

# Η οστεογενετική και αντιοστεοπορωτική δράση του οστικού τσιμέντου εμπλουτισμένου με διφωσφονικά: μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ζωγάκης Π.<sup>1</sup>, Κωνσταντάς Ο.<sup>1</sup>, Λύκος Σ.<sup>1</sup>, Πεχλιβανίδου Ε.<sup>2</sup>, Μαργαρίτη Ρ.<sup>1</sup>, Σεκούρης Ν.<sup>1</sup>, Ζαφείρης Χ.<sup>3</sup>, Μποζονέλος Γ.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Α Ορθοπαιδική Κλινική ΠΓΝ Παίδων «Π. & Α. Κυριακού», <sup>2</sup>Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, <sup>3</sup>Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, <sup>4</sup>Α Ορθοπαιδική Κλινική ΠΓΝ Παίδων «Αγία Σοφία»

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν η μελέτη του οστικού τσιμέντου, ενός ευρέως διαδεδομένου υλικού στην Ορθοπαιδική χειρουργική και του ρόλου του ως φορέα διφωσφονικών, προκειμένου αυτά να δράσουν στοχευμένα και να έχουν ένα ενισχυμένο οστεογενετικό και αντιοστεοπορωτικό αποτέλεσμα.

Πραγματοποιήθηκε μια ενδελεχής αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar και Cochrane library.

Η ανάμειξη του οστικού τσιμέντου με διφωσφονικά φαίνεται να μεταφέρει τις αντιοστεοκλαστικές του ιδιότητες σε τοπικό επίπεδο, διατηρώντας ταυτόχρονα τα εμβιομηχανικά του χαρακτηριστικά σε αποδεκτές τιμές. Βασικό ζήτημα προς διερεύνηση είναι η ανεύρεση τρόπων προκειμένου μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου να μπορεί να ενσωματωθεί χωρίς να αλλοιώνονται ανεπιτρέπτα οι μηχανικές ιδιότητες του φορέα.

Συμπερασματικά, το οστικό τσιμέντο αποτελεί ένα πολύ αποτελεσματικό φορέα διφωσφονικών. Η μέθοδος αυτή χρήζει περαιτέρω μελέτης προκειμένου να αποσαφηνιστούν με τον βέλτιστο τρόπο οι δυνατότητες και οι ενδείξεις της ως συμπληρωματικό θεραπευτικό μέσο.

## ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Παντελής Ζωγάκης  
ΠΓΝ Παίδων «Π. & Α. Κυριακού»  
pantelis.zogakis@gmail.com

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοπόρωση εξελίσσεται κάθε χρόνο σε ένα όλο και οξύτερο πρόβλημα που επηρεάζει εκατομμύρια ασθενών παγκοσμίως. Αυτή η μεταβολική διαταραχή που ελαττώνει την οστική πυκνότητα, μειώνει σταδιακά και την αντοχή του σκελετού καθώς διαταράσσει την φυσιολογική του διαδικασία αναδόμησης. Η οστική ποιότητα μπορεί επίσης να τεθεί σε κίνδυνο σε περιπτώσεις οστεόλυσης λόγω της παρουσίας νεοπλασίας. Η παρουσία όγκων οδηγεί, σε πολλές περιπτώσεις, στην έκκριση παραγόντων οι οποίοι με τη σειρά τους προάγουν την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών ή ενισχύουν την οστεοβλαστική απόπτωση

Τα διφωσφονικά αποτελούν κατηγορία φαρμάκων που δρουν αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα με εξαιρετικά αποτελέσματα. Παρολαυτά, η συστηματική τους δράση συνδέεται με προβλήματα όπως χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες. Η τοπική χορήγηση τους χρησιμοποιώντας ένα διαδεδομένο υλικό όπως το οστικό τσιμέντο ως ικρίωμα θα μπορούσε να αποτελέσει μια μέθοδο η οποία εκμεταλλεύεται τις ευεργετικές δράσεις των διφωσφονικών επιτυγχάνει υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις, μειώνοντας παράλληλα την ανεπιθύμητη δράση τους.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης ήταν η μελέτη του ρόλου του οστικού τσιμέντου ως φορέα διφωσφονικών προκειμένου η οστεοπαραγωγός τους δράση να μεταφερθεί σε τοπικό επίπεδο, μεγιστοποιώντας την στοχευμένη δράση τους, με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

## ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε μια ενδελεχής αναζήτηση στην διεθνή βιβλιογραφία για άρθρα σχετικά με το θέμα. Οι ηλεκτρονικές πλατφόρμες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι PubMed, Cochrane Reviews και Google Scholar. Χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένες λέξεις-κλειδιά όπως «διφωσφονικά», «οστικό τσιμέντο» συνδυασμένες με ΚΑΙ. Επιπλέον αναζητήσεις πραγματοποιήθηκαν προκειμένου να ανιχνευθούν σχετικά άρθρα που δεν συμπεριλήφθηκαν στην αρχική αναζήτηση. Η εξαγωγή των αποτελεσμάτων έγινε με την χρήση του διαγράμματος ροής PRISMA. Κατ'αυτό τον τρόπο, ταυτοποιήθηκαν μελέτες που εξετάζουν την αντιοστεοπορωτική δράση και τις ιδιότητες του εμπλουτισμένου με διφωσφονικά οστικού τσιμέντου, καθώς και τις εμβιομηχανικές του ιδιότητες.

429 άρθρα εντοπίστηκαν στην αρχική αναζήτηση. Μετά την σταχυολόγηση και αφαίρεση αντιγράφων, τα σχετικά με το θέμα άρθρα περιορίστηκαν στα 51. Κατόπιν μελέτης των περιλήψεων καθώς και του πλήρους κειμένου, 35 άρθρα συμπεριλήφθηκαν τελικά στην παρούσα ανασκόπηση.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μια πρώτη ενθαρρυντική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010 από τους Zhu και συν. αξιολόγησε την επίδραση των διφωσφονικών στην επαγόμενη από προϊόντα φθοράς οστική απορρόφηση.<sup>1</sup> Στη συνέχεια οι Sorensen και συν. πραγματοποίησαν το 2012 μια in vivo έρευνα στην οποία οστικά ελλείμματα που δημιουργήθηκαν σε κνήμες μυών πληρώθηκαν, με τυχαίοποιημένο τρόπο, με μείγμα τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου και ζολεδρονικού οξέος. Η σημαντική αύξηση της οστικής επιφάνειας καθώς και των διεπιφανειών οστού-τσιμέντου στις 3 εβδομάδες ενίσχυαν την άποψη ότι ο εμπλουτισμός του τσιμέντου με διφωσφονικά οδηγεί σε αναστολή της δράσης των οστεοκλαστών τοπικά και σε αύξηση της οστικής αναγέννησης.<sup>2</sup>

