



Luigi Molfetta¹ (foto)
Bruno Frediani²

¹ Dipartimento DiMI, Centro di Ricerca su Osteoporosi e Patologie Osteoarticolari, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, Università degli Studi di Genova; ² Istituto di Reumatologia, Università di Siena

Indirizzo per la corrispondenza:

Luigi Molfetta

Dipartimento DiMI
viale Benedetto XV, 5
16132 Genova

E-mail: prof.molfetta@gmail.com

Fisiopatologia e tutela farmacologica dell'osso periprotetico

Physiopathology and pharmacological protection of periprosthetic bone

Riassunto

Per ottimizzare sempre più il rapporto osso-protesi, negli anni sono stati migliorati la tecnica chirurgica, il disegno, la geometria, la fissazione dei componenti protesici e i materiali. L'articolazione protesizzata acquisisce una "nuova normalità" e può andare incontro alla "malattia dell'articolazione protesizzata" della quale oggi vanno chiarendosi sempre più i meccanismi patogenetici, la clinica e la terapia medico-chirurgica. Negli ultimi venti anni è emerso il concetto che in un impianto protesico l'osso richiede un costante monitoraggio e, se necessario, una sua tutela farmacologica; anche in considerazione del fatto che l'operato del chirurgo è soggetto sempre più a un'impetosa quanto inappropriata valutazione medico-legale, che ha elevato il livello di rischio clinico in Ortopedia. Il controllo negli anni di un impianto protesico consiste quindi nella sorveglianza del metabolismo osseo, nella sua terapia farmacologica, presupposto per una lunga durata dell'impianto.

Parole chiave: protesi, metabolismo osseo, loosening, osteolisi, terapia farmacologica

Summary

Physiopathology to optimize the bone-prosthesis ratio, surgical technique, design, geometry, fixation of prosthetic components and materials have been improved over the years. The prosthetic joint acquires a "new normality" and can meet the "prosthetic joint disease" of which today pathogenetic mechanisms, clinic and medical-surgical therapy are becoming clearer. In the last twenty years the concept, that in a prosthetic implant bone requires constant monitoring and, if necessary, its pharmacological protection has emerged; also evaluating that the work of the surgeon is increasingly subjected to a merciless and inappropriate medical-legal evaluation, which increased clinical risk level in Orthopedics. Therefore the control of a prosthetic implant over the years, consists of surveillance in bone metabolism, in its pharmacological therapy, a prerequisite for a implant long duration.

Key words: prosthesis, bone metabolism, loosening, osteolysis, drug therapy

Introduzione

L'osteoartrosi (OA) è una malattia a eziologia multifattoriale, che nel tempo ha annoverato quale fattore patogenetico fondamentale la componente flogistica rispetto a quella degenerativa, ambedue causa dei gravi danni articolari¹. La chirurgia protesica articolare negli anni ha garantito elevati standard di recupero funzionale dell'articolazione, grazie al miglioramento della tecnica chirurgica, della fissazione della protesi all'osso, del disegno, della geometria dei componenti e dei materiali. L'articolazione protesizzata acquisisce così una "nuova normalità"² e il paziente spesso sfugge ai controlli periodici non avendo dolore e avendo per così

dire “dimenticato” la protesi. La valutazione del radiologo, senza una specifica semeiotica radiografica, quasi sempre si riduce alla mera constatazione di una “protesi in situ”. Nell’interazione osso-protesi l’osso periprotetico richiede invece un periodico monitoraggio radiografico per evidenziare eventuali alterazioni osteometaboliche, suscettibili di un trattamento farmacologico di tutela dell’osteointegrazione periprotetica.

Interazione osso-protesi e osteogenesi periprotetica

Le protesi non cementate vengono realizzate con un disegno capace di adattarsi alla morfologia del segmento articolare, di aderirvi più possibile, per realizzare una stabilità meccanica primaria³, con una trasmissione delle sollecitazioni più vicina possibile alla fisiologia⁴. Lo stimolo meccanico viene tradotto in effetto biologico in maniera positiva, generando una **reazione d’interfaccia** (bone-growth), di riparazione del trauma chirurgico con formazione di tessuto osseo giovane che va a riempire e riparare l’intercapedine fra osso e materiale di impianto; tale reazione è condizionata dalla qualità e quantità del tessuto osseo e dalle peculiari sollecitazioni su di esso indotte. I fattori che condizionano tale reazione sono molteplici: patrimonio osseo, movimento reciproco delle superfici, distanza e regolarità delle superfici stesse, caratteristiche dell’impianto. Nel processo di osteointegrazione si passa poi a una **“risposta d’organo”**, ossia la reazione dell’intera articolazione alla protesi, in ragione dell’equilibrio delle parti molli, dei rapporti geometrici e soprattutto della distribuzione dei carichi⁵.

