

LINEE GUIDA, AD USO DELLE BANCHE DI TESSUTO MUSCOLOSCHELETRICO, PER LA VALUTAZIONE DELL'APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA DI OSSO UMANO, DEI SUOI DERIVATI E SOSTITUTI

COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

FORNASARI P.M. (COORDINATORE)

APRILI G.

BRACH DEL PREVER E.

CAPANNA R.

DONATI D.

FARE' M.

MANCINI I.

NANNI COSTA A.

PAOLIN A.

SITUAZIONE ATTUALE

Si stima che negli USA fino all'anno 2000 venissero eseguite più di 500.000 procedure di trapianto/impianto di tessuto muscoloscheletrico in ortopedia, con circa il 50% in chirurgia vertebrale, con un successivo incremento fino a 750.000 nel 2001, come documentato da FDA. Tale progressivo incremento, nonostante il sostanziale incremento del n° di donatori disponibili (Fig.1 e 2), comporterà inevitabilmente una riduzione della disponibilità di tessuti ⁽¹⁾.

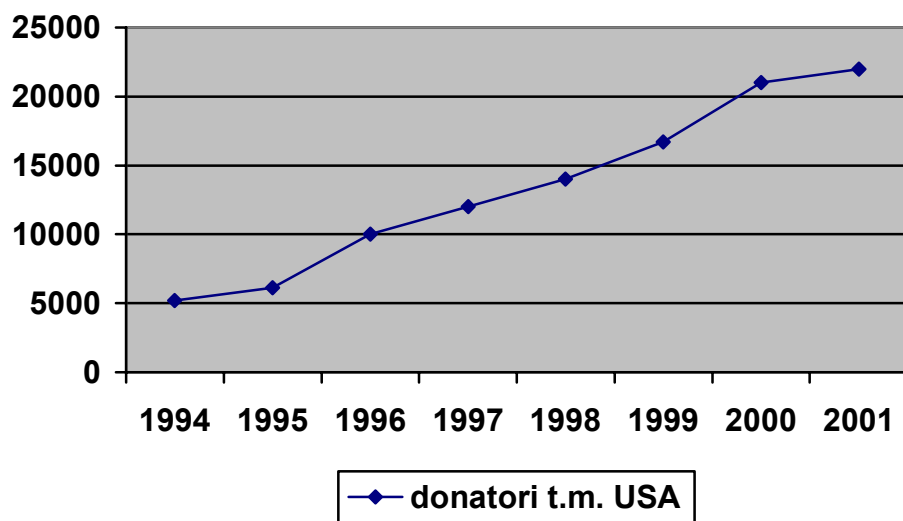


Fig.1 Donatori di tessuto muscoloscheletrico in USA

I dati sulle vendite (Fig 2) in USA di tessuti muscoloscheletrici, derivati e sostituti mostrano un progressivo incremento, con una notevole diversificazione di prodotti offerti, sottoposti a diversi regimi di controllo e la cui reale efficacia clinica non è sempre dimostrata con studi condotti secondo le regole della Evidence Based Medicine .

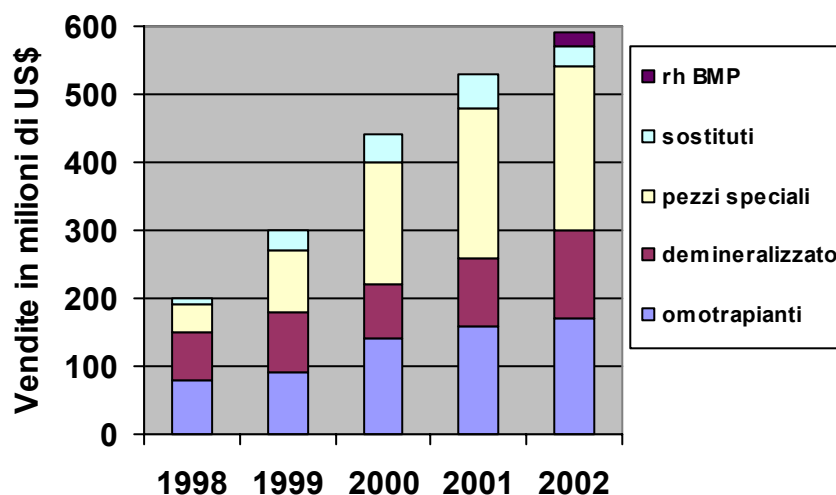


Fig.2 Vendite tessuto muscoloscheletrico, derivati e sostituti in USA

La situazione italiana è diversa per gli aspetti legati alla tipologia dei donatori, all'impianto normativo, all'organizzazione del prelievo, ma sostanzialmente analoga per quanto riguarda la preoccupazione rispetto alla sicurezza ed efficacia dei tessuti utilizzati.

In particolare, il chirurgo italiano ha per molti anni utilizzato, come fonte di tessuto osseo, le epifisi femorali prelevate da donatore vivente (pz sottoposti ad intervento di artroprotesi o di endoprotesi d'anca), conservate in strutture ospedaliere e sottoposte a controlli sierologici di routine.

La Legge trapianti n°91 del 1999 ha completamente modificato tale organizzazione trasferendo la responsabilità della certificazione di idoneità, della conservazione, della processazione e della distribuzione a strutture specificamente dedicate, chiamate "banche".

La Conferenza Stato-Regioni ha successivamente inquadrato la materia in modo puntuale approvando le "Linee guida per il prelievo, la conservazione e l'utilizzo di tessuto muscoloscheletrico"

Le banche di tessuto muscoloscheletrico italiane hanno iniziato il prelievo da donatore cadavere ed organizzato una rete nazionale per supplire il fabbisogno chirurgico con tessuto sia proveniente da donatore vivente che da donatore cadavere.

Una stima reale del fabbisogno italiano non è attualmente disponibile. Secondo l'analisi della Banca del tessuto muscoloscheletrico della Regione Emilia Romagna, nel 2001 gli interventi ortopedici di trapianto/impianto in Regione sono stati pari a 300 per milione di abitanti. Estrapolando tale dato, si potrebbe ritenere che attualmente gli interventi ortopedici italiani di innesto/trapianto siano circa 18000, dato sicuramente molto sottostimato considerando i 750.000 impianti americani, la cui popolazione è solamente 5 volte superiore a quella italiana. Secondo tali statistiche, gli impianti italiani dovrebbero essere circa 150.000 per i soli interventi ortopedici. Considerando le altre specialità, il fabbisogno aumenta ulteriormente.

Poiché il network delle Banche italiane non è ancora in condizione di supportare tutto il previsto fabbisogno, si è ottenuta la collaborazione di Banche internazionali, la cui sicurezza e qualità viene certificata dal Centro Nazionale Trapianti (CNT). Poiché tali Banche possono fornire i derivati dei tessuti ad alta tecnologia e costo, si rende assolutamente necessario fornire, al chirurgo utilizzatore ed alle strutture che autorizzeranno l'importazione, una valutazione sul grado di efficacia dimostrata di tali prodotti.

