

TRATAMENTUL CU BISFOSFONAȚI ȘI VINDECAREA FRACTURILOR OSTEOPOROTICE

Biphosphonates treatment and osteoporotic fractures healing

Prof. Dr. H.D. Boloșiu

Centrul de Osteoporoză OsArt, Clinica Reumatologică, UMF „I. Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Modul și viteza cu care se vindecă fracturile în relație cu tratamentul anti-resorbțiv cu bisfosfonați este încă subiect de dispută în literatura reumatologică și ortopedică. Articolul prezintă starea actuală a cunoștințelor în legătură cu acest aspect. Consecințele practice care pot fi desprinse sunt aplicabile în clinica osteoporozei, înaintea și după apariția primei fracturi și a celor consecutive.

Cuvinte cheie: osteoporoză, fracturi, bisfosfonați

Summary

As potent anti-resorptive agents bisphosphonates may interfere fracture healing in osteoporosis patients. The author reviews current data concerning the role of osteoclasts in callus formation and the bone strength acquired in bisphosphonate-treated subjects who suffered prevalent and incident fractures. The practical consequences of those facts are discussed.

Key words: osteoporosis, fracture, bisphosphonates

Obiectivul primordial în tratamentul osteoporozei (OP) este reducerea riscului fracturilor de fragilitate la care sunt expuși acești bolnavi. Progresele făcute în cunoașterea acestei boli și în înțelegerea mecanismelor prin care acționează numeroasele și extrem diversificatele medicamente osteoporotice au clarificat multe aspecte, dar au lăsat unele fără răspuns univoc.

Majoritatea substanțelor utilizate astăzi pentru tratamentul OP aparțin grupului anti-resorbțivelor, iar printre acestea, bifosfonații (BF) ocupă un rol privilegiat (1). Noii BF care au apărut în ultimii ani inhibă puternic resorbția osoasă și prin acestea restabilesc echilibrul între resorbție și formare la nivelul fiecărei unități de remodelare osoasă (UMB = unitatea multicelulară de bază) și la nivelul întregului schelet, prin reducerea frecvenței de activare a UMB. Ambele efecte sunt rezultatul

unei acțiuni unice: inhibarea diferențierii precursorilor osteoclastelor și limitarea ratei de supra-viețuire a acestor celule ajunse la maturitate, prin inducerea apoptozei (2). Întrebarea care se pune este dacă acest puternic efect antiosteoclastic nu ar putea interfera cu vindecarea fracturilor, proces în cadrul căruia aceste celule au un rol de jucat.

Se știe că o fractură de fragilitate, odată apărută la un subiect cu OP, crește riscul pentru următoarele, indiferent de sediul pe care l-am avea în vedere, fenomen care este cunoscut ca și „cascada fracturilor osteoporotice” și a cărui magnitudine depinde de regiunea vizată a scheletului. Dacă într-adevăr BF ar interfera cu procesul de vindecare a fracturilor, atunci ar putea exista o contradicție între a trata o fractură și a le preveni pe următoarele, iar practica s-ar putea vedea lipsită de o categorie importantă de medicamente capabile să salveze

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Horațiu D. Boloșiu, Clinica Reumatologică, Str. Clinicilor, Nr. 4, Cod poștal 400006, Cluj-Napoca

email: hbolosiu@yahoo.com

oamenii de această adevărată epidemie, sau cel puțin medicii și-ar vedea limitată capacitatea de intervenție.

