



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ-ΝΙΚΗ Α. ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ Ν. ΖΩΓΑΚΗΣ

ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

«ΤΟ ΟΣΤΙΚΟ ΤΣΙΜΕΝΤΟ ΩΣ ΜΕΤΑΦΟΡΕΑΣ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ ΙΟΥΝΙΟΣ 2021



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS SCHOOL OF MEDICINE

MASTER OF SCIENCE

“METABOLIC BONE DISEASES”

LABORATORY FOR THE RESEARCH OF MUSCULOSKELETAL DISEASES

“TH. GAROFALIDES”

DIRECTOR: PROFESSOR ISMINI – NIKI A. DONTA

MASTER THESIS

PANTELEIMON N. ZOGAKIS

ORTHOPAEDIC SURGEON

“THE ROLE OF BONE CEMENT AS A DRUG CARRIER”

SUPERVISOR: GEORGIOS P. LYRITIS

PROFESSOR EMERITUS OF ORTHOPAEDICS

MEDICAL SCHOOL. UNIVERSITY OF ATHENS

ATHENS JUNE 2021

Αφιερωμένη στους γονείς μου γιατί ό,τι είμαι το χρωστάω σε αυτούς

Στη γυναίκα μου Νάντια που με έσπρωξε να ξεκινήσω αυτό το ταξίδι

Και στο γιο μου που είναι στο δρόμο και έρχεται.....

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	I
Βιογραφικό σημείωμα	II
Περίληψη	VIII
Πίνακας Πινάκων	X
Πίνακας Εικόνων	XI
Εισαγωγή	1
1. Είδη οστικού τσιμέντου	1
1.1. Πολυμεθυλμεθακρυλικό τσιμέντο (PMMA)	2
1.1.1. Συστατικά τσιμέντου PMMA	2
1.1.2. Φυσική & Χημική αντίδραση τσιμέντου PMMA	4
1.1.3. Παρασκευή οστικού τσιμέντου PMMA	4
1.1.4. Είδη PMMA	5
1.1.5. Μηχανικές ιδιότητες οστικού τσιμέντου PMMA	6
1.1.6. Ιξωδοελαστικές ιδιότητες PMMA	7
1.1.7. Παράγοντες που επηρεάζουν επιδόσεις του PMMA	9
1.1.8. Τοποθέτηση οστικού τσιμέντου PMMA	10
1.2. Τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου (CaP)	11
1.2.1. Ιδιότητες τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου	11
2. Εφαρμογές οστικού τσιμέντου	13
2.1. Ολική αρthroπλαστική	13
2.2. Πλήρωση κενών	16
2.2.1. Σπονδυλοπλαστική – Κυφοπλαστική	16

2.2.2. Ογκολογία	18
2.3. Οστική λοίμωξη	21
3. Το οστικό τσιμέντο ως μεταφορέας ουσιών και φαρμάκων	24
3.1. Οστικό τσιμέντο και αντιβιοτικά	24
3.1.1. Ιστορική αναδρομή	24
3.1.2. Γιατί κρίνεται απαραίτητη η τοπική δράση αντιβιοτικών στο οστό	25
3.1.3. Η επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού παράγοντα	26
3.1.4. Συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά	28
3.1.5. Μηχανισμός δράσης μείγματος & απελευθέρωση φαρμάκου	29
3.1.6. Τρόπος παρασκευής και επιπτώσεις στην μηχανική αντοχή	31
3.1.7. Δόση αντιβιοτικού	33
3.1.8. Εφαρμογές μείγματος τσιμέντου – αντιβιοτικών	34
3.1.8.1. Πρωτογενής ολική αρθροπλαστική	34
3.1.8.2. Αναθεώρηση αρθροπλαστικής ενός ή δυο σταδίων	36
3.1.8.3. Οστεομυελίτιδα & Σηπτικές ψευδαρθρώσεις	38
3.1.9. Συνδυασμός αντιβιοτικών ουσιών	40
3.1.10. Μικροβιακή αντοχή	42
3.1.11. Τοξικότητα	42
3.1.12. Οικονομική επίπτωση & κόστος – όφελος	43
3.2. Οστικό τσιμέντο και διφωσφονικά	44
3.2.1. Οστεοπόρωση & Οστεόλυση	44
3.2.2. Γιατί να αναμείξουμε διφωσφονικά με οστικό τσιμέντο	45
3.2.3. Ιστορική αναδρομή	46
3.2.4. Επίδραση στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του τσιμέντου	46
3.2.5. Το τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου ως εναλλακτικός φορέας	47

3.2.6. Οστεογενετική και αντιοστεοπορωτική δράση	49
3.2.6.1. Πρώτες μελέτες	49
3.2.6.2. <i>In vitro</i> και <i>in vivo</i> έρευνες	50
3.2.6.3. Η τοπική δράση τσιμέντου – διφωσφονικών στην θεραπεία οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων	52
3.2.7. Κυτταροτοξική & Αντινεοπλασματική δράση	54
3.3. Οστικό τσιμέντο και κυτταροστατικά	56
3.3.1. Καρκίνος & οστικές μεταστάσεις	56
3.3.2. Γιατί να αναμείξουμε κυτταροστατικά με οστικό τσιμέντο	57
3.3.3. Οστικό τσιμέντο & Μεθοτρεξάτη	58
3.3.4. Οστικό τσιμέντο & Σισπλατίνη	62
3.3.5. Οστικό τσιμέντο & Δοξορουβικίνη	64
3.4. Οστικό τσιμέντο και άλλες κατηγορίες φαρμάκων	65
3.4.1. Οστικό τσιμέντο & Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη	65
3.4.2. Οστικό τσιμέντο & Κορτιζόνη	65
4. Συμπεράσματα & Προοπτικές	66
Βιβλιογραφία	71

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια της ολοκλήρωσης των σπουδών μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Μεταβολικά νοσήματα των οστών». Από αυτό το βήμα που μου δίνεται θα ήθελα να ευχαριστήσω αρχικά όλους τους διδάσκοντες του προγράμματος για τις πολύτιμες γνώσεις που απέκτησα, την Καθηγήτρια κυρία Ισμήνη Δοντά και ιδιαίτερα τον Καθηγητή κύριο Γεώργιο Λυρίτη που αποτελεί μια διαρκή πηγή έμπνευσης για όλους μας. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κυρία Ελένη Φελούκα, την «ψυχή» του Μεταπτυχιακού, καθώς και στον επιβλέποντα και συνάδελφο κύριο Χρήστο Ζαφείρη τόσο για το ενδιαφέρον θέμα που μου εμπιστεύτηκε να αναπτύξω, όσο και για την καθοδήγησή του όλο αυτό το διάστημα. Ευχαριστώ επίσης τους συμφοιτητές μου στο μεταπτυχιακό για τις όμορφες στιγμές που είχαμε αυτά τα χρόνια. Τέλος, να ευχαριστήσω ακόμα μια φορά τους γονείς μου για τη συμπαράσταση, τις συμβουλές και όλα όσα μου έχουν προσφέρει καθώς και τη γυναίκα μου για την αγάπη και τη στήριξη της.

Παντελεήμων (Παντελής) Ζωγάκης, MD, FEBOT

Ορθοπαιδικός Χειρουργός & Τραυματολόγος



Προσωπικά Στοιχεία:

Όνοματεπώνυμο: Παντελεήμων Ζωγάκης
Όνομα πατρός :Νικόλαος
Ημερομηνία Γέννησης: 29/11/1986, Αθήνα
Υπηκοότητα: Ελληνική
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος
Α.Μ. Ι.Σ.Α: 078902

Διεύθυνση: Ρόδων 5, Νέα Σμύρνη Τ.Κ.17121, Αθήνα
e-mail : pantelis1986@gmail.com
τηλ: +30 6944180400, +302109351538

Επαγγελματικοί τίτλοι

Δεκέμβριος 2019	Αναγνώριση του τίτλου ειδικότητας Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας από την Ελβετική Επιτροπή Επαγγελματών Υγείας (ΜΕΒΕΚΟ) No: GLN 7601007888436
Οκτώβριος 2019	Απόκτηση τίτλου EBOT Fellow της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (EBOT) Manchester, UK
Ιούλιος 2018	Τίτλος ειδικότητας Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας Απόφαση 13664/12-07-2018, Περιφέρεια Αττικής
Αύγουστος 2010	Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος Απόφαση 3362/17-08-2010, Περιφέρεια Αττικής

Επαγγελματική εμπειρία

Ιούνιος 2019 – Σήμερα	Επικουρικός Επιμελητής Β', Α' Ορθοπαιδική κλινική, Νοσοκομείο Παίδων "Αγία Σοφία"
Απρίλιος 2018 – Ιούνιος 2019	Ειδικευόμενος ιατρός σε παράταση σύμβασης στην Ορθοπαιδική χειρουργική και Τραυματολογία, Ορθοπαιδική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"
Νοέμβριος 2015-Απρίλιος 2018	Ειδικευόμενος ιατρός στην Ορθοπαιδική Χειρουργική και Τραυματολογία, Ορθοπαιδική κλινική, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"
Οκτώβριος 2017-Απρίλιος 2018	Ειδικευόμενος ιατρός, Α Ορθοπαιδική κλινική, Νοσοκομείο Παίδων "Αγία Σοφία" στα πλαίσια της ειδίκευσης στην Ορθοπαιδική Χειρουργική και Τραυματολογία

Απρίλιος 2017-Οκτώβριος 2017	Ειδικευόμενος ιατρός, Παιδοορθοπαιδική κλινική, Νοσοκομείο ΚΑΤ στα πλαίσια της ειδίκευσης στην Ορθοπαιδική Χειρουργική και Τραυματολογία
Οκτώβριος 2016-Απρίλιος 2017	Ειδικευόμενος ιατρός, Κλινική Μικροχειρουργικής και Άκρας χειρός Νοσοκομείο ΚΑΤ στα πλαίσια της ειδίκευσης στην Ορθοπαιδική Χειρουργική και Τραυματολογία
Απρίλιος 2016-Οκτώβριος 2016	Ειδικευόμενος ιατρός, κλινική Πλαστικής Χειρουργικής, Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός” στα πλαίσια της ειδίκευσης στην Ορθοπαιδική Χειρουργική και Τραυματολογία
Ιούνιος 2013-Αύγουστος 2015	Ειδικευόμενος ιατρός, Ορθοπαιδική κλινική, Νοσοκομείο Riviera-Chablais, Montreux, Ελβετία
Νοέμβριος 2012-Μάιος 2013	Ειδικευόμενος ιατρός, Ορθοπαιδική κλινική, Νοσοκομείο Jura, Porrentruy, Ελβετία
Ιούλιος 2012-Σεπτέμβριος 2012	Παράταση της σύμβασης στη Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Κορίνθου, με απόσπαση στο Ορθοπαιδικό τμήμα
Ιούλιος 2011-Ιούλιος 2012	Ειδικευόμενος ιατρός, Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Κορίνθου
Νοέμβριος 2010-Απρίλιος 2011	Ειδικευόμενος ιατρός, Γυναικολογική-Μαιευτική Κλινική, Νοσοκομείο της Auxerre, Γαλλία στα πλαίσια ειδίκευσης στην Γενική Ιατρική

Εκπαίδευση

2018-2021	Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών», Ιατρική Σχολή, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
2004-2010	Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, <i><u>βαθμός πτυχίου:</u> 6,71/10 (Λίαν καλώς)</i>
1992-2004	Απολυτήριο Λυκείου, Λεόντειο Λύκειο Νέας Σμύρνης (Lycée Leonin de Nea Smirni) <i><u>βαθμός απολυτηρίου:</u> 19,2/20 (Άριστα)</i>

Συνεχιζόμενη εκπαίδευση

Οκτώβριος 2014-Ιούνιος 2015	Διαπανεπιστημιακό δίπλωμα διαρκούς εκπαίδευσης της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Paris 12 - Paris Est Créteil Val de Marne (Παρίσι) σε συνεργασία με τις Ιατρικές Σχολές των Πανεπιστημίων της Lyon, της Marseilles και της Lyon με τίτλο: Χειρουργική Παθολογία γόνατος (DIU, Pathologie chirurgicale du genou)
-----------------------------	---

Νοέμβριος 2014	Επιτυχής συμμετοχή στις εξετάσεις του 2ου έτους ειδικότητας στην Ελβετία με αντικείμενο βασικές γνώσεις χειρουργικής (examen de base de chirurgie)
Ιούνιος 2010	Συμμετοχή στις εξετάσεις ιατρικής ειδικότητας στη Γαλλία και απόκτηση εκπαιδευτικής θέσης ειδικευόμενου ιατρού γενικής Ιατρικής

Μέλος Επιστημονικών Εταιρειών

- ΕΕΧΟΤ (Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας)
- EFORT (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology)
- ESSKA (European Society for Sports traumatology, Knee surgery and Arthroscopy)

Δημοσιεύσεις σε Επιστημονικά περιοδικά

«A Novel Minimally Invasive Reduction Technique by Balloon and Distractor for Intra-Articular Calcaneal Fractures: A Report of 2 Cases.» M.Prod'homme, S.Pour Jafar, **P.Zogakis**, P.Stutz, *Case Rep Orthop.* 2018; 2018: 7909184

Εργασίες σε Συνέδρια και ημερίδες

Ιούνιος 2021	Osteochondral Injuries Of The Knee In Paediatric Patients P. Zogakis , G. Bozonelos, K. Antonis, P. Papadakis 22nd EFORT Congress 2021, Vienna
Οκτώβριος 2020	Ο ρόλος της αρθροσκόπησης στην αντιμετώπιση οστεοχόνδρινων καταγμάτων γόνατος σε σκελετικά ανώριμους ασθενείς: μια αναδρομική μελέτη Π.Ζωγάκης , Γ.Μποζονέλος, Χ.Παπαδάκης, Λ.Μεταξάς, Ε.Σκοτίδης, Ε.Σταυρίδης, Κ.Αντωνής 76 ^ο Συνέδριο ΕΕΧΟΤ, Αθήνα Αντιμετώπιση παιδιατρικών ασθενών με γωνιώδεις παραμορφώσεις στο μετωπιαίο και οβελιαίο επίπεδο με τη μέθοδο της προσωρινής ημιεπιφυσιοδέσης με 8-plate: μια αναδρομική μελέτη Π.Ζωγάκης , Γ.Μποζονέλος, Χ.Παπαδάκης, Γ.Παπαδάκης Κ.Αντωνής, Ι.Φλίγγερ, Π.Παπαδάκης 76 ^ο Συνέδριο ΕΕΧΟΤ, Αθήνα Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες στη διαφορική διάγνωση μεταξύ παροδικής υμενίτιδας και σηπτικής αρθρίτιδας του ισχίου σε παιδιατρικούς ασθενείς: μια αναδρομική μελέτη 103 περιστατικών Γ.Μποζονέλος, Π.Ζωγάκης , Γ.Παπαδάκης, Ε.Σκοτίδης, Λ.Μεταξάς, Ε.Σταυρίδης, Κ.Αντωνής 76 ^ο Συνέδριο ΕΕΧΟΤ, Αθήνα
Οκτώβριος 2019	Αντιμετώπιση συντριπτικού υπερκονδυλίου κατάγματος άνω των 5 τεμαχίων με σκελετική έλξη σε παιδί Δ.Αμπελάς, Π.Ζωγάκης , Χ.Παπαδάκης, Γ.Μποζονέλος, Α.Κυριαζή, Θ.Σαρλικιώτης, 75ο Συνέδριο ΕΕΧΟΤ, Αθήνα Αντιμετώπιση πανδιαφυσίτιδας δεξιάς κνήμης από διεισδυτική σταφυλοκοκκική νόσο (MRSA) σε κορίτσι 3,5 ετών Γ.Μποζονέλος, Δ.Αμπελάς, Χ.Παπαδάκης, Π.Ζωγάκης , Κ.Κουρτζής, Κ.Αντωνής, 75ο Συνέδριο ΕΕΧΟΤ, Αθήνα

Μετατραυματική παραμόρφωση ραιβότητας σε παιδιατρικό ασθενή συνεπεία κατάγματος αγκώνα με συνοδό άσηπτη νέκρωση της τροχιλίας

Π.Ζωγάκης, Γ.Μποζονέλος, Γ.Παπαδάκης, Κ.Κουρτζής, Δ.Αμπελάς, Κ.Αντωνής, 75ο Συνέδριο ΕΕΧΟΤ, Αθήνα

Η χρήση οσφυολαγόνιας σπονδυλοδεσίας (Ο5-λαγόνιο οστό) με διαυχενικούς κοχλίες για τη σταθεροποίηση ασταθών καταγμάτων του ιερού οστού

Δ.Κουρτζής, **Π.Ζωγάκης**, Ι.Καρνέζης, Κ.Κουρτζής, Μ.Τζουρμπάκης, Κ.Παπαγιαννάκος, 75ο Συνέδριο ΕΕΧΟΤ, Αθήνα

Μάιος 2018

Percutaneous pedicle screw fixation (PPSF) in the treatment of thoracic and lumbar spine fractures.

P.Zogakis, M.Tzurbakis, K.Papagiannakos, G.Fragkeskakis, K.Bossinakis, D.Kourtzis, G.Mpozonelos *19th European Congress of Trauma & Emergency Surgery*, 6-8 May 2018 Valencia, Spain

Νοέμβριος 2016

Technique mini-invasive innovante d'ostéosynthèse du calcanéum.

M.Prod'homme, **P.Zogakis**, F.Pierobon, P.Stutz. 91st Congress SOFCOT 8-11 November 2016, Paris, France

Εκπαιδευτικό έργο - Ομιλίες

Μάιος 2017

Π.Ζωγάκης “Εξαρθρήματα επιγονατίδας: Πότε και πώς χειρουργούμε”,
7ο Συνέδριο της Ελληνικής Αρθροσκοπικής Εταιρείας Χειρουργικής Γόνατος και Αθλητικών Κακώσεων «Γεώργιος Νούλης», 3-6 ,Μαΐου 2017, Θεσσαλονίκη

Απρίλιος 2018 – Ιούνιος 2018

Εκπαιδευτής στην πρακτική άσκηση Μικροχειρουργικής διάρκειας 10 εβδομάδων,
Ερευνητικό κέντρο “Θ.Γαροφαλλίδης”, Νοσοκομείο ΚΑΤ

Σεμινάρια - Workshops

Οκτώβριος 2020

5^ο Διεθνές Σεμινάριο Αγκώνα, 25-26 Σεπτεμβρίου, Αθήνα

Οκτώβριος 2019

6th EPOS BAT Instructional Course Trilogy, part II, Βιέννη, Αυστρία

Μάρτιος 2019

6th EPOS BAT Instructional Course Trilogy, part I, Βιέννη, Αυστρία

Φεβρουάριος 2019

Σεμινάριο υπερηχογραφικού ελέγχου του νεογνικού ισχίου, Αθήνα

Νοέμβριος 2018

Σεμινάριο υπερηχογραφικού ελέγχου νεογνικού ισχίου, Ηράκλειο, Αθήνα

Σεμινάριο ενδομυελικής ήλωσης Stryker Gamma3 και T2, Στρασβούργο, Γαλλία

Μάρτιος 2018

Σεμινάριο – Workshop Αρθροσκοπικής Χειρουργικής Γόνατος της Ελληνικής Αρθροσκοπικής Εταιρείας Χειρουργικής Γόνατος και Αθλητικών Κακώσεων «Γεώργιος Νούλης», 30-31 Μαρτίου 2018, Εργαστήριο Ανατομίας Πανεπιστημίου Αθηνών και Γ.Ν. Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

Απρίλιος 2017 – Ιούνιος 2017

Πρακτική άσκηση Μικροχειρουργικής διάρκειας 10 εβδομάδων, Ερευνητικό κέντρο “Θ.Γαροφαλλίδης”, Νοσοκομείο ΚΑΤ

Ιούνιος 2017	33ο Σεμινάριο Μικροχειρουργικής και 7ο Σεμινάριο βλαβών βραχιονίου πλέγματος και περιφερικών νέυρων , 7-10 Ιουνίου 2017, Ερευνητικό κέντρο “Παναγιώτης Σουκάκος”, Νοσοκομείο Αττικών
Ιανουάριος 2017	4ο Σεμινάριο Κλινικής Ανατομίας ώμου , Αμφιθέατρο - Ανατομείο Ιατρικής Σχολής Λάρισας 27-28/1/17
Οκτώβριος 2014	Σεμινάριο - Workshop αρθροσκόπησης γόνατος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Γενεύης (HUG, cours d’arthroscopie du genou) , 9-10 Οκτωβρίου 2014 Γενεύη, Ελβετία
Δεκέμβριος 2013	Σεμινάριο Τραυματολογίας της AO Foundation «Βασικές αρχές αντιμετώπισης καταγμάτων» (AO Trauma Course-Basic principles of fracture management) , 30 Νοεμβρίου-5 Δεκεμβρίου 2013, Davos, Ελβετία
Απρίλιος 2013	Σεμινάριο «Βασικές αρχές ακινητοποίησης καταγμάτων» (Techniques d’immobilisation) 3M , 11-13 Απριλίου 2013, Leysin, Ελβετία
Ιούνιος 2011	Σεμινάριο «Αρχές αντιμετώπισης Τραύματος» (Advanced Trauma Life Support-ATLS) , Αθήνα
Μάιος 2009	Σεμινάριο «Βασικές αρχές υποστήριξης της ζωής» (Basic Life Support-BLS/AED) , Ιωάννινα

Συμμετοχή στην Οργάνωση Συνεδρίων – Σεμιναρίων

Σεμινάριο – Workshop Αρθροσκοπικής Χειρουργικής Γόνατος της Ελληνικής Αρθροσκοπικής Εταιρείας Χειρουργικής Γόνατος και Αθλητικών Κακώσεων «Γεώργιος Νούλης», 30-31 Μαρτίου 2018, Εργαστήριο Ανατομίας Πανεπιστημίου Αθηνών και Γ.Ν. Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», οργανωτική επιτροπή σεμιναρίου

12ο, 13ο Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών Ιατρικής και νέων Ιατρών Ελλάδος (Ε.Ε.Φ.Ι.Ε.), Αθήνα, οργανωτική επιτροπή συνεδρίου

Συνεχής επιμόρφωση σε Ελλάδα και εξωτερικό (παρακολούθηση σημαντικού αριθμού συνεδρίων και ημερίδων)

Κλινική πρακτική

2010	Πανεπιστημιακό γενικό νοσοκομείο Novi Sad, Σερβία: Κλινική πρακτική 4 εβδομάδων στην κλινική της Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας στα πλαίσια του προγράμματος ανταλλαγής φοιτητών Ιατρικής HELMSIC
2010	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων: - ο Αυγустος- Οκτώβριος: Παθολογία, Καθηγητής Ε. Τσιάνος - ο Νοέμβριος-Ιανουάριος: Παιδιατρική, Καθηγήτρια Α. Σιαμοπούλου - ο Φεβρουάριος- Μάρτιος: Χειρουργική, Καθηγητής Μ. Φατούρος - ο Απρίλιος-Ιούνιος: Γυναικολογία, Καθηγητής Ε. Παρασκευαΐδης

Ατομικές δεξιότητες

Γλώσσες

Ελληνικά. Μητρική γλώσσα

Αγγλικά. Άριστη γνώση - Επίπεδο C2.

- Certificate of Proficiency in English (CPE) University of Michigan, Μάιος 2002
- Certificate of Proficiency in English (CPE) University of Cambridge (Grade C), Μάιος 2002

Γαλλικά. Άριστη γνώση – Επίπεδο C2

- Diplôme de Langue et Littérature Françaises (Sorbonne 2), Université Paris Sorbonne - Paris IV, Απρίλιος 2005 (Mention assez bien).

Ισπανικά. Καλή γνώση – Επίπεδο B2

- Diploma Intermedio, Instituto Cervantes, Μάιος 2007

Πληροφορική

Άριστη γνώση χειρισμού Η/Υ.

Στατιστική & Ανάλυση δεδομένων

Βασικές γνώσεις χειρισμού του στατιστικού πακέτου SPSS

Αθήνα, 01.06.2021

Περίληψη

Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν η μελέτη του οστικού τσιμέντου, ενός ευρέως διαδεδομένου υλικού στην Ορθοπαιδική χειρουργική και του ρόλου του ως φορέα διαφόρων ειδών φαρμάκων και θεραπευτικών ουσιών, προκειμένου αυτά να δράσουν στοχευμένα και να έχουν ένα ενισχυμένο τοπικό αποτέλεσμα.

Πραγματοποιήθηκε μια ενδελεχής αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar και Cochrane library. Η κυρίαρχη κατηγορία φαρμάκων που έχει μελετηθεί ύστερα από ανάμειξη με οστικό τσιμέντο είναι αναμφίβολα τα αντιβιοτικά. Με τις πρώτες προσπάθειες να ανάγονται στην δεκαετία του 1970, αποτελούν ένα εξαιρετικό θεραπευτικό εργαλείο για την πρόληψη και αντιμετώπιση οστικών λοιμώξεων ποικίλης αιτιολογίας. Οι ενδείξεις της μεθόδου καθώς και οι συνιστώμενες δοσολογίες έχουν πλέον αποκρυσταλλωθεί ενώ αντικείμενο διαλόγου παραμένει ακόμα η ενδεχόμενη καθολική εφαρμογή της μεθόδου.

Πιο πρόσφατα, ερευνητικές προσπάθειες έχουν ξεκινήσει για τη χρήση του οστικού τσιμέντου ως ικρίωματος για άλλες κατηγορίες φαρμάκων. Η ανάμειξή του με διφωσφονικά φαίνεται να μεταφέρει τις αντιοστεοκλαστικές τους ιδιότητες σε τοπικό επίπεδο ενώ θετικά είναι τα δείγματα από την αντинеοπλασματική δράση που προκαλείται *in vivo* και *in vitro* σε όγκους διαφορετικής προέλευσης. Βασικό ζήτημα προς διερεύνηση είναι η ανεύρεση τρόπων προκειμένου μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου να μπορεί να ενσωματωθεί χωρίς να αλλοιώνονται ανεπίτρεπτα οι μηχανικές ιδιότητες του φορέα. Ενθαρρυντικές προσπάθειες έχουν τέλος καταγραφεί αναφορικά με την πρόσμειξη κυτταροστατικών σε οστικό τσιμέντο, με τις πρώτες προσπάθειες να είναι επιτυχείς σε ότι αφορά τον έλεγχο της τοπικής επέκτασης οστικών νεοπλασιών.

Συμπερασματικά, το οστικό τσιμέντο αποτελεί ένα πολύ αποτελεσματικό φορέα φαρμακευτικών ουσιών, με ήδη εδραιωμένες εφαρμογές του και με δυνατότητες περαιτέρω διεύρυνσης των ενδείξεών του ως συμπληρωματικό θεραπευτικό μέσο.

Λέξεις – κλειδιά: οστικό τσιμέντο, αντιβιοτικά, διφωσφονικά, κυτταροστατικά, οστική λοίμωξη, οστεοπόρωση, οστεόλυση, οστικές μεταστάσεις

Abstract

The aim of the present review was to focus on bone cement, a well reputed biomaterial in orthopedic surgery and its role as a drug carrier in order to obtain an enhanced local therapeutic result.

A thorough article research was performed using electronic databases PubMed, Google Scholar and Cochrane library. Antibiotics represent the prevailing therapeutic category to have been studied after mixture with bone cement. Since the method's first steps in the 1970s', it remains a "gold standard" in the prevention and treatment of various cases of bone infection. Several issues, like the mixture's indications or antibiotic dosage, have already been settled while there is still debate concerning aspects such as cost-benefit of the method's universal application.

More recently, research efforts have been initiated regarding the use of bone cement as a scaffold for other therapeutic substances. Bisphosphonates, a well-established antiosteoporotic treatment, seem to achieve, in this way, a substantial local antiosteoclastic effect. In addition, there have been several encouraging data, reported both *in vitro* and *in vivo*, supporting the mixture's antineoplastic effect against several tumor types. Emphasis needs to be given on the discovery of methods to incorporate larger drug amount without altering the cement's mechanical properties in a non-acceptable way. Last but not least, there are some first positive results concerning the use of cement as a means to locally deliver cytostatic substances and locally control several neoplastic bone lesions. This also represents a promising method that needs to be further explored.

In conclusion, bone cement represents a highly efficient drug carrier, with some already established applications and with large potential for future investigation.

Keywords: bone cement, antibiotics, bisphosphonates, cytostatic, bone infection, osteoporosis, osteolysis, bone metastasis

Πίνακας πινάκων

Πίνακας 1: Κοινώς χρησιμοποιούμενα εμπορικά σκευάσματα οστικού τσιμέντου (Τροποποιημένο από Cervantes et al, 2015)(6)	2
Πίνακας 2: Συνήθη συστατικά οστικού τσιμέντου (Τροποποιημένο από Webb et al, 2007)(9)	3
Πίνακας 3: Εμβιομηχανικές ιδιότητες ακρυλικού τσιμέντου (πίνακας τροποποιημένος από Cervantes et al 2015)(6)	6
Πίνακας 4: Συχνότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί σε περιπροθετικές λοιμώξεις (Τροποποιημένο από Kuhn Alan et al, 2016)(76)	26
Πίνακας 5: Συγκριτικές ιδιότητες των συχνότερα αναμεμιγμένων με οστικό τσιμέντο αντιβιώσεων (Τροποποιημένο από Bertazzonni Minelli et al, 2007)(86)	28
Πίνακας 6: Συνήθεις χρησιμοποιούμενες δόσεις προσθήκης αντιβιοτικών σε οστικό τσιμέντο (τροποποιημένο από Joseph et al, 2003)(84)	33

Πίνακας εικόνων

Εικόνα 1: Ερπυσμός διαφόρων σκευασμάτων οστικού τσιμέντου (Διάγραμμα τροποποιημένο από Clive Lee et al, 2005)(13)	8
Εικόνα 2: Χαλάρωση τάσης διαφόρων σκευασμάτων οστικού τσιμέντου (Διάγραμμα τροποποιημένο από Clive Lee et al, 2005)(13)	8
Εικόνα 3: Παραδείγματα χρήσης οστικού τσιμέντου σε ολική αρθροπλαστική ισχίου (Τροποποιημένο από Flivik et al, 2005)(29)	14
Εικόνα 4: Παθολογικό κατάγμα Θ12 σπονδύλου σε ασθενή με πολλαπλό μυέλωμα (τροποποιημένο από Ha et al, 2015)(40)	17
Εικόνα 5: Παραδείγματα οστικών μεταστάσεων μηριαίου όπου πραγματοποιήθηκε ενδομυελική ήλωση και ενίσχυση με PMMA (τροποποιημένο από Kim et al, 2016)(48)	19
Εικόνα 6: Ασθενής 30 ετών με γιγαντοκυτταρικό όγκο άπω μηριαίου	20
Εικόνα 7: Παραδείγματα αρθρωτών spacer γόνατος και ποδοκνημικής (τροποποιημένο από Magnan et al, 2013 και Short et al, 2020)(57)(58)	22
Εικόνα 8: Ασθενής 41 ετών με εικόνα οστεομυελίτιδας εγγύς κνήμης σε έδαφος χειρουργηθέντος κατάγματος (τροποποιημένο από Qiu et al, 2017)(61)	23
Εικόνα 9: Συγκριτικό διάγραμμα της απελευθέρωσης γενταμικίνης τις πρώτες 16 ώρες μετά την ανάμειξη με τσιμέντα Palacos και CMW ύστερα από χειροκίνητη και βιομηχανική ανάμειξη της αντιβίωσης (Τροποποιημένο από Kuhn et al, 2016)(76)	32
Εικόνα 10: Διαγράμματα ποσοστού αναθεωρήσεων ολικών αρθροπλαστικών ισχίου σε Νορβηγία και Γαλλία (Τροποποιημένο από Kuhn et al, 2016)(76)	35
Εικόνα 11: Παραδείγματα spacer οστικού τσιμέντου εμπλουτισμένα με αντιβίωση (τροποποιημένο από Joseph et al, 2003 και Heffernan et al, 2007)(84)(66)	36
Εικόνα 12: Παραδείγματα χρήσης «κομπολογιού» με μείγμα αντιβίωσης/PMMA. (Τροποποιημένο από Heffernan 2007)	39
Εικόνα 13: Χρονική καμπύλη ανταπόκρισης αποικιών MRSA ύστερα από έκθεσή τους σε συνδυασμό αντιβιοτικών (Τροποποιημένο από Mulazimoglou et al, 1996)(128)	41

- Εικόνα 14:** CT-εικόνες από μηριαία οστά κουνελιών. Παρατήρηση οστικής παραγωγής μετά από τοποθέτηση μείγματος τσιμέντου/ρισεδρονάτης. (Τροποποιημένο από **Gong et al, 2016**)(150)_____51
- Εικόνα 15:** μCT από τεμάχια λαγόνιας ακρολοφίας μη οστεοπορωτικών σε σχέση με οστεοπορωτικούς επίμους (Τροποποιημένο από Verron et al, 2010)(180)_____52
- Εικόνα 16:** Εικόνες ηλεκτρονικού μικροσκοπίου από μηριαίο οστεοπορωτικών επίμους μετά από τοποθέτηση μείγματος CaP τσιμέντου/ζολεδρονικού οξέος (Τροποποιημένο από Verron et al, 2010)(180)_____53
- Εικόνα 17:** Ασθενής 33 ετών με γιγαντοκυτταρικό όγκο ιερού. Μελέτη επίδρασης θεραπείας με σφαιρίδια τσιμέντου PMMA/ζολεδρονικού οξέος _____55
- Εικόνα 18:** Μικροφωτογραφίες της επιφάνειας κυλίνδρων οστικού τσιμέντου χωρίς και με ανάμιξη μεθοτρεξάτης (Τροποποιημένο από **Rosa et al, 2003**)(187) _____60
- Εικόνα 19:** Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις στην ΣΣ που αντιμετωπίστηκαν με έγχυση PMMA αναμεμειγμένου με μεθοτρεξάτη (τροποποιημένο από Cai et al, 2005)(198) _____61
- Εικόνα 20:** Ακτινοσκόπηση επίμους με οστεοσάρκωμα αριστερού μηριαίου στο οποίο τοποθετήθηκε μείγμα CaP τσιμέντου και σισπλατίνης. (Τροποποιημένο από Tanzawa et al, 2011)(203) _____63

Εισαγωγή

Οι απαρχές του οστικού τσιμέντου τοποθετούνται στο 1843 και στην ανακάλυψη του αποκαλούμενου «ακρυλικού οξέος», ουσίας που ονομάστηκε έτσι λόγω της έντονης και διαπεραστικής οσμής του μονομερούς συστατικού της (1). Κάνοντας το επόμενο βήμα, ο Otto Rohm το 1901 παρουσιάζει το πολυμεθυλμεθακρυλικό (PMMA), βασικό συστατικό αυτού που σήμερα γνωρίζουμε ως οστικό τσιμέντο (2). Το 1936 η εταιρεία Kulzer πρώτη περιγράφει την εφεύρεση μιας εύπλαστης “πάστας” που προκύπτει ύστερα από ανάμειξη του PMMA με ένα υγρό μονομερές, η οποία γρήγορα σκληραίνει παράγοντας θερμότητα. Η ουσία αυτή χρησιμοποιήθηκε, όπως φαίνεται, από τα τέλη της δεκαετίας του '30 στην Ιατρική κυρίως με σκοπό την κάλυψη οστικών ελλειμμάτων του κρανίου (3). Παράλληλα, η βιοσυμβατότητα του πολυμερούς αποδείχτηκε στην πράξη εξετάζοντας ιστικά τεμάχια πιλότων του Β' Παγκοσμίου Πολέμου που είχαν επιβιώσει αεροπορικών ατυχημάτων και στους οποίους βρέθηκαν ενσφηνωμένα τεμαχίδια των κατασκευασμένων από PMMA εξαρτημάτων του αεροσκάφους (1).

Οι πρώτες προσπάθειες αξιοποίησης του PMMA στην Ορθοπαιδική ξεκινούν τη δεκαετία του '40, με προσπάθειες όπως αυτή των Degussa και Kulzer το 1943 ή των αδερφών Judet οι οποίοι και παρουσίασαν μια πρωτόγονη μορφή πρόθεσης ισχίου κατασκευασμένη από το ανωτέρω υλικό (4). Όμως η πραγματική επανάσταση έγινε το 1958, όταν ο Sir John Charnley παρουσίασε την πρώτη ολική αρθροπλαστική ισχίου με χρήση οστικού τσιμέντου πολύ κοντά σε αυτό που γνωρίζουμε σήμερα. Ο Charnley, ορμώμενος από την πολυετή ενασχόληση του με την οδοντιατρική και με διάφορα βιοϋλικά περιέγραψε ένα ακρυλικό τσιμέντο το οποίο βοηθάει την πρόθεση να «αγκιστρωθεί» στο οστό, ανοίγοντας έτσι το δρόμο της επανορθωτικής χειρουργικής στην Ορθοπαιδική (5).

1. Είδη οστικού τσιμέντου

Στις μέρες μας, η χρήση οστικού τσιμέντου είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη, με ποικίλες εφαρμογές τόσο στην Ορθοπαιδική χειρουργική όσο και σε γναθοπροσωπικές και οδοντιατρικές επεμβάσεις. Οι κυριότερες κατηγορίες είναι οι εξής: 1) Πολυμεθυλμεθακρυλικό τσιμέντο, 2) Τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου

Type of bone cement	Brand	Manufacturer/supplier
Acrylic bone cements for arthroplasty	CMW® 1 and CMW® 3	Depuy International
	Palacos® R	Heraeus Kulzer
	Surgical Simplex® P	Stryker-Howmedica-Osteonics
	Zimmer® Dough-type radiopaque	Zimmer Inc.
Acrylic bone cements for vertebroplasty and/or kyphoplasty	KyphX® HV-R	Kyphon, Inc.
	Osteopal® V	Heraeus Kulzer GmbH
	Symphony™ VR Radiopaque	Advanced Biomaterial Systems, Inc.
Calcium phosphate bone cements	BoneSource® BVF and BoneSave®	Stryker-Howmedica-Osteonics
	Biopex R®	Mitsubishi Materials Co.
	Calcibon®	Biomet Europe
	α-BSM (bone substitute material)—[Biobon®]	ETEX
	ChronOS Inject	Synthes, Inc.