SCelta TERAPEUTICA

Ogni scelta terapeutica deve basarsi sul principio del favorevole rapporto costo/efficacia, ovvero il migliore trattamento per quel paziente al costo inferiore o quantomeno proporzionato all'intervento; l'efficacia, a propria volta, deve essere documentata e basata sull'evidenza⁽¹⁾.

In presenza di patologie con perdita di sostanza ossea ("bone stock"), in previsione di interventi ricostruttivi in cui è necessario utilizzare osso e suoi derivati, occorre che il chirurgo scelga il tessuto più idoneo in base alle caratteristiche dei prodotti disponibili, ricordando che nel materiale osseo si trovano in misura variabile diverse componenti.

FISIOLOGIA DEL TRAPIANTO/INNESTO OSSEO ("BONE GRAFTING")

L'efficacia biologica dei tessuti muscoloscheletrici, dei derivati e sostituti deriva dalla loro funzione nei processi di formazione dell'osso:

- 1) **Osteogenesi** - gli elementi cellulari presenti nel tessuto osseo prelevato, che sopravvivono al trapianto/innesto, sintetizzano nuovo osso nella sede ricevente;
- 2) **Osteoinduzione** - la sintesi di nuovo osso avviene attraverso l'attivazione, dal tessuto circostante, di cellule mesenchimali dell'ospite e successiva trasformazione in osteoblasti formanti osso. Tale processo è legato alla presenza nel trapianto / innesto di fattori di crescita, principalmente le BMP (bone morphogenetic proteins);

- 3) **Osteoconduzione** – il trapianto / innesto funge da struttura tridimensionale passiva (scaffold), che favorisce l’inserimento di vasi sanguigni e la formazione di nuovo osso

Tutti i tessuti muscoloscheletrici (TMS) e loro derivati vanno giudicati, relativamente all’efficacia, rispetto al tessuto di origine autologa.

TESSUTO AUTOLOGO

L’utilizzo di **osso autologo** fresco spongioso e, in grado minore, corticale rappresenta tuttora il “gold standard”, in quanto possiede le migliori proprietà osteoconduttive ed osteogeniche, è moderatamente osteoinduttivo.

Nell’innesto autologo fresco (cresta iliaca), la capacità osteoinduttiva è presente potenzialmente date le minime quantità di BMP presente nell’osso spongioso (di solito è contenuta nell’osso corticale) e si esprime dopo “esposizione” della proteina da parte degli osteoclasti. Circa il 10% delle cellule osteogeniche sopravvivono al trapianto negli innesti convenzionali, circa l’80%-90% nel trapianto vascolarizzato microchirurgico. Gli innesti cortico-spongiosi autologhi vengono rapidamente rivascularizzati ed inoltre sono privi di immunogenicità e del rischio di trasmissione di infezioni virali. Lo stesso vale per i tendini, le cartilagini ed i legamenti.

L’osso autologo fresco convenzionale viene per lo più prelevato come frustoli cortico-spongiosi dalla cresta iliaca, dalle coste o da altre sedi.

I trapianti vascolarizzati vengono prelevati con il loro peduncolo vascolare di solito dal perone, da coste ecc.

Per la ricostruzione di legamenti e tendini, parti di tendini vengono prelevati dal rotuleo o dal gracile-semitendinoso o dal tibiale.

In tutti i casi, il prelievo autologo comporta alcuni svantaggi:

- a. la disponibilità di tessuto è forzosamente limitata
- b. in caso di reintervento, spesso non è possibile ottenere materiale dalla stessa sede donatrice
- c. insorgono complicanze legate all’allungamento dei tempi di intervento, con conseguente aumento del sanguinamento, dolore e rischio di infezione della sede donatrice; si calcola che le complicanze maggiori incidano per circa l’8 % e quelle minori per circa il 20% ⁽²⁾.

Un’altra fonte di materiale autologo è il **midollo osseo**, prelevato mediante aspirazione dalla cresta iliaca posteriore; l’iniezione di midollo favorisce la guarigione per gli effetti osteogenici delle cellule mesenchimali osteoblastiche ed osteoinduttivi delle citochine e dei fattori di crescita. Per evitare la dispersione del midollo nel sito di lesione ossea, è conveniente combinarlo con un carrier, come osso, matrice demineralizzata o sostituti (ved. oltre).

Per favorire l’osteogenesi e l’attecchimento di un innesto, è possibile utilizzare fattori di crescita derivati dalle piastrine autologhe attivate (gel di piastrine): l’efficacia del gel piastrinico è tutt’ora in fase di verifica.

TESSUTO OMOLOGO (ALLOGRAFTS)

Il tessuto muscoloscheletrico omoplastico presenta come vantaggi la pronta disponibilità di innesti in quantità adeguata, e la possibilità di evitare la morbilità connessa con il prelievo autologo

Di origine umana, si ottiene da donatore vivente (epifisi femorali per lo più) e da donatore cadavere (potenzialmente ogni tipo di segmento di varie forme e misure)..

Il tessuto osseo da impianto viene distribuito da banche del tessuto muscolo-scheletrico regionali e nazionali, specificatamente individuate in base all'art. 19 della legge 91/99 e in ottemperanza a quanto definito dalle "Linee guida per il prelievo, la conservazione e l'utilizzo di tessuto muscolo-scheletrico", approvate dalla Conferenza Stato – Regioni il 21/03/2002.

Ha capacità osteoconduttive e può fornire supporto strutturale. Il congelamento eseguito in maniera appropriata non altera la BMP presente nell'osso: vengono quindi mantenute inalterate le capacità osteoinduttive che, analogamente a quanto avviene negli innesti autoplastici, sono peraltro da considerarsi solo potenziali nel tessuto non decalcificato. Il tessuto omologo crioconservato per la perdita completa della vitalità cellulare non è dotato ovviamente di capacità osteogenetiche. Si conserva congelato a -80°C o a temperature inferiori con mantenimento pressoché integrale delle sue proprietà biomeccaniche iniziali; può essere utilizzato direttamente, subito dopo lo scongelamento, oppure sottoposto a processazione (manipolazione minima) per ottenere vari tipi di prodotti (ved. oltre). Non sono state documentate complicanze correlate all'istocompatibilità, poiché il tessuto viene conservato o trattato senza criopreservanti, anzi perseguendo il fine di eliminare le componenti cellulari. Inoltre, grazie all'applicazione delle norme previste dagli standard di sicurezza del donatore, il rischio di trasmissione di malattie virali col TMS è a tutt'oggi estremamente improbabile.

TMS fresco, non congelato, conservato a 4°C ed impiantato entro 72 ore può essere utilizzato in alcuni casi selezionati (ved. oltre), richiede un certo impegno organizzativo nel reperimento del donatore e per garantire la sicurezza e l'assenza di contaminazione dell'innesto. Non sembra invece necessaria la compatibilità col ricevente, poiché le cellule (osteociti e/o condrociti), essendo circondate dalla matrice osseo-cartilaginea, non hanno la possibilità di stimolare una risposta immunitaria⁽³⁾.

