

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Volume 19 - n. 1/2020

Gennaio-Aprile 2020

Comitato Scientifico Editoriale

ALLEGRA C.	BELLIA V.	CONCIA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	SIRTORI C.
ALTAMURA C.	BIANCHI PORRO G.	CRINÒ L.	FERRARA P.	PACE F.	TODESCO S.
AMBROSIONI E.	CACCIAPUOTI F.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	PUDDU P.	VAIRA D.
BASSETTI M.	CARRATÙ L.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	SCAGLIONE F.	VISCOLI C.

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2020 MEDIZIONI S.r.l.

Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohspe.it

Vol. 19 - n. 1/2020 - gennaio-aprile
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di maggio 2020

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 19 - n. 1 - gennaio-aprile 2020

Indice

Evidenze pre-cliniche e cliniche delle proprietà antiossidanti e antinfiammatorie della papaya fermentata	3
<i>Claudia Vanetti, Daria Trabattoni, Mara Biasin, Irma Saulle, Claudio Fenizia, Mario Clerici</i>	
Il metabolismo dell'osso nelle articolazioni protesizzate	9
<i>Luigi Molfetta</i>	
ASA nella prevenzione primaria del paziente diabetico. Focus sulle linee guida ESC/EASD	25
<i>Claudio Ferri</i>	
Studio clinico circa l'impiego del Clodronato disodico 100 mg fl i.m. secondo un protocollo terapeutico avanzato: un caso particolare di frattura scomposta di radio dx trattata con placca e viti, complicata da osteomielite, guarita con <i>restitutio ad integrum</i>	31
<i>Massimo Millo, Emanuele Enrico Millo</i>	

COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. CLAUDIO ALLEGRA Primario Divisione Angiologia, Ospedale S. Giovanni Addolorata, Roma	Prof. SILVANO ESPOSITO Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università degli Studi di Napoli
Prof. ALFREDO CARLO ALTAMURA Direttore Cattedra di Psichiatria, Università di Milano	Prof. PIETRO FERRARA Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica del S. Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e Università Campus Bio-Medico, Roma
Prof. ETTORE AMBROSIONI Direttore Divisione e Cattedra di Medicina Interna, Policlinico S. Orsola, Bologna	Prof. FRANCO FRASCHINI Direttore Cattedra di Chemioterapia, Dipartimento di Tossicologia Medica, Università di Milano
Dott. MATTEO BASSETTI Direttore Clinica Malattie Infettive, A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine	Dott. MARIO MALERBA Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università, Brescia
Prof. VINCENZO BELLIA Titolare della Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Palermo	Prof. MARIO MANCINI Direttore Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università "Federico II", Napoli
Prof. GABRIELE BIANCHI PORRO Direttore Cattedra di Gastroenterologia, Polo Universitario "L. Sacco", Milano	Prof. DARIO OLIVIERI Direttore Istituto di Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Parma
Prof. FEDERICO CACCIAPUOTI Cattedra di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Il Università, Napoli	Prof. FABIO PACE UOC di Gastroenterologia ed Endoscopica Digestiva ASST Bergamo Est - Seriate (BG)
Prof. LUIGI CARRATÙ Direttore I Cattedra Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università "Federico II", Napoli	Prof. PAOLO PUDDU Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
Prof. ERCOLE CONCIA Unità Operativa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Verona, Università degli Studi di Verona	Prof. FRANCESCO SCAGLIONE Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano
Prof. LUCIO CRINÒ Dipartimento Oncologia, Primario Unità Operativa di Oncologia, Ospedale Bellaria, Bologna	Prof. CESARE SIRTORI Direttore di Cattedra di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano
Prof. DOMENICO DE GRANDIS Primario Divisione Neurologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo	Prof. SILVANO TODESCO Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
Prof. ANTONIO DI BIAGIO Clinica Malattie Infettive Ospedale San Martino, Genova	Prof. DINO VAIRA Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna
	Prof. CLAUDIO VISCOLI Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Università di Genova

Evidenze pre-cliniche e cliniche delle proprietà antiossidanti e antinfiammatorie della papaya fermentata

Pre-clinical and clinical evidence of antioxidant and anti-inflammatory properties of fermented papaya

Claudia Vanetti¹, Daria Trabattoni², Mara Biasin², Irma Saulle¹, Claudio Fenizia¹, Mario Clerici^{1,3*}

¹Cattedra di Immunologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Italia;

²Cattedra di Immunologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco, Università degli Studi di Milano, Italia;

³IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano, Italia

Abstract

The scientific community has always had a special interest in nutrients that can have beneficial effects on health. In this regard, the leading role played by fermented papaya (FPP®) in prevention and as a therapeutic aid in various diseases is well documented in many scientific publications. In particular, studies conducted using different types of experimental models and in various pathological conditions, have shown that the mechanism of action of this compound is based on two interdependent strategies: the reduction of oxidative stress, on the one hand and of inflammation on the other. Since both of these pathways characterize the course of many chronic diseases, preventive treatment with FPP® or therapeutic treatment in association with drugs already in use, may be an excellent support in the treatment of these conditions.

Riassunto

Da sempre l'interesse della comunità scientifica è rivolto all'identificazione di principi nutritivi contenuti negli alimenti che possano esercitare effetti benefici sulla salute. In questo ambito, il ruolo prominente esercitato dalla papaya fermentata (FPP®) nella prevenzione e come ausilio terapeutico nei confronti di diverse malattie è ampiamente documentato da numerose pubblicazioni scientifiche. In particolare, studi condotti in diversi modelli sperimentali e in diverse condizioni patologiche hanno dimostrato che il meccanismo d'azione promosso da questo composto si avvale di due strategie interdipendenti: la riduzione dello stress ossidativo da un lato e dell'infiammazione dall'altro. Poiché entrambi questi pathways caratterizzano il decorso di numerose patologie croniche, il trattamento con FPP® a scopo preventivo o terapeutico, in associazione a farmaci già in uso, potrebbe rappresentare un supporto d'eccellenza nel trattamento di queste condizioni.

Numerose sono le sostanze nutritive, ed in particolare i fitochimici, presenti nella frutta e nella verdura, che agiscono in modo sinergico producendo importanti effetti antiossidanti. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che i fitochimici sono in grado di ridurre il rischio di numerosi stati patologici, come le malattie cardiovascolari ed i tumori. I prodotti alimentari integrali possono fornire un mezzo alternativo per aumentare l'assunzione di sostanze fitochimiche. Nel caso di molti di questi prodotti, tuttavia, mancano prove scientifiche a supporto dei loro presunti benefici. Contrariamente alla stragrande maggioranza dei prodotti dietetici, il ruolo antiossidante esercitato dalla papaya fermentata (FPP®), un integratore alimentare ottenuto da un processo di fermentazione naturale del frutto della papaya, è ampiamente documentato dai risultati di studi clinici e preclinici che confermano la sua efficacia. La base biologica dell'effetto della papaya fermentata è in ultima analisi da ricondurre all'osserva-

zione che durante il processo di fermentazione, che permette di recuperare numerose molecole tra cui le vitamine C ed E, i composti fenolici, tra i quali giocano un ruolo fondamentale i flavonoidi, vengono convertiti in metaboliti biologicamente attivi. Questi metaboliti reagiscono con le antocianidine per generare proantocianidine (PAC). I PAC attivano potentemente Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), il principale regolatore delle risposte allo stress ossidativo nei mammiferi, inducendo l'espressione di enzimi antiossidanti e disintossicanti che proteggono dallo stress ossidativo (1).

La carica papaya (conosciuta nell'Ayurveda come Erand-karkati) è nota da tempo per le sue proprietà medicinali (2). Tradizionalmente, diverse parti della pianta di papaya vengono utilizzate nel trattamento di disturbi come asma, ulcere, eczema, diabete, infezioni da elminti e febbre (3). Numerosi studi (Tab. I) dimostrano che, oltre ad agire da antiossidante, la FPP® agisce

*Corresponding author: Prof. Mario Clerici - Cattedra di Immunologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano Via Francesco Sforza, 35, 20122 Milano, Italia, Tel 02 50330412, Email: mario.clerici@unimi.it

Parole chiave: Papaya fermentata, FPP®, ROS, Stress ossidativo, Antiossidanti

Tabella I. Effetti benefici della papaya fermentata.

Patologia	Effetto	Referenza
Steatosi non alcolica (NASH)	↓ ROS; ↓ parametri pro-infiammatori (CYP2E1, MPO, NF-κB)	Murakami S. et al., 2013
Epatocarcinoma ed epatopatie	↓ ROS; ↓ 8-OHdG	Somanah J. et al., 2016
Melanoma	↓ ROS; ↑ GSH; ↑ SOD	Logozzi M. et al., 2019
Linee tumorali	↓ crescita tumorale	Otsuki N. et al., 2010
Asma allergica	↓ IL-4; IL-5; eotaxina; TNF-α; NF-κB e iNOS	Asma I. et al., 2017
Parkinson	↓ 8-OHdG	Bolner A. et al., 2016
Alzheimer	↓ 8-OHdG; ↓ Ca ²⁺ ; ↓ ROS; ↓ NO	Barbagallo M. et al., 2013; Zhang J. et al., 2006
Invecchiamento della pelle	↑ SOD; ↑ NO; ↓ AQP-3; ↓ CyPA	Bertuccelli G. et al., 2016
Stress psicofisico	↓ 8-OHdG; ↑ HO-1	Marotta F. et al., 2010
Terapia contro ipotiroidismo	↓ ROS	Tomella C. et al., 2014
Disfunzione endoteliale	↑ NO; ↑ ADMA	Marotta F. et al., 2012
Diabete mellito di tipo 2	↓ glicemia; ↑ SOD; ↑ <i>burst</i> ossidativo; ↑ risoluzione lesioni cutanee	Danese C. et al, 2006; Raffaelli F. et al., 2015; Dickerson R. et al., 2015; Collard E. et al., 2010
β-talassemie	↓ ROS; ↑ GSH; ↑ <i>burst</i> ossidativo	Amer J. et al., 2008
<i>Bacterial stress</i>	↓ IgM; ↑ IgG; ↓ citochine pro-infiammatorie; ↓ NO	Amin A.H. et al., 2019
Pancreatite	↓ neutrofili; ↑ Nrf2	Ren Z. et al., 2018
Risposta immunologica	↑ <i>burst</i> ossidativo	Kobuchi H.E. et al., 1997

come antinfiammatorio riducendo la produzione delle citochine pro-infiammatorie in diverse condizioni patologiche.

Nelle epatopatie caratterizzate da un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie e dall'incrementata produzione di radicali liberi, la FPP® ha mostrato, in modelli animali di epatocarcinoma, di avere un ruolo nel preservare l'integrità del fegato proteggendolo dai danni ossidativi e dalle modificazioni strutturali irreversibili del DNA indotte da sostanze cancerogene (4). Inoltre, in modelli murini, la FPP® si è dimostrata in grado di agire sulla steatosi non alcolica (NASH) (5), una patologia caratterizzata da perossidazione lipidica nel fegato, fibrosi epatica e disfunzione mitocondriale accompagnata da sovraespressione dell'enzima CYP2E1. La somministrazione orale di FPP® ha, infatti, ridotto i ROS e i parametri pro-infiammatori, rallentando la progressione della NASH nei ratti.

La papaya risulta, inoltre, esercitare effetti benefici anche nel trattamento di altri tumori. In un modello murino di melanoma, la somministrazione della FPP® per via orale, correlava con una riduzione della crescita tumorale e dei livelli di ROS totali ed un aumento dei livelli ematici del glutathione (GSH) e della superossido dismutasi (SOD) (6), due importanti enzimi antiossidanti. Un'inibizione nella crescita tumorale è stata osservata *in vitro* in numerose altre linee tumorali (7).

Tradizionalmente usato nella cura dell'asma, il trattamento con estratto di foglie di carica papaya (CPL) porta a una significativa attenuazione nell'infiltrato polmonare delle cellule infiammatorie, dell'ispessimento alveolare e dell'iperplasia delle cellule calciformi in un modello murino di asma allergico. L'estratto di CPL ha inoltre contribuito a diminuire i livelli di espressione di IL-4, IL-5, eotaxina, TNF- α , NF- κ B e iNOS, ha inoltre migliorato significativamente tutti i marker pro-infiammatori (8).

Nell'età senile, è stato dimostrato che la FPP® migliora il trofismo della mucosa gastrica (9) e l'assorbimento della vitamina B12 (10) e del ferro, riducendo il rapporto transferrina/ferritina (11).

È molto importante sottolineare che le proprietà antiossidanti della papaya sembrano avere un diretto effetto *anti-aging*. Infatti è stato dimostrato che la FPP®, somministrata per via orale, è in grado di rallentare l'invecchiamento cutaneo della pelle in soggetti sani di età compresa tra i 40 e i 65 anni. In questo studio, il miglioramento in termini di uniformità della pelle, idratazione ed elasticità, era accompagnato da un aumento significativo nei livelli di espressione di SOD e di ossido nitrico (NO), insieme a una significativa up-regolazione di acquaporina-3 e una down-regolazione dei geni potenzialmente pro-invecchiamento come la ciclofilina-A (12).

Nelle patologie neurologiche degenerative, FPP® può diminuire la concentrazione di 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG), un marker indiretto di stress ossidativo, come è stato osservato in pazienti affetti da malattia di Parkinson in un trattamento a medio-lungo termine (13). Analogamente, FPP® riduce la concentrazione di 8-OHdG in pazienti con diagnosi di malattia di Alzheimer (14) e inoltre, in test *in vitro* condotti su cellule umane di neuroblastoma, si è visto che la papaya aumenta la vitalità cellulare, diminuisce l'accumulo intracellulare di Ca²⁺, la generazione di ROS e di NO e previene l'apoptosi cellulare modulando la via bax/bcl-2 (15).

Un'altra linea di ricerca si è focalizzata sull'effetto dell'FPP® sullo stress psicofisico indotto in volontari sani. In questi individui, lo stress risultava in un'anomalia significativa dello stato redox, con aumento del livello di 8-OHdG. L'integrazione nutraceutica con FPP® ha consentito di conseguire una normalizzazione dei valori redox insieme ad una significativa up-regolazione di *Heme oxygenase 1* (HO-1), una molecola dotata di importanti effetti antiossidanti, antinfiammatori, antiapoptotici, antiproliferativi e immunomodulanti (16).

L'effetto derivato della somministrazione della FPP® è stato valutato anche in altre condizioni patologiche e farmacologiche. I risultati hanno dimostrato che la papaya diminuisce lo stress ossidativo indotto da terapia con ormoni tiroidei, come la Levotiroxina (L-T4), in donne con ipotiroidismo, migliorando anche l'equilibrio redox nelle stesse pazienti (17). Questi risultati suggeriscono la possibilità di utilizzare la FPP® per il mantenimento dell'omeostasi ossidoriduttiva in trattamenti di lunga durata con ormoni tiroidei.

L'insorgenza delle malattie cardiovascolari è caratterizzata da un'evidente disfunzione endoteliale che è chiaramente correlata alla presenza di un grave stato di stress ossidativo ed a una diminuita produzione di NO. In uno studio, condotto su soggetti sani, è stato dimostrato che la FPP® migliora i parametri endoteliali, aumenta la produzione di NO ed è implicata nella riduzione di ADMA (asymmetric dimethylarginine) (18). Quest'ultimo è un analogo della L-arginina i cui valori aumentano in soggetti affetti da ipercolesterolemia, aterosclerosi, ipertensione e diabete mellito (19). Sebbene siano necessari ulteriori studi, sembra che, almeno in soggetti sani, l'intervento con papaya possa essere considerato una strategia volta a ridurre il rischio di sviluppare patologie a carico del sistema cardiovascolare.

Il diabete tipo 2 è caratterizzato da infiammazione, da un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie e da un incremento nella produzione di radicali liberi. Si è visto che la FPP®

può indurre una riduzione significativa dei livelli della glicemia plasmatica sia nei soggetti sani che nei pazienti diabetici di tipo 2 (20). Questo effetto metabolico, associato al miglioramento di una serie di parametri clinici, ha permesso di ridurre il dosaggio della terapia orale ipoglicemizzante. La somministrazione di FPP® potrebbe quindi essere proposta come trattamento adiuvante in associazione alla terapia antidiabetica orale. In altri studi in cui sono stati valutati gli effetti *in vitro* su una serie di parametri biochimici e metabolici in piastrine e nel sangue periferico in pazienti con diabete mellito di tipo 2, l'incubazione con FPP® ha mostrato di poter migliorare la funzione piastrinica (21), ottimizzando la funzionalità del sistema antiossidante, attraverso un aumento dell'attività di SOD, e di up-regolare il *burst* ossidativo, un meccanismo intracellulare di batteriolisi, nelle cellule mononucleate (22). È molto importante anche sottolineare come altri risultati mostrino che l'utilizzo di FPP® risulti in una più rapida risoluzione delle lesioni cutanee in un modello murino di diabete (23).

Molti aspetti delle β-emoglobinopatie (β-talassemie e anemia falciforme) sono mediati dallo stress ossidativo. L'incubazione *in vitro* di cellule ematiche di pazienti β-talassemiaci con FPP® ha aumentato il contenuto di glutazione nei globuli rossi (RBC), nelle piastrine e nelle cellule polimorfonucleate (PMN), inoltre

ha ridotto i livelli di ROS, la perossidazione dei lipidi di membrana e la esternalizzazione della fosfatidilserina. Questi effetti determinano: (a) una riduzione della sensibilità dei globuli rossi all'emolisi e alla fagocitosi da parte dei macrofagi; (b) un miglioramento della capacità delle PMN di generare *burst* ossidativo e (c) una riduzione della tendenza all'attivazione piastrinica. I risultati di un altro studio, condotto nel modello murino e in una piccola corte di pazienti β-talassemiaci, ha infine dimostrato che la somministrazione orale di FPP® conduce alla riduzione di tutti i parametri di stress ossidativo (24).

In altri studi, condotti nell'ambito di patologie provocate da agenti infettivi, sono stati valutati gli effetti immunomodulatori degli estratti di FPP® in topi infetti da *Listeria monocytogenes* (25). La valutazione dei parametri immunologici ha mostrato una marcata riduzione dei livelli di immunoglobuline M (IgM) e un aumento dei livelli di immunoglobuline G (IgG). Inoltre, le citochine pro-infiammatorie (IL-12, IL-1β, IL-6 e TGF-β1) e i livelli di NO sono risultati significativamente ridotti nei gruppi trattati, mentre la funzione fagocitica è aumentata. I risultati di questo studio sono fondamentali e accreditano ulteriormente le proprietà immunomodulanti e antinfiammatorie esercitate della papaya fermentata.

Altri effetti benefici riportati nell'uso della FPP® riguardano la

Figura 1. Effetti di FPP® sulla produzione di citochine.

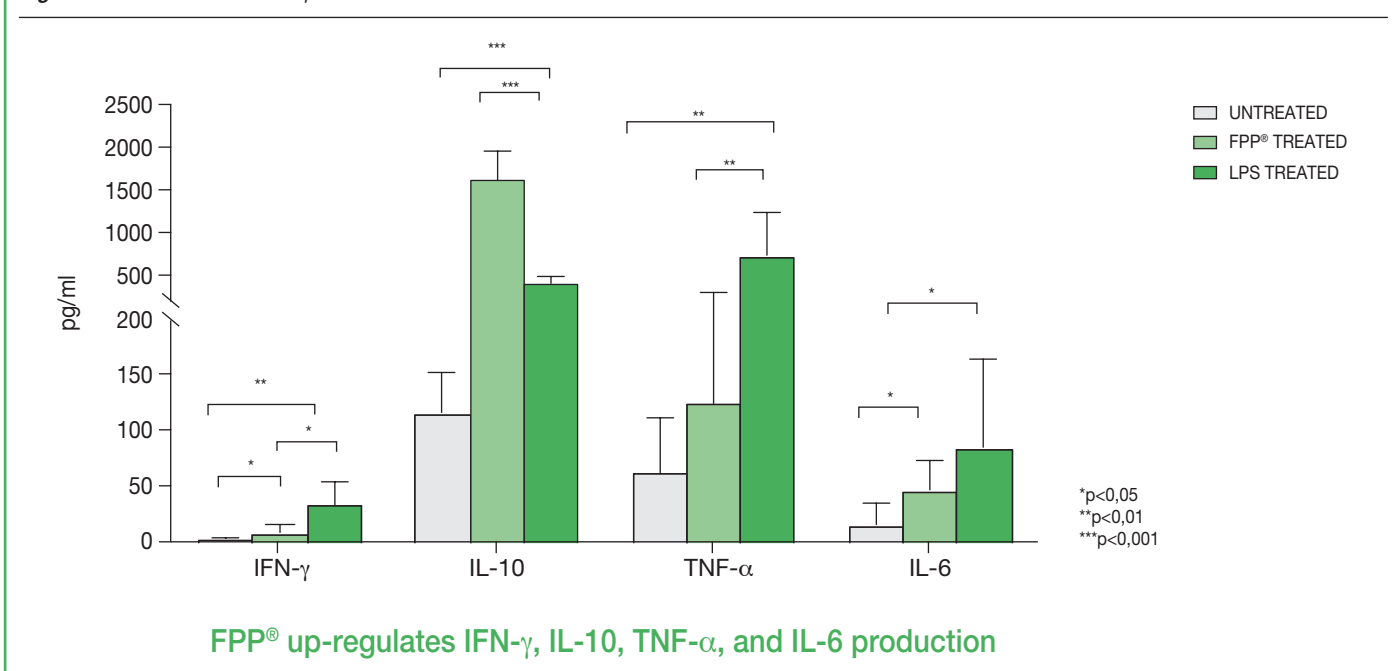
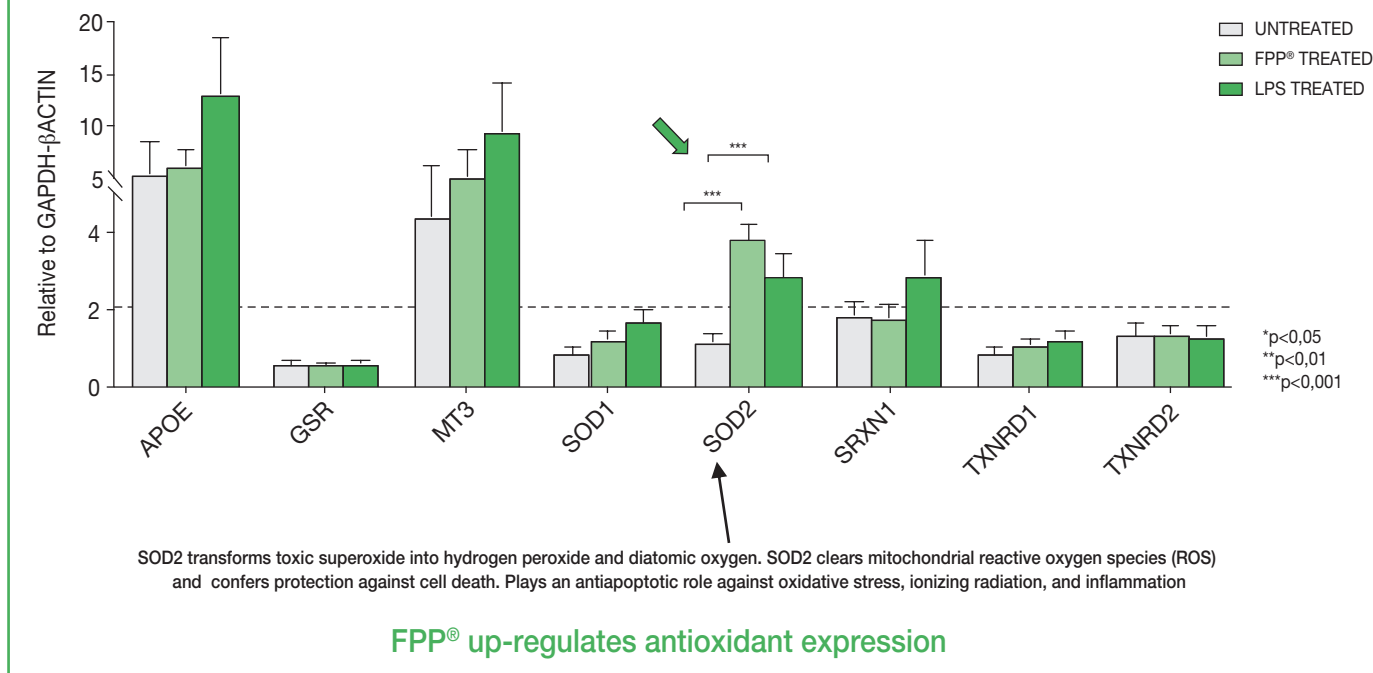


Figura 2. Effetti di FPP® sui fattori antiossidanti.



diminuzione delle infiltrazioni di neutrofili e corrispondente aumento dell'espressione di Nrf2, in modelli murini di pancreatite (26), e il miglioramento del *burst* ossidativo, mediato dall'incremento della produzione di anione superossido O_2^- , che è stato osservato *in vitro* in linee cellulari (27).