Πίνακας 1: Κοινώς χρησιμοποιούμενες εμπορικά σκευάσματα οστικού τσιμέντου (Τροποποιημένο από Cervantes et al, 2015)(6)

1.1 Πολυμεθυλμεθακρυλικό τσιμέντο (PMMA)

Αποτελεί την πιο διαδεδομένη μορφή, με ποικίλες εφαρμογές στην επανορθωτική Ορθοπαιδική χειρουργική καθώς και σε τραυματολογικά περιστατικά. Συνήθως όταν χρησιμοποιούμε τον όρο «οστικό τσιμέντο» στην Ορθοπαιδική χειρουργική αναφερόμαστε σε αυτή την κατηγορία. Αξίζει να αναφερθεί βέβαια ότι ο όρος «τσιμέντο» αποτελεί μάλλον μια παρανόηση, καθότι ο ρόλος της ακρυλικής αυτής ουσίας είναι ουσιαστικά να συμπληρώνει τον κενό χώρο μεταξύ της πρόθεσης και της ακανόνιστης επιφάνειας του οστού, λειτουργώντας περισσότερο ως «αρμός». Το 1970 ο Οργανισμός Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ ενέκρινε τη χρήση του PMMA στις ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος, οδηγώντας έτσι στην ευρεία εφαρμογή του σε πλήθος ορθοπαιδικών επεμβάσεων (7).

1.1.1 Συστατικά τσιμέντου PMMA

Τα περισσότερα οστικά τσιμέντα PMMA που κυκλοφορούν σήμερα αποτελούνται από δύο κύρια συστατικά, ένα σε στερεή μορφή (σκόνη) και ένα σε υγρή, με μια αναλογία 2:1. Η ανάμειξη των δυο αυτών συστατικών σε θερμοκρασία δωματίου αποτελεί το έναυσμα για μια χημική αντίδραση που ονομάζεται πολυμερισμός και έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του πολυμεθυλμεθακρυλικού τσιμέντου (8).

Το υγρό στοιχείο αποτελείται κατά 97-99% περίπου από ένα μονομερές μεθυλμεθακρυλικό (MMA), άχρωμο με χαρακτηριστική διαπεραστική οσμή. Επιπρόσθετα, θα βρούμε έναν επιταχυντή N,N-διμεθυλο-p-τολουϊδίνη (N,N-dimethyl-p-toluidine, DMPT) σε

αναλογία περίπου 0,4-2,8%. Τέλος, σταθεροποιητές όπως η υδροκινόνη (15-75 ppm) αποτρέπουν τον πρόωρο πολυμερισμό από π.χ. έκθεση στο φως ή σε λίγο υψηλότερες θερμοκρασίες (8)(9)(10).

Η στερεή μορφή (σκόνη) περιλαμβάνει κυρίως το πολυμερές PMMA μαζί με συμπολυμερή του σε αναλογία 83-99%. Το μείγμα συμπληρώνεται με ένα ακτινοσκιερό υλικό, όπως σωματίδια θειικού βαρίου (BaSO_4) ή διοξειδίου του ζirkονίου (ZrO_2) σε αναλογία 9-15% καθώς και υπεροξείδιο του βενζολίου (benzoyl peroxide, BPO) σε αναλογία 0,75-2,6%, το οποίο βοηθά στην έναρξη του πολυμερισμού (10).

Constituent	Role
Powder components	
Polymer	Polymethylmethacrylate
Co-polymers (e.g. MA-MMA*)	Alter physical properties of the cement
Barium sulphate or zirconium dioxide	Radio-opacifiers
Antibiotics†	Antimicrobial prophylaxis
Dye (e.g. chlorophyll)	Distinguish cement from bone
Liquid components	
Monomer	Methylmethacrylate monomer
N,N-dimethyl-p-toluidine (DMPT)	Initiates cold curing of polymer
Benzoyl peroxide	Reacts with DMPT to catalyse polymerisation
Hydroquinone	Stabiliser preventing premature polymerisation
Dye (e.g. chlorophyll)	Distinguish cement from bone
* MA-MMA, methacrylate-methylmethacrylate	
† plain bone cements do not contain antibiotics	

Πίνακας 2: Συνήθη συστατικά οστικού τσιμέντου (τροποποιημένο από Webb et al, 2007)(9)

Πέρα από τα βασικά και αναγκαία συστατικά του PMMA, μπορεί να συναντήσουμε και επιπλέον στοιχεία ανάλογα με την εταιρεία παραγωγής. Έτσι π.χ. στο υγρό στοιχείο του τσιμέντου PALACOS® R (Heraeus Kulzer, Wehrheim, Γερμανία) θα βρούμε την χρωστική χλωροφύλλη η οποία προστίθεται με σκοπό το PMMA να είναι εύκολα ανιχνεύσιμο σε πιθανή αναθεώρηση της πρόθεσης ή στο υγρό μονομερές CMW 1 (De Puy International, Blackpool, HB) ανιχνεύεται επιπρόσθετα αιθανόλη και ασκορβικό οξύ (10). Τέλος, ορισμένες εταιρείες παράγουν πλέον συστηματικά PMMA με προσθήκη αντιβιοτικών, θέμα στο οποίο θα αναφερθούμε εκτενώς στη συνέχεια.

1.1.2. Φυσική και χημική αντίδραση τσιμέντου PMMA

Όταν η σκόνη προστίθεται στο υγρό στοιχείο συντίθεται αρχικά μια «πάστα» χαμηλού ιξώδους, η οποία στη συνέχεια σκληραίνει με γρήγορους ρυθμούς μέχρι να σχηματιστεί τελικά ένα συμπαγές σκληρό υλικό. Η διαδικασία αυτή είναι αποτέλεσμα τόσο φυσικών όσο και χημικών διεργασιών που πραγματοποιούνται. Η ύγρανση των προ-πολυμερισμένων τμημάτων PMMA προκαλεί την διόγκωσή τους και την τμηματική διάλυση του ακρυλικού στο υγρό μονομερές, το οποίο και σταδιακά εξατμίζεται. Από χημική σκοπιά, η ανάμιξη των δύο συστατικών πυροδοτεί μια αντίδραση μεταξύ του παράγοντα έναρξης BPO στη σκόνη και του επιταχυντή DMPT στο υγρό μονομερές. Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελευθέρων ριζών με επακόλουθο τον πολυμερισμό του μονομερούς (6)

Η ανωτέρω διαδικασία πραγματοποιείται μέσα από μια εξώθερμη αντίδραση. Κατά τη διάρκεια της σκλήρυνσης του τσιμέντου αναπτύσσονται θερμοκρασίες της τάξης των 40 με 88°C *in vivo* και η θερμική ενέργεια που παράγεται διαχέεται εν συνεχεία στην κυκλοφορία, την πρόθεση και τους γύρω ιστούς. Με το πέρας της διαδικασίας πολυμερισμού η θερμοκρασία μειώνεται. Αξίζει κάπου εδώ να σημειωθεί ότι το εναπομείναν μονομερές συνεχίζει να πολυμερίζεται *in vivo* για αρκετές ημέρες μετά την εμφύτευσή του στον οργανισμό (περίπου 28-70 ημέρες) (8).

1.1.3. Παρασκευή του οστικού τσιμέντου PMMA

Η διαδικασία πολυμερισμού χωρίζεται σε 4 διαδοχικές φάσεις: α) την φάση της ανάμιξης (mixing phase), β) την κολλώδη/φάση αναμονής (dough/waiting phase), γ) την λειτουργική (working phase) και δ) την σκληρυντική (setting/hardening phase). Η φάση ανάμιξης ξεκινάει με την προσθήκη του υγρού μονομερούς στην σκόνη και συνεχίζει μέχρι να σχηματιστεί μια ομογενοποιημένη «πάστα» η οποία κολλάει στα δάχτυλα. Αυτό είναι και το σημείο έναρξης της φάσης αναμονής, η οποία ακολουθείται από την λειτουργική φάση μόλις το μείγμα πάψει να είναι κολλώδες. Αυτή είναι και η στιγμή που το τσιμέντο μπορεί να τοποθετηθεί στον οργανισμό και στην πρόθεση, είτε χειροκίνητα είτε με έγχυση. Τέλος, η διαδικασία ολοκληρώνεται με την σκληρυντική φάση όπου το υλικό πλέον γίνεται συμπαγές.

Το χρονικό διάστημα από την στιγμή της ανάμιξης μέχρι τη σκλήρυνση του PMMA, δηλαδή μέχρι τη στιγμή κατά την οποία η θερμοκρασία ισούται με το μισό του αθροίσματος της θερμοκρασίας περιβάλλοντος και της μέγιστης θερμοκρασίας που επιτυγχάνεται κατά

τις διεργασίες πολυμερισμού, ονομάζεται χρόνος σκλήρυνσης (setting time) και είναι συνήθως 8-10 λεπτά. «Κολλώδης» χρόνος (dough time) ορίζεται ως το διάστημα από τη στιγμή της ανάμιξης μέχρις ότου το μείγμα πάψει να προσκολλάται στα δάχτυλα και είναι συνήθως 2-3 λεπτά. Τέλος, η διαφορά μεταξύ χρόνου σκλήρυνσης και «κολλώδους» χρόνου ονομάζεται λειτουργικός χρόνος (working time), διαρκεί συνήθως 5-8 λεπτά και είναι αυτή η χρονική περίοδος κατά το οποίο μπορούμε να πλάσουμε το οστικό τσιμέντο, να το διαμορφώσουμε κατά το δοκούν και να εισάγουμε την πρόθεση. Όπως γίνεται εύκολα κατανοητό, τα ανωτέρω χρονικά διαστήματα δεν είναι απόλυτα αλλά εξαρτώνται από ποικίλους παράγοντες, καθώς και από την εταιρεία παραγωγής του PMMA(6)(8)

1.1.4 Είδη PMMA

Το ιξώδες ενός υγρού αποτελεί μέτρο της αντίστασής του στην παραμόρφωση και ορίζεται ως το πηλίκο του διατμητικού φορτίου (F) προς τη συχνότητα διάτμησης(S) [F/S]. Συμπερασματικά, όσο μεγαλύτερο είναι το πηλίκο αυτό, τόσο πιο παχύρρευστο είναι ένα υγρό (π.χ. το μέλι διαθέτει μεγαλύτερο ιξώδες από το νερό). Συγκεκριμένα όσον αφορά το PMMA, το διαφορετικό ιξώδες επηρεάζει καταλυτικά τον λειτουργικό χρόνο και τον βαθμό διείδυσης του τσιμέντου στο σπογγώδες οστό, με άμεσο αντίκτυπο στην ποιότητα της σύνδεσής του με αυτό και στην μακροβιότητα της τοποθετούμενης πρόθεσης. Αξίζει κάπου εδώ να σημειωθεί ότι το PMMA θα πρέπει να διαθέτει ιξώδες αρκετά χαμηλό ούτως ώστε να διεισδύει ικανοποιητικά μεταξύ των οστικών δοκίδων, αλλά και αρκετά υψηλό προκειμένου να υπερνικά την πίεση που ασκεί η αιματική μικροκυκλοφορία στο σημείο.

Μπορούμε να διακρίνουμε διαφορετικούς τύπους οστικού τσιμέντου ανάλογα με τα διαφορετικά ιξώδη του:

- Χαμηλού ιξώδους τσιμέντο: Παραμένει σε πολύ ρευστή μορφή για σημαντικό χρονικό διάστημα με μια μεγάλη σχετικά κολλώδη φάση που ακολουθείται από μια ιδιαίτερα σύντομη λειτουργική φάση και τάχιστη σκλήρυνση
- Μέτριου ιξώδους τσιμέντο: Ξεκινά με μια κατάσταση χαμηλού ιξώδους το οποίο αυξάνεται προοδευτικά επιτρέποντας την καλύτερη ομογενοποίηση του μείγματος. Αποτελεί τον πιο ευέλικτο τύπο τσιμέντου με μεγάλη ποικιλία εφαρμογών.
- Υψηλού ιξώδους τσιμέντο: Περιέχουν ελάχιστο μονομερές και σχεδόν αμέσως μετά την ανάμειξη παίρνουν την μορφή «πάσας». Την μικρή φάση αναμονής διαδέχεται μια μακρά λειτουργική φάση.(6)(8)(9)

1.1.5. Μηχανικές ιδιότητες οστικού τσιμέντου PMMA

Οι μηχανικές ιδιότητες του PMMA είναι υψίστης σημασίας για την σταθερότητα της πρόθεσης και συνεπώς για την μακροβιότητα μιας ολικής αρθροπλαστικής. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το οστικό τσιμέντο δεν λειτουργεί συγκολλητικά, αλλά μάλλον συμπληρώνει το κενό που υπάρχει μεταξύ οστού και πρόθεσης. Κατ' αυτό τον τρόπο ο ρόλος του, πέρα από στηρικτικός, είναι να παρεμβάλλεται μεταξύ των δυο άκαμπτων αυτών επιφανειών απορροφώντας ή μεταφέροντας τα υψηλά φορτία που ασκούνται στην περιοχή(11)(12).

Στις μέρες μας, η βιομηχανική παραγωγή οστικού τσιμέντου PMMA καθορίζεται από ένα αυστηρό πλαίσιο προδιαγραφών αναφορικά με την διαδικασία κατασκευής και τις ιδιότητές του, το οποίο και συνοψίζεται με τον κωδικό ISO 5833:2002. Όσον αφορά το παρασκευασμένο, σκληρό πλέον τσιμέντο οι προδιαγραφές που πρέπει να πληρεί είναι: συμπιεστική ακαμψία (compressive strength) τουλάχιστον 70MPa, συντελεστή ελαστικότητας (bending modulus) τουλάχιστον 1800MPa και καμπτική ακαμψία (bending strength) τουλάχιστον 50MPa. Η συμπιεστική ακαμψία ελέγχεται σε κυλίνδρους τσιμέντου 24 ώρες μετά το σχηματισμό και αποθήκευσή τους σε θερμοκρασία δωματίου, ενώ η καμπτική ακαμψία και ο συντελεστής κάμψης με τη δοκιμασία κάμψης τεσσάρων σημείων σε ράβδους τσιμέντου στις ίδιες συνθήκες.

Type of property	Property	Range
Compressive properties	Ultimate compressive strength (MPa)	72.6–117
	Elastic modulus (MPa)	1940–3180
Flexural properties	Ultimate 4-point bending strength (MPa)	45–90.5
	Elastic modulus (MPa)	1750–3275
Tensile properties	Ultimate tensile strength (MPa)	23.6–56
	Elastic modulus (MPa)	1583–4120
	Strain to break (%)	0.86–2.49
Shear properties	Shear strength (MPa)	32–69
Impact properties	Impact strength (kJ/m ²)	2.17–7.5
Fracture properties	Fracture toughness (MPa m ^{1/2})	1.03–2.32

Πίνακας 3: Εμβιομηχανικές ιδιότητες ακρυλικού τσιμέντου (πίνακας τροποποιημένος από Cervantes et al 2015)(6)

Οι μηχανικές ιδιότητες του τσιμέντου PMMA είναι και αυτές που καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη ισχύ του. Αρχικά διακρίνονται η

ακαμψία ελκυσμού (tensile strength), η διατμητική ακαμψία (shear strength), η συμπίεστική ακαμψία (compressive strength), η καμπτική ακαμψία (bending strength) και ο συντελεστής ελαστικότητας (bending modulus). Οι μέσες τιμές τους για το οστικό τσιμέντο PMMA είναι οι εξής:

- ο Ακαμψία ελκυσμού 35,3 MPa
- ο Διατμητική ακαμψία 42,2 MPa
- ο Συμπίεστική ακαμψία 93 MPa
- ο Καμπτική ακαμψία 64,2 MPa
- ο Συντελεστής ελαστικότητας 2552 MPa

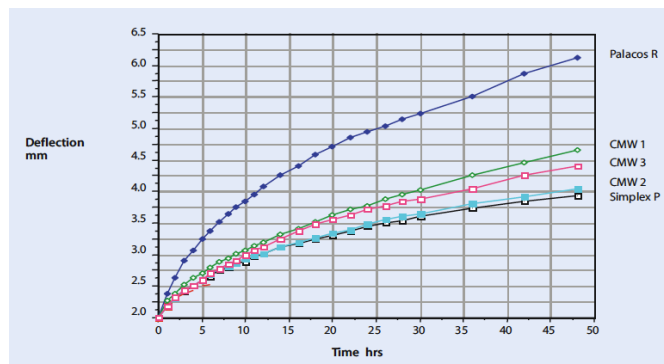
Συμπερασματικά, το PMMA είναι πιο ανθεκτικό στις δυνάμεις συμπίεσης ενώ δεν εμφανίζει το ίδιο ικανοποιητικά χαρακτηριστικά όταν βρίσκεται αντιμέτωπο με δυνάμεις διάτμησης ή ελκυσμού. Τα ανωτέρω αποτελέσματα τοποθετούν τις μηχανικές του ιδιότητες κάπου ανάμεσα στο φλοιώδες και το σπογγώδες οστό(13)(14)(15).

1.1.6 Ιξωδοελαστικές ιδιότητες PMMA

Ο ρόλος του οστικού τσιμέντου σε μια ολική αρθροπλαστική π.χ. ισχίου ή γόνατος είναι να διατηρήσει αναλλοίωτα τα χαρακτηριστικά του για όσο δυνατόν μεγαλύτερο διάστημα, για χρόνια ή ιδανικά και δεκαετίες, επιτρέποντας παράλληλα στον ασθενή να διατηρήσει την κινητικότητα και την ποιότητα ζωής του. Με αυτή την έννοια, οφείλουμε πάντα να λαμβάνουμε υπόψιν 3 ιξωδοελαστικές ιδιότητες αυτού του υλικού, κρίσιμες για την μακροβιότητά του: τον ερπυσμό (creep), την χαλάρωση τάσης (stress relaxation) και την κόπωση (fatigue).

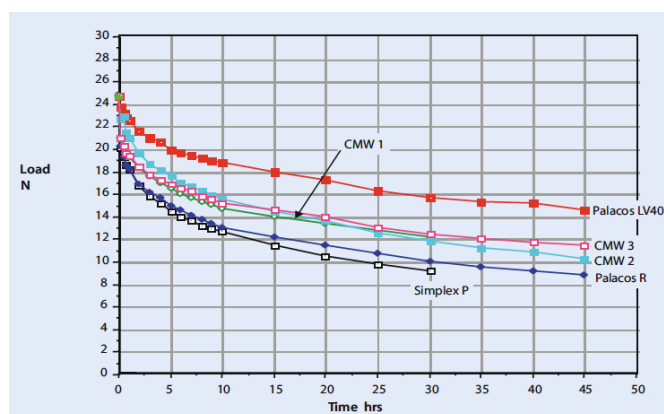
Ως ερπυσμός (creep) ορίζεται η παραμόρφωση ενός υλικού όταν σε αυτό ασκείται σταθερή δύναμη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Η παραμόρφωση στα πολυμερή είναι σημαντική όταν επισυμβαίνει σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) και πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν καθώς ενδέχεται να είναι μόνιμη και να επηρεάσει καθοριστικά τη μηχανική λειτουργία σε μια ολική αρθροπλαστική. Ύστερα από ενδελεχή έρευνα έχουμε καταλήξει στα κάτωθι συμπεράσματα:

- Όλα τα PMMA τσιμέντα εμφανίζουν ερπυσμό
- Ο ερπυσμός μπορεί να προκαλέσει μετακίνηση του τσιμέντου προς κάθε κατεύθυνση
- Είναι αντιστρόφως ανάλογος προς την ηλικία του τσιμέντου
- Είναι ανάλογος προς την θερμοκρασία και την ασκούμενη φόρτιση



Εικόνα 1: Ερπυσμός διαφόρων σκευασμάτων οστικού τσιμέντου (Διάγραμμα τροποποιημένο από Clive Lee et al, 2005)(13)

Ως χαλάρωση τάσης (stress relaxation) περιγράφεται η μείωση της τάσης που δέχεται ένα υλικό όταν σε αυτό ασκείται μια σταθερή, συνεχής δύναμη. Όσον αφορά τα πολυμερή, είναι και αυτή σημαντική σε θερμοκρασία δωματίου, μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και εμφανίζει τις ίδιες ιδιότητες με τον ερπυσμό. Συνεπώς, η απαιτούμενη δύναμη για να διατηρηθεί η παραμόρφωση του υλικού συνεχώς μειώνεται.



Εικόνα 2: Χαλάρωση τάσης διαφόρων σκευασμάτων οστικού τσιμέντου (Διάγραμμα τροποποιημένο από Clive Lee et al, 2005)(13)

Τέλος, η κόπωση (fatigue) ενός υλικού είναι το φαινόμενο κατά το οποίο στο συγκεκριμένο υλικό ασκείται συνεχής κυκλική φόρτιση σε τάση μικρότερη από την μέγιστη τάση ελκυσμού, κατά την οποία και θα αποτύγχανε. Πολλά μέταλλα παρουσιάζουν ένα συγκεκριμένο όριο αντοχής (endurance limit), μια μέγιστη τάση δηλαδή, κάτω από την οποία το υλικό δε θα αποτύχει ανεξάρτητα από τον αριθμό των κύκλων φόρτισης. Τα πολυμερή δεν εμφανίζουν ανάλογο όριο, με αποτέλεσμα κάποια στιγμή να αποτυγχάνουν, ανεξάρτητα από το πόσο χαμηλή μπορεί να είναι η τάση που τους ασκείται. Γίνεται σαφές λοιπόν ότι

από την αντοχή στην κόπωση θα εξαρτηθεί ασφαλώς και η μακροβιότητα μιας ολικής αρθροπλαστικής(9)(13)(16).

1.1.7. Παράγοντες που επηρεάζουν τις επιδόσεις του PMMA

Έχει διαπιστωθεί ότι η αποτελεσματικότητα και οι επιδόσεις του οστικού τσιμέντου επηρεάζονται καίρια από μια σειρά ενδογενών αλλά και εξωγενών παραγόντων, οι οποίοι είναι οι εξής:

- a) Μοριακό βάρος: Το μοριακό βάρος του οστικού τσιμέντου ποικίλλει και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το βάρος του μονομερούς αλλά και των συμπολυμερών. Όσο μεγαλύτερο είναι το μοριακό βάρος του ώριμου τσιμέντου, τόσο μεγαλύτερη είναι και η αντοχή του στην κόπωση(17)
- b) Ηλικία: Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η ηλικία του τσιμέντου παίζει σημαντικό ρόλο και επηρεάζει τις ιξωδοελαστικές ιδιότητές του καθοριστικά
- c) Αναλογία μονομερούς-πολυμερούς: Έχει μελετηθεί και αποδειχθεί ότι οποιαδήποτε μεταβολή στην αναλογία μονομερούς και πολυμερών έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στην συμπεριφορά του τσιμέντου. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του μονομερούς μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της συμπίεστικής ακαμψίας του(18)
- d) Πορωτικότητα: Η μείωση της πορωτικότητας έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει τα σημεία συγκέντρωσης τάσεων στο τσιμέντο και άρα αυξάνει την αντοχή του στην κόπωση(10)(14). Γίνεται λοιπόν σαφές ότι στόχος είναι η ελάχιστη δυνατή πορωτικότητα και συνεπώς η ελάχιστη δυνατή παρουσία αέρα. Ο αέρας που μπορεί να εισαχθεί κατά την διάρκεια της ανάμιξης των συστατικών ή μπορεί να παραχθεί κατά τον πολυμερισμό του μονομερούς αποτελεί έναν δυσμενή παράγοντα προς αυτή την κατεύθυνση. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην διερεύνηση εναλλακτικών μεθόδων ανάμιξης πέραν της χειροκίνητης και οδήγησε στην καθιέρωση ανάμιξης σε κενό αέρος για μείωση της πορωτικότητας.
- e) Καθαρό και στεγνό περιβάλλον: Η παρουσία αίματος, ιστού και γενικότερα ενός περιβάλλοντος με υγρασία οδηγεί σε σημαντική μείωση τόσο της ακαμψίας ελκυσμού όσο και της διατμητικής ακαμψίας. Είναι σαφές ότι το καθαρό και στεγνό οστό επιτρέπει την καλύτερη διείσδυση του τσιμέντου και άρα αυξάνει την αντοχή του(19)
- f) Προσθήκη ακτινοσκιερών υλικών: Ο λόγος της προσθήκης αυτής είναι η ανάγκη του χειρουργού να επιτηρεί την μετεγχειρητική πορεία μιας ολικής αρθροπλαστικής

ακτινολογικά καθώς και η δυνατότητα εκτίμησης του μανδύα τσιμέντου που περιβάλλει την πρόθεση. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται ουσίες όπως σωματίδια θειικού βαρίου (BaSO_4) ή διοξειδίου του ζirkονίου (ZrO_2) σε αναλογία 9-15%, οι οποίες όμως επηρεάζουν αρνητικά από τις ιδιότητες του PMMA, όπως την αντοχή στη διάταση και την αντοχή στην κόπωση. Παρ' αυτά, φαίνεται ότι οι στατικές ιδιότητες όπως η συμπιεστική ακαμψία δεν μεταβάλλονται δραματικά(20).

- g) Θερμοκρασία: Το PMMA είναι ένα θερμοπλαστικό πολυμερές, με τη θερμοκρασία να παίζει ένα πολύ κρίσιμο ρόλο και να μεταβάλλει δραματικά τις ιδιότητες του. Οι ιδιότητες αυτές είναι πολύ διαφορετικές όταν εξετάζονται π.χ. σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) και σε θερμοκρασία ανθρώπινου σώματος (37°C). Αύξηση της θερμοκρασίας τείνει να μειώσει την λειτουργική φάση και το χρόνο σκλήρυνσης, επιταχύνοντας έτσι τις διαδικασίες ωρίμανσης του τσιμέντου. Αντίθετα, μικρές θερμοκρασίες μετατρέπουν το PMMA εύθρυπτο υλικό, οδηγώντας σε αποτυχία του μετά από μια σύντομη πλαστική παραμόρφωση(13)(16).
- h) Αποστείρωση: Η αποστείρωση μέσω ακτινοβολίας με ακτίνες β ή γ ελαττώνει σημαντικά το μοριακό βάρος του PMMA μειώνοντας την αντοχή του όπως περιγράψαμε και πριν, ενώ η αντίστοιχη διαδικασία με χρήση οξειδίου του αιθυλενίου δεν έχει ανάλογη επίδραση. Συνεπώς, η τελευταία μέθοδος προτιμάται παρότι πιο χρονοβόρα και δαπανηρή καθώς αφήνει αναλλοίωτες τις ιδιότητες του τσιμέντου(17)
- i) Φύλαξη τσιμέντου: Οι περιβαλλοντικές συνθήκες αποθήκευσης των συσκευασιών τσιμέντου αποτελούν ένα σημαντικό ζήτημα. Ενδεχόμενη φύλαξη σε ένα περιβάλλον θερμότερο από το προβλεπόμενο, μπορεί να έχει καθοριστική επίδραση, μειώνοντας την λειτουργική φάση και τον χρόνο σκλήρυνσης(21).

1.1.8. Τοποθέτηση οστικού τσιμέντου

Η εξέλιξη των τεχνικών τοποθέτησης του οστικού τσιμέντου στο μηριαίο οστό συμβατικά περιγράφονται ως γενιές. Έτσι έχουμε:

- a) Τεχνική πρώτης γενιάς με μικρή προετοιμασία του οστού, ελάχιστο καθαρισμό και έκπλυση του μηριαίου αυλού με αναρρόφηση. Εν συνεχεία, το τσιμέντο που είχε αναμιχθεί χειροκίνητα, εισερχόταν στο οστό με τη χρήση δακτύλων (δια χειρός) και τέλος τοποθετούνταν η πρόθεση.

- b) Τεχνική δεύτερης γενιάς: Σε αυτή την εξελιγμένη τεχνική αφαιρείται το σπογγώδες οστό, πραγματοποιείται έκπλυση και στέγνωμα του αυλού, τοποθετείται τάπα και εν συνεχεία εισάγεται το τσιμέντο το οποίο και έχει προετοιμαστεί με τη χρήση όπλου
- c) Τεχνική τρίτης γενιάς: Σε αυτή την εξελιγμένη τεχνική περιλαμβάνονται μέθοδοι περαιτέρω μείωσης της πορωτικότητας και επιπωματισμού του τσιμέντου με τη χρήση φυγοκέντρωσης, όπλου τσιμέντου, συστήματα πιεστικής έκπλυσης αυλού κλπ. Αποτελεί την πιο αποτελεσματική τεχνική με τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής που οδηγεί σε μείωση των περιπτώσεων αποτυχίας και άσηπτη χαλάρωσης της πρόθεσης(22)

1.2 Τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου (CaP)

Το τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου ανακαλύφθηκε τη δεκαετία του '80 από τους Brown & Chow και τον LeGeros και συν. με σκοπό τη χρήση του σε οδοντιατρικές επεμβάσεις(23). Η ευρεία εφαρμογή του τόσο στην γναθοπροσωπική όσο και στην ορθοπαιδική χειρουργική αρχίζει την δεκαετία του '90 με κύριο στόχο την χρήση του ως ικρίωμα για οστική ανάπτυξη και για την πλήρωση κενών. Σε αυτό συνεισφέρει η σύσταση του και ιδιαίτερα η πλούσια περιεκτικότητα του σε υδροξυαπατίτη (hydroxyapatite, HA), το κυριότερο ανόργανο συστατικό του οστίτη ιστού(24).

1.2.1.Ιδιότητες τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου

Τα τσιμέντα φωσφορικού ασβεστίου είναι υδραυλικά τσιμέντα, δηλαδή αντιδρούν με το υγρό στοιχείο σχηματίζοντας τελικά ένα σκληρό, αδιάβροχο προϊόν. Προκύπτουν από την ανάμειξη ενός ή περισσότερων μειγμάτων ορθοφωσφορικού ασβεστίου σε μορφή σκόνης με ένα υδατινό διάλυμα, σε αναλογία συνήθως 4:1. Αντίθετα από ότι συμβαίνει στα ακρυλικά τσιμέντα, εδώ πια δε μιλάμε για μια αντίδραση πολυμερισμού αλλά για μια διαδικασία διάλυσης και κατακρήμνισης που οδηγεί στο σχηματισμό μιας εύπλαστης «πάστας».

Κατά την ανάμειξη, οι κρύσταλλοι απατίτη κατακρημνίζονται και η διαπλοκή τους είναι αυτή που οδηγεί στην προοδευτική σκλήρυνση του τσιμέντου. Τελικά προϊόντα των παραπάνω διαδικασιών είναι τα εξής δυο: υδροξυαπατίτης (HA) ή φωσφορικό διασβέστιο αφυδατωμένο (DCPD). Αυτό συμβαίνει γιατί η πρώτη ουσία αποτελεί την πιο σταθερή μορφή φωσφορικού ασβεστίου σε $\text{pH} > 4,2$ και η δεύτερη αντίστοιχα σε $\text{pH} < 4,2$.(23).

Όσο διαρκεί η φάση της κατακρήμνισης των κρυστάλλων, η μάζα του τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου παραμένει σε εύπλαστη μορφή, μέχρις ότου όλα τα σύμπλοκα φωσφορικού ασβεστίου υποστούν χημική αντίδραση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια μακρά περίοδο σκλήρυνσης, η οποία μπορεί να μεταβληθεί περαιτέρω αν επεμβούμε στην αναλογία σκόνης/υγρού. Τελικά, από την διαπλοκή των κρυστάλλων προκύπτει ένα τσιμέντο σκληρό, με υψηλή πορωτικότητα, μηχανικά πολύ πιο δυνατό στη συμπίεση από ότι στην διάταση ή στη διάτμηση καθώς δεν υπάρχουν ισχυροί δεσμοί μεταξύ των κρυστάλλων(25).

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου αποτελεί η ομοιότητα του με τα ανόργανα συστατικά του οστού καθώς και η υψηλή βιοσυμβατότητά του. Η σχεδόν αποκλειστική περιεκτικότητά του σε άλατα φωσφορικού ασβεστίου και η υψηλή συγγένεια του με τον υδροξυαπατίτη, σε συνδυασμό με το ουδέτερο pH του, το καθιστούν ιδιαίτερα φιλικό προς τον περιβάλλοντα οστίτη ιστό. Σημαντική ιδιότητα του επίσης αποτελεί η υψηλή ευπλαστότητα. Αφού πάρει την μορφή πάστας, το τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου δύναται να εγχυθεί απευθείας εντός του οστού, αλλάζοντας σχήμα και καλύπτοντας τα υπάρχοντα κενά. Συνεπώς, αποτελεί μια εξαιρετική λύση ακόμα και σε περιπτώσεις ακανόνιστων οστικών κοιλοτήτων. Μετά την τοποθέτηση του, σκληραίνει *in vivo*, σε χρόνο που μπορεί να μεταβληθεί ανάλογα με την αναλογία συστατικών που έχουμε προαποφασίσει.

Σημαντικές ιδιότητες στις οποίες πρέπει να αναφερθούμε αποτελούν η οστεοενσωμάτωση και η οστεομεταγωγή του τσιμέντου αυτού. Με τον όρο αυτό αναφερόμαστε στην ικανότητα του να μετατρέπεται *in vivo* σε οστίτη ιστό καθώς και να αποτελεί ικρίωμα για την περαιτέρω οστική παραγωγή από τους οστεοβλάστες. Γίνεται συνεπώς αντιληπτή η συνεισφορά του σε περιπτώσεις ευμεγεθών οστικών ελλειμμάτων, τα οποία έτσι μπορούν να πληρωθούν, σε βάθος χρόνου από νεοσχηματιζόμενο οστό.

Τέλος, αξίζει να αναφερθούμε στην έλλειψη εξώθερμης αντίδρασης που χαρακτηρίζει τη διαδικασία παραγωγής του τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου. Σε αντίθεση με το PMMA, οι θερμοκρασίες που αναπτύσσονται εδώ κατά τη φάση κατακρήμνισης των κρυστάλλων είναι τη τάξης των 37 °C. Το γεγονός αυτό αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα, τόσο γιατί μιλάμε για μια ουσία φιλική προς τους γύρω ιστούς, όσο και γιατί δίνεται η δυνατότητα να λειτουργήσει ως μεταφορέας ουσιών και φαρμάκων, χωρίς να μεταβληθεί στο ελάχιστο η σύστασή τους από την παραγόμενη θερμότητα(24)(26).

Παρά τα σημαντικά τους πλεονεκτήματα, τα τσιμέντα φωσφορικού ασβεστίου, όπως προαναφέρθηκε, εμφανίζουν απογοητευτικές επιδόσεις τόσο σε σχέση με την αντοχή στη

συμπύεση όσο και στην διάταση. Οι επιδόσεις αυτές αποτελούν και την αχίλλειο πτέρνα τους, απαγορεύοντας την εφαρμογή τους σε περιοχές μέτριας ή αυξημένης φόρτισης και άσκησης δυνάμεων. Παρ' αυτά, η χρησιμότητά τους είναι μεγάλη στην γναθοπροσωπική χειρουργική και στην οδοντιατρική για την πλήρωση ελλειμμάτων και συνεχίζουν να αναζητούνται μέθοδοι που μελλοντικά θα βελτιώσουν τις μηχανικές τους επιδόσεις.

2. Εφαρμογές οστικού τσιμέντου

2.1. Ολική αρθροπλαστική

Οι επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής αποτελούν πλέον ιδιαίτερα διαδεδομένες και επιτυχείς επεμβάσεις στο χώρο της Ορθοπαιδικής χειρουργικής. Κυρίαρχο ρόλο για την ώρα παίζουν οι ολικές ισχίου και γόνατος, με τις αρθροπλαστικές όμως των λοιπών αρθρώσεων να γίνονται όλο και πιο δημοφιλείς. Η αύξηση μάλιστα του προσδόκιμου ζωής των τελευταίων δεκαετιών ωθεί και τον συγκεκριμένο τομέα σε διαρκή άνοδο, καθώς αποτελεί μια εξαιρετική λύση για αντικατάσταση της φθαρμένης άρθρωσης που οδηγεί σε μείωση του πόνου και της αναπηρίας και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Εκτιμάται ότι το έτος 2030, μόνο στις ΗΠΑ θα πραγματοποιηθούν περί τα 4 εκατομμύρια τέτοιου είδους επεμβάσεων(27).

Μπορούμε να ξεχωρίσουμε αδρά δύο είδη ολικών αρθροπλαστικών: αυτές όπου εφαρμόζεται η βιολογική προσκόλληση, η ανάπτυξη δηλαδή οστού στην επιφάνεια ή εντός της πορώδους δομής της πρόθεσης και σε αυτές όπου η σταθεροποίηση των υλικών γίνεται με τη χρήση ακρυλικού τσιμέντου. Στη δεύτερη περίπτωση, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το PMMA αναλαμβάνει τη «σύνδεση» μεταξύ πρόθεσης και οστικής επιφάνειας γεμίζοντας το κενό μεταξύ τους. Αξίζει να σημειωθεί η ύπαρξη δύο διαφορετικών διεπιφανειών, πρόθεσης-τσιμέντου καθώς και τσιμέντου-οστού, με διαφορετικές μηχανικές ιδιότητες για κάθε υλικό. Οι σταθεροί δεσμοί μεταξύ των επιφανειών καθώς και η ελαχιστοποίηση των μικροκινήσεων αποτελούν ένα κρίσιμο στοιχείο για τη μακροβιότητα της τεχνητής άρθρωσης(28).

Μια καλά σταθεροποιημένη πρόθεση με τσιμέντο έχει ως αποτέλεσμα την κατανομή των μηχανικών φορτίων σε όλη την έκταση του μανδύα τσιμέντου που την περιβάλλει, άρα σε μια επιφάνεια πολύ μεγαλύτερη συγκριτικά με την αντίστοιχη περίπτωση όπου η προσκόλληση του μεταλλικού στοιχείου γίνεται απευθείας στο οστό. Σκοπός είναι τα φορτία

αυτά να κατανέμονται ισομερώς σε όλη την προαναφερθείσα επιφάνεια και να μην επικεντρώνονται σε συγκεκριμένα σημεία, ούτως ώστε να αποφεύγεται η συσσώρευση τάσεων και η κόπωση του τσιμέντου.