La **protesi**, con le sue proprietà meccaniche, fisiche e di biotollerabilità si deve inserire in un contesto anatomico-biomeccanico, “disturbando” il meno possibile la sede dell’impianto, minimizzando il by-pass e lo *stress-shielding* delle sollecitazioni. L’**ancoraggio** dei componenti, se cementato, induce un’iniziale necrosi d’interfaccia, cui segue la riparazione ossea endostale e periostale. L’ancoraggio non cementato, biologico, richiede anzitutto un’adesione ottimale osso-protesi e una stabilità meccanica primaria; le superfici rugose delle protesi favoriscono una vivace neoproduzione ossea endostale che assicura l’ancoraggio biologico⁶. L’**infiammazione** è il primo fenomeno reattivo nell’intercapedine osso-impianto dove sono presenti cellule infiammatorie, detriti, sangue e cellule mesenchimali, le quali si differenziano in senso macrofagico, fibroblastico od osteoblastico in rapporto alla qualità degli stimoli funzionali e a un complesso di fattori condizionanti⁶. La **differenziazione osteoblastica**, secondo fenomeno, determina la formazione di tessuto dapprima osteoide, quindi osseo di tipo primitivo e osseo di tipo lamellare. Il terzo

fenomeno, ossia il **processo di rimodellamento** dell’osso neoformato, consiste nell’acquisizione della **“competenza meccanica”** capace di ammortizzare, armonizzare e trasmettere le sollecitazioni in esso indotte. Un’instabilità meccanica iniziale induce sollecitazioni eccessive (assiali, torsionali e di taglio) con la formazione di tessuto fibroso all’interfaccia, che potrebbe andare incontro a un’ossificazione secondaria, qualora la stabilità venga ottenuta successivamente.

L’osso iuxtarticolare nell’OA e l’osso periprotetico

Lo stato metabolico dell’osso periprotetico va considerato un **continuum fisiopatologico**, che parte dall’OA preoperatoria e dalla patologia ossea correlata, passa dal trauma chirurgico e dal decremento del BMD post-operatoria e vive quotidianamente nell’integrazione osso-protesi. La variabile dinamica e attiva nell’articolazione protesizzata è l’**osso**; nel metabolismo osseo periprotetico pertanto è possibile identificare dei momenti-chiave: **la patologia ossea iuxtarticolare preoperatoria dell’OA, il danno osseo chirurgico, lo stress shielding post-operatorio, l’adattamento d’organo dell’articolazione, il bone-remodeling quotidiano e la patologia dell’articolazione protesizzata.**

La **patologia ossea iuxtarticolare nell’OA** oggi è oggetto di costante approfondimento. La salute dell’osso iuxtarticolare prima dell’impianto condiziona i processi di osteointegrazione nel post-impianto, in funzione soprattutto della fissazione primaria della protesi. Insieme alla cartilagine, principale bersaglio della malattia⁷, viene coinvolto il **tessuto osseo subcondrale**, le cui modificazioni rappresentano un evento chiave, sia nello **starting** che nella **progressione** dell’OA⁸. **In ogni momento della progressione dell’OA sono presenti i protagonisti della flogosi.** L’aggressione dell’osso riconosce i medesimi meccanismi patogenetici e gli stessi mediatori chimici della condropatia⁹. Il liquido sinoviale può presentare un aumento di cellule mononucleate e di livelli di Ig e Complemento, mentre la membrana sinoviale dimostra infiltrati di cellule infiammatorie nel tessuto sottoepiteliale, da richiamare aspetti dell’artrite reumatoide early¹⁰. La cosiddetta sclerosi subcondrale viene definita come compenso meccanico elementare al deficit meccanobiologico compartimentale. Quando la flogosi diviene prevalente si crea un **danno osteometabolico subcondrale e/o epifisario, parcellare o diffuso.** In tale fase il dolore si trasforma per tipologia, intensità, sede, durata e correlato funzionale. Il danno osteometabolico viene in Risonanza Magnetica (RM) documentato come **“edema osseo”** e il dolore diviene sia da carico che a riposo con i segni della flogosi¹¹.

