paper 32, Los Angeles 1977
34. Halawa et al. *Arch Orthop Traumatol Surg* 1978; 92: 19
35. Miller et al. 24th Annual ORS, Dallas 1978
36. Roberts et al. *J. Arthroplasty* 1986; 1: 241
37. Russotti et al. *Clin Orthop* 1988; 235: 141
38. Schmalzried, Harris J. *Bone Joint Surg* 1993; 75-B: 608
39. Mohler et al. *J Bone Joint Surg* 1995; 77-A: 86
40. Engh et al. *J Bone Joint Surg* 1995; 77-A : 903
41. Zweymuller et al. *Clin Orthop* 1988; 235: 195
42. Bohm et al. *Clin Orthop* 2001; 393 : 13
43. Rogers et al. *J Arthroplasty* 2003; 18: 619
44. Flecher et al. *Rev Chir Orthop* 2002; 88 (Suppl) : 122
45. Ilgen, Rubasi *JAOOS* 2002; 10: 43
46. Kwong et al. *J Arthroplasty* 1994;9: 163
47. Kienapfel, Griss. In: *The Adult Hip* Callaghan, Rosenberg and Rubash eds. Lippincott-Raven Press, New York (Chapter 13: page 201)
48. Lappalainen, Santavirta. *Clin Orthop* 2005; 430: 72
49. Geesink. *Clin Orthop* 2002; 395: 53
50. Kleemann et al. *J Orthop Res* 2003; 21: 767
51. Umeda et al. *J Orthop Sci* 2003; 8: 381
52. Davey et al. *J Arthroplasty* 1993; 8: 23
53. Ramaniraka et al. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2000; 86: 590
54. Sakalkale et al. *Clin Orthop* 2001; 388:125
55. Patil et al. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-A Suppl 4:56
56. Yoder et al. *Clin Orthop* 1988; 228: 79
57. Dohering et al. *Clin Orthop* 1999; 362: 230
58. Draenert et al. *Clin Orthop* 2005; 430: 21
59. Draenert et al. *Jahrbuch der Orthopadie* 1989: 117
60. Klingman et al. *Orthopedics* 2002; 25: 65
61. Schmalzried et al. *Orthop Trans* 1998; 22: 737

Razionale e sicurezza dell'uso dei bisfosfonati nella prevenzione della perdita ossea periprotetica: dati dagli studi in vitro e su modelli animali

**Sergio Ortolani,
Roberto Cherubini**

*Centro Malattie
del Metabolismo Osseo,
Istituto Auxologico
Italiano, IRCCS,
Milano*

Introduzione

La sostituzione protesica dell'anca è uno degli interventi chirurgici ortopedici di maggior successo e con migliore rapporto costo-beneficio, sebbene nessuna protesi abbia durata illimitata e spesso non copra la speranza di vita del paziente.^{1,2} La durata degli impianti protesici è via via aumentata con gli anni, tanto che al giorno d'oggi la sopravvivenza a 15 anni è fra l'80 e il 95%.^{3,4} L'elemento che maggiormente condiziona la buona riuscita dell'intervento sulla lunga distanza, in quanto può portare alla mobilitazione asettica della protesi, è costituito dalla formazione di detriti provenienti dall'attrito delle superfici articolari, in genere particelle di polietilene di cui sono principalmente composti i cotili acetabolari.⁵⁻⁷ Queste particelle estranee all'organismo si infiltrano negli spazi articolari e nell'interfaccia fra protesi e osso determinando una risposta infiammatoria da corpo estraneo con produzione di mediatori dell'infiammazione e di citochine. Il granuloma da corpo estraneo che si forma si arricchisce di elementi cellulari della serie monociti-macrofagi e di attivatori della proliferazione-differenziazione degli osteoclasti, i quali sono i principali artefici del riassorbimento osseo visibile radiograficamente sotto forma di aree di lisi periprotetiche.

È ovvio che un primo approccio per ridurre questi effetti negativi a livello dell'interfaccia protesi-osso è costituito dalla riduzione della produzione di particelle da parte delle componenti protesiche in movimento, in considerazione dell'evidente relazione di causa-effetto fra la presenza dei detriti e l'innescarsi del processo infiammatorio. D'altra parte è stato dimostrato che la presenza di particolato non è sufficiente da sola a giustificare la reazione da corpo estraneo, che infatti avviene solo se è già presente una certa mobilità dell'impianto protesico, tale da ampliare lo "spazio articolare effettivo" permettendo la migrazione delle particelle nell'interfaccia osso-protesi, con un meccanismo di pompaggio determinato dai cicli di pressione indotti dalla deambulazione.⁸ Per questi motivi parte delle strategie per migliorare la durata delle protesi riducendo il rischio di mobilitazione asettica sono indirizzate allo sviluppo di nuovi materiali e di tecniche chirurgiche che possano migliorare l'osteointegrazione della protesi, come è già ampiamente discusso altrove in questa monografia.

Fin dall'inizio degli anni Novanta, molti ricercatori hanno suggerito un nuovo fronte terapeutico, volto a contrastare l'attivazione osteoclastica che sta alla fine del complesso processo biologico del riassorbimento osseo periprotetico, utilizzando i farmaci antiriassorbitivi già impiegati nell'osteoporosi e in particolare i bisfosfonati che sono i più potenti utilizzati ancora oggi.

I bisfosfonati sono una classe di farmaci con una nota efficacia nell'inibire il riassorbimento osseo provocato dagli osteoclasti.¹⁴ Sono sostanze dotate di una spiccata affinità per le zone scheletriche ad alto turnover metabolico e vengono utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi,¹⁴ del morbo di Paget osseo,¹⁵ dell'ipercalemia maligna e delle metastasi ossee.¹⁶ Gli studi clinici effettuati su decine di migliaia di pazienti osteoporotici hanno mostrato ottimi risultati in termini di incremento densitometrico e di riduzione del rischio di frattura, confermandone l'efficacia nell'inibire il riassorbimento osseo.

Studi *in vitro*

I primi studi per testare la possibilità che i bisfosfonati inibissero anche il riassorbimento osseo in sede periprotetica cercarono di ricostruire modelli sperimentali in cui venivano riprodotte *in vitro* le principali condizioni in cui si verificava l'attivazione infiammatoria.

A Oxford la collaborazione fra chirurghi ortopedici e patologi creò una specifica area di interesse su questo argomento, con la pubblicazione di numerosi lavori, a partire da ricerche in cui veniva studiata la patogenesi del riassorbimento osseo indotto dai prodotti dell'attrito delle protesi d'anca. Già nel 1992, essi avevano dimostrato come i macrofagi ottenuti da membrane di protesi mobilizzate fossero in grado di riassorbire l'osso¹⁷ e avevano osservato come nel topo la risposta macrofagica infiammatoria indotta dalle polveri di cemento utilizzato nelle protesi (polimetilmetacrilato, PMMA) fosse in grado di indurre la differenziazione degli stessi macrofagi verso una linea cellulare similosteoclastica, in grado di riassorbire l'osso.¹⁸ Una volta chiarito questo meccanismo di riassorbimento il passo ovviamente successivo fu quello d'ipotizzare l'utilizzo di sostanze farmacologiche in grado di contrastarlo, e i bisfosfonati erano quelli che si prospettavano essere i più indicati allo scopo.

Nel 1996 Pandey e coll. costruirono un modello sperimentale per valutare l'efficacia dell'etidronato nell'inibire la differenziazione macrofagaria in osteoclasti e il successivo riassorbimento osseo, utilizzando una coltura di macrofagi ottenuta da granulomi indotti in ratti mediante contatto con PMMA fresato in particelle di meno di 80 µm, con particelle di polietilene ad alta densità (HDPE) della stessa dimensione e con particelle di titanio da 1-3 µm.¹⁹ Frammenti di osso corticale umano vennero messi in contatto con questi macrofagi o con monociti estratti da sangue murino; vennero quindi mantenuti in coltura per 14 giorni in presenza di 1,25(OH)₂ Vit D3 e desametasone. In contatto con l'osso vennero poste anche cellule osteoblastiche originariamente derivate da osteosarcoma murino. Come controllo, le colture vennero eseguite anche in assenza di similosteoblasti e inoltre gli osteoblasti vennero impiegati in coltura sull'osso da soli, in assenza di macrofagi-monociti. Ogni singola combinazione di coltura cellulare venne anche eseguita su vetrino. Ogni modello di coltura, anche di controllo, venne eseguito in presenza o assenza di etidronato (EHDP) 100 µg/ml.

Le schegge ossee incubate con macrofagi provenienti dai granulomi al termine dell'esperimento presentavano lacune di erosione, che invece non erano presenti in caso di aggiunta di EHDP. Inoltre, nelle colture su vetrino di macrofagi-osteoblasti vennero trovate cellule positive all'enzima fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP), indice di presenza di osteoclasti, che non comparivano in presenza di EHDP. Lo stesso comportamento fu osservato anche nelle colture con monociti. In un braccio secondario dello studio venne testato il comportamento di colture di monociti-osteoblasti in presenza di diverse concentrazioni di EHDP introdotto a tempi diversi, evidenziando che l'effetto antiriassorbitivo maggiore si manifestava in caso di aggiunta all'inizio della coltura, segno che l'etidronato inibisce la fase della proliferazione e/o della dif-

ferenziazione degli osteoclasti.

