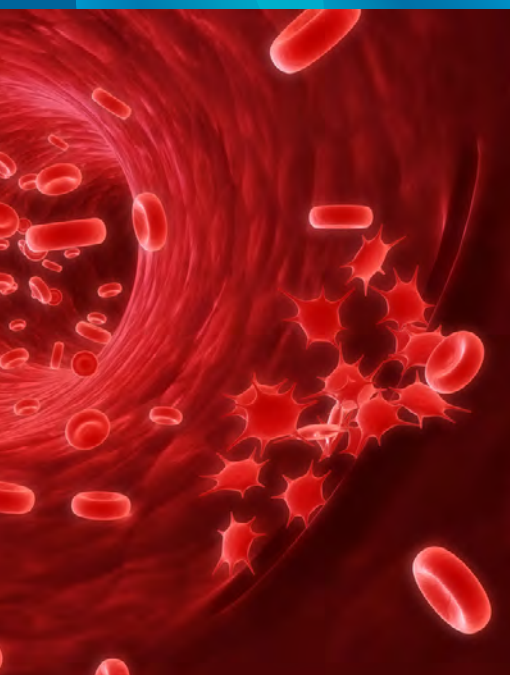


il giornale della **Terapia Infiltrativa**
Notizie, interviste, approfondimenti



Le terapie innovative in ortopedia: applicazioni, evidenze cliniche e aspetti medico-legali

Prof. Fabio M. Donelli

*Professore a contratto c/o Università di Brescia
Specialista in Ortopedia e Traumatologia
Specialista in Medicina dello Sport
Specialista in Medicina Legale e delle Assicurazioni*

il giornale della **Terapia Infiltrativa**

Notizie, interviste, approfondimenti

Editore

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it
www.medicalstar.it

Testata registrata al Tribunale di Milano

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

Progetto grafico

Francesca Bezzan - www.franbe.it

Stampa

Litograf-arti Grafiche S.n.c.

Avvertenze per i lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa e alle schede tecniche/istruzioni d'uso del prodotto.

Coordinamento editoriale

A cura del dr. Nicola Casella,
Medical Writer

INDICE

LE TERAPIE INNOVATIVE IN ORTOPEDIA

| | |
|---|----|
| Introduzione | 3 |
| CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI ADULTE | 3 |
| Caratteristiche e funzioni | 3 |
| Applicazioni cliniche | 4 |
| Evidenze cliniche di efficacia | 4 |
| PLASMA RICCO DI PIASTRINE (PRP) | 5 |
| Preparazione | 5 |
| Meccanismi d'azione | 7 |
| Applicazioni cliniche | 8 |
| Evidenze cliniche di efficacia | 8 |
| Questioni aperte e ambiti da esplorare | 10 |
| CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI | 11 |
| ASPETTI MEDICO-LEGALI NELL'IMPIEGO DELLE TERAPIE INNOVATIVE IN ORTOPEDIA | |
| Il consenso nelle terapie innovative e sperimentali | 12 |
| Il consenso specifico | 12 |
| Il rischio | 12 |
| Le complicanze | 12 |
| Considerazioni medico-legali | 12 |
| Conclusioni | 13 |
| Bibliografia di riferimento | 14 |

Le terapie innovative in ortopedia: applicazioni, evidenze cliniche e aspetti medico-legali

Introduzione

Per “terapia innovativa” si intende l’applicazione di procedure che vengono introdotte per la prima volta nella pratica clinica, o di procedure già note in ambiti diversi da quelli convenzionali.

L’ingegneria tissutale viene definita dallo *Scientific Committee on Medical Products and Medical Devices* della Commissione Europea, come la rigenerazione dei tessuti biologici ottenuta mediante impiego di cellule con l’aiuto di strutture di supporto e/o biologiche. L’ingegneria tissutale prevede l’attuazione di procedure di rigenerazione dei tessuti del corpo umano mediante l’introduzione di cellule, su *scaffolds* (supporti su cui vengono inserite le cellule) di vario genere con l’ausilio dei fattori di crescita. Il termine GF (growth factor) si riferisce a proteine capaci di stimolare la proliferazione ed il differenziamento cellulare.

Nel corso degli ultimi anni è cresciuto progressivamente il numero di studi focalizzati sull’impiego di terapie innovative basate sull’impiego di fattori di crescita contenuti nel PRP (Plasma Ricco di Piastrine) e cellule staminali mesenchimali adulte (MSC) in chiave terapeutica. Il loro impiego in ambito ortopedico, traumatologico, chirurgo-plastico e maxillo-facciale è una metodica in continua espansione, e si fonda sulla capacità dei fattori di crescita di stimolare i processi di migrazione delle cellule staminali nel tessuto danneggiato, stimolandole a riprodursi e riparare i tessuti soggetti a lesione (tendini, ossa, muscoli, cartilagine). In questo ambito, l’informazione fornita dal medico al paziente comporta particolari obblighi relativamente ai contenuti dell’informazione che viene fornita all’assistito, al fine dell’acquisizione del consenso. Il medico ha l’obbligo di infor-

mare il suo assistito sulla natura innovativa dell’intervento proposto e sulla sua casistica personale di successo nell’esecuzione dello stesso.

CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI ADULTE

Caratteristiche e funzioni

Le cellule mesenchimali staminali (MSC) sono cellule progenitrici in grado di autorigenerarsi e differenziarsi in alcuni tessuti mesenchimali (muscoli, tessuto adiposo, tessuto osseo, legamenti, tendini, cartilagine). A differenza delle cellule staminali embrionali, sono cellule presenti nei tessuti di un organismo adulto, dotate della capacità di autorigenerarsi e differenziarsi.