Un analogo effetto è stato recentemente osservato in uno studio condotto *in vitro* su cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC), isolate da 10 soggetti anziani (>75 anni), trattate con 1 mg/mL di FPP®. La valutazione di 84 geni, coinvolti nel processo infiammatorio, ha rivelato che la FPP® riduce l'infiammazione mediata sia dal pathway dell'inflammasoma che dai Toll-Like receptors. Dunque, l'induzione di citochine pro-infiammatorie quali IL-1 β , IL-6, IFN- γ , e TNF- α , è accompagnata da un significativo incremento di citochine antinfiammatorie, tra le quali spicca IL-10, che con un meccanismo di autoregolazione funzionale a feedback negativo consente di tenere sotto controllo un'abnorme ed eccessiva attivazione del sistema immunitario (Fig. 1). Tale risultato è stato ulteriormente convalidato dall'osservazione che: (a) l'assemblaggio dell'inflammasoma, un complesso multienzimatico responsabile dell'attivazione delle citochine infiammatorie IL-1 β e IL-18, viene ridotto da FPP®; (b) in presenza di FPP® si osserva un

incremento di monociti antinfiammatori, definiti non-classici, a fenotipo CD14+CD16+. Inoltre, nello stesso studio, è stato dimostrato che la stimolazione delle PBMC con FPP® promuove una risposta antiossidante inducendo l'espressione di geni come SOD2, PRDX1, PRDX6 e riducendo la produzione di anione superossido O_2^- (Fig. 2). Nel complesso, tali risultati suggeriscono che in soggetti anziani, l'integrazione con FPP® è in grado di prevenire lo stato infiammatorio e la produzione di radicali liberi dell'ossigeno che notoriamente accompagnano l'invecchiamento, processo noto come inflamm-aging (28). Il fondamentale ruolo giocato dallo stress ossidativo in numerose patologie e nel processo di invecchiamento è stato ampiamente documentato. Risulta pertanto indispensabile individuare prodotti naturali che, in associazione alle terapie attualmente in uso, possano servire a prevenire o down regolare il danno ossidativo, l'infiammazione e il processo di *aging* che accompagnano e caratterizzano il decorso di queste patologie. In questo ambito, i risultati scientifici sinora ottenuti fanno della papaya fermentata un candidato d'eccellenza nella modulazione della risposta fisiologica antiossidante e antinfiammatoria, suggerendo un suo impiego in larga scala a supporto delle terapie contro patologie legate allo stress ossidativo.

Bibliografia

1. Qiang MA. Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013;53:401-426.
2. Khare CP, editor. Indian herbal remedies. Heidelberg: Springer. 2004; p. 115-181.
3. Nguyen TT et al. Anti-cancer activity of carica papaya: A review. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:153-164.
4. Somanah J et al. Fermented papaya preparation modulates the progression of N-methyl-N-nitrosourea induced hepatocellular carcinoma in Balb/c mice. *Life Sci* 2016;151:330-338.
5. Murakami S et al. Fermented papaya preparation halts the progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Journal of Biophysical Chemistry* 2013;4(2):84-90.
6. Logozzi M et al. Oral Administration of Fermented Papaya (FPP®) Controls the Growth of a Murine Melanoma through the *in vivo* Induction of a Natural Antioxidant Response. *Cancers (Basel)* 2019;11(1).
7. Otsuki N et al. Aqueous extract of Carica papaya leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. *J Ethnopharmacol* 2010;127(3):760-767.
8. Asma I et al. Carica papaya ameliorates allergic asthma via down regulation of IL-4, IL-5, eotaxin, TNF- α , NF- κ B, and iNOS levels. *Phytomedicine* 2017;32:1-7.
9. Marotta F et al. Ethanol-related gastric mucosal damage: evidence of a free radical-mediated mechanism and beneficial effect of oral supplementation with FPP®, a novel natural antioxidant. *Digestion* 1999;60(6):538-543.
10. Marotta F et al. Cyanocobalamin absorption abnormality in alcoholics is improved by oral supplementation with a fermented papaya-derived antioxidant. *Hepatogastroenterology* 2000;47(34):1189-1194.
11. Bertuccelli G et al. Iron supplementation in young iron-deficient females causes gastrointestinal redox imbalance: protective effect of a fermented nutraceutical. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014;28(1):53-63.
12. Bertuccelli G et al. Effect of a quality-controlled fermented nutraceutical on skin aging markers: an antioxidant-control, double-blind study. *Exp Ther Med* 2016;11(3):909-916.
13. Bolner A et al. Effect of papaya supplementation on oxidative stress markers in Parkinson's disease. *Oxid Antioxid Med Sci* 2016;5(2):49-55.
14. Barbagallo M et al. Effects of fermented papaya powder on oxidative stress in alzheimer disease. *G Gerontol* 2013;61:199-204.
15. Zhang J et al. Fermented papaya preparation attenuates beta-amyloid precursor protein: beta-amyloid-mediated copper neurotoxicity in beta-amyloid precursor protein and beta-amyloid precursor protein Swedish mutation overexpressing SH-SY5Y cells. *Neuroscience* 2006;143(1):63-72.
16. Marotta F et al. Regulating Redox Balance Gene Expression in Healthy Individuals by Nutraceuticals: A Pilot Study. *Rejuvenation Research* 2010;13(2-3).
17. Tomella C et al. The hidden phenomenon of oxidative stress during treatment of subclinical-mild hypothyroidism: a protective nutraceutical intervention. *Rejuvenation Research* 2014;17(2).
18. Marotta F et al. Is there a potential application of a fermented nutraceutical in acute respiratory illnesses? An in-vivo placebo-controlled, cross-over clinical study in different age groups of healthy subjects. *Journal Of Biological Regulators & Homeostatic Agents* 2012;26(2):285-294.
19. Sibal L et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev* 2010;6(2):82-90.
20. Danese C et al. Plasma glucose level decreases as collateral effect of fermented papaya preparation use. *Clin Ter* 2006;157(3):195-198.
21. Raffaelli F et al. *In vitro* effects of fermented papaya (Carica papaya, L.) on platelets obtained from patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2015;25:224-229.
22. Dickerson R et al. Does oral supplementation of a fermented papaya preparation correct respiratory burst function of innate immune cells in type 2 diabetes mellitus patients? *Antioxid Redox Signal* 2015;22:339-345.
23. Collard E et al. Improved function of diabetic wound-site macrophages and accelerated wound closure in response to oral supplementation of a fermented papaya preparation. *Antioxid Redox Signal* 2010;13(5):599-606.
24. Amer J et al. Fermented papaya preparation as redox regulator in blood cells of β -thalassemic mice and patients phytother. *Res* 2008;22:820-828.
25. Amin AH et al. Immunomodulatory effect of papaya (Carica papaya) pulp and seed extracts as a potential natural treatment for bacterial stress. *J Food Biochem* 2019;00:e13050.
26. Ren Z et al. A novel derivative of the natural product danshensu suppresses inflammatory responses to alleviate caerulein-induced acute pancreatitis. *Front Immunol* 2018;9:2513.
27. Kobuchi HE et al. Immun'äge modulates interferon by induced nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264.7. *Bioch Mol Int* 1997;43:141-152.
28. Saulle I, Trabattoni D, Biasin M, Vanetti C, Clerici M. Immunomodulatory effects of fermented papaya (FPP®) in an in vitro system. In preparation.

Il metabolismo dell'osso nelle articolazioni protesizzate

Bone metabolism in prosthetic joints

Luigi Molfetta

Università degli Studi di Genova – Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
Centro di Ricerca su Osteoporosi e Patologie Osteoarticolari

Introduzione

La chirurgia protesica articolare negli ultimi due decenni ha occupato completamente la scena chirurgica nella patologia sia traumatica (fratture) che di elezione (artrosi, artrite, necrosi avascolari, etc.) delle grandi articolazioni. L'Osteoartrosi (OA) rappresenta l'epilogo di un processo ad eziologia multifattoriale, la cui prognosi è variabile perché non esiste una definizione definitiva e soddisfacente di OA; l'interpretazione radiografica di OA è problematica; la prognosi varia con la sede interessata; la maggior parte delle informazioni sull'outcome di OA è basata su dati radiografici e non clinici. La terapia chirurgica dell'articolazione degenerata consta di tre possibilità: gli interventi di compensoanatomofunzionale volti al recupero morfometrico dell'articolazione (osteotomie), gli interventi di condroplastica articolare (innesti di condrociti, osteocondrali, fattori di crescita-PRP, cellule mesenchimali, etc.) e gli interventi di sostituzione protesica nei casi in cui non è più possibile recuperare l'articolazione gravemente malata (1). L'esperienza maturata sin dagli anni '60, le moderne acquisizioni biomeccaniche, lo sviluppo dei biomateriali, le tecniche chirurgiche della riprotesizzazione sono i principali motivi che hanno fatto aumentare il numero dei pazienti che scelgono la chirurgia protesica. Le protesi articolari, infatti, garantiscono elevati standard di recupero funzionale dell'articolazione e del paziente e pertanto la chirurgia "di attesa" mediante le osteotomie è stata progressivamente abbandonata e riservata a soggetti particolarmente giovani. Oggi pertanto la chirurgia articolare si identifica pressochè totalmente con la chirurgia protesica e con le sue problematiche. La protesi sostituisce le superfici articolari, si inserisce nel microambiente articolare e induce un'interazione biologica e meccanica. Per ottimizzare sempre più il rapporto osso-protesi, negli anni sono stati migliorati tanti fattori, dalla tecnica chirurgica, alle modalità di fissazione della protesi all'osso (cementazione o fissazione biologica), al disegno ed alla geometria dei componenti protesici, ai biomateriali sempre più "accettati" dall'organismo, sino a diventare talvolta bioattivi, ossia capaci di stimolare l'osteogenesi periprotetica. L'articolazione protesizzata acquisisce una sua "nuova normalità" (2), ripristina una nuova fisiologia e

cinematica e di conseguenza può andare incontro alla "malattia dell'articolazione protesizzata" della quale oggi vanno chiarendosi sempre più il profilo nosografico, i meccanismi patogenetici, la clinica e la terapia medico-chirurgica. Il loosening della protesi si identifica col cedimento del legame osso-protesi per un danno biologico (osteolisi) o meccanico (stress shielding) sopravvenuto nel tempo. Il controllo negli anni di un impianto protesico consiste quindi nella sorveglianza del metabolismo osseo, presupposto per una lunga durata dell'impianto.

La chirurgia non protesica delle articolazioni

Appartiene alla storia dell'ortopedia l'intervento di artrodesi dell'anca e del ginocchio, che bloccando l'articolazione aboliva il dolore ma comportava una rigidità articolare menomante, causata nel tempo di dolore nelle articolazioni viciniori e controlaterali. Negli anni l'artrodesi dell'anca è stata sostituita dall'osteotomia femorale e pelvica e l'artrodesi nel ginocchio dall'osteotomia di riallineamento tibio-femorale. È stata soprattutto la displasia dell'anca la malattia che più si è avvalsa di interventi correttivi volti a minimizzare il rischio di rapida evoluzione in coxartrosi nell'età giovanile-adulta. Nell'anca il chirurgo poteva utilizzare strategie di correzione dei difetti direzionali del femore (osteotomie di direzione in valgo, in varo o in derotazione) e/o dell'ipoplasia o aplasia cotiloidea (osteotomia pelvica secondo Salter, triplice osteotomia, acetabuloplastica di Wagner, osteotomia secondo Chiari). Spesso le tecniche venivano utilizzate in combinazione così da migliorare la congruenza sui due versanti, acetabolare e femorale (1). Quando l'incongruenza articolare o il processo degenerativo ancorchè lieve è presente, tali interventi hanno il significato di rallentare l'evolutiveità dell'artrosi, a motivo di una residua incongruenza articolare. In tali casi la sostituzione protesica riduce al paziente una condizione clinica soddisfacente (3). Nel ginocchio l'osteotomia tibiale di recupero di un asse patologico in varo ottiene risultati funzionali differenti; molto buoni nel ginocchio varo costituzionale se precocemente eseguita, insoddisfacenti nel ginocchio varo artrosico in evoluzione.

Chirurgia protesica nelle fratture prossimali del femore

Le fratture prossimali del femore vengono distinte in fratture me-

diali e fratture laterali o della regione trocanterica, in riferimento alle prevalenti problematiche biologiche poste dalle fratture mediali e dalle problematiche meccaniche poste dalle fratture laterali. Nelle fratture mediali (sottocapitate e mediocervicali), si determina un danno dei vasi arteriosi terminali e pertanto la testa protesica può andare incontro all'osteonecrosia vascolare secondaria. La terapia chirurgica delle fratture mediali prevede o l'osteosintesi o la sostituzione protesica, a seconda delle caratteristiche della frattura, del tipo di anca (ortomorfica, dismorfica, artrosica, etc.), dello stato trofico dell'osso, dell'età del paziente e delle sue condizioni generali, psicologiche e socio economiche (4). Circa le caratteristiche della frattura, la classificazione secondo Garden (4) coglie il dato più importante utile all'indicazione chirurgica, ossia la dislocazione dei monconi. L'età avanzata (oltre i 75 anni) costituisce un fattore di indicazione specifico per la chirurgia protesica. L'osteosintesi (riservata ai pazienti più giovani) comporta un lungo periodo post-operatorio, con immobilità e scarico prolungati e ciò rappresenta per il paziente una sottrazione di tempo importante per la vita. Le condizioni osteometaboliche distrettuali giocano un ruolo importante in riferimento alla tenuta dei mezzi di sintesi, sempre precaria in presenza di osteoporosi severa; in tali casi la protesi costituisce una valida alternativa.

Posta l'indicazione alle protesi, è possibile utilizzare protesi femorali con la conservazione dell'acetabolo naturale e protesi totali con sostituzione di ambedue i versanti (acetabolare e femorale). La protesi totale va impiegata nei soggetti infrasettantenni con buona qualità dell'osso, ritmo di vita preoperatorio elevato, eventuale coxartrosi. Il problema più importante delle protesi femorali nel tempo è rappresentato dalla usura della cartilagine acetabolare a causa dell'attrito cartilagine-testa protesica. Ciò porta alla progressiva erosione della cartilagine stessa (impropriamente definita cotiloidite) e quindi alla protesi dolorosa (5-7). Questa espone il paziente ad una revisione della protesi femorale in totale. La sostituzione protesica, rispetto all'osteosintesi mediante viti, consente un recupero funzionale rapido; la deambulazione con carico assistito inizia mediamente in 2 giornate. Il paziente operato di osteosintesi deve rispettare un periodo di sottrazione al carico di diverse settimane, sino alla consolidazione della frattura, pur essendo sempre presente il rischio di una necrosi avascolare cefalica (4). Le indicazioni della protesi parziale verso l'osteosintesi e della protesi totale verso quelle femorali sono distinte in assolute o relative (4). Tra i criteri di indicazione dell'osteosintesi *versus* le protesi i fattori generali giocano un ruolo molto importante, considerando che l'età

maggiore di 80 anni, un rischio operatorio normale, le precarie condizioni psicologiche e socioeconomiche orientano verso la sostituzione protesica, al pari della presenza di coxartrosi, di osteoporosi, di dislocazione ed irriducibilità della frattura o di pregressi dimorfismi dell'anca fratturata. Circa i criteri di scelta del tipo di protesi, totale o parziale, grande importanza hanno la presenza di artrosi preesistente, l'osteoporosi severa, l'artrite reumatoide, tutte condizioni che indicano la necessità di una protesi totale, al pari dell'età infrasettantenne, in virtù della maggiore durata di un impianto totale.

La scelta della fissazione cementata o biologica (non cementata) viene fatta secondo i criteri generali degli impianti primari nella patologia di elezione: l'età avanzata e l'osteoporosi orientano verso la protesizzazione cementata che si caratterizza per la possibilità del carico più precoce e quindi per un recupero funzionale più rapido.

La chirurgia protesica delle articolazioni

La chirurgia protesica è nata come terapia delle fratture prossimali del femore. L'introduzione del cemento, resina acrilica autoindurente a base dipolimetilmetacrilato (PMMA), ha dato un grande impulso a tale chirurgia sin dagli anni '60. L'artrosi giunge alla sostituzione protesica quando ogni terapia medica e/o riabilitativa non controlla il dolore e la limitazione funzionale. Le superfici articolari degenerate vengono asportate e sostituite da superfici articolari che si fissano all'osso da una parte e dall'altra ricostruiscono il giunto naturale distrettuale (anca, ginocchio, spalla, caviglia, etc.). Si giunge a tale chirurgia dopo anni di terapie finalizzate essenzialmente alla tutela della cartilagine. Il cemento acrilico verso la fine degli anni '70 veniva imputato come responsabile della "malattia da cemento" e ciò introduceva il concetto di fissazione biologica della protesi, ossia senza cemento, affidando all'osso (cemento biologico) la capacità di realizzare la fissazione dei componenti protesici. La malattia da cemento veniva poi ridefinita come "malattia da detriti", riabilitando negli anni '90 la fissazione cementata (8). Le protesi vengono quindi distinte in cementate e non cementate a seconda dell'impiego o meno del cemento acrilico. Il cemento acrilico durante la polimerizzazione assume carattere plastico che consente di adattarsi alla superficie del componente protesico e alla forma dell'osso, compenetrando le trabecole di spongia; raggiunta la completa polimerizzazione blocca l'elemento protesico che rimane fisso all'osso. Il cemento acrilico pertanto garantisce una fissazione immediata e tenace dell'impianto, una distribuzione delle sollecitazioni su tutta l'interfaccia, realizza un

gradiente del modulo di rigidezza fra protesi ed osso, per così dire una protesi personalizzata, “adattata” cioè alla morfologia dell'osso ospite. Esso però esercita sull'osso danni di natura termica e chimica, richiede una precisa tecnica di preparazione ed infine subisce un proprio invecchiamento (8). I cattivi risultati nel tempo della cementazione sono stati via via limitati dall'ottimizzazione dei cementi stessi e soprattutto dal miglioramento della tecnica di cementazione (mescola sotto vuoto, presso iniezione, etc.). Rinunciando al cemento acrilico, la protesi non cementata è stata disegnata con una geometria capace di adattarsi alla morfologia del segmento articolare, di aderirvi più possibile per realizzare la stabilità meccanica primaria. Tanto più vicino alla forma anatomica è il profilo del componente protesico tanto minori sono le sollecitazioni trasmesse all'osso senza incastrici per evitare un sovraccarico e quindi una ipertrofia ossea distrettuale; la protesi non deve peraltro essere sottodimensionata per evitare i macro movimenti che creano quindi una reazione fibrosa anziché ossea all'interfaccia (9). In generale la protesi deve realizzare un'adesione ottimale con l'osso, ricercando sull'osso corticale la stabilità primaria, mentre l'osso spongioso deve garantire l'osteogenesi e la trasmissione delle sollecitazioni lungo linee fisiologiche (10). L'indicazione principale alla fissazione non cementata si basa quindi sull'età biologica del paziente; l'età anagrafica di 70-75 anni costituisce un riferimento generale, oltre il quale si usano impianti cementati. Tuttavia in pazienti infraseessantenni con danno osteometabolico (artrite reumatoide, terapia steroidea, etc), viene utilizzata la fissazione cementata o dei due componenti o di un solo componente femorale (impianti ibridi).

Le articolazioni protesizzate

Protesi d'anca

L'articolazione coxo-femorale è un giunto sferico, congruente, a stabilità di forma. Il carico che agisce sull'anca è funzione della massa corporea, delle forze muscolari, del tipo di attività e della distanza fra baricentro e centro dell'articolazione. Su di essa si esercitano forze compressione, flessionali e torcenti talvolta superiori a 4-5 volte il body-weight. La sostituzione protesica si rende necessaria nell'artrosi primaria, displasica, post-traumatica, nei casi di necrosi avascolare, di poliartrite cronica, etc. Scopo della sostituzione protesica d'anca è quello di risparmiare al massimo il bone-stock sia femorale (il collo del femore dove possibile) che acetabolare (la lamina spongiosa subcondrale),

di ricreare un equilibrio meccanico più fisiologico possibile, in ordine alle tensioni muscolari, al centro di rotazione e all'off-set del sistema (12). Fra i vari disegni protesici merita di essere ricordata la protesi a conservazione del collo femorale, disegnata da Pipino, Calderale e Molfetta negli anni '70. Essa si differenzia da tutte le altre protesi perché rispetta il collo del femore, generalmente integro nella patologia artrosica dell'anca. Il collo del femore è la centralina di distribuzione delle sollecitazioni meccaniche; la sua conservazione consente di realizzare la massima stabilità meccanica triplanare, di favorire la trasmissione delle sollecitazioni lungo vie più fisiologiche e di conservare il bone-stock dell'anca in funzione di una possibile revisione (11). Realizzate quasi tutte in lega di titanio (con alluminio e vanadio) le protesi si differenziano per le modalità di accoppiamento, ossia per i materiali che caratterizzano la testina protesica e la coppa acetabolare. Dall'accoppiamento polietilene (coppa) e metallo (testina) si è passati al polietilene-ceramica e più modernamente alla ceramica-ceramica. Tale evoluzione si è resa necessaria per diminuire i fenomeni di attrito e quindi di usura del polietilene, causa di detriti. I detriti poi innescano una “reazione da corpo estraneo”, inducendo una vera e propria wear debris disease.