TIPOLOGIE E PRODOTTI DI TMS OMOLOGO

Segmenti per trapianti

Si definisce trapianto di osso la sostituzione di segmenti osteoarticolari, intercalari o interi in chirurgia per lo più neoplastica, con l'intento di ripristinare la funzione d'organo. Allo scopo si utilizzano femori, tibie, omeri, radii, ulne, ecc. (interi o suddivisi in prossimali, distali, diafisari), emibacini e segmenti di altre sedi anatomiche, prelevabili all'occorrenza per specifiche necessità. Al segmento omologo può essere associato un segmento autologo (p.e. perone vascolarizzato).

Segmenti per innesti

Si definisce innesto l'impianto di tessuto osseo a fini di riempimento o di sostegno, per il ripristino del "bone stock", nella chirurgia ricostruttiva. Sono disponibili epifisi femorali, stecche diafisarie, chips, cunei, già pronti o da preparare in sala operatoria a seconda delle necessità.

Osso morcellizzato

E' costituito da chips di cortico-spongiosa di 2-3 mm, lavato a 40°C per eliminare le componenti cellulari e adipose, con proprietà osteoconduttive e di supporto eccellenti, specialmente se compattato nella sede di perdita del "bone stock" (impaction grafting), per esempio in riempimenti

di cavità cistiche, nei reimpianti protesici, nelle artrodesi vertebrali. Per aumentarne la capacità osteoinduttiva, può essere associato a osso autologo, midollo osseo, gel piastrinico, osso demineralizzato, fattori di crescita.

Matrice demineralizzata

E' costituita da tessuto osseo privato della componente minerale. Nei preparati disponibili, essa è spesso mescolata con chips di osso convenzionale o associata a carriers biologici. Ha effetti osteoconduttivi ed osteoinduttivi dovuti alla bone morphogenetic protein (BMP) presente nella matrice extracellulare, che si rende disponibile con il processo di demineralizzazione. Si presenta sottoforma di granuli di 0,5-2 mm liofilizzati. Può risultare utile soprattutto nel riempimento di cavità, nelle cisti e nei difetti di consolidamento delle fratture di piatti tibiali e ossa lunghe. Per l'assenza della capacità di sostegno non si usa da sola (se non per piccolissimi riempimenti), ma in associazione a segmenti autologhi o midollo osseo autologo, osso morcellizzato e stecche omologhe. La capacità osteoinduttiva nei vari preparati può essere differente, risentendo ampiamente di vari fattori quali metodiche di demineralizzazione e sterilizzazione, concentrazione della BMP, carrier utilizzato. Non esistono ancora studi prospettici, randomizzati e controllati che dimostrino sull'uomo, in confronto con i tessuti convenzionali, una maggiore efficacia di tali prodotti nel determinare una migliore o più rapida guarigione ossea .

TMS LIOFILIZZATO

Tutti i tessuti possono essere sottoposti a liofilizzazione (freeze-dry), processo di disidratazione mediante sublimazione, che permette la conservazione a temperatura ambiente. La liofilizzazione ,se eseguita correttamente, non altera la BMP e quindi le potenziali capacità osteoinduttive. I prodotti liofilizzati hanno ottime proprietà osteoconduttive, mentre perdono alcune proprietà biomeccaniche, quali la resistenza alla torsione ed alla flessione, ma non alla compressione: pertanto, sono molto utili per colmare difetti di riempimento, sotto forma di chips e cunei, in associazione a mezzi di sintesi, ma non per ottenere effetti di sostegno. Se adeguatamente reidratati prima dell'uso, sono sovrapponibili ai prodotti congelati.

TMS IRRADIATO

Il tessuto congelato ed i tessuti processati possono essere sterilizzati mediante irradiazione, di solito a raggi gamma da sorgente di Cobalto⁶⁰ alla dose consigliata di 25 kGy, che garantisce l'eliminazione di tutti i germi patogeni contaminanti. Il tessuto così trattato subisce peraltro variazioni in senso negativo della sua resistenza meccanica : tale trattamento può essere utilizzato nella processazione di innesti per riempimento (chips) ma non rappresenta la soluzione ideale per la decontaminazione di tessuti a cui si richiedono proprietà strutturali (stecche corticali, trapianti massivi, legamenti e tendini omoplastici). L'irradiazione ,quando supera 10 kGy, può denaturare la B.M.P. presente nell'innesto e alterare le sue capacità osteoinduttive. Se il tessuto è prelevato e processato in condizioni di asepsi, la sterilizzazione mediante irradiazione degli innesti non è necessaria.

CRITERI DI SCELTA DEL TMS OMOLOGO

In tabella 1 sono schematizzati gli interventi più comuni con il tipo di TMS suggerito o più frequentemente usato, in ordine di scelta, secondo i seguenti criteri:

- a) in base alla generale consuetudine di utilizzare la testa di femore (epifisi femorale) di donatore vivente come “unità di misura” dei difetti di riempimento, si consideri che una testa di femore media, una volta eliminate le parti molli, la cartilagine e il grasso, ha un volume di 75 cc e un peso di 45 grammi circa
- b) i prodotti di prima scelta sono quelli più facilmente reperibili, i SCSC = segmenti cortico-spongiosi crioconservati o congelati (teste di femore, metafisi epifisi tibiali, condili femorali) o l'osso morcellizzato già pronto crioconservato
- c) i prodotti di seconda scelta, come l'osso liofilizzato sono consigliabili se non si dispone di congelatori per l'idonea conservazione dell'analogo tessuto congelato
- d) le Banche del Tessuto Muscoloscheletrico possono fornire tessuti processati o modellati a richiesta, previ accordi con il chirurgo utilizzatore
- e) qualsiasi altro tessuto o derivato dell'osso che viene richiesto deve rispondere a requisiti di favorevole rapporto costo/efficacia, deve contenere osso in congrue quantità, il suo utilizzo deve avere indicazioni basate sull'evidenza clinica, la richiesta preferenziale deve essere documentata .