Risultati analoghi vennero ottenuti e pubblicati nello stesso anno da Horowitz e coll. in 3 diversi articoli.²⁰⁻²² In questo caso vennero studiati i mediatori che determinano la trasformazione dei macrofagi in osteoclasti mediante incubazione di macrofagi in presenza di particelle di PMMA o polietilene e di osteoblasti, la cui indispensabilità nel processo di differenziazione e attivazione fu ancora una volta rimarcata, in quanto produttori di alcuni mediatori biochimici essenziali. In particolare, fu misurata la presenza di alcuni mediatori già noti: il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α), prodotto dai macrofagi in presenza di particelle di polimetilmetacrilato e la cui azione di stimolo alla produzione di fattori stimolanti la proliferazione di granulociti-macrofagi (interleuchina 6, prostaglandina E₂) era conosciuta. In una prima parte del modello sperimentale²⁰ dei macrofagi vennero incubati in un terreno di coltura in presenza di particelle di PMMA o di polietilene. Utilizzando PMMA venne riscontrata una significativa produzione di TNF α , ma non di prostaglandina E₂, che invece comparve utilizzando polietilene. Gli Autori conclusero che diversi biomateriali erano in grado di generare risposte tissutali differenti.

In presenza di osteoblasti aggiunti al terreno si osservò un notevole incremento di prostaglandina E₂ e comparsa di IL-6, che non era stata dosabile in assenza di osteoblasti.

In una seconda parte del modello sperimentale²¹ vennero coltivate delle calvarie marcate con ⁴⁵Ca insieme a macrofagi esposti a particelle di PMMA o polietilene e venne misurata la quantità di calcio radioattivo liberato, indice di riassorbimento osseo, che incrementava a partire dalle 48 ore di esposizione. L'aggiunta di pamidronato alle calvarie inibì significativamente il rilascio di ⁴⁵Ca, segno dell'azione d'inibizione al riassorbimento da parte del bisfosfonato (Figura 1). Vennero anche testate altre sostanze potenzialmente inibitrici del riassorbimento (indometacina, calcitonina, anticorpi anti- TNF α) senza risultato. In un terzo lavoro questi Autori confermarono l'efficacia di pamidronato in caso di attivazione dei macrofagi con particelle di polietilene.²²

Questi successi ottenuti con bisfosfonati nell'inibizione in vitro della differenziazione dei macrofagi in osteoclasti suggerirono agli stessi ricercatori di Oxford di verifi-

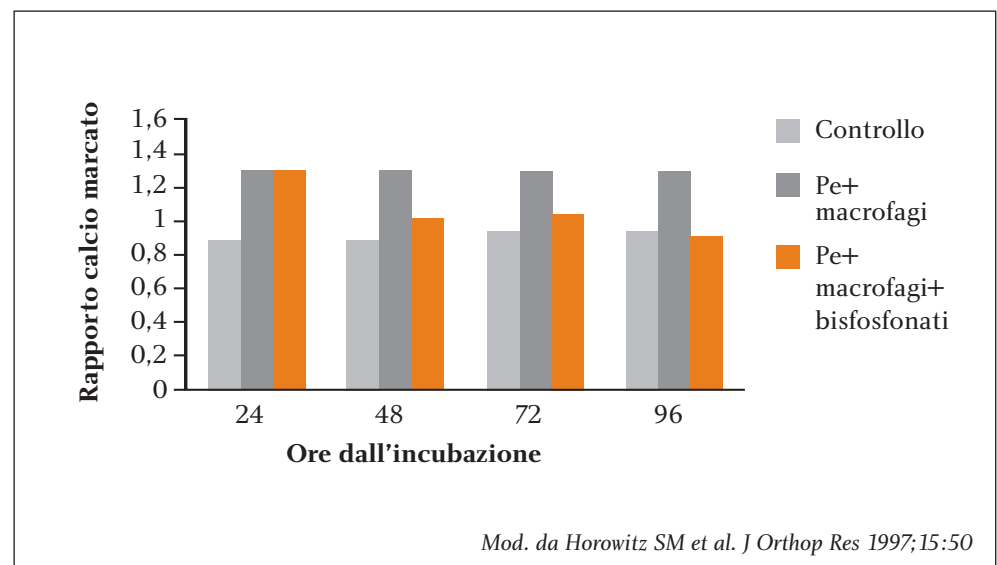


Figura 1. Effetti del polietilene sui macrofagi.

care se l'azione inibente si manifestasse anche in caso di aggiunta di etidronato direttamente nella miscela di PMMA prima della polimerizzazione.²³ Etidronato ottenuto dalla polverizzazione di compresse commerciali venne miscelato con PMMA a due differenti concentrazioni di 5 e 20 mg per grammo di monomero. Si procedette con la polimerizzazione del cemento che quindi venne disgregato in un mortaio in particelle di dimensioni da 1 a 10 μm . Queste polveri vennero aggiunte a un terreno di coltura nella quantità di 50 μg per ml nel quale furono incubate schegge di osso umano messe a contatto con monociti (che in precedenti studi avevano mostrato differenziarsi in osteoclasti analogamente ai macrofagi) e con cellule simil-osteoblastiche. Vennero utilizzate come controllo colture non contenenti polveri di PMMA. Le colture vennero testate a 1, 7 e 14 giorni per la presenza dell'enzima TRAP (fosfatasi acida tartrato-resistente). Al giorno 1 e 14 le schegge ossee vennero rimosse, disidratate in alcol ed esaminate al microscopio elettronico. Nelle colture in cui erano stati incubati monociti-macrofagi e osteoblasti in assenza di particelle di PMMA vennero notate pochissime cellule positive al TRAP, mentre queste ultime erano numerosissime nelle colture in cui veniva aggiunto PMMA senza etidronato. Nel caso in cui venivano aggiunte particelle di PMMA-etidronato queste cellule osteoclastiche diminuivano drasticamente. La riduzione della presenza di osteoclasti era maggiore in caso di utilizzo di etidronato alla concentrazione di 20 mg/g.

Per quanto riguarda la misurazione delle lacune ossee, 24 ore d'incubazione non erano sufficienti a determinarle sia in presenza che in assenza di particelle di PMMA. Al quattordicesimo giorno d'incubazione nuclei di riassorbimento erano comparsi in tutte le colture contenenti monociti-macrofagi e osteoblasti, anche se erano più numerose in presenza di particelle di PMMA. In presenza di etidronato le cavità si riducevano rispetto a quelle osservate con il solo PMMA. Le lacune presenti in caso di utilizzo di etidronato 20 mg erano perfino inferiori a quelle misurate nelle colture di monociti-osteoblasti prive di PMMA (Figura 2).

Segnaliamo ancora nel 2003 un interessante lavoro del gruppo canadese di Huk e

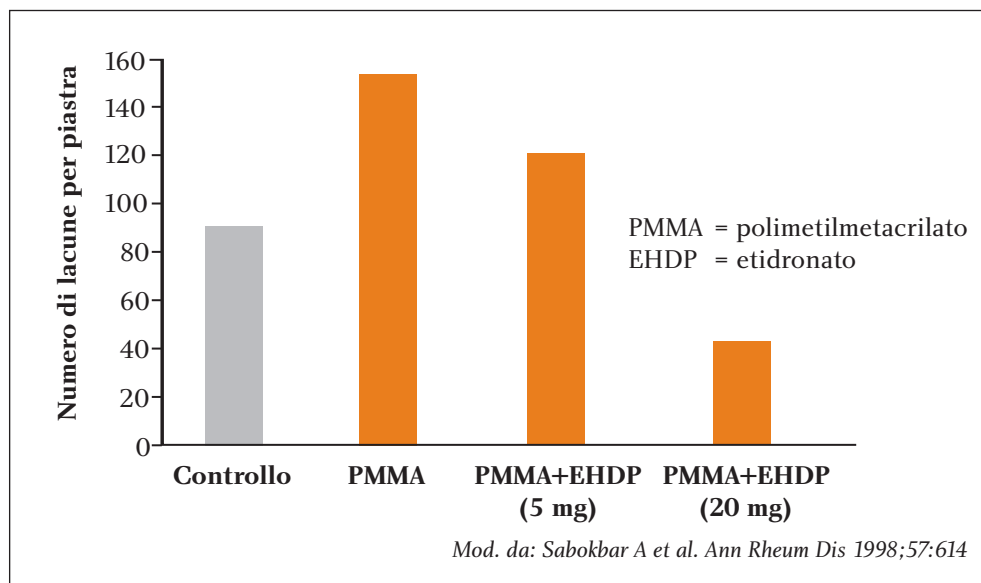


Figura 2. Bisfosfonati nel cemento inibiscono il riassorbimento osseo indotto da particelle di PMMA.

coll. riguardante l'efficacia di pamidronato nell'induzione della apoptosi dei macrofagi.³⁸ Gli autori utilizzarono una coltura di macrofagi in presenza di polietilene ad alto peso molecolare e/o di pamidronato a diverse concentrazioni. Come indice di attivazione dei macrofagi venne misurata la concentrazione di TNF α e quale indice di apoptosi la presenza di poli(ADP-ribosio)polimerasi (PARP) e la frammentazione del DNA. Fu osservata una risposta dose-dipendente al polietilene in termini di rilascio di TNF α , la cui concentrazione appariva maggiore a tempi vicini al contatto dei macrofagi con le particelle, indicando un rapido effetto di stimolazione del polietilene sulla produzione di TNF α . Aggiungendo alla coltura pamidronato la produzione di TNF α veniva inibita. In caso di incubazione delle cellule con pamidronato 48 ore prima dell'aggiunta di polietilene, l'effetto inibitorio sulla produzione di TNF α era maggiore. La coincubazione di pamidronato con particelle di polietilene portava, inoltre, alla comparsa di frammenti di PARP dopo 24 ore d'incubazione e venne anche dimostrata la produzione di frammenti di DNA dopo 48-72 ore.

La conclusione degli Autori è che l'induzione dell'apoptosi dei macrofagi è associata all'effetto inibitorio di pamidronato sul rilascio di TNF α .

