

## Materiali innovativi in ortopedia: il polietilene reticolato

M. Torre\*.,\*\*\*\*\*, E. Brach del Prever\*\*, L. Costa\*\*\*, E. Romanini\*\*\*\*\*.,  
M. Masciocchi\*, V. Manno\*

*Parole chiave: Ortopedia, UHMWPE, polietilene reticolato, usura*

*Keywords: Orthopaedics, UHMWPE, highly cross-linked polyethylene, wear*

### Summary

#### *Innovative materials in orthopaedics: the crosslinked polyethylene (XPE)*

*More than 150.000 hip and knee arthroplasties are performed every year in Italy. More than 50% of the patients receive a polyethylene component (Ultra High Molecular Weight PolyEthylene, UHMWPE). Polyethylene abrasive wear induces over time in vivo a foreign-body response and consequently osteolysis, pain and need of implant revision. Furthermore, oxidative wear due to  $\gamma$ -rays sterilization caused in the '90ies several and severe failures. To solve these problems, since then, the orthopaedics research has been addressed to: 1) develop new cross linked polyethylene with a higher molecular mass than UHMWPE and, consequently, a higher abrasive wear resistance; 2) avoid the oxidative wear, induced by  $\gamma$ -rays sterilization, by using other sterilization methods and by stabilizing UHMWPE by means of antioxidants such as Vitamin E. According to the most recent studies, performed on limited cohorts and mostly funded by manufacturers, cross linked polyethylene shows a better abrasive wear resistance if compared to the conventional polyethylene but no significant differences have been detected in the clinical outcomes. Clinical follow up of Vitamin E stabilized PE are not yet available. The organization of national arthroplasties registries, able to trace and characterize the implanted devices and based on the whole patients population, will facilitate the early detection of devices that show a performance inferior than the expected one. In Italy, the National Institute of Health has been entrusted by the Ministry of Health to organize the national arthroplasty registry.*

### Introduzione

La maggior parte delle protesi articolari ortopediche utilizza una componente in polietilene ad altissima massa molecolare (UHMWPE – Ultra High Molecular Weight PolyEthylene), con massa molecolare superiore a 4 milioni AMU (Atomic Mass Unit). Nella protesi di anca, l'inserto viene o direttamente cementato nel cotile osseo quando la

qualità ossea è insufficiente ad un ancoraggio a *press-fit* primario immediato, oppure, più frequentemente, è posto all'interno della componente protesica metallica chiamata "*metal-back*", a sua volta impiantata a *press-fit* nel cotile osseo; l'inserto si articola con la testa femorale protesica in metallo o in ceramica. Nella protesi di ginocchio, il piatto tibiale in polietilene viene inserito nell'elemento tibiale metallico (*metal-back*)

\* Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute, Roma

\*\* Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro, Centro Traumatologico Ortopedico, Università degli Studi di Torino

\*\*\* Dipartimento di Chimica I.F.M., Università degli Studi di Torino

\*\*\*\* Artrogruppo, Casa di Cura San Feliciano, Roma

\*\*\*\*\* Gruppo di Lavoro Ortopedia Basata su prove di Efficacia (GLOBE), Roma

e si articola con i condili femorali realizzati in metallo o, più recentemente ed in casi selezionati, in ceramica (11, 12).

Come avviene in tutti gli accoppiamenti meccanici, nel tempo le componenti articolari sono inevitabilmente soggette a usura. Nell'UHMWPE ad uso ortopedico è indispensabile distinguere due tipi di usura: l'usura abrasiva e l'usura ossidativa. La prima è dovuta allo strofinamento meccanico delle due componenti articolari, che porta all'abrasione ed asporto di particelle di polietilene ("*debris*"), con conseguente modificazione della forma dell'inserto. I *debris* causano *in vivo* una risposta biologica da corpo estraneo, la cui gravità varia in base a fattori correlati ai *debris* stessi (struttura superficiale ossidata o no, numero, dimensioni, forma) ed a fattori correlati al paziente (reattività biologica genetica e contingente) (4, 15, 20). La reazione da corpo estraneo provoca il riassorbimento osseo attorno alla protesi (osteolisi periprotetica) e mobilitazione dell'impianto (anche definito "scollamento asettico determinato da *debris*"); il paziente ha dolore ed è necessario rimuovere la protesi scollata e, se possibile, procedere con un nuovo impianto ("reimpianto o revisione"). Poiché la resistenza all'abrasione dipende soprattutto dall'alta massa molecolare dell'UHMWPE, si è cercato di migliorare ulteriormente tale resistenza per estendere la vita clinica della protesi (8).