L'edema osseo diviene l'evento chiave del processo artrosico, quasi un marcatore prognostico della stessa ¹².

Alla spongiosa subcondrale ed epifisaria, sede dell'eventuale danno metabolico preoperatorio, viene chiesto al momento dell'impianto protesico di esercitare la sua funzione di sostegno e di trasmissione delle sollecitazioni ¹³.

Il danno chirurgico nella preparazione dell'alloggiamento di un componente protesico prevede preliminarmente la resezione e l'asportazione delle superfici articolari patologiche. Viene esposto l'osso spongioso subcondrale con il tasso di sofferenza osteometabolica, dell'OA, curata o meno prima dell'intervento. Le superfici di resezione presentano aree di spongiosa porotica e aree di sclerosi che eserciteranno un'azione differente verso il componente protesico.

Lo **stress shielding post-operatorio** è un fenomeno che interessa tutte le protesi. Il processo di "osteointegrazione" è preceduto da una fase di riduzione della *Bone Mineral Density* (BMD); ciò è un dato costante e va interpretato come correlato al danno chirurgico, all'osso giovane all'interfaccia e allo stress shielding. La DEXA consente di valutare la risposta biologica periprotetica; essa però richiede un'accuratezza statistica particolare, presupposto per l'affidabilità e la ripetitività della metodica. Kiratli et al. a 1 anno di follow-up riportano una perdita oscillante fra il 25 e il 32% ¹⁴. Hughes et al. riferiscono perdite di BMD fra il 17 e il 34% per steli in Cr-Co e fra il 7 e il 15% per steli in lega di Ti ¹⁵. Nishi et al. riferiscono infine dati oscillanti fra il 10 e il 20% ¹⁶. Molfetta et al. ¹⁷ hanno invece trovato in uno studio longitudinale in protesi in lega di Ti una perdita della BMD molto bassa mediamente intorno all'1,4%.

Nell'intercapedine osso-protesi, osteoclasti e osteoblasti si attivano e interagiscono con la mediazione delle citochine (BMPs, TGF- β , IL-1, IL-6, M-CSF, VEGF). Il *bone-growth* di interfaccia si giova di stimoli meccanici controllati per intensità e durata da meccanoceettori (integrine) capaci di influenzare la proliferazione cellulare ¹⁸⁻¹⁹. La neoangiogenesi permette la migrazione di elementi mesenchimali indifferenziati, che si differenziano in senso osteogenetico ²⁰ consentendo il processo di ossificazione trabecolare ¹¹, diretto dalle BMP (Bone morphogenetic proteins) in particolare le BMP2 ²¹. L'osteointegrazione però non avviene su tutta la superficie dell'impianto; nelle protesi d'anca, ad esempio, Cook et al. hanno osservato il fenomeno nell'82% degli steli e nel 43% delle coppe, ma su aree limitate non superiori al 5% della superficie protesica ²²; Pidhorz et al. hanno verificato l'estensione del bone growth limitata al 29% dell'estensione delle coppe e al 45% circa della superficie dello stelo ²³.

Il bone-remodeling quotidiano dell'articolazione protesizzata è l'espressione di un corretto rapporto osso-protesi e della "nuova normalità" articolare, che però nel

tempo può sviluppare una **patologia dell'articolazione protesizzata** ²⁴. Questa consiste essenzialmente nel **lo- osening**, ossia nel cedimento del legame fra osso e protesi all'interfaccia per fattori **meccanici** e **biologici**. Tra i primi si annoverano il consumo eccessivo delle interfacce articolari, i macromovimenti, i traumi, le malposizioni dei componenti, le fratture periprotetiche, ecc.; tra i secondi i processi infiammatori conseguenti alla malattia da detriti da usura (wear debris disease) ²⁵.

Osteoimmunologia nelle protesi

L'osteolisi è di natura osteometabolica, multifattoriale e si esprime con il cedimento del legame di integrazione osso-protesi. Alla fine degli anni '70 vennero evidenziati i detriti di particolato nell'area articolare periprotetica ²⁶ e iniziarono gli studi del tessuto periprotetico (membrana pseudosinoviale), chiarendo così il meccanismo patogenetico di tipo osteoriassorbitivo ²⁷. Il fenomeno osteolitico si basa su una triade di fattori: **detriti**, **micromovimenti** e **popolazione cellulare**, con un secondario processo immunologico.