Studi su animali

L'intervento chirurgico di protesizzazione dell'anca genera un insulto chirurgico a causa della dissezione dei tessuti, dell'osteotomia del collo femorale e della fresatura del canale midollare tale da essere esso stesso causa di riassorbimento osseo, per attivazione delle unità di rimodellamento, come dimostrato da numerosi autori in termini di riduzione della densità periprotetica nell'immediato postoperatorio.^{9-11, 13, 24} Analogamente, lo scollamento di un lembo mucoperiostale nella mandibola di ratto porta a una fase di riassorbimento dell'osseo alveolare simile all'accelerazione del rimodellamento osseo dopo un trauma chirurgico. In uno studio di Yaffe e coll. del 1995, 25 ratti vennero sottoposti a traumatismo chirurgico (RAP) associato a contatto con alendronato sul lato destro della mandibola, mentre il lato opposto servì da controllo (RAP + soluzione salina).²⁵ I ratti furono anestetizzati e sottoposti a scollamento di un lembo mucoperiostale sui 2 lati della mandibola. Una pallina di spugna chirurgica imbevuta di alendronato fu posta a contatto dell'osso sul lato destro della mandibola, mentre a sinistra venne posizionata una pallina imbevuta di soluzione salina. Le palline vennero rimosse 2 ore dopo e i ratti furono sacrificati 21 giorni dopo. L'osso sottoposto a esperimento fu sezionato e radiografato ad alta definizione e i radiogrammi furono scannerizzati e analizzati mediante un software creato per l'area dentale, in modo da verificare la presenza di riassorbimento osseo. L'esperimento mise in evidenza larghe aree di riassorbimento in corrispondenza dell'osso sottoposto a stress chirurgico. L'applicazione di alendronato riduceva fortemente (52%) il riassorbimento e significativamente veniva mantenuto il 90% dell'osso rispetto alle mandibole normali (Figura 3). Gli Autori conclusero che alendronato era in grado di ridurre considerevolmente la perdita ossea indotta dall'insulto chirurgico.

Gli stessi Autori, utilizzando il medesimo modello sperimentale, dimostrarono una consistente inibizione del riassorbimento osseo in oltre il 70% delle sezioni istologiche in ratti trattati con alendronato per via sistemica.²⁶

Nel 1999 Astrand e Aspenberg pubblicarono uno studio su ratti in cui era applicata una placca in titanio con una superficie rotante per valutare se alendronato fosse in grado di inibire il riassorbimento indotto dal movimento.²⁷ La placca veniva fissata a una tibia di ratto e 4 settimane dopo veniva iniziata la rotazione di 180 gradi del piatto

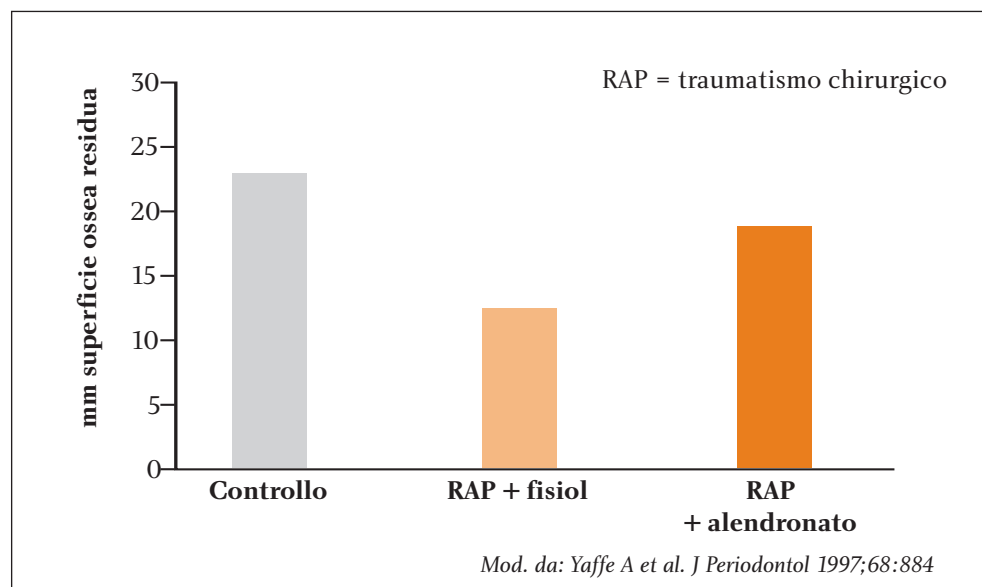


Figura 3. Il contatto con un aminobisfosfonato previene la fase di riassorbimento dell'osso alveolare a seguito di scollamento chirurgico di un lembo mucoperiostale del ratto.

rotante 2 volte al giorno. In tutti i ratti trattati con alendronato venne riscontrato un incremento densitometrico notevole (43%) a livello metafisario tibiale, ma al di sotto della placca rotante il riassorbimento fu uguale nei ratti trattati con alendronato che in quelli non trattati. Gli Autori conclusero che lo stimolo riassorbitivo provocato sull'osso dal movimento in termini di attivazione della trasformazione dei macrofagi in osteoclasti e della loro attivazione era più intenso dell'effetto inibitorio dato da alendronato assunto per via sistemica a dosi equivalenti a quelle utilizzate nell'uomo per la terapia dell'osteoporosi. Gli stessi Autori ripeterono comunque l'esperimento con dosi crescenti di alendronato e clodronato, iniziando la somministrazione prima dell'inizio del movimento.²⁸ Entrambi i farmaci determinarono un'inibizione del riassorbimento alle dosi più elevate. Per quanto questo studio utilizzasse un modello in cui veniva generato molto più movimento di quanto non si realizzi nella mobilizzazione delle protesi, si può probabilmente concludere che l'entità del movimento associata alla mobilizzazione degli impianti richiede alte dosi di bisfosfonati e tempi di trattamento prolungati.

L'interesse in campo odontoiatrico su farmaci che possano promuovere e migliorare l'osteointegrazione degli impianti dentali si è fatto negli ultimi anni sempre più vivo. Infatti, questi interventi sono diventati una soluzione pratica molto utilizzata negli ultimi anni. Anche la sopravvivenza di questi impianti, come per le protesi articolari, dipende moltissimo dalla loro stabilità primaria e dalla loro osteointegrazione. Ecco perché si trovano in letteratura numerosi lavori che indagano possibili opzioni farmacologiche per il trattamento delle superfici e il mantenimento della massa ossea.

Meraw e coll. hanno utilizzato alendronato adeso a impianti endostali per valutarne l'effetto sulla rigenerazione ossea, mentre un gruppo di controllo veniva sottoposto alla stessa procedura con impianti privi di farmaco.²⁹ Vennero impiegati cani adulti in modo da disporre di mandibole sufficientemente ampie da contenere gli impianti. A seguito di estrazione dentale vennero inseriti nella mandibola dei cani 2 tipi differenti di impianto: uno rivestito d'idrossiapatite e uno in titanio lucidato a macchina, ognuno utilizzato con

o senza trattamento con alendronato, per un totale di 4 differenti impianti. Essi vennero inseriti nella mandibola dei cani, 4 per lato. I cani vennero sacrificati al 28° giorno e l'osso venne fissato e studiato mediante analisi microscopica computerizzata. L'applicazione di alendronato incrementò decisamente la formazione ossea sia attorno agli impianti ricoperti di idrossiapatite, sia a quelli in titanio. Successivamente, gli stessi Autori completarono l'analisi valutando l'area dell'osso complessivamente a contatto con l'impianto protesico, confermando che l'applicazione di alendronato aveva aumentato significativamente la percentuale di osso a contatto con le protesi per unità di superficie.³⁰

Uno dei più interessanti lavori su modelli animali rimane comunque quello di Shanbhag e coll. del 1997.³¹ Essi impiantarono una protesi d'anca in 24 cani suddivisi in 3 gruppi: uno venne impiantato senza altro trattamento. Uno ricevette una protesi con particolato di polietilene. Un terzo ricevette una protesi con particolato di polietilene e venne trattato con alendronato per os (5 mg/die). Gli animali furono sacrificati dopo 24 settimane e vennero studiati dal punto di vista radiologico, istologico e biochimico culturale. Radiograficamente 7 su 8 cani del primo gruppo non mostrarono radiolucenze o affondamenti della protesi. Nel secondo gruppo, trattato con particelle di polietilene senza alendronato, si riscontrarono lesioni ossee focali prevalentemente sul femore prossimale in 6 casi su 7 e in 3 di essi vi fu l'affondamento della protesi di 3-5 mm; nel terzo gruppo, trattato con protesi associata a polietilene e alendronato orale, 7 cani su 8 mostrarono un'ottima apposizione ossea e nessun affondamento. Il risultato radiografico fu confortato dai dati anatomopatologici: le protesi del primo e terzo gruppo furono difficili da rimuovere con abbondante apposizione ossea, mentre nel secondo gruppo si osservò maggiore facilità di rimozione e scarsa apposizione ossea. Istologicamente nel gruppo 1 le membrane periprotetiche erano fini, fibrose con rari fibroblasti e infiltrati. Nel gruppo 2 e 3 le membrane erano più spesse con gli infiltrati tipici delle infiammazioni croniche e a volte associate a metallosi (Tabella 1). Nei tessuti periprotetici provenienti dagli impianti sia trattati con alendronato che non, i livelli di prostaglandine E₂ e di interleuchina 1 erano da 3 a 5

TABELLA 1. INIBIZIONE DELL'OSTEOLISI MEDIATA DA DETRITI DA USURA IN UN MODELLO CANINO DI ARTROPROTESI TOTALE D'ANCA

Mod. da: Shanbhag As et al. Clin Orthop 1997;344:33

Incidenza dell'osteolisi nelle artroprotesi d'anca sui cani			
Gruppo	Osteolisi RX	Valutazione	Membrana d'interfaccia
Controllo	1 su 8	Crescita ossea moderata	Scarse membrane acellulari
Particolato	6 su 7	Diffuse osteolisi distali e lesioni focali prossimali	Pseudocapsula ispessita molto cellulare, metallosi
Particolato + alendronato	1 su 8	Eccellente integrazione ossea e apposizione corticale	Occasionale metallosi e scarse membrane molto cellulari

volte maggiori che nei controlli.

