

UPDATE ON

BISFOSFONATI

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

IN QUESTO NUMERO

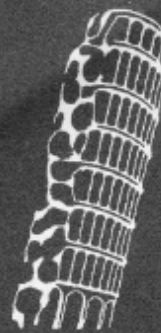
I bisfosfonati e l'osteolisi paraprotetica

Un modello sperimentale per la determinazione degli effetti gastrici dei bisfosfonati

Neurite ottica retrobulbare conseguente alla somministrazione di pamidronato in un paziente con storia pregressa di porfiria cutanea

Trattamento della distrofia riflessa simpatica grave: determinazione dell'efficacia e della sicurezza del pamidronato, un bisfosfonato di seconda generazione

VOL. 4 N° 3
DICEMBRE 1997



EDITORIALE

I BISFOSFONATI E L'OSTEOLISI PARAPROTESICA

Braga V., Berizzi A.,
Gatti D., Viapiana O.,
Adami S.
Riabilitazione
osteoaorticolare,
Centro Ospedaliero
Clinicizzato di Valeggio,
Università di Verona,
37067 Valeggio, Verona

Introduzione

Fra gli interventi chirurgici quello della protesi dell'anca vanta la maggior casistica di successi e, al tempo stesso, è uno dei più costosi (Liang et al 1986; Jansson et al 1991; Rissaren et al 1995).

Una protesi può avere un successo di innesto e di funzionalità a 10 anni nel 90-95% dei pazienti (Malchau et al 1996) e, nell'85% dei casi, per 20 anni (Schulte et al 1993); inoltre, l'85% dei pazienti sottoposti a questo intervento presenta una diagnosi di artrosi e di artrite reumatoide sia sieronegativa sia sieropositiva (Malchau et al 1996, Scotti et al 1984).

Sebbene l'artroprotesi d'anca stia divenendo una delle procedure chirurgiche più comuni, il suo fallimento è relativamente frequente. In questi ultimi anni sono aumentate le nostre conoscenze sulle cause dei fallimenti delle artroprotesi con particolare riferimento al fenomeno del *loosening* facendo intravedere una possibile prevenzione farmacologica.

L'intervento, oltre che dalla frattura del collo femorale, è di solito motivato dal dolore e dalla limitazione funzionale che non sono sempre strettamente correlati alle alterazioni radiologiche.

Nella protesi d'anca esistono fattori che rivestono un peso prognostico negativo, in assenza di patologie importanti, dove il rischio di intervento chirurgico supera i benefici che ne possono derivare.

L'obesità viene considerata una controindicazione relativa. È stato visto, infatti, che questi pazienti, dopo essere stati sottoposti a intervento, presentavano una bassa incidenza di complicanze a fronte di significativi miglioramenti a livello funzionale e, perlomeno nel breve termine, non presentavano un aumentato rischio di instabilità dell'impianto (Lehman et al 1994).

Esistono inoltre delle controindicazioni a livello locale quali insufficienza vascolare, ulcere e patologie neurologiche a livello femorale.

Insuccesso della protesi

Il fallimento della protesi d'anca che richiede una revisione chirurgica avviene con un'incidenza dell'1%/anno nei primi 15 anni. Dopo 8 anni la perdita di stabilità della componente acetabolare è più comune di quella a carico della componente femorale. Il *loosening*, asettico tardivo, di queste componenti è la ragione più comune di fallimento della protesi causando approssimativamente il 75% dei fallimenti.

Le altre ragioni sono l'infezione, errori tecnici avvenuti durante l'intervento e la dislocazione accidentale (Malchau et al 1996). Se la perdita di stabilità della protesi avviene entro i primi due anni dopo l'intervento si dovrebbe sospettare un fatto infettivo.

L'età, il sesso e l'eziologia dell'artrosi sono fattori determinanti nel *loosening* asettico della protesi d'anca. I fallimenti a breve termine sono più frequenti negli uomini rispetto alle donne, specie nei pazienti più giovani. I femori fratturati e la necrosi della testa del femore rappresentano i casi con prognosi meno favorevole dopo l'intervento di artroprotesi (Malchau et al 1996; Cabanela et al 1990). Il fallimento dell'impianto dopo 5-10 anni in soggetti giovani è frequentemente legato alla dislocazione della protesi ed è spesso legato all'eccessivo stress meccanico. In realtà questi pazienti spesso riprendono la loro normale attività fisica inclusa, talora, quella sportiva. Nonostante questo, l'impianto ha una sopravvivenza media di 18 anni nell'80-85% dei maschi con meno di 50 anni (Sullivan et al 1994).

