



Fondato da Giorgio Monticelli nel 1974

Organo ufficiale della
Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia

GIOT

In questo numero

EDITORIALE

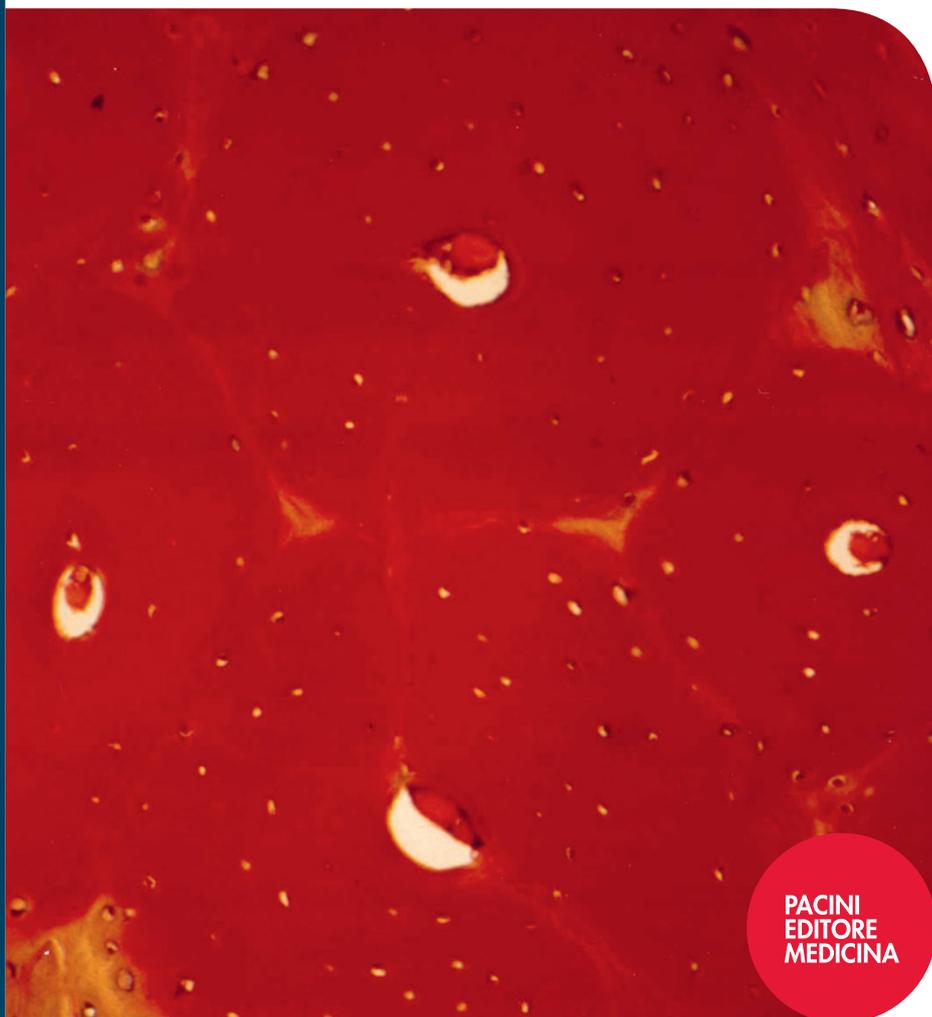
Giuseppe Sessa

LINEE GUIDA SIOT

Algoritmo di trattamento
nelle localizzazioni metastatiche
del bacino

COMPLICANZE

Fratture dello scafoide carpale



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Vol. XLII

04 2016

www.giot.it

GIOT

Vol. XLII

04 2016

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia



Organo ufficiale della
Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia

Direttore Scientifico

Andrea Piccioli

Vice Direttori

Federico Grassi, Umberto Tarantino

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Responsabile Editoriale

Alberto Di Martino

Comitato di Redazione

Stefano Campi, Barbara Rossi, Federico Sacchetti, Maria Silvia Spinelli

Comitato dei Referee

Fabio Bestetti, Giorgio Maria Calori, Michele D'Arienzo, Giuseppe De Giorgi, Fabio Donelli, Antonio Gigante, Ernesto Macri, Milena Mastrogiacomo, Giuseppe Mineo, Filippo Randelli, Giuseppe Solarino, Tiziano Villa

Consiglio Direttivo S.I.O.T. biennio 2016-2018

Presidente: Giuseppe Sessa

Vice-Presidenti: Francesco Falez, Ciro Villani

Consiglieri: Giovanni Benelli, Gastone Bruno, Michele D'Arienzo, Alberto Momoli, Biagio Moretti, Mario Ronga, Roberto Sciortino, Paolo Tranquilli Leali

Past-President: Rodolfo Capanna

Garante: Paolo Cherubino

Segretario: Andrea Piccioli

Segretario Generale: Elena Cristofari

Revisori dei Conti: Stelio Baccari, Federico Santolini, Alfredo Schiavone Panni

Presidente Nuova Ascoti: Michele Saccomanno

Comitato Scientifico

Paolo Agravanti, Ernesto Amelio, Stefano Astolfi, Marco Berlusconi, Dario Capitani, Giuliano Cerulli, Gian Carlo Coari, Ferdinando Da Rin, Angelo Dettoni, Marco d'Imporzano, Onofrio Donzelli, Luigi Fantasia, Piero Garosi, Franco Gherlinzoni, Giuseppe Giannicola, Sandro Giannini, Cosimo Gigante, Marco Guelfi, Vincenzo Guzzanti, Giulio Maccauro, Romano Marsano, Daniele Fabris Monterumici, Redento Mora, Francesco Munari, Roberto Padua, Giorgio Eugenio Pajardi, Ferdinando Priano, Luigi Promenzio, Michele Rampoldi, Emilio Romanini, Carlo Luca Romanò, Mario Igor Rossello, Roberto Rotini, Nicola Santori, Filippo Maria Senes, Paolo Tranquilli Leali, Donato Vittore, Gustavo Zanoli, Giovanni Zatti

Referenti Rubriche

Linee guida: Andrea Piccioli

Notiziario: Elena Cristofari

Pagina sindacale: Michele Saccomanno

Novità legali e giuridiche: Ernesto Macri

Edizione

Pacini Editore Srl

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300

Info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager

Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising Manager

Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi

Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacinieditore.it

Segreteria scientifica

Mara Di Stefano

Tel. 050 31 30 223 • giot@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Pacini Editore Srl

Registrato presso il Tribunale di Roma - n. 14690 del 1972

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

www.giot.it



www.facebook.com/pacinimedica

PACINI
EDITORE
MEDICINA

EDITORIALE

363 G. Sessa

365 **5 minuti con...**
B. Moretti**LINEE GUIDA SIOT**

366 Linee Guida SIOT ed algoritmo di trattamento nelle localizzazioni metastatiche del bacino

FOCUS376 Standard internazionali per la produzione delle linee guida
A. Cartabellotta**COMPLICANZE**384 Complicanze nelle fratture dello scafoide carpale
M. D'Arienzo, G. Salomone, F. Monachino**ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO**390 *I fattori di rischio di infezione periprotetica. S.T.R.I.P.: Stratificazione di Rischio di Infezione Periprotetica: proposta di un nuovo score*
F. Addevico, N. Piolanti, E. Bonicoli, M. Lisanti**ARTICOLI ORIGINALI**396 Artroprotesi totale di ginocchio: risultati a 20 anni
A. Schiavone Panni, R. D'Apolito, G. Mazzitelli, K. Corona, M. Vasso403 Esperienza preliminare nell'utilizzo della nuova protesi modulare oncologica R.O.M.A.-Integra (*Resection Oncological Modular Arthroplasty*): risultati a medio e breve termine dei primi 52 casi, esperienza multicentrica
C. Zoccali, G. Scotto, U. Prencipe, N. Salducca, A. Di Martino, V. Denaro, G. Costanzo, A. Luzzati, R. Biagini410 Valutazione economica dell'intervento chirurgico anticipato nei pazienti operati per frattura laterale di femore
R. Ravasio, E. Melai, M. Manca**CASE REPORT**417 Frattura triplanare del femore distale in età pediatrica – case report e revisione della letteratura
R. Spagnolo, F. Luceri, F. Sala**STORIA DELL'ORTOPEDIA**423 Ortopedia dagli Appennini alle Ande – Giulio Faldini
N. Spina**MEDICINA LEGALE**434 La responsabilità professionale nella profilassi antitromboembolica delle fratture dell'arto superiore: case report
F.M. Donelli, M. Gabbrielli, O. Consonni, S. D'Amico, V. Zottola**BORSE DI STUDIO S.I.O.T.**440 Fratture atipiche di femore: appropriatezza diagnostico-terapeutica
G. Toro, C. Ojeda-Thies, G. Calabrò, G. Toro, A. Moretti, G. Martínez-Díaz Guerra, P. Caba-Doussoux, G. Iolascon451 Inchiodamento endomidollare elastico nelle fratture diafisarie di femore e tibia in età pediatrica: confronto fra chiodi in acciaio e chiodi in titanio
L. Marengo, M.B. Michelis, A. Massé, S. Boero