L'usura ossidativa, invece, è il degrado del materiale causato dall'ossidazione del polimero indotta dalla sterilizzazione con radiazioni ad alta energia (raggi  $\gamma$  ed elettroni accelerati, definiti talvolta raggi  $\beta$ ). Queste radiazioni provocano la rottura dei legami polimerici e la formazione di radicali, che reagiscono con l'ossigeno proveniente dall'atmosfera (se la sterilizzazione è condotta in aria) e che è presente nella componente protesica oppure diffuso nella componente protesica o, infine, presente nel corpo umano dopo l'impianto. Il risultato è

la degradazione ossidativa o, più brevemente, l'ossidazione del polimero, a cui consegue la diminuzione della massa molecolare in modo variabile a seconda delle condizioni in cui è condotto l'irraggiamento. A causa di questa sterilizzazione, sono stati impiantati componenti che nominalmente erano in UHMWPE, ma avevano massa molecolare di molto inferiore alla norma. Purtroppo, in molti casi, il fallimento è stato attribuito all'UHMWPE e non correlato con l'ossidazione. Solo alla fine degli anni '90 si è riconosciuto che la maggior parte dei fallimenti protesici determinati dai *debris* non erano dovuti ad usura abrasiva, ma ad usura ossidativa.

Con queste premesse, la ricerca si è indirizzata allo sviluppo di nuovi polietilene con l'obiettivo di soddisfare il triplice paradigma dell'UHMWPE: buona resistenza all'usura abrasiva, stabilità ossidativa e ottime proprietà meccaniche (24).

La buona resistenza all'usura abrasiva è stata ottenuta introducendo gli UHMWPE reticolati (X-UHMWPE, o più brevemente XPE). La reticolazione, che porta all'aumento della massa molecolare, è ottenuta irraggiando il polietilene con raggi  $\gamma$  o elettroni accelerati: si generano macroradicali che, reagendo con i gruppi vinilici presenti al termine della catena polimerica, ne inducono la reticolazione (3).

Tuttavia, sia in prove di laboratorio su simulatori sia in studi clinici, è stato mostrato che, nonostante la migliore resistenza all'usura abrasiva, non veniva evitata l'usura ossidativa. La soluzione all'usura ossidativa è stata cercata sia nella sterilizzazione con ossido di etilene o gas plasma sia nell'introduzione di stabilizzanti all'ossidazione. Tutto il polietilene per uso non ortopedico commercializzato nel mondo (circa il 40% in peso della produzione globale dei materiali polimerici è polietilene) è stabilizzato all'ossidazione con diversi tipi di stabilizzanti, alcuni dei quali approvati della FDA per uso a contatto con alimenti. In ambito ortopedico la Vitamina E,

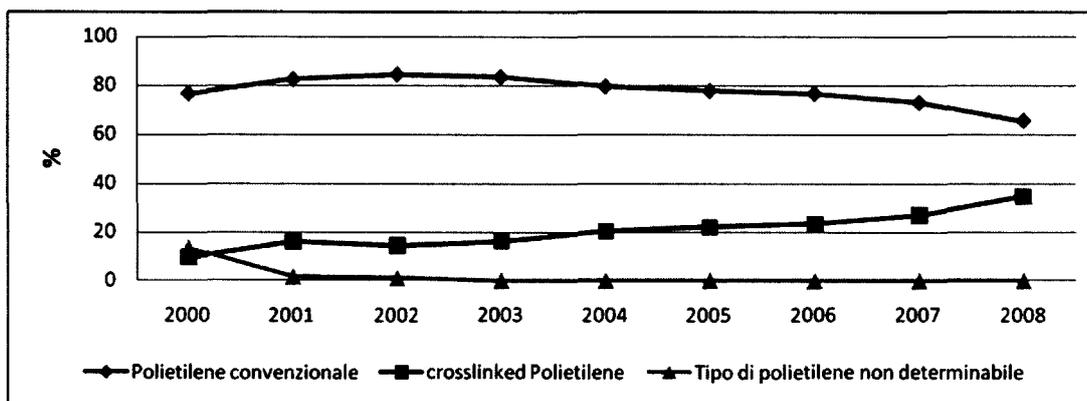


Fig. 1 - Tendenza temporale della proporzione di utilizzo delle diverse tipologie di polietilene. Dati dal Registro dell'Implantologia Protetica Ortopedica dell'Emilia Romagna (18).

ottimo stabilizzante presente nel nostro corpo, ha dimostrato di essere uno stabilizzante pratico ed efficace sia dell'UHMWPE sia dell'XPE e nel 2008 le norme ASTM ne hanno permesso l'utilizzo (3); la ricerca continua comunque a cercare nuove soluzioni (24).

Scopo di questo contributo è la descrizione delle caratteristiche del polietilene reticolato, attualmente utilizzato negli impianti di protesi di anca, e confrontarne le prestazioni con quelle del polietilene tradizionale (UHMWPE) sulla base delle evidenze disponibili in letteratura.