Un altro gruppo a elevato rischio per la mobilità dell'anca, potendo manifestare il 25% di fallimenti nei 15 anni dopo la protesi, è rappresentato dalle donne con età inferiore ai 55 anni affette da artrite reumatoide. I fenomeni biologici nell'interfaccia osso-protesi (Havdrup et al 1976) e il sanguinamento durante l'intervento sono i più probabili fattori favorevoli al *loosening* nell'artrite reumatoide.

Le infezioni in profondità si hanno nello 0,5-2% degli interventi di artroprotesi e questo rappresenta la ragione di una revisione chirurgica in almeno il 7,5% dei fallimenti. L'infezione è più comune nelle affezioni infiammatorie dell'osso, nell'artrite psoriasica, nei pazienti cortisonizzati con insufficienza renale cronica e nei pazienti diabetici di età avanzata (Hanssen et al 1996).

Una possibile relazione tra successo dell'impianto e trofismo osseo è sempre stata sospettata ma mai documentata. Questo tipo di informazione sarà sicuramente disponibile in futuro per il crescente diffondersi delle strumentazioni densitometriche.

Un potenziale fattore interferente l'integrazione tessuto osseo/protesi potrebbe anche essere legato al turnover osseo e un'azione negativa potrebbe anche derivare sia da un eccesso sia da un'abnorme soppressione farmacologica.

Una delle questioni più dibattute nella protesi all'anca è se gli impianti debbano essere cementati o no. Le protesi non cementate sono state introdotte in risposta al *loosening* osservato nei sistemi cementati. Tuttavia, la sopravvivenza è risultata statisticamente più elevata nelle protesi cementate (Fackler et al 1980).

Miglioramenti e innovazioni nelle tecniche di intervento e nei materiali dell'impianto hanno contribuito a diminuire il numero dei fallimenti delle protesi (Malchau et al 1996). Attualmente ci sono più di 60 differenti tipi di protesi d'anca disponibili con notevoli variazioni dei costi; più di metà di queste sono state impiantate negli ultimi 5 anni e per la maggioranza non sono ancora disponibili studi prospettici (Murray et al 1996).

L'estrema importanza delle tecniche chirurgiche nel determinare il successo degli impianti fa ritenere che sia maggiore l'importanza del chirurgo rispetto al tipo di protesi.

Valutazione dell'osso periprotetico

L'allentamento (*loosening*) rappresenta la causa più importante del fallimento di un impianto di protesi articolare. Le tecnologie impiegate per monitorare la presenza di movimenti dell'impianto o di *loosening* sono state numerose e potranno

fornire importanti informazioni di efficacia per eventuali terapie in grado di prevenire il *loosening*.

La radiologia tradizionale non è in grado di fornire informazioni precoci relative alla lisi periprotetica così come risulta scarsamente evidenziabile un' iniziale mobilità della protesi. Una radiografia può infatti rilevare movimenti di circa 0,5 mm (Malchau et al 1995), laddove un movimento dell' impianto di 0,15-0,20 mm viene ritenuto il massimo compatibile con una buona fusione osso-impianto e con una fissazione di lunga durata (Nilsson e Kärrholm 1996).

L' analisi stereofotogrammetrica (RSA) consente una valutazione tridimensionale molto accurata dei movimenti dell' impianto (Selvik et al 1989) e fornisce qualche informazione relativa a iniziali scollamenti. La tecnica RSA non può tuttavia essere impiegata nella routine per costi ed esposizione radiante molto elevata.

Il rilascio nel torrente circolatorio di microquantità di componenti del materiale protesico (ad esempio, cromo, cobalto o titanio) è stato associato da molti autori a una peggior prognosi dell' impianto oltre che un motivo di allarme oncologico (Kreibich et al 1996; Sunderman et al 1989; Michel et al 1991; Jacobs et al 1991). Questa metodica che fornisce informazioni indirette è molto sofisticata ma non è stata ancora debitamente validata.