La funzione principale delle MSC consiste nel preservare gli equilibri omeostatici interni all’organismo e nel rimpiazzare le cellule danneggiate o morte a causa di diversi fattori quali l’invecchiamento, la presenza di traumi o di malattie.

In ragione delle proprietà sopra menzionate, queste cellule possono essere opportunamente stimolate (per esempio con GF) allo scopo di favorire la differenziazione tessuto-specifica desiderata (osteociti, condrociti, tenociti, adipociti) a scopo terapeutico.

In medicina rigenerativa vengono utilizzate con sempre maggior frequenza rispetto alle cellule staminali embrionali in quanto il loro impiego, rispetto a queste ultime, non presenta problemi etici e di sicurezza legati, rispettivamente, al sacrificio di un organismo in toto e al potenziale tumorigenico.

Inoltre, le MSC sono isolate da tessuti dell’organismo e il loro trapianto autologo elude il problema della risposta immunologica e del rigetto.

Possono essere ottenute da diversi tes-

suti come il midollo osseo, il sangue periferico, il cordone ombelicale, il tessuto adiposo e il derma. In commercio esistono vari sistemi di estrazione cellulare certificati dallo standard ISO 10993.

Le MSC sono normalmente in fase di quiescenza (fase G0 del ciclo cellulare) e attraverso fattori di crescita entrano in una fase di crescita (G1). Subiscono poi ulteriori trattamenti, prima di essere utilizzate.

Applicazioni cliniche delle MSC

Ad oggi, l'impiego delle MSC è riservato al trattamento di:

- pseudoartrosi e ritardo di consolidazione ossea;
- lesioni cartilaginee e danno dermo-epidermico e degli annessi cutanei.

Nel caso delle pseudoartrosi, le cellule staminali hanno funzione osteoinduttiva e sono addizionate ai sostituti ossei non vascolarizzati impiegati per completare i difetti di bone stock della sede patologica. Nel caso delle lesioni cartilaginee, dopo il prelievo, le cellule staminali vengono applicate su scaffold (supporti su cui vengono inserite le cellule) di acido ialuronico e quindi applicate nel sito di lesione cartilaginea, dimostrandosi un'utile alternativa nel trattamento di lesioni condrali inferiori ai 2 cm.

Alcune osservazioni preliminari recenti suffragherebbero l'utilizzo combinato di PRP e MSC al fine di migliorare le capacità rigenerative del tessuto cartilagineo. L'abbinamento delle due opzioni terapeutiche

innovative, infatti, permetterebbe ai GF del PRP di stimolare la crescita e l'impianto di MSC là dove effettivamente servono, migliorando i tempi di guarigione e di recupero del paziente sottoposto a queste procedure.

Evidenze cliniche di efficacia delle MSC

Attualmente il loro impiego è quasi esclusivamente riservato al trattamento delle lesioni cartilaginee.

Comunque, per quanto riguarda le tendinopatie, ad oggi è disponibile un solo studio di coorte che abbia valutato la sicurezza e l'efficacia derivanti dall'impiego delle MSC nella chirurgia della spalla. In questo studio, che non aveva un gruppo di controllo, è stato valutato l'effetto dell'infiltrazione di MSC derivanti dal midollo osseo su 14 pazienti affetti da lesione della cuffia dei rotatori. Dopo un anno di follow-up dall'intervento, è stato documentato un miglioramento del punteggio UCLA (un test che misura le dimensioni dolore, mobilità, forza e soddisfazione del paziente) da 12 a 31 e il ripristino dell'integrità tendinea alla risonanza magnetica in tutti i pazienti reclutati.

Per quanto riguarda la gonartrosi, dai risultati di una review di 5 trial clinici non randomizzati e una casistica (promettenti nei risultati ma condotti con metodi diversi e caratterizzati da outcome diversi e scarsa qualità degli studi), si desume che, allo stato attuale, non è ancora possibile raccomandare l'impiego di questa terapia innovativa in questo set di pazienti.

Figura 1

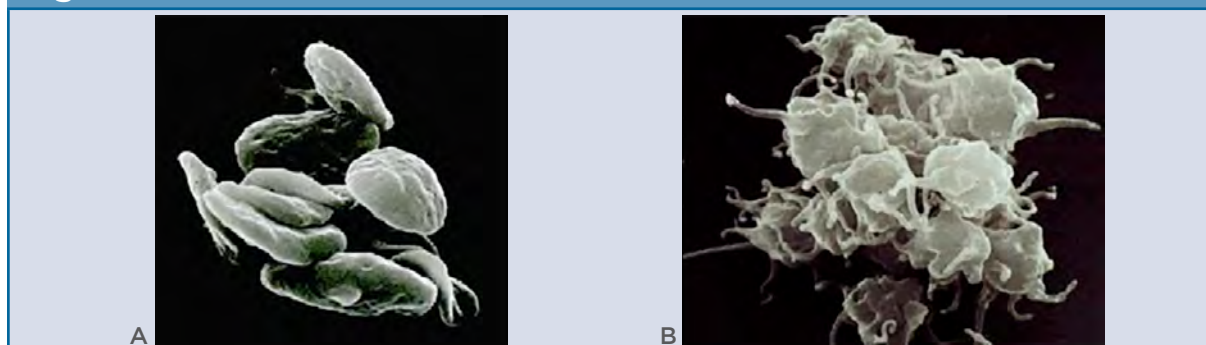


Figura 1 Piastrine quiescenti (A); Piastrine attivate (B).