### Utilizzo del polietilene in chirurgia protesica ortopedica in Italia

Nel 2008 sono stati effettuati in Italia 92.184 interventi di protesi di anca (di cui 23.911 sostituzioni parziali, 60.835 sostituzioni totali e 7.438 revisioni) e 60.075 di ginocchio (di cui 3.433 revisioni) (Fonte: Dati SDO Ministero della Salute). L'incremento medio annuo misurato nel periodo 2001-2008 è stato del 3% per l'anca e del 11% per il ginocchio. I dati disponibili dai registri degli interventi di protesi di anca dell'Emilia-Romagna (dal 2000 al 2008) e della Puglia (dal 2003 al 2004), unici al

momento in Italia ad aver pubblicato una casistica regionale, indicano che il polietilene viene impiegato nelle sostituzioni totali e revisioni di sostituzione dell'anca (codici ICD9-CM 81.51 e 81.53) nella misura del 59% in Emilia Romagna e dell'83% in Puglia (18,19). Estrapolando queste proporzioni al dato nazionale, si può stimare che, nel 2008 in Italia, solamente per la sostituzione dell'anca, siano stati impiantati più di 50.000 elementi articolari in polietilene. Sempre secondo i dati del Registro dell'implantologia protesica dell'Emilia Romagna (RIPO), il polietilene reticolato è stato utilizzato nel 12% dei casi, ma è interessante osservare che nel periodo temporale considerato il suo utilizzo è pressoché quadruplicato (Fig. 1) (18).

### Tipologie di polietilene reticolati attualmente in commercio o in fase di sviluppo

I polietilene reticolati si distinguono schematicamente in due gruppi in base a: tipo di irraggiamento utilizzato per reticolare; trattamento termico utilizzato per eliminare i radicali liberi residui; sterilizzazione finale (11):

- i "vecchi" polietilene reticolati, anche definiti SOM (dal nome degli "inventori"

Shikita-Oonishi-Mizuho), prodotti all'inizio degli anni '70. Il materiale di partenza era RCH1000, con massa molecolare pari a circa 4 milioni AMU, simile all'attuale GUR4020 o GUR1020; la reticolazione era ottenuta con irraggiamento  $\gamma$  (1000 kGy) e i prodotti non venivano riscaldati né sterilizzati. Contemporaneamente, in Sud Africa, Globbelaar impiantava acetaboli in polietilene irradiato (fino a 100 kGy) in presenza di acetilene. Successivamente, negli anni '80, Wroblewski conduceva uno studio clinico, su un piccolo gruppo di 22 pazienti, utilizzando un polietilene sperimentale ad alta densità (HDPE) reticolato chimicamente. L'impianto di questo tipo di materiali è stato considerato come un "esperimento clinico isolato" e, benché questi polietilene non possano essere considerati come una vera e propria generazione di polietilene reticolati, hanno il merito di aver introdotto l'elemento innovativo;

- i "nuovi" polietilene reticolati, prodotti da diverse ditte dalla fine degli anni '90, in cui la reticolazione è di solito definita "alta" (v. specifiche nel paragrafo *Biocompatibilità*). Il materiale è ottenuto partendo da barre/lastre di GUR 1050 o 1020. Il prodotto viene irradiato a dosi di energia tra i 60-95 kGy, sottoposto a riscaldamento e sterilizzato, generalmente con ossido di etilene. Lo studio del polietilene reticolato è in continua evoluzione e attualmente possiamo parlare di due generazioni di questo polimero.

La prima include materiali prodotti a partire dal 1998 per i quali ciascun fabbricante ha adottato un proprio protocollo di produzione articolato nelle tre fasi (irraggiamento, trattamento termico post-irraggiamento, sterilizzazione) che differisce dagli altri principalmente per le dosi di irraggiamento e le temperature di trattamento. A quell'epoca venivano impiantate prevalentemente teste femorali protesiche con diametro di 28 mm. Oggi, invece, per migliorare la stabilità dell'impianto e ottenere un movimento mi-

gliore dell'anca, c'è una forte richiesta di impianto di teste di diametro maggiore (32 e 36 mm) da accoppiare ad inserti acetabolari più sottili, in cui si possono verificare fratture del bordo del polietilene. La necessità di cercare soluzioni per migliorare le prestazioni meccaniche, anche in presenza di sollecitazioni maggiori come nel caso degli inserti sottili, ha spinto i produttori a sviluppare polietilene reticolati di seconda generazione come l'X3, l'ArCom XL e l'E-Poly. I test condotti *in vitro* sui nuovi materiali sembrano essere soddisfacenti, tuttavia non sono ancora disponibili risultati *in vivo*, essendo gli impianti iniziati da circa 2-3 anni.

La Tabella 1 riassume i risultati di un'indagine condotta in rete sui tipi di polietilene reticolati attualmente disponibili sul mercato o in fase di sviluppo.