I bisfosfonati marcati (di solito con Tc-99m) sono utilizzati per eseguire le scintigrafie ossee. Essi si localizzano sulle superfici scheletriche con abbondante flusso ematico e turnover osseo aumentato (Collier et al 1993).

L' allentamento della protesi di anca non cementata causa un' irritazione endostale responsabile dell' aumento del flusso ematico e di neoformazione ossea. Così, un abnorme aumento della captazione del tracciante è ritenuto un segno precoce di questa complicanza (Brecht-Krauss et al 1990; Eckart et al 1990; Oswald et al 1990). Una valutazione scintigrafica seriale dei pazienti sottoposti ad artroplastica non cementata ha recentemente dimostrato uno spiccato aumento dell' uptake a carico di tutte le aree periprotetiche. Quest' aumentata captazione inizia a regredire già dopo il 4° mese, ma persiste dopo 4 anni nella parte prossimale (Maniar et al 1997). In realtà un persistente aumento di captazione a carico dell' osso che circonda la punta dello stilo viene ritenuto un segno di allentamento della protesi con indicazione a una revisione chirurgica (Li et al 1994; Nakamura 1996).

La densitometria a raggi X a doppia energia (DXA) si sta affermando come la tecnica più sensibile per valutare le modificazioni della massa e della densità ossea periprotetica (Ench et al 1992; Girard et al 1994; Kilgus et al 1993; Kiratli et al 1992; McCarthy et al 1991; Trevisan et al 1993; Hughes et al 1995; Cohen et al 1995; Kröger et al 1997). Tutti gli studi sono concordi nel rilevare una cospicua perdita di densità minerale periprotetica anche sino al 40%. Questa perdita tende tuttavia a interessare maggiormente le parti più prossimali (peritrocanceriche) e in misura inferiore quelle più distali. Questo tipo di variazioni è stato recentemente documentato in uno studio longitudinale esteso sino a 2 anni post-intervento (Marchetti et al 1996).

Le perdite più importanti di BMD (Bone Mineral Density, g/cm²) riguardano le porzioni prossimali (peritrocancerica e corteccia laterale prossimale) raggiungendo in media il 20-30% entro 2 anni. Le perdite più cospicue hanno interessato le protesi non cementate e quelle di maggiori dimensioni e si sono verificate nel primo anno post-intervento. A livello della punta delle protesi la massa ossea è rimasta invariata.

Fisiopatologia della perdita periprotetica

Sino ad ora sono stati condotti numerosi studi istologici di espunti di protesi d'anca che hanno consentito di comprendere meglio i meccanismi responsabili della mobilizzazione (Charosky et al 1973; Kim et al 1993; Dowd et al 1995; Lennox et al 1987; Jasty et al 1986; Jasty et al 1990). In base ai dati istomorfometrici, la perdita di continuità tra impianto e osso si può ricondurre a eventi fisici, meccanici e biologici che si avviano probabilmente in maniera sequenziale per poi intersecarsi tra loro. Questi fenomeni provocano una serie di reazioni cellulari a catena con il coinvolgimento di macrofagi, linfociti, osteoblasti e osteoclasti tramite la produzione di citochine e di altre sostanze.

Fenomeni fisici

I fenomeni fisici sono strettamente legati al tipo di impianto (Bobyn et al 1994; Amstutz et al 1988). Le particelle da usura derivanti dai materiali usati per la costruzione delle protesi (*wear debris*), rivestono un ruolo fondamentale, poiché determinano alterazioni della forma dei capi articolari e i processi reattivi nel tessuto periprotetico. L'usura delle componenti della protesi è caratterizzata dalla liberazione di particelle di grandezza e di forma variabili che si ritrovano intorno all'impianto. Se il loro numero supera le possibilità fisiologiche di eliminazione si accumulano, innescando una reazione infiammatoria cronica che si automantiene nel tempo. Con il processo di mineralizzazione può interferire anche il rilascio di ioni metallici come l'acciaio inossidabile, il titanio e vari tipi di leghe (Witt et al 1991; Rae et al 1986; Agins et al 1988).