WHAT'S NEW A CURA DI AISOT

456 "What's New" AISOT
T. Corsini

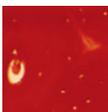
CASO CLINICO

458 *B. Rossi, T. Mazzoli, S. Ricci, A. Fiacca, S. Pecci, G. Bruno*

APPROFONDIMENTI

460 Etoricoxib nelle malattie muscolo-scheletriche
G. Iolascon, G. Toro, A. Moretti

468 Studio clinico randomizzato, controllato nel trattamento del dolore muscolare su base osteoartrosica o post traumatica con cerotto medicato contenente piroxicam vs diclofenac
A. Reggiori



www.giot.it

GIOT

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia

Organo ufficiale della
Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia



*è online il
NUOVO SITO WEB
DEDICATO ALLA RIVISTA*

*Archivio storico della rivista
Rassegne Stampa
Informazioni per gli Autori
Documenti Ufficiali SIOOT
Video Archive
...e molto altro*

**TUTTO COMPLETAMENTE
OPEN ACCESS E GRATUITO**



**ISCRIVITI ALLA e-NEWSLETTER
PER ESSERE SEMPRE INFORMATO
SUI FASCICOLI E SULLE NOTIZIE**

Accedi a www.giot.it
sul tuo smartphone



**PACINI
EDIZIONE
MEDICINA**

www.pacini medicina.it
Nuovi spazi. Stessa qualità



Giuseppe Sessa
Presidente SIOT

*"Things do not happen. Things are made to happen".
John F. Kennedy*

Con questo mio editoriale sul GIOT, rivista ufficiale della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, intendo tracciare le linee programmatiche del mio mandato e le "questioni aperte" con le quali il Consiglio Direttivo appena eletto, sarà chiamato a misurarsi.

Il nostro futuro, come sempre, è denso di opportunità e di problemi. L'importante è sapere sfruttare le prime e gestire i secondi.

Il primo obiettivo sarà quello di mantenere ed accrescere il ruolo di riferimento della nostra Società cercando di essere determinanti nei vari contesti: politici, manageriali, etici, scientifici, in cui saremo chiamati a fornire un contributo. La SIOT avrà sempre più un ruolo di centralità anche e soprattutto alla luce di ciò che chiedono gli Enti competenti per il riconoscimento delle Società Scientifiche: la trasparenza, la certificazione, la solidità di bilancio, l'etica, la lunga e prestigiosa storia, i suoi soci. Tutto questo è connaturato nella SIOT, da tutti riconosciuto e costituisce il fondamento indiscusso della nostra Società. Manterremo vivo e forte questo ruolo di riferimento agendo in maniera da essere pronti ad accettare e vincere le sfide che saremo chiamati ad affrontare.

L'unione fa la forza e in virtù di questo le Società Superspecialistiche, vero motore della SIOT, dovranno lavorare con alacrità ed efficacia, attuando quel piano formativo che deve permettere a tutti i Soci, ma soprattutto ai più giovani, quelle decisioni cliniche basate sulle più attuali evidenze scientifiche, sotto forma di teaching, raccomandazioni, Linee Guida: è questo il principio cardine per svolgere bene e correttamente la nostra professione.

Il mio secondo obiettivo riguarderà il Congresso nazionale, sempre interessante e partecipato; tuttavia ritengo sia arrivato il momento di cambiare passo, adeguare il suo format e le sue caratteristiche ai nuovi tempi, alle nuove esigenze dei Soci, delle Società Superspecialistiche, dei Gruppi di Studio e ad un necessario interscambio di proposte con il mondo delle Aziende e con l'Assobiomedica. Tutto deve essere improntato alla massima trasparenza e correttezza, vigilata da un altro punto di forza della Società: il Comitato Etico della SIOT.

È mia intenzione altresì, sia allo scopo di contenere i costi sia allo scopo di rendere più semplice per i soci partecipare al congresso, individuare tre o quattro città che rispondano a questa doppia esigenza di contenimento costi e facile raggiungibilità da tutta Italia. In questo modo sarà consentito a tutti i Soci, indipendentemente dalla città di provenienza, di proporsi alla presidenza del Congresso SIOT: tutto ciò secondo modelli oltremodo collaudati, quali quelli dell'*American Accademy* e dell'*EFORT*. Il terzo obiettivo sarà quello di aprire una strada all'interno della SIOT ai colleghi del privato, e cioè alla SICOOP; la loro è oramai una realtà importante che si affianca al nostro lavoro ed è giusto che vengano coinvolti in scelte programmatiche e decisionali che, per la loro importanza, devono avere il contributo di tutte le componenti della nostra professione. Abbiamo un regolamento della società che dovrà essere

aggiornato in alcuni punti per rendere la “macchina” più veloce e competitiva e questo sarà un altro dei punti chiave della mia presidenza.

Infine, *last but not least*, i giovani, vero patrimonio della nostra Società, con cui da tempo, soprattutto attraverso l' AISOT, cerchiamo di interfacciarci per intercettare le loro esigenze.

È mia intenzione coinvolgerli sempre di più fornendo loro gli strumenti per ben inserirsi in un lavoro che oggi, rispetto al passato, presenta molte problematiche ed incertezze. Lo sforzo della SIOT per la formazione e l'aiuto è imponente, la cifra stanziata per borse di studio, cadaver lab, riviste scientifiche è incredibile: tutto questo è già stato fatto dal precedente consiglio, voluto fortemente dal past-president, prof. Capanna, che è riuscito a recuperare i fondi necessari per realizzarlo e dal sottoscritto che lo ha appoggiato incondizionatamente. Continueremo a percorrere questo indirizzo perché lo riteniamo momento essenziale della nostra vita associativa.

A noi quindi le strategie, la formazione e la supervisione. Il lavoro sarà quello di piantare semi dei cui frutti ci auguriamo potranno godere quelli che verranno dopo di noi. A noi basta la soddisfazione di aver lavorato per il bene comune con continuità e correttezza.

Ho la fortuna di avere un Consiglio Direttivo composto da colleghi di grande livello oltre ad una Segreteria scientifica ed amministrativa che fa la differenza con la maggior parte delle altre Società Scientifiche italiane. Ciò mi conforta e sono sicuro che il valore aggiunto di un interscambio quotidiano con tutti voi (attiverò infatti da subito la possibilità di ricevere in qualunque momento consigli e proposte da tutti i Soci), ci porterà a condividere scelte ed obiettivi per essere sempre più attivi ed incisivi: cercherò di ascoltare tutte le istanze che vengono da tutti voi Soci e proverò con tutte le mie forze a rendere possibili cambiamenti utili. Spero di lavorare per consentire che la nostra professione sia sempre più riconosciuta ed apprezzata, oltre che *protagonista, dal mondo medico e soprattutto dai nostri pazienti.*



5 minuti con...

BIAGIO MORETTI

Clinica Ortopedica, Università di Bari



www.giot.it/intervista-biagio-moretti/

1

Nome?

Biagio Moretti

2

Dove lavori?

Clinica Ortopedica dell'Università di Bari

3

Qual è l'impatto delle fratture da fragilità oggi?

È una tipologia di lesioni che sta aumentando in relazione all'aumento della vita media della popolazione e quindi diventa preponderante il fenomeno osteoporosi che rende fragili le ossa e ovviamente tende a complicarsi proprio perché la vita media e le richieste funzionali aumentano. Quindi in tutti i settori della traumatologia over 65, oggi si deve prendere atto che l'aumento delle fratture da fragilità è esponenziale, pretendendo un tipo di terapia che è assolutamente peculiare perché dobbiamo tener conto di vari fattori.

4

Quali sono le novità nell'ambito del trattamento chirurgico?

Direi che sono essenzialmente due: da una parte i trattamenti mini invasivi che noi riserviamo soprattutto per quanto riguarda le fratture da fragilità della colonna vertebrale, con la possibilità di introdurre delle sostanze che sono inerti o biocompatibili, all'interno dei corpi vertebrali per impedire che questi corpi cedano e dopo il primo cedimento vadano incontro ad ulteriori cedimenti; dall'altra parte l'evoluzione delle tecniche chirurgiche e dei mezzi di sintesi che ovviamente hanno una morfologia nuova e soprattutto una tribologia di materiali nuovi che vanno a determinare una presa ottimale degli stessi mezzi di sintesi sull'osso.

