
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Tehnici de prevenire a osteolizei aseptice în artroplastia totală necimentată de șold

Doctorand **Dragoș Apostu**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Gh. Dan Osvald Lucaciu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Coxartroza	17
2. Artroplastia totală necimentată de șold	19
2.1. Generalități	19
2.2. Componentele artroplastiei totale necimentate de șold	22
2.2.1. Aliajul metalic	22
2.2.2. Cupa acetabulară	22
2.2.3. Componenta femurală	22
3. Procesul de osteointegrare	25
4. Osteoliza aseptică	27
4.1. Generalități	27
4.2. Fiziopatologia osteolizei aseptice	28
4.3. Diagnosticul osteolizei aseptice	28
4.4. Factori de risc ai osteolizei aseptice	29
4.4.1. Factori proprii pacientului	29
4.4.2. Factori proprii implantului	30
4.4.3. Factori dependenți de intervenția chirurgicală	31
4.5. Metode de prevenire a osteolizei aseptice	31
4.5.1. Biocompatibilizarea implantului	32
4.5.2. Optimizarea pacienților	32
4.5.3. Optimizarea factorilor chirurgicali	32
4.5.4. Medicamente administrate sistemic	32
4.5.4.1. Medicamente sistemice care influențează negativ procesul de osteointegrare	33
4.5.4.2. Medicamente sistemice care influențează pozitiv procesul de osteointegrare	34
4.5.5. Postoperator	34
4.6. Tratamentul osteolizei aseptice	35
5. Elemente de biomecanică a șoldului	37
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	41
2. Studiul 1 – Factori care influențează osteointegrarea implanturilor din titan	43

2.1. Introducere	43
2.2. Obiectivele studiului	44
2.3. Material și metodă	44
2.4. Rezultate	45
2.5. Concluzii	57
3. Studiul 2 – Facilitarea osteointegrării implanturilor din titan pe model animal cu ajutorul medicamentelor administrate sistemic	59
3.1. Introducere	59
3.2. Ipoteza de lucru	60
3.3. Material și metodă	61
3.3.1. Ovarectomie	61
3.3.2. Implantarea tijelor centromedulare din titan la nivel femural bilateral	64
3.3.3. Prepararea și administrarea tratamentelor pe cale orală	66
3.3.4. Eutanasierea subiecților și prelevarea probelor	66
3.3.5. Examinarea histologică	66
3.3.6. Examinarea imagistică prin micro-CT	75
3.3.7. Testul de extragere mecanică	77
3.3.8. Analiza serologică	77
3.3.9. Analiza statistică	77
3.4. Rezultate	78
3.5. Discuții	89
3.6. Concluzii	92
4. Studiul 3 – Efectele artroplastiei totale necimentate de șold asupra biomecanicii articulare	93
4.1. Introducere	93
4.2. Obiective	94
4.3. Material și metodă	94
4.4. Rezultate	97
4.5. Discuții	99
4.6. Concluzii	101
5. Concluzii generale	103
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	105
REFERINȚE	107

CUVINTE CHEIE

Implant, titan, osteointegrare, medicamente, tibolonă, alendronat, simvastatină, studiu *in vivo*, canabinoizi, artroplastie totală necimentată de șold, osteoliza aseptică, biomecanica șoldului.

INTRODUCERE

Artroplastia totală necimentată de șold reprezintă una dintre cele mai frecvent efectuate intervenții chirurgicale din cadrul ortopediei și traumatologiei pentru tratamentul coxartrozei și a fracturilor de col femural. Rezultatele funcționale ale artroplastiei de șold sunt bune în majoritatea cazurilor, în schimb, prezența complicațiilor necesită deseori abordări terapeutice complexe cu un impact socio-economic important și un rezultat funcțional deseori nesatisfăcător.

Osteoliza aseptică a fost descrisă ca fiind cea mai frecventă complicație postoperatorie tardivă, iar tratamentul constă în intervenția chirurgicală de revizie a artroplastiei de șold. Prevenirea osteolizei aseptice ar putea fi efectuată cu ajutorul medicamentelor sistemice care facilitează formarea osoasă, reprezentate de anabolizanți și anti-catabolizanți ai metabolismului osos.