PLASMA RICCO DI PIASTRINE (PRP)

Il PRP è la fonte da cui, attualmente, sono ottenuti i fattori di crescita mediante centrifugazione di una o più provette di sangue del paziente.

Normalmente il rapporto tra le cellule presenti nel sangue è: 93% globuli rossi, 6% piastrine e 1% globuli bianchi. Nel PRP, invece, la percentuale di globuli rossi è ridotta al 5% e quella delle piastrine aumentata fino al 94%, infatti, il PRP tipicamente contiene un milione e più di piastrine per microlitro, mentre normalmente nel sangue sono presenti nella misura di 180000/400000 unità per mi-

cro litro. Le piastrine (Figura 1) sono le cellule maggiormente coinvolte nei processi di guarigione e rigenerazione tissutale, sono prive di nucleo ed al loro interno si possono evidenziare numerosi granuli di secrezione classificabili in: alfa granuli, granuli densi e lisosomi. Gli alfa granuli contengono numerosi fattori di crescita (Tabella 1). I granuli densi invece contengono: adenosina, serotonina, istamina e calcio (Tabella 2).

Preparazione

La maggior parte degli studi ritiene che la preparazione di PRP terapeutico deb-

Tabella 1 - Principali fattori di crescita contenuti negli alfa granuli delle piastrine

| Fattore | Cellula/Tessuto bersaglio | Funzione |
|--|--|---|
| EGF (Epidermal growth factor) | Cellule vasi sanguigni, cellule epidermiche, Fibroblasti e altri tipi cellulari | <ul style="list-style-type: none">• Crescita cellulare, arruolamento• Differenziamento, riparazione pelle• Secrezione di citochine |
| PDGF, A+B (Platelet-derived growth factor) | Fibroblasti, cellule muscolatura liscia, condrociti, osteoblasti, cellule staminali mesenchimali | <ul style="list-style-type: none">• Crescita cellulare, arruolamento• Crescita vasi sanguigni, granulazione• Secrezione fattori di crescita; formazione matrice + BMPs (collagene e osso) |
| TGF-β1 (Transforming growth factor beta 1) | Tessuto vasi sanguigni, cellule epidermiche, fibroblasti, monociti, osteoblasti | <ul style="list-style-type: none">• Vasi sanguigni (+/-), sintesi collagene• Inibizione crescita, apoptosi (morte cellulare)• Differenziamento, attivazione |
| VEGF (<i>vascular endothelial GF</i>) | Cellule vasi sanguigni | <ul style="list-style-type: none">• Crescita cellulare, migrazione, crescita di nuovi vasi sanguigni• Anti-apoptosi (anti-morte cellulare) |
| bFGF (basic fibroblast GF) | Vasi sanguigni, muscolatura liscia, pelle, fibroblasti, altri tipi cellulari | <ul style="list-style-type: none">• Crescita cellulare• Migrazione cellulare, crescita dei vasi sanguigni |
| IGF-1 e 2 (insulin-like GF) | Osso, vasi sanguigni, pelle, altri tessuti, fibroblasti | <ul style="list-style-type: none">• Crescita cellulare, differenziamento, arruolamento• Sintesi di collagene + PDGF |

Tratta da: Castellacci E et al. L'ingegneria tissutale: utilizzo di fattori di crescita e cellule staminali in traumatologia dello sport. G.I.O.T. 2009; 35:163-169

Tabella 2 - Molecole contenute nei granuli densi piastrinici

| Molecola | Funzione |
|------------|--|
| Adenosina | <ul style="list-style-type: none"> • Ruolo nei processi biochimici legati a trasporto energia • Agente citoprotettivo |
| Serotonina | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ permeabilità capillare più dell'istamina • Chemiotassi macrofagi e fibroblasti • ↑ proliferazione fibroblasti |
| Istamina | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ permeabilità capillari e venule • Agevola accesso cellule sistema immunitario e cellule coinvolte nella risposta infiammatoria locale nel tessuto danneggiato. • Attivatore risposta macrofagica |
| Calcio | Coinvolgimento: <ul style="list-style-type: none"> • nei processi di proliferazione e differenziazione dei cheratinociti • nei processi di migrazione e rigenerazione delle cellule dell'epidermide. |

Adattata da: Castellacci E et al. L'ingegneria tissutale: utilizzo di fattori di crescita e cellule staminali in traumatologia dello sport. G.I.O.T. 2009; 35:163-169

ba portare al raggiungimento di concentrazioni piastriniche 4-6 volte superiori a quelle del sangue intero (circa 200.000 mm⁻³). Secondo alcuni autori, infatti, concentrazioni piastriniche inferiori o superiori al range sopra indicato potrebbero essere inefficaci o portare, addirittura, all'inibizione del processo di guarigione. Le diverse tipologie di produzione di PRP comunemente impiegate, possono differenziarsi tra loro in base a diversi parametri tra cui la modalità di centrifugazione, la concentrazione di piastrine e leucociti, la presenza e le concentrazioni di fibrina e portare, di conseguenza, alla presenza di PRP con composizione e caratteristiche differenti.