Per quanto riguarda la sterilizzazione i polietilene reticolati esistenti possono essere sostanzialmente classificati in 2 categorie:

- polietilene reticolati con sterilizzazione finale in ossido di etilene o gas plasma: poiché queste due metodiche di sterilizzazione non ossidano il polimero, questi polietilene reticolati non sono soggetti a fenomeni di ossidazione,

- polietilene reticolati con sterilizzazione finale con raggi  $\gamma$  o elettroni accelerati: poiché queste metodiche inducono sempre un processo di ossidazione (di grado variabile in base a numerosi fattori), questi polietilene reticolati sono nel tempo inevitabilmente soggetti a fenomeni di ossidazione e quindi a potenziale usura ossidativa *in vivo*.

Come già anticipato, è importante sottolineare che le caratteristiche meccaniche di un polimero sono dipendenti sì dai processi di lavorazione, ma anche dalle tecniche di sterilizzazione impiegate (6). Per ovviare all'ossidazione indotta dalla sterilizzazione con raggi  $\gamma$ , il Ministero della Salute ha emanato in data 8 marzo 2005 una circolare in cui raccomanda di non impiantare polietilene

Tabella 1 - Tecniche di reticolazione e processi di sterilizzazione impiegati per i polietilene reticolati attualmente in commercio

Fabbricante	Nome commerciale	Tecnica di reticolazione	Procedura di sterilizzazione	Note
Biomet	Arcom XL™ E-Poly	Raggi $\gamma$ Raggi $\gamma$	Ossido di etilene o Gas plasma	Addizionato con Vit. E
DePuy Orthopaedics Inc.	Marathon	Raggi $\gamma$	Gas plasma	
Lima-Lto	X-LIMA	E-beam	Ossido di etilene	
Medacta	HighCross®	n.d.	n.d.	
Permedica	Vital - XE	E-beam	Ossido di etilene o Gas plasma	Addizionato con Vit. E
SAMO	XXLPE™	Raggi $\gamma$	Ossido di etilene	
Smith & Nephew Inc.	XLPE Reflection	Raggi $\gamma$	Ossido di etilene	
Smith and Nephew	REXPOL™	Elettroni accelerati	Ossido di etilene	Sviluppato dalla Plus Orthopaedics
Stryker Howmedica Osteonics Corp	X3 (già Crossfire)	Raggi $\gamma$	X3: gas plasma Crossfire: Raggi $\gamma$ in azoto e sotto vuoto	Originalmente denominato Crossfire
Zimmer	Durasul® Highly Crosslinked Polyethylene	Elettroni accelerati	Ossido di etilene	Originalmente Durasul™ prodotto da Sulzer Orthopedics, Inc.
Zimmer Inc.	Longevity™	Elettroni accelerati	Gas plasma	

protesici sterilizzati  $\gamma$  in aria e comunque mai dopo 5 anni dall'irraggiamento (14).

La sterilizzazione dei nuovi materiali reticolati con ossido di etilene o gas plasma ha certamente risolto il problema dell'ossidazione. Sarà da valutare nella clinica l'efficacia di polietilene reticolati stabilizzati con vitamina E.

### Confronto tra UHMWPE e polietilene reticolato

Per meglio comprendere le peculiarità di ciascun prodotto è utile confrontarne alcune caratteristiche quali la biocompatibilità e le proprietà chimiche, fisiche e meccaniche.

#### Biocompatibilità

Il polietilene reticolato utilizzato in ortopedia possiede un livello di reticolazione

estremamente ridotto; risulta fuorviante l'appellativo attribuito di materiale altamente reticolato derivante più da esigenze di tipo commerciale che scientifiche. Se il polietilene reticolato non è ossidato, non sussistono problemi di biocompatibilità in quanto le proprietà chimico-fisiche, da cui dipende la biocompatibilità del materiale, sono modificate in modo relativamente modesto dalla reticolazione.

#### Proprietà chimiche, fisiche e meccaniche

L'irraggiamento dell'UHMWPE con radiazioni ad alta energia (raggi  $\gamma$  o elettroni accelerati) per ottenere la reticolazione del polimero porta alle seguenti principali modifiche chimico-fisiche:

*Modificazioni chimiche:* vengono prodotti legami doppi trans-vinilenici e i doppi legami vinilici sono consumati durante il processo di irraggiamento con formazione di reticolazione.

**Modificazioni fisiche:** l'irraggiamento porta a un minimo incremento della cristallinità, dovuta alla scissione dei legami, con una lieve variazione del picco massimo di velocità di fusione, originato da una modifica nello spessore delle lamelle.