Prezenta lucrare dorește să efectueze o analiză completă a tehnicilor de prevenire a osteolizei aseptice cunoscute până în prezent. De asemenea, teza are ca și scop compararea pentru prima dată în literatura de specialitate două dintre cele mai utilizate substanțe cu impact asupra osteointegrării, pentru a evalua care prezintă cel mai bun efect. O altă noutate a tezei este testarea pentru prima dată în literatura de specialitate tibolona, un modulator selectiv al receptorului de estrogen, în vederea evaluării efectului său asupra osteointegrării implantului de titan. Un alt subiect de interes în cadrul lucrării este determinarea modificărilor biomecanice după intervenția de artroplastie totală necimentată de șold, care pot duce la osteoliză aseptică.

Lucrarea are drept scop identificarea agentului sistemic cu cele mai benefice rezultate asupra întregirii osoase a implantului din titan care astfel să fie folosit în prevenirea osteolizei aseptice în artroplastia totală necimentată de șold. Astfel supraviețuirea endoprotezelor poate fi prelungită, necesitând o rată mai mică a operațiilor de revizie.

STADIU ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Capitolul intitulat *Stadiul actual al cunoașterii*, prezintă cele mai recente informații în ceea ce privește coxartroza, precum și tratamentul acesteia, acordând o semnificație sporită intervenției chirurgicale de artroplastie totală necimentată de șold. Ulterior se descrie procesul de osteointegrare al implanturilor din titan, un proces

complex care prezintă locurile de acțiune ale medicamentelor administrate sistemic cu impact asupra osteointegrării. De asemenea, este descrisă osteoliza aseptică, din punct de vedere al proceselor fiziopatologice, al diagnosticului, al metodelor de prevenție și al tratamentului. În finalul capitolului sunt discutate elementele de biomecanică din cadrul articulației coxofemorale.

CONTRIBUȚII PERSONALE

STUDIUL 1. Factori care influențează osteointegrarea implanturilor din titan.

Obiective. Studiul își propune identificarea agenților sistemici anabolizanți și anticatabolizanți cu impact asupra osteointegrării implanturilor din titan, cu prezentarea mecanismelor de acțiune. De asemenea, studiul dorește identificarea factorilor preoperatori, intraoperatori și postoperatori de prevenire a osteolizei aseptice.

Material și metodă. S-a efectuat o căutare în baza de date Pubmed pentru identificarea lucrărilor cu următoarele cuvinte cheie: „titanium osseointegration”, „titanium implant fixation”, „titanium loosening”, „total hip replacement osseointegration”, „total hip replacement aseptic loosening”, „cementless hip replacement” și „cannabinoid bone”.

Rezultate. S-au identificat agenți sistemici anabolizanți (hormonul paratiroidian, antagonistul receptorului EP4, vitamina D, anticorpii anti DKK1 și anti-sclerostină), agenți sistemici anti-catabolizanți (calcitonină, bifosfonați, modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen, agenți ai sistemului RANK/RANKL/OPG), agenți sistemici cu mecanism mixt (simvastatina și ranelatul de stronțiu, agenți canabinoizi (în special agoniștii selectivi ai receptorului CB-2), precum și medicamente administrate în mod curent în perioada postoperatorie (antiinflamatoarele nonsteroidiene, opioidele, inhibitorii de pompă de protoni, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, anticoagulantele). De asemenea au fost regăsite și metode preoperatorii (biocompatibilizarea implantului, optimizarea pacienților), intraoperatorii (tehnica chirurgicală) și postoperatorii (protocolul de recuperare) de prevenire a osteolizei aseptice.

Concluzii. Factorii sistemici pot deveni unul dintre cei mai importanți factori care să prevină osteoliza aseptică. Ținând cont că majoritatea rezultatelor survin din studii in vitro sau pe model animal, trialurile clinice sunt necesare pentru a oferi o mai bună perspectivă asupra efectului favorabil al agenților sistemici asupra

osteointegrării. Totodată, metode preoperatorii, intraoperatorii și postoperatorii pot fi utilizate în vederea prevenirii osteolizei aseptice.

STUDIUL 2. Facilitarea osteointegrării implanturilor din titan pe model animal cu ajutorul medicamentelor administrate sistemic.

Ipoteza de lucru. Studiul urmărește compararea pentru prima dată a efectelor simvastatinei și alendronatului în ceea ce privește osteointegrarea implantului din titan pe model animal. Totodată, același studiu dorește determinarea efectelor tibolonei asupra osteointegrării pe model animal, pentru prima dată în literatura de specialitate, și compararea acesteia cu alendronatul și simvastatina.