Fenomeni meccanici

Dopo l'impianto protesico il carico meccanico sull'osso cambia. Nel moncone prossimale del femore esso diminuisce nettamente potendo portare ad atrofia, mentre verso la punta della protesi il carico aumenta potendo indurre ipertrofia. Il callo sulla protesi può provocare eventi fratturativi o microframmentazione del cemento. La presenza della protesi nell'osso è in grado anche di determinare uno stress non fisiologico e fenomeni corrosivi per adesione o per abrasione. Questo provoca una reazione cellulare con formazione di abbondante tessuto fibroso e ispessimento delle pseudomembrane all'interfaccia stelo protesico-osso (Kim et al 1986). Si innescano così micromovimenti che inducono altre reazioni cellulari che, gradualmente, compromettono la stabilità della protesi.

Un altro elemento fondamentale per la stabilità della protesi è rappresentato dall'efficienza del *bone ingrowth* (Pilliar et al 1986), ovvero dalla percentuale di contatto osso-impianto e dalla percentuale di porosità della superficie della protesi riempito dal tessuto osseo.

Fenomeni biologici

Si ritiene che nel danno tissutale periprotetico i macrofagi rivestano un ruolo predominante. Stimolati dalle particelle di usura delle protesi e dalla necrosi tissutale provocata dallo stress della protesi sull'osso, sono in grado di determinare un aumento secondario dei processi osteolitici. I macrofagi liberano infatti localmente una serie di citochine [*Tumoral necrosis factor* (TNF), *Interleukin 1* (IL-1) *Prostaglandin* (PGE₂)] in grado di richiamare i precursori degli osteoclasti,

promuovendone l'attivazione. Grazie inoltre alla produzione di collagenasi da parte degli stessi macrofagi e delle *lining cells* si verifica l'esposizione dei cristalli di idrossiapatite facilitando l'avvio dei processi di osteolisi osteoclastica.

L'azione dei macrofagi viene anche amplificata dall'infiltrazione linfocitaria scatenata dall'attivazione immunitaria da corpo estraneo. La produzione linfocitaria di IL-1 e di interferone gamma promuove il reclutamento e l'attivazione di altri macrofagi.

Gli ioni liberati nel tessuto periprotetico possono complicare il processo di riassorbimento dell'osso interagendo direttamente con la formazione della componente mineralizzata dell'osso o interferendo con il metabolismo degli osteoblasti (Kim et al 1992; Dayer et al 1979; Chiba et al 1994; Chiba et al 1992; Pizzoferrato et al 1991; Pizzoferrato et al 1994).

Razionale per l'impiego dei bisfosfonati nella prevenzione del loosening protesico

Lo studio istologico delle membrane di interfaccia protesica ha dimostrato la presenza di macrofagi attivati dalla presenza di frammenti di usura (*wear debris*) in grado di secernere citochine che promuovono il riassorbimento osseo (Friedman et al 1993; Tanzer et al 1992; Shanbhag et al 1995).

La stretta connessione tra presenza di *wear debris*, secrezione di citochine e riassorbimento periprotetico è stata documentata recentemente in uno studio sperimentale su cani (Rubash 1997). La protesi veniva impiantata regolarmente o in una cavità in cui venivano riversati dei frammenti di componenti delle protesi: polietilene a elevatissimo peso molecolare (UHMWPE), frammenti di lega di titanio (TiAlV) o di cromo-cobalto (Co Cr). Dopo 24 settimane dall'intervento, l'incidenza di fenomeni di *loosening* era considerevolmente più elevata negli animali con aggiunta di *wear debris*. Nei tessuti periprotetici di questi animali le concentrazioni di PGE₂ e IL-1 erano da 2 a 7 volte più elevate che nei controlli. La PGE₂ e la IL-1, potenti stimolatori dell'attività osteoclastica, possono essere prodotte da macrofagi e da cellule dell'infiammazione.