Tab. 1 Scelta del TMS

<i>TIPO DI INTERVENTO</i>	<i>TESSUTO RICHIESTO O CONSIGLIABILE</i>
Resezione per tumore osseo	<i>Innesto massivo = Trapianto:</i> <ul style="list-style-type: none"> ➤ innesti osteoarticolari: femore, tibia, omero, radio, ecc., prossimale o distale ➤ innesti intercalari: diafisi di femore, tibia, omero, ecc. (talora associati con autotrapianto vascolarizzato di perone) ➤ innesti di bacino: emibacino, acetabolo, ala iliaca
<i>Ricostruzione ossea o fascio-tendinea</i>	<i>Innesti / Impianti</i>
Reimpianto di protesi d'anca o cotile Reimpianto di protesi di ginocchio	<ul style="list-style-type: none"> ➤ *SCSC ➤ Chips: <ul style="list-style-type: none"> • osso morcellizzato • osso liofilizzato
Protesi d'anca in artrosi posttraumatica con sfondamento del cotile	<ul style="list-style-type: none"> ➤ *SCSC ➤ Chips: <ul style="list-style-type: none"> • osso morcellizzato • osso liofilizzato
Tettoplastica in lussazione congenita dell'anca (pediatrica)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Testa di femore (epifisi femorale) ➤ Cunei tricorticali da cresta iliaca congelati o liofilizzati
Artrodesi vertebrale strumentata Stabilizzazione vertebrale in spondilolistesi	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Osso spongioso: <ul style="list-style-type: none"> • *SCSC • chips di osso congelato • osso morcellizzato • osso liofilizzato (chips, spongiosa)
Osteosintesi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pseudoartrosi ossa lunghe con placca e innesto contrapposto ▪ (triplice) artrodesi del piede ▪ Grice del piede ▪ fratture di piatto tibiale 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Stecche corticali di tibia per osteosintesi di tibia, omero, clavicola, femore ➤ Stecche corticali di femore per osteosintesi di femore ➤ Perone ➤ Osso spongioso morcellizzato o liofilizzato per riempimento ➤ Innesti massivi come per tumori ossei
Osteosintesi in traumi o politraumi acuti	
Osteotomie correttive di ossa lunghe	<ul style="list-style-type: none"> ➤ *SCSC ➤ Cunei: <ul style="list-style-type: none"> • da testa di femore (epifisi femorale) • di osso liofilizzato
Curettage e Borraggio (svuotamento e riempimento) di cisti aneurismatiche e cavità varie, TCG	<ul style="list-style-type: none"> ➤ *SCSC ➤ Chips: <ul style="list-style-type: none"> • osso morcellizzato • osso liofilizzato ➤ Stecca ➤ Matrice demineralizzata
Ricostruzione legamenti (crociati del ginocchio) o tendini	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tendine rotuleo con bratte ossee ➤ Tendine d'Achille con bratta calcaneare ➤ Tendine gracile semitendinoso ➤ Tendine tibiale posteriore ➤ Fascia lata
Metastasectomia con ricostruzione della parete toracica o addominale (chir. gen.)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fascia lata grande
Odontoiatria e chirurgia maxillo-facciale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Chips (3 mm) o microchips (2 mm) di osso liofilizzato ➤ Microstecche (2 cm) di osso corticale liofilizzato ➤ Fascia lata piccola

(* SCSC = segmenti cortico-spongiosi crioconservati (teste di femore, metafisi epifisi tibiali, condili femorali) in base alla generale consuetudine di utilizzare la testa di femore (epifisi femorale) come "unità di misura" dei difetti di riempimento, si consideri che una testa di femore media, una volta eliminate le parti molli, la cartilagine e il grasso, ha un volume di 75 cc e un peso di 45 grammi circa

DERIVATI E SOSTITUTI dell'OSSO

I derivati dell'osso sono composti ottenuti trattando l'osso umano con processi chimico-fisici complessi al fine di isolare uno o più componenti dell'osso identificate come determinanti da alcuni Autori per ottenere una funzione, eventualmente integrati da altre componenti di origine non umana (animale o di sintesi)

I sostituti dell'osso sono sostanze che intendono essere strutturalmente simili all'osso umano tanto da poterlo sostituire in toto; sono sintetizzati in laboratorio oppure ottenuti con lavorazioni da prodotti animali o vegetali.

Si noti che l'osso di origine animale, nelle varie forme (per esempio liofilizzato ecc) non è né un derivato dell'osso umano né un sostituto. Secondo l'attuale normativa è considerato un dispositivo medico, ma il suo utilizzo clinico si configura come uno xenotrapianto, nei confronti del quale ci si deve attenere alle disposizioni emanate dal Consiglio Superiore di Sanità.

Il derivato ed il sostituto ideale dell'osso devono essere biocompatibili, osteoconduttivi, osteoinduttivi, talvolta riassorbibili, facili da usare e a favorevole rapporto costo/efficacia, e, nel caso dei sostituti, strutturalmente simile all'osso,

Entro questi parametri, sono commercialmente disponibili un sempre maggior numero di prodotti alternativi all'osso, per l'utilizzo in interventi chirurgici, quali la ricostruzione di cavità ossee, il riempimento di perdite di sostanza ossea segmentaria e vertebrale.

Tali prodotti sono molto variabili per composizione, meccanismo d'azione e presunta efficacia.

Nelle tabelle 2 e 3 sono riportati vari esempi di derivati e sostituti dell'osso: è importante notare che tutti sono osteoconduttivi, offrono una minima integrità strutturale e possiedono una piccola, non sicura, capacità di facilitare l'osteoiduzione.

I prodotti contenenti fattori di crescita umani ricombinanti, come la BMP-2 o la BMP-7, dimostrano in alcune applicazioni cliniche proprietà osteoinduttive.

La Figura 3 mostra le concentrazioni di BMP in gel piastrinico, DBM e rh-BMP

Il gel piastrinico è privo di BMP, pur contenendo svariate citochine attive come PDGF, TGF-beta1, IGF-1 e VEGF.

La matrice ossea demineralizzata, che contiene tracce di BMP naturali, presenta una concentrazione 1 milione di volte minore di quella presente nei prodotti a base di BMP umana ricombinante⁽¹¹⁾.

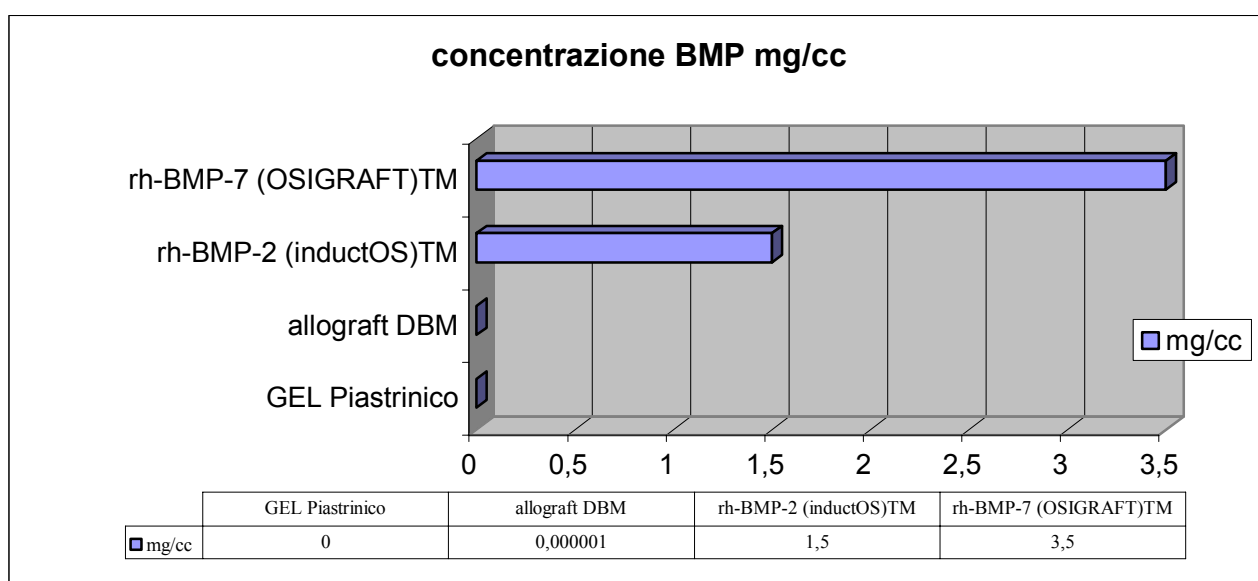


Fig. 3 Concentrazione di BMP in gel piastrinico, matrice demineralizzata e BMP umana ricombinante da "New bone graft techniques and application in the spine" (Burkus,2002) modificato.

