

## **CZY PODAWANIE BISFOSFONIANÓW MOŻE MIEĆ KORZYSTNY WPŁYW NA WYNIK ZABIEGU ENDOPROTEZOPLASTYKI STAWU BIODROWEGO I KOLANOWEGO?**

### **CAN ADMINISTRATION OF BISPHOSPHONATES BE BENEFICIAL FOR THE OUTCOME OF HIP AND KNEE PROSTHESES?**

dr hab. med. Edward Czerwiński<sup>1,2</sup>, lek. med. Maria Czerwińska<sup>2</sup>

(1) Zakład Chorób Kości i Stawów CM, Uniwersytetu Jagiellońskiego,

(2) Krakowskie Centrum Medyczne, ul. Kopernika 32, 31-501 Kraków, [www.kcm.pl](http://www.kcm.pl)

#### **Streszczenie**

Zastosowanie endoprotez całkowicie uwalnia chorych od ogromnych cierpień powodowanych zmianami zwyrodnieniowymi. Zabiegi te należą do najczęściej stosowanych w ortopedii, w świecie wykonuje się ok. 1 milion zabiegów rocznie. Wyniki endoprotezoplastyki są bardzo dobre, ale po kilku lub kilkunastu latach obserwacji pojawia się coraz więcej powikłań. Ich zasadniczą przyczyną jest obluzowanie, które oznacza stopniową utratę stabilnego połączenia protezy z kością. W patogenezie obluzowań istotną rolę odgrywa ścieranie się polietylenu, z którego jest zbudowana panewka stawu biodrowego. Powstałe drobiny stymulują osteoklastyczną resorpcję kości. Wysoka skuteczność bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy stała się zachętą do ich implementacji w prewencji zaburzeń tkanki kostnej otaczającej endoprotez.

Implantacja endoprotezy powoduje zaburzenie gęstości mineralnej kości otaczającej wszczep. Gęstość ta obniża się w miesiąc po zabiegu by powrócić do normy po okresie roku. Zaburzenie to prawdopodobnie ma wpływ na końcowy wynik zabiegu, niemniej jednak można mu zapobiegać i najwięcej publikacji poświęconych jest właśnie temu zagadnieniu. Wszyscy autorzy dowodzą, że profilaktyczne podawanie bisfosfonianów zapobiega obniżeniu gęstości mineralnej kości po zabiegu.

Jakkolwiek nie wykazano dotąd bezpośredniego wpływu bisfosfonianów na obluzowanie endoprotezy, to wiele prac wskazuje na taką możliwość. Bisfosfoniany hamowały resorpcję kości w doświadczalnym modelu obluzowania na zwierzętach. W jednym z doniesień oceniono możliwy wpływ bisfosfonianów na obluzowanie poprzez pomiar migracji. Badania oparto na bardzo dokładnym pomiarze migracji endoprotez niezwykle precyzyjną metodą rentgeno-stereometryczną (0,2 mm), która jest wiarygodna w przewidywaniu obluzowań. Wykazano znamiennej redukcję migracji endoprotez stawu kolanowego u chorych, którym podano bisfosfoniany w porównaniu do grupy placebo. Zatem wydaje się prawdopodobne, że podanie bisfosfonianów może mieć korzystny wpływ na końcowy wynik endoprotezoplastyki.

#### **Summary**

The use of endoprostheses brings relief from enormous pain for the patients suffering from osteoarthritis. The operations of joint replacements are the most frequent in orthopaedic surgery. There are about 1 million of these operations performed each year worldwide. The results of endoprostheses are excellent but in long-term follow-up number of complications arise, mostly due to loosening which means gradual loose of

stable fixation between the implant and the bone. The wear of polyethylene, from which femoral cup is made, plays the most important role in the pathogenesis of loosening. The polyethylene debris stimulates osteoclastic bone resorption. High efficacy of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis has become encouragement for their implementation in prevention of disturbances in bone adjacent to prosthesis.