Οι κοτυλαίες προθέσεις με τσιμέντο αποτυγχάνουν συχνότερα από ότι οι μηριαίοι στείλεοί ή τα στοιχεία μιας ολικής αρthroπλαστικής γόνατος. Ο λόγος είναι ότι, λόγω ανατομίας της κοτύλης, ανεγείρονται αντικειμενικές δυσκολίες στην πίεση και διείσδυση του τσιμέντου εν τω βάθει του οστού. Επιπλέον, η κοτυλαία πρόθεση τοποθετείται υπό γωνία σε σχέση με τον επιμήκη άξονα του σκέλους, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ισχυρών δυνάμεων διάτμησης και ελκυσμού στην διεπιφάνεια οστού-τσιμέντου. Καθότι το τσιμέντο είναι ισχυρότερο στη συμπίεση και ασθενέστερο στον ελκυσμό, το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα είναι η συχνή αποτυχία της κοτυλαίας πρόθεσης(29).



**Εικόνα 3: Παραδείγματα χρήσης οστικού τσιμέντου σε ολική αρthroπλαστική ισχίου
(Τροποποιημένο από Flivik et al, 2005)(29)**

Οι δυνάμεις και τα φορτία που ασκούνται μεταξύ μηριαίων προθέσεων και τσιμέντου έχουν διαφορετική φιλοσοφία. Η φύση των φορτίων στις διεπιφάνειες καθορίζεται από το σχήμα και την επιφάνεια του στείλεού. Διακρίνουμε δυο βασικά είδη μηριαίων προθέσεων: α) κωνικού σχήματος, οι οποίες συνήθως έχουν λεία επιφάνεια και τοποθετούνται με τεχνική ενσφήνωσης και β) ανατομικού σχήματος με, συνήθως τραχειά, πορώδη επικάλυψη που τοποθετούνται με τεχνική ισομεγέθους τοποθέτησης (line-to-line).

Οι κωνικοί σπειλεοί εισάγονται στο μυελικό κανάλι και σταθεροποιούνται στον μανδύα τσιμέντου δίκην σφήνας. Τα φορτία που δέχονται είναι κυρίως συμπιεστικά, παρουσιάζουν μια μικρομετατόπιση (εμβύθιση) της τάξης των 0,9-1,4 mm τον πρώτο χρόνο τοποθέτησής τους και εν συνεχεία σταθεροποιούνται. Η, κατά κύριο λόγο λεία επιφάνειά τους δεν ευνοεί την παραγωγή προϊόντων φθοράς.

Στους ανατομικούς σπειλεούς (κάποιες φορές με κολάρο) χάρη στη μέθοδο της ισομεγέθους τοποθέτησης, ο σπειλεός που τοποθετείται αναπτύσσει ισχυρούς δεσμούς με τον μανδύα τσιμέντου. Οι δυνάμεις που ασκούνται είναι κυρίως διατμητικές (το κολάρο αποσκοπεί στην ελάττωσή τους) και το στρώμα PMMA απαιτείται να είναι ομοιόμορφο, χωρίς αυξομειώσεις ή κενά αέρος, γεγονός που θα μπορούσε να αποδυναμώσει τις δυνάμεις συναρμογής του μανδύα και να αποσταθεροποιήσει την πρόθεση. Οι προθέσεις αυτές αρχικά είναι απόλυτα σταθερές, όμως σε αρκετές περιπτώσεις η πορώδης, ανώμαλη επιφάνεια του σπειλεού, που στόχο έχει να ενισχύει την αγκίστρωση του στο τσιμέντο, ευνοεί την παραγωγή μικροσωματιδίων φθοράς(30)(31).

Αναφορικά με τις ολικές αρθροπλαστικές γόνατος, εκεί οι δυνάμεις που ασκούνται είναι, σε συντριπτική αναλογία συμπιεστικές, σε μια συμπαγή οστική βάση. Με δεδομένο την ορθή τοποθέτηση των εμφυτευμάτων, τη σωστή επιλογή μεγέθους και την ακριβή διενέργεια των οστεοτομιών, η τοποθέτηση της πρόθεσης είναι σταθερή και δεν επιτρέπει κάποια εμβύθιση.

Το συνολικό ποσοστό επιπλοκών των ολικών αρθροπλαστικών βαίνει σταθερά μειούμενο τα τελευταία χρόνια χάρη τόσο στην συνεχή βελτίωση των υλικών όσο και στις συνεχώς καλύτερες τεχνικές παρασκευής και τοποθέτησης οστικού τσιμέντου. Παρ' όλα αυτά, κύριο πρόβλημα παραμένει η άσηπτη χαλάρωση της πρόθεσης, η οποία παρατηρείται λόγω της παραγωγής, με το πέρασμα του χρόνου, προϊόντων φθοράς, τόσο των μεταλλικών στοιχείων όσο και του πολυαιθυλενίου ή και του ίδιου του PMMA. Τα μικροσωματίδια αυτά ενεργοποιούν διάφορους διαμεσολαβητές της φλεγμονής με τελικό αποτέλεσμα την προοδευτική οστεόλυση. Με την πάροδο του χρόνου η προοδευτική απώλεια οστικής μάζας οδηγεί σε αποσταθεροποίηση των δεσμών μεταξύ τσιμέντου-οστού και στην χαλάρωση της πρόθεσης, καταλήγοντας στη μειωμένη επιβίωση της ολικής αρθροπλαστικής. Η αντιμετώπιση του ανωτέρω προβλήματος αποτελεί ουσιαστικό πεδίο προβληματισμού στις μέρες μας για την ανεύρεση πιθανών λύσεων(32).

2.2 Πλήρωση κενών

2.2.1 Σπονδυλοπλαστική – Κυφοπλαστική

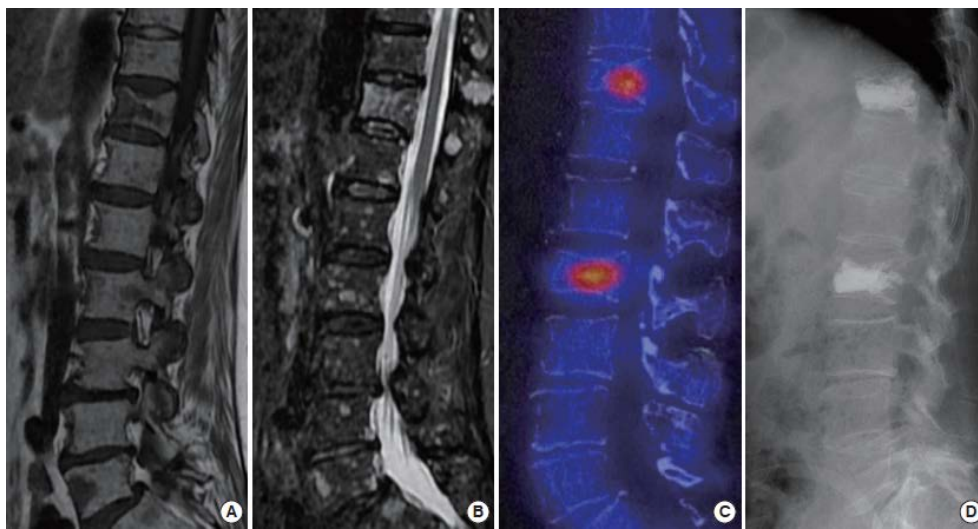
Το οστικό τσιμέντο κατέχει μια ιδιαίτερη θέση στην αντιμετώπιση των οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων, μια πάθηση που αποτελεί πρόβλημα για εκατομμύρια ασθενείς σε ετήσια βάση. Τα συγκεκριμένα κατάγματα που παλαιότερα αντιμετωπίζονταν παραδοσιακά με κλινοστατισμό και σταθεροποιητικούς κηδεμόνες οδηγούσαν σε χρόνιο πόνο, κυφωτικές παραμορφώσεις και σπονδυλική αστάθεια. Επιπλέον, η μείωση δραστηριοτήτων που απαιτούνταν κατά την περίοδο ανάρρωσης επιδείνωναν την απώλεια οστικής πυκνότητας προκαλώντας έναν οστεοπορωτικό φαύλο κύκλο(33). Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα προκειμένου να ενισχυθεί το σπονδυλικό σώμα περιλαμβάνουν την σπονδυλοπλαστική και την κυφοπλαστική. Και στις δυο περιπτώσεις μιλάμε για τεχνική ελάχιστης επεμβατικότητας όπου το οστικό τσιμέντο εγχύεται διαυχενικά εντός του σπονδύλου.

Η σπονδυλοπλαστική αναφέρεται πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 1987 ως μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδος με πολύ καλά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση επώδυνων αιμαγγειωμάτων της σπονδυλικής στήλης(34). Πρόκειται για την απευθείας έγχυση οστικού τσιμέντου εντός του σπονδυλικού σώματος υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο. Η μέθοδος αυτή καταλήγει στην ενίσχυση και αποφυγή καθίζησης του σπονδύλου και στην σταθεροποίηση της σπονδυλικής στήλης. Έκτοτε, χάρη στα ενθαρρυντικά της αποτελέσματα, η σπονδυλοπλαστική έχει γίνει ευρέως διαδεδομένη με πολλαπλές ενδείξεις τόσο στην αντιμετώπιση σπονδυλικών καταγμάτων όσο και απέναντι σε όγκους σπονδυλικής στήλης όπως λέμφωμα, πολλαπλό μυέλωμα, μεταστάσεις και ιστιοκύτωση Χ(35)(36).

Η κυφοπλαστική εισάγεται και αναπτύσσεται ως μέθοδος το 1998. Περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός μπαλονιού μέσα στο σπονδυλικό σώμα το οποίο φουσκώνει οδηγώντας στο σχηματισμό κοιλότητας και στην ανάταξη του κατάγματος. Κατά αυτό τον τρόπο, επιτυγχάνεται καλύτερη αποκατάσταση του σπονδυλικού ύψους και το τσιμέντο που εισάγεται στη συνέχεια εγχύεται υπό μικρότερη πίεση, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο διαφυγής του εκτός του σπονδύλου, προς τον νωτιαίο σωλήνα(37)(38).

Αναφορικά με το είδος οστικού τσιμέντου που προτιμάται, το πολυμεθυλμεθακρυλικό (PMMA) ως το πλέον δοκιμασμένο αποτελεί συνήθως την πρώτη επιλογή εξαιτίας των ιδιοτήτων του και της ικανότητάς του να μετατρέπεται ταχέως σε ένα μηχανικά σταθερό

υλικό, επιτρέποντας έτσι την άμεση κινητοποίηση του ασθενούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει προταθεί η αντικατάσταση του από τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου. Καθότι πιο συναφές με την οστική σύσταση και χάρη στις οστεομεταγωγικές του ιδιότητες, το συγκεκριμένο υλικό παρουσιάζει ελαφρώς καλύτερες επιδόσεις όσον αφορά τη διαφυγή του στο νωτιαίο σωλήνα, υστερώντας όμως σε ότι έχει να κάνει με τη μηχανική του αντοχή. Απαραίτητη σε όλες τις περιπτώσεις είναι η παρουσία ακτινοσκοπικού υλικού (BaSO_4 ή ZrO_2), ενώ οι μετεγχειρητικές επιδόσεις του σπονδύλου σε ότι έχει να κάνει με την ακαμψία και την συμπιεστική αντοχή εξαρτάται κυρίως από το είδος και την ποσότητα τσιμέντου που χρησιμοποιήθηκε καθώς και από το ύψος που βρίσκεται η βλάβη(38)(39).



Εικόνα 4: Παθολογικό κάταγμα Θ12 σπονδύλου σε ασθενή με πολλαπλό μυέλωμα. A,B: οβελιαίες τομές MRI, C: PET/CT scan, D: Αντιμετώπιση με κυφοπλαστική (τροποποιημένο από Ha et al, 2015)(40)

Οι δύο προαναφερθείσες τεχνικές, παρά τις ορισμένες επιπλοκές τους, είναι σαφές ότι αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο στην αντιμετώπιση των συμπιεστικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης. Τα οφέλη τους αποδείχθηκαν τόσο σημαντικά ώστε οι ενδείξεις τους γρήγορα επεκτάθηκαν και σε μη οστεοπορωτικά κατάγματα της θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας σε νεότερους ασθενείς, είτε σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με οπίσθια σπονδυλοδεσία. Σήμερα η χρήση τους θεωρείται μια καθιερωμένη αντιμετώπιση σε βλάβες της σπονδυλικής στήλης ενώ εξετάζεται η επέκτασή της και σε άλλες περιπτώσεις καταγμάτων, όπως σε παρεκτοπισμένα κατάγματα πτέρνας, ως μια εναλλακτική, ελάχιστα επεμβατική θεραπεία(41)(42)(43).

2.2.2. Ογκολογία

Το οστικό τσιμέντο χρησιμοποιείται πλέον ευρέως και στην αντιμετώπιση νεοπλαστικών εξεργασιών με αξιοσημείωτα αποτελέσματα. Οι οστικοί όγκοι, που χωρίζονται αδρά σε πρωτοπαθείς και μεταστατικούς, επεκτείνονται καταστρέφοντας το οστό με αποτέλεσμα την απώλεια της στηρικτικής του δράσης. Επίσης η χειρουργική αφαίρεση του νεοπλάσματος επί υγιών ορίων έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρών ή μεγάλων οστικών χασμάτων τα οποία πρέπει με κάποιο τρόπο να πληρωθούν.

Η χρήση του οστικού τσιμέντου (κυρίως PMMA), σε αυτές τις περιπτώσεις παρουσιάζει πολλαπλά οφέλη:

- I. Πλήρωση της οστικής κοιλότητας με το τσιμέντο σε υγρή μορφή, το οποίο εν συνεχεία σκληραίνει προκειμένου να προσφέρει σταθεροποίηση και αποφυγή ενδεχόμενου κατάγματος
- II. Θερμότητα που παράγεται μέσω της εξώθερμης αντίδρασης του τσιμέντου και η οποία βοηθά στην καταστροφή εναπομεινάντων, μετά την αφαίρεση του όγκου, καρκινικών κυττάρων
- III. Δημιουργία μη ευνοϊκού περιβάλλοντος για τους νεοπλαστικούς ιστούς χάρη στην τοξικότητα του μονομερούς μεθυλμεθακρυλικού
- IV. Διαταραχή της αιματικής ροής του όγκου μέσω της καταστροφής των τριχοειδών που τον αρδεύουν από το οστικό τσιμέντο(44)

Οι οστικές μεταστάσεις αποτελούν τον συνηθέστερο κακοήγη όγκο των οστών και την συχνότερη αιτία οστεόλυσης σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Οι συχνότερες θέσεις εντόπισης των μεταστάσεων αυτών είναι: σπονδυλική στήλη, πύελος, πλευρές και εγγύς τμήματα των άκρων. Στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι η εξάλειψη της νόσου και, όπου αυτό δεν είναι εφικτό, η αποφυγή καταγμάτων και η ανακούφιση από τον πόνο με στόχο τη διατήρηση της ποιότητας ζωής.

Στην περίπτωση παρουσίας μεταστατικών βλαβών στην σπονδυλική στήλη, της πιο συνηθισμένης οστικής κακοήθειας, ιδιαίτερη θέση κατέχουν η σπονδυλοπλαστική και η κυφοπλαστική. Η μέθοδοι αυτές, που περιγράψαμε παραπάνω, ήρθαν να αντικαταστήσουν την παραδοσιακή θεραπεία με κηδεμόνες και παρατεταμένο κλινοστατισμό, καθώς και τις ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις που συνεπάγονταν σημαντική απώλεια αίματος και νοσηρότητα του ασθενούς. Η διαδερμική έγχυση τσιμέντου γεμίζει αποτελεσματικά το χάσμα που σχηματίζει ο επεκτεινόμενος όγκος και η συνακόλουθη οστική απορρόφηση με

αποτέλεσμα την μείωση των παθολογικών συμπτωστικών καταγμάτων και ενδεχόμενης σπονδυλικής αστάθειας. Κατ' αυτό τον τρόπο, αποφεύγουμε την πιθανότητα εμφάνισης επίμονης οσφυαλγίας καθώς και διαταραχών βάδισης που εξαντλούν τον καρκινοπαθή ασθενή και ελαττώνουν σε αρκετές περιπτώσεις τον χρόνο επιβίωσής του. Πλέον η σπονδυλοπλαστική και η κυφοπλαστική δεν χρησιμοποιούνται μόνο εναντίον σπονδυλικών μεταστάσεων αλλά και σε περιπτώσεις όγκων της σπονδυλικής στήλης όπως επιθετικά αιμαγγειώματα ή βλάβες πολλαπλού μυελώματος(40)(45)(46)(47).

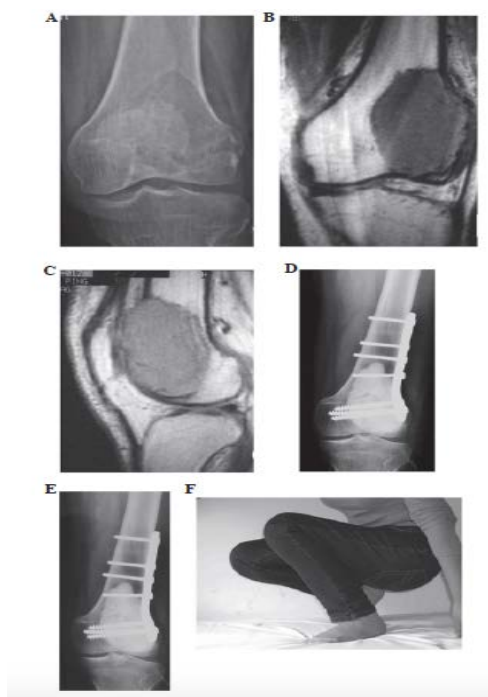
Πέρα από τις σπονδυλικές μεταστάσεις, το οστικό τσιμέντο, εν προκειμένω το PMMA, αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο στην αντιμετώπιση μεταστάσεων και στα μακρά οστά. Οι οστικές μεταστάσεις σε άνω και κάτω άκρα έχουν ως αποτέλεσμα παθολογικά κατάγματα στο 10% των περιπτώσεων και δεν έχουν καλή πρόγνωση. Η χειρουργική σταθεροποίηση με τη χρήση ενδομυελικών ήλων (IMN) ή τη χρήση τεχνητών προθέσεων αποτελεί μια εξαιρετική λύση στην αντιμετώπισή τους προκειμένου να ελαττώσουμε τον πόνο και να έχουμε μια όσο γίνεται γρηγορότερη κινητοποίηση του ογκολογικού ασθενούς. Ανάλογα πάντα και με τον τύπο κατάγματος, η ήλωση είναι μια μέθοδος που προτιμάται αρκετά και η διαδερμική ενίσχυση με οστικό τσιμέντο παρέχει σοβαρά πλεονεκτήματα στη διαδικασία. Το PMMA γεμίζει το διάκενο γύρω από τον ήλο περιορίζοντας σημαντικά την αιμορραγία του, προσβεβλημένου από τον όγκο, αγγειοβριθούς οστού. Το τσιμέντο παρέχει εξαρχής απόλυτη μηχανική σταθερότητα εμποδίζοντας την περαιτέρω οστική καταστροφή και μειώνοντας τον πόνο. Τέλος, η πλήρωση του οστού με τσιμέντο εμποδίζει την επέκταση του όγκου και η έγχυση του προκαλεί σε αρκετές περιπτώσεις την νέκρωση της εξεργασίας(48)(49).



Εικόνα 5: Παραδείγματα οστικών μεταστάσεων μηριαίου όπου πραγματοποιήθηκε ενδομυελική ήλωση και ενίσχυση με PMMA (τροποποιημένο από Kim et al, 2016)(48)

Κλείνοντας με τις εφαρμογές του οστικού τσιμέντου στην Ορθοπαιδική Ογκολογία, αξίζει να αναφερθεί και η χρήση του σε περιπτώσεις μη κακοήθους όγκου. Χαρακτηριστικό

παράδειγμα αποτελεί ο γιγαντοκυτταρικός όγκος των οστών, μια καλοήθης αλλά ιδιαίτερα επιθετική βλάβη που προσβάλλει ενήλικες ηλικίας 20-40 ετών και που εντοπίζεται συνήθως στο άπω πέρας του μηριαίου, στην εγγύς κνήμη και στο άπω πέρας της κερκίδας. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία οστεολυτικών βλαβών που σε αρκετές περιπτώσεις εκτείνονται έως τον οστικό φλοιό ή το υποχόνδριο οστό. Η θεραπεία με απλή απόξεση εντός των ορίων της βλάβης έχει παρατηρηθεί ότι οδηγεί σε υψηλά ποσοστά υποτροπών (29-75%), ενώ η ευρεία εκτομή μπορεί να προκαλέσει σημαντική λειτουργική αναπηρία λόγω της συχνής εγγύτητας των βλαβών με τον αρθρικό χόνδρο και την άρθρωση. Η τεχνική που προκρίνεται στις μέρες μας είναι συνήθως η οριακή εκτομή του όγκου, η ενδελεχής απόξεση με γλύφανα υψηλής ταχύτητας και η χρήση παραγόντων όπως φαινόλη, αλκοόλη και οστικό τσιμέντο προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος επανεμφάνισης της βλάβης. Μετά την ανωτέρω διαδικασία, η οστική κοιλότητα που έχει σχηματιστεί καλύπτεται με PMMA ή οστικά μοσχεύματα, τα οποία όμως πέρα από την επιζήμια παρέμβαση στη δότρια περιοχή, σχετίζονται και με αυξημένο κίνδυνο υποτροπών. Σύμφωνα με μια αναδρομική μελέτη των Gao ZH και συν. το ποσοστό υποτροπής με χρήση οστικού μοσχεύματος ανήλθε στο 35,3% ενώ στην ομάδα που έγινε χρήση PMMA περιορίστηκε στο 12,9%. Αντίστοιχα, μια ανασκόπηση των Vaishya και συν. επιβεβαίωσε αυτόν τον ισχυρισμό και συμφώνησε ότι η πλήρωση του κενού με τσιμέντο αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες πλήρους ίασης σε σχέση με τη χρήση αποκλειστικά οστικών μοσχευμάτων. Κατ' αυτό τον τρόπο η παρούσα βιβλιογραφία συγκλίνει ότι ο συνδυασμός αφαίρεσης της βλάβης, απόξεσης με γλυφανισμό, χρήσης χημικών παραγόντων και πλήρωσης του κενού με PMMA αποτελεί το “gold standard” για αποτελεσματική θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού όγκου(50)(51)(52)(53)(54).



Εικόνα 6: Ασθενής 30 ετών με γιγαντοκυτταρικό όγκο άπω μηριαίου. Α. Ακτινογραφία με σαφή οστεολυτική διαταραχή και λέπτυνση του οστικού φλοιού Β., C. T1-ακολουθία MRI με ανάδειξη βλάβης χαμηλού σήματος D.μετεγχειρητική ακτινογραφία μετά από απόξεση, πλήρωση με PMMA και οστεοσύνθεση με πλάκα και κοχλίες E., F. Μετεγχειρητική εικόνα 22 μήνες μετά (τροποποιημένο από Yu et al, 2013)(51)

2.3 Οστική λοίμωξη

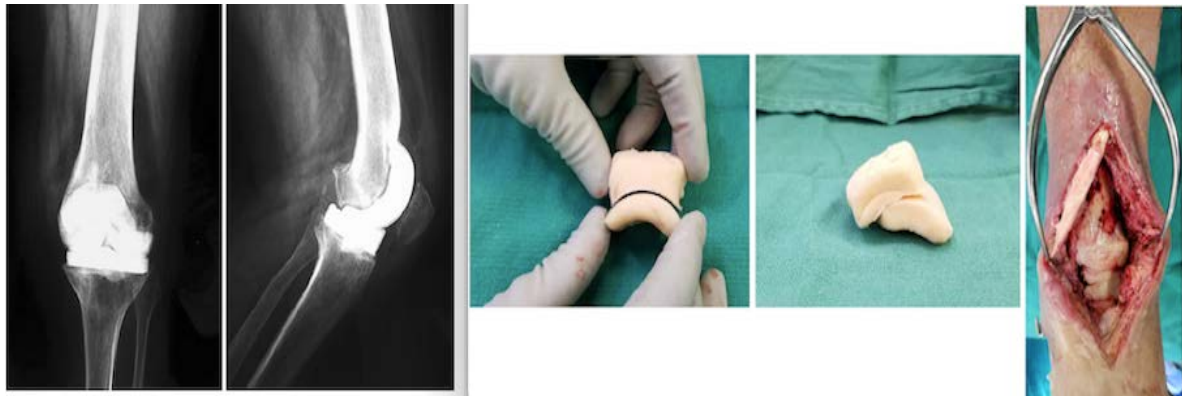
Οι οστικές λοιμώξεις αποτελούν μια ολοένα αυξανόμενη πρόκληση για τον ορθοπαιδικό χειρουργό. Αποτέλεσμα σοβαρού τραυματισμού, ή, όλο και συχνότερα πλέον, εμφάνιση ύστερα από μια ολική αρθροπλαστική, η οστεομυελίτιδα θεωρείται μια εξόχως προβληματική κατάσταση με συχνά καταστροφικές προεκτάσεις. Η άνοδος του αριθμού των διενεργούμενων επεμβάσεων τοποθέτησης πρόθεσης έχει ως αποτέλεσμα την όξυνση του προβλήματος των περιπροθετικών λοιμώξεων, που θεωρούνται μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της ολικής αρθροπλαστικής και μια από τις συχνότερες αιτίες χειρουργείου αναθεώρησης(55).

Ο επιμελής καθαρισμός και οι πολλαπλές πλύσεις με διατήρηση των υλικών αρθροπλαστικής θεωρείται αρκετός όταν αντιμετωπίζουμε οξεία λοίμωξη. Δεν συμβαίνει το ίδιο όταν υπάρχει μια χρόνια κατάσταση, δηλαδή ύπαρξη φλεγμονής για πάνω από 3 εβδομάδες από την αρχική επέμβαση. Σε αυτή την περίπτωση απαραίτητο κρίνεται το χειρουργείο αναθεώρησης (revision) με αφαίρεση όλων των προθέσεων και του οστικού τσιμέντου ενδελεχείς πλύσεις, καθαρισμοί με αφαίρεση τυχόν νεκρωτικού οστού και επανατοποθέτηση νέων υλικών. Η επανατοποθέτηση αυτή πραγματοποιείται στο ίδιο χειρουργείο ή, συνηθέστερα, σε δεύτερο στάδιο, ύστερα από παρέλευση τουλάχιστον 6 εβδομάδων κατά το οποίο ο ασθενής υποβάλλεται σε ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία προκειμένου να εκριζωθεί όλο το μικροβιακό φορτίο.

Ο ρόλος του οστικού τσιμέντου στην αντιμετώπιση οστικών λοιμώξεων είναι, σε πολλές περιπτώσεις, ιδιαίτερα ουσιαστικός. Στην αναθεώρηση πρόθεσης σε δύο στάδια τοποθετείται ως παρεμβαλλόμενο υλικό (spacer) στο διάκενο που δημιουργείται ύστερα από την αφαίρεση των εμφυτευμάτων. Με τη διαδικασία αυτή, επιτελεί μια μηχανική λειτουργία διατηρώντας την τάση των περιβάλλοντων μαλακών μορίων. Η ρίκνωση των περιαρθρικών δομών κατ' αυτόν τον τρόπο αποφεύγεται και διατηρείται η σωστή γεωμετρία των άκρων. Επιπλέον, η διατήρηση του προϋπάρχοντος διαστήματος διευκολύνει την μετέπειτα τοποθέτηση των νέων προθέσεων απλουστεύοντας το χειρουργείο αναθεώρησης(55)(56)(57)(58)

Διακρίνονται δυο τύποι αρθρικών spacer τα οποία και χρησιμοποιούνται αναλόγως την περίπτωση. Σε ασθενείς μη συνεργάσιμους, που εμφανίζουν μια βαριά οστική απώλεια καθώς και κακή κατάσταση των συνδέσμων και μαλακών μορίων που περιβάλλουν την άρθρωση, η χρήση ενός μη αρθρωτού spacer αποτελεί μονόδρομο. Σε αυτή την περίπτωση ένα μπλοκ οστικού τσιμέντου τοποθετείται στη θέση των μεταλλικών εμφυτευμάτων

προκειμένου να επιτύχουμε απόλυτη ακινησία που θα εμποδίσει την μετατόπιση του και θα προάγει την επούλωση των γύρω ιστών. Εφόσον το οστικό απόθεμα και η συνδεσμική ακεραιότητα το επιτρέπει, κατά περίπτωση χρησιμοποιείται και αρθρωτό spacer, από μέταλλο και πλαστικό με περίβλημα οστικού τσιμέντου, το οποίο και επιτρέπει την διατήρηση εύρους κίνησης και αποτρέπει την εμφάνιση συγκάμψεων από την παρατεταμένη ακινησία(59)(60).



Εικόνα 7: Παραδείγματα αρθρωτών spacer γόνατος και ποδοκνημικής (τροποποιημένο από Magnan et al, 2013 και Short et al, 2020)(57)(58)

Οστικές λοιμώξεις παρατηρούνται όμως και σε αρκετές περιπτώσεις μη σχετιζόμενες με την περιπροθετική χειρουργική. Ανοικτά κατάγματα υψηλής ενέργειας με μεγάλη συντριβή εξελίσσονται συχνά σε οστεομυελιτικές εστίες και οδηγούν σε ανάπτυξη σηπτικής ψευδάρθρωσης. Η επιτυχημένη αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων περνάει απαραίτητα μέσα από μια σειρά εκτεταμένων και συχνά επαναλαμβανόμενων χειρουργικών καθαρισμών προκειμένου να απομακρυνθεί το νεκρωτικό, μολυσμένο οστό που ευνοεί την μικροβιακή αναπαραγωγή και να ενισχυθεί η οστεοπαραγωγός διαδικασία. Γίνεται σαφές ότι η θεραπεία αυτή, παρότι επωφελής, αναπόφευκτα καταλήγει αρκετές φορές στην δημιουργία ευμεγεθών οστικών ελλειμμάτων και νεκρών χώρων κατά μήκος του οστού. Τα χάσματα αυτά όταν είναι περιορισμένα καλύπτονται συνήθως από αυτόλογα οστικά μοσχεύματα, όταν όμως είναι μεγαλύτερα από 4-5 εκατοστά είναι συνήθως δύσκολο να πληρωθούν χωρίς κάποια εξωτερική βοήθεια(61)(62).

Από το 1986, ο A.C. Masquelet και η ομάδα του ξεκίνησαν να εφαρμόζουν μια νέα μέθοδο για την ανακατασκευή μεγάλων ελλειμμάτων των μακρών οστών. Πρόκειται για μια διαδικασία που αποτελείται από δύο φάσεις: Στο πρώτο στάδιο πραγματοποιείται ένας ενδελεχής και εκτεταμένος καθαρισμός τυχόν νεκρωτικών ή μολυσμένων ιστών προκειμένου να έχουμε ένα όσο το δυνατόν ευνοϊκότερο περιβάλλον για την ανάπτυξη

υγιούς ιστού. Απογυμνωμένο οστό καλύπτεται ενδεχομένως από μυϊκούς κρημνούς για να προστατευτεί και να βελτιωθεί η αιμάτωσή του και εν συνεχεία το υπάρχον χάσμα γεμίζει με ένα, συνήθως, κυλινδρικό spacer από PMMA. Περίπου δυο μήνες μετά πραγματοποιείται το δεύτερο στάδιο, όπου σε αυτό το διάστημα γύρω από το spacer έχει σχηματιστεί μια ομοιογενής μεμβράνη. Η μεμβράνη αυτή έχει αυξημένη αγγείωση, ενώ οι αυξητικοί παράγοντες και τα μεσεγχυματικά κύτταρα που εκκρίνει προάγουν την ιστική αναπαραγωγή. Το τσιμέντο αφαιρείται με προσοχή, το κενό πληρώνεται με αυτόλογα σπογγώδη ή με τεχνητά οστικά μοσχεύματα τα οποία περικλείονται από την μεμβράνη και το σκέλος ακινητοποιείται για ένα διάστημα μέχρι να επιτευχθεί ικανοποιητική σκελετική αναγέννηση. Η τεχνική αυτή αποδείχθηκε ιδιαίτερα επιτυχημένη και ενώ αρχικά εφαρμόστηκε σε περιπτώσεις σηπτικής ψευδάρθρωσης, γρήγορα επεκτάθηκε σε ποικίλης αιτιολογίας περιπτώσεις οστικών ελλειμμάτων, όπως τραύμα, άσηπτη νέκρωση, σάρκωμα Ewing κλπ(61)(63)(64)(65).



Εικόνα 8: Ασθενής 41 ετών με εικόνα οστεομυελίτιδας εγγύς κνήμης σε έδαφος χειρουργηθέντος κατάγματος. (a), (b) Αφαίρεση υλικών, χειρουργικός καθαρισμός (c),(d) Πλήρωση ελλείμματος με PMMA και ακινητοποίηση με γύψο (e),(f) Αφαίρεση τσιμέντου μετά από 80 ημέρες, πλήρωση με μοσχεύματα και σταθεροποίηση με εξωτερική οστεοσύνθεση (g),(h) 2 χρόνια μετά πλήρης ακτινολογική πόρωση (τροποποιημένο από Qiu et al, 2017)(61)

Αναλύοντας τις προαναφερθείσες περιπτώσεις οστικής λοίμωξης γίνεται σαφής ο επωφελής ρόλος του οστικού τσιμέντου στην αντιμετώπιση και θεραπεία αυτών των καταστάσεων. Σε όλα τα παραπάνω περιστατικά, η ευεργετική του δράση ενισχύεται περαιτέρω από την προσθήκη αντιβιοτικών και αντιμικροβιακών παραγόντων, μια πρακτική που εφαρμόζεται ήδη εδώ και δεκαετίες στην Ορθοπαιδική χειρουργική με θεαματικά αποτελέσματα. Το μεγάλο αυτό κεφάλαιο αυτό θα αναλυθεί ενδελεχώς στη συνέχεια.

3. Το οστικό τσιμέντο ως μεταφορέας ουσιών και φαρμάκων

Στις μέρες μας, το οστικό τσιμέντο πέρα από τις πολλαπλές και ουσιαστικές εφαρμογές που ήδη περιγράψαμε, αποτελεί και έναν αποτελεσματικότατο μεταφορέα ουσιών και φαρμακευτικών σκευασμάτων. Κατ' αυτό τον τρόπο πραγματοποιείται μεταφορά των ουσιών αυτών και μια ενισχυμένη τοπική τους δράση, οδηγώντας σε ποικίλες θεραπευτικές παρεμβάσεις και σε περαιτέρω εκμετάλλευση των ιδιοτήτων τους. Οι κατηγορίες ουσιών που έχουν ως τώρα μελετηθεί για την ανάμειξή τους με το οστικό τσιμέντο είναι: 1) αντιβιοτικά – αντιμικροβιακοί παράγοντες, 2) διφωσφονικά και 3) κυτταροστατικά – αντινεοπλασματικά φάρμακα.

3.1 Οστικό τσιμέντο και αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά και γενικότερα οι αντιμικροβιακοί παράγοντες αποτελούν την πρώτη και πιο διαδεδομένη οικογένεια ουσιών που προστέθηκε στο οστικό τσιμέντο, συγκεκριμένα στο PMMA, προκειμένου να «εμφυτευτούν» και να δράσουν τοπικά. Ο συνδυασμός αυτός αποτελεί σήμερα το “gold standard” στα πλαίσια του σύνθετου αλγορίθμου αντιμετώπισης οστικής μικροβιακής προσβολής, περιπροθετικών λοιμώξεων, σηπτικών ψευδαρθρώσεων κλπ. με το PMMA να δρα είτε στηρικτικά για την στερέωση προθέσεων και εμφυτευμάτων ή ως spacer και μέσο πλήρωσης οστικών ελλειμάτων(66).

3.1.1 Ιστορική αναδρομή

Τη δεκαετία του 1970 οι Buchholz και Engelbrecht εισήγαγαν για πρώτη φορά την έννοια του εμπλουτισμένου με αντιβιοτικά οστικού τσιμέντου. Οι ανωτέρω ερευνητές παρατήρησαν ότι το τσιμέντο Palacos συνεχίζει να απελευθερώνει στο γύρω περιβάλλον μονομερή για αρκετό χρονικό διάστημα μετά την εμφύτευσή του και υπέθεσαν ότι πιθανά το ίδιο θα συμβαίνει και με αντιμικροβιακούς παράγοντες. Έτσι, περιέγραψαν την αποτελεσματικότητα της προσθήκης γενταμικίνης, ερυθρομικίνης και άλλων αντιβιοτικών σε PMMA το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την σταθεροποίηση προθέσεων στο ισχίο. Τα μείγματα αυτά, επιτυγχάνοντας υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου στο οστό και τους γύρω ιστούς για μεγάλο διάστημα, παρουσίασαν θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την πρόληψη και αντιμετώπιση περιπροθετικών λοιμώξεων(67)(68). Το πρωτοποριακό αυτό έργο άνοιξε το

δρόμο για την μελέτη της ανάμειξης τσιμέντου με αντιμικροβιακούς παράγοντες αλλά και άλλες οικογένειες φαρμάκων, φέρνοντας μια επανάσταση στον χώρο της Ορθοπαιδικής. Στις πρώτες προσπάθειες συγκαταλέγεται άλλη μια έρευνα από τους Elson και συν όπου αναφέρεται ότι η τοπική εφαρμογή αντιβιοτικού με τσιμέντου οδηγεί σε πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στο γειτονικό οστό συγκριτικά με την συστηματική του χορήγηση(69). Τέλος, οι *in vivo* μελέτες των Schurman και συν. καθώς και των Wahlig και συν. επιβεβαιώνουν την σημαντική απελευθέρωση γενταμικίνης από ακρυλικό τσιμέντο και την θετική της δράση απέναντι σε οστικές λοιμώξεις(70)(71).

3.1.2. Γιατί κρίνεται απαραίτητη η τοπική δράση αντιβιοτικών στο οστό

Ο οστίτης ιστός αποτελεί ένα σύστημα με πτωχή ανταπόκριση στην μικροβιακή εισβολή και στην φλεγμονώδη αντίδραση. Το επιμεταλλωμένο, ανελαστικό οστό δεν μπορεί να διασταλεί και να αυξήσει την αιματική του ροή, όπως άλλοι ιστοί όταν φλεγμαίνονται, με αποτέλεσμα την μη επαρκή αιματική άρδευση. Τελικό αποτέλεσμα μεταξύ άλλων είναι και να μην επιτυγχάνεται μια ικανοποιητική συγκέντρωση αντιβιοτικής ουσίας που θα μπορούσε να καταπολεμήσει αποτελεσματικά μια ενδεχόμενη λοίμωξη(72).