Protesi di ginocchio

Il ginocchio è invece un'articolazione incongruente, dove una grande importanza è rivestita dal sistema vincolare capsulo-legamentoso. È un giunto di grande complessità biomeccanica e cinematica. Nella chirurgia protesica di tale articolazione un'importanza fondamentale rivestono i tessuti molli, la loro integrità ed il loro equilibrio. A differenza dell'anca, nel ginocchio occorre raggiungere sempre un compromesso fra stabilità e motilità, così che ciascuna viene incrementata a spese dell'altra a seconda delle esigenze. Le protesi di ginocchio vengono classificate a seconda del grado di libertà vincolare. Nell'artrosi di un solo compartimento si utilizzano le protesi monocompartimentali, di sostituzione di un solo compartimento nel rispetto delle strutture capsulo-legamentose degli altri compartimenti. L'indicazione pertanto a tale protesi richiede l'integrità degli altri compartimenti articolari. Quando la degenerazione artrosica interessa tutta l'articolazione, trovano indicazione le protesi bi/tricompartimentali che sostituiscono totalmente la superficie articolare tibiale, femorale e rotulea. Nelle protesi a scivolamento i due componenti sono liberi da vincoli intrinseci e la stabilità è affidata ai legamenti del paziente; in queste protesi talvolta si rende necessario aumentare la congruenza o sostituire funzionalmente il legamento crociato posteriore (LCP), mediante inserti pro-

tesici particolari (posterior stabilizer). Le protesi vincolate, invece, posseggono un vincolo di stabilità interno alla struttura che supplisce la mancanza dei ligamenti. Esse sono dedicate alle ripotesizzazioni o alle gravi deformità articolari ed alle severe lassità legamentose. Esiste quindi una correlazione fra tipo di protesi e fase della gonartrosi: con integrità legamentosa, con lesione del LCA, con lesione del LCP o con compromissione legamentosa globale. Un argomento di particolare interesse è rappresentato dalla fissazione dei componenti protesici, in ragione delle caratteristiche meccaniche del loro disegno. Punto critico dell'impianto è la fissazione del componente tibiale che rappresenta la parte più vulnerabile della protesi. La fissazione cementata viene preferita dalla maggior parte degli Autori. La rotula viene protesizzata in presenza di grave deformità ed usura della stessa con un componente in polietilene (13-15).

Protesi di caviglia

La protesi di caviglia trova indicazione soprattutto nell'artrosi post-traumatica, in alternativa all'artrosi articolare, nei pazienti generalmente giovani. Le peculiarità biologiche e meccaniche di tale articolazione mettono a dura prova la progettazione della protesi, in ragione di due fattori: la forma delle superfici articolari e le notevoli sollecitazioni meccaniche che riceve. La caviglia è un'articolazione complessa costituita da un mortaio tibio-peroneale e dalla troclea astragalica caratterizzata da una critica labilità vascolare in caso di frattura. L'astragalo inoltre è deputato alla trasmissione di sollecitazioni dalla gamba al piede. Per tali ragioni il numero di protesi sul mercato e il numero di pazienti protesizzati sono di gran lunga inferiori alle articolazioni del ginocchio e dell'anca. L'artrosi della caviglia (alternativa alla protesi) da buoni risultati funzionali, a differenza delle artrosi di ginocchio e di anca che invece sono interventi desueti e comunque di grave compromissione funzionale (16).

Protesi di spalla

Trovano indicazioni soprattutto nell'artrosi post-traumatica, come sequela di fratture dell'epifisi prossimale dell'omero e nell'artrosi secondaria a severa instabilità o rottura massiva della cuffia dei rotatori. Per la complessità biomeccanica della spalla, l'artrosi richiede il buon funzionamento muscolare soprattutto dei muscoli rotatori, attivatori e stabilizzatori della testa omerale nella glena. La protesi di sostituzione prossimale dell'omero in assenza della cuffia dei rotatori non svolge il ruolo completo andando incontro ad una instabilità funzionale secondaria per la mancanza di stabilizzatori attivi. In tal caso

la reverse prosthesis trova indicazione elettiva; la collocazione della superficie sferica omerale sulla glena e della superficie piana glenoidea a livello omerale consente una buona stabilità affidata alla funzione cinematica del deltoide (17).

Problemi generali della protesizzazione

Il corretto impianto di un'artrosi deve possedere dei requisiti chirurgici, biologici e meccanici. I requisiti chirurgici riguardano essenzialmente il trauma inevitabile dell'intervento che il chirurgo cerca sempre di minimizzare. Oggi l'approccio "minimally invasive", ossia il meno traumatico possibile, consente di interferire sempre meno sia con i segmenti ossei che con le parti molli, attraverso ad un approccio semplificato, le resezioni ossee minime, gli strumentari dedicati e adattati, così da ridurre la durata dell'intervento e di essere molto precisi, oltre ad un'incisione più contenuta, così da garantire un'ospedalizzazione minima, un più rapido recupero funzionale e minori complicanze distrettuali. In sala operatoria ci si avvale dei robot e dei navigatori. I robot sono bracci meccanici che possono sostituirsi al chirurgo in alcune fasi dell'intervento, come ad esempio nella preparazione del canale femorale nell'anca. I navigatori invece "affiancano ed assistono" il chirurgo durante tutto l'intervento così da "guidarlo" in tutti i momenti operatori, con una precisione ottimale nel posizionamento dei componenti. La chirurgia minimally-invasive e computer-assistita hanno quindi ottimizzato il lavoro del chirurgo e migliorato la qualità dei risultati (18). Nella moderna chirurgia protesica quindi va salvaguardato un principio fondamentale, ossia la rimozione dei soli componenti patologici e il rispetto degli equilibri ligamentosi e muscolari. La protesi in tal modo "disturba meno" la sede articolare e la riparazione del trauma chirurgico è più facile e rapida. Nell'anca il risparmio del collo femorale (generalmente sano nell'artrosi) mette a disposizione del chirurgo una struttura biomeccanica che dà una maggiore stabilità primaria allo stelo protesico (11). Nel ginocchio invece il chirurgo deve porre la massima attenzione al versante tibiale, dove la resistenza meccanica dell'osso epifisario decresce in maniera significativa mano a mano che la resezione diviene bassa; ciò ha un significato particolare nei pazienti con poliartriti croniche per malattia osteometabolica dell'osso secondaria a terapia steroidea. Nella caviglia il punto critico è rappresentato dalla resezione della troclea astragalica che interrompe la geometria trabecolare spongiosa con indebolimento significativo del sistema. Nella spalla la sostituzio-

ne protesica della glena rappresenta il momento più delicato ed importante dell'intervento; la sua integrità morfologica e la struttura trabecolare subcondrale condizionano la tenuta del componente protesico glenoideo o metaglenoideo.

I requisiti biologici e meccanici di un impianto sono richiesti per ottimizzare costantemente la reazione dell'osso ai componenti protesici (biologici) e la distribuzione delle sollecitazioni meccaniche generate dall'impianto (meccanici). La protesi crea una nuova articolazione e deve rispettare tre principi:

- a) stabilità meccanica e fissazione dei componenti;
- b) trasmissione delle tensioni più vicina possibile alla fisiologia del distretto anatomico considerato;
- c) caratteristiche chimiche, fisiche e meccaniche dell'impianto, compatibili con la biomeccanica distrettuale. In tal modo il sistema osso-protesi si avvia a vivere in un'intesa reciproca, dove lo stimolo meccanico viene recepito e trasdotto in effetto biologico in maniera non negativa, generando una convivenza nel tempo senza dolore e con un'adeguata funzione articolare (10).

Gli impianti protesici si caratterizzano e si differenziano per disegno, forma, biomeccanica, finitura superficiale, etc. Inoltre un impianto viene fissato all'osso o mediante il cemento acrilico o mediante la fissazione diretta o biologica. Il cemento acrilico consente a tutti i componenti protesici di adattarsi all'osso indipendentemente dalla loro forma; il manto di cemento rende ogni protesi per così dire "custom made". Nella fissazione biologica, non cementata o diretta all'osso, la protesi deve possedere dei requisiti di forma, di finitura, di taglia che consentano la massima adesione e stabilità possibili. Le superfici degli impianti sono caratterizzate da particolari rivestimenti (madreporico, poroso, fibroso, plasmaspray etc.) che realizzano un letto rugoso con irregolarità entro cui proliferano le trabecole ossee. Inoltre le superfici metalliche possono essere rivestite da materiali osteoinduttivi (titanio, idrossiapatite, etc), capaci cioè di stimolare l'osteogenesi peripotesica. La nuova articolazione induce quindi una reazione d'interfaccia (osso-biomateriale) condizionata essenzialmente dalla qualità e quantità del tessuto osseo e dalle peculiari sollecitazioni su di esso indotte ed una reazione d'organo che dipende invece dai rapporti geometrici dei componenti e dall'equilibrio delle parti molli. La reazione d'interfaccia, osso-protesi o osso-cemento-protesi comprende due fasi biologiche. La prima è l'osteogenesi peripotesica, di riparazione del trauma chirurgico; essa interessa l'interfaccia con i biomateriali protesici e si caratterizza per la formazione di tessuto osso giovane che va a riempire, sostituire, riparare l'in-

tercapedine fra osso e materiale di impianto. La seconda fase corrisponde all'adattamento dell'osso neoformato alle sollecitazioni meccaniche indotte dall'impianto. I sistemi traiettoriali si orientano secondo le linee di forza (spot-weld) ed il manicotto corticale acquista un nuovo trofismo. I due fenomeni accadono in successione in una precisa area, ma sono variamente posti sulla superficie dell'impianto (19). La risposta osteogenetica descritta vale per tutti gli impianti soprattutto per quelli a fissazione biologica non cementata. La presenza del PMMA realizza una peculiare situazione d'interfaccia. La reazione di polimerizzazione è esoergonica; il calore sviluppato partecipa, con altri fattori, a creare un'osteonecrosi all'interfaccia; a tale reazione quindi fa seguito una fase di riparazione e rigenerazione ossea, la cui durata è direttamente proporzionale all'entità del danno necrotizzante.

L'anca: modello di interazione osso-protesi

L'articolazione coxofemorale è un giunto sferico costituito dalla testa del femore e dall'acetabolo. Sebbene le due superfici siano congruenti, solo i due quinti della testa femorale occupano l'acetabolo il cui volume, se si prescinde dall'anulo fibroso, è inferiore a quello di una emisfera. I muscoli stabilizzano l'articolazione su cui in condizioni statiche il carico dipende da massa corporea, forze muscolari, tipo di attività e distanza fra baricentro corporeo e centro dell'articolazione. La schematizzazione a cui più spesso si ricorre è quella proposta da Pauwels (20): si tratta di un'analisi bidimensionale basata su studi antropometrici e su alcuni presupposti: appoggio monopodale statico; proiezione delle forze nel piano frontale; azione muscolare costituita esclusivamente dai pelvi-trocanterici; azione di una forza peso data dalla massa corporea cui è sottratta quella dell'arto in appoggio. Nelle ipotesi di Pauwels vanno considerate, l'esistenza nell'anca di un carico pari mediamente a tre, quattro volte il peso corporeo, la cui direzione prevalente forma un angolo di circa 16-20° con la verticale. È tuttavia sufficiente salire un gradino o camminare con passo più spedito perché il carico raddoppi e si determinino momenti torcenti di notevole intensità ed importanza. Nell'acetabolo le sollecitazioni di compressione sono più elevate rispetto a quelle presenti nel femore, inferiori le sollecitazioni tangenziali, assenti quelle flessionali.

Interazione protesi-articolazione: presupposti generali

La protesi sostituisce le superfici osteocartilaginee dell'articolazione, per cui si inserisce nel microambiente articolare rea-

lizzando un rapporto, spesso difficile, con il contesto anatomico, gli aspetti biologici e meccanici. Gli sforzi trasmessi dalla protesi all'osso generano in quest'ultimo una distribuzione di tensioni diversa da quella fisiologica in rapporto soprattutto alla configurazione geometrica della protesi, alle caratteristiche meccaniche dei materiali e dal sistema di vincoli. La durata di un impianto è conseguenza dell'andamento del processo di interazione fra due entità profondamente diverse: quella biologica rappresentata dal distretto articolare che è in costante evoluzione e la protesi, la cui struttura meccanica è notevolmente sollecitata dall'ambiente e dall'entità dei carichi. La distribuzione delle sollecitazioni che una protesi induce nell'osso, nel periodo iniziale di vita dell'impianto viene profondamente modificata dal rimaneggiamento osseo e dalle variazioni dell'assetto biomeccanico generale. Ottimizzare l'impianto vuol dire individuare una soluzione che crei una distribuzione delle tensioni tale da assicurare un ancoraggio stabile e per il maggior tempo possibile.

Osteogenesi periprotetica ed interazione osso-protesi

L'osteogenesi periprotetica rappresenta il cardine di questo complesso processo di armonizzazione modulato in rapporto a tre situazioni fondamentali:

1. la "risposta d'organo" dell'articolazione;
2. le caratteristiche della protesi;
3. l'ancoraggio dei componenti protesici.

1. Per "risposta d'organo" si intende la reazione dell'intera articolazione alla sostituzione protesica. Essa è condizionata dalla qualità dell'osso, dall'equilibrio delle parti molli (muscoli, tendini, capsula e legamenti), dai giusti rapporti geometrici e soprattutto dalla distribuzione dei carichi. Ne potranno in generale derivare, a seconda dei casi, il recupero del trofismo regionale oppure al contrario l'atrofia da non uso e il riassorbimento sia da carico che da scarico eccessivi.

Il massimo rispetto dell'anatomia rappresenta la condizione ideale; l'asportazione dei soli tessuti patologici (cartilagine, osteofiti, superfici articolari, geodi), permette di risparmiare le linee traiettoriali fisiologiche di trasmissione dei carichi dei due versanti articolari.

Nel processo di integrazione si distinguono tre fasi: infiammazione, riparazione e rimodellamento. L'infiammazione è il primo fenomeno reattivo e si determina nell'intercapedine osso-impianto dove sono presenti cellule infiammatorie, detriti, sangue e cellule mesenchimali le quali si differenziano in senso macrofagico, fibroblastico od osteoblastico in rapporto

alla qualità degli stimoli funzionali e ad un complesso di fattori condizionanti (21). La differenziazione fibroblastica comporta la comparsa di un'interfaccia fibrosa costituita da tessuto connettivo più o meno collagenizzato. La differenziazione osteoblastica determina la formazione di tessuto dapprima osteoide, quindi osseo del tipo primitivo (a fibre intrecciate) ed osseo di tipo lamellare (a fibre parallele); questa evenienza è il risultato di un'osteoiduzione espletata sul tessuto che occupa l'intercapedine. Soltanto in parte si verifica un processo di migrazione di cellule ossee dall'endostio e dal letto osseo verso l'impianto (osteocostruzione). A processo ultimato l'integrazione ossea (osteointegrazione) è completa, tale da colmare ogni minimo interstizio fra le due superfici che si sono affrontate. La terza fase del processo di rimodellamento dell'osso neofornito, consiste nell'acquisizione della "competenza meccanica" del neo-osso capace di ammortizzare, armonizzare e trasmettere le sollecitazioni in esso indotte.

I fattori che condizionano l'evoluzione dell'interfaccia sono molteplici: movimento reciproco delle superfici, distanza e regolarità delle superfici stesse, caratteristiche dell'impianto, entità del carico, patrimonio osseo. Un impianto protesico è da considerarsi stabile in via primaria se sono presenti all'interfaccia dei micromovimenti, la cui ampiezza deve essere inferiore alle dimensioni medie dei pori della superficie protesica. Un'instabilità iniziale evoca sollecitazioni eccessive (assiali, torsionali e di taglio) con la formazione di tessuto fibroso all'interfaccia. Tale tessuto può rimanere tale o può andare incontro ad un'ossificazione secondaria qualora la stabilità venga conseguita successivamente (stabilità secondaria).

2. Le caratteristiche della protesi, meccaniche, fisiche e di biotollerabilità si devono inserire in un contesto anatomo-biomeccanico, "disturbando" il meno possibile la regione dell'impianto, riducendo il by-pass e lo stress-shielding e perseguendo l'adesione totale e la massima stabilità iniziale.
3. L'ancoraggio dei componenti protesici all'osso costituisce il maggiore problema della protesizzazione. L'adesione ottimale osso-protesi e la stabilità meccanica primaria sono i due requisiti indispensabili perché si verifichi l'ancoraggio biologico ed i successivi fenomeni di rimodellamento. Le superfici rugose (madreporca, plasmaspray, etc.) delle protesi favoriscono una vivace neoproduzione ossea endostale che assicura l'ancoraggio biologico (21).

Nelle protesi avvitate si osservano dapprima microfratture,

conseguenti all'avvitamento, e poi la neoproduzione ossea endostale che ancora il filetto; essa avvolge la cresta del filetto lasciando libero il fondo del filetto stesso. Diversa è la risposta osteogenetica in presenza di PMMA, poiché alla iniziale necrosi d'interfaccia segue la riparazione ossea endostale, con una contemporanea proliferazione ossea reattiva periostale. Sia la necrosi che la risposta osteogenetica sono nettamente influenzate ad esempio dalla pressione di introduzione del cemento. Esso inoltre condiziona la reazione dell'osso alla resina, per la tossicità chimica del monomero, la reazione esotermica di polimerizzazione, le caratteristiche meccaniche del PMMA, la loro variazione nel tempo e l'adesione osso-cemento-impianto.

Nell'ancoraggio diretto, di fondamentale importanza sono:

- la pianificazione preoperatoria per l'accurata scelta della protesi, la cui forma e dimensione deve essere tale da realizzare una buona stabilità meccanica iniziale;
- la precisione chirurgica, al fine di realizzare il giusto contatto iniziale osso-protesi indispensabile per ottenere la crescita ossea;
- i materiali e la tecnologia di costruzione, con riferimento particolare alle finiture superficiali protesiche, madreporica, porosa, plasmaspray.

Gli studi su tale tipo di finitura hanno riguardato gli aspetti fondamentali della fissazione biologica:

- dimensione dei pori;
- spessore del rivestimento;
- tipo di materiale;
- resistenza e micromovimenti all'interfaccia;
- effetto del carico;
- rilascio ionico;
- estensione del rivestimento poroso.

L'osso iuxtarticolare nell'artrosi e l'osso periprotetico nelle protesi

Il metabolismo dell'osso periprotetico va considerato in un continuum fisiopatologico, che parte dalla sofferenza ossea legata alla malattia artrosica, sino alla convivenza osso-protesi nell'impianto protesico stabilizzato. La variabile dinamica ed attiva nell'articolazione protesizzata è l'osso, reattivo verso ogni sollecitazione meccanica indotta dalla protesi, mutevole nel tempo e sottoposto all'influenza positiva o negativa di numerosi fattori meccanici e biologici.

Pertanto è necessario identificare dei momenti-chiave del metabolismo osseo periprotetico, iniziando dalla condizione metabolica dell'osso al momento dell'impianto quando un edema osseo, ad esempio, potrebbe influenzare il processo globale di osteointegrazione periprotetica post-chirurgica. Distingueremo quindi: a) la patologia ossea iuxtarticolare preoperatoria nell'artrosi; b) il danno osseo chirurgico; c) lo stress shielding post-operatorio; d) l'adattamento d'organo dell'articolazione sede d'impianto; e) il bone-remodeling quotidiano dell'articolazione protesizzata; f) la patologia dell'articolazione protesizzata.