Dohan Ehrenfest ha classificato il PRP ottenuto in 4 categorie sulla base del contenuto di leucociti e fibrina (Tabella 3). Nonostante alcuni dati suggeriscano migliori risultati dall'impiego di PRP in

assenza di leucociti, ancora oggi non è possibile determinare il vantaggio, in termini di efficacia clinica, derivante dall'uso di una formulazione anziché di un'altra. Generalizzando, la preparazione del PRP parte dal prelievo di sangue venoso autologo (Figura 2) che viene sottoposto ad 1-2 step di centrifugazione. Il centrifugato così ottenuto è costituito da tre strati: quello più in basso che contiene i globuli rossi, quello centrale le piastrine ed i globuli bianchi, e quello superiore il plasma. Una volta ottenuto il PRP, vengono effettuati controlli di qualità e si procede a conservare il preparato in celle frigorifere (-30°).

Immediatamente prima dell'infiltrazione, si procede all'aggiunta di attivatore piastrinico/agonista per innescare, nel giro di pochi minuti, i processi della coagulazione e consentire la formazione del gel piastrinico.

Tabella 3 Classificazione PRP in base al contenuto di leucociti e fibrina

| Sigla | Combinazione |
|--------|---|
| LP-PRP | Plasma ricco di piastrine e povero di leucociti |
| LR-PRP | Plasma ricco di piastrine e leucociti |
| P-PRF | Gel di fibrina ricco in piastrine |
| L-PRF | Gel di fibrina ricco in leucociti e piastrine |

Figura 2 - Step comuni di preparazione del PRP



Tratto da sito: <http://www.ortopediaborgotaro.it/otb-news-per-il-paziente-ortopedia-borgotaro/120-le-infiltrazioni-con-fattori-di-crescita-prp-servono>

Meccanismi d'azione

Sebbene molti siano i punti ancora da chiarire, è possibile dire che il PRP agisce inducendo la proliferazione di diversi tipi di cellule, inibendo il rilascio di IL-1 da parte dei macrofagi e riducendo la proliferazione degli stessi limitando il processo infiammatorio iniziale. Si ritiene, inoltre, che i fattori di crescita, rilasciati dopo l'attivazione del PRP da parte del collagene del tessuto connettivo, possano stimolare cellule staminali quiescenti a differenziarsi nel tipo di tessuto danneggiato portando quindi ad una rigenerazione del tessuto stesso.

In ambito più strettamente ortopedico, è stato evidenziato che alcuni fattori di crescita presenti negli alfa-granuli piastrinici, aventi un ruolo chiave nei processi che regolano l'emostasi, prenderebbero parte alla regolazione della cartilagine articolare. Tra questi il TGF-beta avrebbe un ruolo importante nella differenziazione condrogenica delle cellule staminali mesenchimali (MSC), nella deposizione di matrice extracellulare e nella riduzione degli effetti soppressivi della citochina pro-infiammatoria IL-1 sulla sintesi di proteoglicani a livello della cartilagine. Il PDGF (platelet derived growth factor) promuoverebbe il mantenimento del fenotipo della cartilagine ialina, nota per le sue caratteristiche di scorrevolezza, resi-

stenza al carico e all'usura che consentono un ottimo movimento delle superfici contrapposte. L'IGF, invece, stimolerebbe la produzione di proteoglicani (che, assieme al collagene, forma la matrice di questo tessuto cartilagineo).

Non solo: studi in vitro hanno mostrato come la presenza nel PRP di TGF- β 1, PDGF, VEGF ed EGF sia in grado di aumentare la sintesi di collagene di tipo 1 e la proliferazione di tenociti, a suggerire come la modulazione di fattori bioattivi nei tendini danneggiati possa aumentare le possibilità di guarigione.

Alcune osservazioni, inoltre, avrebbero documentato la capacità dei GF rilasciati dopo attivazione del PRP ad opera del collagene del tessuto connettivo, di stimolare la differenziazione di cellule staminali quiescenti nel tipo di tessuto danneggiato, favorendone in tal modo la rigenerazione. Nel PRP, però, sono presenti, oltre alle citochine, chemochine, metaboliti dell'acido arachidonico, nucleotidi, acido ascorbico. Questi ultimi, insieme ai fattori sopramenzionati, contribuirebbero *in toto* agli effetti benefici complessivi del PRP su alcuni processi quali la condrogenesi, il rimodellamento osseo, i meccanismi proliferativi, anti-infiammatori, legati alla coagulazione e alla differenziazione cellulare.

Infine, non va dimenticato che, oltre al be-

neficio apportato ai meccanismi di guarigione, il PRP sembrerebbe avere un ruolo nell'alleviare il dolore muscolo scheletrico e permettere, quindi, una ripresa veloce dell'attività fisica. Ciò sarebbe reso possibile dalla presenza di serotonina a livello dei granuli densi piastrinici.

Ciò nonostante, la comprensione del meccanismo d'azione di PRP presenta ancora molte zone d'ombra e necessita di ulteriori approfondimenti di ricerca.

Se, infatti, sembra acclarato che il tessuto danneggiato tragga beneficio dal PRP grazie all'azione dei fattori di crescita, che sono in grado di interagire gli uni con gli altri e individualmente con i recettori posti sulla superficie cellulare e con differenti proteine della matrice stessa, ancora oggi non sono stati identificati gli effettori che mediano le azioni benefiche del PRP, anche in ragione del numero elevato di proteine presenti nelle piastrine.