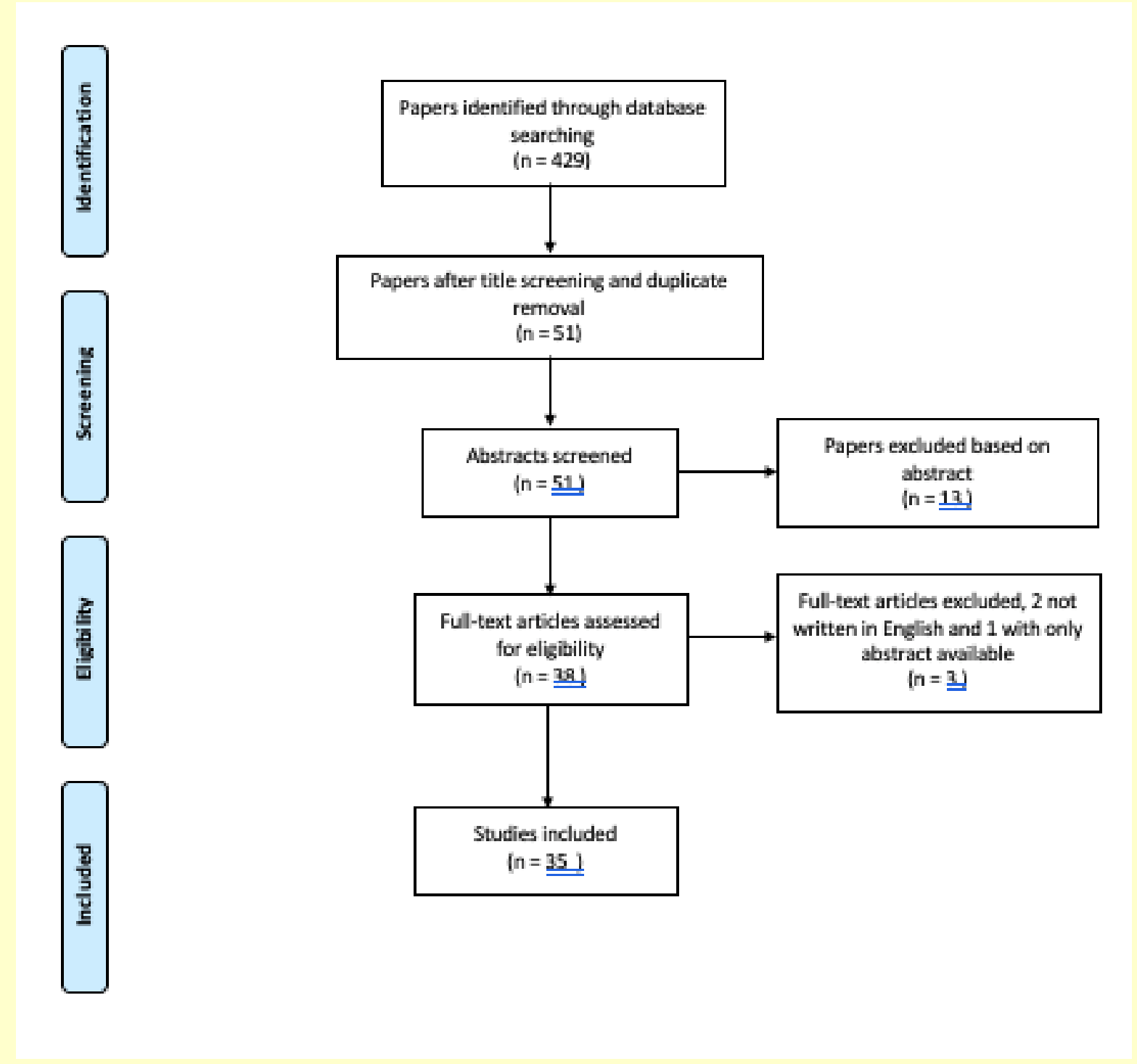
Στην ίδια λογική, οι Matuszewski και συν. και Mazurkiewicz και συν. ασχολήθηκαν με την επίδραση της παμιδρονάτης, όταν αυτή τοποθετήθηκε τοπικά μαζί με οστικό τσιμέντο σε κνήμες μυών. Η χρήση του μείγματος αυτού είχε σαν αποτέλεσμα την δραστική μείωση των επιπέδων TNF-α υπονοώντας μια πιθανή αναστολή της οστεοκλαστογένεσης, γεγονός που ενισχύεται και από το ότι η σχέση RANKL – οστεοπροτεγερίνης επηρεάστηκε και αυτή, με μείωση της πρώτης και αύξηση της δεύτερης. Παράλληλα, ο αυξημένος οστικός όγκος που πιστοποιήθηκε μέσω micro-CT επιβεβαίωσε την ευεργετική επίδραση που είχε η προσθήκη παμιδρονάτης στην οστική αναγέννηση.<sup>3,4</sup>