La patologia ossea iuxtarticolare preoperatoria nell'OA

L'OA è una malattia complessa, ad eziopatogenesi multifattoriale, infiammatoria e degenerativa a carico di tutti i componenti articolari, risultato della perdita del fisiologico equilibrio tra fenomeni degenerativi e riparativi della cartilagine ialina articolare, che coinvolge l'osso subcondrale e la membrana sinoviale, con un progressivo disequilibrio meccanico articolare sino allo scompenso globale dell'articolazione. La definizione nosografica dell'artrosi negli anni ha annoverato quale fattore patogenetico fondamentale la componente flogistica rispetto a quella degenerativa, ambedue causa della degradazione e scomparsa dei tessuti. La cartilagine è certamente il tessuto-bersaglio della malattia ed i meccanismi patogenetici della condropatia sono ben noti; lo scompaginamento della struttura cartilaginea e l'alterazione della sua meccanobiologia vengono causati dalle citochine, acido nitrico, metalloproteasi, chemochine, interleuchine, prostaglandine che accentuano la fase catabolica a danno di quella anabolica (22). Il processo degradativo prosegue arruolando via via altri tessuti articolari ed in particolare il tessuto osseo subcondrale le cui modificazioni rappresentano un evento chiave nel processo artrosico, sia nello starting che nella progressione della patologia. Inoltre è ormai noto che la cartilagine e l'osso sono due compartimenti in comunicazione attraverso canali tra la regione subcondrale e la cartilagine articolare (23). L'OA in tale visione si caratterizza sempre più come una patologia infiammatoria cronica, subentrante, recidivante, con un corteo di sintomi della flogosi quali la tumefazione delle articolazioni affette, il versamento articolare e la rigidità articolare. In ogni momento del divenire patogenetico sono presenti i protagonisti della flogosi. Il liquido sinoviale può presentare un aumento di cellule mononucleate e di livelli di Ig e complemento, mentre la membrana sinoviale dimostra le modificazioni specifiche dell'infiammazione, quali l'iperplasia delle cellule del

rivestimento sinoviale con infiltrati di cellule infiammatorie nel tessuto sottoepiteliale; talvolta l'istomorfologia della membrana sinoviale di tali articolazioni richiama la sinovia dei pazienti con artrite reumatoide early (24). Nonostante la cartilagine sia priva di vasi sanguigni e quindi esclusa dalla sorveglianza immunologica, esiste tuttavia un'importante reattività immunologica della stessa, che può spiegare la condizione su indicata di infiammazione cronica, in un quadro macroeziologico di eventi traumatici, sovraccarico funzionale, invecchiamento, condizioni patologiche associate, etc. In definitiva diviene preponderante il momento catabolico distruttivo della cartilagine articolare per l'attivazione del network citochinico intrarticolare. Ne deriva il ruolo importante dei FANS che possono stoppare il sistema COX/PGE2 almeno nelle fasi iniziali dell'OA (25). Inoltre il clodronato ha dimostrato non solo di ridurre il turnover osseo, e quindi il riassorbimento osteoclastico, ma di agire anche sul processo infiammatorio inibendo la produzione e il rilascio di diversi mediatori pro-infiammatori che andrebbero ad alimentare il circolo vizioso tra osso subcondrale e cartilagine articolare. Il danno metabolico dell'osso subcondrale accade nel corso dell'evoluzione della malattia, generalmente nelle fasi più avanzate. L'aggressione dell'osso riconosce i medesimi meccanismi patogenetici e gli stessi mediatori chimici della condropatia. È possibile riconoscere un momento (secondario alla condropatia) della reattività sclerotica, definita di compenso meccanico elementare al deficit meccanobiologico compartimentale ed un momento del danno osteometabolico, di cedimento e partecipazione flogistica dell'osso alla malattia, divenuta quindi osteocartilaginea. Questa evoluzione modifica o aumenta l'intensità del dolore. Nella fase di reattività sclerotica il dolore si caratterizza come nocicettivo, meccanico, remittente con il riposo, con buona risposta al trattamento antalgico ed ortesico. Nella fase di sofferenza osteometabolica il dolore si trasforma per intensità, sede, tipologia, durata e correlato funzionale. L'aumento degli episodi di flogosi articolare induce a sospettare l'inizio o l'aggravarsi del danno osteometabolico, che la RM documenta poi come "edema osseo" e il dolore diviene sia da carico che a riposo con i segni della flogosi (26). La sofferenza della spongiosa subcondrale ed epifisaria è l'evento chiave del processo artrosico nello starting, ma soprattutto nella progressione dell'artrosi, laddove la cartilagine abbia terminato il suo ruolo perché totalmente degenerata. L'osso subcondrale è stato per molti anni considerato un "convenuto" nella malattia. Rivalutato il concetto dell'OA come malattia flogistico-degenerativa, ecco che l'osso iuxarticolare è divenuto "attore" già nella

prima ora del fenomeno patologico, tanto da essere considerato da alcuni Autori come marcatore prognostico della stessa (27). I mediatori citochinici della flogosi attaccano dal tidemark l'osso sub condrale e poi epifisario così da precedere talvolta il danno cartilagineo articolare. L'espressione patologica di tale fenomeno è l'edema osseo, ossia una condizione patologica di imbibizione flogistica ben evidente alla RM, nelle sue varie forme definite globalmente BML (bone marrow lesions), di aspetto lacunare o estese a tutto il segmento articolare interessato (28). Il dolore diviene flogistico e l'articolazione pertanto con il suo bagaglio di grave usura cartilaginea e sovvertimento morfologico articolare giunge alla protesizzazione con il danno osteometabolico iux-articolare. Alla spongiosa sede del danno metabolico preoperatorio viene chiesto nell'attimo stesso dell'impianto della protesi di esercitare la sua funzione di sostegno e di trasmissione delle sollecitazioni indotte dalla presenza dei componenti protesici. La spongiosa pertanto attiva i processi di riparazione d'interfaccia con una condizione iniziale però di bone-loss (edema osseo) con un'influenza negativa nel generale processo di osteointegrazione, nella fase iniziale di osteoinduzione, non solo nello strato subcondrale, ma anche nell'osso spongioso sottostante. Si può quindi supporre che i modelli di patologia della mineralizzazione della placca ossea subcondrale continuino nell'osso spugnoso (29). Studi sperimentali in topi ovariectomizzati hanno dimostrato come la terapia osteometabolica con alendronato e calcitriolo preoperatorio ha determinato un aumento della densità minerale ed una maggiore integrazione dell'idrossiapatite per impianto (30). La salute dell'osso iuxarticolare prima dell'impianto condiziona i processi di osteointegrazione nel post-impianto, poiché l'osso subcondrale è un fattore importante che regola la fissazione primaria dei componenti protesici.

Il danno chirurgico

La preparazione per l'alloggiamento di un componente protesico prevede preliminarmente la resezione delle superfici articolari patologiche con l'asportazione della cartilagine degenerata. Il momento chirurgico espone l'osso spongioso subcondrale con le sue caratteristiche di densità minerale, e in generale di resistenza meccanica, con il suo tasso di sofferenza osteometabolica, dell'OA. È possibile pertanto visualizzare tali caratteristiche in aree di porosi ed aree di addensamento patologico della spongiosa stessa. La diversa consistenza meccanica influenza peraltro i gesti tecnici del chirurgo nella fase di preparazione dell'alloggiamento del componente protesico; questo

deve sostituire l'area osteocartilaginea asportata e deve ancorarsi all'osso con una forza e stabilità meccanica, definita primaria, presupposto per la stabilità secondaria biologica ossia attribuita alla funzione dell'osso periprotetico e non solo al fit and fill dell'intervento. I sistemi traiettoriali della spongiosa residui dopo la preparazione dell'alloggiamento si intersecano con il componente metallico o con il PMMA attraverso un'intercapedine dove si innescherà la sequenza di eventi riparativi.

Lo stress shielding post-operatorio

Nei fenomeni riparativi post-chirurgici il tessuto osseo che si forma, con variabilità per intensità e tempo nelle diverse zone attorno all'impianto, diviene poi "meccanicamente competente", adattando la propria microstruttura alle esigenze meccaniche peculiari di ogni specifico settore periprotetico (bone-remodeling). Tutto il processo di "osteointegrazione" è preceduto da una fase di riduzione della Bone Mineral Density (BMD); ciò è un dato costante e va interpretato come esito del danno chirurgico, della presenza di osso giovane e di uno stress shielding in ragione delle sollecitazioni meccaniche che si scaricano all'interfaccia. La DEXA consente di valutare la risposta biologica periprotetica; essa però richiede un'accuratezza statistica particolare, presupposto per l'affidabilità e la ripetitività della metodica. È sufficiente variare di 20° di rotazione l'anca protesizzata nell'esecuzione dell'esame per rendere inaffidabili e non sovrapponibili i risultati densitometrici. Il letteratura i dati relativi a questi fenomeni sono variabili. Kiratli et al. (31) ad 1 anno di follow-up riportano una perdita oscillante fra il 25% ed il 32%. Hughes et al. (32) riferiscono perdite di BMD fra il 17% ed il 34% per steli in Cr-Co e fra il 7% ed il 15% per steli in lega di Ti. Nishi et al. (33) riferiscono infine dati oscillanti fra il 10% ed il 20%. Molfetta et al. (34) hanno invece trovato in uno studio longitudinale in protesi in lega di Ti una perdita della BMD molto bassa mediamente intorno all'1,4% (20). Di tutti i parametri studiati in correlazione alla perdita di BMD il dato relativo al sesso femminile ha dimostrato variazioni statisticamente significative probabilmente per la maggiore incidenza di osteoporosi.

L'età, lo stato metabolico dell'osso pre-impianto, il disegno e la grandezza dello stelo condizionano la risposta densitometrica; inoltre è possibile identificare ROI di interesse di maggiore perdita di densità minerale, in stretto rapporto con le specifiche sollecitazioni meccaniche indotte dallo stelo (35). Nell'intercapedine osso-protesi la necrosi da rasping e da compressione delle trabecole ossee, la presenza di elementi cellulari, sangue, etc. costituiscono il microambiente in cui agiscono i processi

di flogosi che preludono poi all'osteogenesi riparativa d'interfaccia (bone-growth). In tale contesto osteoclasti e osteoblasti si attivano ed interagiscono mediante le citochine (BMPs, TGF-IL-1, IL-6, M-CSF, VEGF), dando vita al processo di riassorbimento-neoapposizione periprotetica (ARF, Activation-Resorption-Formation). Il bone-growth di interfaccia in tale fase si svolge come nel processo di integrazione di un innesto osseo; richiede, in ambiti contenuti, stimoli meccanici controllati per intensità e durata da meccanocettori (integrine) capaci di influenzare la proliferazione cellulare (36). L'idrossiapatite che riveste i componenti è un facilitatore del legame osso-protesi ed un riempitore (fino a 2 mm), generando un legame meccanico (interlocking bond) e biochimico (chemical bone bond).

È possibile infine proporre un'interpretazione biomeccanica delle modificazioni in perdita della BMD; riferendoci alle 7 zone di Gruen (31), è possibile identificare il settore prossimale del femore (area 1-7) come quello a maggiore turnover per la presenza di ricca spongiosa; il settore intermedio (area 2-6) come l'area a minore perdita, essendo l'area di stabilizzazione dell'impianto, ossia sottoposta a maggiori sollecitazioni; il settore distale (area 3-5), a funzione di centralizing ed il settore distale allo stelo (area 4) senza significative modificazioni (31). I principi di Wolff sottendono sempre ogni processo biologico e pertanto la distribuzione dell'osteogenesi segue la distribuzione delle sollecitazioni che possono indurre necrosi (se in eccesso) o penia (se in difetto). Nel tempo la protesi genera costantemente sollecitazioni che sono strettamente correlate al buon orientamento dei componenti.

Adattamento d'organo alla protesi

Osteointegrazione periprotetica. Lo stimolo meccanico indotto dalla protesi si traduce in stimolo biologico, attivando probabilmente gli osteociti, che hanno dimostrato un aumento dell'attività proteosintetica dopo l'applicazione di forze compressive intermittenti all'osso. Le sostanze trasduttrici dello stimolo meccanico in biologico non sono del tutto note; le fosfolipasi di membrana degli osteociti sembrano svolgere un ruolo importante (10). Le Basic Multicellular Unit (B.M.U.), unità funzionali dell'osso, vengono attivate nel processo di interazione osso-protesi, con lo scopo di produrre nuovo osso all'interfaccia. L'intercapedine osso-impianto (in analogia all'osteogenesi delle fratture) viene colmata da tessuto osseo neoformato trabecolare che aderisce alla protesi. Questa consta di una sequenza di tappe biologiche che vanno dalla osteoconduzione alla osteoinduzione; alla neoangiogenesi si associa la migrazione

di elementi mesenchimali indifferenziati, che si differenziano in senso osteogenetico secondo le tappe dell'ossificazione diretta intramembranosa. Quando tale sequenza di eventi viene turbata, ad esempio da una scarsa stabilità primaria della protesi, è possibile che all'osteogenesi si sostituisca la fibrogenesi, trasformando il bone-ingrowth in fibrous-ingrowth. Secondo un'interpretazione strettamente biologica la stabilizzazione primaria avviene secondo il "bone healing", processo geneticamente programmato che prevede il reclutamento e l'attivazione di particolari geni. Questi determinano la sintesi di macromolecole-chiave della matrice preossea organica ed inorganica (37). L'attività genetica è direttamente correlata al livello di stabilità biomeccanica dell'impianto. La struttura del materiale, la sua forma tridimensionale e il rivestimento in idrossiapatite incrementano il processo riparativo. Con l'avanzare dell'età alcuni costituenti molecolari diventano insufficienti, così come la dieta sembra influenzare il risultato finale. L'osteointegrazione si conclude con il processo di ossificazione (11). Le BMP (bone morphogenetic proteins) sono la classe di proteine che dirige tale processo; ed in particolare le BMP2 capaci di indurre osso trabecolare (38). Il titanio utilizzato per il rivestimento delle protesi non inibisce l'attività delle BMP. L'osteointegrazione però avviene in aree limitate e non su tutta la superficie dell'impianto, con alternanza di aree di osteogenesi e aree di fibrogenesi. Cook et al. hanno osservato il fenomeno nell'82% degli steli e nel 43% delle coppe, ma su aree limitate non superiori al 5% della superficie protesica (39); Galante et al. hanno verificato l'estensione del bone-growth limitata al 29% dell'estensione delle coppe e al 45% circa della superficie dello stelo (12).

Il bone remodeling quotidiano dell'articolazione protesizzata

Un rapporto osso-protesi mantenuto entro limiti fisiologici, sia dal punto di vista meccanico che biologico, porta ad una condizione di "nuova normalità" del distretto protesizzato senza dolore e con una funzione articolare ripristinata (40). Tale rapporto nel tempo è funzione di numerosi fattori a partire dalle modalità di impianto, dalle caratteristiche meccaniche dei componenti protesici (adesione, fissazione, stabilità primaria), sino alle caratteristiche dell'osso ospite e in generale al paziente (peso, lavoro, sollecitazioni, farmaci, etc.). L'interazione osso-protesi, in conclusione, è la costante risposta di un materiale vivente, l'osso, agli stimoli meccanici di un materiale inerte, la protesi. L'osso accetta l'ospite e si adatta ad esso a seconda del prevalere di stimoli in difetto o in eccesso mediante una reazione di atrofia

o ipertrofia (9). Se l'interazione osso-protesi nel tempo diviene patologica, crea una perdita del legame e del rapporto di stabilità. I macromovimenti all'interfaccia inducono la diminuzione del bone-ingrowth, la comparsa di una radiolucenza espressione di un fibrous-ingrowth con mobilitazione del componente protesico e quindi nel tempo la comparsa progressiva del dolore, espressione di un'articolazione protesizzata patologica.

Protesi ed Osteoporosi. La presenza di una condizione osteoporotica influenza le scelte del chirurgo in tema di chirurgia protesica. La DEXA rappresenta la metodica di elezione per la corretta valutazione dell'osteoporosi. Nell'anca, ad esempio, su una radiografia standard del bacino, di buona qualità, vengono analizzati dei parametri femorali ed acetabolari che aiutano nella scelta del tipo di protesi: l'indice di Singh, basato sulla scomparsa dei sistemi trabecolari prossimali (di compressione e di tensione) del femore; il cortical index, ossia il rapporto fra i diametri esterno ed interno del canale diafisario femorale che nell'osteoporosi è diminuito; il flare index, espressione della morfologia della metafisi prossimale, ossia della maggiore o minore presenza di spongiosa metafisaria stessa (41). La DEXA rappresenta, come già detto, la metodica di elezione per lo studio dell'osteoporosi ed ha inoltre un ruolo molto importante nell'analisi del bone-remodeling periprotetico nei follow-up. Nel paziente osteoporotico l'osteogenesi periprotetica (bone-growth) avviene in maniera adeguata, nel rispetto però dei presupposti meccanici che influenzano l'osteogenesi stessa: il gap fra trabecola e protesi non deve essere superiore a 200 micron così da consentire la colonizzazione delle superfici microporose della protesi ed i micromovimenti non devono essere superiori a 150 micron per evitare il viraggio verso il fibrousingrowth. Il monitoraggio della densità ossea e quindi dei fenomeni di perdita-recupero della densità non può essere fatto con lo studio radiografico tradizionale. Quando nell'rx standard si ritiene esserci l'osteoporosi, essa è già superiore al 20%. La DEXA però richiede un'accuratezza statistica particolare, presupposto per l'affidabilità della metodica. È sufficiente - come detto - variare di 20° di rotazione l'anca protesizzata nell'esecuzione dell'esame per rendere inaffidabili e non sovrapponibili i risultati densitometrici (15).

La patologia dell'articolazione protesizzata

Il cedimento del legame fra osso e protesi all'interfaccia è un fenomeno complesso ed è causato, come detto, dall'interazione di fattori meccanici e fattori biologici. Tra i primi si annoverano il consumo eccessivo delle interfacce articolari, i macromovi-

menti, i traumi, le conseguenze di non ottimali posizionamenti, vizi di fissazione cementata, fratture periprotetiche, etc.; tra i secondi vanno annoverati i processi infiammatori in generale che conseguono generalmente alla malattia da detriti da usura (wear debris disease), generando un problema immunobiologico che porta al loosening asettico del componente protesico. Il cedimento del legame si definisce genericamente osteolisi, di grading e timing diverso, a carattere lento ma evolutivo sino alla mobilitazione completa dell'impianto, da distinguersi dallo stress-shielding, ossia dal riassorbimento osseo ad eziologia prevalentemente meccanica per modificazione delle sollecitazioni trasmesse all'interfaccia. Il fenomeno dell'osteolisi varia nelle protesi totali d'anca (PTA) e nelle protesi totali di ginocchio (PTG) in ragione delle dimensioni dei detriti, maggiori di circa tre volte, nelle PTG e quindi meno influenti (42). La bioreattività dei detriti è maggiore per le particelle di piccolo calibro che vengono fagocitate dai macrofagi e dalle cellule giganti della membrana sinoviale, responsabili delle osteolisi, sia essa indiretta o diretta. L'osteolisi diretta, descritta da Athanasu nel '92, (43) esprime l'attività litica da parte dei macrofagi i quali, con proprietà osteoclasto simili, provocano direttamente un riassorbimento osseo senza la presenza degli osteoclasti. L'osteolisi indiretta accade quando le citochine quali IL-1 beta, TNF-alfa, IL-6 e PGE2 liberate nel microambiente stimolano la differenziazione degli osteoclasti; il TNF-alfa è in grado di attivare direttamente i precursori degli osteoclasti, mentre le altre IL agiscono con un sistema recettore-mediato (RANKL/RANK). Fra i mediatori essenziali per la promozione dell'osteoclastogenesi vanno ricordati il macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) l'attivatore recettoriale per i RANKL/RANK capaci di stimolare una colonia macrofagica. La formazione di osteoclasti avviene in presenza di fattori legante (quale il NF-kB) che interagiscono con l'attivatore recettoriale (RANK) formando un precursore osteoclastico. In questo gioco recettoriale, l'osteoprotegerina è una proteina solubile che contrasta in competizione il RANKL esprimendo un'attività antiosteolitica (44). L'evidenziazione dell'osteolisi è lenta (circa 3 anni) e pertanto va sospettata, soprattutto dopo la comparsa del dolore.

L'usura o "wear" è la massa o il volume del materiale che si stacca da un corpo dovuto a ripetuti contatti meccanici tra 2 corpi. I detriti di usura provengono principalmente dal polietilene. Nelle PTG ad esempio l'usura dell'inserto avviene principalmente in 2 sedi: topside e backside. Il topside è la superficie articolare dell'inserto a contatto con la componente femorale, il backside è la superficie inferiore dell'inserto in contatto con la componen-

te tibiale. L'usura del topside avviene per delaminazione, abrasione e adesione. La delaminazione è il meccanismo principale di usura del polietilene nelle PTG e genera generalmente detriti di grandi dimensioni (>0,5 mm), per stress di carico ripetuti sull'inserto. Durante i movimenti di rotolamento-scivolamento il componente femorale comprime sulla superficie tibiale il polietilene che è sottoposto a cicli ripetuti di stress compressivi ed elastici, creando screpolature del polietilene. L'usura per adesione e abrasione provocata è 100 volte maggiore nel backside rispetto al topside, producendo particelle di piccole dimensioni. Molteplici sono le varianti che influiscono sull'usura del polietilene, quali il metodo di sterilizzazione, il tipo di resina, la misura dello spessore, il modello protesico (piatto fisso o rotante, conservazione o sacrificio del crociato posteriore, conformità della superfici protesiche) oltre che ovviamente errori di tecnica che possono causare concentrazioni patologiche di carico incrementando pertanto i meccanismi di consumo. Nelle PTG con conservazione del crociato posteriore vi è un aumento dell'usura del polietilene con conseguente incremento e precocità del fallimento protesico nelle regioni antero-mediale e antero-laterale in relazione alla sublussazione ripetuta del femore. All'esame istologico della membrana sinoviale i detriti assumono localizzazioni cellulari differenti in relazione all'origine della particella di consumo. Le particelle di polietilene sono di piccole dimensioni e sono osservabili all'interno dei macrofagi, mentre quelle più grandi si trovano nelle cellule giganti. Nelle metallosi i detriti appaiono come granuli marroni o neri nei macrofagi e nelle cellule giganti.

Loosening asettico

L'osteolisi è la più importante complicanza a medio e lungo termine degli impianti protesici. Tale patologia è di natura osteo-metabolica, multifattoriale e si esprime con il cedimento biologico e meccanico del legame di integrazione osso-protesi. Negli anni tale processo è stato diversamente definito, cominciando da Charnely che lo ritenne di natura settica, con batterio sconosciuto, data la presenza di macrofagi attorno all'impianto (45). Venne poi data un'interpretazione inizialmente biomeccanica di tale fenomeno (46) e alla fine degli anni '70 vennero evidenziati i detriti di particolato nell'area articolare periprotetica (47) ed iniziarono gli studi del tessuto periprotetico (membrana pseudosinoviale), chiarendo così il meccanismo patogenetico di tipo "osteoriassorbitivo", con la presenza di macrofagi e fibroblasti in prima linea.

Il fenomeno dell'osteolisi è complesso ed esprime l'interazione di più fattori, biologici e meccanici che comunque si rifanno ad un *primum movens*: la liberazione dei detriti e l'interazione di questi con le cellule della membrana pseudosinoviale e con l'interfaccia fibrosa; fattori meccanici (posizionamento della protesi, pressione della protesi sull'osso con l'affetto pompa del liquido essudato nello spazio periprotetico in carico, etc.) si intersecano con fattori biologici reattivi del microambiente (48), dando vita al bone-growth di interfaccia in cui si realizza una interdigitazione di tessuto osseo sulla superficie del componente protesico, grazie all'azione coordinata di osteoblasti ed osteoclasti. L'osteolisi è un processo metabolico negativo che compare nel tempo ma che ha una meiorpragia già nel preoperatorio, ossia nella quali-quantità d'osso, nelle eventuali malattie preesistenti, etc. L'intervento chirurgico gioca anch'esso un ruolo importante in riferimento al trauma, all'invasività tecnica, alla sterilità dei processi, alle modalità di posizionamento dei componenti protesici. Infine la genesi immediata dell'osteolisi nel follow-up si riconosce nella formazione dei detriti in rapporto alle sollecitazioni meccaniche indotte, ai micro-macromovimenti secondari, alla popolazione cellulare periprotetica capace di influenzare il processo biologico (osteoblasti, clasti, fibroblasti, macrofagi, linfociti).

Nella complessità fisiopatologica del fenomeno osteolitico esiste però una triade di fattori che lo genera: biomateriali-detriti, posizionamento-micromovimenti e popolazione cellulare, con un secondario processo immunologico.