Applicazioni cliniche

Il rationale d'impiego del PRP è quello di stimolare la naturale cascata di guarigione e rigenerazione tissutale mediante un rilascio sovralfisiologico di fattori derivanti dalle piastrine che possono essere applicati direttamente nel sito di trattamento. L'impiego del PRP è di interesse per la rigenerazione di tessuti quali la cartilagine, i tendini, i muscoli, i legamenti, le ossa. Più in particolare, il PRP può essere applicato:

- nelle tendinopatie acute e croniche a livello dell'epicondilo, del tendine d'Achille e nelle fasciti plantari;
- nelle lesioni capsulo-ligamentose, in particolar modo nelle meniscopatie e nelle lesioni parziali del legamento crociato anteriore e delle cuffie dei rotatori;
- in chirurgia protesica e in ortopedia nelle osteocondriti dissecanti del ginocchio,
- nelle pseudoartrosi e nei ritardi di consolidazione;
- nella traumatologia maggiore, come coadiuvante per ridurre il sanguinamento post-operatorio.

Evidenze cliniche di efficacia

In ambito ortopedico, le patologie in cui, ad oggi, è stato documentato l'impiego di PRP possono essere suddivise in due grandi categorie: le tendinopatie e le gonartrosi.

1. Tendinopatie

Allo stato attuale, la letteratura sull'impiego di PRP nelle tendinopatie si limita ad un numero ridotto di case series e di trial clinici randomizzati e controllati. Focalizzando l'attenzione sui trial clinici (Tabella 4), è stata documentata l'efficacia di PRP nella tendinopatia di Achille, nell'epicondilite laterale e nella tendinopatia patellare e nella fascite plantare. I 2 trial clinici ad oggi disponibili sulle infiltrazioni di PRP nella tendinopatia della cuffia dei rotatori hanno dato risultati contrastanti mentre vi sono stati risultati soddisfacenti nelle infiltrazioni di PRP dopo riparazione artroscopica della cuffia dei rotatori.

Alla luce dei risultati dei trial clinici sopramenzionati e delle case series disponibili in letteratura e in attesa di studi con maggiore evidenza statistica, si può concludere che il trattamento infiltrativo con PRP rappresenta un'opzione terapeutica in alcune tendinopatie, da considerare dopo il fallimento di altri trattamenti conservativi. L'efficacia del trattamento sembra palesarsi dopo almeno 3-6 mesi dalla sua esecuzione, mentre il processo di guarigione sembrerebbe spingersi addirittura oltre i 2 anni. Pertanto, la terapia infiltrativa con PRP rappresenta un'opzione ragionevole da considerare prima del ricorso alla chirurgia.

2. Gonartrosi

Anche la letteratura sull'impiego nell'uomo di PRP nell'OA è piuttosto ridotta e costituita da case series e qualche trial clinico randomizzato. Vantaggi di questa opzione terapeutica sembrano esserci nei pazienti più giovani (<60 anni) e nei casi meno gravi di OA (grado lieve-moderato) (Tabella 5). È opportuno, tuttavia, considerare con prudenza il presunto

Tabella 4 - Trial clinici sull'impiego di PRP nelle tendinopatie

| Studio | Tendine | N | Età media | Durata sintomi prima del trattamento (mesi) | N. iniezioni | PRP | Controllo | Riabilitazione | Outcome primario | Time point |
|------------|--|-------------------------|-----------|---|--------------|--------|-----------|---|---|------------|
| DeVos | Achille | 27 PRP; 27 Controlli | 49,5 | >3 | 1 | LR-PRP | Placebo | 48 ore deambulazione ridotta; gg 3-7 30 min deambulazione; dopo 1 settimana esercizi eccentrici e stretching | VISA-A: miglioramento >20 punti in entrambi i gruppi | 6 mesi |
| Peerbooms | Estensore comune (epicondilita laterale) | 51 PRP; 49 Controlli | 47 | >6 | 1 | LR-PRP | CS | 24 ore riposo; 2 settimane stretching; programma standardizzato esercizi eccentrici, ritorno normali attività a 4 settimane | Gruppo PRP ha avuto 73% miglioramento punteggi DASH e VAS vs 50% controlli | 1 anno |
| Vetrano | Patellare | 23 PRP; 23 ESWT | 26 | 18 | 2 | LR-PRP | ESWT | 1 settimana riposo; programma standardizzato stretching e rafforzamento | VISA-P: miglioramento da 55 a 91 nel gruppo trattato con PRP e da 55 a 71 nel gruppo sottoposto a ESWT; outcome significativamente migliore nel gruppo trattato con PRP | 1 anno |
| Rha | Cuffia rotatori | 20 PRP 19 placebo | | | 2 | | Placebo | | PRP superiore rispetto a dolore, funzione e spettro di movimento per 6 mesi | 6 mesi |
| Kesikburun | Cuffia rotatori | 20 PRP 20 placebo | 18-70 | >3 | 1 | | Placebo | | Nessuna differenza rispetto a qualità di vita, dolore, disabilità e spettro di movimento | 1 anno |

Legenda: PRP: Plasma ricco di piastrine; LR-PRP: PRP ricco di leucociti; VISA-A (Victorian Institute of Sport Assessment-Achilles questionnaire): punteggio che misura dolore e funzionalità arto superiore; CS: Corticosteroidi; DASH (Disability of Arm, Shoulder and Hand): punteggio che misura dolore e funzionalità arto superiore; VAS (Visual Analogue Scale): misura intensità dolore percepito; ESWT: Terapia ad onde d'urto.