**Proprietà meccaniche:** la reticolazione porta a un incremento nel modulo di Young, mentre la formazione di doppi legami transvinilenici giustifica una diminuzione dell'allungamento e della tensione a rottura. Con il trattamento termico post-irraggiamento, allungamento e carico a rottura rimangono sostanzialmente invariati, ma diminuisce il carico a snervamento. La resistenza all'abrasione è un processo complesso che dipende dalle proprietà chimico-fisiche sia del polimero sia del materiale che ne causa l'abrasione. In particolare l'incremento di massa molecolare dell'UHMWPE derivante dalla reticolazione causa un aumento della resistenza all'abrasione qualora il materiale abrasivo presenti una superficie liscia (rugosità superficiale  $\leq 10 \mu\text{m}$ ). Al contrario, in presenza di superfici più rugose, il parametro chiave è la tenacità del materiale abrasivo, cioè la capacità di assorbire energia, spendendola nella sua deformazione e evitando rotture di tipo fragile. Poiché la tenacità del polietilene reticolato è più bassa di quello non reticolato, la sua resistenza all'abrasione con un materiale con rugosità  $\geq 10 \mu\text{m}$  sarà inferiore a quella dell'UHMWPE non reticolato.

#### *Normative*

L'ASTM International (American Society for Testing and Materials) ha recentemente pubblicato la norma "ASTM F2759 - 09, Standard Guide for Assessment of the Ultra High Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE) Used in Orthopedic and Spinal Devices". Questa norma riguarda il polietilene convenzionale (UHMWPE) e quello altamente reticolato (XPE), con e senza aggiunta di Vitamina E (Vitamine E doped/

melted XPE) e fornisce indicazioni ai fabbricanti sui test da condurre sulle componenti in polietilene di protesi di anca, ginocchio, spalla e spinali. L'intento della norma è di essere la base per l'elaborazione di una linea guida sull'UHMWPE da parte della Federal and Drugs Administration FDA (11).

#### *Evidenze cliniche*

La comparazione *in vivo* delle prestazioni dei vari elementi in polietilene viene effettuata generalmente mediante confronto radiologico misurando l'usura abrasiva come misura assoluta della penetrazione della testa nell'inserto acetabolare (espressa in mm) e come tasso di usura (espresso in mm/anno). I risultati emersi da una revisione sistematica della letteratura, effettuata nel 2008, riguardante il confronto tra le prestazioni, in termini di abrasione, del polietilene convenzionale e del polietilene reticolato di prima generazione, suggeriscono che quest'ultimo presenta un'usura abrasiva significativamente inferiore a quella misurata per il polietilene convenzionale (16). Gli autori tuttavia sottolineano una serie di limiti legati alla loro analisi tra cui: l'elevata eterogeneità sia clinica che metodologica degli studi esaminati; la limitata durata del periodo di follow-up (range tra 2,3 e 5,5 anni), che non permette conclusioni sull'incidenza dell'osteolisi e dell'intervento di revisione; il conflitto di interesse, poiché sette studi su otto erano finanziati da partner commerciali. È dimostrato, infatti, che in questa condizione il comportamento del ricercatore e le conclusioni a cui può giungere potrebbero essere alterate (5, 21). Due studi successivi prospettici randomizzati e controllati (2,13) hanno confermato la minore penetrazione della testa e la superiore resistenza all'usura abrasiva del polietilene reticolato rispetto al polietilene convenzionale (2), ma non un migliore esito clinico (13). Tuttavia, anche in questi casi è da sottolineare la brevità del follow-up, rispettivamente di 2 anni (2) e 5

anni (13), e il fatto che entrambi gli studi fossero stati finanziati dai produttori.

Uno studio prospettico di coorte, condotto in modo indipendente e con un range di follow-up leggermente superiore ai precedenti (tra 5 e 8,5 anni), ha effettuato il confronto tra due diversi tipi di inserti in polietilene reticolato (Reflection - Smith and Nephew Inc.; Longevity - Zimmer Inc.) (23). Lo studio mostra che, nonostante le diverse modalità di fabbricazione dei due tipi di polietilene, non sono state rilevate differenze né per gli esiti clinici né per quanto riguarda l'usura abrasiva, bassa per entrambi. Gli autori tuttavia sottolineano la necessità di un follow-up maggiore. Di fronte al miglioramento della resistenza all'abrasione dei nuovi polietilene, al fine del successo dell'impianto nella lunga durata, risultano al momento attuale rilevanti due fattori: da un lato la situazione "geometrica" dell'impianto, correlata non solo alla modalità chirurgica (fattore chirurgo-dipendente) ma anche all'anatomia del singolo paziente, dall'altro sia la reattività biologica (genetica e contingente) del paziente stesso ai detriti abrasivi che, se pur minimi, sono inevitabili con il tempo, sia la sollecitazione meccanica, a sua volta sempre maggiore essendo in molti casi diminuita l'età dei soggetti in cui viene effettuato il primo impianto e aumentate le richieste funzionali dei giovani pazienti.