Endoprosthesis implantation results in disturbances of mineral density of the bone adjacent to the prosthesis. The mineral density decreases within the first month from the operation and then returns to the normal level after a year. This disturbance probably influences the final result of the operation, however we can prevent it. Vast majority of publications concentrates on this issue. All authors reveal that the prophylactic administration of bisphosphonates prevents decrease of bone mineral density after the surgery.

However direct effect of the bisphosphonates on loosening of the prostheses has not been proved yet, many of publications advocates for such possibility. Bisphosphonates decreased bone resorption in the experimental model of loosening in animals. In the study on people bisphosphonates were administered for the patients after knee endoprosthesis. The studies were based on rentgen-stereometric measurement of the migration of the prosthesis, which is reliable method in anticipation of loosening. Significant reduction of prostheses migration was shown in the patients taking bisphosphonates in comparison to the placebo group. Therefore it seems to be probable that bisphosphonates administration may have positive effect on the final results of arthroplasty.

Słowa kluczowe

Kość, gęstość mineralna kości, endoproteza, obluzowanie, bisfosfoniany

Keywords

Bone, bone mineral density, arthroplasty, loosening, bisphosphonates

## **Wstęp**

Implantacje endoprotez stawu biodrowego i kolanowego należą obecnie do najczęściej wykonywanych zabiegów ortopedycznych. Szacuje się, że rocznie na świecie wszczepianych jest 1 milion implantów, w samych Stanach Zjednoczonych 257.000, a w Polsce ok. 16.000 (dane niekompletne). Obecnie zabieg ten jest najlepszym rozwiązaniem u chorych z silnymi dolegliwościami bólowymi z powodu zaawansowanych zmian zwyrodnieniowych. Operacja wszczepienia endoprotezy jest dość obciążająca, ale chorzy po krótkim okresie rehabilitacji wracają do pełnego zdrowia, mogą chodzić sprawnie i bez ograniczeń [1].

Wyniki zabiegów endoprotezoplastyki stawów są bardzo dobre i utrzymują się przez wiele lat. W najlepszych ośrodkach po 22 latach 82,3% chorych nadal porusza się bez bólu [2]. Według szwedzkiego rejestru endoprotez opartego na 229.003 zabiegach, po 24 letniej obserwacji 75% chorych ma nadal wynik satysfakcjonujący [3]. Główną przyczyną odległych niepowodzeń jest obluzowanie endoprotezy [4]. Obecnie pojawiło się wiele doniesień wskazujących na możliwość zastosowania bisfosfonianów u chorych po endoprotezoplastyce [5,6,7,8,9].

W niniejszym artykule na podstawie współczesnych doniesień naukowych przedstawiono zarys patogenezy obluzowań endoprotez oraz wpływ bisfosfonianów na kość otaczającą wszczep, a także możliwości ich wpływu na końcowy wynik zabiegu.

### **Patogeneza obluzowań**

Na wynik zabiegu składają się następujące czynniki: pacjent, chirurg, wszczep. Przyjmując, że dobór pacjentów jest prawidłowy i implantujemy nowoczesną protezę, to decydującym czynnikiem są umiejętności chirurga i jakość wykonanego zabiegu. Główną przyczyną obluzowania jest lokalna osteoliza kości na powierzchni bezpośrednio przylegającej do endoprotezy lub cementu (przy użyciu endoprotez cementowych) na radiogramie widoczna jako strefa radioprzeziarna. Osteoliza prowadzi do utraty stabilności mechanicznej protezy i do możliwości mikroruchów pomiędzy tkanką kostną a wszczepem oraz do jej przemieszczeń, czyli migracji. Taka sytuacja nieuchronnie powoduje niszczenie otaczającej kości przez wszczep doprowadzając w krańcowych przypadkach do przemieszczenia panewki głowy kości udowej i złamania kości udowej (ryc.1).