I **detriti di ioni metallici** derivano dalle interfacce metallo-metallo per un processo elettrochimico di corrosione e/o di *fretting*. Si attivano sia i macrofagi che gli apteni che, legati alle proteine endogene, assumono caratteristiche antigeniche e inducono risposte immunitarie. I **detriti di cemento** (PMMA) sono di dimensioni maggiori (15-30 millimicron) e, fagocitati, formano cellule giganti multinucleate da corpo estraneo. I **detriti di polietilene** (0,1-1 millimicron) richiamano i macrofagi che, incapaci di digerire le particelle, moltiplicano a catena la reazione infiammatoria, attraverso una progressiva chemiotassi e l'attivazione di altre cellule attratte dalle citochine (TNF-alfa, IL-1, IL-6, PGE, etc.) ²⁸. I **detriti di polietilene e cemento** interagiscono con il sistema monocito-macrofagico (*small particle disease*), in grado di "indebolire" il legame osso-protesi con un progressivo riassorbimento osteoclastico. Il fluido pseudosinoviale periprotetico viene trasportato all'interfaccia, riempiendo le aree periprotetiche a minore resistenza (spazio articolare effettivo). L'osteolisi è **diretta**, descritta da Athanasu nel '92, quando l'attività litica da parte dei macrofagi, con proprietà osteoclastosimili, provoca direttamente un riassorbimento osseo senza la presenza degli osteoclasti ²⁹. L'osteolisi è **indiretta** quando le citochine (IL-1 beta, TNF-alfa, IL-6, PGE2) attivano direttamente i precursori degli osteoclasti e interagiscono con il sistema RANK ³⁰. Esiste, pertanto, una **suscettibilità genetica** e un ruolo del sistema immunitario verso lo sviluppo delle osteolisi, a fronte di una concezione di inerzia immunologica della protesi, per cui variazioni nella sequenza del DNA determinano comportamenti differenti dei geni ³¹. I

detriti-ioni metallici stimolano gli osteoblasti e gli osteoclasti a produrre chemochine quali CC17 e CC22 e stimolano altresì i linfociti T-helper che all'interfaccia periprotetica contribuiscono all'attivazione osteoclastica³². Si crea una popolazione di linfociti "T-attivati", creando una situazione simile all'**ipersensibilità ritardata di tipo IV**, definite col nome generico di "allergia ai metalli". Anche i detriti di polietilene e cemento possono essere presentati ai linfociti T da macrofagi e da osteoblasti³³.

Tutela farmacologica dell'osteointegrazione periprotetica

I bisfosfonati (BF) hanno un ruolo importante nel metabolismo dell'osso negli impianti protesici. Il capostipite di questi farmaci, l'etidronato, negli anni '70, veniva impiegato nella prevenzione delle ossificazioni eterotopiche pararticolari. Agli inizi del terzo millennio l'impiego dei BF ha avuto una maggiore diffusione in ragione di una letteratura sempre più ricca. Hilding et al. nel 2000 accertavano nelle protesi di ginocchio con la stereoradiometria che il clodronato (CL) riduceva la percentuale di scollamento asettico del componente tibiale³⁴. Tale dato veniva poi confermato con un follow-up di 6 anni³⁵. L'impiego sistematico nel post-operatorio dei BF, e del CL in particolare, contribuisce a contrastare il *bone-loss* periprotetico, con un incremento della BMD, soprattutto nel primo anno. Poiché l'osteolisi è il risultato di un'attivazione in senso clastico dei macrofagi e di una maggiore maturazione di osteoclasti, oltre a un'inibizione osteoblastica³⁶, l'impiego dei BF previene il *bone-loss* periprotetico (osteolisi e stress-shielding), riducendo quindi la percentuale delle revisioni³⁷. Prieto Alambra et al. hanno ben sottolineato l'effetto protettivo dei BF verso l'impianto protesico sia d'anca che di ginocchio in pazienti con OA³⁸. Il dato è stato poi confermato da Tilleman et al. in pazienti con artrite reumatoide, evidenziando peraltro un lieve aumento del rischio di infezioni profonde³⁹. L'analisi retrospettiva dei Registri protesici degli USA su una popolazione di circa 13.000 pazienti protesizzati ha ben evidenziato un basso rischio di revisione in pazienti trattati con BF per oltre 6 mesi⁴⁰. Allo stesso risultato sono giunti Prieto Alambra et al. su una coorte di circa 96.000 pazienti operati, del Registro protesico Danese, ossia la riduzione del rischio di revisione delle protesi trattate con BF per oltre 6 mesi⁴¹. Lin et al. in una metanalisi relativi a 14 trials hanno confermato l'effetto benefico dei BF soprattutto di seconda generazione verso il *bone loss* periprotetico post-chirurgico, protratto secondo gli Autori, sino a 72 mesi dalla sospensione della terapia⁴². La terapia farmacologica, in particolare, contribuisce a migliorare la stabilità immediata