5

Ci sono novità per quanto riguarda il trattamento farmacologico?

L'errore maggiore che abbiamo fatto come ortopedici in questi ultimi anni è stato quello di pensare di trattare queste fratture soltanto da chirurghi. Finalmente ci siamo resi conto che se non curiamo la malattia non è possibile far sì che queste fratture non avvengano e si ripetano. Quindi, l'apporto del farmaco e di tutto quello che l'industria farmaceutica e la ricerca medica stanno producendo e soprattutto la formulazione di nuove molecole che da una parte facilitano il bilancio tra il riassorbimento osseo e la produzione dell'osso e soprattutto di molecole, questa è l'ultima frontiera che occuperà la ricerca nei prossimi anni, quella di individuare le molecole che sono molecole di trasduzione tra l'azione muscolare e la reazione ossea. Ci siamo resi conto infatti che l'osteoporosi non è soltanto una malattia dell'osso, ma è una patologia che coinvolge l'apparato muscolare, per cui la ricerca ha individuato le molecole che sono dei trasduttori di segnale che ovviamente possono favorire la produzione ossea e dall'altra parte la reazione metabolica all'interno delle cellule muscolari.



Coordinatore Scientifico

Andrea Piccioli

Estensori

Rodolfo Capanna

Pietro Ruggieri

Raimondo Piana

Domenico Andrea Campanacci

Alberto Di Martino

Primo Andrea Daolio

Andrea Angelini

Giulio Maccauro

Collaboratori

Maria Silvia Spinelli

Michele Boffano

Elena Marini

Daniel A. Müller

Giulia Trovarelli

Revisione metodologica

Emilio Romanini

Revisori

Eduardo Ortiz Cruz

Michele Attilio Rosa

Linee Guida SIOT ed algoritmo di trattamento nelle localizzazioni metastatiche del bacino

Introduzione

Il sistema scheletrico è la terza sede più frequente di localizzazione metastatica dopo fegato e polmone. Le metastasi ossee da carcinoma rappresentano una patologia ad elevato rilievo sociale, per la loro frequenza e per l'impatto sulla prognosi e qualità di vita del paziente oncologico. La loro incidenza è in continuo aumento a causa del prolungamento della vita media, della diagnosi precoce oncologica dovuta alla prevenzione secondaria e per i progressivi miglioramenti dei trattamenti delle neoplasie localizzate ed avanzate. Le diverse modalità di presentazione (in fase terminale o in apparente benessere, singole o multiple, in sedi sottoposte o meno al carico) rende il trattamento delle metastasi ossee complesso e richiede un approccio multidisciplinare.

I principali tumori primitivi ad alto rischio per localizzazione metastatica allo scheletro sono rappresentati da carcinomi, in particolare da prostata, mammella, rene, polmone e tiroide¹⁻³. In Canada e negli USA, circa il 50% dei pazienti con carcinomi invasivi presentano nel corso della loro vita metastasi ossee⁴. L'American Cancer Society, in uno studio relativo alla popolazione degli Stati Uniti nel 2006 e 2007, ha stimato una incidenza di 1,4 milioni di nuovi casi di tumore l'anno^{5,6}, ed in più del 30% dei casi sono state riscontrate lesioni metastatiche a livello osseo^{2,6}. Le lesioni metastatiche interessano più frequentemente il rachide, seguito dal bacino ed ossa lunghe^{7,8}. Nella casistica dell'Istituto Rizzoli sono infatti state registrate 833 metastasi al bacino che rappresentano il 18,8% di tutte le lesioni ossee osservate⁹: 599 (12,6%) in sede iliaca, 80 (1,8%) nell'ischio e 53 (1,2%) nel pube. Le metastasi pelviche divengono sintomatiche tardivamente con dolore, limitazione alla deambulazione o sintomi da compressione endopelvica, mentre più frequentemente vengono diagnosticate durante la stadiazione o il follow-up del paziente oncologico, attraverso la scintigrafia total-body con tecnezio, la tomografia ad emissione di positroni con 19-Fluoro-desossiglucosio (PET) e la tomografia computerizzata (TC).

Numerose sono le strategie attuali a disposizione degli specialisti che trattano lesioni metastatiche ossee del bacino. L'approccio terapeutico per le lesioni del bacino prevede una combinazione di trattamenti locali e sistemici (radioterapia, chemioterapia, altri trattamenti palliativi o sintomatici) ed in tale contesto è importante definire quali pazienti richiedono un intervento chirurgico, con quale tecnica ricostruttiva e con quale tempistica. Obiettivo del presente lavoro è di presentare un algoritmo di trattamento del paziente affetto da metastasi del bacino al fine di agevolare l'iter terapeutico da parte di tutti gli attori del team multidisciplinare, e definire le indicazioni al trattamento chirurgico dei pazienti con malattia metastatica del bacino attraverso un'adeguata revisione della letteratura e l'esperienza di centri di riferimento.

Revisione sistematica della letteratura (fonti e strategia della ricerca, analisi critica degli studi)

È stata condotta una ricerca utilizzando il database Medline nella versione web Pubmed, utilizzando la combinazione "Neoplasm Metastasis" [Mesh] AND "Pelvic Bones" [Mesh] e limitando cronologicamente la ricerca agli ultimi 5 anni. Sono anche state ricercate eventuali altre linee guida e/o conferenze di consenso ripetendo la ricerca su Google e su database dedicati (Sistema Nazionale Linee Guida, Tripdatabase, Clinical Practice Guidelines Database, National Guideline Clearinghouse). Gli articoli sono stati inclusi o esclusi sulla base della coerenza con i quesiti clinici predefiniti e valutati criticamente da membri del panel di esperti. In accordo con gli attuali standard di estensione delle Linee Guida ed in linea con quanto già prodotto a livello nazionale, quando possibile, è stato indicato il livello delle prove di efficacia ed è stata graduata la forza delle raccomandazioni, secondo lo schema di classificazione delle raccomandazioni (Tab. I) messo a punto dal Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS) ¹⁰⁻¹⁴.

Si prevede un aggiornamento del presente documento a 5 anni dalla data di pubblicazione.

Attuali orientamenti nel trattamento delle metastasi del bacino

Capanna e Campanacci nel 2001, classificando le meta-

stasi degli arti, hanno diviso i pazienti in 4 classi: classe 1, lesioni solitarie in neoplasia a buona prognosi; classe 2, fratture patologiche; classe 3, lesioni osteolitiche a rischio di frattura (impending fracture); classe 4, altre lesioni non altrimenti classificate. Questa classificazione si basa su un approccio multidisciplinare alla malattia metastatica ossea con l'indispensabile interazione di ortopedico, oncologo e radioterapista che devono valutare la speranza di vita, il tipo e lo stadio di neoplasia, il coinvolgimento viscerale, l'intervallo libero di malattia dalla diagnosi del tumore primitivo, il rischio di frattura patologica, la sensibilità a trattamenti non chirurgici. La stessa classificazione è stata adattata alle metastasi del bacino ¹⁵: classe 1, lesioni solitarie in tumore primitivo a buona prognosi (tiroide follicolare o papillifero, rene, mammella ormonosensibile "long-survivor") o con intervallo libero da malattia maggiore di 3 anni dalla diagnosi del tumore primitivo; classe 2, fratture patologiche nella regione periacetabolare; classe 3, lesioni osteolitiche periacetabolari; classe 4, lesioni osteodensanti diffuse, lesioni osteolitiche o miste in zona 1 o 3, piccole lesioni osteolitiche periacetabolari.

Il trattamento chirurgico della lesione metastatica del bacino dipende dalla combinazione di 3 dati: la classe prognostica (classe 1-4), la zona anatomica coinvolta (zona 1-3) e la quantità di perdita ossea periacetabolare (Tab. II). Secondo la classificazione di Enneking ¹⁶, il cingolo pelvico è suddiviso in quattro regioni differenti: zona 1 (area iliaca), zona 2 (area acetabolare), zona 3 (area ischio-pubica ed ileo-pubica) e zona 4 (sacro). Le zone 1 e 3 sono paragonabili a ossa non soggette a carico ed ossa "spendibili"

Tabella I. Livelli di Evidenza e Forza delle Raccomandazioni secondo CeVEAS.

Livelli di evidenza

- I: Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II: Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III: Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV: Prove ottenute da studi retrospettivi caso-controllo o loro metanalisi.
- V: Prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
- VI: Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o Consensus Conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A: L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare
- B: raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buone qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II. Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata,
- C: ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- D: Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- E: La procedura non è raccomandata. Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Tabella II. Tipologie di trattamento chirurgico.