Tabella 5 - Trial clinici sull'impiego di PRP nella gonartrosi

| Studio | N | N. iniezioni | PRP | Controllo | Misure outcome | Risultati |
|------------|--|------------------------------------|--------|-------------------|-----------------|---|
| Patel | 52 1 iniezione PRP; 50 2 iniezioni PRP; 48 1 iniezione placebo | Variabile | LR-PRP | Placebo | WOMAC | Entrambi i gruppi trattati con PRP mostravano punteggi WOMAC superiori al placebo in tutte le sottoscale WOMAC considerate |
| Raeissadat | 87 PRP; 73 HA No placebo | 2 iniezioni PRP; 3 iniezioni HA | LR-PRP | HA; No placebo | WOMAC; SF-36 | Ad un anno dalla fine del trattamento i punteggi WOMAC e SF-36 sono migliorati in entrambi i gruppi (PRP e HA), ma i risultati migliori sono stati ottenuti nel gruppo trattato conPRP. |

Legenda: PRP: Plasma ricco di piastrine; LR-PRP: PRP ricco di leucociti; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index): punteggio che misura dolore e funzionalità in presenza OA ginocchio; HA: acido ialuronico; SF-36: questionario validato che permette di esprimere, mediante punteggio, la qualità della vita percepita con riferimento a 8 domini, tra i quali la performance fisica, sociale e mentale.

Tabella 6 - PRP: questioni aperte e ambiti da esplorare

| Questioni aperte | Valutazioni/ricerche/studi da effettuare |
|--|--|
| Quale la modalità di somministrazione raccomandata? | Da valutare dosaggio e frequenza delle somministrazioni |
| È raccomandabile l'utilizzo di attivatori o di cellule scaffold? È raccomandabile l'aggiunta di leucociti o di cellule staminali? | Valutazioni istologiche/biochimiche e differenze cliniche negli outcomes delle diverse situazioni: ± attivatori piastrinici, leucociti, scaffold o cellule staminali |
| Quale è la concentrazione ottimale di piastrine? | Valutare se la concentrazione da utilizzare debba essere in relazione al tipo di sito e alle caratteristiche della lesione da trattare |
| La concentrazione deve essere in relazione al tipo di sito da trattare? | |
| Dove devono essere somministrate le PRP? | Valutazione delle differenze istologiche, biomeccaniche e cliniche negli outcomes sulla base del sito di iniezione. Valutare le applicazioni sull'osso o sul tendine, e le infiltrazioni nei tendini, nei legamenti o intra-articolari |
| Quale tecnica di somministrazione dà i migliori risultati? | |
| Le PRP si generano tutte allo stesso modo? | Valutazione dell'influenza delle variazioni tra i pazienti nella composizione e nella qualità del prodotto ottenuto |
| In quale fase della cascata di guarigione le PRP esercitano l'effetto maggiore? | Valutazione istologica, biomeccanica e clinica degli outcomes in base al tempo intercorso fra iniezione e danno iniziale |
| Differenti velocità di centrifugazione possono influire sul comportamento delle piastrine? E sulla concentrazione dei growth factor? | Valutazione del comportamento delle piastrine in varie condizioni e a differenti fasi del processo di guarigione |
| Le piastrine ed i growth factor rimangono localizzate al sito di iniezione? | Valutare la localizzazione delle PRP con tecniche di immunostaining, marcatura isotopica e tecniche di imaging |
| Le PRP possono avere degli effetti collaterali? | Valutazione dei possibili eventi avversi delle PRP |

Tratto da: Middleton KK, Barro V, Muller B, Terada S, Fu FH Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries Iowa Orthop J 2012; 32: 150-63

vantaggio terapeutico della terapia infiltrativa con PRP rispetto a quella con acido ialuronico in quanto in questo caso, oltre a tener conto, come per gli altri studi visti in precedenza, dell'eterogeneità dei concentrati piastrinici e delle relative modalità di preparazione, bisogna considerare anche l'eterogeneità delle preparazioni di acido ialuronico utilizzate nei singoli studi.

Quello che si può desumere, allo stato attuale, da questi studi, è la possibilità di ricorrere a questa opzione terapeutica quando le altre opzioni disponibili hanno fallito.

Questioni aperte e ambiti da esplorare

Quello che è noto sulle PRP è che esse contengono un'elevata concentrazione di piastrine e che, una volta attivate, rilasciano numerosi fattori nell'ambiente circostante, ma, ad oggi, non ci sono dati sufficienti a chiarire il loro meccanismo d'azione. Da un punto di vista clinico, sebbene siano stati pubblicati diversi studi che hanno valutato l'impiego delle PRP in ambito ortopedico (e non), molte sono le questioni che rimangono ancora aperte. Prima fra tutte non è stata ancora definita una tecnica di preparazione standardizzata, inoltre rimangono an-

cora da indagare e studiare i dosaggi da utilizzare e la frequenza di impiego, le tecniche di somministrazione e l'area da trattare (sul tessuto danneggiato, al suo interno, intra-articolare), le condizioni ottimali di infiltrazione, l'uso concomitante di proteine, scaffold, cellule staminali. Inoltre, è da tener presente la variazione interindividuale sia in merito alla risposta che al tipo di PRP che si può ottenere a partire da individui diversi. Infine, sebbene i prodotti autologhi siano ritenuti intrinsecamente sicuri, è da considerare che finché le cellule rimangono nel loro ambiente si conoscono quali sono le loro funzioni, interazioni e fattori bioattivi rilasciati; al contrario, messe in ambienti non naturali (centrifugazione ad alta velocità), non è più possibile conoscere quale possa essere il loro comportamento ed i loro effetti (Tabella 6).