e non inibisce l'immediata osteogenesi periprotetica, incrementando la BMD attorno allo stelo e alla coppa. L'impiego dei BF trova indicazione anche nella prevenzione della wear debris disease, e nella sua terapia, quando essa è in atto⁴³. Il Clodronato, in particolare, trova un'indicazione per le sue proprietà antirassorbitive, ma anche per le sue proprietà antidolorifiche e antiinfiammatorie verso i macrofagi, in particolare, ritenuti gli elementi cellulari protagonisti di tutta la fenomenologia periprotetica⁴⁴.

Bibliografia

- 1 Charnley J. *Low friction arthroplasty of the hip*. Berlin: Springer-Verlag 1979.
- 2 Pipino F, Sanguineti F. *La nuova normalità nelle protesi*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 1998;24:122-8.
- 3 Pipino F. *Il punto su la cementazione*. Firenze: OIC Medical Press 1987.
- 4 De Santis E, Fadda M, Gasparini G, et al. *Interazione osso protesi-aspetti di istofisiopatologia*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 1994;20(suppl):41-54.
- 5 Pipino F. *Interazione osso-protesi*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 1994;20(suppl 1):121-9.
- 6 Konttinen YT, Zhao D, Beklen A, et al. *The microenvironment around total hip replacement prostheses*. Clin Orthop Relat Res 2005;28-38.
- 7 Miyazaki K, Trindade MC, Ma T, et al. *Periprosthetic osteolysis: induction of vascular endothelial growth factor from human monocyte/macrophages by orthopaedic biomaterial particles*. J Bone Miner Res 2003;18:1573-83.
- 8 Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier JP, et al. *Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence?* Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24:51-70.
- 9 Rocca B, Davi G. *Should patients with osteoarthritis be treated with COX2 inhibitors rather than traditional NSAIDs?* Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3:316-7.
- 10 Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, et al. *Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis*. Arthritis Rheum 2003;48:602-11.
- 11 Silvestri E, Corazza A, Molfetta L, et al. *Metabolic bone changes in osteoarthritis: the role of imaging and pathogenetic interpretation*. J Biol Reg Hom Agent 2015;3:16-9.
- 12 Adami S, Viapiana O. *Pathophysiology of osteoarthritis perspective*. Reumatismo 2001;53:18-25.
- 13 Molfetta L, Serio B. *Arthritis and osteoporosis: pathogenetic correlations in function of arthroprosthesis*. J Biol Reg Hom Agents 2015;29:4-9.
- 14 Kiratli BJ, Heimer JP, McBeat AA, et al. *Determination of bone mineral density by DEXA in patients with uncemented total hip arthroplasty*. J Orthop Res 1992;10:836-41.
- 15 Hughes SS, Furia JP, Smith P, et al. *Atrophy of the proximal part of the femur after total hip arthroplasty without cement*.