Κίνδυνος μικροβιακής μόλυνσης του οστού στους ενήλικες υπάρχει συνήθως μετά από αιματογενή διασπορά αλλά και με απευθείας ενοφθαλμισμό από τραυματισμούς και χειρουργικές ορθοπαιδικές επεμβάσεις αν δεν πραγματοποιηθεί ενδελεχής αντισηψία και καθαρισμός. Ο κίνδυνος αυτός πολλαπλασιάζεται όταν η επέμβαση περιλαμβάνει την τοποθέτηση προθέσεων ή εμφυτευμάτων, όπως στην ολική αρθροπλαστική όπου ολόκληρη η άρθρωση αντικαθίσταται από τεχνητά μέρη τα οποία και παραμένουν πλέον μόνιμα σε επαφή με το οστό. Αυτές οι προθέσεις βρίσκονται από εκείνη τη στιγμή και μετά σε μόνιμο κίνδυνο μικροβιακής λοίμωξης, καθώς πολύ εύκολα αποικίζονται από μικρόβια(73).

Η παρουσία βιοϋλικών στην Ορθοπαιδική χειρουργική ευνοεί την ανάπτυξη μικροβιακών αποικιών και για έναν ακόμη σημαντικό λόγο. Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που μολύνουν την περιοχή προσδένονται πάνω στο μέταλλο ή στο πολυαιθυλένιο και αναπτύσσονται κατά μήκος της επιφάνειάς τους. Μετά την πάροδο λίγων ημερών ξεκινούν ταυτόχρονα την παραγωγή ενός βιοϋμένα (biofilm), ο οποίος αποτελείται από 15% κύτταρα και 85% στρώμα πολυσακχαριτών (γλυκοκάλυκα). Το biofilm σχηματίζεται σε όλα τα ξένα υλικά και νεκρωμένους ιστούς, ωριμάζει και σχηματίζει ένα εξεζητημένο μικροπεριβάλλον. Εντός του μικροπεριβάλλοντος αυτού βρίσκονται τα βακτήρια τα οποία επικοινωνούν με σηματοδοτικά

μόρια. Το κρίσιμο στοιχείο είναι ότι από τη στιγμή της ανάπτυξης και ωρίμανσης του βιοϋμένα τα βακτήρια καθίστανται 1000 ως 1500 φορές πιο ανθεκτικά στα αντιβιοτικά και ουσιαστικά δεν είναι πλέον δυνατό να εξουδετερωθούν με τα τυπικά δοσολογικά σχήματα(74)(75).

Microorganism	Prevalence (%)
Coagulase-negative Staphylococcus	30–43
Staphylococcus aureus	12–23
Streptococci	9–10
Enterococci	3–7
Gram-negative bacilli	10–17
Anaerobic bacteria	2–4
Candida spp.	1–3
Polymicrobial	10–20
Unknown (false negative culture)	10–30

Πίνακας 4: Συχνότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί σε περιπροθετικές λοιμώξεις (Τροποποιημένο από Kuhn Alan et al, 2016)(76)

Για όλα τα παραπάνω καθίσταται σαφές ότι πέραν της αφαίρεσης οποιουδήποτε ξένου υλικού και του ενδεδειγμένου καθαρισμού, κρίνεται αναγκαίο να επιτευχθούν πολύ υψηλές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών σχημάτων πέριξ των προσβαλλόμενων ιστών για σημαντικό χρονικό διάστημα. Κάτι τέτοιο δεν είναι δυνατό με τις συνήθεις δόσεις χωρίς να προκληθεί γενικευμένη τοξικότητα, συνεπώς η συστηματική χορήγηση κρίνεται τις περισσότερες φορές ανεπαρκής. Με το εμπλουτισμένο με αντιβιοτικά τσιμέντο δίνεται η δυνατότητα να απελευθερωθούν τοπικά μεγάλες συγκεντρώσεις φαρμακευτικής ουσίας σε πτωχά αιματούμενο περιβάλλον, άρα να καταπολεμηθεί η λοίμωξη, χωρίς να επηρεάζονται ταυτόχρονα σημαντικά οι υπόλοιποι απομακρυσμένοι ιστοί(77)(78).

3.1.3. Η επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού παράγοντα

Οι μικροοργανισμοί που ευθύνονται, στις περισσότερες περιπτώσεις για λοίμωξη σε χειρουργημένο ορθοπαιδικό ασθενή είναι οι Gram θετικοί (+) κόκκοι που απαντώνται και συχνότερα στην επιφάνεια του δέρματος, όπως ο *S.aureus* και ο *S.epidermidis*. Παρόλ' αυτά, ο ανθεκτικός στην μεθικιλίνη σταφυλόκοκκος (MRSA) και ο αρνητικός στην

κοαγκουλάση σταφυλόκοκκος (CNS), ο οποίος δείχνει μια προτίμηση στον αποικισμό του PMMA, συναντώνται πλέον όλο και περισσότερο. Σε χρόνιες περιπροθετικές λοιμώξεις, δηλαδή σε περιπτώσεις όπου η μικροβιακή προσβολή εκδηλώνεται πάνω από ένα μήνα μετά το πέρας της επέμβασης, συχνή είναι και η παρουσία Gram αρνητικών (-) μικροβίων, όπως πχ οι εντερόκοκκοι καθώς και αναερόβιων(79). Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση του *Propionibacterium acnes*, ενός αναερόβιου παθογόνου που εδράζει στις σμηγματογόνες κύστες και προκαλεί συνήθως λοιμώξεις χαμηλής έντασης ενώ ανιχνεύεται πολύ δύσκολα στις καλλιέργειες και μετά από την πάροδο αρκετών ημερών. Να σημειωθεί εδώ ότι, παρουσία ξένων υλικών, έχει παρατηρηθεί ότι η απαιτούμενη ποσότητα *S. aureus* που μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη ελαττώνεται κατά περίπου 100.000 φορές(80)(81)(82). Τέλος καθίσταται σαφές ότι σε περιπτώσεις ρυπαρών τραυμάτων με συνοδά ανοικτά κατάγματα, οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που ευθύνονται για ενδεχόμενη λοίμωξη μπορεί να είναι πολλαπλοί και να ποικίλλουν μεταξύ τους.

Η επιλογή του κατάλληλου κάθε φορά αντιμικροβιακού παράγοντα που θα μεταφερθεί με το τσιμέντο και θα δράσει τοπικά στους ιστούς πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψιν τα εξής στοιχεία:

- i.Είδος του μικροοργανισμού και σε ποιες αντιβιώσεις είναι ευαίσθητο (απαραίτητη η διενέργεια καλλιεργειών όπου αυτό είναι εφικτό)
 - ii.Επιλογή αντιβιοτικών ευρέος φάσματος με μικροβιοκτόνο δράση (εξαίρεση η κλινδαμυκίνη) και τα λιγότερα δυνατά ανθεκτικά μικροβιακά στελέχη
 - iii.Συμβατότητα με το οστικό τσιμέντο, που θα χρησιμεύσει ως φορέας και σχετική αντοχή στη θερμότητα προκειμένου να μην αλλοιωθεί η σύστασή του από την εξώθερμη αντίδραση
 - iv.Μικρή επίδραση του φαρμάκου στις μηχανικές ιδιότητες του τσιμέντου
 - v.Υψηλός βαθμός απελευθέρωσης αντιβίωσης από το πολυμερισμένο, σκληρό τσιμέντο καθώς και χρόνος ημίσειας ζωής της
 - vi.Χαμηλό ποσοστό φαινομένων υπερευαισθησίας και πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών
 - vii.Υψηλή ένταση αντιμικροβιακής δραστηριότητας του φαρμάκου στο σημείο της μόλυνσης
- Γίνεται σαφές ότι μόνο όταν πληρούνται τα ανωτέρω κριτήρια η θεραπευτική μέθοδος του εμπλουτισμένου με αντιβιοτικά τσιμέντου μπορεί να είναι αποτελεσματική και να βοηθήσει στην ίαση(83)(84).

3.1.4 Συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά

Όπως προαναφέρθηκε, για να αναμειχθεί ένα αντιβιοτικό με το οστικό τσιμέντο και να παράξει αξιόλογη μικροβιοκτόνο δράση θα πρέπει να απελευθερώνεται σε ικανές ποσότητες από αυτό, να είναι υποαλλεργικό, ανθεκτικό στην θερμότητα και με ευρύ φάσμα δράσης. Παράλληλα, καλό θα είναι η απελευθέρωση του φαρμάκου να διατηρείται για όσο το δυνατόν περισσότερο χρόνο και επιπλέον να επηρεάζεται όσο το δυνατόν λιγότερο η μηχανική σταθερότητα του φορέα. Οι αμινογλυκοσίδες και η βανκομυκίνη πληρούν αυτά τα κριτήρια και γι' αυτό είναι από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα και πιο διαδεδομένα αντιβιοτικά που αναμειγνύονται με PMMA.

Οι αμινογλυκοσίδες όπως η γενταμικίνη και η τομπραμικίνη, ήταν από τις πρώτες ουσίες με αντιμικροβιακή δράση που αναμείχθηκαν με οστικό τσιμέντο το 1970(67). Θεωρούνται αντιβιοτικά εκλογής λόγω του ότι εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα δράσης, είναι υδατοδιαλυτά, βιοσυμβατά, με θερμική και χημική σταθερότητα και με χαμηλά ποσοστά μικροβιακής αντοχής. Οι ουσίες αυτές εμφανίζουν μια ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα έναντι των Gram αρνητικών μικροβίων, παθογόνων οργανισμών που απομονώνονται συχνά σε καλλιέργειες τραυμάτων και περιπρωθετικών λοιμώξεων. Ταυτόχρονα, επιδεικνύουν ικανοποιητικά ποσοστά απελευθέρωσης από τα διάφορα είδη τσιμέντου χωρίς να εμφανίζουν υψηλή συστηματική συγκέντρωση(70)(85).

Properties	Amino-glycosides	Vanco-mycin	Betalac-tams	Fluoro-quinolones	Rifam-picin	Clinda-mycin
Delivery	+++	+ / ++	+	++ ?	0	+
Half-life	++	++	±	+	n.d.	+
Antimicrobial activity	++	++	++	+	0*	+
Spectrum of activity	-cidal wide	-cidal narrow	-cidal wide	-cidal wide	-cidal narrow	-static narrow
Hypersensitivity	-	-	++	++	?	?
ADR	-	-	++	++	?	?
Cement Compatibility	+++	+	+	?	---	+
Mechanical resistance	++	+?	+	?	---	+?

+++ = very good properties; ++ = good properties; + = sufficient properties; ± = insufficient properties; - negative; ? = Controversial or insufficient data; * = Because of no release
ADR = Adverse Drug Reactions

Πίνακας 5: Συγκριτικές ιδιότητες των συχνότερα αναμειγνύμενων με οστικό τσιμέντο αντιβιώσεων (Τροποποιημένο από Bertazzonni Minelli et al, 2007)(86)

Η ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής καθώς και η ανεύρεση πολλών και διαφορετικών μικροβίων οδήγησε στην χρήση και άλλων αντιβιώσεων όπως η βανκομυκίνη. Το φάρμακο αυτό παρουσιάζει παρόμοια φυσικοχημικά χαρακτηριστικά με τις αμινογλυκοσίδες αλλά με

καλύτερα αποτελέσματα έναντι Gram θετικών κόκκων, γεγονός που το καθιστά και αυτό ως αντιβίωση πρώτης γραμμής. Έχει επίσης να επιδείξει εντυπωσιακά αποτελέσματα στην εξουδετέρωση του ανθεκτικού στην μεθικιλίνη σταφυλόκοκκου (MRSA), ο οποίος θεωρείται υπεύθυνος για βαριές και ανθεκτικές λοιμώξεις(87)(88). Με την πάροδο του χρόνου, πολλές και διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί και αναμειχθεί με το PMMA, όπως η μεροπενέμη, η κλινδαμυκίνη, το φουσιδικό οξύ, οι οξαζολιδινόνες, οι κινολόνες κλπ. με άλλοτε καλά και άλλοτε όχι τόσο εντυπωσιακά αποτελέσματα.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονιστεί ότι ιδιαίτερα σημαντικό κρίνεται, η απόφαση σχετικά με την αντιβίωση που θα χρησιμοποιηθεί να είναι συνάρτηση των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών που έχουν προηγηθεί και του αντίστοιχου αντιβιογράμματος, όπου αυτό είναι δυνατό. Κατ' αυτόν τον τρόπο οι επιλογές μας γίνονται πιο στοχευμένες προκειμένου να αντιμετωπιστεί όσο γίνεται πιο αποτελεσματικά το παθογόνο αίτιο. Τέλος, συχνές είναι πλέον και οι αναμείξεις δυο ή και περισσότερων αντιβιοτικών στο οστικό τσιμέντο, με στόχο τη διεύρυνση του φάσματος δράσης ή την επίτευξη συνέργειας, στις οποίες θα αναφερθούμε στη συνέχεια(89).

3.1.5 Μηχανισμός δράσης μείγματος και απελευθέρωση φαρμάκου

Η απελευθέρωση των αντιβιοτικών από το PMMA ακολουθεί, τις περισσότερες φορές, ένα διφασικό μοτίβο. Μια αρχική άμεση φάση έντονης διήθησης των περιβάλλοντων ιστών κατά τα πρώτα 24ωρα ακολουθείται από μια γρήγορη πτώση της συγκέντρωσης του φαρμάκου. Μετά τις πρώτες 5-10 μέρες, η απελευθέρωση του αντιβιοτικού συνήθως σταθεροποιείται σε συγκεκριμένα επίπεδα, με βασικό χαρακτηριστικό τις υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις με παράλληλη διατήρηση των συστημικών επιπέδων του φαρμάκου σε χαμηλά ποσοστά(90).

Καθοριστικά στοιχεία είναι το είδος και η ποσότητα του αντιβιοτικού, ο τύπος τσιμέντου καθώς και οι συνθήκες του περιβάλλοντος. Είναι επίσης γνωστό ότι ένα μικρό μόνο μέρος του φαρμάκου που εμπλουτίζει το οστικό τσιμέντο θα διαχυθεί τελικά προς το γειτονικό περιβάλλον. Αυτό το γνωστό πλέον και σχετικά προβλέψιμο μοντέλο μπορεί να υποστεί μεταβολές τόσο ως προς την ποσότητα του φαρμάκου που απελευθερώνεται όσο και ως προς το ρυθμό «εξαγωγής» της αντιβίωσης από το PMMA. Ένας από τους καθοριστικούς παράγοντες, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, είναι ο βαθμός πορωτικότητας του οστικού τσιμέντου. Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες διαχέονται στο περιβάλλον από την επιφάνεια του τσιμέντου, καθώς και μέσα από πόρους και ρωγμές που αυτό παρουσιάζει

(91). Αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι η απελευθέρωση αντιβιοτικού αυξάνεται αναλογικά με την παρεχόμενη επιφάνεια, καθώς και με τον αριθμό πόρων του σώματος του PMMA(91)(92). Για τον ίδιο λόγο οι van de Belt και συν. μελέτησαν την απελευθέρωση γενταμικίνης από έξι μοντέλα ακρυλικού τσιμέντου και επιβεβαίωσαν αυτή την άμεση συσχέτισή της με την πορωτικότητα, και την τραχύτητα της επιφανείας(93). Το ίδιο συμπέρασμα προκύπτει και για φορείς εκτός του PMMA, καθώς οι Bohner και συν. διαπίστωσαν ότι η αύξηση της πορωτικότητας τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου από 38% σε 69% οδήγησε σε τριπλασιασμό του ποσοστού απελευθέρωσης γενταμικίνης από αυτό(94).

Σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την απελευθέρωση του αντιβιοτικού από το PMMA είναι και η υδρόφιλη διάθεση του τσιμέντου, δηλαδή η τάση του να απορροφά νερό εντός της μάζας του. Δεδομένου ότι ουσίες όπως οι αντιμικροβιακοί παράγοντες θεωρούνται κατ' εξοχήν υδατοδιαλυτές, δηλαδή διαχέονται εύκολα στο περιβάλλον όταν έρθουν σε επαφή με νερό, ένας υδρόφιλος φορέας ευνοεί την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη επαφή αυτών των δύο στοιχείων. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την μεγάλη πορωτικότητα του υλικού που αναφέραμε προηγουμένως, έχει αποδειχθεί ότι ευνοούν την περαιτέρω διάχυση του αντιβιοτικού από το τσιμέντο στο περιβάλλον(95)(96).

Η διάρκεια της απελευθέρωσης των αντιβιώσεων από το ακρυλικό τσιμέντο και η παρουσία τους στους γύρω ιστούς είναι συνάρτηση όλων των προαναφερθέντων στοιχείων και αποτελεί ακόμα ένα αντικείμενο έρευνας. Ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι πρόκειται για μια διαδικασία που ολοκληρώνεται μετά από κάποιες μέρες, ενώ αντίθετα αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η απελευθέρωση από το PMMA συνεχίζεται για αρκετές εβδομάδες(69)(97). Η απελευθέρωση της γενταμικίνης και της βανκομικίνης που έχουν μελετηθεί περισσότερο, μεγιστοποιείται κατά τα πρώτα 24ωρα αλλά εν συνεχεία φαίνεται ότι σταθεροποιείται σε ανασταλτικά για την εγκατάσταση μικροβίων επίπεδα για μια διάρκεια 4-6 εβδομάδων(98)(99). Έχει δειχθεί επίσης η *in vitro* διάχυσή τους από spacer που έχουν αφαιρεθεί από το οστό έως και 3-6 μήνες μετά την εμφύτευση, με τη διάρκεια αυτού του φαινομένου να ποικίλει αρκετά μεταξύ ερευνών(100)(101). Τέλος, συγκεντρώσεις γενταμικίνης έχουν ανιχνευθεί στο ιστικό περιβάλλον του αφαιρεθέντος εμφυτεύματος ακόμα και 5-10 χρόνια μετά την τοποθέτηση(70). Η ύπαρξη του ίδιου αντιβιοτικού έχει ακόμα ταυτοποιηθεί σε αρθρικό υγρό μετά από 10-20 χρόνια, με συγκεντρώσεις που κυμαίνονταν από 0.06 mg/l έως 0.85 mg/l, σε περιπτώσεις πρωτογενών ολικών αρθροπλαστικών όπου για κάποιο λόγο είχε χρησιμοποιηθεί PMMA εμπλουτισμένο με γενταμικίνη. 25 ασθενείς συμμετείχαν στην συγκεκριμένη έρευνα εκ των οποίων μόνο ένας εμφάνιζε λοίμωξη(102).

Σύμφωνα λοιπόν με αυτά τα δεδομένα, μπορούμε να μιλήσουμε για παρουσία γενταμικίνης μετά από χρόνια σε σεβαστές συγκεντρώσεις αλλά και σε ενεργό μορφή. Παρολ 'αυτά, χρειάζεται ακόμα περαιτέρω μελέτη προκειμένου να αποσαφηνιστεί η διάρκεια και ο ρυθμός απελευθέρωσης των διαφόρων αντιβιοτικών από το ακρυλικό τσιμέντο.

3.1.6 Τρόπος παρασκευής και επιπτώσεις στην μηχανική αντοχή

Η μέθοδος παρασκευής του τσιμέντου αλλά και ανάμειξής του με την εκάστοτε επιλεγμένη αντιβίωση θεωρείται υψίστης σημασίας τόσο για την αποτελεσματική απελευθέρωση του φαρμάκου, όσο και για την διατήρηση των μηχανικών ιδιοτήτων του φορέα. Η προετοιμασία θα πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα ένα οστικό τσιμέντο αρκετά πορώδες ούτως ώστε να ευνοείται η διάχυση του αντιβιοτικού αλλά όχι και υπερβολικά προκειμένου να μπορεί να επιτελέσει τον στηρικτικό του ρόλο.

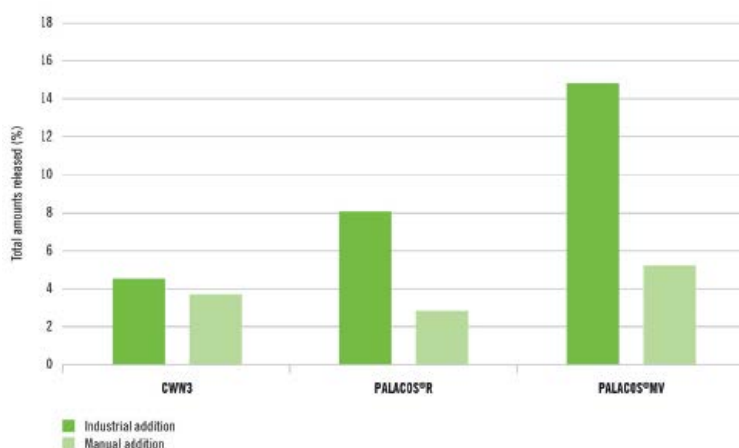
Είναι κοινά αποδεκτό ότι η επίδραση του προστιθέμενου αντιβιοτικού στο οστικό τσιμέντο μεταβάλλει δυσμενώς τις μηχανικές του ιδιότητες. Είναι επίσης προφανές ότι όσο μεγαλύτερη η συγκέντρωση του φαρμάκου που αναμειγνύουμε, τόσο αυξάνεται και η έκπτωση της μηχανικής αντοχής. Το εμπλουτισμένο με αντιβιοτικά PMMA οφείλει και αυτό να συμμορφώνεται στις προδιαγραφές του ISO 5833, δηλαδή καμπτική ακαμψία άνω των 50 MPa και συμπιεστική ακαμψία άνω των 70 MPa(103)(104).

Υπάρχουν δυο τρόποι παρασκευής και χρήσης εμπλουτισμένου με αντιβιοτικά PMMA. Ο πρώτος είναι η ανάμειξη δια χειρός την ώρα της τοποθέτησης του μείγματος στον οργανισμό, γεγονός που επιτρέπει και την προσθήκη μεταβαλλόμενης κάθε φορά ποσότητας φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της χειροκίνητης παρασκευής, το υγρό μονομερές προστίθεται στην πολυμεθυλ-μεθακρυλική σκόνη, συνήθως μέσα σε ένα μπολ, όπως ακριβώς στην παραδοσιακή διαδικασία. Εν συνεχεία, η ανάμειξη δια χειρός ξεκινά και κατά την πρώιμη κολλώδη φάση (early dough phase) εισάγεται το αντιβιοτικό. Το φάρμακο πρέπει απαραίτητα να είναι σε μορφή σκόνης και αυτό γιατί, σύμφωνα με μελέτες, κατ' αυτό τον τρόπο ενσωματώνεται περισσότερο ομοιογενώς στο τσιμέντο και επηρεάζει λιγότερο τις μηχανικές του ιδιότητες(105)(83)(106). Επίσης, θα πρέπει να εμφανίζει μια χημική και θερμική σταθερότητα προκειμένου να μην αλλοιώνεται από τις υψηλές θερμοκρασίες (60°C–80°C) που αναπτύσσονται κατά την εξώθερμη αντίδραση.

Το χειροποίητο κατασκευασμένο PMMA με αντιβίωση έχει το πλεονέκτημα ότι μας παρέχει μεγαλύτερη ευελιξία όσον αφορά τη συγκέντρωση του αναμειγμένου αντιβιοτικού,

γεγονός χρήσιμο σε βαριές και εμμένουσες λοιμώξεις. Ταυτόχρονα όμως, προκύπτει ένα υλικό ανομοιογενές, με απρόβλεπτες ιδιότητες και μεταβαλλόμενη δραστηριότητα. Ακόμα, η παρασκευή του μείγματος δια χειρός είναι και αυτή με την μεγαλύτερη επίδραση στις μηχανικές του ιδιότητες καθώς οι πιθανότητες να προκύψει μια ανομοιογενής «πάστα» είναι υψηλότερες. Αυτή η έλλειψη ομοιογένειας έχει ως αποτέλεσμα την μη ομαλή κατανομή δυνάμεων και την συσσώρευση τάσεων σε συγκεκριμένες περιοχές του τσιμέντου, γεγονός που μειώνει την διάρκεια ζωής του(107).

Το 2003, ο FDA (Food and Drug Administration), ενέκρινε τη χρήση τριών εμπορικών σκευασμάτων οστού τσιμέντου με αντιβιοτικό, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί σε αναθεώρηση περιπροθετικής λοίμωξης(108). Σήμερα, οι έρευνες ετών έχουν αποδώσει ούτως ώστε να έχουμε ποικίλα προϊόντα μίξης τσιμέντου με αντιβίωση (π.χ. PALACOS® R+G, COPAL® G+C κλπ.) τα οποία χρησιμοποιούνται είτε ως spacer ή ως στηρικτικά μέσα σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής. Τα σκευάσματα αυτά έχουν το πλεονέκτημα της τυποποίησης, με συγκεκριμένες αναλογίες PMMA-αντιβίωσης και μοναδικό τρόπο παρασκευής. Αποτέλεσμα αυτού είναι να έχουμε ένα υλικό μηχανικά σταθερό, με προβλέψιμη ποσότητα και ρυθμό απελευθέρωσης φαρμάκου. Τα παραπάνω προϊόντα θεωρούνται ιδανικά για συγκεκριμένες ενδείξεις π.χ. για τοπική χημειοπροφύλαξη σε περιπτώσεις επιρρεπείς στην ανάπτυξη λοιμώξεων. Εντούτοις, το ποσοστό και ο ρυθμός απελευθέρωσης του αντιβιοτικού κρίνεται σε κάποιες περιπτώσεις μη ικανοποιητικός όταν μιλάμε για βαριές λοιμώξεις με ήδη εγκατεστημένο υψηλό μικροβιακό φορτίο(109).



Εικόνα 9: Συγκριτικό διάγραμμα της απελευθέρωσης γενταμικίνης τις πρώτες 16 ώρες μετά την ανάμειξη με τσιμέντα Palacos και CMW ύστερα από χειροκίνητη και βιομηχανική ανάμειξη της αντιβίωσης (Τροποποιημένο από Kuhn et al, 2016)(76)

3.1.7 Δόση του αντιβιοτικού

Γενικά μιλώντας, είναι σαφές ότι η προσθήκη αντιβιοτικών παίζει ένα ρόλο στην μηχανική αποδυνάμωση του οστικού τσιμέντου. Παρόλ'αυτά, η σύγκριση διαφόρων σκευασμάτων PMMA (PALACOS® R, CMW1, CMW3) με ή χωρίς την προσθήκη γενταμυκίνης καθώς και του Simplex-P με ή χωρίς ερυθρομυκίνη ή τομπραμυκίνη δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές όσον αφορά την αντοχή στην κόπωση και τις μηχανικές αποτυχίες. Απαραίτητη προϋπόθεση αυτών βέβαια είναι η ποσότητα του φαρμάκου να είναι εντός κάποιων ορίων και να μην ξεπερνά ένα προδιαγεγραμμένο plateau(110)(107).

Antibiotic	Dose for Prosthesis Fixation	Dose for Spacers and Beads
Amikacin	1 g	2 g
Cefazolin	NR	4 to 8 g
Cefotaxime	3 g	NR
Cefuroxime	1.5 to 3 g	NR
Clindamycin	NR	4 to 8 g
Erythromycin	0.5 to 1 g	NR
Gentamicin	1 g	2 to 5 g
Ticarcillin	Not appropriate	5 to 13 g
Tobramycin	1.2 g	2.4 to 9.6 g
Vancomycin	1 g (vancomycin P)	3 to 9 g (vancomycin P or L)

* Per 40-g batch of cement
P = ultrafine powder, L = lyophilized, NR = not reported in the literature

Πίνακας 6: Συνήθεις χρησιμοποιούμενες δόσεις προσθήκης αντιβιοτικών σε οστικό τσιμέντο (τροποποιημένο από Joseph et al, 2003)(84)

Η δόση του αντιβιοτικού ποικίλλει ανάλογα με τη χρήση για την οποία το μείγμα προορίζεται και δεν υπάρχει ακόμα μια ομόφωνη άποψη σχετικά με την ποσότητα φαρμάκου που θα αναμειχθεί στο οστικό τσιμέντο. Αυτό γίνεται ακόμα πιο προφανές από τον μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων επί του θέματος, όπου έχουν δοκιμαστεί διαφορετικά είδη αντιβιοτικών(83)(78). Αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι σε περιπτώσεις οξέων λοιμώξεων με μεγάλο μικροβιακό φορτίο απαιτούνται αντίστοιχα υψηλές δόσεις αντιβίωσης, άνω των 2g ανά 40g τσιμέντου (περί τα 6-8g) προκειμένου να έχουμε μια ισχυρή και παρατεταμένη αντιμικροβιακή δράση. Αντίθετα, όταν το εμπλουτισμένο με αντιβιοτικά τσιμέντο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για λόγους χημειοπροφύλαξης, δεν απαιτούνται τόσο μεγάλες συγκεντρώσεις και συνεπώς χρησιμοποιούνται 1-2g φαρμάκου ανά 40g τσιμέντου(75)(1). Γενικός κανόνας πάντως είναι ότι η ποσότητα αντιβίωσης που θα χρησιμοποιηθεί δεν πρέπει να υπερβαίνει το 10% της ποσότητας του τσιμέντου

προκειμένου η έκπτωση στις μηχανικές ιδιότητες του να το καθιστά παρολ'αυτά λειτουργικό(106).

Είναι επίσης γεγονός ότι η δόση του αντιβιοτικού μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τη χρήση για την οποία προορίζεται το σκεύασμα. Ένα spacer, σε περίπτωση αναθεώρησης ολικής αρθροπλαστικής δυο σταδίων, το οποίο είναι προσωρινό και δεν επιτελεί στηρικτικό ρόλο, μπορεί να ενσωματώσει υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου. Αντίθετα, θα πρέπει να είμαστε πιο προσεκτικοί στην περίπτωση τσιμέντου εμπλουτισμένου με αντιβίωση το οποίο χρησιμοποιείται ως χημειοπροφύλαξη σε πρώτη επέμβαση αρθροπλαστικής, όπου κύριο μέλημα θα πρέπει να είναι η σταθερή αγκίστρωση των εμφυτευμάτων.

3.1.8 Εφαρμογές μείγματος τσιμέντου – αντιβιοτικών

3.1.8.1 Πρωτογενής ολική αρθροπλαστική

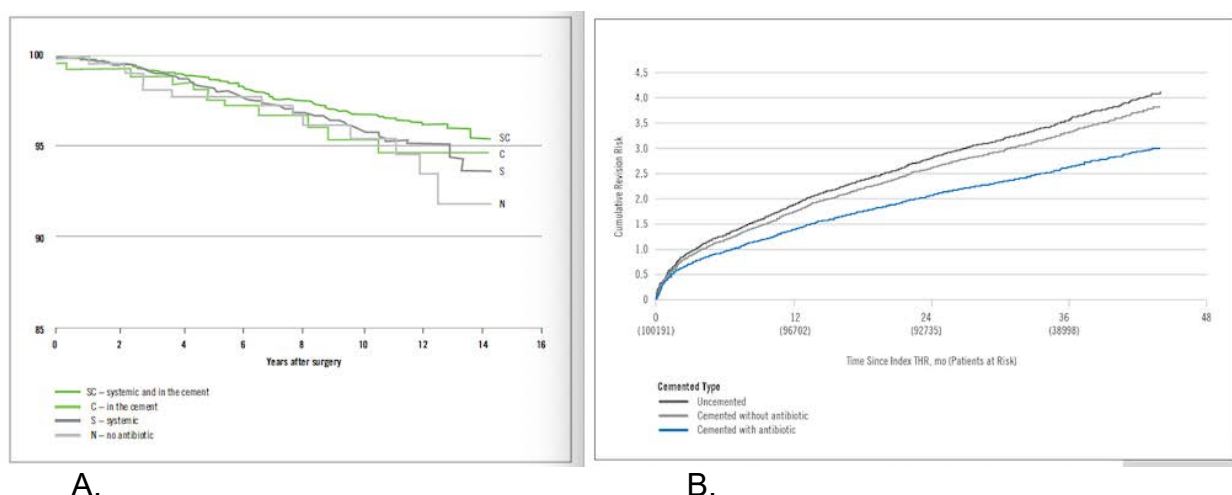
Το εμπλουτισμένο με αντιβίωση PMMA που χρησιμοποιείται σε πρωτογενείς επεμβάσεις λέγεται αλλιώς και «τσιμέντο χαμηλής δόσης αντιβιοτικών». Περιλαμβάνει συνήθως αντιβιοτικό σε δόση 0,5-1g στα 40g τσιμέντου, με ευρύ φάσμα απέναντι σε gram θετικά και αρνητικά μικρόβια τα οποία απαντώνται συχνότερα σε ορθοπαιδικά χειρουργεία. Προτιμώνται κατά κύριο λόγο βακτηριοκτόνες ουσίες που θα έχουν ένα ταχύ αποτέλεσμα εξουδετέρωσης των παθογόνων αντιπάλων, σε σχέση με τα βακτηριοστατικά τα οποία και αποφεύγονται. Είναι επίσης οι περιπτώσεις όπου χρησιμοποιούνται περισσότερα τα βιομηχανικά κατασκευασμένα μείγματα τα οποία εμφανίζουν ομοιογένεια, προκαθορισμένες ποσότητες φαρμάκου και περισσότερη αντοχή.

Η γενταμικίνη, σε αυτές τις περιπτώσεις όπου απαιτείται χαμηλή δόση, αποτελεί αντιβιοτικό εκλογής. Αποτελεί μια ουσία ιδιαίτερα αποτελεσματική έναντι σταφυλόκοκκων, εντεροκόκκων και εντεροβακτηρίων, δηλαδή των αιτίων περιπρωθετικής λοίμωξης σε άνω του 70% των περιπτώσεων παρουσιάζοντας μια ισχυρή δοσοεξαρτώμενη βακτηριοκτόνο δράση(70). Παράλληλα, έχει να επιδείξει πολύ αποτελεσματικές επιδόσεις απελευθέρωσης από το τσιμέντο-φορέα και διάχυσής της στους γύρω ιστούς, οστό και μαλακά μόρια.

Η εφαρμογή αυτού του τσιμέντου χαμηλής δόσης αντιβιοτικών έχει αναμφισβήτητα ως αποτέλεσμα την μείωση του ποσοστού των περιπρωθετικών λοιμώξεων. Μια σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2008(111) στις ΗΠΑ υπογραμμίζει τον καίριο ρόλο αυτού του μείγματος στην μείωση περίπου στο μισό του ποσοστού περιπρωθετικών λοιμώξεων.

Αντίστοιχα, μια μεγάλη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2017, διερεύνησε την εμφάνιση λοίμωξης σε ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος όπου το 50% περίπου είχε πραγματοποιηθεί με τη χρήση του PALACOS® R+G. Η διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης μικροβιακής προσβολής ήταν αισθητή σε σχέση με το γκρουπ όπου χρησιμοποιήθηκε τσιμέντο χωρίς την προσθήκη αντιβιοτικής ουσίας(112).

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται από αντίστοιχες μελέτες που διεξήχθησαν στην Ευρώπη(113)(114) όπου καταγράφεται ότι η προφυλακτική τοποθέτηση αντιβίωσης στο οστικό τσιμέντο έχει ως αποτέλεσμα την δυσχερέστερη ανάπτυξη μικροβιακών αποικιών και άρα μικρότερο ποσοστό λοιμώξεων και αναθεωρήσεων των ορθοπαιδικών επεμβάσεων. Η τοπική λοιπόν αυτή χορήγηση αντιβιοτικών φαίνεται να αποτελεί μια σημαντική δικλείδα ασφαλείας, σε συνδυασμό με μια συστηματική χημειοπροφύλαξη ή και ως μονοθεραπεία.



Εικόνα 10: Διαγράμματα ποσοστού αναθεωρήσεων ολικών αρθροπλαστικών ισχίου σε Νορβηγία και Γαλλία

- A. Μείωση ποσοστού αναθεωρήσεων ολικών αρθροπλαστικών ισχίου στην Νορβηγία με χρήση τσιμέντου εμπλουτισμένου με αντιβίωση**
- B. Μείωση ποσοστού αναθεωρήσεων ολικών αρθροπλαστικών ισχίου σύμφωνα με γαλλική μελέτη κοόρτης (Τροποποιημένο από *Kuhn et al, 2016*)(76)**

Η συστηματική τοποθέτηση αντιβιοτικού στο οστικό τσιμέντο και η χρήση του σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις ολικών αρθροπλαστικών αντιμετωπίζεται ακόμα με σκεπτικισμό από αρκετούς συγγραφείς, πρώτα από όλα λόγω της έκπτωσης που προκαλεί στις μηχανικές ιδιότητές του αλλά και γιατί η ευρύτατη χρήση του ενδέχεται να οδηγήσει στην ανάπτυξη πολλών ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών. Συνεπώς για την ώρα, η χρήση του περιορίζεται σε τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και με συνοδά

νοσήματα που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη οστικών λοιμώξεων όπως π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, ανοσοκαταστολή και αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, ρευματοειδής αρθρίτιδα)(115)(116)

3.1.8.2. Αναθεώρηση αρthroπλαστικής ενός ή δυο σταδίων

Οι σηπτικές αναθεωρήσεις ολικών αρthroπλαστικών οφειλόμενων σε περιπροθετικές λοιμώξεις αποτελούν ένα μεγάλο πρόβλημα της Ορθοπαιδικής χειρουργικής, με ποσοστά που συχνά υποκαταγράφονται ή δεν ανιχνεύονται πλήρως και οδηγούν αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα σε παρατεταμένη νοσηλεία, συστηματικές επιπλοκές και σήψη(117). Η αποτελεσματική και άμεση αντιμετώπιση αποτελεί συνεπώς σαφή προτεραιότητα και για αυτό το λόγο θέση έχει κυρίως οστικό τσιμέντο εμπλουτισμένο με υψηλές δόσεις αντιβιοτικών, συνήθως άνω των 2g ανά 40g τσιμέντου. Το μείγμα αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί με δυο τρόπους, είτε για την στήριξη των προθέσεων και των εμφυτευμάτων, σε χειρουργείο αναθεώρησης ενός ή δυο σταδίων ή για την κατασκευή spacer το οποίο θα παραμείνει εντός του οργανισμού για διάστημα περίπου 6 εβδομάδων μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου σταδίου(80)(118).