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

L'impiego di terapie innovative in ambito ortopedico e non, costituisce un settore affascinante e interessante che apre nuove prospettive sia per gli operatori del settore che per i pazienti. Come tutte le "novità", soprattutto in ambito medico, vanno accuratamente valutate e testate. Molte sono ancora le questioni che rimangono aperte sia per l'uso delle cellule staminali che delle PRP. In particolare, per queste ultime, i loro effetti sembrano essere correlati a diversi fattori sui quali c'è ancora molto da indagare: metodi di preparazione, impiego o meno di cellule o scaffold, quali condizioni migliori per il loro utilizzo. Tutti questi aspetti determinano, di conseguenza, una certa variabilità anche nei risultati clinici. Pertanto, quello che è auspicabile, è disegnare studi che utilizzino in modo congiunto le evidenze scientifiche e quelle cliniche per sviluppare raccomandazioni per un impiego funzionale e standardizzato delle PRP.

Aspetti medico-legali dell'impiego delle terapie innovative in ortopedia

Il consenso nelle terapie innovative e sperimentali

L'informazione nelle terapie innovative apre una complessa discussione riguardo la sperimentazione clinica, il consenso informato e la libertà di terapia. La costituzione all'articolo 32 prevede che nessuno può essere sottoposto ad un trattamento medico-chirurgico contro la propria volontà, salvo che una specifica legge non disponga altrimenti (accertamenti e trattamenti sanitari obbligatori, malattie infettive e diffuse, ecc.). Ne deriva che il medico non è legittimato ad agire, se non in presenza di una esplicita o implicita (nei casi di routine) manifestazione di volontà del paziente. L'operato del medico può prescindere dal consenso del paziente solo nel caso in cui il paziente non possa prestare alcun valido consenso e sussista uno stato di necessità. In caso di minore o incapace, il consenso viene esercitato da chi ha la potestà tutoria, ovvero, in determinati casi, dal Giudice. IL CONSENSO INFORMATO, perché sia valido, deve essere espresso da individuo capace di intendere e volere e deve essere: personale, esplicito, specifico, consapevole e l'informazione contenuta deve essere: veritiera, completa e compresa.

Il consenso specifico

Nel caso di specie di **terapia innovativa**, il medico dovrà informare il paziente sul rischio e sulle prevedibili complicanze e renderlo edotto dei risultati della metodica, ma anche della personale esperienza indicando eventualmente i propri successi e insuccessi.

Emerge, pertanto, chiaramente da un lato una "predominanza" dei trattamenti validati scientificamente, dall'altro la necessità di una "circostanziata" informazione. In altri termini, è doverosa anche in questo caso un'informazione edotta, attinen-

te sia alle possibilità terapeutiche convenzionali con i suoi rischi e benefici, sia a quelle delle varie pratiche "alternative". Il sanitario non può accettare "passivamente" la scelta del paziente di avvalersi di questi ultimi trattamenti specifici dato che, qualora si verificasse un peggioramento dello stato di salute e si sostenesse che ciò non si sarebbe determinato con un trattamento convenzionale, la responsabilità ricadrebbe sempre e comunque sul medico colpevole dell'omissione di terapia scientificamente valida.

Il rischio

Il rischio può essere limitato da una corretta esecuzione della procedura. Di norma, l'utilizzo di sangue autologo garantisce l'eventualità di evitare il pericolo di allergie; mentre non sono state **identificate evidenze** che possano sostenere il potenziale effetto cancerogeno.

Complicanze

Evidenze cliniche hanno escluso possibili complicanze quali la degenerazione tissutale e l'alterazione dell'architettura muscolare. Rimane la possibilità della recidiva, ma ovviamente andrà considerato in particolar modo il sovraccarico biomeccanico della patologia lesa.

Considerazioni medico legali

L'uso del PRP relativo all'emocomponente autologa, ovvero ottenuto dalla emaferesi del sangue del paziente, porta a considerare che, per identificare eventuali profili di responsabilità professionale, occorre valutare la legittimità dell'attività stessa. In Italia, la normativa si basa sul decreto 3 marzo 2005, confermato dalla Gazzetta Ufficiale del 27 ottobre 2005 n. 251: "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emo-derivati". Si ricorda che il prelievo e

il controllo sono di stretta competenza del responsabile del servizio trasfusionale che non potrebbe delegare ad altri le sue funzioni, altrimenti andrebbe incontro a colpa in vigilando. Dal punto di vista etico e medico legale il D.L. 183/2012, convertito in legge il 31 ottobre 2012, ormai ha dato un chiaro indirizzo in materia di sicurezza in ambito sanitario, rendendo necessaria l'osservanza, delle linee guida e delle buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica nazionale e internazionale (art. 3 comma 1), in particolare in attività multi disciplinari come quelle della medicina rigenerativa, dove branche apparentemente distanti come l'ingegneria tessutale e l'ortopedia si incontrano trovando un vasto campo d'azione, debbono essere adottati protocolli terapeutici chiari, condivisi e basati sulla medicina basata sull'evidenza scientifica. I protocolli terapeutici devono pertanto essere discussi e condivisi dagli operatori sanitari coinvolti e dai pazienti. Nel caso di specie, si tratta di una terapia innovativa, il medico dovrà quindi informare il paziente sul rischio e sulle prevedibili complicanze e renderlo edotto dei risultati della metodica, ma anche della personale esperienza indicando eventualmente i propri successi e insuccessi.