I detriti/ioni metallici (cromo, cobalto, nichel, vanadio, titanio) derivano dalle interfacce metallo-metallo (es. giunzione testacollo, superfici porose), per un processo elettrochimico di corrosione e di fretting in presenza di cloruro di sodio. Si attivano sia i macrofagi che gli apteni che legati alle proteine endogene, assumono caratteristiche antigeniche e scatenano risposte immunitarie di tipo IV (ipersensibilità ritardata) coinvolgenti i linfociti T CD4+ (Th1 - type lymphocytes). In caso di detriti non fagocitabili, di dimensioni maggiori di 15-30 millimicron (come quelli di PMMA) i macrofagi formano cellule giganti multinucleate da corpo estraneo, con assetti fenotipici di tipo osteoclastico e con una risposta immunitaria ridotta, grazie ad una interazione tra la molecola RANK espressa dai macrofagi e la molecola RANKL espressa dai fibroblasti. I detriti di polietilene e cemento interagiscono, invece, essenzialmente con il sistema monocito-macrofagico, con i fibroblasti e con gli osteoblasti (small particle disease), in grado di "attaccare" ed "indebolire" il legame osso-protesi con un riassorbimento osteoclastico massivo. Il

fluido pseudosinoviale periprotetico viene trasportato all'interfaccia, esercitando l'azione metabolica negativa, riempiendo le aree periprotetiche a minore resistenza, definito "spazio articolare effettivo" (effective joint space) come l'insieme delle aree periprotetiche variamente estese raggiungibili dal fluido articolare e, di conseguenza, dalle particelle di detriti. In caso di detriti fagocitabili di polietilene di dimensioni pari a 0,1-1 millimicron (usura di tipo I), i macrofagi, dopo aver fagocitato le particelle, si "rivelano" incapaci di digerirle. La conseguenza di questa "digestione impossibile" è l'espansione a catena della reazione infiammatoria, attraverso progressiva chemiotassi e attivazione di altre cellule attratte dalle citochine macrofagiche (TNF-alfa, IL-1, IL-6, PGE, PDGF, FGF, VEGF) e dai superossidi. I macrofagi, attivati dai detriti attraverso recettori di superficie come CD11b, CD14, Toll-like Receptors, promuovono la differenziazione degli osteoclasti a partire dalla linea monocito-macrofagica, secernono MMP che degradano la matrice, liberano citochine pro-osteolitiche e si differenziano in osteoclasti, a contatto con i detriti, attraverso il sistema di interazione RANK - RANKL (49). Altro argomento di attuale interesse sulle ipotesi di mobilitazione asettica sono le endotossine batteriche, adese ai biomateriali in particolare il titanio. È stato osservato come vi sia una crescente evidenza nelle revisioni per loosening asettico di livelli subclinici di colonie batteriche. Il lipopolisaccaride (LPS) è un'endotossina prodotta dai batteri Gram-negativi. I batteri Gram-negativi e Gram-positivi producono anche altre molecole quali i peptoglicani, sostanze in grado di fungere da endotossina. La prima sorgente sono gli impianti stessi, che possono contenere una quantità di endotossina aderente alla loro superficie. Questa endotossina può aderire alle particelle di usura che si liberano inizialmente. La seconda sorgente di endotossina è quella circolante derivante dalla flora intestinale e da foci di infezione (es. denti) con alta affinità verso le particelle di usura. La terza sorgente, forse la più importante di endotossina è il biofilm batterico (subclinico) trovato in molti impianti di pazienti con mobilitazione asettica. Il meccanismo biologico noto è che i microorganismi liberando i lipopolisaccaridi possono attivare gli osteoclasti rivestendo particelle di usura che diversamente, non sarebbero in grado di provocare la stessa attivazione degli osteoclasti. Pertanto la produzione di citochine nei processi osteolitici, potrebbe anche essere condizionata dalla presenza di endotossine batteriche adese ai biomateriali, particolarmente al titanio (50).

Nelle lacune di riassorbimento indotte dagli osteoclasti si producono nuovi detriti, che autoalimentano il circolo vizioso delle

osteolisi soprattutto in corrispondenza delle superfici rugose dei componenti protesici; inoltre le cellule mesenchimali, a contatto con le particelle di titanio, subiscono una diminuzione della differenziazione verso la linea osteoblastica con aumento dell'apoptosi e con riduzione della capacità osteogenetica. Un ruolo importante viene svolto dai fibroblasti, connessione tra i processi di riassorbimento osteoclasta-mediati ed osteoclasta-indipendenti. Producono infatti PGE2 e IL-6, mediatori "pro-infiammatori e pro-osteoclastogenici", che favoriscono la formazione delle cellule giganti macrofagiche. Tutti gli elementi cellulari protagonisti dell'osteolisi, ossia osteoblasti, osteoclasti e cellule linfocitarie "si parlano" attraverso il sistema "RANKL-RANK-OPG (osteoprotegerina)", sotto lo stimolo da parte dei detriti dell'ambiente periprotetico. Gli accoppiamenti metallo-metallo hanno dimostrato una più lenta usura, ma non hanno risolto i problemi degli ioni metallici e della relativa osteolisi oltre al loro rilascio sistemico in relazione ad una ipotetica capacità carcinogenetica. Il polietilene cross-linked ha dimostrato in laboratorio sicuri miglioramenti circa l'usura, senza però certezze della stabilità del materiale nella fase di produzione. La ceramica delta ha migliorato la resistenza e la durezza del materiale, permettendone così l'utilizzo con teste di maggiore diametro fonte di minore usura.

Osteoimmunologia nelle protesi

Esiste, infine, una suscettibilità genetica verso lo sviluppo delle osteolisi, per cui variazioni nella sequenza del DNA determinano "comportamenti" differenti dei geni. Si va da polimorfismi genetici in posizione 238 nel promoter del gene del TNF-alfa con una maggiore predisposizione all'osteolisi, ai soggetti dotati di genotipo HLA-DR2 che manifestano risposte immunitarie meno efficaci nei confronti dei meccanismi di attivazione linfocitaria macrofago-mediata scatenati da detriti (low responders) (53).

A questa fenomenologia immunoistochimica si associa una macrofenomenologia meccanica per cui micromovimenti all'interfaccia osso-impianto insieme alla diffusione del liquido articolare nelle aree patologiche, generano una cosiddetta sinovite protesica (o implant bursitis). Questi due fenomeni associati generano poi aree osteolitiche multiple con tendenza a confluire e portare ad una secondaria mobilizzazione dei componenti. L'adesione osso-protesi deve essere senza "gap" di rilevanti dimensioni, diversamente si crea una microinstabilità post-operatoria precoce, e quindi il fibrous-ingrowth. Questo si esprime

con la radiolucency radiografica, ossia con una linea continua periprotetica di radiotrasparenza dovuta alla ricchezza di fibroblasti e macrofagi.

Il micromovimento determina la diffusione del liquido articolare prodotto dalla membrana pseudo-sinoviale trasportando mediatori e prodotti di degradazione capaci di trasformare il fibrous-ingrowth in una struttura analoga alla membrana sinoviale (SLIM, synovial like interface membrane), capace di degradare direttamente la matrice, attraverso la secrezione di enzimi litici (metalloproteinasi della matrice tipo MMP-1; catepsina K, favorita dall'ambiente acido e prodotta anche dagli osteoclasti). Inoltre la stessa presenza di pH acido, all'interno della membrana di interfaccia, conduce alla decalcificazione dell'idrossiapatite e alla demineralizzazione dell'osso periprotetico. Lo stesso stress pressorio del liquido articolare, però, svolge un ulteriore ruolo nel determinismo dell'osteolisi poiché interagisce con il comportamento delle cellule della linea monocito-macrofagica presenti nella membrana di interfaccia, inducendo la produzione di citochine "pro-riassorbimento" quali IL-6 e TNF-alfa. Lo stress pressorio se elevato, conduce direttamente alla morte dell'osteocita. Tali meccanismi sono alla base del fenomeno di osteolisi periprotetica non-osteoclasta indotta. Nel corso degli anni numerosi sono stati i tentativi per aumentare la durata degli impianti attraverso lo sviluppo tecnologico su materiali già esistenti (teste metalliche di grandi dimensioni) e lo studio di nuovi biomateriali ad aumentata resistenza. Queste innovazioni tecnologiche hanno dimostrato sicuramente una maggiore resistenza all'usura procrastinando l'insorgenza dei fenomeni osteolitici, a fronte però di nuove complicanze connesse al loro utilizzo (54). Esiste quindi un ruolo del sistema immunitario a fronte di una concezione della protesi come di elemento "inerte". I detriti-ioni metallici stimolano gli osteoblasti e gli osteoclasti a produrre chemochine quali CC17 e CC22 (CCL17/TARC = thymus and activation-regulated chemokine; CCL22 /MDC = macrophage-derived chemokine) e stimolano altresì nei linfociti T la produzione di CCR4 (recettore delle chemochine CC17 e CC22). I linfociti T-helper vanno a localizzarsi all'interfaccia periprotetica, per aumento locale di concentrazione di CCL17 e CCL22, e esprimono IL-17 e RANKL, contribuendo ai fenomeni di attivazione osteoclastica (51). Inoltre i detriti metallici, sia in forma ionica, sia in forma di particolato, possono formare complessi con le proteine locali che vengono presentati ai linfociti T da cellule che esprimono il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC II); si crea una popolazione di linfociti "T-attivati", creando una situazione simile all'ipersensibilità

bilità ritardata di tipo IV definita col nome generico di “allergia ai metalli”. Anche le altre tipologie di detriti (polietilene, cemento, etc.) da usura possono essere presentate ai linfociti T da macrofagi e da osteoblasti tramite MHC II, creando una catena di attivazione reciproca che, tramite le citochine, coinvolge sia i linfociti T citotossici sia i linfociti B, che vengono attivati a plasmacellule (52).

Il sistema intracellulare delle chinasi MAP (c-Jun, Erks, JNK, p38) può indirizzare il macrofago verso la differenziazione osteocitaria e la produzione di lacune di riassorbimento indipendentemente dal sistema RANKL- RANK; il TNF-alfa e l'IL-1, infatti, in presenza di M-CSF, sono sufficienti ad attivare queste cellule. I preosteoblasti e le MSC residenti nel microambiente periprotetico, a contatto dei detriti (polietilene, ceramica, titanio, a dimensione 1.5-4 μm) e in seguito all'interazione con le citochine e i loro recettori, riducono i fenomeni anabolici e diminuiscono la sintesi di collagene e dei componenti della matrice, secernono, PGE2 e NO (particolarmente se allo stadio osteoblasta maturo), liberano M-CSF ed espongono alla superficie la molecola RANKL. Tale fenomeno può avvenire anche in presenza di basse quantità di detriti: la conseguenza è l'attivazione della linea macrofagica e la differenziazione-attivazione degli osteoclasti, attraverso l'interazione contemporanea di M-CSF con il suo recettore C-FMS macrofagico e di RANKL con RANK. L'interazione con le particelle di detriti, inoltre, può indurre anche l'apoptosi caspasi-dipendente negli stessi pre-osteoblasti-MS: ciò contribuisce ulteriormente alla diminuzione dei processi osteo-formativi attorno all'impianto (55).

Terapia farmacologica dell'osteointegrazione periprotetica

I bisfosfonati (BF) hanno un ruolo importante nel metabolismo dell'osso negli impianti protesici. Il capostipite di questi farmaci, l'etidronato, negli anni '70-'80, veniva impiegato nella chirurgia protesica nella prevenzione e nel trattamento delle ossificazioni eterotopiche pararticolari. Agli inizi del terzo millennio il loro impiego ha avuto un'accelerazione in ragione di una letteratura sempre più ricca. Hilding et al. nel 2000 accertavano nelle protesi di ginocchio come l'impiego del clodronato riduceva la percentuale di scollamento asettico del componente tibiale, dato

valutato con la stereoradiometria (56). Tale dato veniva confermato con un follow-up maggiore di 6 anni, ponendo al centro dei presidi farmacologici nelle protesi il clodronato. Numerosi studi si sono succeduti in questi vent'anni circa, tutti concordi nell'affermare che l'impiego sistematico nel post operatorio dei bisfosfonati e del clodronato in particolare contribuisce in maniera statisticamente significativa a contrastare il bone-loss periprotetico, inducendo peraltro un incremento della Bone Mineral Density (BMD) (57). In considerazione del fatto che l'osteolisi è il risultato di un'attivazione in senso clastico dei macrofagi e di una maggiore produzione di osteoclasti, oltre ad una inibizione osteoblastica (58), l'impiego dei bisfosfonati si è affermato con lo scopo di prevenire il bone-loss periprotetico (osteolisi e stress-shielding) minimizzando l'insuccesso e il tasso di revisione (59). Prieto Alambra et al. hanno ben sottolineato l'effetto protettivo dei bisfosfonati verso l'impianto protesico sia d'anca che di ginocchio in pazienti con OA (60). Il dato veniva confermato da Tilleman et al. in pazienti con artrite reumatoide evidenziando altresì un aumentato rischio di infezioni profonde (61). L'analisi dei Registri degli USA su una popolazione retrospettiva di circa 13.000 pazienti protesizzati ha ben evidenziato un basso rischio di revisione in pazienti trattati con BF per oltre 6 mesi (62). Allo stesso risultato giungono Prieto Alambra et al. nel 2015 su una coorte di circa 96.000 pazienti operati, tratti dal Registro Danese delle protesi: riduzione significativa del rischio di revisione delle protesi impiantate in coloro che assumevano BF per oltre 6 mesi (63). Le metaanalisi rappresentano la sorgente di informazioni più valide e predittive; Lin et al. in una metanalisi relativi a 14 trial hanno confermato l'effetto benefico dei BF soprattutto di seconda generazione verso il bone-loss periprotetico post-chirurgico, che si protrae sino a 72 mesi dalla sospensione della terapia (64). La terapia farmacologica in particolare migliora la stabilità immediata senza alcuna inibizione sull'osteogenesi periprotetica nei pazienti con osteolisi, il BF incrementa la BMD attorno allo stelo e alla coppa rispettivamente del 2,4% e del 7,1%, indicando l'impiego dei BF non solo nello stimolare l'osteogenesi periprotetica prevenendo la wear debris disease, e curandola quando è in atto (65). Il clodronato, in particolare, trova una indicazione per le sue proprietà antirassorbitive e di modulazione del metabolismo osseo periprotetico, ma anche per le sue proprietà antinfiammatorie verso i macrofagi in particolare e antidolorifiche (66).

Bibliografia

- Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip. Springer-Verlag: Berlin 1979.
- Pipino F, Sanguineti F. La nuova normalità nelle protesi. *GIOT* 1998;XXIV:122-128.
- Fineschi G, Masini A, Taburelli F. Il trattamento chirurgico storico è ancora attuale? *GIOT* 1996;XXII(Suppl. 1):291-297.
- Pipino F, Molfetta L, Quagliarella L. Le fratture mediali: indicazioni e scelta delle protesi totali. *GIOT* 1989;XV:205-217.
- Molfetta L, Capozzi M, Facilone, Cimmino A. L'erosione della cartilagine acetabolare nelle protesi femorali d'anca. *GIOT* 1993;XIX:455-469.
- Molfetta L, Pipino F. Anatomia e biomeccanica dell'acetabolo. *Arch Ort Reumat* 1989;102:167-173.
- Pipino F, Molfetta L. The elliptical femoral prosthesis. *Hip International* 1990;1:29-43.
- Pipino F. Il punto su la cementazione, OIC Medical Press, Firenze, 1987.
- De Santis E, Fadda M, Gasparini G et al. Interazione osso protesi-aspetti di istofisiopatologia. *GIOT* 1994;XX(Suppl):41-54.
- Pipino F. Interazione osso-protesi. *GIOT* 1994;XX(Suppl.1):121-129.
- Galante JO, Jacobs J. Clinical performances of ingrowth surfaces. *Clin Orthop* 1992;276:41-48.
- Pipino F, Molfetta L. The preservation of the femoral neck in hip prosthesis. *GIOT* 1993;19:5-10.
- Chambat P, Neyret Ph, Deschamps G. Chirurgie prosthétique du genou. Saurampsmedical, Paris.
- Krackow KA. Artroprotesi di ginocchio. Micarelli Editore, Roma 1991.
- Sculco TP, Martucci EA. L'artroprotesi di ginocchio. Timeo Ed., Bologna 2000.
- Pipino F, Calderale PM. PC ankle prosthesis: five years follow-up. *Acta Orthop Belgica* 1983;49(6):725-731.
- Porcellini G, Campi, Paladini P. La protesi di spalla nell'artrosi gleno-omeroale. Timeo Editore, Bologna, 2007.
- Molfetta L, Caldo D. Computed navigation versus convention alimplant for varuskneetotalarthroplasty: a case control study at 5 years follow-up. *KNEE* 2008;15(2):75-79.
- Pipino F. Interazione osso-protesi. *GIOT* 1994;XX:161-168.
- Pawels F. Neue richtlinien für die operative behandlung der coxarthrose. *Verh Dtsch Orthop Ges* 1961;48:332-366.
- Konttinen YT, Zhao D, Beklen A et al. The microenvironment around total hip replacement prostheses. *Clin Orthop Relat Res* 2005;(430):28-38.
- Miyaniishi K, Trindade MC, Ma T et al. Periprosthetic osteolysis: induction of vascular endothelial growth factor from human monocyte/macrophages by orthopaedic biomaterial particles. *J Bone Miner Res* 2003;18:1573-1583.
- Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier JP, Martel- Pelletier J. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:51-70.
- Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:602-611.
- Rocca B, Davi G. Should patients with osteoarthritis be treated with COX2 inhibitors rather than traditional NSAIDs? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(6):316-317.
- Silvestri E, Corazza A, Molfetta L, Garlaschi G. Metabolic Bone Changes In Osteoarthritis: The Role Of Imaging And Pathogenetic Interpretation. *J Biol Reg Hom Agent* 2015;3:16-19.
- Molfetta L, Serio B. Arthritis and osteoporosis: pathogenetic correlations in function of artroprosthesis. *J Biol Reg Hom Agents* 2015;29:4-9.
- Adami S, Viapiana O. Pathophysiology of osteoarthritis perspective. *Reumatismo* 2001;53:18-25.
- Kraljević M, Zumstein V, Wirz D, Hügler R, Müller-Gerbl. Mineralisation and mechanical strength of the glenoid cavity subchondral bone plate. *M Int Orthop* 2011;35(12):1813-1819.
- Nakamura Y, Hayashi K, Abu-Ali S, Naito M, Fotovati A. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(4):824-832.
- Molfetta L, Palermo A, Cavallari M, Rovida S, Pipino. Il bone remodeling nelle protesi d'anca non cementate: analisi densitometrica. *GIOT* 1998;XXIV:237-247.
- Kiratli BJ, Heimer JP, McBeat AA et al. Determination of bone mineral density by DEXA in patients with uncemented total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 1992;10:836-841.
- Hughes SS, Furia JP, Smith P, Pellegrini Jr VD. Atrophy of the proximal part of the femur after total hip arthroplasty with out cement. A quantitative comparison of cobalt chromium and titanium femoral stems with use of dual x-ray absorptiometry. *J Bone Joint Surg* 1995;274:124-130.
- Engh CA, McGovern TF, Bobyn JD et al. A quantitative evaluation of periprosthetic bone remodeling after cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1992;74a:1009-1012.
- Nishii T, Sugano N, Masuhara K et al. Longitudinal evaluation of time related bone remodeling after cementless total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1997;339:121-129.
- Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M et al. Osteolysis: basic science. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(393):71-77.
- Tajana G, Parente C, Peluso G. Interazione osso protesi: aspetti biologici. *GIOT suppl.1 XX:37-40.*
- Wozney JM, Rosen V, Byrne M, Celeste AJ et al. Growth factors influencing bone development. *J Cell Sci* 1990;13:149-156.
- Cook SD, Thomas KA, Barrack LR, Whitecloud TS. III: Tissue growth

- into porous coated acetabular components in 42 patients. *Clin Orthop* 1992;283:163-170.
40. Pipino F, Sanguineti F. Limiti fra nuova normalità, complicanze ed insuccessi nelle protesi. *GIOT* 1998;XXIV:95-116.
41. Noble PC, Box GG, Kamaric E et al. The effect of aging on the shape of the proximal femur. *Clin Orthop Relat Res* 1995;(316):31-44.
42. Jacobs JJ, Shanbhag A, Glant TT et al. Wear debris in total joint replacements. *J Am Acad Orthop Surg* 1994;2:212-220.
43. Athanasou NA, Quinn J, Bulstrode CJ. Resorption of bone by inflammatory cells derived from the joint capsule of hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74(1):57-62.
44. Sabokbar A, Kudo O, Athanasou NA. Two distinct cellular mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res* 2003;21:73-80.
45. Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip: theory and practice. New York, Springer 1979, pp. 41-65.
46. Harris WH. Wear and periprosthetic osteolysis: the problem. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(393):66-70.
47. Willert HG, Bertram H, Buchhorn GH. Osteolysis in alloarthroplasty of the hip. The role of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(258):95-107.
48. Schmalzried TP, Shepherd EF, Dorey FJ et al. The John Charnley Award. Wear is a function of use, not time. *Clin Orthop Relat Res* 2000;(381):36-46.
49. Ingham E, Fisher J. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials* 2005;26:1271-1286.
50. Bi Y, Seabold JM, Kaar SG et al. Adherent endotoxin on orthopedic wear particles stimulates cytokine production and osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res* 2001;16:2082-2091.
51. Baumann B, Rader CP, Seufert J et al. Effects of polyethylene and TiAlV wear particles on expression of RANK, RANKL and OPG mRNA. *Acta Orthop Scand* 2004;75:295-302.
52. Del Buono A, Denaro V, Maffulli N. Genetic susceptibility to aseptic loosening following total hip arthroplasty: a systematic review. *Br Med Bull* 2011 Jun 7.
53. McEvoy A, Jeyam M, Ferrier G et al. Synergistic effect of particles and cyclic pressure on cytokine production in human monocyte/macrophages: proposed role in periprosthetic osteolysis. *Bone* 2002;30:171-177.
54. Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M et al. Osteolysis: basic science. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(393):71-77.
55. Granchi D, Amato I, Battistelli L et al. Molecular basis of osteoclastogenesis induced by osteoblasts exposed to wear particles. *Biomaterials* 2005;26:2371-2379.
56. Hilding M, Ryd L, Toksvig-Larsen S, Aspenberg P. Clodronate prevents prosthetic migration: a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthop Scand* 2000;71(6):553-557.
57. Hilding M, Aspenberg P. Postoperative clodronate decreases prosthetic migration: 4-years follow-up of a randomized radiostereometric study of 50 total knee prosthesis. *Acta Orthop* 2006;77:912-916.
58. Tuan RS, Lee FY, Kontinen Y et al. What are the local and system micro biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or modulate the biologic response to wear particles? *J Am Acad Orthop Surg* 2008;16(suppl):S42-48.
59. Bhandari M, Bajammal S, Guyatt GH et al. Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:293-301.
60. Prieto-Alhambra D, Javadi MK, Judge A et al. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d7222.
61. Thilleman TM, Pedersen AB, Mehnert F et al. Postoperative use of bisphosphonate and risk of revision after primary total hip arthroplasty: a nation wide population-based study. *Bone* 2010;46:946-951.
62. Monti K, Inacio MCS, Dell RM et al. Association of bisphosphonate use and risk of revision after THA: outcomes from a US Total Joint Replacement Registry. *Clin Orthop Rel Res* 2015;473:3412-3420.
63. Prieto-Alhambra D, Lalmohamed A, Abrahamsen B et al. Oral Bisphosphonate use and total knee/hip implant survival. *Arthritis and Rheumatology* 2014;66:3233-3240.
64. Lin T, Yan SG, Cai XZ et al. Bisphosphonates for periprosthetic bone loss after joint arthroplasty: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2012;23:1823-1834.
65. Sorensen M, Barchman J, Bechtold JE et al. Preclinical evaluation of zoledronate to maintain bone allograft and improve implant fixation in revision joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1862-1868.
66. Trevisan C, Ortolani S, Romano P et al. Decreased periprosthetic bone loss in patients treated with clodronate: a 1-year randomized controlled study. *Calcif Tissue Int* 2010;86(6):436-446.