Material și metodă. Studiul a cuprins 75 de șobolani rasa Wistar de sex feminin repartizați egal în 5 grupuri: grupul I - Control (n=15 subiecți); grupul II - Ovarectomie (n=15 subiecți); grupul III - Ovarectomie + Alendronat (n=15 subiecți); grupul IV - Ovarectomie + Simvastatină (n=15 subiecți) și grupul V - Ovarectomie + Tibolonă (n=15 subiecți). S-a efectuat ovarectomie, implantarea tijelor din titan, administrarea medicamentelor pe cale orală, eutanasierea subiecților și prelevarea probelor. Acestea au parcurs o examinare histologică, imagistică prin micro-CT, testul de extragere mecanică și analiză serologică. Analiza statistică a fost realizată cu programul GraphPad Prism 6.0.

Rezultate. Toate grupurile de tratament au prezentat o grosime a țesutului osos compact periimplant statistic semnificativă mai mare comparativ cu grupul II (ovarectomie). Alendronatul a oferit o forță de extragere statistic semnificativ superioară comparativ cu grupul II (ovarectomie), în schimb, nu au fost găsite diferențe semnificative statistic între grupurile de tratament. Grupul de control, alendronatul și tibolona au arătat o densitate minerală osoasă superioară grupului II (ovarectomie) și a simvastatinei. Analiza micro-CT periimplant a arătat un țesut osos în cantitate mai mare în cazul tibolonei comparativ cu celelalte grupuri. Nivelurile de osteocalcină nu au fost statistic semnificative diferite între grupuri.

Concluzii. Alendronatul, simvastatina și tibolona au îmbunătățit procesul de osteointegrare al implantului din titan în cazul tijelor centromedulare la subiecții ovarectomizați, tibolona oferind cele mai bune rezultate per ansamblu.

STUDIUL 3. Efectele artroplastiei totale necimentate de șold asupra biomecanicii articulare.

Obiective. Obiectivele acestui studiu sunt determinarea forțelor care acționează la nivelul șoldului protezat preoperator, postoperator și contralateral în vederea identificării situațiilor unde forța de încărcare a șoldului este crescută, ducând la posibilitatea apariției osteolizei aseptice.

Material și metodă. Au fost analizați retrospectiv 100 de pacienți cu coxartroză care au fost supuși intervenției chirurgicale de artroplastie totală necimentată de șold în cadrul Clinicii de Ortopedie și Traumatologie Cluj. S-au efectuat măsurători radiologice ale șoldului preoperator, postoperator și contralateral pentru calcularea parametrilor biomecanici.

Rezultate. Pârghia greutății corporale a fost mai mare în cazul șoldului preoperator comparativ cu șoldul postoperator și contralateral. În cazul comparării șoldului postoperator cu cel contralateral, singura diferență semnificativă statistic a fost în cazul pârghiei abductorilor, care a fost mai mare în cazul șoldului contralateral. Șoldurile contralaterale și postoperatorii prezintă o pârghie a greutății corporale mai mică comparativ cu cele preoperatorii. În cazul artroplastiilor, pârghia abductorilor este mai mică comparativ cu șoldul contralateral. Totodată, forța de încărcare a șoldului nu diferă semnificativ statistic între cele trei grupuri.

Concluzii. Analiza șoldurilor postoperatorii și contralaterale au arătat o pârghie a greutății corporale mai mică decât preoperator. În cazul artroplastiilor totale necimentate de șold, pârghia abductorilor postoperator este mai mică comparativ cu șoldul contralateral. Totodată, forța de încărcare a șoldului nu prezintă diferențe statistic semnificative între preoperator, postoperator sau contralateral.

CONCLUZII GENERALE

- Osteoliza aseptică din cadrul artroplastiilor totale necimentate de șold poate fi prevenită prin utilizare de medicamente sistemice.
- Receptorii canabinoizi CB-1 și CB-2 au o influență importantă asupra metabolismului osos și pot preveni osteoliza aseptică.
- Trialuri clinice care să studieze efectul medicamentelor administrate sistemic asupra osteointegrării implanturilor din titan sunt necesare.
- Factori preoperatori, intraoperatori și postoperatori pot fi utilizați pentru reducerea osteolizei aseptice.
- Alendronatul îmbunătățește procesul de osteointegrare a implanturilor din titan și porțezează împotriva pierderii densității minerale osoase în cazul șobolanilor ovariectomizați.