Problema care îi frământă deopotrivă pe ortopezi sau pe cei care tratează OP de pe pozițiile unor specialități non-chirurgicale, nu a primit încă un răspuns clar. Studiile directe pe subiecți umani lipsesc, iar atitudinea clinicienilor se bazează pe presupuneri fiziopatologice și pe extrapolarea unor date de observație din medicina experimentală. Se știe că BF persistă timp îndelungat în os, unde continuă să-și exercite acțiunile și după întreruperea administrării. Acest aspect câștigă conotații suplimentare odată cu apariția noilor produși cu acțiune prelungită care nu permit un dozaj „suplu”, cu care medicii care activează în alte domenii ale terapiei se simt confortabil la adăpost știind că pot suprima la nevoie administrarea medicamentului. Pe scurt, întrebările care se ridică în practica tratamentului cu BF pentru OP pot fi sintetizate după cum urmează:

- se vindecă o fractură osteoporotică la fel ca și una care survine pe un os normal,
- cum evoluează procesul de vindecare al unei fracturi de fragilitate la un bolnav aflat sub tratament cu BF,
- este vreo deosebire între a introduce un BF la un osteoporotic naiv și indicația similară la unul cu una sau mai multe fracturi în antecedente și
- care este atitudinea de adoptat privind administrarea BF pe durata vindecării fracturilor?

Acestora li se adaugă și altele cum ar fi cele legate de vârsta pacienților, sediul fracturii (vertebrale, în os apendicular metafizar sau diafizar) și chiar de atitudinea chirurgicală (ex.: contenție sau fizare endogenă).

Procesul de vindecare al fracturilor în scheletul vârstnicilor sau cel afectat de OP se face în același cadru general ca și în osul normal, iar diferențele sunt cel mult de viteză a procesului și eventual de calitate, fără ca aceste variabile să fie semnificative (3, 4). În unele situații experimentale pe șobolani ovariectomizați s-a constatat că secțiunea (micro-TC) și densitatea minerală osoasă (DMO) a calusului au fost semnificativ reduse, iar forța necesară pentru a-l fractura, mai mică. Se consideră că toate acestea sunt rezultatul influenței bolii asupra fazelor inițiale ale vindecării fracturii (5).

Îngrijorarea manifestată de unii în legătură cu posibilitatea ca BF să interfereze negativ cu

vindecarea fracturilor provine din câteva date din observații recoltate în cursul tratamentelor prelungite, cum ar fi apariția osteonecrozei maxilarilor (6) și unele date de cercetare fundamentală, care indică participarea osteoclastelor la procesul de vindecare nu numai în fazele lor inițiale, ci și mai târziu (7).

Osteonecroza mandibulei și/sau a maxilarului a fost citată îndeosebi după tratamentul cu BF pentru neoplazii osteolitice (94% dintre cazurile raportate). Cele mai multe cazuri au apărut după alendronat, dar acesta pare să fie efectul de selecție al numărului mare de subiecți tratați. Zolendronatul, un BF cu efect deosebit puternic, este mai recent menționat în legătură cu această complicație. Se pare că această redutabilă consecință a tratamentului cu BF ține mai degrabă de boala de bază (neoplazia) și de factori locali (ex.: igiena precară, traumă masticatorie etc.) decât de excesul de supresie, care rămâne totuși un factor de luat în considerare.

Procesul reparativ după o fractură este unul complex și parcurge mai multe etape ale modelării tisulare. Răspunsul inițial este unul inflamator, în cursul căruia în focar penetrează celule mezenchimale precursorii osteoclastelor, osteoblastelor și vaselor de neoformație (9). Procesul reparativ propriu-zis parcurge trei etape: osificarea encondrală, producerea de os imatur (woven bone) și remodelarea acestuia în os lamelar. Procesul de vindecare începe cu acțiunea anabolică a osteoblastelor, în vreme ce remodelarea implică funcția osteoclastelor. Uniunea radiologică apare mai devreme decât recâștigarea structurii histologice mature și achiziția rezistenței mecanice. În toate acestea, osteoclastele joacă un rol însemnat. Vindecarea fracturii este completă atunci când dispare linia radiologică de fractură, se restabilește arhitectura normală la nivelul calusului și osul devine competent din punct de vedere mecanic, evenimentul din urmă fiind esențial pentru consecința clinică a întregului fenomen. Studiile pe animale de experiență au arătat că BF nu împiedică inițierea procesului de vindecare și formarea calusului, dar continuarea administrării limitează transformarea în os lamelar, care este mai rezistent decât cel imatur (10).