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

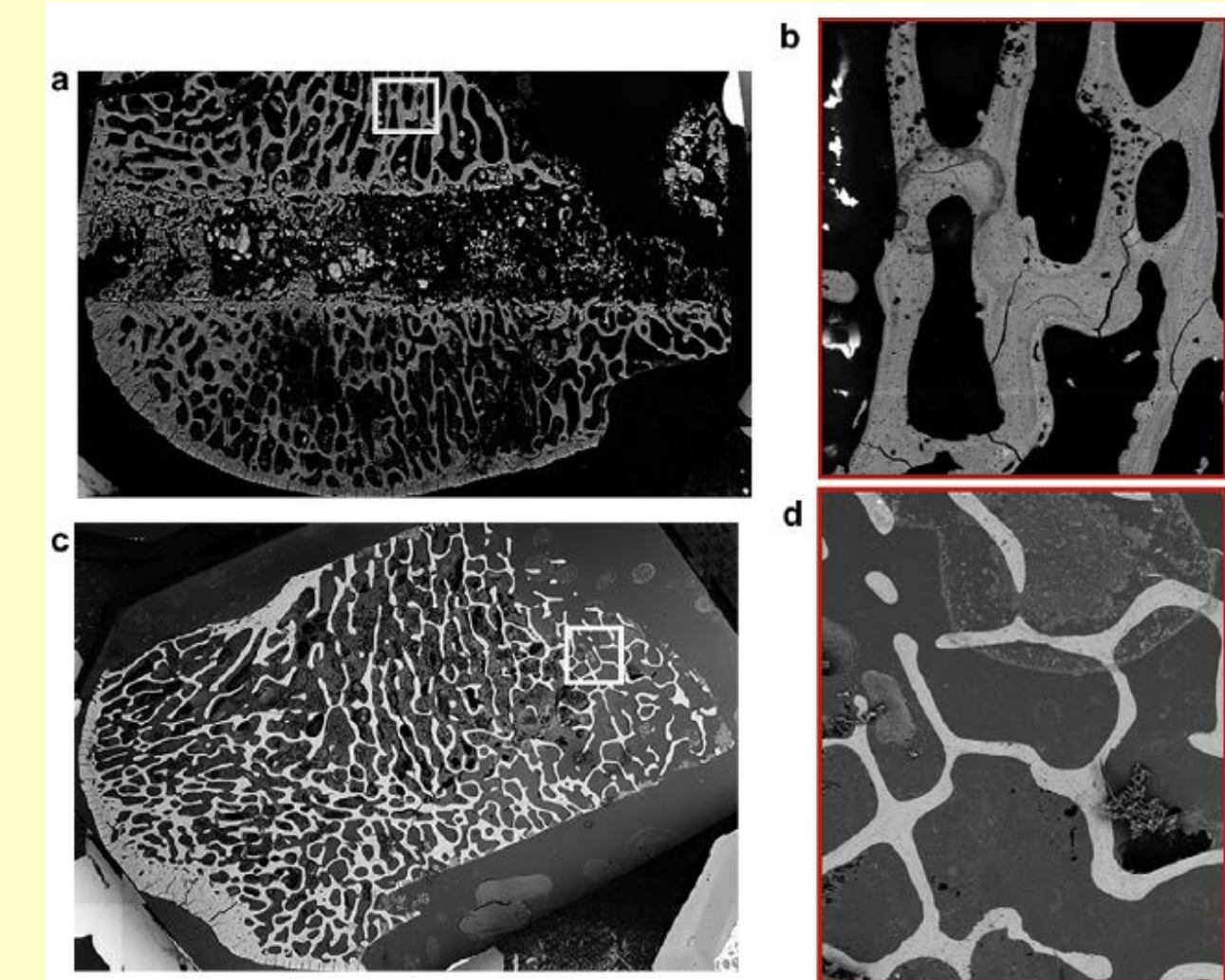
Οι Song και συν. το 2015, πρόσθεσαν διαφορετικές συγκεντρώσεις αλενδρονάτης σε ακρυλικό τσιμέντο και μελέτησαν την οστική πυκνότητα καθώς και τις διατμητικές δυνάμεις που αναπτύσσονται στην διεπιφάνεια οστού-τσιμέντου σε μηριαία κουνελιών. Στις 60 μέρες μετά την επέμβαση επιβεβαιώθηκε μια αυξημένη οστική παραγωγή, με τις καλύτερες επιδόσεις να σημειώνονται στην ομάδα όπου 100mg αλενδρονάτης ενσωματώθηκαν σε 50g PMMA. Ακόμα, οι διατμητικές δυνάμεις παρέμειναν σταθερές, σε αντίθεση με την μείωση που παρατηρήθηκε την ομάδα ελέγχου.<sup>5</sup> Στην ίδια λογική, οι Zhao Jindong και συν. σημειώνουν μια σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας όταν το ίδιο μείγμα προστέθηκε σε οστεοπορωτικούς σπονδύλους επίμυων. Η προσθήκη αλενδρονάτης σταμάτησε την οστική εκφύλιση και τις οστεοπορωτικές αλλαγές στην μικροαρχιτεκτονική του σκελετού.<sup>6</sup>

Μια από τις πολλά υποσχόμενες εφαρμογές της χρήσης οστικού τσιμέντου – διφωσφονικών είναι η αντιμετώπιση οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων. Οι Calvo-Fernandez και συν. έχοντας αυτό το σκεπτικό, μελέτησαν την επίπτωση που είχε in vivo η προσθήκη 1,5 wt.% αλενδρονάτης με τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου στα μηριαία οστά κουνελιών. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν μια προαγωγή της οστικής παραγωγής και μια ώθηση στην οστική ανακατασκευή. Σημειώνεται ωστόσο και η ύπαρξη ενός βαθμού κυτταροτοξικότητας, η οποία επιβεβαιώθηκε τόσο in vitro, στις οστεοβλαστικές καλλιέργειες, όσο και in vivo με τον αρχικό σχηματισμό ενός αντιδραστικού ιστού στις επιφάνειες επαφής, πιθανό επακόλουθο της εξώθερμης αντίδρασης.<sup>7</sup>

Τέλος, σε μια αξιοσημείωτη σειρά ερευνών, οι Verron και συν. αφού επιβεβαίωσαν ότι το τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου αποτελεί έναν αξιόπιστο φορέα διφωσφονικών, προχώρησαν σε μελέτες πάνω σε ζωικά πρότυπα. Εδώ για πρώτη φορά χρησιμοποιείται μεγάλο ζωικό μοντέλο (πρόβατο), του οποίου οι οστεοπορωτικοί σπόνδυλοι πληρώνονται in vivo με μείγμα τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου και αλενδρονάτης, σε αναλογία 0,56 mg ανά g τσιμέντου. Τρεις μήνες μετά, οι απεικονιστικές και ιστολογικές μελέτες αποκάλυψαν ένα ισχυρό οστεοπαραγωγό αποτέλεσμα.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA.