Εικόνα 11: Παραδείγματα spacer οστικού τσιμέντου εμπλουτισμένα με αντιβίωση σε αναθεωρήσεις ολικών αρthroπλαστικών ισχίου και γόνατος 2 σταδίων (τροποποιημένο από Joseph et al, 2003 και Heffernan et al, 2007)(84)(66)

Το ποια από τις δυο μεθόδους αναθεώρησης θα ακολουθηθεί εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η πορεία της λοίμωξης, το είδος του παθογόνου μικροοργανισμού, το αν μιλάμε για οξεία ή χρόνια κατάσταση και φυσικά από συνυπάρχουσες παθολογίες. Το σίγουρο είναι ότι οι αποφάσεις θα πρέπει να λαμβάνονται ύστερα από διάλογο διαφόρων ειδικοτήτων όπως του ορθοπαιδικού χειρουργού, του μικροβιολόγου καθώς και ενός έμπειρου στο ζήτημα λοιμωξιολόγου(119).

Σε αντίθεση με τις περιπτώσεις πρωτογενούς επέμβασης όπου ζητούμενο είναι να καλύψουμε ένα ευρύ φάσμα, όταν μιλάμε για αναθεώρηση λόγω σηπτικής κατάστασης καλό είναι η αναμειγνυόμενη αντιβίωση να είναι όσο το δυνατόν πιο ειδική απέναντι στο υπεύθυνο παθογόνο αίτιο. Γι' αυτό το λόγο, έχει ιδιαίτερη σημασία η διενέργεια καλλιιεργειών προεγχειρητικά, όπου αυτό είναι εφικτό, προκειμένου η απόφαση μας να ληφθεί βάσει αντιβιογράμματος. Με γνώμονα τα αποτελέσματα αυτά, θα προστεθεί στο PMMA αντιβιοτικό, ή συνδυασμός αντιβιοτικών όπου αυτό απαιτείται, που θα εκριζώσουν όσο γίνεται γρηγορότερα και αποτελεσματικότερα τη λοίμωξη.

Η άλλη μεγάλη διαφορά σχετίζεται με την δοσολογία του προστιθέμενου φαρμάκου. Σε αυτές τις περιπτώσεις πλέον δεν αναφερόμαστε σε προφυλακτικό ρόλο της αντιβίωσης αλλά σε μια ήδη εγκατεστημένη λοίμωξη σε έξαρση η οποία χρήζει αμεσότητας εξουδετέρωσης. Λογικό επακόλουθο είναι η προσθήκη αντιβιοτικών σε πολύ μεγαλύτερες δόσεις από ότι στην πρώτη κατηγορία, τα οποία και τοποθετούνται αναμειγμένα με το τσιμέντο ύστερα από τους απαιτούμενους χειρουργικούς καθαρισμούς και την αφαίρεση υλικών. Όπως προαναφέρθηκε, έχει αποδειχθεί σε σειρά μελετών ότι οι δόσεις αυτές δεν θα πρέπει να ξεπερνούν το 10% της συγκέντρωσης του οστικού τσιμέντου προκειμένου οι αρνητικές επιπτώσεις που προκαλούνται στην μηχανική σταθερότητά του να μην είναι αναπόφευκτες(79)(120). Αυτή η διαπίστωση έχει άμεση σχέση κυρίως με την λειτουργία που καλείται να επιτελέσει το παραγόμενο μείγμα. Είναι σαφές πως όταν στόχος είναι η σταθεροποίηση των εμφυτευμάτων, σε αναθεωρήσεις ενός ή δύο σταδίων, η αυστηρή τήρηση των παραπάνω ποσοστώσεων στις συγκεντρώσεις των υλικών είναι υψίστης σημασίας. Αντίθετα, οι μηχανικές ιδιότητες δεν αποτελούν τόσο σημαντικό ζήτημα όταν μιλάμε για προσωρινές κατασκευές όπως spacers όπου η σταθερότητα δεν είναι το κυρίαρχο ζήτημα(121).

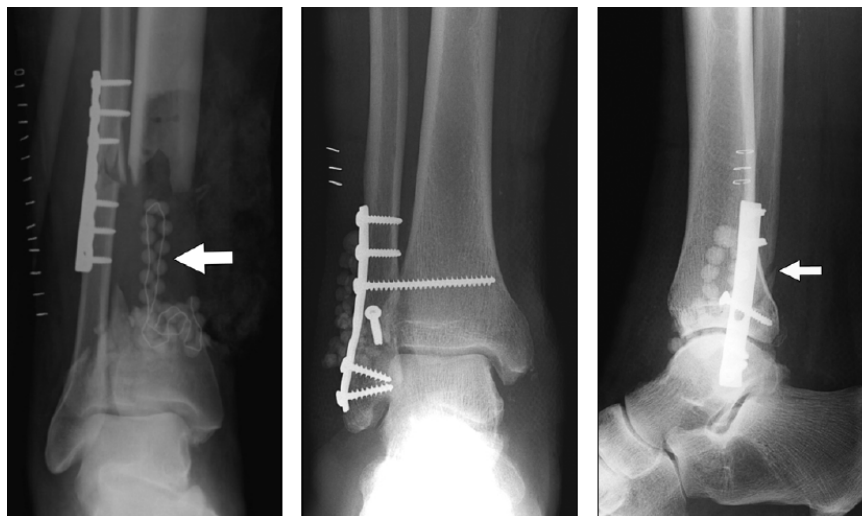
3.1.8.3. Οστεομυελίτιδα και σηπτικές ψευδαρθρώσεις

Ως σηπτική ψευδάρθρωση ορίζεται η απουσία πώρωσης ενός κατάγματος μετά την πάροδο 6-8 μηνών λόγω λοίμωξης στο σημείο εξαιτίας ενός ή και περισσοτέρων παθογόνων μικροοργανισμών(122). Η διαχείριση του προβλήματος αυτού μπορεί να γίνει πολύπλοκη και αυτό διότι θα πρέπει ταυτόχρονα να αντιμετωπιστεί η φλεγμονή αλλά και να επιτευχθεί η απαιτούμενη σταθερότητα που χρειάζεται για την παραγωγή πώρου. Το θεραπευτικό πρωτόκολλο μπορεί να συνίσταται σε χειρουργείο αναθεώρησης ενός ή και δύο σταδίων, όπου στην δεύτερη περίπτωση αρχικός στόχος είναι η καταπολέμηση του παθογόνου αιτίου και αργότερα η ένωση του κατάγματος(90)

Πολλαπλές σειρές μελετών αναδεικνύουν πλέον το χειρουργείο αναθεώρησης σε δυο χρόνους με την χρήση PMMA εμπλουτισμένου με αντιβιοτικά ως μια αποτελεσματική και ασφαλή μέθοδο στην αντιμετώπιση σηπτικών ψευδαρθρώσεων. Ποσοστά καταγματικής πώρωσης που κυμαίνονται από 93% μέχρι 100% έχουν αναφερθεί και έχουν βρεθεί πολύ υψηλότερα από ότι τεχνικές ενός σταδίου ή τεχνικές που δεν περιλάμβαναν την τοπική χρήση αντιβίωσης (61)(65)(122)(123). Οι τεχνικές που περιγράφονται περιλαμβάνουν είτε την τοποθέτηση ενός «κομπολογιού» με χάντρες μείγματος PMMA/αντιβίωσης ή την εισαγωγή για 6-8 εβδομάδες ενός τσιμεντένιου κυλίνδρου στο πλαίσιο της τεχνικής Masquelet που περιγράφηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο. Αναφέρονται επίσης στην βιβλιογραφία αρκετές συγκριτικές μελέτες τοπικής με συστηματική χορήγηση αντιβίωσης, όπως στην τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που διεξήγαγαν οι Patzakis και συν. όπου η χρήση μείγματος τσιμέντου και γενταμικίνης είχε να επιδείξει εξίσου καλά αποτελέσματα (100%) όσον αφορά στην καταπολέμηση της λοίμωξης και στην πώρωση του κατάγματος με την μακροχρόνια συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων(124).

Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου αυτής έχει αποδειχθεί αντίστοιχα και στην αντιμετώπιση ανοικτών καταγμάτων με εκτεταμένη ιστική επιμόλυνση και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οστεομυελίτιδας. Όπως σε κάθε περίπτωση όπου υπάρχει επικοινωνία των οστικών τεμαχίων με το περιβάλλον με συνοδό κάκωση των μαλακών μορίων, η αρχική θεραπεία έγκειται πάντα στην ενδοφλέβια χορήγηση αντιβίωσης και τον σχολαστικό χειρουργικό καθαρισμό για την απομάκρυνση νεκρωμένων ιστών, αιματωμάτων και γενικότερα δυνητικών εστιών μόλυνσης. Μετά την διαδικασία αυτή, τα οστικά ελλείμματα που δημιουργούνται πρέπει να καλυφθούν και εκεί έχει προταθεί ότι η τοπική δράση αντιβιοτικών που θα χρησιμοποιούν το οστικό τσιμέντο ως ικρίωμα μπορεί να έχει

ουσιαστικά προφυλακτικά αλλά και θεραπευτικά αποτελέσματα έναντι των, συνήθως πολυμικροβιακών, λοιμώξεων που διαφορετικά θα έβρισκαν πρόσφορο έδαφος.



Εικόνα 12: Παραδείγματα χρήσης «κομπολογιού» με μείγμα αντιβίωσης/PMMA. Στην πρώτη εικόνα βλέπουμε περίπτωση ανοικτού συντριπτικού κατάγματος κνήμης και στις άλλες δυο περίπτωση λοίμωξης στην περιοχή του έξω σφυρού σε έδαφος προηγηθείσας εσωτερικής οστεοσύνθεσης (Τροποποιημένο από Heffernan 2007)

Σειρά μελετών, όπως του Zalavras και συν. καθώς και του Ostermann και συν. επιβεβαιώνουν το μειωμένο ποσοστό οστεομυελίτιδας σε ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε αυτή ακριβώς η τεχνική με την τοποθέτηση αμινογλυκοσιδών εντός του PMMA το οποίο και εισήγαγαν στα οστικά κενά(124)(125). Αξίζει να αναφερθεί ότι στην μελέτη των Osterman και συν. εξετάστηκαν συνολικά 1085 ασθενείς με ανοικτά κατάγματα, εκ των οποίων οι 240 αντιμετωπίστηκαν με ενδοφλέβια αντιβίωση ενώ οι 845 με τοπική χορήγηση μείγματος PMMA/αμινογλυκοσιδών. Τα ποσοστά εμφάνισης οξείας λοίμωξης ή και χρόνιας οστεομυελίτιδας ήταν σαφώς χαμηλότερα στην ομάδα όπου προτιμήθηκε η τοποθέτηση τσιμέντου με αντιβίωση περίξ του κατάγματος. Ανάλογα ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν να επιδείξουν και τεχνικές παρόμοιας λογικής, όπως π.χ. η διενέργεια ενδομυελικής ήλωσης με την συνοδό επικάλυψη του ήλου με ένα μανδύα οστικού τσιμέντου εμπλουτισμένου με μείγμα αντιβιοτικών(126). Τέλος, διάφορες πρόσφατες δημοσιεύσεις όπως αυτή των Moehring και συν. έρχονται να επιβεβαιώσουν το θετικό ρόλο της τοπικής δράσης αντιμικροβιακών παραγόντων μέσω του τσιμέντου, υπογραμμίζοντας την επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων φαρμάκου στο σημείο ενδιαφέροντος και την αποτελεσματική αντιμετώπιση των οστικών λοιμώξεων(127)

3.1.9 Συνδυασμός αντιβιοτικών ουσιών

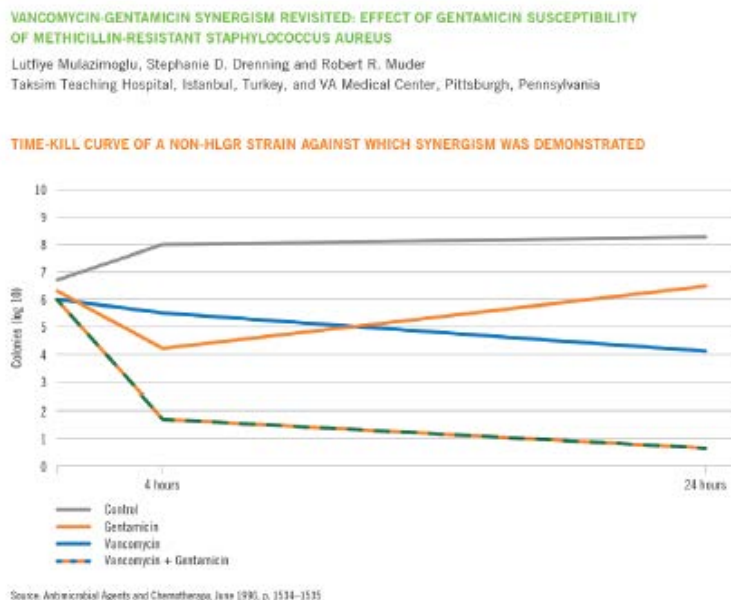
Η ιδέα της ανάμειξης περισσότερων του ενός αντιβιοτικών στο οστικό τσιμέντο προέκυψε ύστερα από την εμφάνιση περιπτώσεων ανθεκτικών μικροβίων και κυρίως μετά την ανακάλυψη συνέργειας που προκαλείται από συνδυασμό συγκεκριμένων ουσιών. Με τον όρο συνέργεια περιγράφεται το φαινόμενο κατά το οποίο η δράση ενός μείγματος είναι πολλαπλάσια της αντίστοιχης που θα είχε κάθε συστατικό του από μόνο του.

Η συνέργεια γενταμικίνης και βανκομικίνης είναι ευρέως γνωστή και τεκμηριωμένη στην λοιμωξιολογική κοινότητα εδώ και δεκαετίες ενώ από το 1970 συνίσταται θερμά για την αντιμετώπιση του MRSA(128). Η ανάμειξή τους έχει βρεθεί ότι βελτιώνει θεαματικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες κυρίως της βανκομικίνης, η οποία από μόνη της διαχέεται αργά από το τσιμέντο λόγω του μεγέθους, της δομής της και του σχετικά υδρόφοβου μορίου της. Η συνέργεια που προκαλεί η προσθήκη γενταμικίνης εξασφαλίζει την καλύτερη διάχυση και των δυο ουσιών οδηγώντας σε μια ισχυρότερη απάντηση εναντίον του MRSA(129)(130). Μέχρι σήμερα, διάφορες έρευνες επιβεβαιώνουν τα θετικά αποτελέσματα του συνδυασμού των αμινογλυκοσιδών, εν γένει, με την βανκομικίνη έναντι διαφόρων παθογόνων μικροοργανισμών. Το φαινόμενο ορίζεται και ως «παθητικός ομορτισμός», καθώς η δεύτερη αντιβίωση λειτουργεί και ως ένας διαλυτός πρόσθετος παράγοντας που παθητικά πολλαπλασιάζει τη δράση της πρώτης *in vivo*(131).

Μια μελέτη που διεξήχθη σε 20 ασθενείς με οστικές λοιμώξεις οφειλόμενες σε *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* και *P. aeruginosa* ανέδειξε την υπεροχή της χρήσης spacer με συνδυασμό γενταμικίνης και βανκομικίνης έναντι της μονοθεραπείας με την αμινογλυκοσίδη(101). Η υπεροχή του μείγματος αυτού όσον αφορά την προστασία από βακτηριδιακό αποικισμό φαίνεται και από την δημοσίευση των Gallo και συν. όπου εξετάστηκε η *in vitro* δράση PMMA εμπλουτισμένου με τα δυο αυτά αντιβιοτικά έναντι σταφυλοκόκκων πάνω σε διάφορα ορθοπαιδικά εμφυτεύματα συγκριτικά με τσιμέντο που δεν περιείχε ή περιείχε μόνο ένα αντιμικροβιακό παράγοντα(132). Ακόμα, η συνδυαστική χρήση τομπραμικίνης με βανκομικίνη εντός του οστικού τσιμέντου έχει αποδειχθεί ότι πρόκειται για μια πολύ αποτελεσματική λύση με ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση(88)(131)

Ο συνδυασμός γενταμικίνης και κλινδαμικίνης στο PMMA αποτελεί ένα εξίσου καλό παράδειγμα επιτυχημένης συνέργειας, αυτή τη φορά εναντίον αναερόβιων μικροβίων αλλά και στρεπτοκόκκων. Η ανάμειξη αυτών των στοιχείων έχει δείχθει ότι οδηγεί στην αύξηση της απελευθέρωσης και των δυο ουσιών από το τσιμέντο οδηγώντας σε υψηλότερες τοπικές

συγκεντρώσεις(76). Τελικό αποτέλεσμα είναι η παρουσία των δυο αντιβιοτικών στην επιφάνεια του τσιμέντου και στους γύρω ιστούς σε ικανοποιητικές αναλογίες άνω της ελάχιστης βακτηριοκτόνου συγκέντρωσης για μέρες ή ακόμα και εβδομάδες(133).



Εικόνα 13: Χρονική καμπύλη ανταπόκρισης αποικιών MRSA ύστερα από έκθεσή τους σε συγκεντρώσεις βανκομυκίνης, γενταμυκίνης και συνδυασμού τους. Ο συνδυασμός τους είναι αυτός με την ισχυρότερη αντιμικροβιακή δράση λόγω ανάπτυξης συνέργειας (Τροποποιημένο από Mulazimoglou et al, 1996)(128)

Ως απόδειξη της παραπάνω ευεργετικής δράσης, το βιομηχανικό ακρυλικό τσιμέντο Coral® G+C, με γενταμυκίνη και κλινδαμυκίνη, συγκρίθηκε με PMMA που περιείχε μόνο την πρώτη αντιβίωση και βρέθηκε αποτελεσματικότερο ενάντια στην δημιουργία biofilm(134). Ακόμα, σε μια μελέτη των Sprowson και συν. η χρήση Coral® G+C φάνηκε να οδηγεί σε μικρότερο ποσοστό επιφανειακών αλλά και εν τω βάθει φλεγμονών σε σχέση με το Palacos® R+G που περιέχει μόνο γενταμυκίνη(135). Είναι λοιπόν σαφές ότι ο ανωτέρω συνδυασμός κρίνεται ιδιαίτερα επωφελής. Ένδειξη για την εφαρμογή του αποτελεί ένα προηγηθέν αντιβιογράμμα με ευαισθησία στα συγκεκριμένα αντιβιοτικά, όσο και ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση λοίμωξης. Τέλος, πεδίο δράσης του υπάρχει σε περιστατικά με αβέβαιη διάγνωση (π.χ. περιπρωθετική λοίμωξη με αρνητικές καλλιέργειες) καθώς και σε περιπτώσεις όπου υποπτευόμαστε λοίμωξη από αναερόβια παθογόνα π.χ. *Propionibacterium acnes* τα οποία δύσκολα ανιχνεύονται.

3.1.10 Μικροβιακή αντοχή

Καίριο ζήτημα όσον αφορά τη χρησιμότητα του εμπλουτισμένου με αντιβιοτικά τσιμέντου είναι η ενδεχόμενη ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, η επικράτηση δηλαδή παθογόνων στελεχών τα οποία θα αναπτύξουν ανθεκτικότητα απέναντι στην μικροβιοκτόνο δράση του φαρμάκου. Το ενδεχόμενο αυτό δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς, παρ'όλα αυτά, δεν μοιάζει να είναι αξιοσημείωτης κλινικής σημασίας. Ήδη στην Σκανδιναβία και την Γερμανία, χώρες όπου το μείγμα γενταμυκίνης-PMMA χρησιμοποιείται για χρόνια, δεν υπάρχει κάποια ένδειξη σημαντικής ανόδου της αντοχής μικροβιακών στελεχών(136)(137)(138). Ακόμα, σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2014 στις ΗΠΑ από τους Hansen και συν. υποστηρίζεται ότι η μετάβαση από το απλό ακρυλικό τσιμέντο σε μείγμα με αντιβίωση, προφυλακτικά, για όλες τις επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής που διενεργήθηκαν σε συγκεκριμένο κέντρο, δεν οδήγησε σε μεταβολή του αριθμού ή του μοτίβου των περιπτώσεων μικροβιακής αντοχής(139).

Είναι σαφές ότι το ζήτημα της ανάπτυξης ανθεκτικών παθογόνων μικροοργανισμών απέχει ακόμα πολύ από το να διευκρινιστεί 100% και να δοθούν απόλυτα πειστικές απαντήσεις. Κρίσιμο στοιχείο, παραμένει η προσεκτική επιλογή ενδείξεων προκειμένου η συγκεκριμένη μέθοδος να μην χρησιμοποιείται άσκοπα αλλά σε ασθενείς με εγκατεστημένη λοίμωξη ή προδιαθεσικούς λοιμογόνους παράγοντες. Σημαντικό είναι επίσης, η ποσότητα του αντιβιοτικού να μην είναι τυχαία αλλά να υπολογίζεται ούτως ώστε να ξεπερνά το όριο μιας ελάχιστης αποτρεπτικής συγκέντρωσης που απαιτείται προκειμένου να εξουδετερωθούν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που μας απασχολούν. Κατ' αυτό τον τρόπο η παρουσία του φαρμάκου είναι αποτελεσματική και αποφεύγεται η παρατεταμένη επαφή υποκλινικών συγκεντρώσεων του με τους παθογόνους μικροοργανισμούς, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανάπτυξη αντοχής(140).

3.1.11 Τοξικότητα

Στη βιβλιογραφία έως τώρα υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις συστηματικής τοξικότητας η οποία να προκλήθηκε από οστικό τσιμέντο αναμεμειγμένο με αντιβιοτικά. Τα περιστατικά που έχουν δημοσιευθεί αναφέρονται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, με προϋπάρχουσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι οποίοι εμφάνισαν νεφρική ανεπάρκεια ύστερα από εμφύτευση τσιμέντου με υψηλές δόσεις αμινογλυκοσιδών(141)(142). Συνεπώς, αυτό που

συστήνεται είναι η προσεκτική διαχείριση της ποσότητας και του είδους αντιβιοτικών που τοποθετείται τοπικά στις συγκεκριμένες κατηγορίες αρρώστων.

Διάφορες μελέτες επικεντρώνονται στην τοπική τοξικότητα, όπως στην επίδραση του φαρμάκου στην οστεοβλαστική δραστηριότητα των γύρω ιστών. Υπάρχουν κάποιες ανησυχίες σχετικά με την αρνητική επίδραση στην παραγωγή νέου οστού, ιδιαίτερα όταν μιλάμε για τσιμέντο εμπλουτισμένο με υψηλές ποσότητες αντιβίωσης >200 mg/μL. Συγκεκριμένα, σε *in vivo* μελέτη φάνηκε ότι συγκέντρωση γενταμικίνης >100 mg/μL οδηγεί στην μείωση των επιπέδων αλκαλικής φωσφατάσης. Αντίστοιχα, τομπραμυκίνη <200 mg/μL δεν επηρεάζει τον κυτταρικό κύκλο των οστεοβλαστών ενώ αντίθετα τις οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο όταν ανευρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα. Τέλος, σε άλλη μελέτη παρουσιάζεται η τοξική επίδραση της βανκομικίνης σε καλλιέργειες οστεοβλαστών, όταν συναντάται σε συγκεντρώσεις >10.000 mg/μL. Η βανκομυκίνη φαίνεται να εμφανίζει μικρότερη τοξικότητα σε σχέση με τις αμινογλυκοσίδες ενώ η τομπραμυκίνη μάλλον είναι πιο τοξική από την γενταμυκίνη παρόλο που ανήκουν στην ίδια κατηγορία αντιβιοτικών. Συνεπώς, προτείνεται από σχεδόν όλες τις σχετικές δημοσιεύσεις η λελογισμένη χρήση της μεθόδου αυτής μόνο σε περιπτώσεις που πραγματικά είναι απαραίτητο και όχι η καθιέρωσή της ως ρουτίνα για όλες τις περιπτώσεις(143)(144).

3.1.12 Οικονομική επίπτωση και κόστος - όφελος

Όπως προαναφέρθηκε, η γήρανση του πληθυσμού έχει ως αποτέλεσμα την ραγδαία άνοδο του αριθμού των επεμβάσεων ολικής αρθροπλαστικής, χρόνο με το χρόνο, σε όλο τον κόσμο. Αυξημένος αριθμός πρωτογενών χειρουργείων όμως συνεπάγεται και αύξηση του αριθμού επιπλοκών, στις οποίες οι περιπρωθετικές λοιμώξεις παίζουν κυρίαρχο ρόλο. Είναι σαφές ότι σε αυτή την περίπτωση οι οικονομικές επιπτώσεις τόσο για τους ασθενείς, όσο και για τον προϋπολογισμό των συστημάτων υγείας είναι δραματικές, κυρίως εξαιτίας της μακροχρόνιας νοσηλείας και των πολύπλοκων επεμβάσεων αναθεώρησης που τις συνοδεύουν(145). Συνεπώς, βασικό ζητούμενο είναι η επίτευξη πρωτογενών θεραπειών και επεμβάσεων που θα έχουν το μέγιστο όφελος στο μικρότερο δυνατό κόστος.

Η ευρεία εφαρμογή του εμπλουτισμένου με αντιβιοτικά οστικού τσιμέντου είναι σαφές ότι στοιχίζει περισσότερο από ότι τα ήδη χρησιμοποιούμενα απλά ακρυλικά προϊόντα. Αναφερόμαστε σε ένα σκεύασμα του οποίου η τιμή της μιας συσκευασίας ανέρχεται σε περίπου \$350–\$400 ανά συσκευασία, όταν η αντίστοιχη τιμή του PMMA είναι περίπου \$60–

\$70(146). Παρόλ'αυτά, η χρήση του φαίνεται να έχει τελικά ένα σαφές οικονομικό όφελος στις διάφορες μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας που διεξάγονται. Για παράδειγμα, μια δημοσίευση των Merollini και συν. έδειξε ότι η χρήση τσιμέντου με αντιβίωση, σε ιατρικά κέντρα της Αυστραλίας, απέφερε ένα τελικό όφελος 123.000 αυστραλιανών δολαρίων (AUD\$) σε σχέση με την απλή ενδοφλέβια χορήγησή τους(147). Επίσης, μια αντίστοιχη μελέτη που διεξήχθη στο HB περιγράφει ένα αντίστοιχο όφελος της τάξης των 37.355 £(148). Το όφελος που περιγράφεται στην βιβλιογραφία έχει να κάνει όχι μόνο με την μείωση του ποσοστού εμφάνισης φλεγμονών άρα των θεραπειών και των επεμβάσεων αναθεώρησης, αλλά και με την ελάττωση της διάρκειας νοσηλείας σε ΜΕΘ, σε κάποιες περιπτώσεις από 18 σε 3 ημέρες, γεγονός που επηρεάζει δραστικά τα κόστη(135)(148). Είναι λοιπόν σαφές ότι η τεχνική της πρόσμιξης αντιβιώσεων στο οστικό τσιμέντο, το οποίο και χρησιμοποιείται ως φορέας αποτελεί μια μέθοδο με πολλαπλά πλεονεκτήματα, τόσο σε ιατρικό, όσο και σε οικονομικό επίπεδο.

3.2 Οστικό τσιμέντο και διφωσφονικά

3.2.1 Οστεοπόρωση και οστεόλυση

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. Το οστεοπορωτικό οστό γίνεται πιο ευάλωτο στις παραμορφωτικές δυνάμεις με αποτέλεσμα την εμφάνιση καταγμάτων με την άσκηση πολύ μικρότερης δύναμης από αυτήν που θα απαιτούνταν φυσιολογικά. Ακόμα, η αντιμετώπιση των συγκεκριμένων καταγμάτων είναι πολλές φορές αρκετά πολύπλοκη, ακριβώς εξαιτίας της διαταραγμένης μικροαρχιτεκτονικής του οστού και των περιορισμένων δυνατοτήτων ανακατασκευής του(149)(150).

Η οστική ποιότητα μπορεί επίσης να τεθεί σε κίνδυνο σε περιπτώσεις οστεόλυσης λόγω της παρουσίας νεοπλασίας, όπως π.χ. γιγαντοκυτταρικών όγκων, οστικών μεταστάσεων και πολλαπλού μυελώματος(151)(152). Η παρουσία όγκων οδηγεί, σε πολλές περιπτώσεις, στην έκκριση παραγόντων όπως οι PTHrP, TNF- α , IL-6, RANKL, οι οποίοι με τη σειρά τους προάγουν την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και ενισχύουν την οστεοβλαστική απόπτωση. Η διαδικασία αυτή καταλήγει στην αυξημένη οστική απορρόφηση, στην απώλεια

οστού και στην πρόκληση παθολογικών καταγμάτων. Επιπλέον, στοιχεία που απελευθερώνονται στη διάρκεια αυτού του μονοπατιού, π.χ. οι TGF-β1, IGF-1 ή το ασβέστιο διεγείρουν τα νεοπλασματικά κύτταρα, προκαλώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο ο οποίος τελικά ενισχύει την περαιτέρω οστική αποδυνάμωση. Με αυτή την έννοια, γίνεται αντιληπτή η ανάγκη να διακοπεί αυτή η οστεολυτική διαδικασία προκειμένου να ελαττωθεί η απώλεια οστού με τελικό στόχο την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

3.2.2 Γιατί να αναμείξουμε διφωσφονικά με οστικό τσιμέντο;

Τα διφωσφονικά αποτελούν κατηγορία φαρμάκων που δρουν αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Είναι μια ήδη πολλαπλά δοκιμασμένη θεραπεία η οποία έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως κατά τις τελευταίες δεκαετίες στην αντιμετώπιση καταστάσεων μείωσης της οστικής πυκνότητας όπως οστεοπόρωση, οστεόλυση νεοπλασματικής αιτιολογίας, νόσος Paget και ατελής οστεογένεση. Τα αποτελέσματα αυτής της μακροχρόνιας εφαρμογής τους ως θεραπευτικό μέσο είναι εξαιρετικά, καθώς η χορήγησή τους, είτε από τους στόματος ή ενδοφλέβια έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την οστική απώλεια(153)(154)(155). Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει στα αζωτούχα διφωσφονικά, όπως η αλενδρονάτη και το ζολεδρονικό οξύ, γνωστά και ως διφωσφονικά δεύτερης και τρίτης γενιάς, τα οποία έχουν και την ισχυρότερη δράση διακόπτοντας τα μονοπάτια της οδού του μεβαλονικού οξέος. Επιπλέον, το ζολεδρονικό οξύ έχει δείχθει πως όχι μόνο αναστέλλει την οστική απορρόφηση αλλά έχει επιπλέον και μια σημαντική κυτταροτοξική, αντινεοπλασματική δράση(151)(153)(156).

Παρά την ευεργετική τους δράση η συστηματική χορήγηση διφωσφονικών εμφανίζει και ορισμένα προβλήματα. Τα σημαντικότερα από αυτά είναι η σχετικά χαμηλή βιοδιαθεσιμότητά τους καθώς και παρενέργειες όπως οστεονέκρωση της γνάθου, γαστρεντερικές διαταραχές και άτυπα υποτροχανθήρια κατάγματα(157). Γίνεται λοιπόν σαφές ότι μια τοπική χορήγησή τους θα μπορούσε ενδεχομένως να εκμεταλλευτεί τα πλεονεκτήματα της δράσης τους επιτυγχάνοντας υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις στα σημεία που μας ενδιαφέρουν, εξουδετερώνοντας παράλληλα τα συνοδά προβλήματα που προκαλούν στον οργανισμό(158). Το οστικό τσιμέντο αποτελούσε και την ιδανική πρώτη επιλογή φορέα διφωσφονικών λόγω των πολλαπλών εφαρμογών και ιδιοτήτων του, τις οποίες περιγράψαμε σε προηγούμενα κεφάλαια. Το γεγονός μάλιστα ότι είχε ήδη

χρησιμοποιηθεί με μεγάλη επιτυχία ως ικρίωμα για την ανάμειξη και τοπική δράση αντιβιοτικών αποτέλεσε ένα ακόμα θετικό παράδειγμα προς αυτή την κατεύθυνση.

3.2.3 Ιστορική αναδρομή

Τα πρώτα δεδομένα που υπάρχουν στην βιβλιογραφία σχετικά με το εμπλουτισμένο με διφωσφονικά οστικό τσιμέντο προέρχονται από μια μελέτη των Sabokbar και συν. το 1998. Σε αυτήν, διαφορετικές συγκεντρώσεις ετιδρονάτης προστέθηκαν σε ακρυλικό PMMA πριν τον πολυμερισμό του. Εν συνεχεία, τα σωμάτια PMMA που προέκυψαν αναμείχθηκαν με μονοκύτταρα επίμυων και καλλιεργήθηκαν σε συνθήκες ομοιάζουσες με αυτές του φλοιώδους οστού. Τα συμπεράσματα της έρευνας βασίστηκαν στον υπολογισμό του ύψους της ανθεκτικής στο ταρτραρικό οξύ όξινης φωσφατάσης (TRAP), ενός δείκτη ωρίμανσης των μονοκυττάρων σε οστεοκλάστες, καθώς και στον αριθμό των πυρήνων οστικής απορρόφησης. Όλα τα αποτελέσματα έδειξαν μια μείωση στην οστεοκλαστική δραστηριότητα, ενθαρρύνοντας την επιστημονική κοινότητα για περαιτέρω μελέτη του θέματος(159).

3.2.4 Επίδραση στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του τσιμέντου

Οι πρώτοι που ασχολήθηκαν με την επίπτωση της πρόσθεσης διφωσφονικού στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστικού τσιμέντου ήταν οι Zenios και συν. το 2004. Στην μελέτη που δημοσίευσαν 15mg παμιδρονάτης σε υγρή μορφή προστέθηκαν σε μια συσκευασία (40gr) PALACOS® R και το μίγμα συγκρίθηκε με τον ίδιο τύπο τσιμέντου χωρίς την πρόσμιξη φαρμάκου. Τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά καθώς η παρουσία της παμιδρονάτης αλλοίωνε την μηχανική αντοχή του PALACOS® R σε βαθμό μη αποδεκτό(160).

Βασιζόμενοι σε αυτή την μελέτη, οι Lewis και συν. πρότειναν μια εναλλακτική προσέγγιση. Στην δική τους έρευνα, σύγκριναν την επίδραση που είχε ο εμπλουτισμός ακρυλικού τσιμέντου με αλενδρονάτη τόσο σε υγρή μορφή όσο και σε σκόνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όταν το φάρμακο τοποθετήθηκε σε μορφή σκόνης, δεν επηρέασε

αποφασιστικά την διαδικασία πολυμερισμού. Το μείγμα που προέκυψε ήταν ανθεκτικό τόσο στις δοκιμασίες ανθεκτικότητας όσο και σε μετρήσεις πορωτικότητας(161).

Οι Matuszewski και συν. εξέτασαν τα εμβιομηχανικά χαρακτηριστικά του PMMA μετά τον εμπλουτισμό του με 60mg παμιδρονάτης. Πραγματοποίησαν δοκιμασίες συμπίεσης και κάμψης 3 σημείων, καταλήγοντας στο ότι η προσθήκη διφωσφονικού δεν προκάλεσε αξιοσημείωτες διαφορές στην αντοχή του μείγματος ή στον συντελεστή Young(162). Αντίστοιχα, οι Yu και συν. το 2008 πραγματοποίησαν ανάλογες μετρήσεις προσθέτοντας ζολεδρονικό οξύ ή παμιδρονάτη σε ακρυλικό τσιμέντο, με διαφορετικό όγκο αραιώσης σε κάθε περίπτωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υψηλή αραιώση παίζει σημαντικότερο ρόλο από την προσθήκη διφωσφονικού στην παραγωγή ενός μη λειτουργικού οστικού τσιμέντου. Παράλληλα όμως, η μελέτη κατέδειξε και έναν πτωχό ρυθμό απελευθέρωσης φαρμάκου *in vitro*, υπογραμμίζοντας την ανάγκη ενσωμάτωσης υψηλότερων συγκεντρώσεων του προκειμένου να είναι κλινικά αποτελεσματικό(163).

Κλείνοντας αυτό το υποκεφάλαιο της επίδρασης των διφωσφονικών στην ποιότητα του παραγόμενου τσιμέντου, μια πρόσφατη δημοσίευση των Qu και συν. εστίασε στις μεταβολές που επιφέρει η προσθήκη σκόνης αλενδρονάτης σε PMMA σε μια σειρά από εμβιομηχανικές ιδιότητες του, όπως η συμπίεστική ή διατμητική ακαμψία, ο χρόνος κόπωσής του κλπ. Παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στην αντοχή του υλικού, κάνοντάς το πιο ευαίσθητο στην εμφάνιση ρωγμών και μικροκαταγμάτων, γεγονός που οι συγγραφείς προτείνουν ότι πιθανώς διορθώνεται με ενισχυτικά έκδοχα(164). Είναι λοιπόν σαφές, ότι η επίδραση των διφωσφονικών στην μηχανική αντοχή του ακρυλικού τσιμέντου, όταν αυτά προστίθενται σε κλινικά σημαντικές ποσότητες, είναι ακόμα υπό διερεύνηση, παρόλ'αυτά είναι ένας συνδυασμός καθ' όλα λειτουργικός σε περιπτώσεις όπου οι στηρικτικές ιδιότητες και η υψηλή σταθερότητα δεν είναι το πρώτο ζητούμενο.