- Simvastatina îmbunătățește procesul de osteointegrare a implanturilor din titan în cazul șobolanilor ovariectomizați.
- Alendronatul prezintă un efect superior simvastatinei asupra procesului de osteointegrare
- Tibolona îmbunătățește procesul de osteointegrare a implanturilor din titan și porțează împotriva pierderii densității minerale osoase în cazul șobolanilor ovariectomizați, având totodată rezultate superioare simvastatinei și alendronatului.
- Pârghia greutateii corporale este mai mică postoperator comparativ cu preoperator în cazul artroplastiiilor totale necimentate de șold,
- Pârghia abductorilor este mai mică postoperator comparativ cu șoldul contralateral în cazul artroplastiiilor totale necimentate de șold.
- Forța de încărcare a șoldului nu prezintă diferențe semnificative statistic între preoperator, postoperator și contralateral în cazul artroplastiiilor totale necimentate de șold.

ORIGINALITATEA TEZEI

- În cadrul studiului 1, prezenta lucrare este prima din literatura din specialitate care a făcut o sinteză completă a metodelor de prevenire a osteolizei aseptice în cazul artroplastiiilor totale necimentate de șold.
- În cadrul studiului 1, lucrare prezintă pentru prima dată în literatura de specialitate o sinteză complexă a efectului canabinoizilor asupra regenerării osoase și asupra osteolizei aseptice, efectuându-se în cadrul lucrării prima schemă care cuprinde mecanismele de acțiune cunoscute până în prezent.
- În cadrul studiului 1, prezenta lucrare realizează pentru prima dată în literatura de specialitate o analiză a tuturor agenților cu mecanism de administrare sistemic care pot favoriza procesul de osteointegrare al implanturilor din titan.
- În cadrul studiului 2, prezenta lucrare prezintă pentru prima dată în literatura de specialitate efectul tibolonei asupra procesului de osteointegrare al implanturilor din titan.
- În cadrul studiului 2, prezenta lucrare compară pentru prima dată în literatura de specialitate alendronatul și simvastatina în privința procesului de osteointegrare al implanturilor din titan.
- În cadrul studiului 3, lucrare compară pentru prima dată în literatura de specialitate factorii biomecanici din preoperator, postoperator și contralateral.

SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS

Techniques of preventing aseptic loosening in cementless total hip replacement

PhD Student **Dragoș Apostu**

PhD Supervisor Prof.dr. **Gh. Dan Osvald Lucaciu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Hip osteoarthritis	17
2. Cementless hip replacement	19
2.1. General information	19
2.2. Components of cementless hip replacement	22
2.2.1. Metallic alloys	22
2.2.2. Acetabular cup	22
2.2.3. Femoral component	22
3. Osseointegration process	25
4. Aseptic loosening	27
4.1. General information	27
4.2. Aseptic loosening physiopathology	28
4.3. Diagnosis of aseptic loosening	28
4.4 Risk factors of aseptic loosening	29
4.4.1. Patient-related factors	29
4.4.2. Implants-related factors	30
4.4.3. Surgical-dependent factors	31
4.5 Techniques of preventing aseptic loosening	31
4.5.1. Implant biocompatibility	32
4.5.2. Patient optimization	32
4.5.3. Surgical factors optimization	32
4.5.4. Systemic drugs	32
4.5.4.1. Systemic drugs that negatively influence the osseointegration process	33
4.5.4.2. Systemic drugs that positively influence the osseointegration process	34
4.5.5. Postoperative protocol	34
4.6 Treatment of aseptic loosening	35
5. Hip biomechanics	37
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Background/objectives	41
2. Study1 – Factors that influence titanium implant osseointegration implanturilor din titan	43

2.1. Introduction	43
2.2. Objectives	44
2.3. Materials and methods	44
2.4. Results	45
2.5. Conclusion	57
3. Study 2 – Enhancement of titanium implant osseointegration using systemic drugs on animal model	59
3.1. Introduction	59
3.2. Hypothesis	60
3.3. Materials and methods	61
3.3.1. Ovariectomy	61
3.3.2. Bilateral intramedullary nail femoral implantation	64
3.3.3. Systemic drugs administration	66
3.3.4. Euthanasia and sample harvesting	66
3.3.5. Histological examination	66
3.3.6. Micro-CT examination	75
3.3.7. Mechanical pull-out test	77
3.3.8. Blood test analysis	77
3.3.9. Statistical analysis	77
3.4. Results	78
3.5. Discussions	89
3.6. Conclusion	92
4. Study 3 – Cementless hip replacement influence on joint biomechanics	93
4.1. Introduction	93
4.2. Objective	94
4.3. Materials and methods	94
4.4. Results	97
4.5. Discussions	99
4.6. Conclusion	101
5. General conclusions	103
6. Originality and innovative contributions of the thesis	105
REFERENCES	107

KEYWORDS

Implant, titanium, osseointegration, drugs, tibolone, alendronat, simvastatin, *in vivo* study, cannabinoids, cementless hip replacement, aseptic loosening, hip biomechanics.