Współcześnie uznaje się, że w powstaniu obluzowań aseptycznych główne znaczenie ma czynnik biologiczny, do którego dołącza się czynnik biomechaniczny. Zasadniczą przyczyną obluzowań jest ścierający się polietylen, z którego zbudowana jest panewka stawu biodrowego i wkładka piszczelowa stawu kolanowego. Powstające przy ścieraniu się drobiny polietylenu powodują reakcję makrofagową i stymulują aktywność osteoklastów prowadząc do miejscowej osteolizy. Proces ten rozprzestrzenia się poprzez hydrostatyczne naprężenia występujące naturalnie podczas obciążania kończyny. [10]

### **Zaburzenia gęstości mineralnej kości otaczającej endoprotezę**

Po wszczepieniu endoprotezy spada gęstość mineralna kości wokół wszczepu w ciągu 3 – 6 miesięcy by następnie powrócić do stanu sprzed zabiegu w okresie ok. 12 miesięcy (ryc.2). Na zaburzenie to składa się biologiczna reakcja kości na operację i wszczep, a szczególnie na zastosowany cement kostny (dość wysoka temperatura polimeryzacji) oraz zmiany układu biomechaniki bliższego końca kości udowej. Wszczepienie metalowego trzpienia endoprotezy powoduje, że obciążenia przenoszone są na metalowy trzpień i na bliższy odcinek kości udowej, gdzie trzpień ma bezpośredni kontakt z tkanką kostną. Układ taki powoduje odciążenie najbliższego odcinka kości udowej, a zwłaszcza części przyśrodkowej szyjki kości udowej. Zaburzenia gęstości mineralnej tkanki kostnej wokół wszczepu pojawiające się po kilku czy kilkunastu latach od zabiegu mogą mieć związek z jej obluzowaniem. [11,12]

### **Wpływ bisfosfonianów na gęstość mineralną kości wokół endoprotezy**

W literaturze napotykamy bardzo wiele doniesień dowodzących skuteczności bisfosfonianów w zapobieganiu obniżaniu gęstości mineralnej kości otaczającej endoprotezę w krótkim okresie obserwacji. J.M. Wilkinson podawał 47 pacjentom jednorazowo wlew 90mg pamidronianu i placebo. Największą różnicę obserwowano po 6 tygodniach: spadek BMD w kości udowej wyniósł w grupie placebo 4,09%, a w grupie leczonych 1,1%. Pomiar w miednicy wykazał obniżenie BMD w grupie placebo 4,4% i 0,0% u leczonych. [9]

Najwięcej doniesień dotyczy zastosowania alendronianu w zapobieganiu spadkom gęstości mineralnej kości. Nehme A. podawał 10 mg alendronianu przez 6 miesięcy (20 chorych) i porównał wyniki BMD po 2 latach z grupą placebo (18 chorych). W pierwszym okresie spadek BMD był podobny w grupie leczonych i placebo, w grupie placebo ubytek kości osiągnął plateau w 6 miesiącu i zmniejszył się do 17,2% po 2 latach. W grupie alendronianu spadek został zahamowany osiągając 6,2% [8].

Bhandri M opublikował metaanalizę opartą na 386 doniesieniach, które objęły 290 pacjentów. Wykazała ona, że bisfosfoniany ewidentnie zmniejszają resorpcję kości otaczającej wszczep w stosunku do grupy kontrolnej. Różnice te wynosiły 3,3% (1,3-

4,7%) po 3 miesiącach, 4,5% (1,6-7,4%) po 6 miesiącach, 4,25% (1,5-6,9%) po 12 miesiącach. Wpływ ten był silniejszy u osób po artroplastykach cementowych niż bezcementowych i różnice wynosiły: po 3 miesiącach 1,2%; po 6 miesiącach 5%; po 12 miesiącach 5,4%. Podobne zmiany stwierdzono u chorych po artroplastykach stawu kolanowego. Różnice pomiędzy grupą chorych otrzymującą alendronian, a grupą placebo wynosiły: po 3 miesiącach 4,1%, 6 miesiącach 11,5%, 12 miesiącach 17,1%. [5,7]