Nel 2004 un gruppo svedese (Astrand e coll.) ipotizzò l'applicazione locale di alendronato prima di cementare un impianto articolare per prevenire il rischio di una successiva mobilizzazione.³⁹ Il loro lavoro partì dalla constatazione che in modelli di ratti il riassorbimento osseo indotto da pressioni oscillanti di fluido a livello protesico veniva inibito dai bisfosfonati, ma a dosi decisamente superiori a quelle necessarie a inibire il normale rimodellamento. Da qui l'idea di utilizzare il farmaco localmente, per poter realizzare concentrazioni non raggiungibili con la terapia per via sistemica. Essi utilizzarono un modello in cui osso di ratto sottoposto a pressioni oscillanti subiva un riassorbimento. Prima della pressurizzazione una soluzione contenente 1 mg/ml di alendronato venne applicata per 1 minuto sulla superficie dell'osso e quindi fu dilavata. Il riassorbimento osseo fu misurato su vetrini istologici sotto forma di aree di tessuto molle all'interfaccia. Nei ratti trattati con alendronato topico le aree di tessuto molle furono ridotte della metà.

Nel 2005 von Knoch e coll. provarono a utilizzare una singola dose di bisfosfonati di terza generazione (acido zoledronico, ZA) invece delle somministrazioni giornaliere generalmente impiegate.⁴⁰ Gli Autori utilizzarono un modello di osteolisi mediante polveri di polietilene in ratti, in cui mediante incisione della cute il periostio intatto di calvaria veniva messo a contatto con particelle di polietilene di dimensioni inferiori a 10 µm. Vennero utilizzati 4 gruppi di 7 ratti ciascuno: uno ricevette solo il trattamento chirurgico, senza contatto con la polvere, uno ricevette il polietilene, uno il polietilene associato a trattamento con ZA in singola dose sottocutanea subito dopo la chirurgia e un quarto gruppo ricevette ZA 4 giorni dopo. La dose sottocutanea di ZA nei gruppi III e IV fu di 25 µg/kg, corrispondente al dosaggio raccomandato per l'utilizzo nell'uomo. Gli animali sopravvissero tutti alla chirurgia e furono sacrificati dopo 14 giorni. Venne eseguito uno studio istologico mediante analisi computerizzata di immagini ottenute al microscopio ottico, con il quale si misurò l'area di tessuto molle corrispondente al riassorbimento e si contarono le cellule polinucleate positive al TRAP (osteoclasti). L'area di riassorbimento fu molto bassa negli animali operati senza polvere e senza ZA, cresceva notevolmente nel gruppo II esposto alla polvere ma non trattato con bisfosfonati, mentre nei gruppi III e IV, trattati con ZA, l'area si riduceva della metà rispetto al gruppo II (Figura 4). Lo stesso comportamento si osservava nei confronti della conta degli osteoclasti, quasi assenti nel gruppo I, presenti in alto numero nel gruppo II e ridotti rispetto a quest'ultimo nei gruppi III e IV. Non si registrarono differenze fra i gruppi III e IV sia nell'area di osteolisi che nel numero di osteoclasti presenti. Si concluse che anche ZA in singola somministrazione era in grado di inibire il riassorbimento osseo generato dal contatto con polietilene.

Sicurezza dell'uso dei bisfosfonati nella mobilizzazione protesica

La sicurezza dell'impiego nell'uomo dei bisfosfonati è ormai ampiamente documentata, dopo l'utilizzo nella pratica clinica in milioni di pazienti affetti da malattie del metabolismo osseo. D'altra parte, l'impiego nella mobilizzazione asettica delle protesi potrebbe fare sorgere qualche perplessità in relazione a una possibile interazione del farmaco con l'integrazione ossea dell'impianto protesico. In particolare, il farmaco non dovrebbe interferire con i processi di rigenerazione e apposizione ossea in modo da permettere una perfetta osteointegrazione della protesi.

Nyman e coll. utilizzarono clodronato in conigli sottoposti a osteosintesi di tibia per

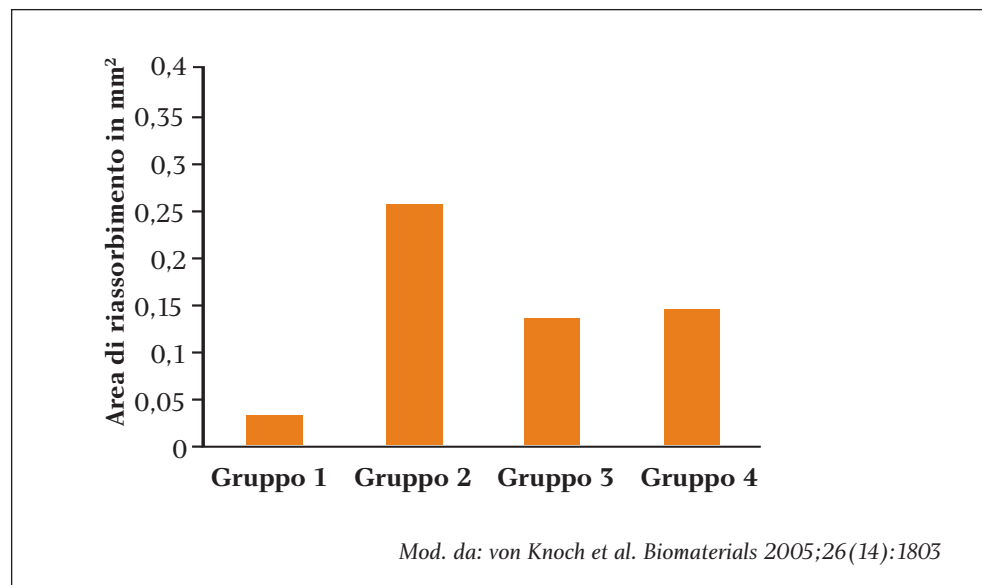


Figura 4. Riduzione dell'osteolisi indotta da particolato dopo una singola dose di bisfosfonato.

verificare la possibilità che il farmaco inibisse il riassorbimento osseo sotto la placca.³² Il risultato fu una netta riduzione della porosità sotto la placca, mentre il callo osseo si sviluppava normalmente, anche se un possibile limite di questo studio era la somministrazione in singola dose di clodronato, che lasciava dubbi su possibili effetti negativi da somministrazione prolungata.

Peter e coll. somministrarono alendronato per lunghi periodi a cani con frattura del radio.³³ A questi cani fu somministrato alendronato alla dose di 2 mg/kg/die per os, 9 settimane prima e 16 settimane dopo la frattura, per studiare una possibile interferenza del farmaco con il fisiologico processo riparativo delle fratture. Il callo osseo nei cani sottoposti a trattamento a 16 settimane si manifestò 2-3 volte più voluminoso rispetto ai cani sotto placebo. Non fu osservata una riduzione della formazione o della mineralizzazione del callo e anche le caratteristiche di resistenza meccanica e di elasticità del callo, in termini di rigidità in flessione e di massima resistenza al carico, furono sovrapponibili a quelle dei cani trattati con placebo. Le maggiori dimensioni del callo furono spiegate con un rallentamento del rimodellamento del callo in accordo con gli effetti farmacologici attesi dal farmaco.

Oltre ai già citati lavori di Meraw e coll.,^{29, 30} che hanno dimostrato uno stimolo alla rigenerazione ossea da parte di alendronato applicato localmente su modelli animali, almeno altri 2 lavori recenti hanno confermato l'induzione dell'attività osteoblastica in presenza di superfici protesiche trattate con alendronato,^{34, 35} e in un modello murino il pretrattamento di innesti di osso autologo con alendronato prevenne il loro riassorbimento dopo l'impianto.³⁶

Recentemente in un modello canino è stato dimostrato che alendronato, nonostante l'inibizione del riassorbimento osteoclastico, non inibisce l'apposizione ossea precoce su protesi rivestite di idrossiapatite.³⁷

Ancora più recentemente⁴¹ Wedemeyer e coll. hanno dimostrato, in un modello di calvaria murina già messo a punto dal gruppo,⁴⁰ che il trattamento in

singola dose con ZA non solo inibiva il riassorbimento osseo, ma ne stimolava anche la neoformazione. In particolare, nel modello in cui si applicavano particelle di polietilene su periostio di calvaria (come precedentemente descritto) l'utilizzo di zoledronato in singola dose immediatamente dopo la chirurgia o 4 giorni dopo, fu osservato che lo spessore dell'osso trattato era significativamente maggiore rispetto ai controlli (Figura 5).

Si può quindi concludere che esistono in letteratura sufficienti evidenze per affermare che i bisfosfonati non interferiscono con il delicato processo di osteointegrazione dell'impianto protesico, anche se la maggior parte delle osservazioni riguarda alendronato.

Conclusioni

Ormai da almeno un decennio sono stati messi in atto studi *in vitro* e su animali che mostrano inconfutabilmente che i bisfosfonati sono in grado di inibire il riassorbimento osseo in presenza delle principali condizioni biomeccaniche che portano alla mobilizzazione protesica: l'associazione della presenza delle polveri dei biomateriali, del movimento dell'interfaccia protesi-osso e dell'effetto di pompa che muove i fluidi "sporchi" di particelle in questo spazio virtuale sotto lo stimolo meccanico generato dalla marcia.