Εικόνα 2: Εικόνες ηλεκτρονικού μικροσκοπίου από μηριαίο οστεοπορωτικών επίμυων στο οποίο τοποθετήθηκε μείγμα CaP τσιμέντου/ζολεδρονικού οξέος (a,b) σε σχέση με το αντίπλευρο μηριαίο (c,d) (Τροποποιημένο από Verron et al, 2010)

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το επιτυχημένο πείραμα της χρήσης οστικού τσιμέντου ως φορέα αντιβιοτικών έχει ανοίξει το δρόμο και για άλλες κατηγορίες φαρμάκων. Η καθιέρωση των διφωσφονικών ως “gold standard” θεραπεία ενάντια στην οστική απώλεια που προκαλούν η οστεοπόρωση και η οστεόλυση και η ανάγκη παράκαμψης των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνοδεύουν την συστηματική τους χορήγηση τα καθιστούν έναν επίσης ισχυρό υποψήφιο.

Πράγματι, η τοπική οστεογενετική και αντιοστεοκλαστική δράση του εμπλουτισμένου με διφωσφονικά οστικού τσιμέντου είναι αδιαμφισβήτητη. Στο μέχρι τώρα ερευνητικό έργο προκύπτει από τη μελέτη της δράσης του μείγματος μια μείωση των οστεοκλαστικών δεικτών ή/και του αριθμού οστεοκλαστών με παράλληλη αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα. Παράλληλα, η ενσωμάτωση του φαρμάκου στον συγκεκριμένο φορέα προκαλεί in vivo μια ενίσχυση της οστικής μικροαρχιτεκτονικής με συνοδό μετρήσιμη αύξηση της οστικής πυκνότητας. Ερώτημα παραμένει η διάρκεια απελευθέρωσης και δράσης των διφωσφονικών στους γύρω ιστούς με τις περισσότερες μελέτες να έχουν μια διάρκεια παρατήρησης μεταξύ 3-24 εβδομάδων, συνεπώς χρειάζεται πιο ενδελεχής έρευνα σε αυτόν τον τομέα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το οστικό τσιμέντο ως μεταφορέας διφωσφονικών αποτελεί μια καινοτόμα θεραπευτική πρόταση η οποία φαίνεται να αποφέρει μια μετρήσιμη βελτίωση του σκελετικού προφίλ σε τοπικό επίπεδο. Επιπλέον μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να διερευνηθούν πιο συστηματικά οι δυνατότητες και οι πιθανές εφαρμογές αυτής της μεθόδου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zhu FB, Cai XZ, Yan SG, Zhu HX, Li R. The effects of local and systemic alendronate delivery on wear debris-induced osteolysis in vivo. J Orthop Res. 2010;28(7):893–9.
- Sörensen TC, Arnoldi J, Procter P, Beimel C, Jönsson A, Lennerås M, et al. Locally enhanced early bone formation of zoledronic acid incorporated into a bone cement plug in vivo. J Pharm Pharmacol. 2013;65(2):201–12.
- Matuszewski Ł, Turzańska K, Matuszewska A, Jabłoński M, Polkowska I, Mazurkiewicz T. Effect of implanted bisphosphonate-enriched cement on the trabecular microarchitecture of bone in a rat model using micro-computed tomography. Int Orthop. 2013;37(6):1187–93.
- Mazurkiewicz T, Matuszewski Ł, Matuszewska A, Jaszek M. Implanted bisphosphonates in bone cement affect bone markers in rat serum. Int Orthop. 2013;37(5):969–74.
- Song DY, Mao XZ, Ding ML, Ni JD. Effects of alendronate sodium content on the interface strengths of composite acrylic bone cement. Int J Endocrinol. 2015;2015
- Zhao J, Tang H, Gu J, Wang B, Bao L, Wang BQ. Evaluation of a novel osteoporotic drug delivery system in vitro: Alendronate-loaded calcium phosphate cement. Orthopedics [Internet]. 2010 Aug 1
- Calvo-Fernández T, Parra J, Fernández-Gutiérrez M, Vázquez-Lasa B, López-Bravo A, Collia F, et al. Biocompatibility of alendronate-loaded acrylic cement for vertebroplasty. Eur Cells Mater. 2010;20:260–73.