CONSIDERAZIONI GENERALI

Lo scopo del presente lavoro è quello di fornire al chirurgo, che utilizza osso, suoi derivati o sostituti, l'opportunità di poter valutare, in previsione dell'utilizzo clinico, il risultato dell'analisi della letteratura scientifica a supporto e la valutazione dell'efficacia.

E' importante sapere che solo i prodotti classificati come dispositivi o farmaci (sostituti dell'osso, DBM combinata con carrier e fattori di crescita) sono sottoposti da FDA e dagli organismi comunitari e nazionali a rigidi controlli con studi preclinici e clinici, mentre i tessuti umani ed i loro derivati, compresa la DBM non combinata, proprio perché considerati tessuti sottoposti a minima manipolazione, possono essere distribuiti, pur in assenza di tali studi.

Tale approccio si rende ulteriormente più necessario in considerazione dei costi connessi con l'utilizzo dell'osso, dei suoi derivati e dei sostituti, spesso con ampie variazioni in considerazione del livello di tecnologia richiesto.

Il chirurgo richiedente deve essere completamente e correttamente informato:

- 1) sulle caratteristiche del prodotto (componenti, percentuali, eccipienti, ecc),
- 2) sugli studi preclinici e clinici effettuati,
- 3) sui livelli di evidenza di tali studi, secondo il grading più sotto definito,

Poiché è ragionevole presumere che non tutti i derivati ed i sostituti dell'osso si comportino in modo analogo, avendo caratteristiche chimico-fisiche differenti, e' necessario che il loro impiego in chirurgia sia valutato in modo critico, alla luce delle attuali conoscenze scientifiche, attenendosi alle seguenti considerazioni.

In primo luogo, è importante tenere presente che la sede ed il tipo di difetto osseo influenzano la modalità e la rapidità della riparazione ossea; per esempio, i difetti diafisari post-traumatici, i difetti metafisari, le artrodesi vertebrali intersomatica o posterolaterale dove sia stato impiegato trapianto/innesto autologo o omologo hanno un rimodellamento differente. E' stato dimostrato che, per esempio, in un difetto metafisario possono essere usati con successo diversi tipi di materiali esclusivamente osteoconduttivi; invece, nell'artrodesi vertebrale posterolaterale, non hanno successo i materiali osteoconduttivi se usati come unico sostituto. Perciò, **l'idoneità di un tipo di innesto osseo, derivato o sostituto osseo in un certo contesto clinico non è necessariamente predittivo della sua validità in un'altra sede anatomica.**

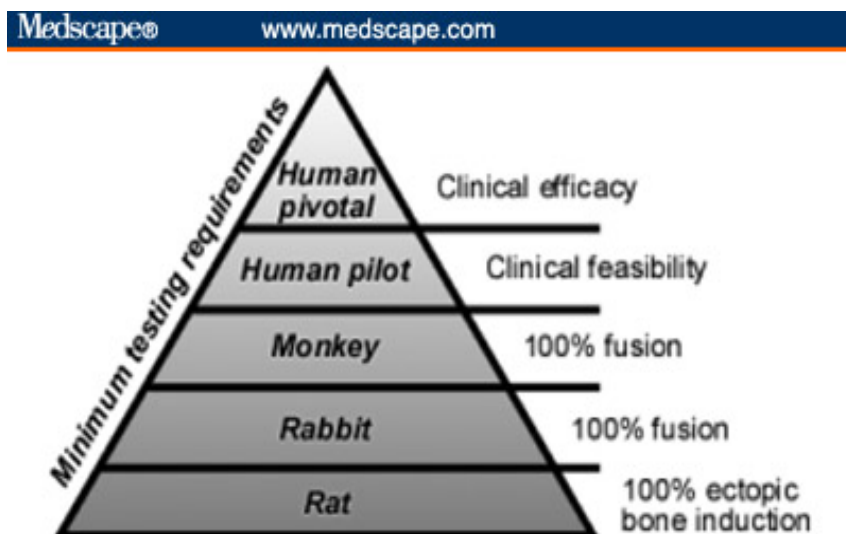


Fig. 4 Prove a supporto dell'utilizzo clinico

In secondo luogo, si deve cercare quale delle prove a supporto, riportate dagli studi preclinici, giustifichi l'uso di un tipo di prodotto piuttosto che di un altro (Fig.4).

I criteri stabiliti per la valutazione sono l'esistenza di almeno 3 prove a supporto:

- a) evidenza di osteoinduzione in ratti,
- b) evidenza di osteoinduzione in primati e
- c) completamento di trials clinici umani prospettici randomizzati.

E' chiaro che è più difficile ottenere osso nell'uomo piuttosto che in coltura cellulare o nel topo, con una progressiva maggiore difficoltà nella formazione di nuovo osso nelle specie più complesse: **solo trials clinici prospettici randomizzati su modelli umani possono determinare l'efficacia dei sostituti e derivati dell'osso nell'uomo**, così come l'efficacia dipende dalla sede di utilizzo.

In terzo luogo, le prove fornite sono tutte relative a prodotti che non sono ancora stati sottoposti ad una autorevole e regolare valutazione critica, tipo la matrice di osso demineralizzato o il gel piastrinico contenente "fattori autologhi di crescita". Finché tutti questi prodotti soddisfano la definizione tecnica di "minima manipolazione", **c'è il rischio che non producano i risultati attesi nell'uomo, soprattutto se non accompagnati da risultati positivi di trials clinici randomizzati sull'uomo**.

La necessità di autorizzazione da parte di FDA oppure di organismi UE di fatto impone l'obbligo di rigorose sperimentazioni scientifiche a supporto.

I prodotti combinati di DBM con carrier sono stati sottoposti dal 2002 a controllo di FDA con richiesta di autorizzazione come "device". Al momento attuale, i prodotti disponibili non hanno ancora ottenuto da FDA l'autorizzazione come dispositivo medico.

LA MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE (EBM) NELLA PRATICA CHIRURGICA

La pratica medica è il risultato di un continuo processo di apprendimento, per il quale è necessario un programma di aggiornamento continuo rispetto a diagnosi, trattamento e ricerca scientifica correlata.