3.2.5 Το τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου ως εναλλακτικός φορέας

Παράλληλα με την διεξαγόμενη έρευνα που εστιάζει στο πολυμεθυλμεθακρυλικό τσιμέντο ως φορέα υπάρχει και ένα ολοένα αυξανόμενο ενδιαφέρον στην πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με την χρήση, εναλλακτικά, του τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου (CaP) ως ικρίωμα για την τοπική δράση διφωσφονικών. Το συγκεκριμένο βιοϋλικό, αν και πολύ λιγότερο ανθεκτικό, έχει να επιδείξει πολύ ικανοποιητικές αποδόσεις στον τομέα της βιοσυμβατότητας και της «εγχυσιμότητας» (injectability). Παράλληλα, χάρη στην υψηλή συγγένειά του με τον υδροξυαπατίτη, το κυρίαρχο ανόργανο συστατικό του οστού, αποτελεί

ένα υλικό το οποίο μπορεί να μεταβάλλει περαιτέρω το σχήμα του ή και να αντικατασταθεί από οστίτη ιστό *in vivo*, αρκετές εβδομάδες ή μήνες μετά την τοποθέτησή του στο οστικό χάσμα. Μιλάμε δηλαδή για μια εξαιρετικά βιομιμητική ουσία, ιδιαίτερα εύπλαστη στην αρχή που έχει τη μορφή «πάστας», η οποία πληρώνει αποτελεσματικά τα κενά πριν σκληρύνει και τελικά ενσωματωθεί στο γειτονικό οστικό περιβάλλον. Άλλο ένα σημαντικό πλεονέκτημα είναι ότι το CaP τσιμέντο, σε αντίθεση με το PMMA, δεν υφίσταται κάποια εξώθερμη αντίδραση πολυμερισμού, με αποτέλεσμα να μπορεί να αποτελέσει ένα ιδιαίτερα αποτελεσματικό ικρίωμα φαρμάκων και ουσιών χωρίς η θερμότητα να αλλοιώνει την σύστασή τους(157)(165).

Παρόλ'αυτά ο εμπλουτισμός τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου με διφωσφονικά δημιουργεί ορισμένα ζητήματα που σχετίζονται με την διαδικασία παρασκευής και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του μείγματος. Οι Panzavolta και συν. ισχυρίζονται σε μελέτη τους ότι η προσθήκη ουσιών όπως αλενδρονάτη ή παμιδρονάτη σε αυτού του είδους το τσιμέντο οδηγεί σε μια αναλογική επιμήκυνση της φάσης σκλήρυνσής του καθώς και σε μια, αντιστρόφως ανάλογη με τη συγκέντρωση του φαρμάκου, έκπτωση του συντελεστή Young και της συμπίεστικής αντοχής(158). Αυτό συμβαίνει διότι τα διφωσφονικά παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια με το ασβέστιο (Ca) και αναπτύσσονται ισχυροί δεσμοί μεταξύ φαρμάκου και τσιμέντου. Τελικό αποτέλεσμα είναι μια αντίδραση που οδηγεί σε επιβράδυνση της φάσης σκλήρυνσης και μια μη αποδεκτή έκπτωση της μηχανικής ισχύος. Αυτή η αντίδραση αποδυναμώνει τον ρόλο του τσιμέντου CaP ως φορέα διφωσφονικών, καθώς ελαχιστοποιεί την συγκέντρωση που μπορούμε να προσθέσουμε σε αυτό χωρίς προβλήματα(155)(158)(166)(167)(168)

Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί αρκετές προσπάθειες με στόχο το να μπορέσει το τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου να ενσωματώσει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις φαρμάκου και έτσι να αποτελέσει έναν πολύ πιο αποτελεσματικό φορέα. Οι Kim και συν. περιγράφουν μια διαδικασία οργάνωσης του CaP σε μικροσφαιρίδια προκειμένου να μπορέσει να ενσωματωθεί κλινικά σημαντική συγκέντρωση αλενδρονάτης. Με αυτή την προσπάθεια σημειώθηκε μια αύξηση στην ποσότητα του προστιθέμενου φαρμάκου. Το παραγόμενο μείγμα διατήρησε σε ικανοποιητικό βαθμό τις μηχανικές του ιδιότητες και συνέχισε να απελευθερώνεται από τους πόρους του τσιμέντου για 40 ημέρες με ένα σταθερό ρυθμό. Παράλληλα, η συγκέντρωση διφωσφονικών ήταν τέτοια ώστε να ελαττώσει τόσο τους δείκτες οστικής απορρόφησης (TRAP, καθεψίνη K) όσο και τον αριθμό οστεοκλαστών σε κυτταρικές σειρές(169)

Μια άλλη μέθοδος που έχει προταθεί, στην προσπάθεια αύξησης της ποσότητας φαρμάκου που θα ενσωματωθεί, είναι η προσθήκη ζελατίνης. Με τον τρόπο αυτό έχει αποδειχθεί ότι η φάση σκλήρυνσης του τσιμέντου μειώνεται και άρα εξισορροπείται σχετικά η αρνητική επίπτωση του διφωσφονικού, ενισχύοντας έτσι την μηχανική αντοχή του. Η πειραματική αυτή διαδικασία φαίνεται να είναι επιτυχημένη καθώς ο παραπάνω ισχυρισμός επιβεβαιώθηκε όταν εφαρμόστηκε σε τσιμέντο CaP με πρόσμιξη αλενδρονάτης(170). Μάλιστα σε άλλη παρόμοια μελέτη όπου η ενσωμάτωση πραγματοποιήθηκε σε μείγμα τσιμέντου CaP-ζελατίνης το οποίο είχε υποστεί περαιτέρω επεξεργασία (Solid Lipid Microparticles), τα ποσοστά συγκέντρωσης ήταν ακόμα υψηλότερα. Ταυτόχρονα, αποφεύχθηκε η άμεση επαφή της αλενδρονάτης με το φορέα, με αποτέλεσμα καλύτερες επιδόσεις στις μηχανικές ιδιότητες του παραγόμενου προϊόντος(154)(171).

Παρόμοιας λογικής σκέψεις και μέθοδοι έχουν ήδη δημοσιευτεί στην βιβλιογραφία τα τελευταία χρόνια, έχοντας να επιδείξουν μια σταθερά υψηλή αποδέσμευση φαρμάκου από το CaP τσιμέντο(166). Κοινός παρονομαστής αυτών των προσπαθειών είναι η αυξημένη ενσωμάτωση διφωσφονικού σε κλινικά χρήσιμα επίπεδα καθώς και η αποδεκτή μεταβολή των μηχανικών ιδιοτήτων του τσιμέντου, αρκεί η προστιθέμενη ουσία να μην ξεπερνά ένα κρίσιμο κατώφλι συγκέντρωσης (π.χ. 2wt.% αλενδρονάτης)(155)(168).

3.2.6 Οστεογενετική και αντι-οστεοπορωτική δράση

3.2.6.1 Πρώτες μελέτες

Τα πρώτα στοιχεία αναφορικά με τις οστεογενετικές ιδιότητες του εμπλουτισμένου με διφωσφονικά οστικού τσιμέντου δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Οι Bodde και συν. το 2008, ανέφεραν ότι η πλήρωση κενών σε μηριαία οστά κουνελιών με μείγμα CaP-αλενδρονάτης δεν οδήγησε στην παραγωγή νέου οστού. Τα δυσμενή αποτελέσματα αυτής της *in vivo* μελέτης βασίστηκαν τόσο στην στασιμότητα των τιμών της οστικής πυκνότητας και του οστικού όγκου αρκετές εβδομάδες μετά όσο και στην συγκριτική μείωση της διεπιφάνειας επαφής στην περίπτωση τσιμέντου-φαρμάκου. Τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν να οφείλονται ενδεχομένως στην υπερβολική συγκέντρωση αλενδρονάτης (3-4wt.%) που, σε πρώτη φάση, οδήγησε στην αποδιοργάνωση του συστήματος οστεοβλαστών-οστεοκλαστών και επιπλέον προκάλεσε μια κυτταροτοξική δράση η οποία επιβεβαιώθηκε από την παρουσία ινώδους αντίδρασης στα ιστικά παρασκευάσματα(172).

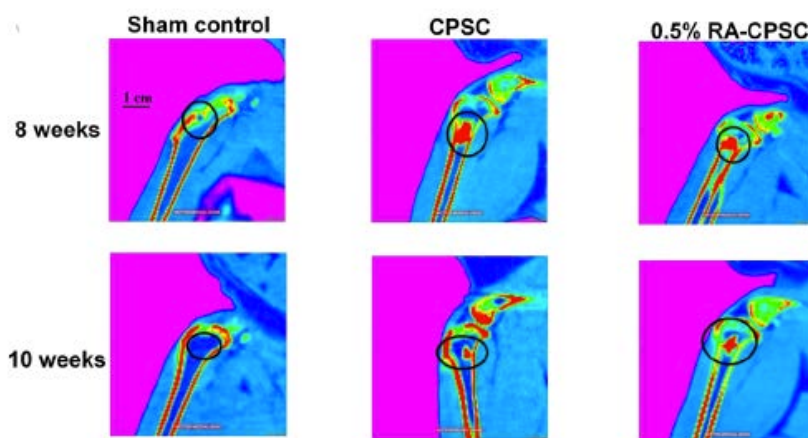
Μια πρώτη ενθαρρυντική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010 από τους Zhu και συν. αξιολόγησε την επίδραση των διφωσφονικών στην επαγόμενη από προϊόντα φθοράς οστική απορρόφηση. Το μέγεθος της οστεολυτικής διαδικασίας αξιολογήθηκε μετά από θεραπεία με τοποθέτηση τσιμέντου εμπλουτισμένου με αλενδρονάτη και η οστική πυκνότητα βρέθηκε ότι αυξάνεται με αναλογικό τρόπο σε σχέση με την συγκέντρωση του προστιθέμενου φαρμάκου. Η υποδόρια έγχυση του ίδιου φαρμάκου είχε συγκριτικά ελαφρώς καλύτερες επιδόσεις, παρ' όλα αυτά η τοπική χορήγηση είχε ένα αξιοσημείωτο αποτύπωμα(173).

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 ενίσχυσαν την άποψη ότι ο εμπλουτισμός του τσιμέντου με διφωσφονικά οδηγεί σε αναστολή της δράσης των οστεοκλαστών τοπικά και σε αύξηση της οστικής αναγέννησης(174). 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(152)(175).

3.2.6.2. *In vitro* και *in vivo* έρευνες

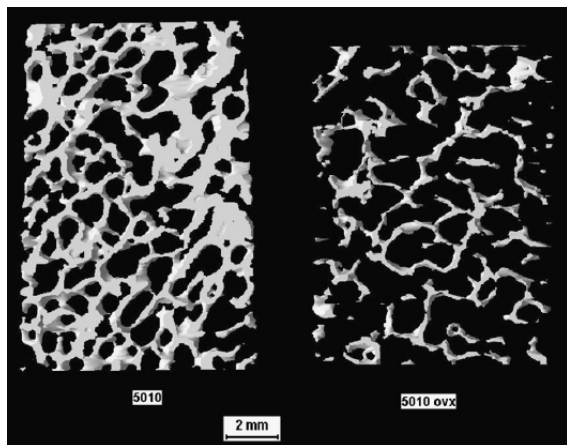
Οι Gong και συν. αρχικά χρησιμοποίησαν τσιμέντο πυριτικού ασβεστίου (calcium silicate) ως φορέα διφωσφονικών στηριζόμενοι στις ανώτερες μηχανικές του ιδιότητες σε σχέση με το PMMA και το φωσφορικό ασβέστιο(176). Η προσθήκη ρισεδρονάτης φάνηκε να προκαλεί σημαντική μηχανική αποδυνάμωση αλλά παράλληλα ανιχνεύθηκε μια σταθερή αποδέσμευση φαρμάκου από το ικρίωμα(177). Σε μια προσπάθεια βελτίωσης, το 2016 χρησιμοποιείται πλέον τσιμέντο φωσφορικού πυριτικού ασβεστίου (calcium phosphate silicate), όπου ενσωματώνεται εκ νέου ρισεδρονάτη, σε αναλογία 1% και αφού εξασφαλίζεται η μηχανική σταθερότητα, παρατηρείται η επίδραση του μείγματος στο

οστεοπορωτικό οστό. Η αυξημένη έκφραση αλκαλικής φωσφατάσης, οστεοπροτεγερίνης και runx2 που σημειώθηκε σε αυτή την περίπτωση ενίσχυσε την θεωρία της οστεοπαραγωγικής δράσης της εν λόγω μεθόδου, η οποία επιβεβαιώθηκε ταυτόχρονα από ακτινολογικά και ιστολογικά ευρήματα αυξημένης οστικής παραγωγής(150).



Εικόνα 14: CT-εικόνες από μηριαία οστά κουνελιών: Στην πρώτη στήλη δείγμα από την ομάδα ελέγχου, στην δεύτερη από την τοποθέτηση τσιμέντου πυριτικού ασβεστίου και στην τρίτη από την τοποθέτηση μείγματος τσιμέντου/ 0.5% ρισεδρονάτης. Σε μαύρο περίγραμμα η αυξημένη οστική παραγωγή (Τροποποιημένο από *Gong et al, 2016*)(150)

Η χρήση αλενδρονάτης και η τοπική της δράση ενάντια στην οστική απώλεια αποτελεί επίσης ένα πρόσφατα μελετημένο αντικείμενο. Οι Song και συν. το 2015, πρόσθεσαν διαφορετικές συγκεντρώσεις της 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(178). 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, με την ιδανική αναλογία φαρμάκου να ορίζεται στα 5% αλενδρονάτης και τα υψηλότερα ποσοστά απελευθέρωσής του να ανιχνεύονται στις πρώτες 5 ημέρες από την τοποθέτηση(179)(167).



Εικόνα 15: μ CT από τεμάχια λαγόνιας ακρολοφίας μη οστεοπορωτικών σε σχέση με οστεοπορωτικούς επίμυες (Τροποποιημένο από Verron et al, 2010)(180)

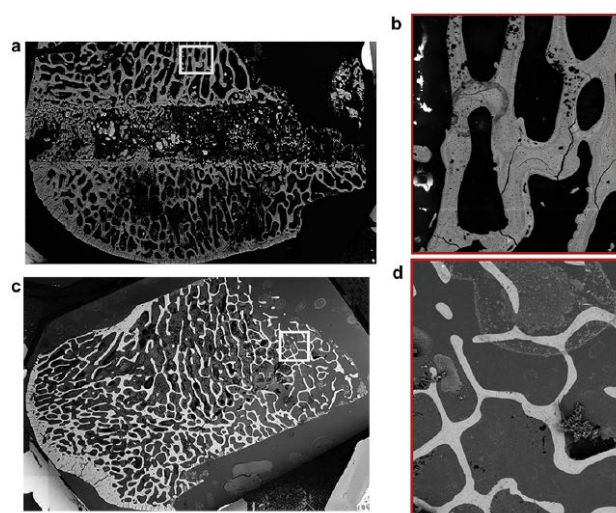
Στις σχετικά πρόσφατες μελέτες πάνω στο αντικείμενο, οι van Houdt και συν. εκτός από αλενδρονάτη πρόσθεσαν σε τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου και πολυγαλακτικό-γλυκολικό οξύ (polylactic-glycolic acid), ένα πωρωγενές υλικό, με στόχο να αυξήσουν την απελευθέρωση του φαρμάκου. Αποτέλεσμα ήταν η ανίχνευση αλενδρονάτης *in vitro* ακόμα και 148 μέρες μετά, ενώ όταν το μείγμα τοποθετήθηκε σε μηριαία επίμυων, τα απεικονιστικά και ιστολογικά αποτελέσματα κατέδειξαν την σημαντική βελτίωση που η μέθοδος απέφερε στην οστική παραγωγή(149). Σε συμφωνία με τα ανωτέρω, οι Dolci και συν. περιγράφουν και αυτοί μια θετική *in vitro* οστεογενετική επίπτωση τσιμέντου εμπλουτισμένου με αλενδρονάτη σε οστεοβλαστικές και οστεοκλαστικές κυτταρικές σειρές. Οι συγγραφείς μάλιστα προσδιόρισαν με σχετική ακρίβεια και την αναλογία φαρμάκου, τονίζοντας ότι η συγκέντρωση αλενδρονάτης δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 30% w/w της συγκέντρωσης του φορέα(171).

3.2.6.3 Η τοπική δράση τσιμέντου-διφωσφονικών στην θεραπεία οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων

Μια από τις πιο πολλά υποσχόμενες εφαρμογές της χρήσης οστικού τσιμέντου – διφωσφονικών είναι η αντιμετώπιση οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων. Η ιδέα της προσθήκης των συγκεκριμένων φαρμάκων, θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα όχι μόνο την σταθεροποίηση του κατάγματος και της σπονδυλικής στήλης αλλά και την παραγωγή νέου οστού, αυξάνοντας την οστική πυκνότητα. 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(181).

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(180)(182). Αρχικά, καταγράφουν θετικά οστεογενετικά και αντιοστεοπορωτικά αποτελέσματα μετά την προσθήκη ζολεδρονικού οξέος σε CaP τσιμέντο και επισημαίνουν την ευεργετική επίδραση στην μικροαρχιτεκτονική, στην οστική πυκνότητα και στον σχηματισμό νέου οστού σε



Εικόνα 16: 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**)(180)

επίμυες(180). Το ίδιο ικρίωμα χρησιμοποιείται και σε μελέτη του 2014 για την τοπική απόδοση αλενδρονάτης με στόχο την καταγραφή της πιθανής θετικής συμβολής της μεθόδου σε επεμβάσεις σπονδυλοπλαστικής. 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, πιο ισχυρό σε κοντινή απόσταση από το μείγμα καθώς και πάχυνση του φλοιώδους οστού, συγκριτικά με τα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι απαιτείται περαιτέρω εμβάθυνση αυτών των αποτελεσμάτων και ενδελεχής έρευνα, με στόχο την πιθανή ενσωμάτωση της μεθόδου

αυτής στα εκατομμύρια των σπονδυλοπλαστικών επεμβάσεων που πραγματοποιούνται ετησίως σε παγκόσμια κλίμακα(183).

3.2.7 Κυτταροτοξική και αντineοπλασματική δράση

Παράλληλα με την δράση του ως αντιοστεοπορωτικός παράγοντας, το οστικό τσιμέντο αναμειγμένο με διφωσφονικά ερευνάται για τις ιδιότητές του ως κυτταροτοξικός και αντineοπλασματικός παράγοντας. Αναφέρθηκε ήδη, σε προηγούμενες μελέτες ο τοξικός χαρακτήρας του φαρμάκου, όταν αυτό βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις, πάνω σε οστεοβλαστικές ή οστεοκλαστικές κυτταρικές σειρές όπως επίσης και η άμεση αντineοπλασματική δράση ζολεδρονικού οξέος ενάντια σε αποικίες καρκινικών κυττάρων(151)(153).

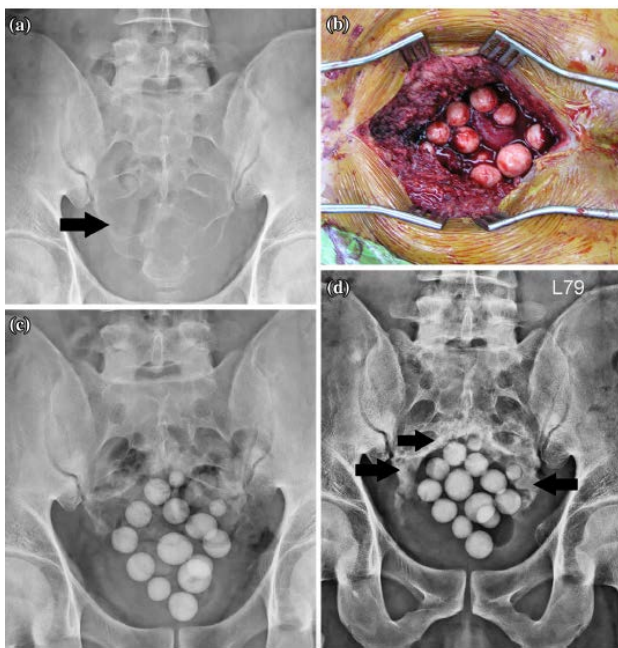
Μια μελέτη των Zwolak και συν. είναι από τις πρώτες που ασχολείται με την κυτταροτοξική δράση του ζολεδρονικού οξέος ενάντια σε νεοπλασματικά κύτταρα όταν αυτό απελευθερώνεται τοπικά από ακρυλικό τσιμέντο. Διαφορετικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου εμποτίστηκαν στο PMMA και τοποθετήθηκαν σε διαφορετικές νεοπλασματικές αποικίες κυττάρων (πολλαπλού μυελώματος, γιγαντοκυτταρικού όγκου, νεφροκυτταρικού Ca). Η μέγιστη δυνατή απελευθέρωση ανιχνεύθηκε στο πρώτο 24ωρο ενώ η κυτταροτοξική δράση ήταν εντυπωσιακή και αφορούσε όλα τα είδη κυττάρων(184).

Παραπλήσια αποτελέσματα σημειώνονται και σε μια έρευνα των Koto και συν. όπου αναδεικνύονται πάλι οι αντineοπλασματικές ιδιότητες του μείγματος PMMA – ζολεδρονικού οξέος τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Συγκεκριμένη συγκέντρωση διφωσφονικού (2mg) τοποθετήθηκε σε ακρυλικά τσιμέντα με διαφορετικές θερμοκρασίες πολυμερισμού και προέκυψε ότι το αποτέλεσμα ήταν μείωση της ανάπτυξης όλων των καρκινικών κυτταρικών σειρών με τις οποίες το φάρμακο ήρθε σε επαφή *in vitro*. Ακόμα, θετικά αποτελέσματα καταγράφηκαν και όταν το εμπλουτισμένο τσιμέντο τοποθετήθηκε σε οστά επίμυων προσβεβλημένα από διαφορετικές νεοπλασίες, δείχνοντας ότι η αντικαρκινική δράση του φαρμάκου παραμένει ισχυρή ανεξάρτητα από την μεταβολή της θερμοκρασίας(153).

Υπάρχουν μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία δυο μελέτες οι οποίες αναφέρονται στην δράση του μείγματος ζολεδρονικού οξέος και PMMA στην αντιμετώπιση ασθενών που πάσχουν από γιγαντοκυτταρικό Ca. Ο συγκεκριμένος καλοήθης όγκος πολύ συχνά εμφανίζει μια αυξημένη τοπική επιθετικότητα, η οποία συνήθως καταλήγει σε βαριά οστική απώλεια. Ο λόγος είναι η ομοιότητα που εμφανίζουν τα γιγαντοκύτταρα αυτά τόσο με τις

οστεοκλάστες, όσο και με τα στρωματικά κύτταρα, γεγονός που προκαλεί την υπερπαραγωγή RANKL με αποτέλεσμα την κατακόρυφη αύξηση της οστικής απορρόφησης. Έτσι η σκέψη πίσω από τη συγκεκριμένη μέθοδο είναι ότι τα διφωσφονικά που απελευθερώνονται τοπικά θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως βοηθητική θεραπεία μαζί με τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου και να μειώσουν την πιθανότητα τοπικών υποτροπών(185).

Οι Chen και συν. δημοσίευσαν το 2015 μια σειρά περιστατικών όπου τέσσερις ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο του ιερού και συνοδό σύνδρομο ιππουρίδας λόγω πίεσης αντιμετωπίστηκαν με ενδεδειγμένη απόξεση του όγκου αφήνοντας έτσι ένα σημαντικό οστικό χάσμα. Το κενό αυτό πληρώθηκε με ένα μείγμα 40 mg PMMA και 4mg ζολεδρονικού οξέος σε μορφή σφαιριδίων. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας ήταν εντυπωσιακό καθώς, μέσα σε 2 χρόνια, σε όλες τις περιπτώσεις είχαμε υποχώρηση των συμπτωμάτων, καμία τοπική υποτροπή και δημιουργία νέου, υγιούς οστού. Οι συγγραφείς καταλήγουν μιλώντας για μια πολλά υποσχόμενη πιθανή θεραπεία, η οποία όμως πρέπει να περάσει από διαφορετικές και μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές προκειμένου να βγουν ασφαλή συμπεράσματα(151).



Εικόνα 17: Ασθενής 33 ετών με γιγαντοκυτταρικό όγκο ιερού
a. Προσθιοπίσθια ακτινογραφία όπου απεικονίζεται ευμεγέθους οστεολυτική βλάβη
b. Διεγχειρητική φωτογραφία όπου φαίνεται το μεγάλο οστικό έλλειμμα το οποίο πληρώθηκε με σφαιρίδια PMMA/ζολεδρονικού οξέος
c. Άμεση μετεγχειρητική ακτινογραφία
d. Ακτινογραφία 28 μήνες μετεγχειρητικά. Διακρίνεται η παραγωγή νέου οστού (βέλη) (Τροποποιημένο από **Chen et al, 2015**)(151)

Κλείνοντας, οι Greenberg και συν. σε μια μελέτη δημοσιευμένη το 2019 χρησιμοποιούν ένα συνδυασμό ζολεδρονικού οξέος PMMA σε μια αναλογία 4mg/100mL ανά 40g. Εδώ έχουμε 17 ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο που αντιμετωπίστηκαν και αυτοί με απόξεση της βλάβης και θερμοπηξία. Τα οστικά χάσματα, εν συνεχεία, γέμισαν με τον παραπάνω συνδυασμό ενώ σε κάποιες περιπτώσεις προστέθηκε και οστικό αλλομόσχευμα. Κατά τη διάρκεια του follow-up καταγράφηκε μόνο μια περίπτωση τοπικής υποτροπής, ποσοστό

σημαντικά χαμηλότερο από ότι γνωρίζουμε από παλιότερες σειρές, ενώ σημαντική είναι η βελτίωση που αναφέρεται στην λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής. Πρόκειται για άλλη μια πρωτοποριακή έρευνα η οποία ενισχύει την θεωρία ότι η ανάμειξη διφωσφονικών με οστικό τσιμέντο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα, σε τοπικό επίπεδο, όχι μόνο την βελτίωση του οστικού αποθέματος αλλά και την εξουδετέρωση ανεπιθύμητων νεοπλασματικών ιστών(186).

3.3 Οστικό τσιμέντο και κυτταροστατικά

3.3.1 Καρκίνος και οστικές μεταστάσεις

Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με νεοπλασίες έχει ανέβει κατακόρυφα τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως χάρη στην πρόοδο που έχει σημειωθεί στον τομέα της Ογκολογίας με την εφαρμογή όλο και πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών μοντέλων. Η παράταση αυτή, η οποία είναι της τάξης αρκετών ετών σε πολλές περιπτώσεις, έχει οδηγήσει παράλληλα και σε μια αύξηση των περιπτώσεων οστικών μεταστάσεων με συνεπακόλουθα παθολογικά κατάγματα. Οι σύγχρονες θεραπευτικές πρακτικές εστιάζουν τόσο στην πρόληψη εμφάνισης αυτών των καταγμάτων, όσο και στην αντιμετώπιση τους όταν αυτά συμβούν με στόχο τον περιορισμό του πόνου και την διατήρηση της λειτουργικότητας(187)(188).

Μεταστατικές οστικές αλλοιώσεις που καταλήγουν σε παθολογικά κατάγματα ανευρίσκονται σε περίπου 8-14% ασθενών με καρκίνο. Οι συνήθεις εστίες των πρωτοπαθών όγκων είναι οι πνεύμονες, ο μαστός, τα νεφρά, ο θυρεοειδής και ο προστάτης από όπου, μέσω του φλεβικού πλέγματος του Batson, καρκινικά κύτταρα δίνουν οστικές μεταστάσεις στον θωρακικό κλωβό, στα εγγύς τμήματα των οστών των άκρων, στην πύελο και στην σπονδυλική στήλη. Ο πόνος τις περισσότερες φορές προέρχεται είτε από πιεστικά φαινόμενα που προκαλούνται από τον ίδιο τον όγκο ή είναι επακόλουθο κάποιου κατάγματος(189)

3.3.2 Γιατί να αναμείξουμε κυτταροστατικά με οστικό τσιμέντο;

Η αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων ακολουθεί συνήθως ένα συγκεκριμένο μοτίβο, όπου αυτό είναι εφικτό. Σε πρώτη φάση, αφαιρείται όσο το δυνατόν περισσότερος νεοπλασματικός ιστός με στόχο την συνέχιση της επέμβασης επί υγιών ορίων. Στη συνέχεια, σειρά έχει η πλήρωση των χασμάτων που δημιουργούνται και η σταθερή οστεοσύνθεση με όποιο συνδυασμό υλικών κρίνεται απαραίτητο αναλόγως την περίπτωση. Τέλος, η διαδικασία ολοκληρώνεται με την χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας αναλόγως το είδος του πρωτοπαθούς όγκου και την έκταση της βλάβης(190).

Ο ρόλος του οστικού τσιμέντου γίνεται όλο και πιο ουσιαστικός στην Ορθοπαιδική Ογκολογία με την πάροδο των ετών και αυτό γιατί, χάρη στις μηχανικές του ιδιότητες, χρησιμοποιείται όλο και πιο συχνά μόνο του ή σε συνδυασμό με υλικά οστεοσύνθεσης για την αντιμετώπιση των ανωτέρω βλαβών. Σε περιπτώσεις εμφάνισής τους στα σώματα των σπονδύλων, η καθιέρωση επεμβάσεων σπονδυλοπλαστικής ή κυφοπλαστικής με την χρήση μπαλονιού οδηγεί στην αποτελεσματική πλήρωση των προσβεβλημένων τμημάτων με το σκληρό και ανθεκτικό αυτό πολυμερές, συμβάλλοντας έτσι στην στήριξη της σπονδυλικής στήλης και στην αποφυγή αστάθειας ή κυφωτικών παραμορφώσεων. Στην περίπτωση τώρα εμφάνισης μεταστατικών αλλοιώσεων στα μακρά οστά, το οστικό τσιμέντο παίζει πάλι ουσιαστικό στηρικτικό ρόλο, είτε μιλάμε για περιπτώσεις αρθροπλαστικών επεμβάσεων, των οποίων αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι, είτε ως συμπληρωματικό στοιχείο για την σταθεροποίηση μιας οστεοσύνθεσης με πλάκα ή ενδομυελικό ήλο(187)(191).

Η αποτυχία της χειρουργικής θεραπείας των μεταστατικών όγκων οφείλεται συνήθως σε δυο λόγους. Πρώτον, εξαιτίας της τοπικής υποτροπής του καρκίνου ακόμα και μετά την ενδελεχή αφαίρεσή του και την χορήγηση συμπληρωματικών θεραπειών. Αυτό έχει ως συνέπεια την εκ νέου ανάπτυξή του και τελικά την επιστροφή στο σημείο μηδέν. Δεύτερον, η ίδια η επέκταση της νεοπλασίας αλλά και τα χημειοθεραπευτικά ή ακτινοθεραπευτικά μέσα μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την συνέχιση της οστεόλυσης, με αναπόφευκτη κατάληξη την περαιτέρω οστική αποδυνάμωση και την αποτυχία της οστεοσύνθεσης. Εκτός από τα παραπάνω, θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψιν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδεχόμενης συστηματικής χορήγησης κυτταροστατικών παραγόντων ή ακτινοβολίας, συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας, των δερματικών αλλοιώσεων κλπ(192).

Για όλους τους παραπάνω λόγους, η ιδέα της τοπικής απόδοσης αντινεοπλασματικών και αντιμιτωτικών ουσιών προτάθηκε ως ένα μέσο παροχής τοπικής χημειοθεραπείας, η

δράση της οποίας θα ξεκινάει κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την επέμβαση, με σκοπό τον περαιτέρω περιορισμό του όγκου και των τοπικών υποτροπών, καθώς και την σταθεροποίηση της οστεοσύνθεσης. Το ακρυλικό τσιμέντο, το οποίο άλλωστε είχε ήδη χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την απόδοση αντιβιοτικών φαρμάκων, αποτέλεσε και τον πρώτο προφανή υποψήφιο φορέα αυτών των ουσιών(193). Σημαντικό ρόλο στην απόφαση αυτή έπαιξε η μεγάλη του βιοσυμβατότητα, χάρη στην οποία θα μπορούσε να παραμένει εντός του οργανισμού εφ'όρου ζωής καθώς επίσης και η απουσία αποσύνθεσής του, προκειμένου να παίξει υποστηρικτικό ρόλο στο αποδυναμωμένο οστό.

Οι κυτταροστατικές ουσίες που έχουν ενσωματωθεί έως τώρα σε οστικό τσιμέντο και χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικές δοκιμές είναι κυρίως η μεθοτρεξάτη και εν συνεχεία η σισπλατίνη, η δοξορουβικίνη και η αδριαμυκίνη.

3.3.3 Οστικό τσιμέντο και Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη αποτελεί έναν ευρέως διαδεδομένο χημειοθεραπευτικό παράγοντα που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση των οστικών μεταστάσεων. Χορηγείται για την αντιμετώπιση νεοπλασμάτων ποικίλης προέλευσης, μεταξύ αυτών και καρκίνου του μαστού, των πνευμόνων και της ουροδόχου κύστης, όπως επίσης και σε περιπτώσεις λευχαιμίας, λεμφώματος και οστεοσαρκώματος(189). Αποτελεί ένα φάρμακο εύκολα ανιχνεύσιμο μέσω σπεκτροφωτομετρίας και έχει επίσης το πλεονέκτημα να διαθέτει αντίδοτο, το φολινικό οξύ.

Η πρώτη προσπάθεια μελέτης της ανάμειξης μεθοτρεξάτης με ακρυλικό τσιμέντο περιγράφεται από τους Hernigou και συν. το 1989. Η διάχυση του αντιμιτωτικού αυτού από εμφυτεύματα PMMA εξετάστηκε αρχικά *in vitro*, καθώς μετρήθηκαν περιοδικά οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου ύστερα από την εμφύτευση των εμπλουτισμένων τεμαχίων σε ορό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η σύσταση της μεθοτρεξάτης δεν αλλοιώθηκε από την διαδικασία πολυμερισμού ενώ παρατηρήθηκε μια ταχεία απελευθέρωση που έφτασε το 10% τις πρώτες 18 ώρες για να μειωθεί σταδιακά στη συνέχεια, ενώ συνεχίστηκε με σταθερό ρυθμό για διάστημα έως και 6 μήνες μετά. Η συγκέντρωση του διαχεόμενου φαρμάκου ήταν ευθέως ανάλογη της ποσότητας που τοποθετήθηκε αρχικά στο PMMA.

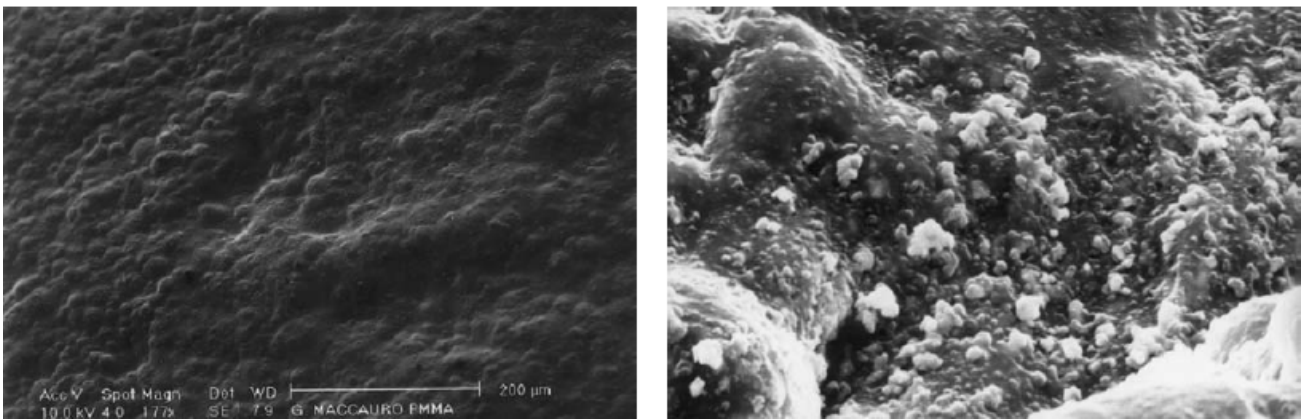
Η ίδια ομάδα συνέχισε με *in vivo* δοκιμές σε επίμυες καθώς και σε σκύλους με οστεοσάρκωμα. Στα πειράματα που διεξήχθησαν στο ζωικό μοντέλο μικρής κλίμακας (επίμυες), ακρυλικό τσιμέντο με διαφορετικές συγκεντρώσεις μεθοτρεξάτης τοποθετήθηκε εντός των οστικών χασμάτων. Το αποτέλεσμα ήταν τοπικός περιορισμός του όγκου, με

μεγάλο ποσοστό κεντρικής νέκρωσης (75-90%), συνοδευόμενος ωστόσο από μεγάλα ποσοστά συστηματικών συμπτωμάτων και τοξικότητας όσο αυξανόταν η συγκέντρωση του φαρμάκου. Όταν το πείραμα αυτό διεξήχθη και σε σκύλους, με δόσεις μεθοτρεξάτης από 1,6 έως 16mg/kg, η ουσία ξεκίνησε να ανιχνεύεται στο πλάσμα 2 ώρες μετά, ενώ τα ζώα που δέχθηκαν δόσεις από 100 έως 150 mg εμφάνισαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης με σημαντικό περιορισμό του όγκου χωρίς να παρουσιάσουν συμπτώματα τοξικότητας(194)(195)(193).

Σε συνέχεια των παραπάνω προσπαθειών, η ομάδα των Kirchen και συν. το 1996, χρησιμοποίησε εμφυτεύματα ακρυλικού τσιμέντου ως φορείς μεθοτρεξάτης διαφορετικών συγκεντρώσεων, προκειμένου να ελέγξει *in vitro* την αποτελεσματικότητά τους ενάντια σε κυτταρικές σειρές γιγαντοκυτταρικών όγκων. Όπως αναφέρουν στα αποτελέσματα, στατιστικά σημαντική συγκέντρωση επετεύχθη στις 24 ώρες, η οποία και διατηρήθηκε για πάνω από 17 ημέρες. Η μεθοτρεξάτη διατηρήθηκε σε ενεργή μορφή και προκάλεσε την σημαντική μείωση σε όλες τις σειρές καρκινικών κυττάρων, με δραστικότητα ανάλογη της συγκέντρωσής της, αποτελώντας έτσι μια υποψήφια συμπληρωματική θεραπεία δίπλα στην χειρουργική απόξεση αυτού του είδους βλαβών(196). Ενθαρρυντικά αποτελέσματα μπορούμε επίσης να βρούμε από το ερευνητικό έργο των Wang και συν., όπου PMMA εμπλουτισμένο με αυτό τον χημειοθεραπευτικό παράγοντα αποδείχθηκε ιδιαίτερα δραστικό απέναντι σε VX₂ καρκινικούς ιστούς κουνελιών. Η οστική καταστροφή μετρήθηκε σαφώς μειούμενη ενώ παράλληλα δεν αναπτύχθηκαν έντονα τοξικά φαινόμενα στα πειραματόζωα σε τοπικό ή συστηματικό επίπεδο. Σύμφωνα με την ίδια ερευνητική ομάδα, συγκεντρώσεις μέχρι 2g μεθοτρεξάτης ανά 40g PMMA δεν επηρεάζουν τα εμβιομηχανικά χαρακτηριστικά του φορέα, ενώ αποδεικνύονται ιδιαίτερα αποτελεσματικές στον τοπικό έλεγχο πνευμονικών μεταστάσεων(192).