Pazienti	Sede lesione	Chirurgia-ricostruzione
CLASSE 1	Zona 1 e 3	Resezione a margini liberi – no ricostruzione
	Zona 2	Resezione margini liberi + Protesi ICE CREAM CONE Protesi composita Protesi anca
CLASSE 2-3	Zona 1-3	Rt + terapie palliative/chirurgia in rari casi
	Zona 2	Harrington tipo I -> curettage cemento protesi anca standard
		Harrington tipo II -> curettage cotili da revisione e protesi anca
		Harrington tipo III -> curettage/ cotile da revisione/armatura con fili K sec Harrington/protesi anca standard
		Harrington tipo IV -> resezione Protesi Lumic/McMinn Protesi composita
CLASSE 4	Terapie non chirurgiche Tecniche mini-invasive: crioterapia/radiofrequenza/ elettrochemioterapia/acetaboplastica	

degli arti e del tronco (clavicola, sterno, perone). Lesioni metastatiche nelle zone 1 e 3, anche se osteolitiche multiple, non compromettono la stabilità meccanica dell’anello pelvico e vengono indirizzate ad un trattamento chemio-radioterapico. La regione periacetabolare rappresenta invece una importante zona di carico, dove una lesione metastatica è in grado di determinare una notevole limitazione funzionale. Il grado di interessamento e della perdita ossea periacetabolare è determinante per stabilire l’approccio terapeutico ed eventualmente il tipo di intervento chirurgico.

Un valido strumento per indicare la distruzione acetabolare è la classificazione di Harrington ¹⁷ in quattro gruppi:

- Harrington I. Interessamento minimo dell’acetabolo in sede subcondrale con integrità delle pareti mediale e superiore;
- Harrington II. Assenza della parete mediale dell’acetabolo, ma conservate la parte superiore (tetto) e la parete laterale;
- Harrington III. Osteolisi estesa che interessa non solo la parete mediale, ma anche il tetto ed il bordo laterale

dell’acetabolo. Nella maggior parte dei pazienti anche la parte inferiore è funzionalmente inesistente;

- Harrington IV. Collasso acetabolare. Ricostruzione solo tramite resezione.

Oltre alla classificazione di Harrington ¹⁷ in quattro gruppi, un altro sistema classificativo è rappresentato dalla “Metastatic acetabular classification” (MAC) che descrive 4 tipi di interessamento acetabolare ¹⁸:

- Type 1, tetto acetabolare;
- Type 2, parete mediale;
- Type 3, singola colonna posteriore o anteriore;
- Type 4, entrambe le colonne acetabolari.

Algoritmo di trattamento multidisciplinare delle metastasi ossee periacetabolari del bacino

Come già proposto dalla Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) ^{10 19}, è stato realizzato un algoritmo di trattamento multidisciplinare schematizzato sotto forma di

flowchart a domande consequenziali con risposta affermativa o negativa (Fig. 1). L'algoritmo nasce con la finalità di standardizzare il processo diagnostico-terapeutico dell'ortopedico che approccia il paziente con metastasi periacetabolare del bacino, e prende in considerazione i principali fattori prognostici della malattia metastatica: 1) le caratteristiche biologiche come l'aspettativa di sopravvivenza (tipo di tumore primitivo), l'estensione della malattia (lesione unica o multipla), le condizioni generali del paziente (performance status) e l'intervallo libero da malattia. 2) Le caratteristiche biomeccaniche: presenza o rischio di frattura patologica (sede e dimensioni della lesione; tipo di lesione litica o addensante). 3) La sensibilità prevista alle terapie non chirurgiche (chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia, ecc.).

L'algoritmo di trattamento parte dal riscontro di una lesione ossea localizzata al bacino in sede periacetabolare. È necessario procedere alla stadiazione della malattia con TC total body e scintigrafia ossea total body o PET-TC con FDG per avere un quadro completo dell'estensione di malattia²⁰. Le rx servono nella pianificazione chirurgica, e permettono di valutare l'integrità della colonna anteriore, della colonna posteriore, del tetto e della lamina quadrilatera dell'area acetabolare. Si consiglia inoltre una valu-

tazione radiografica dell'intero femore. La Tc del bacino è indispensabile per valutare il tipo di lesione, osteolitica o osteoaddensante o mista ed il grado della distruzione ossea. La ricostruzione tridimensionale può contribuire a definire con maggiore precisione l'entità della distruzione ossea e la qualità e quantità di osso disponibile per l'eventuale fissazione²¹. La Tc a strato sottile (cioè 0,6 mm) consente una risoluzione eccellente dell'acetabolo e può essere utilizzata per generare un modello 3D a grandezza naturale del bacino, al fine di facilitare la comunicazione con il paziente, di studiare le aree di distruzione patologica e per l'eventuale pianificazione chirurgica²². La RM del bacino permette di evidenziare con cura l'estensione delle lesioni permeative (non osteolitiche) e fornisce importanti informazioni sull'eventuale estensione nei tessuti molli²³.

Domanda: la lesione è solitaria?

Il razionale della prima domanda è da ricercare nel fatto che più frequentemente un paziente oncologico con lesione periacetabolare del bacino, presenta un interessamento diffuso di più sedi ossee. In tal caso il paziente può essere indirizzato dall'algoritmo all'iter di trattamento non chirurgico, in caso di lesione osteoaddensante, o al trattamento chirurgico, in caso di lesione osteolitica e dolente o non sensibile alle terapie non chirurgiche. Nel caso in cui si riscontri una lesione periacetabolare solitaria in paziente con anamnesi oncologica negativa, occorre tenere presente che una metastasi solitaria del bacino è riscontrata solo nel 5% dei pazienti metastatici alla diagnosi²⁴. Il quadro è reso più complesso dalle possibili diagnosi differenziali con tumori primitivi della pelvi.

Domanda: il paziente ha una anamnesi positiva per patologia oncologica?

Quando l'anamnesi del paziente è positiva per patologia oncologica, la probabilità che una lesione solitaria del bacino sia di natura metastatica è alta, ed in alcuni casi la biopsia può non essere necessaria ed il paziente indirizzato direttamente al trattamento.

Nel caso l'anamnesi sia negativa, diventa assolutamente necessario un approfondimento diagnostico tramite biopsia ed analisi istologica. In letteratura è riportato come la probabilità di una lesione metastatica sia elevata anche in assenza di una storia clinica oncologica in pazienti di età superiore ai 40 anni²⁵.

La metodica di scelta è l'agobiopsia Tc-guidata al fine di raggiungere un giusto compromesso tra quantità di materiale per una diagnosi e riduzione del rischio di contaminazione del tramite bioptico²⁵⁻²⁷ (III/A).

Se l'esame istologico rivela una patologia primitiva dell'osso, il paziente viene indirizzato al relativo algoritmo di tratta-

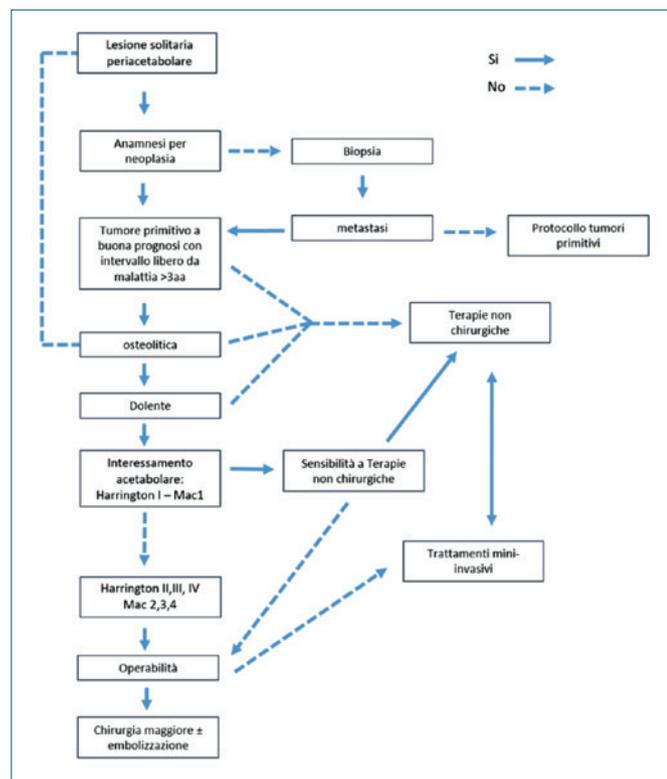


Figura 1. Flowchart di approccio al paziente con lesioni metastatiche periacetabolari.

mento. In caso ci si trovi di fronte ad una metastasi (solitaria) da carcinoma a buona prognosi (tiroide, prostata, mammella, rene a cellule chiare, colon-retto) in paziente con anamnesi negativa, oppure con un intervallo di oltre 3 anni dalla diagnosi del tumore primitivo, il paziente viene considerato per un possibile intervento chirurgico ^{28 29} (V/A).