## Conclusioni

I nuovi polietilene reticolati di prima generazione non sembrano dare reazioni avverse *in vivo* e a breve termine mostrano una abrasione minore (fino al 50%) (16) rispetto all'UHMWPE standard non ossidato dalla sterilizzazione. Tuttavia questa diminuzione *in vivo* non sembra essere così importante come era stato mostrato *in vitro* (più dell'80%) (1, 17).

In base alle considerazioni esposte, si può con ragionevole sicurezza concludere che:

- i polietilene reticolati, trattati termicamente e con sterilizzazione finale in ossido di etilene o gas plasma, presentano un beneficio per i pazienti (riduzione dell'usura e assenza di ossidazione) a fronte di rischi per il momento non prevedibili;

- i polietilene reticolati, trattati termicamente e con sterilizzazione finale con raggi  $\gamma$  in atmosfera inerte e sotto vuoto, grazie alla reticolazione presentano un beneficio iniziale per i pazienti (riduzione dell'usura abrasiva), ma con maggiore probabilità sono soggetti a rischi di usura ossidativa nel lungo periodo e, quindi, a possibilità di fallimento dell'impianto;

Nel caso del polietilene protesico, che sia reticolato o non, è auspicabile pertanto che, in un'ottica di Sanità Pubblica e di prevenzione al fine di ridurre per il paziente i rischi di fallimento dell'impianto, vengano scelti in futuro unicamente processi di sterilizzazione che non inducano la degradazione del materiale. Per quanto descritto, l'utilizzo dell'ossido di etilene o del gas plasma soddisfano questo requisito in quanto non causano ossidazione come invece accade qualora si adottino processi di sterilizzazione che utilizzino raggi  $\gamma$  o  $\beta$ , anche in ambiente inerte.

L'abrasione del polietilene protesico è un processo complesso, che dipende dalle proprietà chimico-fisiche sia del polimero sia del materiale di interfaccia (metallo o ceramica), con rugosità superficiali differenti. Poiché *in vivo* è possibile anche un'usura abrasiva da terzo corpo, si ritiene che il chirurgo, nella scelta dell'impianto, debba anche valutare la probabilità di presenza di terzo corpo come, per esempio, frammenti liberi di osso o cemento o di cristalli di fosfato e ossalato del liquido sinoviale.

L'innovazione tecnologica costituisce certamente un elemento indispensabile per il miglioramento dell'efficacia di un

dispositivo e, conseguentemente, dell'esito dell'intervento e della qualità della vita del paziente. Ciò nonostante, l'esperienza ha mostrato che in taluni casi l'introduzione di nuovi materiali ha comportato fallimenti clamorosi, come nella commercializzazione negli anni '90 del polietilene Hylamer, caratterizzato da alta cristallinità ma sterilizzato a raggi  $\gamma$  in aria, ritirato dal commercio nel 1998 per l'elevato grado di usura (9). Risulta quindi indispensabile poter disporre di strumenti che permettano di riconoscere in tempi rapidi i dispositivi che presentino comportamenti inferiori a quelli attesi. Anche se la letteratura mostra che sono stati prodotti numerosi studi che hanno paragonato il polietilene convenzionale con quello reticolato, questi lavori hanno studiato solo casistiche limitate e, nella maggior parte dei casi, sono stati finanziati dai fabbricanti stessi, fatto che comporta un inevitabile conflitto di interesse. D'altra parte è noto dalla letteratura internazionale che i registri degli impianti protesici, quali per esempio quello norvegese e svedese, hanno permesso di documentare precocemente i fallimenti facendo così interrompere l'utilizzo di dispositivi con prestazioni inferiori con una conseguente riduzione del numero di revisioni e, molto più importante, della sofferenza dei pazienti (7). I registri degli impianti protesici utilizzano come *endpoint* la revisione dell'impianto intesa come la necessità di sostituire almeno un componente protesico, una misura semplice in quanto il paziente per essere sottoposto a revisione deve necessariamente essere ricoverato. La popolazione osservata dal registro sono tutti i pazienti sottoposti a intervento di sostituzione protesica articolare e il risultato dell'attività è rappresentativo se la copertura è almeno il 90% (10). Oltre alla rilevazione di impianti con prestazioni inferiori, un altro importante obiettivo del registro degli impianti protesici è garantire la tracciabilità degli impianti in caso di segnalazione di eventi avversi. Eventi recenti

come il *recall* del sistema protesico ASR della Depuy, hanno confermato quanto sia indispensabile disporre di strumenti che permettano di valutare l'entità del problema per intraprendere adeguate strategie sanitarie e rintracciare in tempi brevi i pazienti.