### **Rola bisfosfonianów w zapobieganiu obluzowaniom**

O ile wpływ bisfosfonianów na gęstość mineralną kości wokół wszczepu jest oczywisty to ich rola w zapobieganiu obluzowaniom nie jest do końca wyjaśniona. Bisfosfoniany hamują resorpcję kości poprzez zmniejszenie jej rozpuszczalności oraz na drodze biologicznej. Zmniejszają one aktywność osteoklastyczną, spowalniając dojrzewanie prekursorów osteoklastów, obniżając metabolizm dojrzałych osteoklastów oraz przyspieszając ich apoptozę [13]. Zatem mogą zapobiegać resorpcji kości stymulowanej drobinami ścieranego polietylenu. Taką możliwość wykazano w doświadczeniach na szczurach, u których poprzez wszczepioną płytkę metalową generowano ciśnienia hydrostatyczne. W eksperymencie stwierdzono, że podawanie dużych dawek klodronianu zapobiegało resorpcji wynikającej z ruchów płytki [6].

### **Podsumowanie**

Z przeprowadzonych badań wynika jednoznacznie, że podawanie bisfosfonianów (klodronian, pamidronian, alendronian) hamuje obniżanie BMD, które występuje bezpośrednio po wszczepieniu endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego. Różnice są znamienne we wszystkich badaniach. Niestety, ten bezsporny fakt nie upoważnia do wyciągania istotnych wniosków terapeutycznych. Nie wykazano, by przejściowe obniżenie BMD po implantacji endoprotezy miało jakikolwiek wpływ na wynik końcowy zabiegu. Nie stwierdzono również, by zapobieganie temu obniżeniu BMD miało istotne znaczenie kliniczne.[6,8,11].

Proces obluzowania rozpoczyna się najczęściej po kilkunastu, a nawet 20 latach. Brak jest jakichkolwiek doniesień o wpływie bisfosfonianów na tak odległe wyniki. Można wnioskować, że hamowanie czynności osteoklastycznej powinno zmniejszyć ryzyko obluzowania. Pewnym dowodem są badania M. Hilding nad wpływem klodronianu na migrację endoprotezy stawu kolanowego. Autorzy podawali klodronian 3 tygodnie przed i 6 miesięcy po zabiegu. Do badania wykorzystano najdoskonalszą ze współczesnych metod pomiaru - metodę rentgeno-stereometrii (RSA), która pozwala mierzyć migrację endoprotezy z dokładnością 0,2 mm. Stwierdzenie wczesnej migracji znamienne określa ryzyko wystąpienia obluzowania. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że u chorych, którym podano klodronian migracja była znacznie mniejsza niż u chorych z grupy placebo. Upoważnia to autorów do stwierdzenia, że podawanie klodronianu może zapobiegać obluzowaniom [6,14,1].