In caso di metastasi multiple con interessamento del bacino, è necessario rispondere ad alcune domande che indirizzano il paziente alla miglior strategia di trattamento. La chemioterapia e radioterapia rappresentano le armi principali nel controllo della malattia metastatica, mentre il ruolo della chirurgia è stato molto limitato e tuttora l'indicazione è riservata a casi selezionati con un obiettivo di trattamento risoluzione della sintomatologia nei pazienti che presentano dolore, limitazione alla deambulazione e compromissione della qualità di vita ^{30 31} (IV/B).

Domanda: la lesione è osteolitica?

L'osso presenta un rimodellamento costante, frutto di un equilibrio dinamico tra attività osteoblastica ed osteoclastica. Il fatto che entrambi i tipi di cellule possono essere attivi contemporaneamente spiega come le metastasi ossee possano presentarsi come immagini osteolitiche (riassorbimento osseo), osteoblastiche (formazione ossea) o miste. Oltre la metà delle metastasi da carcinoma mammario tendono a manifestarsi con caratteri osteolitici, ma possono tipicamente presentarsi come lesioni osteoaddensanti o miste ^{32 33}. Carcinomi del rene, polmone, tiroide e tratto gastrointestinale presentano frequentemente lesioni osteolitiche, mentre carcinomi della prostata presentano metastasi osteoaddensanti. In presenza di lesioni osteoaddensanti il trattamento di scelta è di tipo non chirurgico, rappresentato da chemioterapia, terapia ormonale, analgesia, protezione al carico ed eventuale radioterapia. (V/A). I bifosfonati possono essere utilizzati per ridurre eventi scheletrici correlati a metastasi ossee ³⁴. In una recente meta-analisi di nove studi randomizzati e controllati su 2.806 pazienti metastasi ossee da carcinoma mammario, una terapia con bifosfonati (tra cui acido zoledronico 4 mg e pamidronato 90 mg) ha ridotto il rischio di eventi scheletrici correlati del 15% ³⁵. In presenza di una lesione osteolitica si procede con la domanda successiva.

Domanda: la lesione è dolente?

Fino al 90% dei pazienti con tumore metastatico o in stadio avanzato soffrirà un dolore significativo correlato al cancro. Inoltre circa la metà o più dei pazienti con diagnosi di cancro accusano una sintomatologia di dolore osseo ³⁶. Il dolore osseo metastatico è severo, progressivo, multifocale e supportato da più meccanismi patogenetici; per queste ragioni la sua gestione deve basarsi sulla terapia farmacologica sistemica (tra cui FANS, oppiacei e farmaci

adiuvanti), completata, se necessario, con forme multidisciplinari di cura aggiuntive.

Mentre il trattamento di lesioni osteolitiche multiple non dolenti è sostanzialmente il medesimo delle lesioni osteoaddensanti, diverso è lo scenario per le lesioni sintomatiche. I trattamenti per le metastasi ossee dolorose possono non solo ridurre il dolore, ma anche migliorare la qualità della vita, l'indipendenza/mobilità e ridurre la morbilità scheletrica, potenziali fratture patologiche, compressione del midollo spinale, e altri "eventi scheletrici correlati." Le strategie di trattamento comprendono analgesici sistemici, analgesici intratecali, glucocorticoidi, radiazioni (radioterapia esterna, radiofarmaci), tecniche di ablazione mininvasive, bifosfonati, agenti chemioterapici, inibitori di interazione RANK-RANKL (ad esempio, denosumab), terapie ormonali, tecniche interventistiche ed approcci chirurgici (III/A). Circa l'85-90% dei pazienti con tumore avanzato possono controllare bene il dolore con l'uso di farmaci analgesici ed adiuvanti, che di solito possono essere assunti per via orale ^{37 38}. In caso di lesioni dolenti con scarso controllo della sintomatologia si procede alla domanda successiva.

Domanda: qual è il grado di interessamento acetabolare?

L'interessamento acetabolare come visto determina significativamente la tipologia dell'intervento chirurgico e la strategia ricostruttiva dei pazienti con metastasi del bacino. In caso di interessamento minore (Harrington I o MAC 1) è possibile indirizzare il paziente ad un trattamento radio-chemioterapico in caso di lesioni sensibili a terapie non chirurgiche, o si può eseguire un intervento chirurgico di cementoplastica o ricostruzione protesica con curettage della lesione e l'impiego di componenti acetabolari cementati convenzionali. (IV/A). In caso di coinvolgimento acetabolare maggiore si prosegue con la domanda successiva.

Domanda: C'è una frattura patologica in atto o imminente?

La valutazione del rischio di frattura in una metastasi del bacino è guidato dal suo aspetto e dalla sua posizione. Lesioni osteolitiche sono più a rischio di frattura rispetto alle lesioni osteoblastiche o miste. Anche le lesioni con osteolisi di tipo permeativo, nonostante un aspetto radiografico rassicurante, hanno lo stesso rischio di frattura delle osteolisi pure. Sedi anatomiche di carico come la regione periacetabolare sono particolarmente predisposte per fratture patologiche.

In presenza di frattura patologica in atto o ad alto rischio è necessario considerare il paziente come candidabile alla chirurgia ^{28 39} in quanto tali fratture hanno un basso potenziale di guarigione se trattate con terapie non chirurgiche (IV/B).

Domanda: l'istotipo tumorale è radiosensibile?

La radioterapia è indicata per i tumori radiosensibili con basso rischio di frattura patologica (ad esempio, carcinoma mammario); tuttavia, può anche essere utilizzata per qualsiasi lesione metastatica (anche da tumori meno radiosensibili come quelli di origine tiroidea, prostatica e renale) per minimizzare la necessità di un intervento chirurgico^{18 40 41}. La radioterapia è molto efficace a scopo palliativo per metastasi ossee dolorose: 50-80% dei pazienti riferiscono un miglioramento nel loro dolore ed il 20-50% dei pazienti trattati riporta risoluzione completa dal dolore^{42 43}. Per questo l'irradiazione esterna è lo standard di cura a fini palliativi per i pazienti con dolore osseo localizzato (III/A). Durante la radioterapia è consigliabile evitare il carico sull'arto interessato. Ad oggi, i protocolli radioterapici maggiormente utilizzati negli Stati Uniti per il trattamento del dolore da metastasi prevedono una irradiazione complessiva da 30Gy in 10 sedute in 2 settimane^{44 45}.

Domanda: il paziente è candidabile ad una chirurgia maggiore (operabilità)?

L'intervento chirurgico è indicato nelle lesioni periacetabolari a rischio di frattura o con frattura patologica (protrusio acetabuli) e può essere indicato per i pazienti che hanno poco o nessun sollievo dal dolore e limitazione funzionale grave nonostante gli adeguati trattamenti non chirurgici (IV/B).

La letteratura è tuttavia concorde nel ritenere inappropriato un trattamento chirurgico maggiore in pazienti con condizioni cliniche scadenti o aspettativa di vita inferiore a 3-6 mesi a causa dei lunghi periodi riabilitativi e dell'alta incidenza di complicanze^{18 28 29 46}. L'indicazione terapeutica va presa collegialmente con l'oncologo di riferimento e previa valutazione dell'anestesista valutando insieme la prognosi quod vitam e il rischio operatorio. Molti pazienti con malattia metastatica non sono infatti in grado di sopravvivere o di avere una ripresa significativa da tali procedure^{47 48}. Per questi pazienti, possono essere considerati approcci meno invasivi: trattamenti palliativi mininvasivi (*Minimally Invasive Palliative Procedures or MIPPs*) (IV/B).

Chirurgia maggiore

Attualmente l'indicazione chirurgica, seppure per casi selezionati, è una opzione terapeutica considerata più di frequente rispetto al passato. Le lesioni candidate ad intervento chirurgico sono: 1) lesioni localizzate in regione periacetabolare (zona 2 di Enneking)¹⁸ caratterizzate da limitazione funzionale e da una sintomatologia acuta persistente da 1-3 mesi nonostante la limitazione del carico, la terapia analgesica e la radioterapia; fratture patologiche del femore o acetabolo (protrusio acetabuli); lesioni acetabolari a rischio di frattura; 2) lesioni che coinvolgono l'asse

di carico a livello del bacino, compromettendo l'integrità dell'anello pelvico; 3) lesioni in aree non suscettibili di ricostruzione, come ad esempio alcune lesioni del sacro e della regione iliaca nella sua porzione laterale 3) lesioni in classe 1, lesioni solitarie in tumore primitivo a buona prognosi^{1 17 49 56}.