Il medico ha libertà di prescrizione che deriva dagli articoli 4 e 13 del Codice di Deontologia Medica, ma nell'ambito delle prescrizioni terapeutiche, dobbiamo ricordare che la legge N. 94 Di Bella del 1998, pone precisi limiti alla libertà prescrittiva e il recente decreto del ministro della salute che in funzione "antistamina" sancisce, nel caso di impieghi di farmaci per terapie avanzate al di fuori delle sperimentazioni cliniche, specifici obblighi per i medici, il prescrittore e l'utilizzatore; infatti, questi farmaci potranno essere

utilizzati sotto l'esclusiva responsabilità professionale del sanitario, in esecuzione di una prescrizione medica individuale, per un prodotto specifico destinato a un determinato paziente, dopo il rilascio del consenso informato, l'approvazione del Comitato etico e l'autorizzazione dell'AlFA. Il nuovo Dm abroga il Decreto "Turco" 5 dicembre 2006 e successive modificazioni, attivando un percorso innovativo per tutte le terapie avanzate al fine di garantire la piena sicurezza per i pazienti. Tornando ai diversi profili di colpa è necessario ricordare che, nel caso in cui le prestazioni siano state erogate dal Servizio Sanitario Nazionale, e non risultino appropriate, vi potranno essere conseguenze penali e amministrative e il danno dovrà essere risarcito alle casse dello stato (RESPONSABILITA' ERARIALE).

Conclusioni

A tutti i pazienti è quindi necessario somministrare un consenso informato in cui, come precedentemente indicato nel dettaglio, siano indicati: i principi su cui si basa la terapia, la durata del protocollo terapeutico, le possibili complicanze sia in corso di trattamento che post trattamento, i possibili risultati e le eventuali terapie alternative.

Le applicazioni intra-articolari delle terapie innovative (PRP) non devono farci dimenticare i potenziali rischi e i complessi risvolti medico-legali che riguardano la corretta ed esaustiva informazione del paziente oltre i numerosi profili di responsabilità sanitaria che possono essere sottesi all'utilizzo di queste terapie. Si ritiene che nuovi approfondimenti attraverso studi clinici mirati potranno permettere risultati maggiormente affidabili per consentire una guarigione biologica e biomeccanica più efficace.

Bibliografia

1. Autologous mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis. A summary of ECRI Institute's Emerging Technology Evidence Report. MANAGED CARE August 2013. <http://www.managedcaremag.com/linkout/2013/8/15>
2. Castellacci E, Lunati P, Orsoni E. L'ingegneria tissutale: utilizzo di fattori di crescita e cellule staminali in traumatologia dello sport. G.I.O.T. 2009;35:163-169.
3. Costa MA, Wu C, Pham BV et al. Tissue engineering of flexor tendons: optimization of tenocyte proliferation using growth factor supplementation. *Tissue Eng* 2006;12:1937-43.
4. de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic achilles tendinopathy: A randomized controlled trial. *Jama*. 2010;303:144-149.
5. de Vos RJ, van Veldhoven PL, Moen MH et al. Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review. *Br Med Bull*. 2010;95:63-77. doi: 10.1093/bmb/ldq006. Epub 2010 Mar 2.
6. Ellera Gomes JL, da Silva RC, Silla LM, et al. Conventional rotator cuff repair complemented by the aid of mononuclear autologous stem cells. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012 Feb;20(2):373-7. doi: 10.1007/s00167-011-1607-9. Epub 2011 Jul 20.
7. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Nov;118(6):147e-159e.
8. Everts P, Knape J, Weirich G et al. Platelet rich plasma and platelet gel: a review. *JECT* 2006;38:174-87.
9. Gabbriellini M, Benvenuti N. *Consenso Informato: implicazioni medico-legali*. Università degli Studi di Siena, Sez. Dipartimentale di Scienze Medico-Legali e Socio-Sanitarie, Corso AIMN (Siena) 21-22 maggio 2010.
10. Kesikburun S, Tan AK, Yilmaz B et al. *Am J Sports Med*. 2013 Nov;41(11):2609-16. doi: 10.1177/0363546513496542. Epub 2013 Jul 26.
11. Marx R, Garg A. Dental and craniofacial applications of platelet-rich-plasma. Carol Stream: Quintessence Publishing Co 2005.
12. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225-8.
13. Middleton KK, Barro V, Muller B, Terada S, Fu FH Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries *Iowa Orthop J* 2012; 32: 150-63.
14. Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med* 2003;33:381-94.
15. Montgomery SR, Petrigliano FA, Gamradt SC. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2011 Dec;4(4):221-30. doi: 10.1007/s12178-011-9095-6.
16. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, et al. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: A prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013;41:356-364.
17. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, et al. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: Platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2010;38:255-262.
18. Pieraccini L, Vasapollo D, Donelli FM. Consenso Informato e liceità di trattamenti innovativi - V Corso di Ortopedia e Medicina Legale, Salsomaggiore Terme, 2007.
19. Pietrzak W, Eppley B. Scientific foundations platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg* 2005;16:1053-4.
20. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, et al. Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid (A one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2015 Jan 7;8:1-8. doi: 10.4137/CMAMD.S17894. eCollection 2015.
21. Randelli O, Arrigoni P, Ragone V et al. Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011 Jun;20(4):518-28. doi: 10.1016/j.jse.2011.02.008.
22. Ranly D, Lohmann C, Andreacchio D et al. Platelet-rich plasma inhibits demineralized bone matrix-induced bone formation in nude mice. *J Bone Joint Surg* 2007;89:139-47.
23. Rha DW, Park GY, Kim YK et al. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013 Feb;27(2):113-22. doi: 10.1177/0269215512448388. Epub 2012 Oct 3.
24. Vetrano M, Castorina A, Vulpiani MC, et al. Platelet-rich plasma versus focused shock waves in the treatment of jumper's knee in athletes. *Am J Sports Med*. 2013;41:795-803.