INTRODUCTION

Cementless hip replacement is one of the most frequently performed orthopaedic procedures for the treatment of hip osteoarthritis and femoral neck fractures. The functional results are good in most cases, nevertheless, complications can necessitate complex treatment with an important socio-economical impact and an unsatisfying functional result.

Aseptic loosening has been described as the most frequent late complication in, while the treatment consists in revision surgery of the total hip replacement. Prevention of aseptic loosening could be performed with the help of systemic drugs which facilitate the bone formation, represented by anabolic and anti-catabolic agents on bone metabolism.

The current study aims to make a complete analysis on the techniques currently available in terms of aseptic loosening prevention. Also, the thesis aims to compare for the first time in the literature two of the most commonly used drugs shown to have an impact of osseointegration process, to decide which has the best effect. Moreover, the present research aims to examine for the first time in the literature tibolone, a selective estrogen receptor modulator (SERM) in terms of enhancing titanium implant osseointegration process. Another subject of the thesis is to determine the biomechanical changes following cementless total hip replacement, which could lead to aseptic loosening.

The main purpose of the study is to identify the systemic agent with the best effect of enhancing titanium implant osseointegration for it to be used in the prevention of aseptic loosening following cementless total hip replacement. As a result, the survivorship of hip replacements could be increased, therefore requiring a lower number of revision surgeries.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

The chapter entitled Current State of Knowledge, offers the most recent information regarding hip osteoarthritis, as well as its treatment, concentrating mainly on the surgical procedure of uncemented hip replacements. The osseointegration process of titanium implants is discussed, where the mechanism of action for systemic drugs with an impact of implant osseointegration is presented. Aseptic loosening is

also described, in term of physiopathology, diagnosis, prevention and treatment. Finally, the biochemanics of the hip joint is discussed.

PERSONAL CONTRIBUTION

STUDY 1. Factors that influence titanium implant osseointegration

Objective. The study aims in identifying anabolic and anti-catabolic agents with an impact on titanium implant osseointegration, with a detailed review of mechanisms of action. Also, the study aims to identify preoperative, intraoperative and postoperative options in preventing aseptic loosening.

Materials and methods. A PubMed database search using the following keywords was done: „titanium osseointegration”, „titanium implant fixation”, „titanium loosening”, „total hip replacement osseointegration”, „total hip replacement aseptic loosening”, „cementless hip replacement” and „cannabinoid bone”.

Results. Anabolic systemic agents (parathyroid hormone, EP4 receptor antagonist, vitamin D, DKK1 antibodies and anti-sclerostin) were identified, as well as anti-catabolic agents (calcitonin, biphosphonates, selective tissue estrogen receptor modulator, RANK/RANKL/OPG system agents), dual mechanism agents (simvastatin and strontium ranelate), cannabinoid agents (especially CB-2 receptor selective agonists), systemic drugs currently used in the postoperative period (nonsteroidal antiinflammatory drugs, opioids, proton pump inhibitors, serotonin reuptake selective inhibitors and anticoagulants). Also, preoperative methods (implant biocompatibility, patients optimization), intraoperative methods (surgical technique) and postoperative methods (rehabilitation protocol) had been identified.

Conclusion. Systemic factors can become one of the most important factors in preventing aseptic loosening. Taking into account that many results are obtained in animal model, clinical trials are needed for a better perspective of the systemic drug's potential on osseointegration enhancement. Moreover, preoperative, intraoperative and postoperative techniques can be used for aseptic loosening prevention.

STUDY 2. Enhancement of titanium implant osseointegration using systemic drugs on animal model.

Hypothesis. The study aims to compare for the first time the effects of simvastatin and alendronate in terms of osseointegration on animal model. Furthermore, the same study aims to determine the effects of tibolone on

osseointegration process in animal model, for the first time in the literature, and to compare it to alendronate and simvastatin.