Esistono quindi i presupposti per cui anche nell'uomo questi farmaci possano essere impiegati per aumentare la vita media degli impianti protesici e ridurre la necessità di chirurgia di revisione, ovviamente in associazione con lo sviluppo di sempre più moderne tecniche chirurgiche e di biomateriali sempre più perfezionati.

Spetta ora alla sperimentazione clinica sull'uomo dimostrare la trasferibilità sui nostri pazienti dei risultati che si sono evidenziati nelle numerose sperimentazioni *in vitro* e nell'animale.

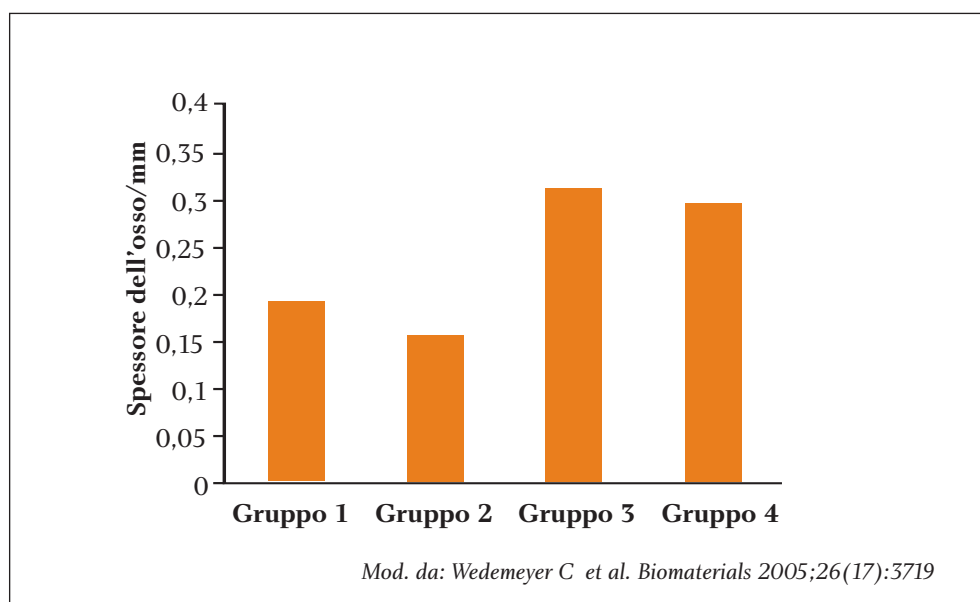


Figura 5. Stimolazione della formazione ossea da parte di acido zoledronico nell'osteolisi indotta da particolato.

Bibliografia

1. American Academy of Orthopaedics Surgeon: National Center for Health Statistics. Rosemond IL, American Academy of Orthopaedics Surgeon, 1999, 14.
2. Maynard A. Developing the health care market. *Econ J*, 1991; 101:1277-1286.
3. Malchau H, Herberts P. Prognosis of total hip replacements (The Swedish Joint Registry) www.jru.orh.p.gu.se
4. Thadani PJ et al. Ten- to 12-year followup of the Insall-Burstein I total knee prosthesis. *Clin Orthop*, 2000; 380:17-29.
5. Jasty M. Clinical reviews: particulate debris and failure in total hip replacement. *J Appl Bioinater*, 1993; 4:273-276.
6. Amstutz HC et al. Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteolysis. *Clin Orthop*, 1992; 276:7-18.
7. Maloney WJ and Smith RL. Instructional Course Lecture AAOS: Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty: the role of particulate wear debris. *J Bone Joint Surg*, 1995; 77-A: 1437-43.
8. Schmalzried TP, Jasty M, Harris WH. Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. Polyethylene wear debris and the concept of the effective joint space. *J Bone Joint Surg Am*. 1992 Jul;74(6):849-63.
9. Trevisan C, Bigoni M, Randelli G, Marinoni EC, Peretti G, Ortolani S. Periprosthetic Bone Density around Fully Hydroxyapatite Coated Femoral Stem. *Clin Orthop*, 1997; 340:109-117.
10. Trevisan C, Ortolani S. Periprosthetic bone mineral density and other orthopaedic application. In: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M eds "Osteoporosis and Bone Densitometry". Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1998; 542-582.
11. Massari L, Mura P, Giancolo R, Biscione R, Bagni B, Villani C, Gallazzi MB. Valutazione con DEXA dell'osteointegrazione nelle componenti protesiche rivestite con idrossiapatite. *Ital J Orthop Traumatol*, 1994; 20 (suppl 1):93-100.
12. Romanini E, Romanini L. Utilità dell'indagine DXA nel controllo delle protesi d'anca. *Osteoporosis News*, 2002; 4:7-12.
13. Trevisan C, Bigoni M, Guerrasio S, Marinoni EC, Denti M, Ortolani S. Changes in bone mineral density following total knee arthroplasty: a 1-year follow-up study by dual energy X-ray absorptiometry. *J Orthopaed Traumatol*, 2002; 5:1-6.
14. Rossini M, Adami S. La terapia dell'osteoporosi con bisfosfonati. In: *Le malattie del metabolismo minerale*. Centro Scientifico Editore, 2000; 75-83.
15. Rossini M, Bertoldo F. La malattia di Paget. In: *Malattie metaboliche dello scheletro dell'anziano*. Hydro Books, 2000; 169-189.
16. Adami S and Rossini M. Hypercalcemia of malignancy: pathophysiology and treatment. *Bone*, 1992; 13 (suppl.):51-55.
17. Athanasou NA et al. Resorption of bone by inflammatory cells derived from the joint capsule of hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg 74-Br*, 1992; 57-62.
18. Quinn JM et al. Polymethylmethacrylate-induced inflammatory macrophages resorb bone. *J Bone Joint Surg, 74-Br*, 1992; 652-658.
19. Pandey R et al. Bisphosphonate inhibition of bone resorption induced by particulate biomaterial-associated macrophages. *Acta Orthop Scand*, 1996; 67:221-228.
20. Horowitz SM and Gonzales JB. Inflammatory response to implant particulates in a macrophage/osteoblast coculture model. *Calcif Tissue Int*, 1996; 59:392-396.
21. Horowitz SM et al. Pharmacologic inhibition of particulate-induced bone resorption. *J Biomed Mater Res*, 1996; 31: 91-96.
22. Horowitz SM and Gonzales JB. Effects of polyethylene on macrophages. *J Orthop Res*, 1997; 15:50-56.
23. Sabokbar A et al. Bisphosphonate in bone cement inhibit PMMA particle induced bone resorption. *Ann Rheum Dis*, 1998; 57:614-618.
24. Molfetta et al. DEXA analysis of Antega total hip prosthesis. *J Orthop Traumatol*, 2000; 1:17-21.
25. Yaffe A et al. Effects of bisphosphonate on alveolar bone resorption following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. *J Periodontol*, 1995; 66:999-1003.
26. Yaffe A et al. Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats. *J Periodontol*, 68:884-889.
27. Astrand J and Aspenberg P. Alendronate did not inhibit instability-induced bone resorption. A study in rats. *Acta Orthop Stand*, 1999; 70:67-70.
28. Astrand J and Aspenberg P. Reduction of instability-induced bone resorption using bisphosphonates. *Acta Orthop Scand* 2002; 73:24-30.
29. Meraw SJ et al. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J Periodontol*, 1999; 70:151-158.
30. Meraw SJ and Reeve CM. Quantitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *J Periodontol*, 1999; 70:1228-1233.
31. Shanbhag AS et al. Inhibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. *Clin Orthop*, 1997; 344: 33-43.
32. Nyman MT et al. Clodronate reduces plate osteopenia in the rabbit. *Acta Orthop Scand*, 1993; 64:50-54.
33. Peter CP et al. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodelling in dogs. *J Orthop Res*, 1996; 14:74-79.
34. Denissen H et al. Normal osteoconduction and repair in and around submerged highly bisphosphonate complexed hydroxyapatite implants in rat tibiae. *J Periodontol*, 2000; 71:272-278.
35. Yoshinari M et al. Immobilization of bisphosphonates on surface modified titanium. *Biomaterials*, 2001; 22:709-715.
36. Aspenberg P and Astrand J. Bone allograft pre-treated with a bisphosphonate are not resorbed. *Acta Orthop Stand*, 2002; 73:20-23.
37. Mochida Yet al. Alendronate does not inhibit early bone apposition to hydroxyapatitecoated total joint implants. *J bone Joint Surg*, 2002; 84:226-235
38. Huk OL, Zukor DJ, Antoniou J, Petit A. Effect of pamidronate on the stimulation of macrophage TNF-alpha release by ultra-high-molecular-weight polyethylene particles: a role for apoptosis. *J Orthop Res*. 2003 Jan;21(1):81-7.
39. Astrand J, Aspenberg P. Topical, single dose bisphosphonate treatment reduced bone resorption in a rat model for prosthetic loosening. *J Orthop Res*. 2004 Mar;22(2):244-9.
40. von Knoch M, Wedemeyer C, Pingsmann A, von Knoch F, Hilken G, Sprecher C, Henschke F, Barden B, Loer F. The decrease of particle-induced osteolysis after a single dose of bisphosphonate. *Biomaterials*. 2005 May;26(14):1803-8.
41. Wedemeyer C, von Knoch F, Pingsmann A, Hilken G, Sprecher C, Saxler G, Henschke F, Loer F, von Knoch M. Stimulation of bone formation by zoledronic acid in particle-induced osteolysis. *Biomaterials*. 2005 Jun;26(17):3719-25.