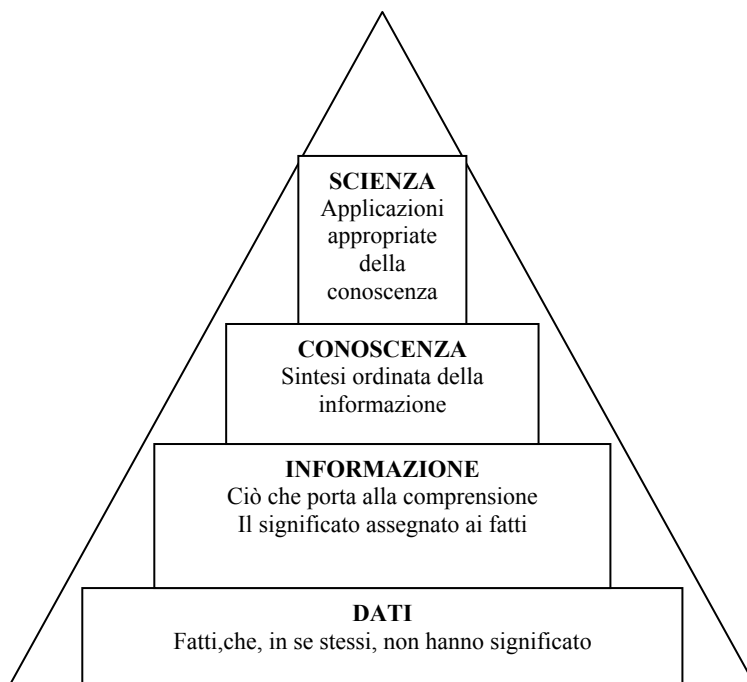


Fig.6 Rappresentazione piramidale del processo di apprendimento

Come rappresentato nella Fig.4, lo scopo ultimo della ricerca in chirurgia e dell'educazione continua risiede nell'acquisizione della conoscenza e della scienza, che consiste nell'usare o applicare la conoscenza in modo appropriato.

La EBM si occupa dei quattro passaggi indicati analizzando la correttezza dei dati raccolti, la possibilità di trasferire l'informazione in conoscenza e, infine, l'opportunità di applicare la conoscenza.

I passaggi più delicati sono rappresentati dalla trasformazione dell'informazione in conoscenza ed in scienza.

L'informazione in chirurgia spesso si basa su due tipi di evidenze:

- 1) la DOE (Disease-Oriented Evidence) e
- 2) la POEM (Patient-Oriented Evidence that Matters).

La DOE consiste di informazioni rivolte ad aumentare la nostra comprensione della malattia: la sua eziologia, la patofisiologia, la prevalenza, la prognosi, ecc.

La POEM consiste di evidenze dirette al paziente, con le quali possiamo valutare l'efficacia di interventi in termini di risultati clinici sui pazienti.

Mentre la DOE può indirizzare il chirurgo verso terapie, che si potrebbero anche dimostrare inefficaci, la POEM identifica chiaramente quali terapie garantiscono risultati documentati che rispondono alle necessità del paziente.

Solo la POEM garantisce al chirurgo di aver agito negli interessi del paziente, secondo "scienza e coscienza", in quanto si basa su trials clinici controllati e rigorosamente attendibili.

TRAPIANTO DI TESSUTI: SICUREZZA ED EFFICACIA

Nella scelta dei tessuti da utilizzare a scopo di trapianto occorre differenziare i concetti di sicurezza e di efficacia.

Per “sicurezza” si intende la garanzia che la Banca di tessuto, anche se internazionale, utilizzi le procedure di selezione del donatore, prelievo, validazione, processazione, conservazione e distribuzione previste nelle Linee Guida Nazionali.

Nel caso delle Banche Internazionali, il Centro Nazionale Trapianti, attraverso il parere espresso dalla Commissione Nazionale per il Trapianto Muscoloscheletrico, emana la lista delle strutture autorizzate alla distribuzione e, quindi, rispondenti ai requisiti delle Linee Guida.

Per “efficacia” si intende la capacità del tessuto di corrispondere alle necessità del paziente, secondo una valutazione delle sue caratteristiche, della sua composizione, del meccanismo d’azione e della documentazione scientifica a supporto della sua utilizzazione, con ricerche sull’uomo e nella sede dell’intervento chirurgico.

L’efficacia di un tessuto deve essere documentata attraverso ricerche scientifiche, dalle quali si possa ricavare un’evidenza.

L’evidenza, infine, può essere misurata attraverso l’identificazione di livelli.

L’efficacia clinica “evidente” aiuta il chirurgo nella sua libera decisione, finalizzata alla cura del paziente secondo le modalità più efficaci.

LIVELLI DI EVIDENZA

I chirurghi hanno sempre basato le loro scelte cliniche, personalizzate sulle necessità del paziente e sulle circostanze, sulle evidenze scientifiche.

Le fonti fondamentali di tali evidenze sono gli studi pubblicati nella letteratura medica e chirurgica: per esempio, in ortopedia, una delle più importanti riviste (*The Journal of Bone and Joint Surgery, JBJS*) ha recentemente introdotto una sezione di Evidence-Based Orthopedics, con un’analisi dei trials randomizzati presentati su 42 riviste scientifiche.

Come riportato anche dal JBJS, sono stati definiti 5 livelli gerarchici di evidenza, che per completezza abbiamo riportato nella Tabella 2.

Il 1° livello di evidenza è riservato ai trials clinici randomizzati di alta qualità.

Il 2° livello di evidenza si raggiunge con gli studi di coorte.

Il 3° livello di evidenza deriva da studi casi-controllo.

Il 4° livello di evidenza è riservato a serie di casi non controllati, mentre al giudizio dell’esperto, agli studi animali ed in vitro viene riconosciuto il 5° livello di evidenza.

Abbiamo, per comodità, adottato lo stesso livello di grading per la valutazione dei derivati e dei sostituti ossei offerti dalle ditte come “devices” o dalle Banche internazionali come “tessuti”.

Sempre più iniziative sono rivolte alla verifica dei livelli di evidenza degli interventi sanitari e non solo per ragioni di economia sanitaria, come molti ritengono, o per un rigido ingabbiamento della professionalità, ma soprattutto per la rigorosità scientifica che viene in tal modo attribuita all’intervento stesso, anche alla luce di una eventuale sua valutazione medico-legale.

Tale iniziativa si pone, quindi, in linea con le attività intraprese dal Ministero della Salute, dalle Regioni e dalle maggiori Società Scientifiche Nazionali ed Internazionali, in tema di “Evidenza Clinica”, “Governo Clinico” e “Medicina basata sulle evidenze”.

I livelli di evidenza dei vari tessuti, derivati o sostituti attualmente disponibili ed offerti dalle Banche Internazionali autorizzate dal Centro Nazionale Trapianti è riportato in Tabella 3 e 4, dopo la richiesta di un’autovalutazione al Responsabile Scientifico delle Banche stesse.

La valutazione sulla base dei livelli di evidenza si propone anche come un valido strumento di analisi per le Banche di tessuto regionali e/o nazionali e per i Centri di riferimento regionali, chiamati ad autorizzare l’utilizzo di tali tessuti, in caso di indisponibilità da parte della rete nazionale.