Questo lavoro sembra pertanto suggerire che gli *wear debris* siano responsabili di una reazione flogistica potenzialmente in grado di stimolare sia il reclutamento che l'attività osteoclastica, con conseguente riassorbimento dell'osso periprotetico. L'iniziale formazione di un gap tra tessuto osseo e protesi potrebbe favorire la formazione di una maggior quantità di *debris*, generando così un circolo vizioso che può condurre rapidamente all'allentamento definitivo dell'impianto.

Per confermare ulteriormente queste ipotesi, lo stesso autore (Rubash 1997) ha ripetuto l'esperimento studiando anche un gruppo di cani trattati dal 7° giorno postoperatorio con 5 mg/die di alendronato per via orale, dose che corrisponde a quella utilizzata nell'uomo per le terapie dell'osteoporosi (10 mg/die). Nei cani trattati con alendronato le concentrazioni di PGE₂ e IL-1 periprotetici aumentavano in maniera analoga a quella degli animali di controllo non trattati; in questo caso non si assisteva ad alcun fenomeno di lisi ossea periprotetica e il fenomeno di *loosening* poteva essere pienamente prevenuto.

Questa osservazione è pienamente compatibile con il meccanismo d'azione dei bisfosfonati in grado di bloccare solo l'attività degli osteoclasti senza interferire sul loro reclutamento.

Il riassorbimento osseo periprotetico è legato anche a processi di rimodellamento

osseo a carico del femore prossimale. Questo è un processo ad alto turnover, come dimostrano anche le variazioni scintigrafiche, ed è determinato da modificazioni dei carichi a livello del femore. Molti studi dopo artroplastica hanno documentato una riduzione dello stress a livello del femore prossimale con trasferimento del carico nelle parti più distali dell'osso corticale (Engh et al 1987; Ott et al 1978; Sumner et al 1992; Van Reithbergen et al 1993) comportando un'atrofia ossea a livello prossimale peritrocantico. Queste perdite di massa ossea possono ridurre la stabilità dell'impianto. I bisfosfonati sono in grado di prevenire interamente la perdita ossea da mancato carico, sia in modelli animali di esperimento sia in pazienti con paralisi.

Sono attualmente in corso degli studi tesi a verificare se un trattamento con alendronato nei mesi seguenti l'intervento di artroplastica possano aumentare la stabilità e quindi la durata dall'impianto. Per dimostrare questo obiettivo è stato necessario programmare studi di grandi dimensioni protratti nel tempo, i cui risultati saranno disponibili solo tra qualche anno. Recentemente sono state pubblicate alcune osservazioni preliminari molto incoraggianti. Lyons (1997) ha condotto uno studio in soggetti appena operati di artroplastica e in pazienti in attesa di revisione chirurgica per la comparsa di *loosening*. Nei primi il trattamento con alendronato preveniva la perdita di osso periprotetica, nei secondi ha addirittura consentito di dimostrare un'iniziale regressione della lisi periprotetica e, in qualche caso, la stabilizzazione dell'impianto stesso.

Questi risultati preliminari incoraggiano l'estensione degli studi di prevenzione con alendronato del fenomeno del *loosening* e anche il suo utilizzo in alcuni pazienti in attesa di revisione chirurgica.

Conclusioni riassuntive

L'impianto di una protesi è invariabilmente associato a un'attivazione del turnover dell'osso circostante, legato al danno tissutale iniziale, alla liberazione di *wear debris* e alle modificazioni dei carichi meccanici a vari livelli del moncone femorale residuo. Queste alterazioni sono state documentate in studi ad hoc e si traducono in modificazioni scintigrafiche, radiografiche e, soprattutto, densitometriche. Un certo grado di lisi periprotetica è stato osservato in tutti i pazienti operati. Tuttavia, quando l'elevazione del turnover e la lisi ossea superano una certa soglia, la stabilità dell'impianto è in pericolo. È stato dimostrato che il riassorbimento osseo avviene per opera degli osteoclasti la cui attività può essere efficacemente bloccata dalla somministrazione di bisfosfonati. Studi sperimentali e qualche iniziale esperienza clinica hanno documentato una promettente capacità dell'alendronato nel prevenire e trattare i fenomeni di *loosening* in pazienti sottoposti ad artroplastica femorale.

La bibliografia è disponibile a richiesta presso l'Editore.