Tuttavia, poiché si è osservato che i risultati del registro svedese, pur restando al momento un riferimento a livello mondiale, non sempre rispecchiano la pratica clinica di altri Paesi (per esempio in Svezia si predilige l'uso di impianti cementati mentre in altri Paesi europei e non, come in Italia, la maggior parte dei dispositivi utilizzati sono non cementati) è divenuto indispensabile poter disporre di strumenti di valutazione dell'efficacia degli impianti che rispecchino la realtà locale.

Per rispondere a questa necessità, il Ministero della Salute ha incaricato l'Istituto Superiore di Sanità di coordinare un progetto mirato all'istituzione del Registro Italiano delle Artroprotesi. L'organizzazione del registro è basata su 3 pilastri fondamentali: 1) essere una federazione di registri regionali con il coordinamento di un'istituzione di sanità pubblica *super partes*; 2) utilizzare le SDO come base di raccolta dati integrate da un minimum data set di informazioni aggiuntive; 3) utilizzare il Repertorio generale dei Dispositivi Medici per l'identificazione univoca del dispositivo impiantato. Il progetto che, per l'articolazione dell'anca, è in fase di implementazione in 13 regioni, di cui 3 dispongono già di un registro regionale (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia), e per l'articolazione di ginocchio ha avviato la definizione degli strumenti operativi, è svolto in stretta collaborazione con la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, le Regioni, l'Assobiomedica e l'Associazione nazionale malati reumatici (22).

Nel prossimo futuro il registro, proprio perché una volta funzionante a regime considererà tutti gli interventi effettuati sull'intero territorio nazionale, costituirà uno strumento

indispensabile per effettuare valutazioni HTA e permetterà di tracciare e caratterizzare i dispositivi impiantati fornendo, in assenza di conflitto di interessi, un valido supporto all'identificazione precoce degli elementi con prestazioni inferiori. Inoltre, rispetto al registro svedese il registro italiano avrà la peculiarità di poter fornire ai chirurghi italiani un utile feed back su una molteplicità di impianti sconosciuti ai registri attualmente attivi in Europa.

### Riassunto

In Italia si effettuano ogni anno più di 150.000 interventi di protesi di anca e di ginocchio. In più del 50% viene impiantata una componente di polietilene ad altissima massa molecolare (Ultra High Molecular Weight PolyEthylene, UHMWPE). L'usura abrasiva di questo materiale *in vivo* causa nel tempo una risposta da corpo estraneo, che può provocare osteolisi, dolore e necessità di rimozione della protesi. Inoltre, negli anni '90 si sono avuti numerosi e gravi fallimenti dovuti all'usura ossidativa del polietilene, causata dalla sterilizzazione con raggi  $\gamma$  in aria. Per ovviare a questi problemi, a partire da allora, la ricerca ortopedica si è indirizzata in due vie: 1) sviluppare nuovi polietilene reticolati, con massa molecolare maggiore di quella dell'UHMWPE, e quindi con maggiore resistenza all'usura abrasiva; 2) evitare l'usura ossidativa, indotta dalla sterilizzazione con raggi  $\gamma$ , utilizzando metodi di sterilizzazione differenti e stabilizzando il polietilene con antiossidanti come la vitamina E. Secondo studi recenti, condotti su casistiche limitate e finanziati prevalentemente dalle aziende produttrici, utilizzando il polietilene reticolato si ottiene una migliore resistenza all'usura abrasiva rispetto al polietilene convenzionale ma, per quanto riguarda gli esiti clinici, non sono state rilevate differenze significative. Non sono ancora disponibili controlli di polietilene stabilizzati con vitamina E. L'organizzazione di registri nazionali degli interventi, che traccino e caratterizzino i dispositivi impiantati, potrà fornire un valido supporto all'identificazione precoce degli elementi con prestazioni inferiori a quelle attese, proprio perché basati su grandi casistiche. In Italia l'Istituto Superiore di Sanità è stato incaricato dal Ministero della Salute di organizzare il registro nazionale delle artroprotesi.