TABELLA 2
LIVELLI DI EVIDENZA

Tipi di studio
<p>Studi terapeutici—Analisi dei risultati del trattamento Studi prognostici—Analisi dell’outcome della malattia Studi diagnostici—Analisi di un test diagnostico Analisi economiche e decisionali—Sviluppo di un modello economico e decisionale</p>
<p>Livello I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trials clinici randomizzati <ol style="list-style-type: none"> a. Differenza significativa b. Differenza non significativa, ma intervalli di confidenza ridotti 2. Review sistematica² di trials randomizzati controllati di Livello I (studi omogenei) <ol style="list-style-type: none"> 1. Studio prospettico¹ 2. Review sistematici² di studi di Livello I <ol style="list-style-type: none"> 1. Test di criteri diagnostici precedentemente utilizzati in serie di pazienti consecutivi (con un “gold standard” di riferimento universalmente accettato) 2. Review sistematica² di studi di Livello I <ol style="list-style-type: none"> 1. Costi ed alternative clinicamente sensibili; valori ottenuti da molti studi; multiway sensitivity analyses 2. Review sistematica² di studi di Livello I
<p>Livello II</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studio prospettico di coorte³ 2. Trials randomizzati controllati di bassa qualità (es <80% follow-up) 3. Review sistematica² <ol style="list-style-type: none"> a. di studi di Livello II b. Studi di Livello I non omogenei 1. Studio retrospettivo⁴ 2. Studio di controlli non trattati da un precedente trial randomizzato 3. Review sistematica² di studi di Livello-II <ol style="list-style-type: none"> 1. Sviluppo di criteri diagnostici sulla base di pazienti consecutivi (con “gold” standard di riferimento universalmente accettato) 2. Review sistematica² di studi di Livello-II <ol style="list-style-type: none"> 1. Costi ed alternative clinicamente sensibili; valori ottenuti da studi limitati; multiway sensitivity analyses 2. Review sistematica² di studi di Livello-II
<p>Livello III</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studio caso-controllo⁵ 2. Studio retrospettivo di coorte⁴ 3. Review sistematica² di studi di Livello-III <ol style="list-style-type: none"> 1. Studio di pazienti non consecutivi (assenza di “gold” standard di riferimento universalmente accettato) 2. Review sistematica² di studi di Livello-III <ol style="list-style-type: none"> 1. Costi ed alternative limitati; stime povere 2. Review sistematica² di studi di Livello-III
<p>Livello IV</p> <p>Serie di casi (assenza di gruppo di controllo o gruppo storico) Serie di casi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studio caso-controllo 2. Standard di riferimento scadente

Nessuna analisi di sensibilità

Livello V

Opinione d'esperto

Studi animali

Studi *in vitro*

Opinione d'esperto

Studi animali

Studi *in vitro*

Opinione d'esperto

Studi animali

Studi *in vitro*

Opinione d'esperto

Studi animali

Studi *in vitro*

1. Tutti i pazienti sono stati arruolati allo stesso punto nel decorso della malattia con $\geq 80\%$ follow-up dei pazienti arruolati.
2. Uno studio di risultati da due o più studi precedenti.
3. I pazienti sono stati comparati con un gruppo di controllo di pazienti trattati nello stesso tempo e nella stessa istituzione.
4. Lo studio è stato iniziato dopo l'esecuzione del trattamento.
5. I pazienti con un particolare outcome (es. casi con una artroprotesi totale fallita) sono stati comparati con quelli che non avevano l'outcome (es. controlli con successo dell'intervento di artroprotesi)

TABELLA 3. ALCUNI DEI DERIVATI E SOSTITUTI OSSEI DISPONIBILI SUL MERCATO, PORTATI COME ESEMPIO, PER SEGNALARE LE EVIDENZE SCIENTIFICHE E L'AUTORIZZAZIONE FDA-EU

Società	Prodotto	Composizione	Forme disponibili	Meccanismo d'azione	Prove a favore	Livello di evidenza	FDA EU
EXACTECH	Opteform	DBM+chips di corticospongiosa in carrier gelatina	Putty malleabile in dischi circolari	Osteoconduzione Bioriasorbibile Limitata osteoinduzione	Studi umani Studi animali Case reports Lotti testati	IV	Richiesta 510 (k)
EXACTECH	Optefil	DBM in carrier gelatina	Pasta d'osso iniettabile o polvere	Osteoconduzione Bioriasorbibile Limitata osteoinduzione	Studi umani Studi animali Case reports Lotti testati	IV	Richiesta 510 (k)
MTF	DBX	32%DBM in carrier di acido Jaluronico	Pasta d'osso iniettabile, putty e mix corticospongioso	Osteoconduzione Bioriasorbibile Limitata osteoinduzione	Studi umani Studi animali Case reports	III	Richiesta 510 (k)
OSTEOTECH	Grafton	17%DBM in carrier di glicerolo	Pellets, putty malleabile, gel iniettabile e plugs	Osteoconduzione Bioriasorbibile Limitata osteoinduzione	Studi umani Studi animali Case reports	III	
RTI	Osteofil	24% DBM in carrier di gelatina	Pasta e putty d'osso iniettabile	Osteoconduzione Bioriasorbibile Limitata osteoinduzione	Studi umani Studi animali Case reports Lotti testati	IV	Richiesta 510 (k)
RTI	Regenafil	24% DBM in carrier di gelatina	Strips e blocchi con chips corticospongiosi	Osteoconduzione Bioriasorbibile Limitata osteoinduzione	Studi umani Studi animali Case reports Lotti testati	IV	Richiesta 510 (k)

510 (k) = notifica premarket di prodotto equivalente (non richiede dimostrazione di ragionevole sicurezza ed efficacia),

PMA= approvazione premarket (processo di valutazione scientifica e regolatoria di efficacia e sicurezza) ,

HDE= esenzione device ad uso umanitario (prodotto diretto alla terapia di condizioni rare, cioè <4.000 pazienti anno in USA)

TABELLA 4. ALCUNI DEI SOSTITUTI OSSEI DISPONIBILI SUL MERCATO, PORTATI COME ESEMPIO, PER SEGNALARE LE EVIDENZE SCIENTIFICHE E L'AUTORIZZAZIONE FDA-EU

Società	Prodotto	Composizione	Forme disponibili	Meccanismo d'azione	Prove a favore	Livello di evidenza	FDA EU
INTERPORE	Pro Osteon 500	Idrossiapatite corallina	Granulare o blocchi	Osteoconduzione e Bioassorbibile	Studi umani Studi animali Case reports	IV	Approvato 510 (k)
SYNTHESES	Norian	Fosfato di calcio	Pasta iniettabile	Osteoconduzione e Bioassorbibile	Studi umani Studi animali Case reports	IV	Approvato 510 (k)
SYNTHESES	Calceon 6	Solfato di calcio	Pellets	Osteoconduzione e Bioassorbibile	Studi animali	V	Approvato 510 (k)
WRIGHT	Osteoset	Solfato di calcio	Pellets	Osteoconduzione e Biorassorbibile	Studi umani Studi animali Case reports	IV	Approvato 510 (k)
ZIMMER	Collagraft	Mix di idrossiapatite, fosfato tricalcico e collagene bovino	Strip	Osteoconduzione e Biorassorbibile	Studi animali Studi umani Case reports Coltura cellulare	IV	Approvato come PMA

510 (k) = notifica premarket di prodotto equivalente (non richiede dimostrazione di ragionevole sicurezza ed efficacia),

PMA= approvazione premarket (processo di valutazione scientifica e regolatoria di efficacia e sicurezza) ,

HDE= esenzione device ad uso umanitario (prodotto diretto alla terapia di condizioni rare, cioè <4.000 pazienti anno in USA)

FUTURO

La FDA ha recentemente approvato alcuni fattori di crescita derivati dalla BMP, particolarmente la rhBMP-2 per la artrodesi vertebrale con i cage e la rhBMP-7 (OP-1) come sostituto dell'autotrapianto per le pseudoartrosi della tibia. Tali prodotti, impiegati in trials umani, hanno dimostrato un'importante capacità osteoinduttiva, aprendo la strada ad ulteriori applicazioni cliniche.