Materials and methods. The study consisted in 75 female Wistar rats equally distributed in five groups: group I – Control (n=15 subjects), group II – ovariectomy (n=15 subjects), group III – ovariectomy + Alendronate (n=15 subjects), group IV – ovariectomy + Simvastatin (n=15 subjects) and group V – ovariectomy + Tibolone (n=15 subjects). We had performed ovariectomy, titanium intramedullary nail implantation, systemic drugs oral administration, euthanasia and samples harvesting. These underwent a histological examination, micro-CT examination, mechanical pull-out test examination and serum lab tests. Statistical analysis was performed with the help of GraphPad Prism 6.0 software.

Results. All treatment groups had a statistically significant more compact bone tissue periimplant comparative to group II (ovariectomy). Alendronate had a statistically significant increased pull-out force compared to group II (ovariectomy), meanwhile, there were no statistically significant differences between the treatment groups. Control group, alendronate and tibolone had a bone mineral density superior to groups II and simvastatin. Micro-CT analysis of the periimplant bone tissue surrounding the implant showed a greater quantity in case of tibolone compared to the other groups. The osteocalcin levels were not statistically significant different between groups.

Conclusion. Alendronate, simvastatin and tibolone enhanced the osseointegration process in case of intramedullary titanium implants in ovariectomized animal model, tibolone offering the best overall results.

STUDY 3. Cementless hip replacement influence on joint biomechanics.

Objectives. The objectives of this study was to determine the forces acting at the site of the hip replacement, of the preoperative hip and contralateral hip. The purpose is to identify the situations where the joint reaction force at hip level is increased, potentially leading to aseptic loosening.

Materials and methods. One hundred patients which underwent cementless total hip replacement for hip osteoarthritis at the Clinic of Orthopaedics and Traumatology Cluj-Napoca were retrospectively analyzed. Radiological measurements were performed in case of preoperative, postoperative and contralateral hip in order to determine biomechanical parameters.

Results. The weight bearing lever arm was longer in case of preoperative hip compared to postoperative hip and contralateral hip. When comparing postoperative hip to contralateral hip, the only statistically significant difference was observed in case of abductor lever arm, which was longer in case of contralateral hip. Contralateral and postoperative hips had a weight bearing lever arm shorter compared to preoperative findings. In case of hip replacements, the abductor lever arm was smaller compared to contralateral hip. Nevertheless, the joint reaction force did not differ statistically significant between the groups.

Conclusion. The analysis of preoperative and contralateral hip showed a shorter body weight lever arm compared to preoperative hip. In case of hip replacements, the abductor lever arm is smaller compared to contralateral hip. Moreover, the joint reaction force did not differ statistically significant among groups.

GENERAL CONCLUSIONS

- Aseptic loosening in case of cementless hip replacements can be prevented with the help of systemic drugs.
- Cannabinoid receptors CB-1 and CB-2 have an important influence on bone metabolism and can prevent aseptic loosening.
- Clinical trials to study the effect of systemic drugs on titanium implants osseointegration are necessary.
- Preoperative, intraoperative and postoperative factors can be used in order to reduce the risk of aseptic loosening.
- Alendronate enhances the osseointegration process of titanium implants and protects against bone mineral density loss in case of ovariectomized animal model
- Simvastatin enhances the osseointegration process of titanium implants in case of ovariectomized animal model.
- Alendronate enhances the osseointegration process better than simvastatin.
- Tibolone enhances the osseointegration process of titanium implants and protects against bone mineral density loss in case of ovariectomized animal model, also offering the best overall results.
- Body weight lever arm is shorter postoperatively compared to preoperatively in case of uncemented hip replacements.
- Abductor lever arm is smaller preoperatively compared to contralateral hip in case of uncemented hip replacements.
- Joint reaction force is not statistically significant different among preoperatively, intraoperatively and postoperatively in case of uncemented hip replacements.

Originality and innovative contributions of the thesis

- In study 1, the research is the first in the current literature to make a complete synthesis of the techniques described to prevent aseptic loosening in case of cementless hip replacements.
- In study 1, the research is the first in the current literature to study the effect of cannabinoids on bone regeneration and aseptic loosening. We have also created the first figure which contains the mechanisms of action of cannabinoid on bone metabolism described so far.
- In study 1, for the first time in the literature, we have reviewed all the systemic agents proved to favour the titanium osseointegration process
- In study 2, for the first time in the literature, we have studied the effect of tibolone on titanium implant osseointegration.
- In study 2, for the first time in the literature, we have compared the effects of alendronate and simvastatin on titanium implant osseointegration.
- In study 3, for the first time in the literature, we have compared the biomechanical factors in preoperative, postoperative and contralateral hip.