Le opzioni chirurgiche disponibili per le lesioni metastatiche del bacino includono la resezione dell'osso con o senza ricostruzione oppure l'escissione intraliesionale associata ad adiuvanti locali (fenolo e/o cemento e/o crioterapia) e riempimento del difetto osseo con o senza fissazione interna o ricostruzione protesica^{1 17 49 53 55 56}. In considerazione della complessa anatomia del bacino, il trattamento chirurgico di escissione è preferito a quello di resezione anche qualora non sia possibile ottenere margini ampi⁴⁹, soprattutto perché le procedure chirurgiche che coinvolgono il bacino sono generalmente più complesse e invasive di quelle che coinvolgono ossa lunghe delle estremità^{1 52 53 57 58}. L'angiografia preoperatoria con embolizzazione selettiva è sempre consigliata nelle lesioni molto vascolarizzate come il carcinoma renale a cellule chiare ed il carcinoma tiroideo ed in presenza di un'ampia componente tumorale extraossea. Tale metodica risulta inoltre utile nella riduzione del sanguinamento intraoperatorio, della necessità di emotrasfusioni e del tempo chirurgico^{59 60}. L'unica vera limitazione è rappresentata dalla nefrotossicità in pazienti con fragile compenso renale e dalla presenza di una vascolarizzazione lesionale strettamente congiunta con quella di organi viscerali non altrimenti vicariati⁶¹ (IV/A).

Tipo di chirurgia in lesioni acetabolari

Quando la perdita ossea periacetabolare è minima (Harrington I o MAC1), un intervento di svuotamento intraliesionale (curettage) associato a cementazione del difetto osseo come la acetabuloplastica percutanea può essere sufficiente per ottenere il controllo locale di malattia, alleviare il dolore e ripristinare la funzione^{62 63}. In altri casi è possibile procedere ad una protesi totale dell'anca con componenti acetabolare e femorale cementate (IV/B). Qualora il tumore determini la distruzione della porzione acetabolare, il trattamento chirurgico diviene necessario e consiste nella ricostruzione dell'anca con l'impiego di un impianto protesico cementato e di speciali componenti acetabolari per ripristinare l'integrità meccanica della pelvi^{1 64}. Per rinforzare la ricostruzione del tetto acetabolare nelle lesioni tipo Harrington II/III o MAC2/3, fili o barre metalliche possono essere inseriti nell'osso sano ed immersi nel cemento secondo la metodica descritta da Harrington et al.⁶⁵. Nei casi in cui la perdita ossea periacetabolare sia massiva, coinvolgendo anche la regione iliaca o ischio-pubica, è necessario ricorrere a tecniche ricostruttive

più complesse con l'utilizzo di anelli di rinforzo acetabolare^{17 66 67} e componenti acetabolari cementate a ritenzione totale o a doppia motilità, protesi modulari, protesi *ice cream cone*, innesti allogenici compositi⁶⁴, le protesi a sella (utilizzate sempre più raramente)^{1 52}, o interventi di coartazione ileo-femorale⁶⁸ (IV/B).

Chirurgia in lesioni che non interessano la porzione acetabolare

Le lesioni che non interessano la porzione acetabolare possono essere trattate chirurgicamente senza la necessità di una ricostruzione. Gran parte dell'ileo può essere resecato senza influenzare in maniera significativa l'asse di carico del bacino qualora venga mantenuta la continuità dell'anello pelvico^{1 69-71}. Lesioni che coinvolgono la porzione anteriore della pelvi (regione ischiatica, pubica o sinfisi) possono essere trattate chirurgicamente con un intervento di resezione senza ricostruzione, con buoni risultati funzionali^{1 69 71} (IV/A).

Trattamenti non chirurgici mini invasivi (*Minimally Invasive Palliative Procedures or MIPPs*)

In questa categoria si fa riferimento a diverse tecniche basate sull'uso di metodiche percutanee guidate dall'imaging per raggiungere la lesione neoplastica e determinare una ablazione termica o mediante sostanze. Come si rileva dall'algoritmo, questi trattamenti percutanei dovrebbe essere considerati se il paziente ha un dolore non controllabile da analgesici narcotici o non risponde alle terapie precedentemente applicate e non può beneficiare di una resezione chirurgica a causa di malattia avanzata e scadenti condizioni generali (III/B). Le metodiche utilizzate e descritte in letteratura⁷²⁻⁸¹ sono:

- ablazione a radiofrequenza (RFA) +/- cementoplastica;
- ablazione a microonde (MWA) +/- cementoplastica;
- cementoplastica percutanea;
- applicazione locale di etanolo;
- termoterapia interstiziale indotta da laser (LITT);
- crioablazione;
- elettrochemioterapia (ECT);
- elettroporazione.

Ogni metodica presenta specifiche indicazioni e limitazioni, per cui è difficile definire quale sia la più efficace e sicura procedura a livello del bacino. Cascella et al.⁸² hanno recentemente pubblicato una review che schematizza in modo efficace i vari trattamenti MIPPs. Questi trattamenti sono inoltre considerati come prima

scelta nelle recidive pelviche dopo resezione di tumore del colon-retto.

Da pochi anni è inoltre disponibile una nuova metodica non invasiva chiamata "Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound" (MRgFUS). Si tratta di una tecnica del tutto non invasiva che consente di eseguire l'ablazione termica localizzata del tessuto intracorporeo focalizzando l'energia acustica in modo specifico al volume bersaglio⁸³. La MRgFUS ha dimostrato di essere un trattamento palliativo efficace a lungo termine in pazienti selezionati con metastasi ossee dolorose^{84 85}.

Domanda: il paziente risponde alle terapie?

In alcuni casi si verifica un incremento numerico e dimensionale delle lesioni ossee, ed alcuni pazienti non avvertono alcun sollievo dal dolore. Se non è stato effettuato alcun trattamento radiante, vi è primariamente l'indicazione ad una radioterapia palliativa, mentre i pazienti che hanno dolore ricorrente in un sito precedentemente irradiato non possono beneficiare di un'ulteriore radioterapia secondaria per la limitata tolleranza del tessuto sano circostante. In alternativa occorre considerare le metodiche MIPPs, efficaci anche per il trattamento di metastasi dolorose o recidive locali di malattia.

In rari casi occorre rivalutare l'opzione chirurgica di escissione e ricostruzione protesica come soluzione definitiva per fornire sollievo dal dolore qualora non responsivo al trattamento narcotico o ricorrere ad una chirurgia escissionale senza ricostruzione nei pazienti allettati con dolore a riposo ed in pazienti che non sono clinicamente in grado di tollerare una importante chirurgia ricostruttiva pelvica. Altri motivi per rivalutare l'opzione chirurgica sono la progressione locale della malattia nonostante i trattamenti e le complicazioni ed i fallimenti delle terapie non chirurgiche.

Conclusioni

Le metastasi ossee del bacino sono un argomento di sempre maggior rilievo clinico e di incidenza crescente nel campo dell'ortopedia oncologica. Il percorso di trattamento per una lesione sintomatica è complesso e richiede la valutazione di diversi fattori biologici e meccanici, tra cui l'estensione della lesione e la sua posizione, la stabilità strutturale dell'acetabolo, la sensibilità alle terapie non chirurgiche, l'aspettativa di vita e molti altri. La gestione può essere non chirurgica, interventistica, o chirurgica. La combinazione di trattamenti locali e sistemici (terapie non chirurgiche, radioterapia, embolizzazione arteriosa selettiva e/o chemioterapia) rappresentano l'atteggiamento terapeutico più idoneo per un ottenere un buon risultato funzionale, un miglioramento della qualità di vita ed un controllo oncologico della malattia relativamente lungo.

La chirurgia ha indicazioni limitate, anche se in progressivo aumento in relazione all'aumentata sopravvivenza di questi pazienti, con l'obiettivo di migliorare il risultato funzionale e la qualità di vita nel paziente neoplastico con metastasi al bacino. Il presente algoritmo è stato ideato e realizzato per semplificare il lavoro di squadra del team multidisciplinare nel trattamento delle metastasi ossee del bacino. La ricerca è attualmente orientata sui fattori coinvolti nella cancerogenesi e nello sviluppo metastatico, con lo scopo di valutare nuove terapie mirate.