Tra i metodi di somministrazione vi è la diretta collocazione nella sede chirurgica, ma i risultati si sono dimostrati più promettenti quando i fattori di crescita sono stati somministrati insieme a substrati per facilitarne il rilascio prolungato nel tempo e/o fornire un'impalcatura per la formazione di osso.

La FDA è responsabile del controllo di tali prodotti in USA, mentre la ratio costo/beneficio ne influenzerà l'utilizzo clinico.

Ulteriori progressi nell'ingegneria tissutale, "l'integrazione delle scienze biologiche, fisica ed ingegneria", creerà delle nuove strutture carrier che permetteranno di rigenerare e ricostituire i tessuti nella loro forma e funzione; queste strutture dovranno essere verosimilmente addizionate con vari fattori di crescita, diventando dei supporti biologici di incorporazione di cellule staminali mesenchimali. Infine, lo sviluppo di bioreattori *ex vivo*, capaci di produrre osso con un appropriato innesco biomeccanico, fornirà strutture di ingegneria tissutale per l'uso diretto nell'apparato scheletrico.

Trials clinici randomizzati divengono necessari per la dimostrazione di efficacia clinica dei tessuti umani e per orientare secondo "evidenza" le scelte del chirurgo utilizzatore.

CONCLUSIONI

L'aumento dell'utilizzo di innesti ossei, (che si verifica annualmente negli USA), ha determinato una carenza di materiale omologo da donatore cadavere ed ha reso necessario un incremento della donazione di tessuto muscoloscheletrico.

Questo ha stimolato lo sviluppo e la fornitura di un sempre maggior numero di sostituti ossei, che includono materiali naturali, sintetici, di derivazione umana ed animale.

L'osso spongioso e, in minor misura, l'osso corticale di origine autologa sono i migliori materiali da innesto e con essi devono competere idealmente sia gli innesti omologhi, sia i sostituti dell'osso nelle loro performances *in vivo*.

Il limite del tessuto autologo è dovuto alla scarsa disponibilità ed al danno sulla sede donatrice.

Tra i vantaggi degli innesti di osso omologo, vi sono la disponibilità di segmenti di varia forma e misura e la possibilità di evitare un danno nella sede del prelievo autologo. La processazione del tessuto comunque modifica l'osteointegrazione dell'innesto e le proprietà biomeccaniche. La trasmissione di infezioni, soprattutto quella da HIV, è stata di fatto praticamente eliminata, sia per le metodologie di ricerca degli antigeni virali sui donatori, sia per l'efficacia del trattamento di processazione stesso.

Il sostituto osseo ideale è biocompatibile, riassorbibile, osteoconduttivo, osteoinduttivo, strutturalmente simile all'osso, facile da usare e a buon rapporto costo/efficacia. Attualmente, i prodotti del commercio sono variabili nella composizione, nel meccanismo di azione e negli effetti dichiarati. E' ragionevole credere che non tutti i derivati ed i sostituti ossei si comportino nello stesso modo.

I tessuti o i derivati cellulari che soddisfano la definizione tecnica di "minima manipolazione" non sono soggetti ad elevati livelli di regolare valutazione da parte di FDA.

Fattori di crescita recentemente approvati da FDA, limitatamente agli usi indicati, hanno dimostrato "evidente" capacità osteoinduttiva.

Nella scelta tra le numerose soluzioni offerte, il chirurgo deve basarsi su documentati "livelli di evidenza", che tengano conto dei risultati degli studi effettuati nelle sedi chirurgiche da sottoporre ad intervento.

Al momento attuale, i sostituti ed i derivati dell'osso non risultano ancora supportati da trials clinici sufficienti a dimostrare la loro "evidente" efficacia e, quindi, superiorità rispetto ai prodotti tradizionali.

Un discorso a parte merita l'osso di origine animale, attualmente fornito alle chirurgie come dispositivo medico, con marchio CE, ma che si configura come uno xenotrapianto, nei confronti del quale ci si deve attenere alle disposizioni emanate dal Consiglio Superiore di Sanità.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Committee on Biological Implants **Bone graft substitutes: facts, fiction and applications** American Academy of Orthopaedic Surgeons, 70th Annual Meeting, New Orleans, Louisiana, Feb. 2003
- 2) Boden S.D. **Osteoinductive bone graft substitutes: Burden of proof** American Academy of Orthopaedic Surgeons Bulletin, Feb. 2003
- 3) Wright J.G. **Levels of evidence** American Academy of Orthopaedic Surgeons Bulletin, Feb. 2003
- 4) Finkemeier C.G. **Bone-Grafting and Bone-Graft Substitutes** Journal of Bone and Joint Surgery (American), 2002; 84: 454-464
- 5) Friedlaender G.E., Perry C.R., Cole J.D. et al. **Osteogenic Protein-1 (Bone Morphogenetic protein-7) in the treatment of Tibial Nonunions** Journal of Bone and Joint Surgery (American), 2001; 83 (S151): 151-164
- 6) Johnsson R., Stromqvist B., Aspenberg P. **Randomized radiostereometric study comparing osteogenic protein-1 (BMP-7) and autograft bone in human noninstrumented posterolateral lumbar fusion: 2002 Volvo Award in clinical studies** Spine, 2002; 27 (23): 2654-61
- 7) Hurwitz S.R., Slawson D., Shaughnessy A. **The orthopaedic Forum: Orthopaedic Information Mastery: Applying Evidence-Based information Tools to Improve Patient Outcomes while Saving Orthopaedists' Time** Journal of Bone and Joint Surgery (American), 2000; 82(6): 888-894
- 8) Shasha N., Krywulak S., Backstein D., et al. **Long-term follow-up of fresh tibial osteochondral allografts for failed tibial plateau fractures** Journal of Bone and Joint Surgery (American), 2003; 85 (S2): 33-39.
- 9) Wright J.G., Swiontkowski M.F. **Introducing a New Journal Section: Evidence-Based Orthopaedics** Journal of Bone and Joint Surgery (American), 2000; 82: 759-760
- 10) Wright J.G., Swiontkowski M.F., Heckman J.D. **Introducing Levels of Evidence to the Journal** Journal of Bone and Joint Surgery (American), 2003; 85 (1): 1-3
- 11) Burkus J.K. **New bone graft techniques and applications in the spine** Clinical Update, Medscape, 07/11/2002