ASA nella prevenzione primaria del paziente diabetico. Focus sulle linee guida ESC/EASD

ASA in primary prevention of diabetic patients. Focus on ESC/EASD guidelines

Claudio Ferri

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Dottorato in Medicina Clinica e Sanità Pubblica – Università dell'Aquila
Dipartimento MeSVA – U.O.C. di Medicina Interna e Nefrologia – Centro per l'Ipertensione Arteriosa e la Prevenzione Cardiovascolare
Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Abstract

All of the major scientific societies in Europe have issued guidelines on diabetes and cardiovascular disease prevention. The conclusions released in 2019 by the panel of experts in the European Society of Cardiology/European Society for the study of Diabetes (ESC/EASD) regarding the use of aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in individuals with diabetes indicated that low dose aspirin (75-100 mg/day) may be taken into consideration in high and very-high risk patients (class IIb, level A) and not recommended in the remaining ones, with the invite to consider a proton pump inhibitor to prevent gastrointestinal bleeding (class IIa, level A). Of note, in the European guidelines there is no mention of aspirin for primary prevention of a specific type of event. However, a large body of evidence suggests that diabetic patient is characterized by an increased risk to manifest either macroangiopathy, or microangiopathy, or both. Thus, with advancing age and starting from the sixth decade a progressively lower percentage of patients falls in the moderate risk class. Further, existing knowledge is mainly derived from trials and hardly represents current strategies for the management of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention in real life settings. The high level of uncertainty regarding the balance between benefits and risks of aspirin therapy has important implications for clinical practice. Based on the persistently high cardiovascular death rate in the diabetic population, we suggest that aspirin should be considered in diabetic patients in primary prevention, with the possible addition of a proton pump inhibitor or a gastroprotective agent.

Riassunto

Il diabete mellito è un determinante ben noto di macroangiopatia e microangiopatia. Per questo, la comunità scientifica è arricchita periodicamente da una moltitudine di qualificate Linee Guida sulla prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico, l'ultima delle quali è uscita nel 2019 ad opera dell'European Society of Cardiology/European Society for the study of Diabetes (ESC/EASD). Per quanto attiene l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria, queste Linee Guida stabiliscono che l'aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die) può essere presa in considerazione nel diabetico con un rischio elevato oppure molto elevato (classe IIb, livello A), mentre non è raccomandata nel paziente diabetico a rischio moderato. L'uso di un inibitore della pompa protonica dovrebbe essere preso in considerazione al fine di limitare le emorragie gastriche (classe IIa, livello A). Orbene, con il passare del tempo un numero sempre più limitato di pazienti diabetici è destinato a rimanere – posto che così fosse ab initio – con un rischio cardiovascolare moderato. In aggiunta, la più larga parte di ciò che viene correttamente raccomandato dalle Linee Guida deriva da meta-analisi e studi clinici controllati. Molto spesso, entrambe queste evidenze sono completamente o in larga parte diverse dalla vita reale, nella quale il paziente diabetico, sia di tipo 1 con lunga durata di malattia che di tipo 2, è spesso caratterizzato da un rischio almeno elevato. Pertanto, è verosimile che il reale bilancio beneficio/rischio non possa essere derivato solo dagli studi clinici controllati e/o dalle meta-analisi e che – considerando l'alto grado di lesività vascolare che il diabete tuttora manifesta – l'aspirina a basso dosaggio dovrebbe, più che potrebbe, essere presa in considerazione nel paziente diabetico in prevenzione primaria, eventualmente con la prescrizione simultanea di un inibitore della pompa protonica o di un gastroprotettore.

Rischio cardiovascolare nel paziente diabetico in prevenzione primaria

Linee Guida non focalizzate specificamente sul diabete

Con il termine prevenzione cardiovascolare primaria si intende comunemente la prevenzione operata – mediante un corretto stile di vita e/o farmaci e/o procedure di qualsiasi altro tipo – in un individuo che non abbia mai avuto precedenti eventi cardiovascolari e/o cerebrovascolari.

Nella realtà dei fatti e per la scienza medica, questo tipo di comune considerazione è completamente errata. Infatti, per prevenzione primaria si deve intendere la prevenzione di una patologia in ogni individuo che – per quanto evidente – sia altrimenti sano (1). Per questo, molto correttamente le ultime Linee Guida sul trattamento delle dislipidemie (2) identificano il paziente a rischio cardiovascolare molto alto non solo in quello che abbia già avuto un evento coronarico o cerebrovascolare, ma anche nella popolazione con la sola evidenza con le tecniche di immagine

di malattia aterosclerotica oppure in quello con o senza queste tracce di malattia, ma con insufficienza renale al IV stadio oppure diabete mellito di tipo 2 + danno d'organo (microalbuminuria, retinopatia o neuropatia) ed altri tre fattori di rischio, oppure diabete mellito di tipo 1 con durata ≥ 20 anni, oppure con un punteggio SCORE comunque $\geq 10\%$ a dieci anni, oppure, infine, con ipercolesterolemia familiare senza malattia vascolare accertata + un fattore di rischio addizionale. Pertanto, come si può rilevare, la presenza di placche oppure di insufficienza renale oppure di fattori di rischio multipli oppure di diabete mellito configurano – anche in prevenzione primaria – un rischio molto elevato: statisticamente molto simile a quello presente nel paziente in prevenzione secondaria.

In accordo con ciò, nelle medesime Linee Guida è categorizzato come paziente a rischio elevato quello che – pur in prevenzione primaria – manifesta alcune condizioni che, relativamente al diabete mellito, sono indicate – anche in assenza di danno d'organo – nella durata di malattia (10 o più anni) oppure nella presenza di un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare (2). Anche in questo caso, il raggiungimento di un punteggio SCORE tra $\geq 5\%$ ed $< 10\%$ a 10 anni configura comunque un rischio elevato.

Come nelle suddette Linee Guida, anche in quelle del 2018 relative all'ipertensione arteriosa (3) viene considerato a rischio molto alto il diabetico che sia anche iperteso; ed a rischio alto praticamente tutti gli altri pazienti diabetici, con l'esclusione di quelli con diabete di recente insorgenza e senza danno d'organo e/o altri fattori di rischio cardiovascolare.

Il paziente diabetico, pertanto, è generalmente considerato di per se un paziente che – pur in prevenzione primaria – manifesta assai comunemente un rischio molto elevato oppure elevato di ospedalizzarsi o morire per un evento cardiovascolare o cerebrovascolare (come pure, per altro, di sviluppare altre complicanze macrovascolari e/o microvascolari).

Linee Guida focalizzate specificamente sul diabete

In accordo con quanto sin qui scritto, recentemente sono state pubblicate le Linee Guida relative al diabete mellito ed al pre-diabete (4). In queste Linee Guida il rischio cardiovascolare del paziente diabetico è definito come molto elevato se ci si trova in prevenzione secondaria a causa di un precedente evento vascolare, ma anche in prevenzione primaria, se è presente proteinuria oppure un filtrato glomerulare stimato < 30 mL/min/1,73 m² e/o ipertrofia ventricolare sinistra; oppure retinopatia diabetica oppure tre fattori di rischio addizionali; oppure, infine, se la durata del diabete mellito (se di tipo 1 insorto in età giovanile) è superiore

Figura 1. Stratificazione del rischio cardiovascolare secondo le recenti Linee Guida ESC/EASD. È evidente come molti pazienti diabetici finiscano per avere un rischio elevato oppure molto elevato anche se in prevenzione primaria (da: Kislring LA 2019; mod.).

Linee Guida ESC/EASD 2019 Il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico	
Rischio molto elevato	Paziente diabetico in prevenzione secondaria (con malattia vascolare definita) oppure in prevenzione primaria (senza malattia vascolare definita), ma con: - danno d'organo (proteinuria o filtrato glomerulare stimato < 30 mL/min/1-73 m ² o ipertrofia ventricolare sinistra e/o retinopatia) oppure - tre fattori di rischio addizionali (3 di: età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità) oppure - durata del diabete mellito (tipo 1) > 20 anni
Rischio elevato	Paziente diabetico da 10 o più anni in prevenzione primaria (senza malattia vascolare definita) e senza danno d'organo, ma con un fattore di rischio addizionale (1 di: età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità)
Rischio moderato	Paziente con diabete mellito in prevenzione primaria (senza malattia vascolare definita) di età < 35 anni (tipo 1) oppure < 50 anni (tipo 2) con diabete mellito di durata < 10 anni e senza alcun fattore di rischio addizionale

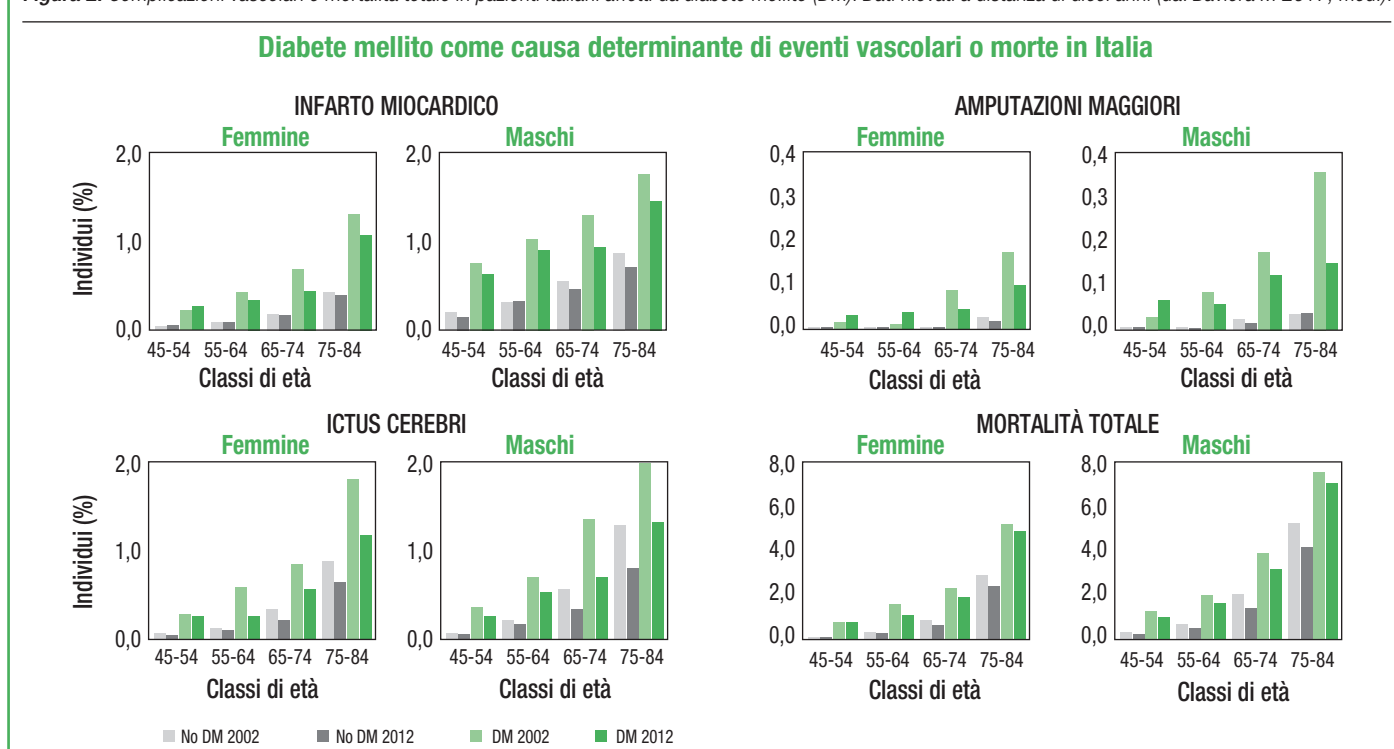
ai 20 anni. Lo stesso rischio, invece, è definito come elevato – in prevenzione primaria – se il danno d'organo è assente, ma il diabete mellito è stato diagnosticato da 10 o più anni ed è presente un fattore di rischio addizionale. **Rimane confinato al rischio cardiovascolare moderato, pertanto, solo il paziente con diabete mellito di età < 35 anni (se di tipo 1) oppure < 50 anni (se di tipo 2) e con diabete mellito di durata < 10 anni e senza alcun fattore di rischio addizionale (Fig. 1).**

Le Linee Guida ESC/EASD, pertanto, considerano il paziente diabetico come un paziente dal rischio cardiovascolare sempre e comunque consistente, anche in prevenzione primaria.

La realtà italiana

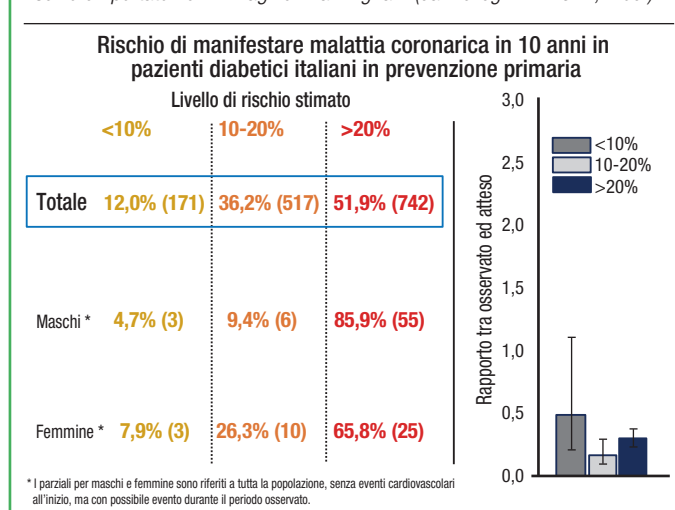
In accordo con quanto scritto nelle diverse Linee Guida, una di-samina effettuata nella regione Lombardia in un numero enorme di pazienti diabetici nel corso di due differenti anni di osservazione (134.492 pazienti nel primo anno e 183.286 pazienti nel secondo anno, preso ad una decade esatta di distanza) ha permesso di evidenziare come la possibilità di andare incontro ad un

Figura 2. Complicazioni vascolari e mortalità totale in pazienti italiani affetti da diabete mellito (DM). Dati rilevati a distanza di dieci anni (da: Baviera M 2017; mod.).



infarto miocardico, un ictus cerebri, una amputazione maggiore oppure morte per ogni causa sia stata moderatamente ridotta dal trascorrere del tempo (Fig. 2) (5). Per 183.286 pazienti diabetici, in comparazione a 1.981.037 non diabetici, tuttavia, il rischio di avere nel secondo anno di osservazione un infarto miocardico (odds ratio 2,49, intervallo di confidenza 2,35-2,65, $p < 0,001$), un ictus cerebri (odds ratio 2,09, intervallo di confidenza al 95% 1,96-2,22, $p < 0,001$), una amputazione maggiore (odds ratio 7,30, intervallo di confidenza al 95% 5,72-9,31, $p < 0,001$) e, infine, di morire per qualsiasi causa (odds ratio 2,22, intervallo di confidenza al 95% 2,16-2,29, $p < 0,001$) rimaneva comunque molto consistente. Questo indica chiaramente come – malgrado il fluire di una decade ed il conseguente miglioramento dell’approccio diagnostico-terapeutico – il rischio di manifestare malattia vascolare sia sempre marcato nel paziente diabetico. Quest’ultimo, ne deriva, merita evidentemente un trattamento ancora più intensivo ed articolato di quello – pur efficace – sin qui adottato. In linea con quanto sopra, la valutazione retrospettiva di 1.532 pazienti diabetici [934 uomini e 598 donne, età mediana rispettivamente 56 e 57 anni, con un range (25°-75°) pari, sempre rispettivamente a 50-61 anni e 52-62 anni; durata del diabete mellito pari

Figura 3. Sulla sinistra, rischio di manifestare malattia coronarica a dieci anni in pazienti diabetici italiani osservati per un quinquennio e rimasti liberi da eventi durante lo stesso periodo (tra parentesi il numero di pazienti). La suddivisione per genere è relativa a tutti i pazienti: sia liberi da eventi che con evento vascolare. A destra, rapporto tra eventi osservati nell’arco di un decennio ed attesi per singole classi di rischio. Modello di rischio usato per il calcolo del rischio e riportato nell’immagine: Framingham (da: Pellegrini E 2011; mod.).



a 3 anni per gli uomini, range (25°-75°) 0-8 anni, ed a 4 anni per le donne, range (25°-75°) 0-10 anni] ha messo in evidenza una stratificazione del rischio cardiovascolare nettamente spostata verso il rischio molto elevato (6). Usando l'equazione di Framingham (7), infatti, un rischio di manifestare malattia coronarica superiore al 20% a dieci anni era presente nel 51,9% (n. 742) dei pazienti senza alcuna evidenza di patologia vascolare nel corso di un quinquennio di osservazione e nel 78,4% (n. 80) di quelli con almeno un evento durante lo stesso periodo. Un rischio compreso tra il 10 ed il 20%, invece, era presente nel 36,2% (n. 517) dei pazienti senza evento e nel 15,7% (n. 16) di quelli con evento. Un rischio inferiore al 10%, infine, era evidente solo nel 12% (n. 171) dei pazienti con evento e nel 5,9% (n. 6) di quelli senza evento (Fig. 3). Pur considerando come le Linee Guida ESC/EASD si rifacciano a quelle "generaliste" del 2016 (8) per la definizione del rischio cardiovascolare e non al calcolo di Framingham, per cui un rischio molto alto è definito come un rischio di morte per malattia cardiovascolare a dieci anni >10% ed un rischio alto come il medesimo rischio compreso tra il 5% ed il 10%, appare evidente come nella realtà di tutti i giorni i pazienti diabetici italiani siano comunemente classificabili, se di età non più giovane oppure con diabete di durata consistente, come a rischio elevato oppure molto elevato. Questo, come lo studio retrospettivo ha ben messo in evidenza, indipendentemente dal trovarsi o meno in prevenzione secondaria (6). Pur in prevenzione primaria, infatti, la metà dei pazienti diabetici mostrava un rischio coronarico superiore al 20% a dieci anni. Certamente, l'applicazione di altri modelli per il calcolo del rischio, ad esempio quello del Progetto Cuore, avrebbe prodotto risultati meno severi (9). Tuttavia, anche usando questo modello il 25,5% (n. 333) dei pazienti in prevenzione primaria manifestava un rischio di avere un evento coronarico oppure cerebrovascolare a dieci anni compreso tra il 10 ed il 20%, mentre nel 10,3% (n. 134) il medesimo rischio era superiore al 20% (6).

Nella vita reale, pertanto, soprattutto considerando l'età certo non avanzata dei pazienti valutati [mediana pari a 57 anni con range (25°-75°) pari a 51-61 anni] e la modesta durata del diabete mellito [mediana 3 anni, range (25°-75°) tra 0 e 9 anni] il rischio cardiovascolare manifestato dal paziente diabetico italiano in prevenzione primaria è, generalmente, almeno elevato, meno comunemente moderato.

Aspirina a basso dosaggio: le raccomandazioni delle Linee Guida

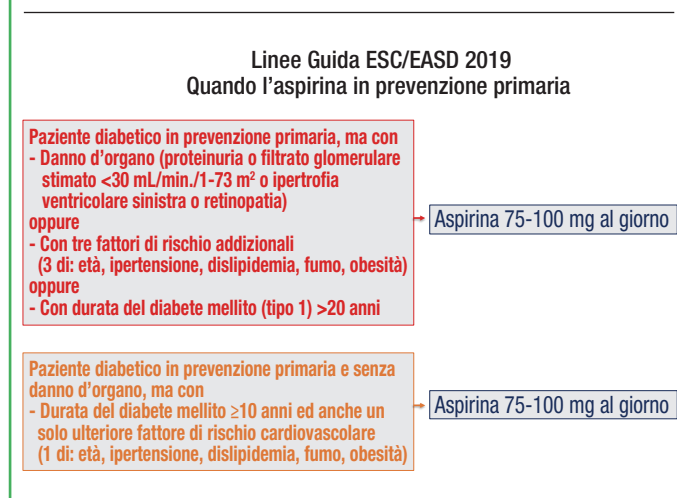
L'aspirina, come è noto, inibisce la ciclossigenasi 1 e l'aggregazione piastrinica dipendente dal trombossano A₂. In contrasto

con quanto osservabile per altre attività, come quella antipiretica oppure quella antalgica, l'attività antiaggregante compare anche per dosi molto modeste, come quelle comunemente usate in prevenzione cardiovascolare (10). Lo stesso può essere detto per la monosomministrazione quotidiana, ritenuta efficace nell'inibire l'aggregazione piastrinica nelle 24 ore (10). Nell'espone le proprie raccomandazioni in merito all'uso, pertanto, di aspirina (75-100 mg in monosomministrazione quotidiana) le Linee Guida affermano che il paziente con malattia cardiovascolare dovrebbe essere trattato indipendentemente dalla presenza o meno di diabete mellito. Relativamente al paziente senza malattia cardiovascolare – con tutte le precisazioni che abbiamo fatto nel paragrafo precedente, vale a dire che non è solo l'evento coronarico o cerebrovascolare ad indicare nel paziente diabetico, sia di tipo 1 che di tipo 2, la presenza di un rischio alto oppure molto alto, bensì anche l'evidenza di fattori di rischio, danno d'organo e/o riduzione del filtrato glomerulare stimato (Fig. 1) – il paziente diabetico con rischio moderato non deve essere trattato, mentre può essere trattato quello con rischio cardiovascolare elevato oppure molto elevato, anche se in prevenzione primaria. Come postilla estremamente significativa, le Linee Guida suggeriscono anche come il paziente diabetico, in ragione di un accelerato turn-over piastrinico, potrebbe aver bisogno di due somministrazioni quotidiane (11). Questo, aggiungiamo noi, con la possibilità di raddoppiare, ma anche di non aumentare la dose quotidiana complessiva.