Bibliografia

- 1 Aboulafia AJ, Levine AM, Schmidt D, et al. *Surgical therapy of bone metastases*. Semin Oncol 2007;34:206-14.
- 2 Coleman RE. *Metastatic bone disease: clinical features, patho- physiology and treatment strategies*. Cancer Treat Rev 2001;27:165-76.
- 3 Virk MS, Lieberman JR. *Tumor metastasis to bone*. Arthritis Res Ther 2007;9:S5.
- 4 Harrington KD. *Metastatic disease of the spine*. J Bone Joint Surg Am 1986;68:1110-5.
- 5 American Cancer Society. *Leading sites of new cancer cases and deaths-2006 estimates*.
- 6 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics, 2007*. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
- 7 Aaron AD. *Treatment of metastatic adenocarcinoma of the pelvis and the extremities*. J Bone Joint Surg Am 1997;79:917-32.
- 8 Bauer HC. *Controversies in the surgical management of skeletal metastases*. J Bone Joint Surg Br 2005;87:608-17.
- 9 Picci P, Manfrini M, Fabbri N, et al. *Atlas of musculoskeletal tumors and tumorlike lesions* Berlin: Springer 2014.
- 10 Piccioli A, et al. *Il trattamento delle metastasi dello scheletro appendicolare (The management of metastases of the appendicular skeleton)*. GIOT 2014;40:1-12.
- 11 CeVEAS. *Linee guida per il trattamento del tumore della mammella in provincia di Modena*. 2000.
- 12 Santini D. *Linee Guida AIOM 2010. Trattamento delle metastasi ossee*. 2010
- 13 Bartolozzi P, Piccioli A, Romanini E. *Linee guida SIOT basate su evidenze*. GIOT 2011;37:2-3.
- 14 Cartabellotta N. *Standard internazionali per la produzione delle linee guida*. GIOT 2016;42:376-83.
- 15 Müller DA, Capanna R. *The surgical treatment of pelvic bone metastases*. Adv in Orthop Volume 2015, Article ID 525363 <http://dx.doi.org/10.1155/2015/525363>
- 16 Enneking WF, Dunham WK. *Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone*. J Bone Joint Surg 1978;60A:734-46.
- 17 Harrington KD. *The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease*. J Bone Joint Surg Am 1981;4:653-64.
- 18 Issack PS, Kotwal SY, Lane JM. *Management of metastatic bone disease of the acetabulum*. J Am Acad Orthop Surg 2013;21:685-95.
- 19 Piccioli A, et al. *Documento SIOT sul trattamento delle metastasi ossee. Revisione Linee Guida SIOT sulle metastasi vertebrali*. GIOT 2012;38:177-87.
- 20 Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA. *Skeletal metastases of unknown origin: a prospective study of a diagnostic strategy*. J Bone Joint Surg Am 1993;75:1276-81.
- 21 Hsieh MS, Tsai MD, Yeh YD. *Three-dimensional hip morphology analysis using CT transverse sections to automate diagnoses and surgery managements*. Comput Biol Med 2005;35:347-71.
- 22 Cimerman M, Kristan A. *Preoperative planning in pelvic and acetabular surgery: the value of advanced computerised planning modules*. Injury 2007;38:442-9.
- 23 Schwab JH, Boland PJ. *Metastatic disease about the hip*. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, eds. *The Adult Hip*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins 2007, vol 1, pp. 559-571.
- 24 Böhm P, Huber J. *The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs*. J Bone Joint Surg Br 2002;84:521-9.
- 25 Weber KL. *Evaluation of the adult patient (aged > 40 years) with a destructive bone lesion*. J Am Acad Orthop Surg 2010;18:169-79.
- 26 Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA; Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *The hazards of the biopsy, revisited*. J Bone Joint Surg Am 1996;78:656-63.
- 27 Mavrogenis AF, Angelini A, Errani C, et al. *How should musculoskeletal biopsies be performed?* Orthopedics 2014;37:585-8.
- 28 Capanna R, Campanacci DA. *The treatment of metastasis in appendicular skeleton*. J Bone Joint Surg Br 2001;83:471-81.
- 29 Muller DA, Capanna R. *The surgical treatment of pelvic bone metastases*. Adv Orthop 2015;2015:525363.
- 30 Rechl H, Mittelmeier W, Plotz W, et al. *Surgical management of pelvic metastases*. Orthopade 1998;27:287-93.
- 31 Rhodes ML, Yu Ming K, RSLG. *An application of computer graphics and networks to anatomic model and prosthesis manufacturing*. IEEE CG&A 1987;7:12-25.
- 32 Papachristou DJ, Basdra EK, Papavassiliou AG. *Bone metastases: molecular mechanisms and novel therapeutic interventions*. Med Res Rev 2012;32:611-36.
- 33 Yoneda T, Sasaki A, Mundy GR. *Osteolytic bone metastasis in breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 1994;32:73-84.
- 34 Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, et al. *Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study*. Anticancer Res 1999;19(4C):3383-92.
- 35 Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD003474.

- 36 Smith HS. *Painful osseous metastases*. Pain Physician 2011;14:E373-403.
- 37 Chambers WA. *Nerve blocks in palliative care*. Br J Anaesth 2008;101:95-100.
- 38 Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. *Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study*. Pain 1995;63:65-76.
- 39 Bickels J, Dadia S, Lidar Z. *Surgical management of metastatic bone disease*. J Bone Joint Surg Am 2009;91:1503-16.
- 40 Coleman RE. *Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity*. Clin Cancer Res 2006;12:6243s-9s.
- 41 Selvaggi G, Scagliotti GV. *Management of bone metastases in cancer: a review*. Crit Rev Oncol Hematol 2005;56:365-78.
- 42 Bates T. *A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:217-21.
- 43 Maher EJ. *The use of palliative radiotherapy in the management of breast cancer*. Eur J Cancer 1992;28:706-10.
- 44 Ben-Josef E, Shamsa F, Williams AO, et al. *Radiotherapeutic management of osseous metastases: a survey of current patterns of care*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:915-21.
- 45 Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. *Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases*. J Natl Cancer Inst 2005;97:798-804.
- 46 Jacofsky DJ, Papagelopoulos PJ, Sim FH. *Advances and challenges in the surgical treatment of metastatic bone disease*. Clin Orthop Relat Res 2003;415:S14-8.
- 47 Brown HK, Healey JH. *Pathologic pelvis fractures and acetabular reconstruction in metastatic disease*. In: Tile M, Helfet DL, Kellam JF, eds. *Fractures of the pelvis and acetabulum*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins 2003, pp.795-806.
- 48 Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, et al. *Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease*. J Bone Joint Surg Am 2000;82:642-51.
- 49 Enneking WF. *Metastatic carcinoma (418 cases)*. In: Enneking WF, ed. *Musculoskeletal tumor surgery*. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone 1983.
- 50 Gainor BJ, Buchert P. *Fracture healing in metastatic bone disease*. Clin Orthop Relat Res 1983;178:297-302.
- 51 Healey JH, Brown HK. *Complications of bone metastases: surgical management*. Cancer 2000;88:2940-51.
- 52 Lackman RD, Torbert JT, Hosalkar HS, et al. *Treatment of metastases to the extremities and pelvis*. Oper Tech Orthop 2005;14:288-95.
- 53 Ogilvie CM, Fox EJ, Lackman RD. *Current surgical management of bone metastases in the extremities and pelvis*. Semin Oncol 2008;35:118-28.
- 54 Ruggieri P, Mavrogenis AF, Angelini A, et al. *Metastases of the pelvis: does resection improve survival?* Orthopedics 2011;34:e236-44.
- 55 Satcher RL Jr, O'Donnell RJ, Johnston JO. *Reconstruction of the pelvis after resection of tumors about the acetabulum*. Clin Orthop 2003;409:209-17.
- 56 Vena V, Hsu J, Rosier RN, et al. *Pelvic reconstruction for severe periacetabular metastatic disease*. Clin Orthop 1999;362:171-80.
- 57 Bading S, Mössinger E, Baus S, et al. *Surgical treatment of osseous metastases of the pelvis*. Unfallchirurg 2004;107:420-8.
- 58 Holz U. *General principles and technics of osteosynthesis in pathological fractures*. Zentralbl Chir 1990;115:657-64.
- 59 Sun S, Lang EV. *Bone metastases from renal cell carcinoma: preoperative embolization*. J Vasc Interv Radiol 1998;9:263-9.
- 60 Wirbel RJ, Roth R, Schulte M, et al. *Preoperative embolization in spinal and pelvic metastases*. J Orthop Sci 2005;10:253-7.
- 61 Rossi G, Mavrogenis AF, Casadei R, et al. *Embolisation of bone metastases from renal cancer*. Radiol Med 2013;118:291-302.
- 62 Harty JA, Brennan D, Eustace S, et al. *Percutaneous cementoplasty of acetabular bony metastasis*. Surgeon 2003;1:48-50.
- 63 Scaramuzzo L, Maccauro G, Rossi B, et al. *Quality of life in patients following percutaneous PMMA acetabuloplasty for acetabular metastasis due to carcinoma*. Acta Orthop Belg 2009;75:484-9.
- 64 Delloye C, Banse X, Brichard B, et al. *Pelvic reconstruction with a structural pelvic allograft after resection of a malignant bone tumor*. J Bone Joint Surg Am 2007;89:579-87.
- 65 Harrington KD. *Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions*. Clin Orthop 1995;312:136-47.
- 66 Hoell S, Dedy N, Gosheger G, et al. *The Burch-Schneider cage for reconstruction after metastatic destruction of the acetabulum: outcome and complications*. Arch Orthop Trauma Surg 2012;132:405-10.
- 67 Levine AM, Aboulafla AJ. *Pathologic fractures*. In: Browner BD, Levine AM, Jupiter JB, Trafton PG, Krettek C, eds. *Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction*. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier 2008, pp. 453-512.
- 68 Pant R, Moreau P, Ilyas I, et al. *Pelvic limb-salvage surgery for malignant tumors*. Int Orthop 2001;24:311-5.
- 69 Angelini A, Calabrò T, Pala E, et al. *Resection and reconstruction of pelvic bone tumors*. Orthopedics 2015;38:87-93.
- 70 Wunder JS, Ferguson PC, Griffin AM, et al. *Acetabular metastases: planning for reconstruction and review of results*. Clin Orthop Relat Res 2003;415S:187-97.
- 71 Yasko AW, Rutledge J, Lewis VO, et al. *Disease- and recurrence-free survival after surgical resection of solitary bone metastases of the pelvis*. Clin Orthop Relat Res 2007;459:128-32.
- 72 Anchala PR, Irving WD, Hillen TJ, et al. *Treatment of metastatic spinal lesions with a navigational bipolar radiofrequency ablation device: a multicenter retrospective study*. Pain Physician 2014;17:317-27.
- 73 Carrafiello G, Laganà D, Mangini M, et al. *Microwave tumors*