Studi clinici sull'uomo di efficacia dei bisfosfonati nella perdita ossea periprotesica

Luca Pietrogrande

Professore Associato
Malattie Apparato
Locomotore,
Dipartimento di
Medicina Chirurgia
e Odontoiatria
Ospedale San Paolo,
Università
degli Studi di Milano

Introduzione

La mobilizzazione asettica degli impianti protesici d'anca rimane la principale causa d'insuccesso a lungo termine¹ e, sebbene i tentativi di controllare il fenomeno grazie al disegno protesico e al meccanismo di ancoraggio abbiano consentito grandi passi avanti,²⁻⁴ rimane il problema dell'attivazione del riassorbimento osseo conseguente allo *stress shielding*^{5,6} e alla presenza di detriti.⁷

I presupposti forniti dagli studi sperimentali *in vitro*⁸⁻¹⁰ e *in vivo* su animali¹¹ sulla capacità dei bisfosfonati di controllare i meccanismi che portano al riassorbimento osseo, anche nell'osso periprotesico,¹²⁻¹⁴ hanno consentito di realizzare studi clinici sull'uomo.

Ovviamente il passaggio dallo studio sperimentale a quello clinico comporta delle difficoltà metodologiche ed etiche che interferiscono sulla determinazione dell'endpoint primario di uno studio teso a verificare l'effetto dei bisfosfonati sugli impianti protesici. La scelta ottimale, da un punto di vista concettuale, sarebbe di verificare l'incidenza di mobilizzazioni asettiche in due gruppi, uno trattato e uno placebo, di impianti protesici omogenei per sede, tipo d'impianto, tecnica d'impianto, protocollo riabilitativo e caratteristiche dei pazienti. Uno studio con queste caratteristiche appare, però, difficilmente realizzabile, soprattutto per il basso numero di eventi previsti nel tempo, con la conseguenza di aumentare la numerosità e il periodo di osservazione.

In letteratura sono stati descritti altri parametri che forniscono un surrogato alla sopravvivenza degli impianti protesici risolvendo, almeno in parte, il problema dell'endpoint.

La densità ossea periprotesica misurata con densitometria DEXA, correlabile con la resistenza dell'osso femorale¹⁵ e con la migrazione degli impianti, è un ben documentato indice di sopravvivenza degli impianti protesici cementati^{16,17} e non¹⁸⁻²¹. L'entità del riassorbimento periprotesico, valutato come differenza tra la BMD a breve distanza dall'intervento e quella riscontrata nel follow-up, nei primi sei mesi dopo l'intervento appare, infatti, predire l'entità della migrazione delle componenti protesiche sia nell'anca,¹⁶ sia nel ginocchio.²²

Il dosaggio dei marcatori del riassorbimento osseo appare modificarsi in rapporto ai fenomeni di riassorbimento periprotesico misurati con la DEXA.^{16, 23-27}

Il risultato funzionale e il dolore risultano indici poco attendibili per predire la sopravvivenza degli impianti.

Altre problematiche da affrontare negli studi clinici riguardano la scelta dei pazienti e la tipologia degli impianti, che ovviamente tendono a limitare il numero dei pazienti arruolabili.

Infine, rimane da testare la scelta del bisfosfonato considerando vari parametri: efficacia nell'inibire il riassorbimento osseo, tollerabilità, presenza di precedenti dimostrazioni di efficacia nell'inibire il riassorbimento periprotetico, disponibilità del farmaco.²⁸⁻³⁰

Rassegna bibliografica

I primi riscontri di studi clinici nell'uomo nella letteratura internazionale sono del 1999,³¹ quando sono riportati i risultati a un anno di un trial su 16 soggetti sottoposti a intervento di artroprotesi totale di anca Charnely cementata in coxartrosi, partecipanti a uno studio più ampio: 8 trattati in cieco con alendronato 10 mg/die e calcio 500 mg/die e 8 con solo il calcio. La BMD periprotetica dopo 12 mesi è risultata ridotta nei soggetti del gruppo placebo e aumentata in quelli trattati, con una differenza del 6,8% (3,1-10,4). Nello stesso anno, nel congresso dell'*American College of Rheumatology*, lo stesso gruppo³² riporta i risultati a due anni dello stesso studio. I soggetti nello studio originario erano stati divisi in due gruppi a seconda che fossero arruolati a breve distanza dall'intervento (gruppo "acuto") o ad almeno 5 anni di distanza (gruppo "cronico"). I risultati riportati riguardano 26 soggetti, 13 per ognuno dei due gruppi, sottoposti, in cieco, al trattamento seguito nel primo anno e valutati con la DEXA a 18 e 24 mesi. La differenza nella variazione della BMD tra soggetti trattati (+0,8%±1,06) e placebo (-4,8%±0,47) è risultata significativa solo nel gruppo "acuto"; 5,58% (p<0,001) a 24 mesi.

Nel 2001 Venesmaa³³ riporta di 13 pazienti, sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca non cementata in coxartrosi, randomizzati e sottoposti in cieco a trattamento con alendronato 10 mg/die (n=8) e placebo (n=5). I valori di BMD a 3 mesi mostrano una differenza tra placebo e trattati del 7,3% (0,03-14,6) a favore dei soggetti trattati che si conferma a 6 mesi, 11,7% (0,12-23,2) e, a 12 mesi, 15,3% (0,16-30,5).

Sempre nel 2001 Wilkinson³⁴ riferisce di 47 pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi totale d'anca ibrida, stelo cementato, di cui 23 trattati con pamidronato (singola dose di 90 mg ev) 5 giorni dopo l'intervento e 24 in placebo. La BMD rilevata a 1, 6, 12 e 26 settimane dall'intervento, sia a livello femorale che periacetabolare è risultata ridotta in entrambi i gruppi, ma significativamente più bassa in quello placebo. In particolare, alla 12ª settimana nel femore, considerato globalmente, è stata riscontrata una riduzione del 4,0% nel gruppo placebo e dello 0,02% nel gruppo trattato (p=0,001) e nella regione periacetabolare, sempre considerata globalmente, è stata rilevata una riduzione del 4,4% nel gruppo placebo e dello 0,05% nel gruppo trattato (p=0,01). Nello stesso studio sono stati valutati alcuni indicatori del turnover osseo, rilevando nel gruppo trattato una riduzione di tutti i marker: più precoce in quelli di riassorbimento (Ntx, DPD); più tardiva, ma sempre evidente, anche in quelli di osteosintesi (PINP, BAP, osteocalcina) la differenza col placebo è risultata sempre e comunque significativa (p=0,05).^{27, 34} Gli stessi autori riportano nel 2005³⁵ i risultati a due anni, con il controllo a 52 e 104 settimane dall'intervento della BMD periprotetica, dei marker del turnover osseo e della migrazione della componente acetabolare. La BMD

non ha mostrato modificazioni significative rispetto al controllo a 12 mesi, ma la differenza tra gruppo trattato e controllo si è mantenuta significativa nella regione del calcar a livello femorale ($p=0,01$). I marker mostrano, dopo i 6 mesi, un progressivo ritorno ai valori preoperatori, ma la variazione tra trattati - dove tutti i marker appaiono ridotti - e placebo rimane globalmente significativa per N-telopeptide, C-telopeptide e osteocalcina ($p<0,001$); non significativa per PINP e fosfatasi alcalina ossea. La migrazione della coppa acetabolare a 2 anni appare non significativa nel gruppo placebo, mentre nel gruppo trattato si assiste a una migrazione craniale significativa ($p=0,01$), sebbene risulti non significativa la differenza tra i due gruppi ($p>0,05$). Lo studio delle relazioni tra le variabili ha permesso di individuare una predittività della modificazione dei marker del turnover rilevata in fase acuta dopo l'intervento rispetto all'entità del riassorbimento osseo periprotetico a 2 anni.

Nel 2002 Hennings³⁶ riporta di uno studio su 66 soggetti, sani ma con bassa massa ossea lombare, operati di artroprotesi d'anca non cementata, randomizzati in 3 gruppi: 21 trattati con alendronato al dosaggio di 10 mg/die per 10 settimane, 21 al dosaggio di 20 mg/die per 5 settimane e 24 con placebo. Anche in questo studio la BMD periprotetica a 2, 4, 6 e 12 mesi si rivelava ridotta nel gruppo placebo (fino al 29% nel calcar a 6 mesi), mentre nei gruppi trattati il riassorbimento risultava significativamente ridotto o addirittura annullato nei primi due mesi nel gruppo a 20 mg. Nel gruppo trattato con alendronato 10 mg/die la differenza a 6 mesi rispetto al placebo era del 3,5% e del 2,9% nel gruppo con 20 mg/die.

Sempre nel 2002 Massari³⁷ riferisce di 21 soggetti sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca non cementata in coxartrosi trattati con clodronato dalla 7^a giornata postoperatoria con 100 mg/die im per 7 giorni, poi 100 mg/sett per 6 mesi e 100 mg/14 giorni fino a un anno dall'intervento e di un gruppo di controllo di 24 pazienti appartenenti a un precedente studio prospettico per la valutazione densitometrica periprotetica. La BMD periprotetica femorale, valutata subito dopo l'intervento e a 3, 6 e 12 mesi, mostrava un diverso andamento tra gruppo trattato e controllo: a 3 mesi solo per il calcar (-10,7% trattati; -17,42% placebo), a 6 mesi per tutte le zone femorali (-1,74% trattati; -8,94% placebo) e a 12 mesi per tutte le zone (-5,21% trattati; -9,75% placebo), ma soprattutto per il calcar (-9,82% trattati; -25,0% placebo; $p<0,001$).