Le Linee Guida espandono in particolare su un recente studio, **l'Aspirin Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND)**, nel quale 15.480 pazienti diabetici senza malattia cardiovascolare hanno ricevuto aspirina 100 mg al giorno oppure placebo (12). **L'outcome composito primario (infarto miocardico non fatale, ictus cerebri non fatale di tipo non emorragico/attacco ischemico transitorio, oppure morte cardiovascolare non dovuta ad ictus emorragico confermato) è stato osservato in 658 pazienti (8,5%) in trattamento con aspirina ed in 743 (9,6%) in trattamento con placebo (rapporto di rischio=0,88, intervallo di confidenza al 95% 0,79–0,97, p=0,01).** I sanguinamenti maggiori, tuttavia, erano pari al 4,1% (n. 314) nel gruppo aspirina ed al 3,2% (n. 245) in quello placebo (rapporto di rischio=1,29, intervallo di confidenza al 95% 1,09–1,52, p=0,003). Ciò sembra spingere verso la prudenza nei confronti della prescrizione dell'aspirina nel paziente diabetico in prevenzione primaria, ma a ben guardare i dati tabellari è facile rilevare come i sanguinamenti maggiori siano stati nel 41,3% dei casi a carico dell'apparato gastrointestinale, con il 62,3% dei suddetti casi localizzati a livello superiore (per buona sostanza:

stomaco e duodeno). Gli eventi emorragici fatali, invece, erano pochi ed osservabili equanimente in entrambi i gruppi [n. 19 pazienti (0,2%) nel gruppo aspirina e n=16 pazienti (0,2%) in quello placebo] come pure quelli intracranici [n=25 pazienti (0,3%) nel gruppo aspirina e n= 26 pazienti (0,3%) in quello placebo]. Anche la severità dell'ictus cerebri non era influenzata dal trattamento, con 4 ictus disabilitanti nel gruppo aspirina e 4 ictus disabilitanti nel gruppo placebo. **Pertanto, a ben guardare il paziente diabetico in prevenzione primaria reclutato nell'ASCEND ha riportato un beneficio complessivo pari ad una riduzione del 12% dell'outcome composito primario, a fronte di un incremento non dei sanguinamenti maggiori tout court, bensì sostanzialmente soltanto dei sanguinamenti gastrointestinali superiori di tipo non fatale (12).** Di ulteriore interesse, il rischio emorragico non sembrava essere influenzato dal genere, mentre era pressoché assente nel paziente diabetico <60 anni (rapporto di rischio aspirina versus no-aspirina=1,07, intervallo di confidenza al 95% 0,79–1,45) ed in quello con durata di malattia ≥9 anni (rapporto di rischio=1,06, intervallo di confidenza al 95% 0,83–1,36). Pertanto, anche in prevenzione primaria l'uso dell'aspirina sembra prevedere attenzione ed oculatezza nei confronti dei sanguinamenti gastrici nel paziente dopo la sesta decade di vita e con diabete di insorgenza ben inferiore alla decade. In linea con questa attenzione, in una recente meta-analisi (13) è stato mostrato come l'uso di inibitori della pompa protonica (o, comunque, di cosiddetti gastroprotettori) possa ridurre in modo sostanziale il rischio di sanguinamento gastrointestinale indotto da antinfiammatori non steroidei ed aspirina. Purtroppo, nello studio ASCEND appena 1.073 pazienti (13,9%) nel gruppo aspirina e 1.181 pazienti (15,3%) in quello placebo ricevevano un inibitore della pompa protonica fin dall'inizio, quindi questi erano sostanzialmente ben protetti dal rischio cardiovascolare ma esposti a sanguinamenti gastrointestinali. Pur salendo questi numeri/percentuali al termine del follow-up fino a 1.370 (24,2%) e 1.392 (25,0%), rispettivamente, appare evidente come anche in uno studio clinico controllato non ci sia la massima attenzione nei confronti dei trattamenti non oggetto specifico dello studio stesso. In aggiunta a questo, va anche rilevato come la stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici reclutati nell'ASCEND (14) mostri un rischio di manifestare morte vascolare, infarto miocardico non fatale oppure ictus cerebri non fatale a dieci anni che appare confinato in un'area grigia, non superando sostanzialmente lo scoglio del 10% del rischio a 10 anni. Il paziente diabetico ASCEND, in altre parole, non è certo un paziente caratterizzato mediamente da un rischio molto elevato.

Figura 4. La prescrizione di aspirina 75-100 mg al giorno può essere presa in considerazione in prevenzione primaria nel paziente diabetico di tipo 1 e 2 che, senza aver mai manifestato eventi cardiovascolari, presenti un rischio elevato (rosso) oppure molto elevato (arancione) (da: Kislign LA 2019, Linee Guida ESC/EASD; mod.).



Conclusioni

Le Linee Guida ESC/EASD (4), molto correttamente, si soffermano – per quanto attiene il paziente diabetico in prevenzione primaria – sostanzialmente su dati meta-analitici e sullo studio ASCEND caratterizzato da pazienti a rischio molto moderato. Tuttavia, come abbiamo commentato, nella vita reale il rischio cardiovascolare del paziente diabetico in prevenzione primaria – anche nel nostro paese – è ben superiore a quello dei pazienti mediamente reclutati nell'ASCEND. Nella stessa vita reale, la prescrizione di gastroprotettori, particolarmente di inibitori della pompa protonica, minimizza o annulla il rischio di manifestare sanguinamenti gastroduodenali nel paziente diabetico in trattamento con aspirina. Di più, le Linee Guida ESC/EASD non possono prendere in considerazione alcuni benefici preventivi che l'aspirina a basso dosaggio svolge nel medio-lungo periodo sulla cancerogenesi soprattutto a livello coloretale (15). Pertanto, le raccomandazioni delle Linee Guida ESC/EASD (4) sono molto sagge e, anche nel paziente diabetico, indicano come l'uso dell'aspirina a basso dosaggio in prevenzione primaria vada individualizzato sulla scorta del rischio cardiovascolare individuale (Fig. 4) (16). I dati recenti e meno recenti della letteratura e, perché no, la pratica clinica quotidiana suggeriscono però fortemen-

te che anche altri aspetti, non ultimo la stratificazione del rischio emorragico a livello gastroduodenale, siano importanti al fine di prendere in considerazione la prescrizione di aspirina a basso dosaggio. In linea con quanto scritto nelle Linee Guida (4), anzi, tali aspetti sembrano poter indurre alla più diffusa prescrizione di un inibitore della pompa protonica che, come abbiamo scritto, fortemente riduce, se non annulla, il rischio di manifestare eventi emorragici gastrointestinali aspirina-correlati. Ciò, per altro, sia nel diabetico che nel non diabetico, indipendentemente dall'età del paziente (17). Naturalmente anche l'uso degli inibitori della pompa protonica va certamente incoraggiato quando appropriato, ma alla luce delle possibili implicazioni di natura infettiva legate all'abbat-

timento del "filtro acido" a livello dello stomaco, non quando indiscriminato (18).

In sintesi, pertanto, il paziente diabetico è – nella vita di tutti i giorni – un paziente esposto ad un carico/rischio di malattia vascolare assai consistente. La prescrizione di aspirina a basso dosaggio in prevenzione primaria, soprattutto se la durata di malattia non è bassa ed il controllo metabolico/pressorio non è perfettamente soddisfacente, dovrebbe più che potrebbe essere presa in considerazione. Questo anche in vista dei benefici non direttamente cardiovascolari che emergono da diversi studi, nonché dalla possibilità di minimizzare il rischio emorragico con inibitori della pompa protonica o gastroprotettori.

Bibliografia

1. Kisling LA, Das JM. Prevention Strategies. StatPearls Publishing; 2019 Jan 31.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W et al.; List of authors/Task Force members. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(12):2284-2309.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323.
5. Baviera M, Avanzini F, Marzona I et al. Cardiovascular complications and drug prescriptions in subjects with and without diabetes in a Northern region of Italy, in 2002 and 2012. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(1):54-62.
6. Pellegrini E, Maurantonio M, Giannico IM et al. Risk for cardiovascular events in an Italian population of patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(11):885-892.
7. Wilson WF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using riskfactor categories. *Circulation* 1998;97:1837e47.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease. Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
9. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Segna R et al. Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. Evaluation of the global cardiovascular absolute risk: the Progetto Cuore individual score. *Ann Ist Super Sanita* 2004; 40:393e9.
10. Patrono C, Rocca B. Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost* 2009;7 (Suppl 1):258-261.
11. Rocca B, Santilli F, Pitocco D et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10 (7):1220-1230.
12. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16):1529-1539.
13. Scally B, Emberson JR, Spata E et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(4):231-241.
14. Aimo A, De Caterina R. Aspirin for primary cardiovascular prevention: is there a need for risk stratification? *Eur Heart J* 2019;40(34):2922-2923.
15. Thun MJ et al. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:259-267.
16. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(3):319-327.
17. Desideri G, Ferri C. Aspirin for primary prevention in elderly hypertensive patients: to treat or not to treat? *J Hypertens* 2019;37(6):1154-1156.
18. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J et al.; COMPASS Investigators. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019;157(3):682-691.

Studio clinico circa l'impiego del Clodronato disodico 100 mg fl i.m. secondo un protocollo terapeutico avanzato: un caso particolare di frattura scomposta di radio dx trattata con placca e viti, complicata da osteomielite, guarita con *restitutio ad integrum*

Massimo Millo, Emanuele Enrico Millo*

Specialista Ortopedico, Chiavari, Genova; *m.c.b. & Osteopata, Chiavari, Genova

Anamnesi

Nel 2005 è pervenuto, alla nostra osservazione, un paziente maschio dell'età di 25 anni affetto da frattura radio dx. Era stato operato tre volte di osteosintesi con placca e viti. La placca si era rotta per ben due volte: la prima volta dopo circa 1 mese e la 2^a volta dopo circa 3 mesi dall'intervento di osteosintesi con placca e viti. Dopo il secondo intervento di osteosintesi, a causa di una osteomielite quasi tutto il radio si era completamente riassorbito, rimanendo rappresentato solo da un piccolo moncone prossimale e da un piccolo moncone distale. Proseguendo le cure, come da protocollo, la consolidazione definitiva della nota frattura è avvenuta dopo circa 18 mesi in modo eccellente, nonostante il ritardo di consolidazione che si era presentato per circa 1 anno dall'evento traumatico, a causa prima della rottura dei mezzi di sintesi (placca) per ben due volte e a causa dell'insorgenza di osteomielite del radio dx dopo il terzo intervento di osteosintesi. I colleghi ospedalieri, a consolidazione avvenuta dopo circa 1 anno, hanno poi stabilizzato i due monconi con un fissatore esterno. Dopo circa 18 mesi dalla frattura a consolidazione perfettamente avvenuta, rimuovevano il fissatore est.

Descrizione iter diagnostico

La frattura scomposta di radio dx al 1/3 medio ha avuto un notevole ritardo di consolidazione a causa della rottura dei mezzi di sintesi (placca) per ben due volte: la prima volta dopo circa 1 mese e la seconda dopo circa 3 mesi dalla nota frattura. Un'altra causa di ritardo di consolidazione della nota frattura è il processo osteomielitico in sede di frattura che ha interessato quasi tutto il radio dx dopo il secondo intervento di sintesi con placca e viti. Proseguendo le cure come da protocollo la consolidazione definitiva della nota frattura è avvenuta dopo circa 18 mesi in modo eccellente nonostante il ritardo di consolidazione che si era presentato per circa 1 anno dall'evento traumatico.

Trattamento

Il caso in esame è stato trattato con il seguente schema di protocollo terapeutico intramuscolare:

- un giorno 1 fl disodio clodronato 100 mg;
- il giorno dopo 1 fl glucosamina solfato sodio cloruro in alternanza x 30 gg;
- poi: pausa di 1 mese;
- poi: un giorno 1 fl disodio clodronato 100 mg;
- il giorno dopo 1 fl glucosamina solfato sodio cloruro in alternanza x 30 gg;
- e così via x 18 mesi.

Spiegazione dello schema del trattamento:

- un giorno 1 fl i.m. disodio clodronato;
- il giorno dopo 1 fl i.m. Dona® (glucosamina solfato sodio cloruro) in alternanza x 30 gg.

La terapia è stata poi sospesa per 1 mese e, successivamente, è stato effettuato lo stesso ciclo mensile.

Con questa modalità di procedere si è effettuata la terapia intramuscolare per 18 mesi.

Trattamenti concomitanti

Contemporaneamente il paziente ha assunto il seguente protocollo orale:

- 1 bustina condroitinsolfato 800 mg + 1 cpr calcio 1 gr alla mattina dopo colazione durante la pausa di 1 mese della terapia intramuscolare x 18 mesi.
- 1 flacone vitamina D3 25000 U.I. ogni 15 gg dopo pranzo x 18 mesi
- 1 cpr tradamolo 37,5 mg 2 volte al dì x 12 mesi
- 1 cpr paracetamolo 325 mg 2 volte al dì x 12 mesi
- 1 cpr amoxicillina ogni 8 ore x 6 mesi (durante il processo di osteomielite).

Follow-up ed esami radiologici del caso

Il paziente è stato tenuto sotto la nostra osservazione subito dopo il primo intervento per 18 mesi, con la prescrizione del protocollo terapeutico che dopo illustreremo, effettuando diversi esami radiologici di controllo.

Il paziente, subito dopo il violento trauma contusivo all'avambraccio dx, veniva trasportato presso il P.S. dove effettuava esame Rx che dimostrava una frattura scomposta isolata diafisi radio dx, per cui gli veniva confezionato un app. gessato da tenere per 40 gg (Fig. 1).

Il paziente, a 6 mesi dalla frattura, effettuava esame TC avambraccio dx che dimostrava, dopo la rimozione dei M.S. (placca e viti) una vasta area di pseudoartrosi in corrispondenza dei M.S. e i segni dei fori delle viti.

Giunto a visita di controllo ortopedico, dopo visione di questi esami radiologici, consigliavo al paziente di continuare il protocollo terapeutico già prescritto, oggetto di questo studio, per ulteriori 6 mesi con invito a recarsi a visita ORT successiva e Rx c.llo dopo 6 mesi (Fig. 2).

A 12 mesi dalla frattura, il paziente si recava a visita di c.llo ORT e a Rx controlli successivi. L'esame TC avambraccio dx dimostrava una perdita di sostanza ossea di quasi tutto

Figura 1. Esame Rx avambraccio dx effettuato presso il P.S.: dimostra una frattura scomposta del 1/3 medio pross. della diafisi radio dx.

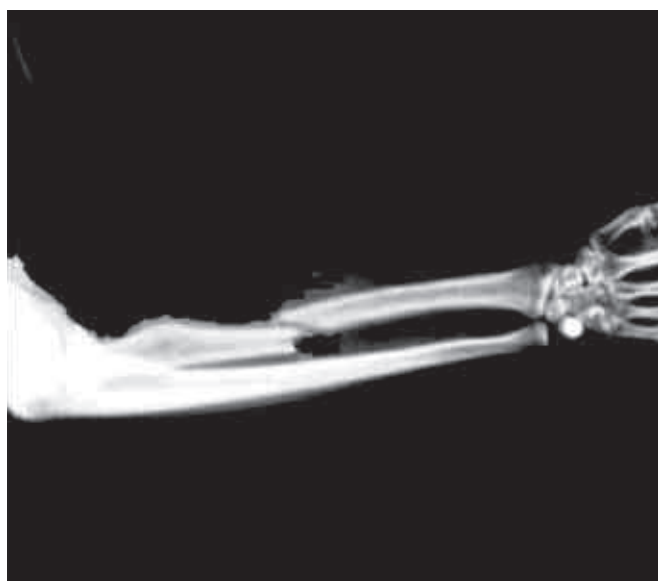


Figura 2. Esame TC avambraccio dx a 6 mesi dalla frattura: dimostra una pseudoartrosi al 1/3 medio-pross. diafisi radio dx e i segni dei fori delle viti.



il radio dx, residuando 2 monconi, uno prossimale e uno distale. La perdita di sostanza ossea era dovuta a un riassorbimento osseo del radio dx per un processo di osteomielite che durava dal 6° al 12° mese dall'evento traumatico, curata con forti dosi di antibiotico-terapia (Fig. 3).

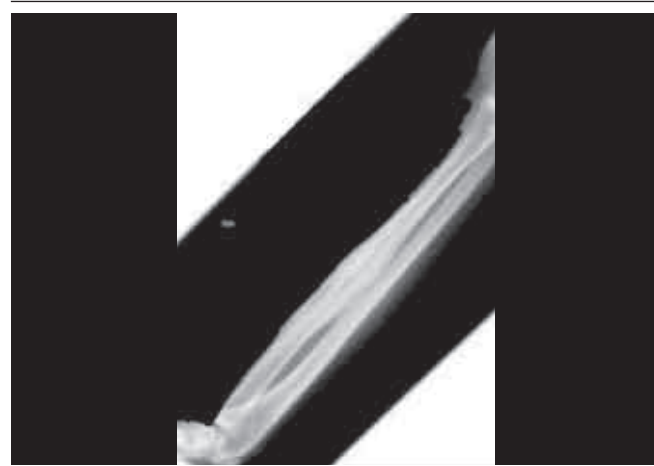
Dal 12° al 18° mese il pz continuava ad effettuare il protocollo terapeutico, oggetto del presente studio.

Effettuava ogni mese un esame Rx che dimostrava progressivamente un'area opalescente in corrispondenza della perdita di sostanza ossea sino ad arrivare al 30° mese (2 anni e mezzo) dall'evento traumatico, quando veniva rilevata una formazione di tutto il radio dx ex novo con "restitutio ad integrum" (Fig. 4).

Figura 3. Esame TC avambraccio dx a 12 mesi dalla frattura di radio dx: dimostra una notevole perdita di sostanza ossea parte centrale della diafisi radiale a causa della pregressa osteomielite.



Figura 4. Rx a 2 anni e mezzo dalla frattura: dimostra una neoformazione ossea ex-novo di quasi tutta la diafisi del radio dx con *restitutio ad integrum* dello stesso che si presenta abbastanza ispessito nella parte centrale.



Inoltre va tenuto in grande considerazione il risultato eccellente di queste cure nel caso in esame (frattura scomposta radio dx complicata da osteomielite con grave perdita di sostanza ossea).

Conclusioni

Sulla base dei risultati sia clinici sia radiologici dovrebbe essere ribadito il concetto di "rigenerazione osteo-cartilaginea" e non di semplice processo di consolidazione di frattura. Dovrebbero essere condotti a tal proposito diversi studi scientifici che spieghino come possa realizzarsi una rigenerazione osteo-cartilaginea di un tratto esteso di osso, facendo a meno di impiegare un trapianto osseo. Pertanto invito tutti i colleghi che sono intervenuti in questo Corso PROGETTO FOCUS GROUP La gestione del dolore nel paziente complesso tra Ospedale e Territorio a prescrivere il protocollo terapeutico suddetto nel caso di fratture ossee con ritardo di consolidamento da rottura dei mezzi di sintesi e/o da processi infettivi.

Considerazioni

L'impiego del disodio clodronato 100 fl i.m. in alternanza con la glucosamina fl i.m. in associazione con il calcio, la vitamina D3, il condroitinsolfato, il tramadolo, il paracetamolo e l'amoxicillina è senz'altro una scelta terapeutica valida nella cura delle fratture dei grandi segmenti scheletrici ai fini di una buona consolidazione ossea con la riduzione della sintomatologia dolorosa in modo significativo.

Bibliografia

- Massimo Millo. “Studio clinico circa l’impiego di disodio clodronato 100 mg fl i.m. e glucosamina solfato sodio cloruro 400 mg fl i.m. su 40.000 pazienti affetti da malattie degenerative e traumatiche ossee e articolari”. Estratto dalla rivista *NPT - Nuove Prospettive in Terapia* - Anno XXV - n. 1/2015.
- Massimo Millo. “Studio clinico circa l’impiego di disodio clodronato 100 mg fl i.m. e glucosamina solfato sodio cloruro 400 mg fl i.m. nelle patologie degenerative, algo-distrofiche e traumatiche del piede - Comunicazione al 65° Corso di Chirurgia del piede tenuto dal Prof. Pisani a Santa Vittoria d’Alba 10-15 Aprile 2016. Estratto dalla rivista *NPT - Nuove Prospettive in Terapia* - Anno XXVI – n. 2/2016.
- Massimo Millo. “Studio circa l’impiego di disodio clodronato (200 mg fl i.m.), glucosamina solfato (400 mg fl i.m.), colecalciferolo (25.000 U.I. flac.oral), condroitin solfato sodico (800 mg bustine) e calcio carbonato 1 g cpr) secondo un protocollo terapeutico avanzato su 1.000 pazienti affetti da patologie degenerative, osteo-porotiche, algodistrofiche e traumatiche osteoarticolari”. Estratto dalla rivista *NPT - Nuove Prospettive in Terapia* - Anno XXVIII - n. 1/2017.
- Massimo Millo. “Studio clinico circa l’impiego del clodronato disodico 200 fl i.m. in associazione a condroprotettori, ricalcificanti, antiflogistici e neurotrofici secondo un protocollo terapeutico avanzato su 600 pazienti affetti da patologie degenerative, osteoporotiche e traumatiche osteo-articolari con deficit neurologici. *Farmaci Essenziali* – Aggiornamento continuo per la pratica clinica - Anno XVIII n. 1/2018.
- Massimo Millo, Millo Emanuele Enrico. “Il trattamento del piede paretico secondario a Spondilopatie degenerative, osteoporotiche e traumatiche e ad esiti di frattura di gamba secondo un protocollo terapeutico avanzato: studio clinico e strumentale su 110 casi - Comunicazione al 67° Corso di Chirurgia del piede tenuto dal Prof. Giacomo Pisani a Santa Vittoria d’Alba dal 15 al 20 Aprile 2018”. *Farmaci* - Aggiornamento continuo per la pratica clinica Vol.17 n. 3/2018.
- Massimo Millo, Millo Emanuele Enrico. “Caso particolare di frattura scomposta di radio dx trattata con placca e viti, complicata da osteomielite, guarita con restitutio ad integrum”. Comunicazione al Corso “Progetto Focus Group. La gestione del dolore nel paziente complesso”, tenutosi in data 8 Novembre 2019 presso l’Hotel NH Genova Marina – Molo Ponte Calvi, 5 – 16124 Genova.
- Frediani B, Giusti A, Bianchi G. Dalle Carbonare “Clodronate in the management of different”. *Minerva Med* 2018;109(4):300-325. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05688-4.



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARDIOASPIRIN 100 mg Compresse gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: **principio attivo:** acido acetilsalicilico 100 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA - Compresse gastroresistenti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1 Indicazioni terapeutiche

1) Prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori:

- dopo infarto del miocardio
- dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA)
- in pazienti con angina pectoris instabile
- in pazienti con angina pectoris stabile cronica.

2) Prevenzione della riuclusione dei by-pass aorto-coronari e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA). Prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea.

3) Prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio*

* *In soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20% in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità).*

4.2 Posologia e modo di somministrazione - Adulti Se non diversamente prescritto, si raccomanda la posologia di 1 compressa (100 mg) al giorno, in un'unica somministrazione. La prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio* dovrà essere effettuata con il dosaggio di 100 mg. E' consigliabile ingerire il farmaco con un'abbondante quantità di acqua (½ - 1 bicchiere di acqua), almeno 30 minuti prima dei pasti. Le compresse gastro-resistenti non devono essere schiacciate, masticate o rotte per assicurarne il rilascio nell'ambiente alcalino dell'intestino. Cardioaspirin non dev'essere assunto a dosaggi maggiori senza esplicita prescrizione del medico. **Popolazione pediatrica** Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni - Ipersensibilità al principio attivo, ai salicilati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. - Pazienti con mastocitosi preesistente, nei quali l'utilizzo di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (che comprendono shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito), - anamnesi di asma indotta dalla somministrazione di salicilati o sostanze ad attività simile, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei, - ulcera gastroduodenale, - diatesi emorragica, - grave insufficienza renale, - grave insufficienza epatica, - grave insufficienza cardiaca, - trattamento concomitante con metotrexato a dosi di 15 mg/settimana o più (vedere paragrafo 4.5), - ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - *L'acido acetilsalicilico dev'essere utilizzato con particolare cautela nei seguenti casi:* - ipersensibilità ai farmaci analgesici, anti-infiammatori od antireumatici ed in presenza di altre allergie, - anamnesi di ulcere gastrointestinali, compresa la malattia ulcerosa cronica o ricorrente, o di emorragie gastrointestinali, - trattamento concomitante con anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5), - nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o cardiocircolatoria (ad es. vasculopatia renale, insufficienza cardiaca congestizia, deplezione di volume, chirurgia maggiore, sepsi o eventi emorragici maggiori), poiché l'acido acetilsalicilico può incrementare ulteriormente il rischio di compromissione della funzionalità renale ed insufficienza renale acuta, - nei pazienti affetti da grave deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), l'acido acetilsalicilico può indurre emolisi o anemia emolitica. Fattori che possono aumentare il rischio di emolisi sono, ad esempio, un dosaggio elevato, la febbre o infezioni acute, compromissione della funzionalità epatica, - alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene e il naprossene possono attenuare l'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica dell'acido acetilsalicilico. I pazienti devono essere avvisati di informare il medico nel caso assumano farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nel corso del trattamento con acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5). - L'acido acetilsalicilico può provocare broncospasmo e indurre attacchi d'asma o altre reazioni di ipersensibilità. Sono fattori di rischio l'asma pre-esistente, la febbre da fieno, la poliposi nasale o le malattie respiratorie croniche. Queste reazioni possono manifestarsi anche in pazienti che presentino reazioni allergiche (ad es. reazioni cutanee, prurito, orticaria) ad altre sostanze. L'acido acetilsalicilico dovrebbe essere utilizzato con cautela in caso di ipersensibilità agli analgesici, agenti antinfiammatori o antireumatici ed in presenza di altre allergie. Gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Steven-Johnson, sono state riportate raramente in associazione con FANS, inclusa Cardioaspirin (vedere paragrafo 4.8). L'uso di Cardioaspirin deve essere interrotto ai primi segnali di reazione cutanea, lesioni alle mucose e altri segni di ipersensibilità. - A causa dell'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, che persiste per diversi giorni dopo la somministrazione, l'acido acetilsalicilico può aumentare la tendenza alle emorragie durante e dopo gli interventi chirurgici (inclusi gli interventi chirurgici minori, ad es. l'estrazione dentaria). - A basse dosi, l'acido acetilsalicilico riduce l'escrezione di acido urico. Questo può talvolta causare attacchi di gotta nei pazienti predisposti. - I soggetti di età superiore ai 70 anni di età, soprattutto in presenza di terapie concomitanti, devono usare questo medicinale solo dopo aver consultato un medico. - Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica. I prodotti contenenti acido acetilsalicilico non devono essere utilizzati nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni con infezioni virali, a prescindere dalla presenza o meno di febbre. In certe affezioni virali, specialmente influenza A, influenza B e varicella, esiste il rischio di Sindrome di Reye, una malattia molto rara, ma pericolosa per la vita, che richiede un immediato intervento medico. Il rischio può essere aumentato in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico, sebbene non sia stata dimostrata una relazione causale. Il vomito persistente in pazienti affetti da queste malattie può essere un segno di Sindrome di Reye.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione - L'effetto del trattamento può essere modificato se Cardioaspirin è assunto in concomitanza con altri medicinali quali: • anticoagulanti (es. warfarin); • farmaci antirigetto (es. ciclosporina, tacrolimus); • antipertensivi (es. diuretici e ACE-inibitori); • antidolorifici e anti-infiammatori (es. steroidi, FANS); • farmaci per la gotta (probenecid); • farmaci anticancro e per l'artrite reumatoide (metotrexato).

Associazioni controindicate: Metotrexato a dosi maggiori o uguali a 15 mg/settimana: Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche) (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso: Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche). **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):** Alcuni FANS come l'ibuprofene ed il naprossene possono attenuare gli effetti inibitori irreversibili dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica quando siano somministrati simultaneamente (lo stesso giorno). Non è nota la rilevanza clinica di queste interazioni. Il trattamento con alcuni FANS tra cui ibuprofene o naprossene in pazienti con un aumento del rischio cardiovascolare può ridurre l'effetto protettivo cardiovascolare dell'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.4). Il metamazolo può ridurre l'effetto dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, se assunto contemporaneamente. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono aspirina a basse dosi per la cardioprotezione. **Anticoagulanti, trombolitici / altri agenti antiplastrinici:** Aumento del rischio di sanguinamento. **Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei contenenti salicilati ad alte dosi:** Aumento del rischio di ulcere ed emorragia gastrointestinale a causa dell'effetto sinergico. **Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina:** Aumento del rischio di sanguinamento dell'apparato gastrointestinale superiore a causa di un possibile effetto sinergico. **Ciclosporina e altri immunodepressivi:** aumento della nefrotossicità. Particolare attenzione è raccomandata, in particolare nei pazienti anziani. **Digossina:** Aumento della concentrazione plasmatica di digossina per diminuzione dell'escrezione renale. **Antidiabetici, ad es. insulina, sulfoniluree:** Aumento dell'effetto ipoglicemico per alte dosi di acido acetilsalicilico, attraverso l'azione ipoglicemica dell'acido acetilsalicilico e lo spiazzamento delle sulfoniluree dai siti di legame proteico. **Diuretici in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:** Riduzione della filtrazione glomerulare attraverso la riduzione della sintesi delle prostaglandine. **Glucocorticoidi sistemici, ad eccezione dell'idrocortisone usato come terapia sostitutiva nel Morbo di Addison:** Riduzione dei livelli di salicilati nel sangue durante il trattamento con corticosteroidi e rischio di sovradosaggio di salicilati dopo la sua interruzione, per l'aumentata eliminazione dei salicilati dovuta ai corticosteroidi. **Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE-inibitori) in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:** Ridotta filtrazione glomerulare attraverso l'inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. Inoltre, riduzione dell'effetto anti-ipertensivo. **Altri anti-ipertensivi (beta bloccanti):** diminuzione dell'azione anti-ipertensiva dovuto all'effetto di inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. **Acido valproico:** Aumento della tossicità dell'acido valproico a causa dello spiazzamento dai siti di legame proteico. **Fenitoina:** aumento dell'effetto della fenitoina. **Uricosurici come benzbromarone, probenecid:** Diminuzione dell'effetto uricosurico (competizione con l'eliminazione tubulare dell'acido urico). **Alcool** Aumento del danno sulla mucosa gastrointestinale e prolungamento del tempo di sanguinamento a causa degli effetti additivi dell'acido acetilsalicilico e dell'alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento - **Gravidanza** L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio/fetale. I risultati di studi epidemiologici suggeriscono un possibile aumento del rischio di aborto e di malformazioni dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. I dati disponibili non dimostrano che ci sia correlazione tra l'assunzione di acido acetilsalicilico e l'aumento del rischio di aborto. I dati epidemiologici disponibili relativi alle malformazioni a seguito di assunzione di acido acetilsalicilico non sono coerenti, ma non si può escludere un aumentato rischio di gastroschisi. Uno studio prospettico con esposizione nelle fasi precoci della gravidanza (primoquarto mese), eseguito su circa 14.800 coppie madre-figlio, non ha dimostrato un aumento nella frequenza di malformazioni. Gli studi condotti nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non dev'essere somministrato se non in caso di effettiva necessità. Qualora farmaci contenenti acido acetilsalicilico siano usati da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il trattamento dovrà essere il più breve possibile e la dose la più bassa possibile. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a: - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare); - disfunzione renale, che può progredire ad insufficienza renale con oligo-idrannios; la madre e il bambino, alla fine della gravidanza, a: - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse; - inibizione delle contrazioni uterine, risultante in ritardo o prolungamento del travaglio. Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. **Allattamento** I salicilati ed i loro metaboliti passano nel latte materno in piccole quantità. Dal momento che non sono stati osservati effetti indesiderati nel lattante in seguito ad un uso occasionale, l'interruzione dell'allattamento non è di norma necessaria. Tuttavia, in caso di uso regolare o di assunzione di dosaggi elevati, si deve prendere in considerazione la possibilità di uno svezzamento precoce.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari - Cardioaspirin non altera la capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati - Gli effetti indesiderati dell'acido acetilsalicilico, nella maggior parte dei casi, sono una conseguenza del suo meccanismo d'azione farmacologico e colpiscono soprattutto il tratto gastrointestinale. Le reazioni avverse elencate sotto derivano da segnalazioni spontanee con tutte le formulazioni di acido acetilsalicilico, compresi trattamenti orali a breve e lungo termine, e non ne è pertanto possibile un'organizzazione per categorie di frequenza. **Patologie del sistema emolinfopoietico:** Ipotrombocitemia (a dosi elevate), anemia. Sono state segnalate emolisi ed anemia emolitica in pazienti con gravi forme di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). Sono stati anche segnalati effetti ematologici, quali sindromi emorragiche (epistassi, sanguinamento delle gengive, urogenitali, porpora, ecc.) con aumento del tempo di sanguinamento. Questa azione persiste per 4-8 giorni dopo l'interruzione del trattamento con acido acetilsalicilico. **Patologie del sistema nervoso:** A dosi elevate prolungate possono comparire sudorazione, cefalea e confusione. Emorragia intracranica. **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** A dosi elevate prolungate possono comparire vertigini, tinnito e sordità. In questi casi il trattamento deve essere immediatamente interrotto. **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** Rinite, broncospasmo parossistico, dispnea grave. Edema polmonare non cardiogeno durante l'uso cronico e in un contesto di reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico. **Patologie gastrointestinali:** emorragia gastrointestinale (melena, ematemesi). Dolore addominale, nausea, dispepsia, vomito, ulcera gastrica, ulcera duodenale. **Patologie del tratto gastrointestinale superiore:** esofagiti, duodeniti erosive, gastriti erosive, ulcere esofagee, perforazioni. **Patologie del tratto gastrointestinale inferiore:** ulcere del piccolo (digiuno ed ileo) e grande intestino

(colon e retto), coliti e perforazioni intestinali. Queste reazioni possono o non possono essere associate ad emorragia e possono presentarsi con qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi predittivi e con o senza anamnesi di gravi eventi gastrointestinali. **Patologie epatobiliari:** Epatotossicità. Aumento degli enzimi epatici, danno epatico principalmente epatocellulare. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** Sono stati riportati comunemente orticaria, eruzione cutanea, angioedema. Raramente riportate reazioni quali: sindrome di Steven-Johnson, sindrome di Lyell, porpora, eritema nodoso, eritema multiforme. **Patologie renali e urinarie:** Dosi elevate prolungate possono causare insufficienza renale acuta e nefrite interstiziale acuta. **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** Sindrome di Reye (in pazienti di età inferiore ai 16 anni). In pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei, si possono verificare reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Questo può succedere anche in pazienti che in precedenza non hanno mostrato ipersensibilità a questi farmaci. **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali:** Ritardo del parto. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio - La tossicità da salicilati (un dosaggio superiore a 100 mg/kg/giorno per 2 giorni consecutivi può indurre tossicità) può essere la conseguenza di un'assunzione cronica di dosi eccessive, oppure di sovradosaggio acuto, potenzialmente pericoloso per la vita, che comprende anche l'ingestione accidentale nei bambini. L'avvelenamento cronico da salicilati può essere insidioso dal momento che i segni e i sintomi sono aspecifici. Una lieve intossicazione cronica da salicilati, o salicilismo, in genere si verifica unicamente in seguito a utilizzo ripetuto di dosi considerevoli. Tra i sintomi vi sono il capogiro, le vertigini, il tinnito, la sordità, la sudorazione, la nausea e il vomito, la cefalea e lo stato confusionale. Questi sintomi possono essere controllati riducendo il dosaggio. Il tinnito può manifestarsi a concentrazioni plasmatiche comprese tra i 150 e i 300 microgrammi/ml. A concentrazioni superiori ai 300 microgrammi/ml si palesano eventi avversi più gravi. La caratteristica principale dell'intossicazione acuta è una grave alterazione dell'equilibrio acido-base, che può variare con l'età e la gravità dell'intossicazione; la presentazione più comune, nel bambino, è l'acidosi metabolica. Non è possibile stimare la gravità dell'avvelenamento dalla sola concentrazione plasmatica; l'assorbimento dell'acido acetilsalicilico può essere ritardato a causa di uno svuotamento gastrico ridotto, dalla formazione di concrezioni nello stomaco o in conseguenza dell'ingestione di preparati gastroresistenti. La gestione di un'intossicazione da acido acetilsalicilico è determinata dall'entità, dallo stadio e dai sintomi clinici di quest'ultima e deve essere attuata secondo le tecniche convenzionali di gestione degli avvelenamenti. Le misure principali da adottare consistono nell'accelerazione dell'escrezione del farmaco e nel ripristino del metabolismo elettrolitico e acido-base. Per i complessi effetti fisiopatologici connessi con l'avvelenamento da salicilati, i segni e sintomi/risultati delle indagini biochimiche e strumentali possono comprendere:

Segni e sintomi	Risultati delle indagini biochimiche e strumentali	Misure terapeutiche
Intossicazione da lieve a moderata		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuretici alcalinici forzati
Tachipnea, iperventilazione, alcalosi respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Sudorazione		
Nausea, vomito		
Intossicazione da moderata a grave		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuretici alcalinici forzati, emodialisi nei casi gravi
Alcalosi respiratoria con acidosi metabolica compensatoria	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Iperipressia		Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Respiratori: variabili dall'iperventilazione ed edema polmonare non cardiogeno fino all'arresto respiratorio e asfissia		
Cardiovascolari: variabili dalle aritmie e ipotensione fino all'arresto cardiocircolatorio	Ad es. alterazione della pressione arteriosa e dell'ECG.	
Perdita di liquidi e di elettroliti: disidratazione, dall'oliguria fino all'insufficienza renale	Ad es. ipokaliemia, ipernatremia, funzionalità renale alterata	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Alterazione del metabolismo glucidico, chetosi	Iperglicemia, ipoglicemia (specialmente nei bambini), incrementati livelli dei chetoni	
Tinnito, sordità		
Gastrointestinali: emorragia gastrointestinale		
Ematologici: coagulopatia	Per es: prolungamento del PT, ipoprotrombinemia	
Neurologici: encefalopatia tossica e depressione del SNC con manifestazioni dalla letargia e confusione fino al coma e alle convulsioni		

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche - Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici.

Codice ATC: B01AC06.

Meccanismo d'azione

L'acido acetilsalicilico inibisce l'aggregazione piastrinica mediante blocco della sintesi del trombossano A2 nelle piastrine. Il suo meccanismo di azione si basa sulla inibizione irreversibile della ciclo-ossigenasi (COX-1). Questa inibizione è particolarmente pronunciata nelle piastrine perché non hanno la possibilità di risintetizzare l'enzima. Si pensa inoltre che l'acido acetilsalicilico possieda altri effetti inibitori sulle piastrine. Per questo motivo viene utilizzato per diverse indicazioni vascolari.

L'acido acetilsalicilico ha dimostrato di inibire la cicloossigenasi-1 nella mucosa del colon retto e di ridurre la prostaglandina E2 della mucosa intestinale, fattori che, come osservato negli studi preclinici, hanno un ruolo nella genesi del cancro del colon retto (CCR).

L'acido acetilsalicilico inibisce anche il rilascio, dalle piastrine attivate, di mediatori che possono favorire la crescita e la diffusione del tumore.

Efficacia clinica

L'acido acetilsalicilico appartiene al gruppo degli antinfiammatori non steroidei con proprietà analgesiche, antipiretiche e anti-infiammatorie. Dosi orali più elevate sono utilizzate contro il dolore e nelle condizioni febbrili minori, come raffreddori o influenza,

per abbassare la temperatura e alleviare i dolori articolari e muscolari, e nelle patologie infiammatorie acute e croniche, come l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e la spondilite anchilosante. Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene.

In una meta-analisi di 4 studi randomizzati controllati (RCT) che hanno utilizzato l'acido acetilsalicilico a dosaggi da 75mg/die fino a 1200 mg/die per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, 391 (2,8%) dei 14.033 pazienti presentavano al follow up mediano di 18,3 anni un CCR. Dopo 5 anni di utilizzo di acido acetilsalicilico a basse dosi (da 75mg fino a 300 mg/die) l'incidenza del CCR veniva ridotta (135/5077 pazienti - Hazard Ratio (HR) 0,62; 95% Intervallo di Confidenza (IC): 0,43-0,94, p=0,003). L'effetto dell'acido acetilsalicilico era virtualmente identico tra i pazienti che assumevano 75mg/die fino a 300mg/die (Rothwell et al., 2010).

Un'altra meta-analisi di 6 RCT che hanno utilizzato basse dosi di acido acetilsalicilico (75-100 mg/die) per la prevenzione cardiovascolare primaria in 35.535 soggetti considerati ad elevato rischio cardiovascolare per la presenza di ipertensione, diabete mellito, basso indice caviglio-braccio o molteplici fattori di rischio cardiovascolare, ha evidenziato che l'acido acetilsalicilico riduce l'incidenza complessiva di cancro del 24% a partire dal 4° anno di trattamento (324 vs 421 casi; Odds Ratio (OR) 0,76, 95%IC: 0,66-0,88, p=0,0003) (Rothwell et al., 2012). L'effetto chemioterapico dell'acido acetilsalicilico nella popolazione non trattata per la prevenzione cardiovascolare non è stato studiato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche - Dopo somministrazione orale, l'acido acetilsalicilico viene assorbito rapidamente e completamente dall'apparato gastrointestinale. Durante e dopo l'assorbimento l'acido acetilsalicilico viene convertito nel suo principale metabolita, l'acido salicilico. A causa della resistenza agli acidi dovuta alla formulazione gastroresistente delle compresse di Cardioaspirin, l'acido acetilsalicilico non viene rilasciato nello stomaco ma nell'ambiente alcalino dell'intestino. Di conseguenza, la Cmax dell'acido acetilsalicilico è raggiunta 2-7 ore dopo la somministrazione delle compresse gastroresistenti, cioè ritardata in confronto alle compresse a rilascio immediato. La contemporanea assunzione di cibo porta ad un assorbimento dell'acido acetilsalicilico ritardato ma completo e questo implica che la velocità di assorbimento, ma non il grado di assorbimento, venga alterato dal cibo. A causa della relazione tra l'esposizione plasmatica totale dell'acido acetilsalicilico e il suo effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, il ritardo di assorbimento delle compresse di Cardioaspirin non è considerato rilevante per la terapia cronica con Cardioaspirin per realizzare una inibizione adeguata dell'aggregazione piastrinica. Tuttavia per assicurare il beneficio dovuto alla formulazione gastroresistente, Cardioaspirin deve essere assunto preferibilmente prima dei pasti (30 minuti o più), con un'abbondante quantità di liquido (vedere paragrafo 4.2). **Distribuzione:** Sia l'acido acetilsalicilico sia l'acido salicilico sono largamente legati alle proteine plasmatiche e si distribuiscono rapidamente nell'organismo. L'acido salicilico passa nel latte materno e attraverso la placenta (vedere paragrafo 4.6). **Metabolismo/Biotrasformazione:** L'acido acetilsalicilico viene trasformato nel suo principale metabolita, l'acido salicilico. Il gruppo acetile dell'acido acetilsalicilico inizia a separarsi idroliticamente anche durante il passaggio attraverso la mucosa intestinale, ma il processo si svolge principalmente nel fegato. Il metabolita principale, l'acido salicilico viene eliminato prevalentemente attraverso il metabolismo epatico. I suoi metaboliti sono l'acido salicilurico, il salicil-fenol-glucuronide, il salicil-acil-glucuronide, l'acido gentisico e l'acido gentisurico. **Eliminazione:** La cinetica di eliminazione dell'acido salicilico è dose-dipendente, poiché il metabolismo è limitato dalla capacità degli enzimi epatici. L'emivita di eliminazione quindi varia da 2 a 3 ore dopo la somministrazione di basse dosi fino a circa 15 ore dopo alte dosi. L'acido salicilico ed i suoi metaboliti vengono escreti soprattutto attraverso i reni. I dati disponibili della farmacocinetica dell'acido acetilsalicilico non indicano una deviazione clinicamente significativa dalla proporzionalità della dose nell'intervallo di dose da 100 a 500 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza - Il profilo pre-clinico di sicurezza dell'acido acetilsalicilico è ben documentato. Negli studi eseguiti nell'animale i salicilati hanno provocato danni renali ad alti dosaggi ma non hanno provocato altre lesioni organiche. La mutagenicità dell'acido acetilsalicilico è stata studiata largamente sia in-vivo che in-vitro; non è stato riscontrato alcun potere mutageno. Lo stesso vale per gli studi di cancerogenesi. I salicilati hanno mostrato effetti teratogeni negli studi in animali di specie differenti. Sono stati riportati disturbi dell'impianto, effetti embriotossici e fetotossici e compromissione della capacità di apprendimento nella prole dopo esposizione prenatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti - eccipienti: polvere di cellulosa, amido di mais. rivestimento: copolimeri dell'acido metacrilico, sodio laurilsolfato, polisorbato 80, talco, trietile citrato.

6.2 Incompatibilità - Non pertinente.

6.3 Periodo di validità - 5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione - Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore - 2 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 30 compresse da 100 mg - 4 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 60 compresse da 100 mg - 6 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 90 compresse da 100 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione - Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa 130 - Milano.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 compresse AIC 024840074 - 60 compresse AIC 024840086 - 90 compresse AIC 024840098.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 25/11/1995. Rinnovo dell'autorizzazione: 01/06/2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

- Determinazione AIFA del 01/2020

PREZZO AL PUBBLICO

Cardioaspirin 100 mg - 30 compresse gastroresistenti 100 mg

Classe A - Euro 2,35

Modalità di prescrizione: Ricetta Ripetibile

NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico. Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume,

pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990;8:14-19).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine.
- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe.

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte. La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

Medizioni S.r.l. non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista:

Medizioni S.r.l. - Via Monte delle Gioie,13 - 00199 Roma

Condizioni di abbonamento:

Anno 2020 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email: amministrazione@medizioni.it