## PIŚMIENNICTWO

1. American Academy of Orthopedic Surgeons: Arthroplasty and total joint replacement procedures: United States 1990-1997.
2. Wroblewski BM, Fleming PA, Siney PD.: Charnley low-frictional torque arthroplasty of the hip. 20-to-30 year results. *J Bone Joint Surg Br.* 1999 May;81(3):427-30.
3. The Swedish National Hip Arthroplasty Register. Annual Report 2003; <http://www.jru.orthop.gu.se/>.
4. Zhu Y.H., Chiu K.Y. Tang W.M.: Review Article: Polyethylene wear and osteolysis in total hip arthroplasty. *J. of Orth. Surgery* 2001, 9, 91-99.
5. Bhandari M., Bajammal S., Guyatt G.H., Griffith L., Busse J.W., Schünemann H., Einhorn T.A: Effect of Bisphosphonates on Periprosthetic Bone Mineral Density After Total Joint Arthroplasty. A Meta-Analysis *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*. 2005; 87:293-301.
6. Hilding M, Ryd L, Toksvig-Larsen S, Aspenberg P: Clodronate prevents prosthetic migration. A randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthop Scand* 2000; 71 (6): 553–557.
7. Venesmaa P.K., Kröger H.P.J., Miettinen H.J.A, Jurvelin J.S., Suomalainen O.T., Alhava E.M: Alendronate Reduces Periprosthetic Bone Loss After Uncemented Primary Total Hip Arthroplasty: A Prospective Randomized Study. *JBMR* November 2001, Volume 16, Number 11, 2126-2130.
8. Nehme A, Maalouf G, Tricoire JL, Giordano G, Chiron P, Puget J: Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after cemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2003 Nov;89 (7):593-8.
9. Wilkinson J. M., Stockley I., Peel N.F.A., Hamer A.J., Elson R.A., Barrington N.A., Eastell R: Effect of Pamidronate in Preventing Local Bone Loss After Total Hip Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *JBMR* March 2001, Volume 16, Number 3, 556-561.
10. Åstrand J., Aspenberg P: Reduction of instability-induced bone resorption using bisphosphonates. High doses are needed in rats. *Acta Orthop Scand* 2002; 73 (1): 24–30.; Czerwiński E., Pawelec A., Marchewczyk J.: Problemy realloplastyki stawu biodrowego w Polsce i na świecie. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja.* 2001, Nr 1, 1-5.
11. Czerwiński E., Kukielka R.T., Lorkowski J: Changes in bone mineral density around prosthetic elements after primary and revision total hip arthroplasty. *SICOT/SIROT Annual International Conference, August 29 September 1, 2001, Abstracts Book 22 (107).*

12. Yamaguchi K, Masuhara K, Yamasaki S, Nakai T, Fuji T.: Cyclic therapy with etidronate has a therapeutic effect against local osteoporosis after cementless total hip arthroplasty. *Bone*. 2003 Jul;33(1):144-9.
13. Lorec R.S., Warenik-Szymankiewicz A: Leczenie osteoporozy, Osteoforum, Warszawa 1999.
14. Czerwiński E., Pawelec A., Marchewczyk J: Problemy realloplastyki stawu biodrowego w Polsce i na świecie. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2001, Nr 1, 1-5.

## OPIS ILUSTRACJI

Ryc.1

Radiogram lewego stawu biodrowego chorej W-W, l. 69 wykonany 12 lat po implantacji protezy cementowej. Widoczna w górnym lewym rogu plastikowa panewka stawu biodrowego oraz metalowy trzpień wszczepiony do kości udowej. Proteza jest całkowicie obluzowana. Resorpcja warstwy korowej zwłaszcza po stronie przyśrodkowej kości udowej poniżej krętarza mniejszego. Widoczna również szeroka szpara pomiędzy protezą a cementem w jej górnym odcinku na zewnątrz. Cyfry ilustrują migrację, czyli przemieszczenie protezy względem kości (radiogram ze zbiorów b. Kliniki Ortopedii).

Figure 1

Radiograph of the right hip of 69-year-old woman 12 years after hip arthroplasty. Plastic cup seen upper left corner and metal stem inserted into femur. Prosthesis is completely loosened. Cortical bone resorption especially in the inner cortex below minor trochanter. Wide gap between prosthesis and cement on its upper and outer part. Written numbers indicate migration: displacement between prosthesis and bone (archive radiograph, Dept. of Orthopaedics)



Ryc.2

Obraz badania densytometrycznego u chorej C-Z, l. 48 po wykonaniu endoprotezoplastyki bezcementowej. Zaznaczone standardowe obszary pomiarów densytometryczne kości wokół endoprotezy (strefy Greuena).

Figure 2

Densitometrics scan of cementless hip arthroplasty in patient C-Z, 40 yrs. Standard zones densitometrics measurement of bone adjacent to prosthesis is are marked (Gruen's zone)