Nu se știe cât de relevante sunt aceste constatări din punct de vedere clinic, dar pe baza lor a fost sugerată ideea de a întrerupe administrarea anti-resorbtilor puternice, care sunt BF, cu altele mai

„blânde“, de exemplu raloxifenul, în perioada post-fractură (11). Acest deziderat ar fi însă greu de realizat în cazul administrării BF cu acțiune îndelungată.

Studiile asupra acestui subiect la om lipsesc pentru moment. Inițial, când a fost introdus etidronatul în tratamentul OP, s-a constatat că medicamentul administrat continuu scade rezistența osului, inclusiv vindecarea fracturilor și competența mecanică a calusului, dar acest fenomen este cauzat de inhibarea mineralizării. Este motivul pentru care etidronatul, din ce în ce mai puțin utilizat, se administrează numai în cură intermitentă. În osteogeneza imperfectă, administrarea îndelungată (2-9 ani) a pamidronatului intravenos, nu modifică înălțimea corpilor vertebrali (13). Un studiu efectuat pe 32 de femei tratate cu BF pentru OP a arătat că la două luni după fracturile oaselor lungi DMO la sediul fracturii a fost cu 20% mai mare decât la grupul de control, fără nici o deosebire între grupuri în ceea ce privește durerea și funcția (14). Din aceste puține date se poate presupune în mod rezonabil că administrarea BF în dozele curente utilizate în OP nu interferează cu formarea calusului, deși remodelarea acestuia ar putea fi ușor întârziată.

Chirurgii ortopezi cred în general că dacă o fractură diafizară este fixată rigid prin metode interne (ex.: plăci și șuruburi) vindecarea se face prin unire primară corticală, care nu presupune formarea de calus, dar contribuie la mecanismul local normal de remodelare osoasă, prin „conurile de foraj“ care traversează linia de fractură și antrenează osteoblastele în urma lor. Cu toate acestea, mecanismul de vindecare implică și osteoclastele, care ar trebui protejate de efectul BF, dar nu este mai puțin adevărat că majoritatea fracturilor pe fond de OP sunt metafizare. Nu există date clinice

care să ateste faptul că OP locală ar influența ancorarea implantelor metalice (15).

În primul an după o fractură de șold, bolnavii pierd de 12 ori mai mult os la nivelul șoldului contralateral decât subiecții de control (16) și este evident că deficitul lor de masă osoasă este generalizat. Prin urmare, este deasupra oricărei îndoieli că BF trebuie introduși chiar și la prima fractură, ca măsură de a stopa sau diminua „cascada fracturilor osteoporotice“. Astfel, singura problemă de ordin practic ar rămâne dacă este nevoie să intervină o „vacanță de BF“ la bolnavii la care a survenit o fractură în cursul unei cure cronice cu astfel de medicamente și aici părerile rămân încă împărțite. Totuși, pentru pentru moment, rămân aplicabile concluziile și recomandările Comitetului de experți reunit în anul 2006 (17) din care am extras următoarele:

- Până în prezent, medicamentele antiresorbitive se bucură de o balanță beneficiu/risc pozitivă și BF pot fi introduși în prezența unei fracturi la bolnavi cu OP BF-naivi.
- Nu există dovezi că BF ar dăuna vindecării fracturilor care au apărut totuși în cursul tratamentului, exceptând situația fracturilor diafizare tratate prin fixare internă.
- Beneficiul de a continua tratamentul la bolnavi care au suferit o fractură este cost-eficient, pentru că BF reduc rata fracturilor incidente și, indirect, scurtează perioada de imobilizare capabilă să agraveze drastic OP.
- Până la introducerea pe scară largă a anti-osteoporoticelor cu efect anabolic, capabile deopotrivă să accelereze vindecarea fracturilor și să le prevină pe cele ulterioare, BF rămân o armă redutabilă împotriva OP, cu sau fără fractură.