Η σύσταση και οι εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστικού τσιμέντου δεν φαίνεται να επηρεάζονται αποφασιστικά μετά την προσθήκη του συγκεκριμένου φαρμάκου. Οι Maccauro και συν. μελέτησαν τις βιολογικές και φυσικές ιδιότητες του εμπλουτισμένου με μεθοτρεξάτη Simplex P®, την κυτταροτοξική του δράση *in vitro*, την διάχυσή του καθώς και τις μεταβολές στην μηχανική του αντοχή. Η ίδια ερευνητική ομάδα, λίγα χρόνια πριν, είχε δοκιμάσει *in vitro* την κυτταροτοξικότητα διαφόρων χημειοθεραπευτικών παραγόντων (μεθοτρεξάτη, σισπλατίνη, δοξορουβικίνη) και είχε επιβεβαιώσει την δραστικότητα της μεθοτρεξάτης ενάντια σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Η μεθοτρεξάτη παρουσίαζε, σε αυτή τη μελέτη, την πιο βραδεία απελευθέρωση και συγχρόνως την πιο παρατεταμένη δράση. Προχωρώντας τώρα παραπέρα αναφορικά με τη μελέτη του

συγκεκριμένου μείγματος, προέκυψε ότι η κυτταροτοξική ισχύς αυξάνεται αναλογικά με την συγκέντρωση του φαρμάκου όμως ο ρυθμός διάχυσής του από το PMMA παραμένει σταθερός σε κάθε περίπτωση. Η απελευθέρωση της μεθοτρεξάτης ξεκίνησε σχεδόν αμέσως και συνέχισε να ανιχνεύεται μέχρι και 30 ημέρες αργότερα σε σημαντικά επίπεδα. Παράλληλα, η μηχανική αντοχή του μείγματος παρέμεινε σταθερή χωρίς να επηρεάζεται σε καμία περίπτωση, παρά τις διαφορετικές συγκεντρώσεις που τέθηκαν σε δοκιμασία(187)(197)



Εικόνα 18: Μικροφωτογραφίες της επιφάνειας κυλίνδρων οστικού τσιμέντου χωρίς (αριστερά) και με (δεξιά) ανάμειξη μεθοτρεξάτης (Τροποποιημένο από Rosa et al, 2003)(187)

Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν για την ώρα αναφορικά με τον έλεγχο της μεθόδου σε κλινικές δοκιμές. Πρώτη η ομάδα των Hernigou και συν. αναφέρει κάποια προκαταρκτικά αποτελέσματα το 1989, υπογραμμίζοντας ότι δεν είναι ακόμα οριστικά και ασφαλώς ελεγμένα. Στις μελέτες τους εξετάζονται 14 ασθενείς με πρωτογενείς ή μεταστατικούς όγκους, στους οποίους μετά την αφαίρεση του όγκου χρησιμοποιήθηκε PMMA αναμεμειγμένο με μεθοτρεξάτη (100mg φαρμάκου για 40g τσιμέντου) για την ενίσχυση οστεοσύνθεσης ή για την πλήρωση οστικών κενών. Να σημειωθεί ότι επρόκειτο για ασθενείς στους οποίους είχε απαγορευτεί από τους θεράποντες ογκολόγους η διενέργεια χημειοθεραπείας λόγω ηλικίας. Η μέθοδος αναφέρεται ως καλά ανεκτή από τους αρρώστους. Η συγκέντρωση μεθοτρεξάτης από τις πρώτες κιόλας ώρες στις παροχετεύσεις ήταν περί τις 10.000 φορές μεγαλύτερη από αυτή στο πλάσμα. Παρατηρήθηκε συστηματική διασπορά του φαρμάκου, ενώ η απέκκριση μέσω του ουροποιητικού συνεχίστηκε έως και 3 εβδομάδες μετά την επέμβαση. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σημεία γενικευμένης τοξικότητας, παρόλ'αυτά σημειώθηκε μια αρνητική επίδραση στην επούλωση των

τραυμάτων, ενώ δεν παρουσιάζονται αποτελέσματα αναφορικά με την εξέλιξη της νόσου(194)(193).



Εικόνα 19: Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις στην ΣΣ που αντιμετωπίστηκαν με έγχυση PMMA αναμεμειγμένου με μεθοτρεξάτη (τροποποιημένο από Cai et al, 2005)(198):

- (a) Μεταστατικό Ca πνεύμονα στον Θ10 σπόνδυλο. Μικρή διαφυγή τσιμέντου στον νωτιαίο σωλήνα μετά από έγχυση 5ml μείγματος. Ασυμπτωματικός ασθενής
- (b) Μεταστατικό Ca μαστού στον Ο5 μετά από έγχυση 2.5ml μείγματος
- (c) Μεταστατικό Ca πνεύμονα στον Ο1. Πλήρωση άνω του 85% της βλάβης με το μείγμα
- (d) Μεταστατικό νεφροκυτταρικό Ca στον Θ10. Πλήρωση άνω του 90% της βλάβης με το μείγμα

Σε μια κλινική δοκιμή του 2005 η ομάδα των Cai και συν. πραγματοποίησαν μια σειρά σπονδυλοπλαστικών σε ασθενείς με μεταστάσεις στην σπονδυλική στήλη, όπου στην μια ομάδα έγινε έγχυση απλού ακρυλικού τσιμέντου και στην δεύτερη προστέθηκαν σε αυτό χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, μεταξύ αυτών και μεθοτρεξάτη. Η σύγκριση έγινε με βάση την ύπαρξη μετεγχειρητικού πόνου ή άλλων επιπλοκών. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι οι ασθενείς στους οποίους έγινε έγχυση του μείγματος ανέφεραν δραστική ελάττωση του πόνου μετά από μερικές μέρες ή εβδομάδες από την επέμβαση, καθώς και βελτιωμένο επίπεδο κινητικότητας. Σαν επιπλοκή παρατηρήθηκε έντονη νευραλγία αμέσως μετά την τοποθέτηση του φαρμάκου, ο οποίος όμως υποχώρησε λίγες ώρες μετά(198).

Κλείνοντας, αξίζει να αναφερθεί μια πρόσφατη μελέτη του 2017, κατά την οποία εξετάζονται τα αποτελέσματα σπονδυλοπλαστικής σε χοίρους, στους οποίους έγινε έγχυση

μείγματος 1000mg μεθοτρεξάτης με 22,5g ακρυλικού τσιμέντου. Μια ποσότητα περίπου 0,5 cc τοποθετήθηκε σε σπονδυλικά σώματα δυο επιπέδων και εν συνεχεία μελετήθηκαν ενδεχόμενα συστηματικά συμπτώματα και σημεία τοξικότητας. Ποσότητα φαρμάκου ανιχνεύθηκε στο οστό αμέσως μετά την επέμβαση και έως και 5 εβδομάδες μετά, αν και σε αρκετά χαμηλή συγκέντρωση (7,53mcg/g). Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα των Rosa και συν. που αναφέραμε προηγουμένως, οι οποίοι περιγράφουν μια βραδεία και μακροχρόνια αποδέσμευση. Συγκέντρωση μεθοτρεξάτης ανιχνεύθηκε επίσης στο πλάσμα 30 λεπτά μετά, με ταχεία πτώση τις πρώτες 72 ώρες, ενώ σε καμία περίπτωση δεν ανιχνεύθηκε ηπατοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα ή καταστολή του μυελού των οστών. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι πρόκειται για μια ενδιαφέρουσα μέθοδο, η οποία όμως χρειάζεται μεγαλύτερες μελέτες προκειμένου να μπορέσουν να βγουν ασφαλή συμπεράσματα(189).

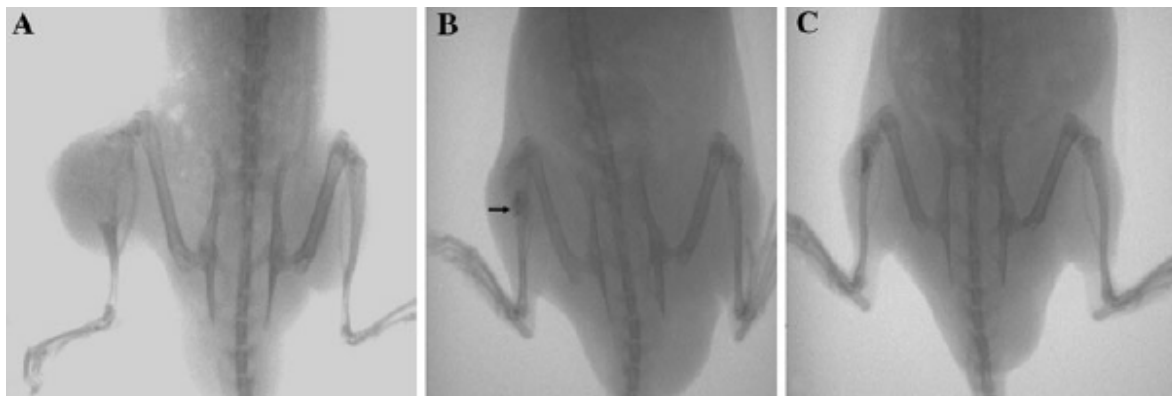
3.3.4 Οστικό τσιμέντο και Σισπλατίνη

Η σισπλατίνη αποτελεί άλλο ένα αντιμυτωτικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση διαφόρων ειδών νεοπλασμάτων, όπως π.χ. Ca εγκεφάλου, όρχεων, ουροδόχου κύστης, πνευμόνων κλπ. Όσον αφορά τις οστικές μεταστάσεις, αποτελεί μέρος της θεραπείας μαζί με άλλες ουσίες, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όγκων ανθεκτικών στην ακτινοθεραπεία. Έχει την μορφή σκόνης ενώ έχει το πλεονέκτημα ότι αποσυντίθεται σε υψηλές θερμοκρασίες, περίπου 270 °C(199).

Το 1992, οι Greco και συν. πρώτοι παρατήρησαν, σε μια *in vitro* μελέτη, τη κυτταροτοξική δράση ακρυλικού τσιμέντου αναμειγμένου με σισπλατίνη, σε νεοπλασματικές κυτταρικές σειρές. Τα δεδομένα έδειξαν ότι η ουσία αυτή όχι μόνο δεν επηρεάζει τον πολυμερισμό του PMMA αλλά απελευθερώνεται από αυτό με ικανό τρόπο ώστε να μειώσει δραστικά τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων(200). Σε συνέχεια αυτών, οι Wasserlauf και συν. ασχολήθηκαν με την απελευθέρωση κυτταροτοξικών παραγόντων από το ακρυλικό τσιμέντο, μεταξύ των οποίων και η σισπλατίνη. Παρόλο που το φάρμακο απελευθερώθηκε σε πολύ μικρό ποσοστό από το PMMA (περίπου 3,3% κατά τη διάρκεια μερικών μηνών), ωστόσο ήταν αρκετό για να μειώσει τα κύτταρα ινομυοσαρκώματος σε επίμυες(201).

Μετά την μελέτη της μεθοτρεξάτης, η ομάδα των Hernigou και συν. ασχολήθηκε και με το εμπλουτισμένο με σισπλατίνη οστικό τσιμέντο. Μετά την ανάμειξη και τον πλήρη πολυμερισμό του, το σκληρό πλέον μείγμα μελετήθηκε τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Η

σισπλατίνη φάνηκε να διαχέεται αργά από τον φορέα της προς το περιβάλλον, τουλάχιστον πιο αργά σε σύγκριση με τη μεθοτρεξάτη, με το ρυθμό απελευθέρωσης όμως να ανεβαίνει όσο αυξανόταν και η συγκέντρωση της ουσίας στο PMMA. Τα *in vivo* αποτελέσματα σε κουνέλια φάνηκε να επιβεβαιώνουν την ανίχνευση στο πλάσμα σε ικανοποιητικά, μη τοξικά επίπεδα, με τις συγκεντρώσεις να είναι σαφώς υψηλότερες στον οστικό μυελό από ότι στο φλοιώδες οστό. Μια ήπια νεφροτοξικότητα και μείωση των αιματικών κυτταρικών σειρών δεν θεωρήθηκε ιδιαίτερα σημαντική(193)(202)



Εικόνα 20: Ακτινοσκόπηση επίμυος με οστεοσάρκωμα αριστερού μηριαίου στο οποίο τοποθετήθηκε μείγμα CaP τσιμέντου και σισπλατίνης. **(Α)** Προεγχειρητική εικόνα όπου διακρίνεται η ευμεγέθης οστεολυτική βλάβη και διήθηση μαλακών μορίων **(Β)** Άμεση μετεγχειρητική εικόνα μετά την τοποθέτηση μείγματος τσιμέντου/σισπλατίνης **(C)** Άμεση μετεγχειρητική εικόνα μετά την τοποθέτηση μείγματος τσιμέντου/σισπλατίνης/καφεΐνης. Διακρίνεται η σαφής υποχώρηση του όγκου στις εικόνες **(B),(C)** (Τροποποιημένο από **Tanzawa et al, 2011**)(203)

Πηγαίνοντας πλέον σε πιο πρόσφατες ερευνητικές προσπάθειες, το 2011 μελετήθηκε η δράση της σισπλατίνης, σε συνδυασμό με καφεΐνη, χρησιμοποιώντας ως φορέα τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου. Η δραστική αυτή ουσία προστέθηκε με το σκεπτικό ότι ενισχύει τη δράση των αντιμιτωτικών φαρμάκων, αναστέλλοντας την επιδιόρθωση των βλαβών που η χημειοθεραπεία προκαλεί στο DNA καρκινικών κυττάρων(204). Από ότι φάνηκε στα αποτελέσματα, η απελευθέρωση φαρμάκου στο περιβάλλον αυξήθηκε με τον παραπάνω συνδυασμό, ενώ σημαντική ήταν και η αντινεοπλασματική δράση ενάντια σε SOSN2 καρκινικές σειρές αλλά και *in vivo* με μετρήσιμη μείωση του όγκου σε ζωικό μοντέλο(203). Η κυτταροτοξική δράση του μείγματος σισπλατίνης - PMMA υπογραμμίζεται επίσης στην έρευνα των Ozben και συν., το 2013, όπου χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς εναντίον Saos-2 νεοπλασματικών σειρών. Η προσθήκη έως και 300mg φαρμάκου δεν αλλοίωσε σημαντικά την μηχανική αντοχή, το τσιμέντο παρέμεινε λειτουργικό και επιτεύχθηκαν τοπικά υψηλές συγκεντρώσεις σισπλατίνης, αναλογικές με την αρχικά προστιθέμενη ποσότητα(188).

Τέλος, συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη, η σισπλατίνη φαίνεται να παρουσιάζει ουσιαστικές διαφορές. Σε συγκριτικές μελέτες, έφτασε στο υψηλότερο ποσοστό απελευθέρωσης την 3^η εβδομάδα, σε αντίθεση με την πολύ πιο άμεση διάχυση της μεθοτρεξάτης, ενώ διατηρήθηκε σε κλινικά σημαντικά επίπεδα για πολύ μακρύτερο χρονικό διάστημα. Το τελευταίο αποτελεί ένα ιδιαίτερα ενθαρρυντικό στοιχείο καθώς φαίνεται ότι το συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να αποτελέσει έναν αποτελεσματικό τοπικό χημειοθεραπευτικό παράγοντα, με δράση που θα αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του όγκου για αρκετές εβδομάδες ή μήνες(189).

3.3.5 Οστικό τσιμέντο και Δοξορουβικίνη

Η δοξορουβικίνη αποτελεί ένα κυτταροστατικό φάρμακο ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού. Με αυτή την έννοια θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί ως τοπική χημειοθεραπεία χρησιμοποιώντας το οστικό τσιμέντο ως φορέα. Οι Rosa και συν., εξετάζοντας διαφορετικούς αντιμιτωτικούς παράγοντες σε σχέση με το ακρυλικό τσιμέντο, διαπίστωσαν ότι η εν λόγω ουσία απελευθερώνεται σε ενεργό μορφή από το PMMA. Παράλληλα, έχει το πιο δραστικό αποτέλεσμα ενάντια σε MCF-7 ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του μαστού αλλά και την χρονικά μεγαλύτερη δράση, περί τις 15 ημέρες(187).

Μια πρόσφατη μελέτη του 2006 χρησιμοποιεί το τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου ως φορέα δοξορουβικίνης. Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα, η μηχανική αντοχή του τσιμέντου δεν ελαττώθηκε μετά την προσθήκη του χημειοθεραπευτικού παράγοντα, καθιστώντας το κατάλληλο υποψήφιο για πλήρωση οστικών χασμάτων. Σημειώνεται ωστόσο μια σχετικά πιο αργή παραγωγή οστού πέριξ του τσιμέντου από ότι στους πιο απομακρυσμένους ιστούς, σχετιζόμενη πιθανώς με μια τοπική τοξική αντίδραση. Παρόλ'αυτά, το μείγμα αυτό αποδεικνύεται για άλλη μια φορά δραστικό, με ισχυρή επίδραση σε καρκινικά κύτταρα μαστού επίμυων, ενισχύοντας τη θεωρία ότι μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα ως τοπική συμπληρωματική θεραπεία στην αντιμετώπιση παρόμοιων όγκων(205).

3.4 Οστικό τσιμέντο και άλλες κατηγορίες φαρμάκων

3.4.1 Οστικό τσιμέντο και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Στην σύγχρονη βιβλιογραφία δεν υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον σχετικά με την τοπική απόδοση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs) σε φλεγμαίνοντες ιστούς χρησιμοποιώντας το οστικό τσιμέντο ως φορέα. Μια ιδέα που προτάθηκε ήταν η εφαρμογή του συστήματος αυτού στην οδοντιατρική για την αντιμετώπιση περιπτώσεων περιοδοντίτιδας ή στην Ορθοπαιδική για την μείωση της φλεγμονής σε ασθενείς με αρθρίτιδα. Η ιδέα ήταν ότι τα NSAIDs, δρώντας ως αναστολείς της COX-2, θα δρούσαν τοπικά μειώνοντας τις τιμές IL-1 και PGE₂, των διαμεσολαβητών της φλεγμονής, βελτιώνοντας έτσι τα συμπτώματά της και κυρίως τον πόνο. Κατ'αυτόν τον τρόπο θα μπορούσαμε να εκμεταλλευτούμε τις ευεργετικές τους ιδιότητες χωρίς αυτές να συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως π.χ. αιμορραγίες γαστρεντερικού.

Πράγματι, σε πειραματικές μελέτες φάνηκε ότι διαφορετικές συγκεντρώσεις αντιφλεγμονωδών, όπως ινδομεθακίνη και μεφенаμικό οξύ, παραμένουν δραστικές και απελευθερώνονται από PMMA μειώνοντας δραστικά ενδεικτικούς φλεγμονώδεις παράγοντες(206). Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα NSAIDs που ενσωματώνονται π.χ. σε τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου, δεν αλλοιώνουν τις ιδιότητές του. Ο φορέας παραμένει λειτουργικός και κλινικά χρήσιμος, αποδεσμεύοντας ένα ποσοστό του φαρμάκου της τάξης του 20%. Η συγκέντρωση αυτή είναι αρκετή για να έχει ένα μετρήσιμο αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα, ενώ το φάρμακο παραμένει σε θεραπευτικά επίπεδα στους γύρω ιστούς για 1-2 εβδομάδες αναλόγως την αρχική του συγκέντρωση(207). Είναι βέβαια σαφές ότι τα στοιχεία που διαθέτουμε είναι ακόμα ελάχιστα και χρειάζονται πολλές ακόμα και ευρύτερες μελέτες προτού καταλήξουμε σε οποιοδήποτε συμπέρασμα.

3.4.2 Οστικό τσιμέντο και κορτιζόνη

Μέχρι στιγμής, η ιδέα της πρόσμιξης κορτικοστεροειδών σε οστικό τσιμέντο δεν έχει βρει ανταπόκριση, ούτε έχει μελετηθεί ακόμα. Ουσίες όπως η δεξαμεθαζόνη, διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες και θα μπορούσαν ενδεχομένως να δράσουν τοπικά με τον ίδιο τρόπο που περιγράψαμε για τα NSAIDs. Ακόμα, φαίνεται να

διαθέτουν και οστεοπαραγωγικές ιδιότητες, διεγείροντας το μηχανισμό διαφοροποίησης οστεοβλαστών από τα μεσεγχυματικά κύτταρα και άρα συμβάλλοντας στην οστική ανακατασκευή. Σε πρόσφατη έρευνα του 2019, προκύπτει ότι η ανάμειξη δεξαμεθαζόνης με τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου δεν επηρεάζει καθοριστικά τον χρόνο σκλήρυνσής του, ούτε την μηχανική του αντοχή. Παράλληλα, η απελευθέρωση του φαρμάκου από το τσιμεντένιο αυτό ικρίωμα φαίνεται να οδηγεί στον πολλαπλασιασμό κυττάρων που μοιάζουν με οστεοβλάστες (κύτταρα MG63). Τα παραπάνω αποτελούν μια θετική παρακαταθήκη για περαιτέρω ερευνητικό έργο επί του θέματος(208).

4 Συμπεράσματα & Προοπτικές

Το οστικό τσιμέντο αποτελεί εδώ και πάνω από 70 χρόνια ένα ευρέως διαδεδομένο υλικό στην Ορθοπαιδική Χειρουργική και Τραυματολογία. Έχοντας έναν αδιαμφισβήτητα κεντρικό ρόλο στην επιτυχία μιας ολικής αρθροπλαστικής, οι εφαρμογές του επεκτείνονται ολοένα και περισσότερο σε άλλους τομείς (διαδερμικές επεμβάσεις σπονδυλοπλαστικής, οστικά ελλείμματα, ψευδαρθρώσεις, οστικές μεταστάσεις). Η συνεχιζόμενη πρόοδος στον τομέα των εμφυτευμάτων και των ορθοπαιδικών επεμβάσεων οδηγεί αναπόφευκτα και σε μια καλύτερη κατανόηση και βελτίωση των ιδιοτήτων του, διευρύνοντας συνεχώς το πεδίο δράσης του.

Κυρίαρχο ρόλο ανάμεσα στις διάφορες μορφές του έχει το πολυμεθυλμεθακρυλικό τσιμέντο (PMMA). Αποτελεί με απόσταση το πιο διαδεδομένο και το πιο ενδεδειγμένο μελετημένο μέχρι τώρα υλικό, ενώ τα περισσότερα εμπορικά σκευάσματα που κυκλοφορούν αποτελούνται από αυτό ή από μικρές παραλλαγές του. Το τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου, παρόλο που διαθέτει ουσιαστικά πλεονεκτήματα, όπως την δυνατότητα *in vivo* αντικατάστασης του από οστίτη ιστό με την πάροδο του χρόνου ή την μη ανάπτυξη υψηλών θερμοκρασιών κατά την παρασκευή του, έχει πολύ πιο περιορισμένες ενδείξεις λόγω της ανεπαρκούς μηχανικής του αντοχής, γεγονός που καθιστά απαγορευτική τη χρήση του στις περισσότερες ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Έτσι, η χρησιμότητά του περιορίζεται σε περιοχές και περιπτώσεις όπου δεν ασκείται μεγάλη φόρτιση.

Οι ιδιότητες του οστικού τσιμέντου δεν είναι σταθερές, αλλά επηρεάζονται από μια σειρά παραγόντων όπως η θερμοκρασία, ο τρόπος παρασκευής του, η αναλογία των συστατικών και η τήρηση συγκεκριμένων χρονοδιαγραμμάτων στην ανάμειξη τους. Η παραπάνω διαπίστωση αποτελεί ένα πολύ σημαντικό στοιχείο προκειμένου να προβλέπεται εκ των

προτέρων η συμπεριφορά του και να μην υπάρχουν απρόβλεπτες αντιδράσεις. Αυτό τον στόχο έχει άλλωστε και η συνεχής βελτίωση των τεχνικών φύλαξης, σχηματισμού και τοποθέτησής του, με καλύτερη κατανόηση των φυσικών και χημικών ιδιοτήτων του και πιο επωφελή εκμετάλλευση των πλεονεκτημάτων του.

Ο ρόλος του οστικού τσιμέντου ως μεταφορέα αντιβιοτικών ουσιών έχει επιβεβαιωθεί πολλαπλά τις τελευταίες δεκαετίες και σήμερα αποτελεί το “gold standard” στην αντιμετώπιση ποικίλων σηπτικών καταστάσεων. Η καθιέρωσή του ήρθε να καλύψει το κενό στην πρόληψη και θεραπεία οστικών λοιμώξεων τις οποίες η ενδοφλέβια αντιβιοτική μονοθεραπεία αδυνατούσε να εκριζώσει αποτελεσματικά λόγω της πτωχής αιμάτωσης του οστίτη ιστού. Είναι πλέον βέβαιο ότι η απελευθέρωση αντιμικροβιακών παραγόντων από το ακρυλικό τσιμέντο και η τοπική δράση τους αντιμετωπίζει αποτελεσματικά τον βακτηριδιακό εποικισμό και το σχηματισμό biofilm και αποτελεί έναν εξαιρετικό συνδυασμό με την συστηματική χορήγηση του φαρμάκου.

Η επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού που θα ενσωματωθεί στο τσιμέντο αποτελεί πάντα ένα από τα βασικά συστατικά επιτυχίας ή μη της μεθόδου. Η δραστική ουσία θα πρέπει κάθε φορά να είναι ανθεκτική στις θερμικές μεταβολές που υπόκειται κατά την παρασκευή του ικριώματος, να είναι υδρόφιλη και κυρίως να είναι αποτελεσματική απέναντι στον μικροβιακό παράγοντα. Για αυτό το λόγο, πέρα από τις περιπτώσεις προφυλακτικής χορήγησης όπου εκ των πραγμάτων θα επιλεγεί μια εμπειρική θεραπεία, ουσιώδης κρίνεται η διενέργεια καλλιιεργειών προ της επέμβασης. Κατ’ αυτό τον τρόπο, ο θεράπων ιατρός μπορεί να έχει στην διάθεση του ένα αντιβιογράμμο βάσει του οποίου θα κάνει την σωστή επιλογή φαρμάκου σε συνεργασία με άλλες ειδικότητες όπως π.χ. λοιμωξιολόγο.

Τα πλέον μελετημένα αντιβιοτικά που έχουν αναμιχθεί με οστικό τσιμέντο αποτελούν αναμφισβήτητα η βανκομυκίνη και οι αμινογλυκοσίδες, πιο συγκεκριμένα η γενταμυκίνη και η τομπραμυκίνη, λόγω του ευρέος φάσματος που καλύπτουν αλλά και γιατί έχουν δειχθεί αποτελεσματικά έναντι των συχνότερων παθογόνων που ευθύνονται για οστικές λοιμώξεις. Επίσης, συχνά χρησιμοποιείται και ο συνδυασμός τους, όπως π.χ. γενταμυκίνη με βανκομυκίνη όπου η ύπαρξη της πρώτης βελτιώνει τις ιδιότητες της δεύτερης λόγω συνέργειας. Από εκεί πέρα, σπανιότερα και κατά περίπτωση χρησιμοποιούνται άλλες οικογένειες φαρμάκων όπως κινολόνες, πενέμες κλπ.

Όλες οι μελέτες συγκλίνουν στην άμεση επίτευξη υψηλών τοπικά συγκεντρώσεων φαρμάκου λίγες ώρες μετά την τοποθέτηση του εμπλουτισμένου οστικού τσιμέντου στον οργανισμό. Η αντιβίωση φτάνει πολύ γρήγορα σε θεραπευτικά επίπεδα και τα ξεπερνά ενώ η τοπική συγκέντρωσή της στη συνέχεια ελαττώνεται μέχρις ότου ο ρυθμός απελευθέρωσης

της ουσίας από τον φορέα της προοδευτικά να σταθεροποιηθεί. Ποσότητα φαρμάκου εξακολουθεί να ανιχνεύεται σε χαμηλά αλλά θεραπευτικά επίπεδα στους γύρω ιστούς για ένα διάστημα το οποίο αναλόγως τη μελέτη ποικίλλει από εβδομάδες έως μερικούς μήνες. Είναι βέβαια σαφές ότι σε αυτή τη διάρκεια κρίσιμο ρόλο παίζει τόσο το είδος όσο και η αρχική ποσότητα αντιβιοτικού που ενσωματώνεται στο τσιμέντο. Σημαντική επίσης φαίνεται να είναι και η διαδικασία παρασκευής, με την πορωτικότητα του φορέα να αυξάνει αναλογικά και την απελευθέρωση αντιβίωσης.

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στην ποσότητα του προστιθέμενου φαρμάκου. Η βιβλιογραφία φαίνεται να συγκλίνει στο ότι υπάρχει ένα όριο, το 10% της ποσότητας τσιμέντου, το οποίο και δεν πρέπει να ξεπεραστεί προκειμένου το μείγμα να διατηρεί τις στοιχειώδεις μηχανικές του ιδιότητες και να είναι κλινικά χρήσιμο. Από εκεί πέρα, ο υπολογισμός θα πρέπει να γίνεται βάσει των ενδείξεων και της εφαρμογής που θα έχει η μέθοδος κάθε φορά. Για παράδειγμα, σε πρωτογενή ολική αρθροπλαστική όπου βασικός στόχος είναι η στήριξη και δευτερευόντως η χημειοπροφύλαξη, τα επίπεδα φαρμάκου καλό είναι να διατηρούνται σχετικά χαμηλά (1-2g ανά 40g τσιμέντου). Αντίθετα σε περιπτώσεις εγκατεστημένης λοίμωξης κρίνεται σκόπιμη η παρασκευή spacer για την πλήρωση των κενών με τσιμέντο υψηλότερης περιεκτικότητας σε αντιβίωση.

Με δεδομένη την αποτελεσματικότητα της μεθόδου, το ζήτημα της καθολικής εφαρμογής της παραμένει ακόμα ανοικτό. Κύριοι ενδοιασμοί παραμένουν η πιθανή ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, παρότι αυτή δεν φαίνεται αξιόλογη στις μέχρι τώρα μελέτες καθώς και η σχέση κόστους-οφέλους. Η επιστημονική κοινότητα δεν έχει καταλήξει ακόμα οριστικά στο κατά πόσο πρέπει να παραμείνουμε στο υπάρχον καθεστώς της χρήσης κατά περίπτωση ή την επέκταση της μεθόδου σε όλες τις περιπτώσεις και αυτό αποτελεί ακόμα πεδίο για έρευνα.

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 αντιστεοκλαστική 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.

Αναφορικά με το είδος οστικού τσιμέντου που πρέπει να χρησιμοποιείται ως φορέας υπάρχει ακόμα μια σχετική διχογνωμία. Η προσθήκη διφωσφονικών σε μορφή σκόνης στο δημοφιλές PMMA φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά αλλά όχι καθοριστικά τις μηχανικές του ιδιότητες, έτσι ώστε να μπορεί να έχει κλινική εφαρμογή, αρκεί η συγκέντρωση φαρμάκου να μην ξεπερνά το σχετικά μικρό ποσοστό του 1.5-2.0 wt%. Από την άλλη, το τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου, λόγω της υψηλής συνάφειάς του με το ασβέστιο, υπόκειται σε ακόμα μεγαλύτερη εμβιομηχανική διαταραχή και έτσι επιτρέπει προσθήκη μικρής μόνο συγκέντρωσης διφωσφονικών πριν τα χαρακτηριστικά του διαταραχθούν ανεπανόρθωτα. Προσπάθειες βελτίωσης με περαιτέρω επεξεργασία ή προσθήκη εκδόχων (π.χ. ζελατίνης) έχουν δείξει κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα επί του θέματος, χρειάζονται ωστόσο ακόμα αρκετά βήματα προκειμένου να μπορούμε να μιλάμε για μια μέθοδο που θα εφαρμόζεται σε ευρεία κλίμακα.

Όμως η οστεογενετική ικανότητα δεν είναι το μοναδικό πλεονέκτημα της ενσωμάτωσης διφωσφονικών στο οστικό τσιμέντο. Το πιο εντυπωσιακό εύρημα αποτελεί η άμεση κυτταροτοξική και αντинеοπλασματική δράση του μείγματος. Φαίνεται ότι τα αζωτούχα διφωσφονικά, όπως το ζολεδρονικό οξύ, διατηρούν την ικανότητα επίδρασης και μείωσης κυτταρικών σειρών διαφόρων νεοπλασμάτων και όταν ενσωματώνονται σε ένα φορέα σαν το οστικό τσιμέντο έχοντας τοπική δράση. Η παρούσα βιβλιογραφία είναι εξαιρετικά περιορισμένη επί του θέματος. Οι λίγες *in vivo* και *in vitro* προσπάθειες μέχρι τώρα παρέχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα με ενίσχυση της κυτταρικής καρκινικής απόπτωσης και νέκρωση του όγκου. Τα πιο εντυπωσιακά ευρήματα ήρθαν μάλιστα από ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο όπου όχι μόνο μειώθηκε το ποσοστό τοπικών υποτροπών αλλά παρατηρήθηκε και παραγωγή νέου οστού.

Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι το οστικό τσιμέντο ως μεταφορέας διφωσφονικών αποτελεί μια καινοτόμα θεραπευτική πρόταση που χρήζει συστηματικής περαιτέρω διερεύνησης και μελέτης των δυνατοτήτων της. Οι εφαρμογές της μεθόδου μπορούν ενδεχομένως να επεκταθούν από έγχυση σε οστεοπορωτικούς σπονδύλους για βελτίωση της οστικής ποιότητας μέχρι χρήση σε ολικές αρθροπλαστικές για αποφυγή της άσηπτης χαλάρωσης λόγω της επαγόμενης από προϊόντα φθοράς οστεόλυση. Παράλληλα μπορεί δυνητικά να

χρησιμοποιηθεί στην ογκολογία και ως συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους προκειμένου να επιτευχθεί τοπικός έλεγχος του όγκου, αποφυγή υποτροπών και οστική ενίσχυση για περιορισμό των παθολογικών καταγμάτων.

Περαιτέρω χρησιμότητα του οστικού τσιμέντου στην Ογκολογία μπορεί, τέλος, να υπάρξει μέσω της ανάμειξης σε αυτό κυτταροστατικών ουσιών. Η περιορισμένη έρευνα που έχει ως τώρα πραγματοποιηθεί, καθιστώντας το ως φορέα για την τοπική απόδοση ουσιών όπως μεθοτρεξάτη, σισπλατίνη και δοξορουβικίνη δίνει κάποια πρώιμα ενθαρρυντικά στοιχεία υπέρ ενός μετρήσιμου αντικαρκινικού αποτελέσματος στους γύρω ιστούς. Τίθενται όμως ακόμα πολλαπλά ερωτήματα σχετικά με τη μέθοδο, όπως σε ποιες κατηγορίες όγκων απευθύνεται, ποια θα μπορούσε να είναι η ικανοποιητική συγκέντρωση προστιθέμενου φαρμάκου και κυρίως τι συμβαίνει με την πιθανή τοξικότητα τόσο στους γύρω ιστούς όσο και στο σύνολο του οργανισμού.

Συμπερασματικά, το οστικό τσιμέντο έχοντας εδραιωμένο τον κυρίαρχο ρόλο του στην Ορθοπαιδική χειρουργική, αποτελεί σήμερα και έναν επιτυχημένο μεταφορέα ουσιών και φαρμάκων. Η μελέτη αναφορικά με την ενσωμάτωση σε αυτό αντιβιοτικών ουσιών έχει περάσει πλέον στο στάδιο τελειοποίησης της μεθόδου ενώ τις τελευταίες δυο δεκαετίες καινούριες οικογένειες δραστικών ουσιών μπαίνουν στο μικροσκόπιο διευρύνοντας συνεχώς τις πιθανές θεραπευτικές ενδείξεις. Οι μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες και βελτιώσεις είναι αυτές που θα αναδείξουν περαιτέρω τα πλεονεκτήματά του ως ικρίωμα για την τοπική δράση φαρμάκων με τελικό στόχο την βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

5 Βιβλιογραφία

1. Hendriks JGE, Van Horn JR, Van Der Mei HC, Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. *Biomaterials*. 2004.
2. Jaeblo T. Polymethylmethacrylate: Properties and contemporary uses in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;18(5):297–305.
3. Kuehn KD, Ege W, Gopp U. Acrylic bone cements: Composition and properties. In: *Orthopedic Clinics of North America*. 2005.
4. Judet J. The use of an artificial femoral head for arthroplasty of the hip joint. 1950.
5. Charnley J, Brand RA. The bonding of prostheses to bone by cement. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research* [Internet]. Springer New York LLC; 2010 [cited 2021 Jun 6]. p. 3149–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824402/>
6. Cervantes-Uc JM, Cauich-Rodríguez J V., Hernández-Sánchez F, Chan-Chan LH. Bone Cements: Formulation, Modification, and Characterization. *Encycl Biomed Polym Polym Biomater*. 2015;(May 2016):1053–66.
7. Vaishya R, Chauhan M, Vaish A. Bone cement. *J Clin Orthop Trauma* [Internet]. 2013;4(4):157–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcot.2013.11.005>
8. Duffy RK, Shafritz AB. Bone cement. *J Hand Surg Am*. 2011;36(6):1086–8.
9. Webb JCJ, Spencer RF. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2007;89(7):851–7.
10. Lewis G. Alternative acrylic bone cement formulations for cemented arthroplasties: Present status, key issues, and future prospects. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2008;84(2):301–19.
11. Crowninshield R. Femoral hip implant fixation within bone cement. *Oper Tech Orthop*. 2001;11(4):296–9.
12. Lee AJC. The Time-dependent Properties of Polymethylmethacrylate Bone Cement: the Interaction of Shape of Femoral Stems, Surface Finish and Bone Cement. In: *Interfaces in Total Hip Arthroplasty*. Springer London; 2000. p. 11–9.
13. Lee C. The mechanical properties of PMMA bone cement. *Well-Cemented Total Hip Arthroplast Theory Pract*. 2005;60–6.
14. Saha S, Pal S. Mechanical properties of bone cement: A review. *J Biomed Mater Res*. 1984;18(4):435–62.
15. Kuhn 2005 mech properties.pdf.
16. Lee AJC, Ling RSM, Gheduzzi S, Simon JP, Renfro RJ. Factors affecting the mechanical and viscoelastic properties of acrylic bone cement. *J Mater Sci Mater Med*. 2002;13(8):723–33.
17. Seyyed Hosseinzadeh HR, Emami M, Lahiji F, Sina A, Masoudi A, Emami S. The Acrylic Bone Cement in Arthroplasty. *Arthroplast - Updat*. 2013;
18. Belkoff SM, Sanders JC, Jasper LE. The effect of the monomer-to-powder ratio on the material properties of acrylic bone cement. *J Biomed Mater Res*. 2002;63(4):396–9.
19. Lee AJC, Ling RSM, Vangala SS. Some clinically relevant variables affecting the mechanical behaviour of bone cement. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1978;92(1):1–18.
20. Ginebra MP, Albuixech L, Fernández-Barragán E, Aparicio C, Gil FJ, San Román J, et al.