Nel 2003 viene pubblicato uno studio giapponese³⁸ dove 52 soggetti sottoposti a intervento di artroprotesi totale di anca non cementata sono randomizzati in un gruppo senza farmaci osteoattivi ($n=29$) e in uno trattato con etidronato a cicli di 400 mg/die per 2 settimane alternato a 14 settimane di calcio 400 mg/die e valutati con densitometria periprotetica femorale a 3 settimane, 6 e 12 mesi. La riduzione della densità periprotetica è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato a 6 mesi nelle regioni trocanterica ($p<0,05$) e del calcar ($p<0,05$), a 12 mesi nelle zone trocanterica, metafisarie mediale e laterale ($p<0,05$) e, soprattutto, nel calcar ($p<0,001$). La differenza più marcata a 12 mesi è stata la conseguenza di una progressiva perdita del gruppo senza trattamento, rispetto a un arresto della perdita nel gruppo trattato a 6 mesi. Gli stessi autori nel 2005³⁹ hanno ripetuto lo stesso studio, ma somministrando a 12 pazienti una bassa dose di clodronato (200 mg/die) e a 15 una dose più alta (400 mg/die) per 2 settimane ogni 12 per individuare il dosaggio corretto. Anche in questo studio,

a 12 mesi, la differenza nella riduzione della BMD è significativa rispetto ai controlli (n=17), nelle zone del calcagno e del gran trocantere, con entrambi i dosaggi, ma solo per il dosaggio maggiore la differenza appare significativa anche in altre zone femorali.

Ancora nel 2003 un gruppo francese⁴⁰ riporta uno studio condotto su 38 pazienti sottoposti ad artroprotesi dell'anca cementata in coxartrosi, randomizzati in due gruppi: 20 soggetti trattati con alendronato 10 mg/die e calcio 600 mg/die e 18 con placebo e calcio, ai quali era stata eseguita una densitometria 4 giorni, 3, 6, 12 e 24 mesi dopo l'intervento. Gli autori riferiscono di una riduzione marcata della BMD periprotesica a 3 mesi in entrambi i gruppi, con un ulteriore calo fino ai 6 mesi per il gruppo placebo, cui segue un recupero della densità arrivando a una perdita del 12,7% a 2 anni (p<0,002), mentre nel gruppo trattato a partire dai tre mesi la BMD tende ad aumentare arrivando a una perdita del 6,85% a 2 anni (p<0,003).

Oltre agli studi riportati sulle protesi d'anca sono apparsi in questi anni anche studi in cui sono stati valutati soggetti sottoposti a protesi totale di ginocchio cementata e trattati con bisfosfonati.

Nel 2000 è stato pubblicato uno studio⁴¹ che riportava di 50 pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio, randomizzati in due gruppi, di cui uno trattato in doppio cieco con clodronato 400 mg/die da tre settimane prima a 6 mesi dopo l'intervento. L'evoluzione degli impianti era valutata tramite analisi radiostereometrica eseguita su radiogrammi eseguiti 1 giorno, 6 settimane, 6 mesi e 1 anno dopo l'intervento. La migrazione delle componenti protesiche, massima nelle prime 6 settimane, era significativamente inferiore nel gruppo trattato con clodronato.

Soininvaara nel 2002⁴² riportava uno studio randomizzato con 19 pazienti, 8 trattati con alendronato 10 mg/die e calcio 500 mg/die e 11 con calcio 500 mg/die. Nel gruppo trattato la BMD del femore distale non mostrava, a 1 anno, variazioni significative rispetto al basale (p>0,04), mentre nel placebo vi era una significativa riduzione (p<0,015).

Wang nel 2003⁴³ riferiva di 96 donne sottoposte ad artroprotesi di ginocchio; alla metà di questi soggetti era stato somministrato alendronato alla dose di 10 mg/die per 6 mesi. La densitometria periprotesica a 6 e 12 mesi mostrava una riduzione dell'osso periprotesico significativa nel gruppo di controllo, mentre nel gruppo trattato la densità appariva significativamente aumentata a livello del femore distale a 6 e 12 mesi. Il confronto tra controllo e trattati mostrava globalmente una significativa differenza sia a livello femorale (p=0,011) che tibiale (p=0,033).

Nel 2005 sul *Journal of Bone and Joint Surgery* è apparsa la prima meta-analisi di studi su l'effetto dei bisfosfonati sulla densità minerale ossea periprotesica⁴⁴, sia per impianti di anca (4 studi), sia di ginocchio (2 studi), senza limitazione riguardo sia a tecnica di fissaggio (in 3 studi protesi cementate - 2 di ginocchio - in 2 studi protesi non cementate e in uno ibride), sia a molecola di bisfosfonato somministrata (in 5 studi alendronato e in uno pamidronato). Tra i vari studi individuati nei *database* sono stati scelti solo quelli che soddisfacevano a rigidi criteri di randomizzazione e di rilevazione dei risultati, per cui alla fine sono stati confrontati i dati di 6 studi,^{31, 33, 34, 36, 42, 43} per un totale di 264 soggetti, di cui 139 trattati. Sono stati considerati i dati di differenza della densità ossea periprotesi-

ca femorale a 3, 6 e 12 mesi dall'impianto e ne è stata effettuata una media ponderata. L'analisi ha portato a confermare un decremento netto della densità periprotetica a 3 mesi, minore nei trattati ($p < 0,01$), che si manteneva ai 6 mesi ($p < 0,001$). A 12 mesi, in due studi vi era un aumento della densità periprotetica nei soggetti trattati, differenza media ponderata 4,2% ($p = 0,02$).

La scelta del farmaco non sembra influire sui risultati, mentre la differenza della densità fra trattati e placebo è risultata maggiore nelle artroprotesi cementate, con una differenza dello 0,1% a 3 mesi, del 5% a 6 mesi e del 5,4% a 12 mesi, significativa solo a 1 anno ($p < 0,001$). A 6 mesi, ma non a 1 anno, l'effetto dei bisfosfonati è stato maggiore nelle protesi di ginocchio, differenza dell'11,5% ($p < 0,001$) (Figura 1).

Discussione

Tutti gli Autori che hanno riferito sull'impiego dei bisfosfonati dopo interventi di artroprotesi sono concordi nel rilevare una loro efficacia nel ridurre il riassorbimento periprotetico nel primo anno di vita degli impianti protesici di anca e di ginocchio, cementati e non. Questa riduzione viene dimostrata sia tramite le misurazioni DEXA^{31-38, 40} che con il dosaggio dei marker del turnover osseo^{27, 34} o con la radiostereometria.^{35, 41} La riduzione periprotetica avviene soprattutto nei primi 6 mesi dall'impianto e l'efficacia dei bisfosfonati è massima in tale periodo, tanto che anche la somministrazione limitata al momento dell'intervento^{34, 35} e per periodi inferiori ai 6 mesi^{36, 37, 41} ottiene risultati positivi che, in analogia a quanto avviene nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale,⁴⁵ si mantengono poi a lungo mantenendo significativa la differenza anche a un anno. Oltre alla riduzione della perdita ossea periprotetica, in alcuni studi con alendronato si è visto un recupero della densità minerale, anche oltre i valori basali.^{31, 45} Negli studi di Wilkinson la riduzione dei marker del riassorbimento è risultata significativa,

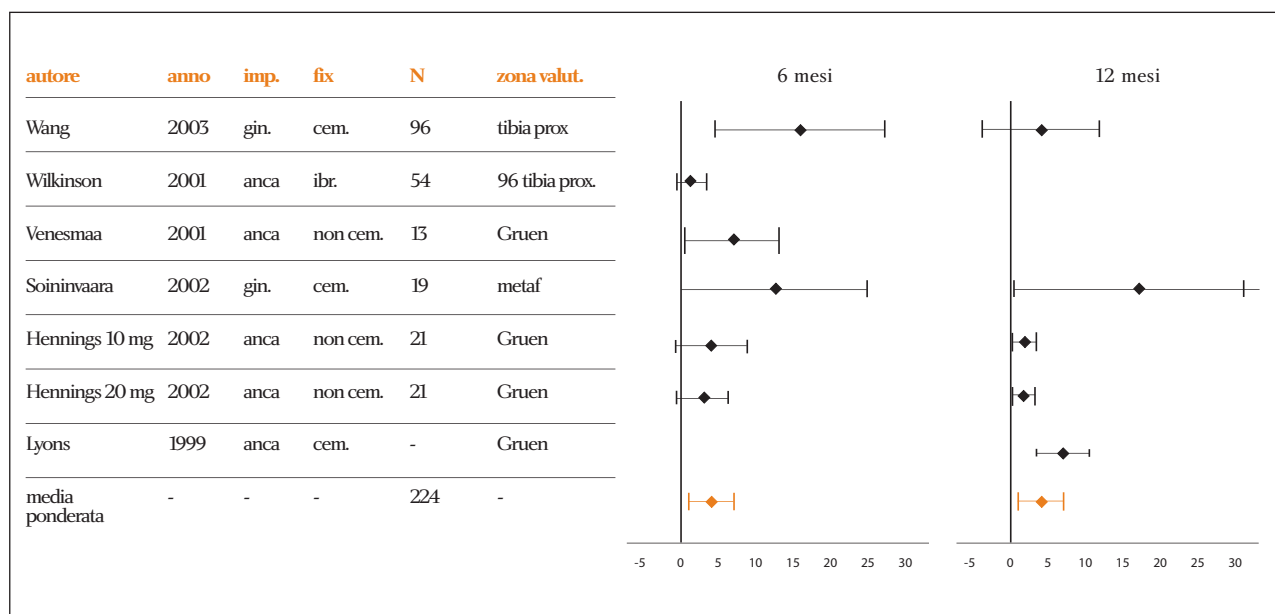


Figura 1. Meta-analisi di Bhandari: differenza media ponderata della BMD a 6 e 12 mesi dall'intervento.

mentre quella degli indicatori dell'attività osteoblastica, sebbene presente, non lo era.^{27, 34, 35} Queste ultime considerazioni risultano importanti perché suggeriscono, oltre a una globale efficacia dei bisfosfonati nel ridurre la perdita di osso periprotetico confermata dalla meta-analisi di Bhandari,⁴⁴ un'adeguata attività osteoblastica necessaria per l'osteointegrazione degli impianti che potrà, però, essere confermata solo da dati sull'evoluzione successiva ai 2 anni. Questi rilievi fanno ritenere che i bisfosfonati, potenti inibitori del riassorbimento osseo, non compromettono la sintesi di nuovo osso e sono corroborati da alcuni studi sperimentali.^{46, 47}