BIBLIOGRAFIE

1. **Boloșiu HD** – „Osteoporoză“, Casa Cărții de știință, Cluj-Napoca, 2008
2. **Reseka AA, Rodnan GA** – Mechanism of action of bisphosphonates, *Curr Osteop Rep* 2003, 1: 45-53
3. **Gruber R, Koch H, Doll BA et al** – Fracture healing in the elderly patient, *Exp Gerontol* 2006, 41: 1080-1093
4. **Giannoudis P, Tzioupis C, Almalki T, Buckley R** – Fracture healing in osteoporotic fracture: is it really different, *Injury* 2007, 38 (Suppl): 90-99
5. **Namking-Matthai H, Appleyard R, Sanea S et al** – Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporosis model, *Bone* 2001, 28: 80-86
6. **Woo GB, Hellstein JW, Kalmar SR** – Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw, *Ann Int Med* 2006, 144: 753-761
7. **Schell H, Lienau S, Epar DR et al** – Osteoclastic activity begins early and increases over the course of bone healing, *Bone* 2006, 38: 947- 559
8. **Odvina CV, Zerwekh SE, Rao DS et al** – Severely suppressed bone turnover; A potential complication of alendronate therapy, *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 1294-1301
9. **Meglioran CA, Schubert MM, Peterson DE et al** – Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone, *Cancer* 2005, 104: 83-93
10. **Mori S** – Fracture healing with anti-resorptive agents, *J Musculoskel Neuron Interact* 2003, 3: 314-316
11. **Li S, Mori S, Kasi Y et al** – Effect of bisphosphonates on fracture healing of long bone in rats, *J Bone Miner Res* 1999, 14: 969-979

12. **Allen MR, Burr DB** – Mineralisation, microdamage and matrix. How bisphosphonates influence material properties of bone? *Bonekey Osteovision* 2007, 4:49-60
13. **Astrom E, Soderhall S** – Beneficial effects of long term bisphosphonates treatment in osteogenesis imperfecta, *Arch Dis Child* 2002, 86: 356-364
14. **Morris CD, Einhorn TA** – Bisphosphonates in orthopaedic surgery, *J Bone Jt Surg* 2005, 87: 1609-1618
15. **Goldman J, Suhm N, Goldman S et al** – influence of osteoporosis on fracture fixation. A Systematic literature review, *Osteop Int* 2008, 19: 761-772
16. **Magaziner S, Wehren L, Hawkes V et al** – Women with hip fracture have a greater decline in bone mineral density than expected, *Osteop Int* 2006, 17: 971-977
17. **Marsh D** – Is fracture healing affected by bisphosphonates? *Orthopaedic Experts panel*, National Knowledge Week on Osteoporosis & Fragility Fractures, London, 2006

În actualitate

Sistemul neuroendocrinoimun și autoimunitatea

Sistemul neuroendocrinoimun (SNEI) este o rețea fundamentală destinată să mențină homeostazia și, printre altele, joacă un rol important în producerea unor boli sistemice, inclusiv cele autoimune. Printre efectorii importanți ai SNEI se numără hormonii steroizi secretați de glandele suprarenale (cortisolul) și de gonade

(hormonii sexuali), neurohormonii, cum ar fi melatonina, și mai recent descoperitul sistem endocrin al vitaminei D. Estrogenii, melatonina și stresul cronic, care produc scăderea durabilă a secreției de glucocorticoizi, modulează intens SNEI și stimulează răspunsul imun. Sistemul endocrin al vitaminei D este considerat un factor

imunosupresor. Ca rezultat, estrogenii (îndeosebi la subiecții afectați de boli autoimune mediate prin celule B) și melatonina ar trebui evitate, iar glucocorticoizii ca tratament de substituție și vitamina D permise în tratarea bolilor autoimune.

Sursa: M. Cutolo, R H Straub, Insight into endocrine-immunological disturbances in autoimmunity and their impact to treatment, Artr Res Ther 2009, 11, 217