- Mechanical performance of acrylic bone cements containing different radiopacifying agents. *Biomaterials*. 2002;23(8):1873–82.
21. Gergely RCR, Toohey KS, Jones ME, Small SR, Berend ME. Towards the optimization of the preparation procedures of PMMA bone cement. *J Orthop Res*. 2016;34(6):915–23.
 22. Hirose S, Otsuka H, Morishima T, Sato K. Outcomes of Charnley total hip arthroplasty using improved cementing with so-called second- and third-generation techniques. *J Orthop Sci*. 2012;17(2):118–23.
 23. Ginebra MP, Canal C, Espanol M, Pastorino D, Montufar EB. Calcium phosphate cements as drug delivery materials. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2012;64(12):1090–110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.01.008>
 24. Yousefi AM. A review of calcium phosphate cements and acrylic bone cements as injectable materials for bone repair and implant fixation. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2019;17(4).
 25. Low KL, Tan SH, Zein SHS, Roether JA, Mouriño V, Boccaccini AR. Calcium phosphate-based composites as injectable bone substitute materials. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2010;94(1):273–86.
 26. Chow LC. Calcium phosphate cements: chemistry, properties, and applications. *Mater Res Soc Symp - Proc*. 2000;599:27–37.
 27. Etkin CD, Springer BD. The American Joint Replacement Registry—the first 5 years. *Arthroplast Today* [Internet]. 2017;3(2):67–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.artd.2017.02.002>
 28. Zhang H. The stem-Cement Interface in Total Hip Replacement. *J Appl Mech Eng*. 2012;01(04):9873.
 29. Flivik G. Fixation of the cemented acetabular component in hip arthroplasty. *Acta Orthop Suppl*. 2005;76(316).
 30. Scheerlinck T, Casteleyn PP. The design features of cemented femoral hip implants. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2006;88(11):1409–18.
 31. Gravius S, Wirtz DC, Siebert CH, Andereya S, Mueller-Rath R, Maus U, et al. In vitro interface and cement mantle analysis of different femur stem designs. *J Biomech*. 2008;41(9):2021–8.
 32. Aseptic Loosening - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/aseptic-loosening>
 33. Yang EZ, Xu JG, Huang GZ, Xiao WZ, Liu XK, Zeng BF, et al. Percutaneous Vertebroplasty Versus Conservative Treatment in Aged Patients with Acute Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(8):654–60.
 34. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. [Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty]. *Neurochirurgie* [Internet]. 1987 [cited 2021 Jun 6];33(2):166–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3600949/>
 35. Chen JF, Lee ST. Percutaneous vertebroplasty for treatment of thoracolumbar spine bursting fracture. *Surg Neurol*. 2004;62(6):494–500.
 36. Lee JH, Lee J-H, Jin Y. Surgical techniques and clinical evidence of vertebroplasty and kyphoplasty for osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Sarcopenia* [Internet]. 2017;3(2):82–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.afos.2017.06.002>
 37. Diel P, Reuss W, Aghayev E, Moulin P, Röder C. SWISSspine - A nationwide health technology assessment registry for balloon kyphoplasty: Methodology and first results.

- Spine J. 2010;10(11):961–71.
38. Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, Berlemann U. Vertebroplasty and kyphoplasty: A systematic review of 69 clinical studies. *Eur Cells Mater*. 2006;11(SUPPL.1):41.
 39. Ayvaz M, Alanay A, Acaroglu RE. Minimal invasive short posterior instrumentation plus balloon kyphoplasty with calcium phosphate for burst and severe compression lumbar fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(22):658–67.
 40. Ha KY, Min CK, Seo JY, Kim YH, Ahn JH, Hyun NM, et al. Bone cement augmentation procedures for spinal pathologic fractures by multiple myeloma. *J Korean Med Sci*. 2015;30(1):88–94.
 41. Blondel B, Fuentes S, Metellus P, Adetchessi T, Pech-Gourg G, Dufour H. Severe thoracolumbar osteoporotic burst fractures: Treatment combining open kyphoplasty and short-segment fixation. *Orthop Traumatol Surg Res* [Internet]. 2009 Sep [cited 2021 Jun 6];95(5):359–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19640824/>
 42. Hartmann F, Gercek E, Leiner L, Rommens PM. Kyphoplasty as an alternative treatment of traumatic thoracolumbar burst fractures Magerl type A3. *Injury*. 2012;43(4):409–15.
 43. Prod'homme M, Pour Jafar S, Zogakis P, Stutz P. A Novel Minimally Invasive Reduction Technique by Balloon and Distractor for Intra-Articular Calcaneal Fractures: A Report of 2 Cases. *Case Rep Orthop*. 2018;2018:1–8.
 44. Zhou Z, Wang Y, Sun Z, Qian Z. Safety of cement distribution patterns in metastatic vertebral tumors: A retrospective study. *Med Sci Monit*. 2019;25:7228–34.
 45. Jakobs TF, Trumm C, Reiser M, Hoffmann RT. Percutaneous vertebroplasty in tumoral osteolysis. *Eur Radiol*. 2007;17(8):2166–75.
 46. Aghayev K, Papanastassiou ID, Vrionis F. Role of vertebral augmentation procedures in the management of vertebral compression fractures in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5(3):222–6.
 47. Schroeder J, Ecker E, Skelly A, Kaplan L. Cement augmentation in spinal tumors: a systematic review comparing vertebroplasty and kyphoplasty. *Evid Based Spine Care J*. 2011;2(04):35–43.
 48. Kim YI, Kang HG, Kim JH, Kim SK, Lin PP, Kim HS. Closed intramedullary nailing with percutaneous cement augmentation for long bone metastases. *Bone Jt J*. 2016;98(5):703–9.
 49. Moon BS, Dunbar DJ, Lin PP, Satcher RL, Bird JE, Lewis VO. Is It Appropriate to Treat Sarcoma Metastases With Intramedullary Nailing? *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(1):212–7.
 50. Vaishya R, Pokhrel A, Agarwal AK, Vijay V. Current status of bone cementing and bone grafting for giant cell tumour of bone: A systemic review. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(2):79–85.
 51. Yu X, Xu M, Xu S, Su Q. Clinical outcomes of giant cell tumor of bone treated with bone cement filling and internal fixation, and oral bisphosphonates. *Oncol Lett*. 2013;5(2):447–51.
 52. Montgomery C, Couch C, Emory CL, Nicholas R. Giant Cell Tumor of Bone: Review of Current Literature, Evaluation, and Treatment Options. *J Knee Surg*. 2019;32(4):331–6.
 53. Pulatkan A, Uçan V, Tokdemir S, Elmalı N, Gürkan V. Use of cement combined grafting in upper and lower extremity benign bone tumors. *Jt Dis Relat Surg*. 2020;31(2):354–340.

54. Omlor GW, Lohnherr V, Lange J, Gantz S, Merle C, Fellenberg J, et al. Enchondromas and atypical cartilaginous tumors at the proximal humerus treated with intralesional resection and bone cement filling with or without osteosynthesis: Retrospective analysis of 42 cases with 6 years mean follow-up. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):1–9.
55. Anderson JA, Sculco PK, Heitkemper S, Mayman DJ, Bostrom MP, Sculco TP. An Articulating Spacer to Treat and Mobilize Patients with Infected Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2009;24(4):631–5.
56. Hofmann AA, Goldberg T, Tanner AM, Kurtin SM. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer: 2- to 12-year experience. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(430):125–31.
57. Magnan B, Bondi M, Maluta T, Samaila E, Schirru L, Dall'Oca C. Acrylic bone cement: Current concept review. *Musculoskelet Surg*. 2013;97(2):93–100.
58. Short A, Penrose C, Adams S. A Novel Technique for Creating an Articulating Cement Spacer for Ankle Prosthetic Joint Infections. *J Foot Ankle Surg [Internet]*. 2020;59(1):216–9. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2019.07.021>
59. Citak M, Argenson JN, Masri B, Kendoff D, Springer B, Alt V, et al. Spacers. *J Orthop Res*. 2014;32(SUPPL.1):120–9.
60. Razii N, Kakar R, Morgan-Jones R. The 'apple core' cement spacer for the management of massive bone loss in two-stage revision knee arthroplasty for infection. *J Orthop [Internet]*. 2020;20(April):301–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.05.011>
61. Qiu XS, Chen YX, Qi XY, Shi HF, Wang JF, Xiong J. Outcomes of cement beads and cement spacers in the treatment of bone defects associated with post-traumatic osteomyelitis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):1–6.
62. Seligson D, Berling S. Antibiotic-laden PMMA bead chains for the prevention of infection in compound fractures: current state of the art [Internet]. Vol. 25, *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. Springer-Verlag France; 2015 [cited 2021 Jun 6]. p. 969–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055399/>
63. Masquelet AC. Muscle reconstruction in reconstructive surgery: Soft tissue repair and long bone reconstruction. *Langenbeck's Arch Surg*. 2003;388(5):344–6.
64. Masquelet AC. Induced Membrane Technique: Pearls and Pitfalls. *J Orthop Trauma*. 2017;31(10):S36–8.
65. Pinto DA, Vaidya S V., Agashe M V. Preparation of cement spacer in treatment of segmental bone defects in children by the induced membrane technique: A technical note. *J Clin Orthop Trauma [Internet]*. 2021;15:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.12.005>
66. Heffernan EJ, Alkubaidan FO, White LM, Masri BA, Munk PL. The radiology of antibiotic-impregnated cement. *Am J Roentgenol*. 2007;189(2):446–54.
67. Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkämper H, Röttger J, Siegel A. Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Jt Surg - Ser B [Internet]*. 1981 [cited 2021 Jun 6];63(3):342–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7021561/>
68. [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins] - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5487941/>
69. Elson RA, Jephcott AE, McGeachie DB, Verettas D. Antibiotic loaded acrylic cement. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 1977;59(2):200–5.
70. Wahlig H, Dingeldein E, Bergmann R, Reuss K. The release of gentamicin from

- polymethylmethacrylate beads. An experimental and pharmacokinetic study. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 1978;60 B(2):270–5.
71. Antibiotic-acrylic bone cement composites. Studies of gentamicin and Palacos - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/359566/>
 72. Mader JT, Calhoun J, Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(2):415–8.
 73. Del Pozo, Jose, Patel R. Infection Associated with Prosthetic Joints. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 [cited 2021 Jun 6];361(8):787–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692690/>
 74. AlBuhairn B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty : A systematic review. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2008;90(7):915–9.
 75. Van de Belt H, Neut D, Schenk W, Van Horn JR, Van der Mei HC, Busscher HJ. Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. *Acta Orthop Scand*. 2001;72(6):557–71.
 76. Kühn K-D, Lieb E, Berberich C. Pmma Bone Cement: What Is the Role of Local Antibiotics? *Maîtrise Orthopédique*. 2016;N°243:12–8.
 77. Nelson CL. The current status of material used for depot delivery of drugs. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(427):72–8.
 78. Cerretani D, Giorgi G, Fornara P, Bocchi L, Neri L, Ceffa R, et al. The in vitro elution characteristics of vancomycin combined with imipenem-cilastatin in acrylic bone-cements: A pharmacokinetic study. *J Arthroplasty*. 2002;17(5):619–26.
 79. Diefenbeck M, Mückley T, Hofmann GO. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by local application of antibiotics. *Injury*. 2006;37(2 SUPPL.).
 80. Zimmerli W. Prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(6):1045–63.
 81. Portillo ME, Corvec S, Borens O, Trampuz A. *Propionibacterium acnes*: An underestimated pathogen in implant-associated infections. *Biomed Res Int*. 2013;2013(Figure 2).
 82. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Sorli L, Martínez S, Horcajada JP, et al. Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(11):3672–8.
 83. Brien WW, Salvati EA, Klein R, Brause B, Stern S. Antibiotic impregnated bone cement in total hip arthroplasty: An in vivo comparison of the elution properties of tobramycin and vancomycin. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;(296):242–8.
 84. Joseph TN, Chen AL, Di Cesare PE. Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003;11(1):38–47.
 85. Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(5):519–28.
 86. Minelli EB, Benini A. PMMA as drug delivery system and in vivo release from spacers. *Infect Local Treat Orthop Surg*. 2007;79–91.
 87. Klekamp J, Dawson JM, Haas DW, DeBoer D, Christie M. The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement. *J Arthroplasty*. 1999;14(3):339–46.
 88. González Della Valle A, Bostrom M, Brause B, Harney C, Salvati EA. Effective bactericidal activity of tobramycin and vancomycin eluted from acrylic bone cement. *Acta Orthop Scand*. 2001;72(3):237–40.

89. Neut D, De Groot EP, Kowalski RSZ, Van Horn JR, Van Der Mei HC, Busscher HJ. Gentamicin-loaded bone cement with clindamycin or fusidic acid added: Biofilm formation and antibiotic release. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2005;73(2):165–70.
90. Thonse R, Conway J. Antibiotic cement-coated interlocking nail for the treatment of infected nonunions and segmental bone defects. *J Orthop Trauma*. 2007;21(4):258–68.
91. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP, Paris NJ, Arntorp J. Effect of varying surface patterns on antibiotic elution from antibiotic-loaded bone cement. *J Arthroplasty*. 1995;10(4):453–9.
92. Baker AS, Greenham LW. Release of gentamicin from acrylic bone cement. Elution and diffusion studies. *J Bone Jt Surg - Ser A* [Internet]. 1988 [cited 2021 Jun 6];70(10):1551–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3198680/>
93. Van De Belt H, Neut D, Uges DRA, Schenk W, Van Horn JR, Van Der Mei HC, et al. Surface roughness, porosity and wettability of gentamicin-loaded bone cements and their antibiotic release. *Biomaterials*. 2000;21(19):1981–7.
94. Bohner M, Lemaître J, Van Landuyt P, Zambelli PY, Merkle HP, Gander B. Gentamicin-loaded hydraulic calcium phosphate bone cement as antibiotic delivery system. *J Pharm Sci*. 1997;86(5):565–72.
95. Powles JW, Spencer RF, Lovering AM. Gentamicin release from old cement during revision hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 1998;80(4):607–10.
96. Kelm J, Regitz T, Schmitt E, Jung W, Anagnostakos K. In vivo and in vitro studies of antibiotic release from and bacterial growth inhibition by antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate hip spacers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):332–5.
97. Stevens CM, Tetsworth KD, Calhoun JH, Mader JT. An articulated antibiotic spacer used for infected total knee arthroplasty: A comparative in vitro elution study of Simplex® and Palacos® bone cements. *J Orthop Res*. 2005;23(1):27–33.
98. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: An in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J Arthroplasty*. 1998;13(3):331–8.
99. Klemm K. The use of antibiotic-containing bead chains in the treatment of chronic bone infections. *Clin Microbiol Infect*. 2000;7(1):28–31.
100. Anagnostakos K, Kelm J, Regitz T, Schmitt E, Jung W. In vitro evaluation of antibiotic release from and bacteria growth inhibition by antibiotic-loaded acrylic bone cement spacers. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2005;72(2):373–8.
101. Bertazzoni Minelli E, Benini A, Magnan B, Bartolozzi P. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(2):329–34.
102. Fletcher MDA, Spencer RF, Langkamer VG, Lovering AM. Gentamicin concentrations in diagnostic aspirates from 25 patients with hip and knee arthroplasties. *Acta Orthop Scand*. 2004;75(2):173–6.
103. Passuti N, Gouin F. Antibiotic-loaded bone cement in orthopedic surgery. *Jt Bone Spine*. 2003;70(3):169–74.
104. Neut D, Van De Belt H, Van Horn JR, Van Der Mei HC, Busscher HJ. Residual gentamicin-release from antibiotic-loaded polymethylmethacrylate beads after 5 years of implantation. *Biomaterials*. 2003;24(10):1829–31.

105. Samuel S, Ismavel R, Boopalan PRJVC, Matthai T. Practical considerations in the making and use of high-dose antibiotic-loaded bone cement. *Acta Orthop Belg.* 2010;76(4):543–5.
106. Lars Frommelt K-DK. Properties of Bone Cement: Antibiotic-Loaded Cement. 2005 [cited 2021 Jun 6]; Available from: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F3-540-28924-0_9.pdf
107. Ferraris S, Miola M, Bistolfi A, Fucale G, Crova M, Massé A, et al. In vitro comparison between commercially and manually mixed antibiotic-loaded bone cements. *J Appl Biomater Biomech.* 2010;8(3):166–74.
108. Sultan AA, Samuel LT, Umpierrez E, Swiergosz A, Rabin J, Mahmood B, et al. Routine use of commercial antibiotic-loaded bone cement in primary total joint arthroplasty: a critical analysis of the current evidence. *Ann Transl Med.* 2019;7(4):73–73.
109. Lewis G, Bhattaram A. Influence of a pre-blended antibiotic (Gentamicin Sulfate Powder) on various mechanical, thermal, and physical properties of three acrylic bone cements. *J Biomater Appl.* 2006;20(4):377–408.
110. Dunne NJ, Hill J, McAfee P, Kirkpatrick R, Patrick S, Tunney M. Incorporation of large amounts of gentamicin sulphate into acrylic bone cement: Effect on handling and mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation. *Proc Inst Mech Eng Part H J Eng Med.* 2008;222(3):355–65.
111. Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement: A meta-analysis. *Acta Orthop.* 2008;79(3):335–41.
112. Trela-Larsen L, Sayers A, Blom AW, Webb JCJ, Whitehouse MR. The association between cement type and the subsequent risk of revision surgery in primary total hip replacement: 199, 205 hips from the National Joint Registry for England, Wales and Northern Ireland. *Acta Orthop.* 2018;89(1):40–6.
113. Engesæter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Acta Orthopaedica Scandinavica Award article 2003 Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty Effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand.* 2003;74(6):644–51.
114. Colas S, Collin C, Piriou P, Zureik M. Association between total hip replacement characteristics and 3-year prosthetic survivorship: A population-based study. *JAMA Surg.* 2015;150(10):979–88.
115. Hanssen AD. Prophylactic use of antibiotic bone cement: An emerging standard - In opposition. *J Arthroplasty.* 2004;19(4 SUPPL. 1):73–7.
116. Bourne RB. Prophylactic use of antibiotic bone cement: An emerging standard - In the affirmative. *J Arthroplasty.* 2004;19(4 SUPPL. 1):69–72.
117. Witso E. The rate of prosthetic joint infection is underestimated in the arthroplasty registers. *Acta Orthop.* 2015;86(3):277–8.
118. Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *J Intern Med.* 2014;276(2):111–9.
119. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. 2004;1645–54.
120. Anagnostakos K. Therapeutic Use of Antibiotic-loaded Bone Cement in the Treatment of Hip and Knee Joint Infections. *J Bone Jt Infect.* 2017;2(1):29–37.
121. Shahpari O, Mousavian A, Elahpour N, Malahias MA, Ebrahimzadeh MH, Moradi A. The use of antibiotic impregnated cement spacers in the treatment of infected total joint

- replacement: Challenges and achievements. *Arch Bone Jt Surg*. 2020;8(1):11–20.
122. Struijs PAA, Poolman RW, Bhandari M. Infected nonunion of the long bones. *J Orthop Trauma* [Internet]. 2007 Aug [cited 2021 Jun 6];21(7):507–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762489/>
 123. Chan YS, Ueng SWN, Wang CJ, Lee SS, Chen CY, Shin CH. Antibiotic-impregnated autogenic cancellous bone grafting is an effective and safe method for the management of small infected tibial defects: A comparison study. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2000;48(2):246–55.
 124. Zalavras CG, Patzakis MJ, Holtom PD, Sherman R. Management of open fractures. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(4):915–29.
 125. Ostermann PAW, Seligson D, Henry SL. Local antibiotic therapy for severe open fractures. A review of 1085 consecutive cases. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 1995;77(1):93–7.
 126. Madanagopal SG, Seligson D, Roberts CS. The antibiotic cement nail for infection after tibial nailing. *Orthopedics* [Internet]. 2004 [cited 2021 Jun 6];27(7):709–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15315038/>
 127. Moehring HD, Gravel C, Chapman MW, Olson SA. Comparison of antibiotic beads and intravenous antibiotics in open fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;(372):254–61.
 128. Mulazimoglu L, Drenning SD, Muder RR. Vancomycin-gentamicin synergism revisited: Effect of gentamicin susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(6):1534–5.
 129. Bertazzoni Minelli E, Della Bora T, Benini A. Different microbial biofilm formation on polymethylmethacrylate (PMMA) bone cement loaded with gentamicin and vancomycin. *Anaerobe* [Internet]. 2011;17(6):380–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.013>
 130. Minelli EB, Benini A, Samaila E, Bondi M, Magnan B. Antimicrobial activity of gentamicin and vancomycin combination in joint fluids after antibiotic-loaded cement spacer implantation in two-stage revision surgery. *J Chemother*. 2015;27(1):17–24.
 131. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty* [Internet]. 1996 [cited 2021 Jun 6];11(8):939–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8986572/>
 132. Gallo J, Kolár M, Florschütz A V., Novotný R, Pantůček R, Kesselová M. In vitro testing of gentamicin-vancomycin loaded bone cement to prevent prosthetic joint infection. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2005;149(1):153–8.
 133. Fink B, Vogt S, Reinsch M, Büchner H. Sufficient release of antibiotic by a spacer 6 weeks after implantation in two-stage revision of infected hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(11):3141–7.
 134. Ensing GT, Van Horn JR, Van Der Mei HC, Busscher HJ, Neut D. Copal bone cement is more effective in preventing biofilm formation than Palacos R-G. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(6):1492–8.
 135. Sprowson AP, Jensen CD, Gupta S, Parsons N, Murty AN, Jones SM, et al. The effect of high dose antibiotic impregnated cement on rate of surgical site infection after hip hemiarthroplasty for fractured neck of femur: A protocol for a double-blind quasi randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:1–6.
 136. Anagnostakos K, Hitzler P, Pape D, Kohn D, Kelm J. Persistence of bacterial growth on

- antibiotic-loaded beads: Is it actually a problem? *Acta Orthop*. 2008;79(2):302–7.
137. Schmitt DR, Killen C, Murphy M, Perry M, Romano J, Brown N. The impact of antibiotic-loaded bone cement on antibiotic resistance in periprosthetic knee infections. *CiOS Clin Orthop Surg*. 2020;12(3):318–23.
 138. Hinarejos P, Guirro P, Puig-Verdie L, Torres-Claramunt R, Leal-Blanquet J, Sanchez-Soler J, et al. Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty. *World J Orthop*. 2015;6(11):877–85.
 139. Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, Parvizi J. Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: Impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. *J Arthroplasty* [Internet]. 2014;29(6):1123–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2013.12.004>
 140. Walker LC, Baker P, Holleyman R, Deehan D. Microbial resistance related to antibiotic-loaded bone cement: a historical review. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2017;25(12):3808–17.
 141. Curtis JM, Sternhagen V, Batts D. Acute renal failure after placement of tobramycin-impregnated bone cement in an infected total knee arthroplasty. *Pharmacotherapy*. 2005;25(6):876–80.
 142. Dovas S, Liakopoulos V, Papatheodorou L, Chronopoulou I, Papavasiliou V, Atmatzidis E, et al. Acute renal failure after antibiotic-impregnated bone cement treatment of an infected total knee arthroplasty. *Clin Nephrol* [Internet]. 2008 [cited 2021 Jun 6];69(3):207–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18397720/>
 143. Ince A, Schütze N, Karl N, Löhr JF, Eulert J. Gentamicin negatively influenced osteogenic function in vitro. *Int Orthop*. 2007;31(2):223–8.
 144. Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AHRW. Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis. *J Orthop Trauma*. 2003;17(3):212–6.
 145. Klouche S, Sariali E, Mamoudy P. Analyse du coût des reprises des prothèses totales de hanche infectées. *Rev Chir Orthop Traumatol*. 2010;96(2):167–75.
 146. Qadir R, Sidhu S, Ochsner JL, Meyer MS, Chimento GF. Risk stratified usage of antibiotic-loaded bone cement for primary total knee arthroplasty: Short term infection outcomes with a standardized cement protocol. *J Arthroplasty* [Internet]. 2014;29(8):1622–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.02.032>
 147. Merollini KMD, Crawford RW, Graves N. Surgical treatment approaches and reimbursement costs of surgical site infections post hip arthroplasty in Australia: A retrospective analysis. *BMC Health Serv Res*. 2013;13(1).
 148. Cummins JS, Tomek IM, Kantor SR, Furnes O, Engesæter LB, Finlayson SRG. Cost-effectiveness of antibiotic-impregnated bone cement used in primary total hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2009;91(3):634–41.
 149. van Houdt CIA, Gabbai-Armelin PR, Lopez-Perez PM, Ulrich DJO, Jansen JA, Renno ACM, et al. Alendronate release from calcium phosphate cement for bone regeneration in osteoporotic conditions. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–13.
 150. Gong T, Chen Y, Zhang Y, Zhang Y, Liu X, Troczynski T, et al. Osteogenic and anti-osteoporotic effects of risedronate-added calcium phosphate silicate cement. *Biomed Mater*. 2016;11(4).
 151. Chen KH, Wu PK, Chen CF, Chen WM. Zoledronic acid-loaded bone cement as a local

- adjuvant therapy for giant cell tumor of the sacrum after intralesional curettage. *Eur Spine J*. 2015;24(10):2182–8.
152. 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.
 153. Koto K, Murata H, Sawai Y, Ashihara E, Horii M, Kubo T. Cytotoxic effects of zoledronic acid-loaded hydroxyapatite and bone cement in malignant tumors. *Oncol Lett*. 2017;14(2):1648–56.
 154. Dolci LS, Panzavolta S, Albertini B, Campisi B, Gandolfi M, Bigi A, et al. Spray-congealed solid lipid microparticles as a new tool for the controlled release of bisphosphonates from a calcium phosphate bone cement. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;122(September 2017):6–16.
 155. Shen Z, Yu T, Ye J. Microstructure and properties of alendronate-loaded calcium phosphate cement. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2014;42:303–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2014.05.043>
 156. Nishisho T, Hanaoka N, Endo K, Takahashi M, Yasui N. Locally administered zoledronic acid therapy for giant cell tumor of bone. *Orthopedics* [Internet]. 2011 Jul 7 [cited 2020 May 1];34(7):e312-5. Available from: <http://www.slackinc.com/doi/resolver.asp?doi=10.3928/01477447-20110526-22>
 157. Bigi A, Boanini E. Calcium phosphates as delivery systems for Bisphosphonates. *J Funct Biomater*. 2018;9(1).
 158. Panzavolta S, Torricelli P, Bracci B, Fini M, Bigi A. Alendronate and Pamidronate calcium phosphate bone cements: Setting properties and in vitro response of osteoblast and osteoclast cells. *J Inorg Biochem* [Internet]. 2009;103(1):101–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.09.012>
 159. Sabokbar A, Fujikawa Y, Murray DW, Athanasou NA. Bisphosphonates in bone cement inhibit PMMA particle induced bone resorption. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(10):614–8.
 160. Zenios M, Nokes L, Galasko CSB. Effect of a bisphosphonate, disodium pamidronate, on the quasi-static flexural properties of Palacos R acrylic bone cement. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2004;71(2):322–6.
 161. Lewis G, Janna S. Alendronate in bone cement: Fatigue life degraded by liquid, not by powder. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;(445):233–8.
 162. Matuszewski Ł, Olchowik G, Mazurkiewicz T, Kowalczyk B, Zdrojewska A, Matuszewska A, et al. Biomechanical parameters of the BP-enriched bone cement. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(4):435–41.
 163. Yu NYC, Ruys AJ, Zenios M, Godfrey C, McDonald M, Kiely P, et al. Bisphosphonate-laden acrylic bone cement: Mechanical properties, elution performance, and in vivo activity. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2008;87(2):482–91.
 164. Qu GX, Ying ZM, Zhao CC, Yan SG, Cai XZ. Mechanical properties and porosity of acrylic cement bone loaded with alendronate powder. *Int J Med Sci*. 2018;15(13):1458–65.
 165. Ginebra MP, Traykova T, Planell JA. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: A review. *J Control Release*. 2006;113(2):102–10.
 166. Schnitzler V, Fayon F, Despas C, Khairoun I, Mellier C, Rouillon T, et al. Investigation of alendronate-doped apatitic cements as a potential technology for the prevention of osteoporotic hip fractures: Critical influence of the drug introduction mode on the in vitro

- cement properties. *Acta Biomater* [Internet]. 2011;7(2):759–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2010.09.017>
167. Zhao J, Tang H, Wang J, Li G. Local treatment of osteoporosis with alendronate-loaded calcium phosphate cement. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2014 [cited 2020 May 1];127(22):3906–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25421189>
 168. Parasaram V, Chowdhury A, Karamched SR, Siclari S, Parrish J, Nosoudi N. Bisphosphonate-calcium phosphate cement composite and its properties. *Biomed Mater Eng*. 2019;30(3):323–31.
 169. Kim CW, Yun YP, Lee HJ, Hwang YS, Kwon IK, Lee SC. In situ fabrication of alendronate-loaded calcium phosphate microspheres: Controlled release for inhibition of osteoclastogenesis. *J Control Release* [Internet]. 2010;147(1):45–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.06.016>
 170. Panzavolta S, Torricelli P, Bracci B, Fini M, Bigi A. Functionalization of biomimetic calcium phosphate bone cements with alendronate. *J Inorg Biochem* [Internet]. 2010;104(10):1099–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2010.06.008>
 171. Dolci LS, Panzavolta S, Torricelli P, Albertini B, Sicuro L, Fini M, et al. Modulation of Alendronate release from a calcium phosphate bone cement: An in vitro osteoblast-osteoclast co-culture study. *Int J Pharm* [Internet]. 2019;554(August 2018):245–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.023>
 172. Bodde EWH, Kowalski RSZ, Spauwen PHM, Jansen JA. No increased bone formation around alendronate or omeprazole loaded bioactive bone cements in a femoral defect. *Tissue Eng - Part A*. 2008;14(1):29–39.
 173. 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.
 174. 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.
 175. Matuszewski Ł, Turżańska 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.
 176. Zhao W, Wang J, Zhai W, Wang Z, Chang J. The self-setting properties and in vitro bioactivity of tricalcium silicate. *Biomaterials*. 2005 Nov;26(31):6113–21.
 177. Gong T, Wang Z, Zhang Y, Sun C, Yang Q, Troczynski T, et al. Preparation, characterization, release kinetics, and in vitro cytotoxicity of calcium silicate cement as a risedronate delivery system. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2014;102(7):2295–304.
 178. 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.
 179. 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 [cited 2020 May 1];33(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20704104>
 180. Verron E, Gauthier O, Janvier P, Pilet P, Lesoeur J, Bujoli B, et al. In vivo bone augmentation in an osteoporotic environment using bisphosphonate-loaded calcium deficient apatite. *Biomaterials* [Internet]. 2010;31(30):7776–84. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.06.047>

181. Calvo-Fernández T, Parra J, Fernández-Gutiérrez M, Vázquez-Lasa B, López-Bravo A, Collía F, et al. Biocompatibility of alendronate-loaded acrylic cement for vertebroplasty. *Eur Cells Mater*. 2010;20:260–73.
182. Fauchoux C, Verron E, Soueidan A, Josse S, Arshad MD, Janvier P, et al. Controlled release of bisphosphonate from a calcium phosphate biomaterial inhibits osteoclastic resorption in vitro. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2009 Apr;89(1):46–56.
183. Verron E, Pissonnier ML, Lesoeur J, Schnitzler V, Fellah BH, Pascal-Moussellard H, et al. Vertebroplasty using bisphosphonate-loaded calcium phosphate cement in a standardized vertebral body bone defect in an osteoporotic sheep model. *Acta Biomater* [Internet]. 2014;10(11):4887–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2014.07.012>
184. Zwolak P, Manivel JC, Jasinski P, Kirstein MN, Dudek AZ, Fisher J, et al. Cytotoxic effect of zoledronic acid-loaded bone cement on giant cell tumor, multiple myeloma, and renal cell carcinoma cell lines. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2010;92(1):162–8.
185. Tse LF, Wong KC, Kumta SM, Huang L, Chow TC, Griffith JF. Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: A case-control study. *Bone*. 2008;42(1):68–73.
186. Greenberg DD, Lee FY. Bisphosphonate-loaded Bone Cement as a Local Adjuvant Therapy for Giant Cell Tumor of Bone. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2019;42(3):231–7.
187. Rosa MA, Maccauro G, Sgambato A, Ardito R, Falcone G, De Santis V, et al. Acrylic cement added with antineoplastics in the treatment of bone metastases. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2003;85(5):712–6.
188. Özben H, Eralp L, Baysal G, Cort A, Fiarkalkan N, Özben T. Cisplatin loaded PMMA: Mechanical properties, surface analysis and effects on Saos-2 cell culture. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2013;47(3):184–92.
189. Llombart-Blanco R, Villas C, Silva Á, Aldaz A, Navarro I, Forteza J, et al. Local and systemic diffusion of antineoplastic drugs following vertebroplasty using acrylic cement mixed with cisplatin or methotrexate: experimental study in pigs. *Eur Spine J*. 2017;26(12):3216–24.
190. Wang HM, Crank S, Oliver G, Galasko CSB. The effect of methotrexate-loaded bone cement on local destruction by the VX2 tumour. *J Bone Jt Surg - Ser B* [Internet]. 1996 [cited 2020 May 1];78(1):14–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8898119>
191. Özben H, Eralp L, Baysal G, Cort A, Fiarkalkan N, Özben T. Cisplatin loaded PMMA: Mechanical properties, surface analysis and effects on Saos-2 cell culture. *Acta Orthop Traumatol Turc* [Internet]. 2013 [cited 2020 May 1];47(3):184–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23748618>
192. Wang HM, Crank S, Oliver G, Galasko CSB. The effect of methotrexate-loaded bone cement on local destruction by the VX2 tumour. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 1996;78(1):14–7.
193. Hernigou P. 7 Cement-Containing Antimitotics. 2002;73–8.
194. Hernigou P, Thiery JP, Benoit J, Voisin MC, Leroux P, Hagege G, et al. Methotrexate diffusion from acrylic cement. Local chemotherapy for bone tumours. *J Bone Jt Surg - Ser B* [Internet]. 1989 [cited 2020 May 1];71(5):804–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2584251>
195. Hernigou P, Brun B, Astier A, Goutallier D, le Bourgeois JP. Diffusion of methotrexate from surgical acrylic cement. *Cancer Treat Res* [Internet]. 1993 [cited 2021 Jun 6];62:231–3.

Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-3518-8_26

196. Kirchen ME, Menendez LR, Lee JH, Marshall, GJ. Methotrexate Eluted From Bone Cement. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;328(328):294–303.
197. Maccauro G, Cittadini A, Casarci M, Muratori F, De Angelis D, Piconi C, et al. Methotrexate-added acrylic cement: Biological and physical properties. *J Mater Sci Mater Med*. 2007;18(5):839–44.
198. Cai H, Wang X, Cao H, Wang X, Liu X, Zhang Z, et al. Results of treating vertebral metastases by percutaneous vertebroplasty combined with interventional chemotherapy. *Chinese J Clin Oncol*. 2005;2(4):737–43.
199. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:364–78.
200. Greco F, De Palma L, Specchia N, Jacobelli S, Gaggini C. Polymethylmethacrylate-antiblastic drug compounds: An in vitro study assessing the cytotoxic effect in cancer cell lines - A new method for local chemotherapy of bone metastasis. *Orthopedics* [Internet]. 1992 [cited 2020 May 1];15(2):189–94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1738721>
201. Wasserlauf S, Warshawsky A, Arad-Yelin R, Mazur Y, Salama R, Dekel S. The release of cytotoxic drugs from acrylic bone cement. *Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst* [Internet]. 1993 [cited 2021 Jun 6];53(1):68–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8374496/>
202. Mestiri M, Benoit JP, Hernigou P, Devissaguet JP, Puisieux F. Cisplatin-loaded poly (methyl methacrylate) implants: a sustained drug delivery system. *J Control Release*. 1995;33(1):107–13.
203. Tanzawa Y, Tsuchiya H, Shirai T, Nishida H, Hayashi K, Takeuchi A, et al. Potentiation of the antitumor effect of calcium phosphate cement containing anticancer drug and caffeine on rat osteosarcoma. *J Orthop Sci*. 2011;16(1):77–84.
204. Tsuchiya H, Tomita K, Yamamoto N, Mori Y, Asada N. Caffeine-potentiated chemotherapy and conservative surgery for high-grade soft-tissue sarcoma. *Anticancer Res*. 1998 Sep;18(5 B):3651–6.
205. Tani T, Okada K, Takahashi S, Suzuki N, Shimada Y, Itoi E. Doxorubicin-loaded calcium phosphate cement in the management of bone and soft tissue tumors. *In Vivo (Brooklyn)*. 2006 Jan;20(1):55–60.
206. Corry D, Moran J. Assessment of acrylic bone cement as a local delivery vehicle for the application of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biomaterials*. 1998;19(14):1295–301.
207. Lopes PP, Silva MS, Fernandes MHV. Influence of ibuprofen addition on the properties of a bioactive bone cement. *J Mater Sci Mater Med*. 2013;24(8):2067–76.
208. Roozbahani M, Kharaziha M. Dexamethasone loaded Laponite®/porous calcium phosphate cement for treatment of bone defects. *Biomed Mater* [Internet]. 2019;14(5):55008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1088/1748-605X/ab3355>