Per quanto riguarda le protesi d'anca, i bisfosfonati appaiono efficaci sia in caso di impianti cementati che non cementati e secondo la meta-analisi sono più efficaci nei primi. Tale dato non stupisce, in quanto il cemento induce maggiori alterazioni dell'osso periprotetico che incontra un più attivo riassorbimento in fase acuta.¹⁷ Analizzando le varie sedi di riassorbimento, inoltre, si conferma come sede di maggior perdita ossea, soprattutto nella fase acuta, quella del calcar, dove coesistono lo *stress-shielding* e l'effetto dei detriti ed è proprio qui che più marcato appare l'effetto dei bisfosfonati.^{34, 37, 38}

Per quanto riguarda la scelta della molecola di bisfosfonato non vi sono indicazioni su differenze d'efficacia, ma sembra potersi affermare che il trattamento protratto oltre i 6 mesi dall'intervento dia risultati più duraturi, mentre trattamenti più brevi o una singola dose postoperatoria abbiano efficacia solo sul riassorbimento di fase acuta.^{32, 35} L'uso di aminobisfosfonati sembra, peraltro, da preferirsi per analogia a quanto evidenziato nel trattamento dell'osteoporosi.^{29, 30, 45} Un approccio stimolante appare quello della somministrazione dei bisfosfonati localmente nella zona d'impianto¹¹ o tramite miscelazione con cemento¹⁰ o adesi sul rivestimento di idrossiapatite.⁴⁸

Viste le notevoli difficoltà, anche economiche, nel portare avanti nel tempo le osservazioni dei pazienti con impianti protesici trattati con bisfosfonati, non bisogna trascurare la possibilità di sfruttare anche i modelli teorici con elementi finiti⁴⁹ per progredire nella conoscenza della relazione osso-protesi-bisfosfonati, che appare molto promettente per prolungare la sopravvivenza degli impianti.

Bibliografia

1. Malchau H et al. Prognosis of total hip replacement in Sweden. Follow-up of 92,675 operations performed 1978-1990. *Acta Orthop Scand* 1993;64:497-506
2. Zhu YH et al. Review Article: Polyethylene wear and osteolysis in total hip arthroplasty. *J Orthop Surg* 2001;9:91-99
3. Mulroy Jr RD, Harris WH. The effect of improved cementing techniques on component loosening in total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1990;72B:757-760
4. Rahmy AI et al. Periprosthetic bone remodelling of two types of uncemented femoral implant with proximal hydroxyapatite coating: a 3-year follow-up study addressing the influence of prosthesis design and preoperative bone density on periprosthetic bone loss. *Osteoporos Int* 2004;15:281-289
5. Bobyn JD et al. Producing and avoiding stress shielding. Laboratory and clinical observations of noncemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1992;274:79-96
6. Karachalios T et al. The long-term clinical relevance of calcar atrophy caused by stress shielding in total hip arthroplasty: a 10-year, prospective, randomized study. *J Arthroplasty* 2004;19:469-475
7. Willert HG, Bucchorn GH. The biology of the loosening of hip implants. In: Jacob RP, Fulford P, Horan F (Eds.) *European Instructional Course Lectures*. The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery, London, pp 58-82
8. Pandey R, Quinn J, Sabokbar A, Athanasou NA. Bisphosphonate inhibition of bone resorption by particulate biomaterial-associated macrophages. *Acta Orthop Scand* 1996;67:221-228

9. Horowitz SM et al. Pharmacological inhibition of particulate-induced bone resorption. *J Biomed Mater Res* 1996;31:91-96
10. Sabokbar A et al. Bisphosphonates in bone cement inhibit PMMA particle induced bone resorption. *Ann Rheum Dis* 1998;57:614-618
11. Astrand J et al. Topical, single dose bisphosphonates treatment reduce bone resorption in a rat model for prosthetic loosening. *J Orthop Res* 2004;22:244-249
12. Wang X et al. Short-term effects of bisphosphonates on the biomechanical properties of canine bone. *J Biomedical Materials Research* 1999;44(4):456-460
13. Shanbhag AS et al. The John Charnley Award. Inhibition of wear debris-mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. *Clin Orthop* 344:33-43
14. Bragdon CR et al. Effect of oral alendronate on net bone ingrowth into canine cementless total hips. *J Arthroplasty* 2005;20:258-263
15. Krischak GD et al. Influence of preoperative mechanical bone quality and bone mineral density on aseptic loosening of total hip arthroplasty after seven years. *Clin Biomech* 2003;18:916-923
16. Wilkinson JM et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in aseptic loosening after total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 2003;21:691-696
17. Venesmaa PK et al. Periprosthetic bone loss after cemented total hip arthroplasty: a prospective 5-year dual energy radiographic absorptiometry study of 15 patients. *Acta Orthop Scand*. 2003;74:31-36
18. Okano T et al. Measurement of periprosthetic bone mineral density by dual-energy x-ray absorptiometry is useful for estimating fixation between the bone and the prosthesis in an early stage. *J Arthroplasty* 2002;17:49-55
19. Trevisan C et al. Changes in bone mineral density following total knee arthroplasty: a one-year follow-up study by dual energy X-ray absorptiometry. *J Orthopaed Traumatol* 2002;3:1-6
20. Aldinger PR et al. Pattern of periprosthetic bone remodelling around stable uncemented tapered hip stems: a prospective 84-month follow-up study and a median 156-month cross-sectional study with DXA. *Calcif Tissue Int* 2003;73:115-121
21. Brodner W et al. Changes in bone mineral density in the proximal femur after cementless total hip arthroplasty. A five-year longitudinal study. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:20-26
22. Hilding M et al. The stability of three different cementless tibial components. A randomized radio-stereo-metric study in 45 knee arthroplasty patients. *Acta Orthop Scand* 1995;66:21-27
23. Antoniou J et al. Collagen crosslinked N-telopeptides as markers for evaluating particulate osteolysis: a preliminary study. *J Orthop Res* 2000;18(1):64-67
24. Whitson H et al. Uncoupling of bone turnover following hip replacement. *Calcif Tissue Int* 2002;71:14-19
25. Schneider U et al. Effects upon bone metabolism following total hip and total knee arthroplasty. *Pathobiology* 2002;70:26-33
26. Yamaguchi K et al. Predictive value of a preoperative biochemical bone marker in relation to bone remodelling after cementless total hip arthroplasty. *J Clin Densitom* 2003;6:259-265
27. Wilkinson JM et al. Effect of pamidronate on excretion of pyridinium crosslinks of collagen after total hip arthroplasty. *Calcif Tissue Int* 2003;73:326-331
28. Russell RC, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999;25:97-106
29. Ross JR et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003;327:469. Erratum in: *BMJ* 2004;328:384
30. Heaney RP et al. Bisphosphonate effects and the bone remodeling transient. *J Bone Miner Res* 1997;12:1143-51
31. Lyons A. Effects of alendronate in total hip arthroplasty. Proceedings of the South African Orthopaedic Association. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81 Suppl 3:313
32. Leung B, Lyons A et al. Alendronate prevents periprosthetic bone loss - 2 year results. Abstract presented Annual ACR Meeting, 1999
33. Venesmaa PK et al. Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *J Bone Miner Res* 2001;16:2126-2131
34. Wilkinson JM et al. Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2001;16:556-564
35. Wilkinson JM et al. Effect of pamidronate on bone turnover and implant migration after total hip arthroplasty: a randomized trial. *J Orthop Res* 2005;23:1-8
36. Hennigs T, Arabmotlagh M, Schwarz A, Zichner L. Dose-dependent prevention of early periprosthetic bone loss by alendronate. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2002;140:42-47
37. Massari et al. Il disodio clodronate riduce il riassorbimento periprotetico in impianti non cementati nelle fasi precoci: studio prospettico con controllo. *G It Ortop Traum* 2002;28:79-87
38. Yamaguchi K et al. Cyclic therapy with etidronate has a therapeutic effect against local osteoporosis after cementless total hip arthroplasty. *Bone* 2003;33:144-149
39. Yamaguchi K et al. Efficacy of different dosing schedules of etidronate for stress shielding after cementless total hip arthroplasty. *J Orthop Sci* 2005;10:32-36
40. Nehme A et al. Action de l'alendronate sur l'état osseux péri-prothétique après prothèse totale de hanche cimentée. *Rev Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Appareil Moteur* 2003;89:593-598
41. Hilding M et al. Clodronate prevents prosthetic migration: a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthop Scand* 2000;71:553-557
42. Soininvaara TA et al. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after total knee arthroplasty: a one year, randomized, controlled, trial of 19 patients. *Calcif Tissue Int* 2002;71:472-477
43. Wang CJ et al. The effect of alendronate on bone mineral density in the distal part of the femur and proximal part of the tibia after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2003;58:2121-2126
44. Bhandari M et al. Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:293-301
45. Bone HG et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-1199
46. Mochida Y et al. Alendronate does not inhibit bone apposition to hydroxyapatite-coated total joint implants: a preliminary study. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:226-235
47. Im GI et al. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials* 2004;25:4105-4115
48. Duan K et al. Electrolytic deposition of calcium etidronate drug coating on titanium substrate. *J Biomed Materials Res. Part B, Applied Biomaterials* 2005;72:43-51
49. Ramaniraka PB et al. Peri-implant bone remodeling after total hip replacement combined with systemic alendronate treatment: a finite element analysis. *Comp Met Biomec Biomed Eng* 2004;7:73-78