### Bibliografia

1. Affatato S, Zavalloni M, Spinelli M, Costa L, Bracco P, Viceconti M. Long-term in-vitro wear performance

- of an innovative thermo-compressed cross-linked polyethylene. *Tribol Int* 2010; **43**(1-2): 22-8.
2. Ayers DC, Hays PL, Drew JM, Eskander MS, Osuch D, Bragdon CR. Two-year radiostereometric analysis evaluation of femoral head penetration in a challenging population of young total hip arthroplasty patients. *J Arthroplasty* 2009; **24**(6 Suppl): 9-14.
3. Brach del Prever EM, Bistolfi A, Bracco P, Costa L. UHMWPE for arthroplasty: past or future? *J Orthopaed Traumatol* 2009; **10**: 1-8.
4. Brach del Prever EM, Bistolfi A, Costa L, et al. The biological reaction to polyethylene wear debris can be related with oxidation of the UHMWPE cups. *Chir Organi Mov* 2003; **88**: 291-304.
5. Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA* 1994; **271**(9): 684-9.
6. Costa L, Bracco P, Brach del Prever EM, Kurtz SM, Gallinaro P. Oxidation and oxidation potential in contemporary packaging for polyethylene total joint replacement components. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006; **78**(1): 20-6.
7. Engesaeter LB, Furnes A, Havelin LI, Lie SA, Vollset SE. The hip registry. Good economy for society. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1996 Oct 20; **116**(25): 3025-7.
8. Harris WH. Wear and periprosthetic osteolysis: the problem. *Clin Orthop* 2001; **393**: 66-70.
9. Huddleston JI, Harris AH, Atienza CA, Woolson ST. Hylamer vs conventional polyethylene in primary total hip arthroplasty: a long-term case-control study of wear rates and osteolysis. *Arthroplasty* 2010; **25**(2): 203-7.
10. Kolling C, Simmen BR, Labek G, Goldhahn J. Key factors for a successful National Arthroplasty Register. *J Bone Joint Surg [Br]* 2007; **89**-B: 1567-73.
11. Kurtz SM. UHMWPE Biomaterials Handbook. 2nd ed. New York: Elsevier Academic Press, 2009.
12. Majima T, Yasuda K, Tago H, Aoki Y, Minami A. Clinical results of posterior cruciate ligament retaining TKA with alumina ceramic condylar prosthesis: comparison to Co-Cr alloy prosthesis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008; **16**(2):152-6.
13. McCalden RW, MacDonald SJ, Rorabeck CH, Bourne RB, Chess DG, Charron KD. Wear rate of highly cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty. A randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2009; **91**(4): 773-82.
14. Ministero della Salute, Dipartimento dell'Innovazione, Direzione Generale dei Farmaci e Dispositivi

- Medici, Ufficio III. Nota riguardante i componenti di protesi ortopediche impiantabili contenenti polietilene ad altissimo peso molecolare (UHMWPE). Roma, 8/3/2005. [http://www.ministerosalute.it/imgs/C\\_17\\_normativa\\_507\\_allegato.pdf](http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_507_allegato.pdf) (ultima consultazione 17/12/2010).
15. Minoda Y, Kobayashi A, Sakawa A, et al. Wear particle analysis of highly crosslinked polyethylene isolated from a failed total hip arthroplasty. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008; **86B**(2): 501-5.
  16. Mu Z, Tian J, Wu T, Yang J, Pei F. A systematic review of radiological outcomes of highly cross-linked polyethylene versus conventional polyethylene in total hip arthroplasty. *Int Orthop (SICOT)* 2009; **33**: 599-604.
  17. Muratoglu OK, Bragdon CR, O'Connor DO, et al. Unified wear model for highly crosslinked ultra-high molecular weight polyethylenes (UHMWPE). *Biomaterials* 1999; **20**(16): 1463-70.
  18. Registro Regionale di Implantologia Protesica Ortopedica RIPO. Dati complessivi interventi di protesi d'anca, di ginocchio e di spalla in Emilia Romagna (2000-2008). Bologna, 2009. <https://ripo.cineca.it/> (ultima consultazione 17/12/2010).
  19. Registro Regionale di Implantologia Protesica Ortopedica. Progetto QUAANCA Qualità degli interventi di Artroprotesi d'Anca. Dati complessivi Regione Puglia (1 gennaio 2003 - 31 dicembre 2004). Bari, 2006. <http://www.oerpuglia.org/Ripo.asp> (ultima consultazione 17/12/2010).
  20. Revell PA. The combined role of wear particle, macrophages and lymphocytes in the loosening of TJR. *J R Soc Interface* 2008; **5**: 1263-1278.
  21. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998; **338**(2): 101-6.
  22. Torre M, Masciocchi M, Romanini E, Manno V. Il progetto registro nazionale degli interventi di protesi d'anca. *Not Ist Super Sanità* 2010; **23**(6): 3-7.
  23. Whittaker JP, Charron KD, McCalden RW, Macdonald SJ, Bourne RB. Comparison of steady state femoral head penetration rates between two highly cross-linked polyethylenes in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2010; **25**(5): 680-6.
  24. Wisse E, Kukalyekar M, Kidd T, Mulder M, Smelt H, Stolk J. A new generation of easily crosslinkable polyethylene copolymer. Atti del 4<sup>th</sup> International conference "UHMWPE for arthroplasty: from powder to debris". Torino 16-17 settembre 2009. <http://www.uhmwpe.unito.it/programme.html> (ultima consultazione 17/12/2010).

Corrispondenza: Dott. Ing. Marina Torre, Ufficio di Statistica CNESPS, Istituto Superiore di Sanità, Via Giano della Bella 34, I - 00162 Roma  
e-mail [marina.torre@iss.it](mailto:marina.torre@iss.it)