- A quantitative comparison of cobalt chromium and titanium femoral stems with use of dual x-ray absorptiometry.* J Bone Joint Surg 1995;274:124-30.
- 16 Nishii T, Sugano N, Masuhara K, et al. *Longitudinal evaluation of time related bone remodeling after cementless total hip arthroplasty.* Clin Orthop 1997;339:121-9.
- 17 Molfetta L, Palermo A, Cavallari M, et al. *Il bone remodeling nelle protesi d'anca non cementate: analisi densitometrica.* Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 1998;24:237-47.
- 18 Engh CA, McGovern TF, Bobyn JD, et al. *A quantitative evaluation of periprosthetic bone remodeling after cementless total hip arthroplasty.* J Bone Joint Surg A 1992;74:1009-12.
- 19 Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, et al. *Osteolysis: basic science.* Clin Orthop Relat Res 2001:71-7.
- 20 Tajana G, Parente C, Peluso G. *Interazione osso protesi: aspetti biologici.* Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 1994;20(suppl 1):37-40.
- 21 Wozney JM, Rosen V, Byrne M, et al. *Growth factors influencing bone development.* J Cell Sci 1990;13:149-56.
- 22 Cook SD, Thomas KA, Barrack LR, et al. *Tissue growth into porous coated acetabular components in 42 patients.* Clin Orthop 1992;283:163-70.
- 23 Pidhorz LE, Urban RM, Jacobs JJ, et al. *A quantitative study of bone and soft tissues in cementless porous-coated acetabular components retrieved at autopsy.* J Arthroplasty 1993;8:213-25.
- 24 Pipino F, Sanguineti F. *Limiti fra nuova normalità complicate ed insuccessi nelle protesi.* Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 1998;24:95-116.
- 25 Jacobs JJ, Shanbhag A, Glant TT, et al. *Wear debris in total joint replacements.* J Am Acad Orthop Surg 1994;2:212-20.
- 26 Willert HG, Bertram H, Buchhorn GH. *Osteolysis in alloarthroplasty of the hip. The role of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles.* Clin Orthop Relat Res 1990;258:95-107.
- 27 Schmalzried TP, Shepherd EF, Dorey FJ, et al. *The John Charnley Award. Wear is a function of use, not time.* Clin Orthop Relat Res 2000;381:36-46.
- 28 Ingham E, Fisher J. *The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement.* Biomaterials 2005;26:1271-86.
- 29 Athanasou NA, Quinn J, Bulstrode CJ. *Resorption of bone by inflammatory cells derived from the joint capsule of hip arthroplasties.* J Bone Joint Surg Br 1992;74:57-62.
- 30 Sabokbar A, Kudo O, Athanasou NA. *Two distinct cellular mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in periprosthetic osteolysis.* J Orthop Res 2003;21:73-80.
- 31 McEvoy A, Jeyam M, Ferrier G, et al. *Synergistic effect of particles and cyclic pressure on cytokine production in human monocytemacrophages: proposed role in periprosthetic osteolysis.* Bone 2002;30:171-7.
- 32 Baumann B, Rader CP, Seufert J, et al. *Effects of polyethylene and TiAlV wear particles on expression of RANK, RANKL and OPG mRNA.* Acta Orthop Scand 2004;75:295-302.
- 33 Del Buono A, Denaro V, Maffulli N. *Genetic susceptibility to aseptic loosening following total hip arthroplasty: a systematic review.* Br Med Bull 2012;101:39-55.
- 34 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;71:553-7.
- 35 Hilding M, Aspenberg P. *Postoperative clodronate decreases prosthetic migration: 4 years follow up of a randomized radiostereometric study of 50 total knee prosthesis.* Acta Orthop 2006;77:912-6.
- 36 Tuan RS, Lee FY, Konttinen Y, et al. *What are the local and systemic biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or modulate the biologic response to wear particles?* J Am Acad Orthop Surg 2008;16(suppl 1):S42-8.
- 37 Bhandari M, Bajammal S, Guyatt GH, 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.
- 38 Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, et al. *Association between bisphosphonates use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip; population based retrospective cohort study.* BMJ 2011;343:d7222-28.
- 39 Thilleman TM, Pedersen AB, Mehnert F, et al. *Postoperative use of bisphosphonate and risk of revision after primary total hip arthroplasty: a nationwide population-based study.* Bone 2010;46:946-51.
- 40 Monti K, Inacio MCS, Dell RM, et al. *Association of bisphosphonate use and risk of revision after THA: outcomes from a US Total Joint Replacement Registry.* Clin Orthop Rel Res 2015;473:3412-20.
- 41 Prieto-Alhambra D, Lalmohamed A, Abrahamsen B, et al. *Oral bisphosphonate use and total knee/hip implant survival.* Arthritis Rheumatol 2014;66:3233-40.
- 42 Lin T, Yan SG, Cai XZ, et al. *Bisphosphonates for periprosthetic bone loss after joint arthroplasty: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials.* Osteoporos Int 2012;23:1823-34.
- 43 Sorensen M, Barchman J, Bechtold JE, et al. *Preclinical evaluation of zoledronate to maintain bone allograft and improve implant fixation in revision joint replacement.* J Bone Joint Surg Am 2013;95:1862-8.
- 44 Frediani B, Giusti A, Bianchi G, et al. *Clodronate in the management of different musculoskeletal conditions.* Minerva Med 2018;109:300-25.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.