- ablation: principles, clinical applications and review of preliminary experiences. *Int J Surg* 2008;6:S65-9.
- ⁷⁴ Castaneda Rodriguez WR, Callstrom MR. *Effective pain palliation and prevention of fracture for axial-loading skeletal metastases using combined cryoablation and cementoplasty*. *Tech Vasc Interv Radiol* 2011;14:160-9.
- ⁷⁵ Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. *Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study*. *J Clin Oncol* 2004;22:300-6.
- ⁷⁶ Hillen TJ, Anchala P, Friedman MV, et al. *Treatment of metastatic posterior vertebral body osseous tumors by using a targeted bipolar radiofrequency ablation device: technical note*. *Radiology* 2014;273:261-7.
- ⁷⁷ Lane MD, Le HB, Lee S, et al. *Combination radiofrequency ablation and cementoplasty for palliative treatment of painful neoplastic bone metastasis: experience with 53 treated lesions in 36 patients*. *Skelet Radiol* 2011;40:25-32.
- ⁷⁸ Mavrogenis AF, Angelini A, Vottis C, et al. *Modern palliative treatments for metastatic bone disease: awareness of advantages, disadvantages, and guidance*. *Clin J Pain* 2016;32:337-50.
- ⁷⁹ Pusceddu C, Sotgia B, Fele RM, et al. *Combined microwave ablation and cementoplasty in patients with painful bone metastases at high risk of fracture*. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:74-80.
- ⁸⁰ Rosenthal D, Callstrom MR. *Critical review and state of the art in interventional oncology: benign and metastatic disease involving bone*. *Radiology* 2012;262:765-80.
- ⁸¹ Toyota N, Naito A, Kakizawa H, et al. *Radiofrequency ablation therapy combined with cementoplasty for painful bone metastases: initial experience*. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:578-83.
- ⁸² Cascella M, Muzio MR, Viscardi D, et al. *Features and role of minimally invasive palliative procedures for pain management in malignant pelvic diseases: a review*. *Am J Hosp Palliat Care* 2016 Mar 2 [Epub ahead of print].
- ⁸³ Tempany CM, McDannold NJ, Hynynen K, et al. *Focused ultrasound surgery in oncology: overview and principles*. *Radiology* 2011;259:39-56.
- ⁸⁴ Joo B, Park MS, Lee SH, et al. *Pain palliation in patients with bone metastases using magnetic resonance-guided focused ultrasound with conformal bone system: a preliminary report*. *Yonsei Med J* 2015;56:503-9.
- ⁸⁵ Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y, et al. *Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study*. *Ann Surg Oncol* 2009;16:140-6.

Andrea Piccioli, Centro Oncologico di Palazzo Baleani, Azienda Policlinico Umberto I, Roma; Rodolfo Capanna, UO Ortopedia e Traumatologia II Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; Pietro Ruggieri, Clinica Ortopedica Università di Padova, UOC di Ortopedia ed Oncologia Ortopedica; Raimondo Piana, SC Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; Domenico Andrea Campanacci, Centro Traumatologico Ortopedico, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi; Alberto Di Martino, UOC di Ortopedia e Traumatologia, Università Campus Bio-Medico, Roma; Primo Andrea Daolio, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; Andrea Angelini, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; Giulio Maccauro, Struttura Complessa di Ortopedia e Traumatologia, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Maria Silvia Spinelli, Ospedale Fatebenefratelli "San Giovanni Calibita" Isola Tiberina, Roma; Michele Boffano, SC Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; Elena Marini, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; Daniel A. Müller, Department of Orthopedic Surgery, Balgrist University Hospital, 8008 Zurich, Switzerland; Giulia Trovarelli, Clinica Ortopedica, Azienda Ospedaliera, Università di Padova; Eduardo Ortiz Cruz, MD Anderson Cancer Center, Madrid, Spain; Michele Attilio Rosa, Università degli Studi di Messina, Scuola di Specializzazione di Ortopedia e Traumatologia; Emilio Romanini, G.L.O.B.E., Roma

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Antonino Cartabellotta

Presidente Fondazione GIMBE

Standard internazionali per la produzione delle linee guida

International standards for developing clinical practice guidelines

Riassunto

Le linee guida (LG) sono documenti che contengono raccomandazioni finalizzate a migliorare l'assistenza ai pazienti, basate su una revisione sistematica delle evidenze e sulla valutazione di benefici e rischi di opzioni alternative. Negli ultimi decenni, il numero di LG prodotte è aumentato in maniera esponenziale, tanto che medici, pazienti e altri stakeholder devono spesso destreggiarsi tra numerose LG di variabile qualità, talvolta anche discordanti. Considerato che le LG rappresentano la sintesi delle conoscenze scientifiche per definire standard assistenziali con cui valutare le performance di professionisti e organizzazioni sanitarie che possono avere un ruolo nel contenzioso medico-legale e che i loro potenziali benefici sono proporzionali alla loro qualità, è indispensabile disporre di strumenti di valutazione standardizzati. La revisione descrive gli standard pubblicati dal Guidelines International Network (G-I-N) per guidare le società scientifiche a produrre linee guida di elevata qualità metodologica, governando adeguatamente i conflitti di interesse, come richiesto dal nuovo articolo 5 della legge sulla responsabilità professionale in corso di approvazione.

Parole chiave: linee guida, responsabilità professionale, conflitti di interesse, metodologia

Summary

Clinical practice guidelines (CPGs) are statements that include recommendations intended to optimize patient care that are informed by a systematic review of evidence and an assessment of the benefits and harms of alternative care options. As in the last decades the number of CPGs has largely increased, today clinicians, patients and other stakeholders must often face up to numerous different quality and sometimes contrasting CPGs. As CPGs synthesize evidence in order to define care standards used to assess healthcare providers' and organizations' performance, they may play a relevant role in malpractice litigation and their potential benefits are proportional to their quality, standardized assessment tools are necessary. This review describes standards published by Guidelines International Network (G-I-N) to guide professional societies to develop high quality CPGs and to adequately address and manage conflicts of interest, as required by new article 5 of the Medical Responsibility Law currently being approved.

Key words: clinical practice guidelines, professional responsibility, conflicts of interest, methodology.

Indirizzo per la corrispondenza:

Antonino Cartabellotta

Fondazione GIMBE

via Amendola, 2

40121 Bologna

E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

Secondo la definizione dell'Institute of Medicine (IOM) le linee guida (LG) sono "documenti che contengono raccomandazioni finalizzate a migliorare l'assistenza ai pazienti, basate su una revisione sistematica delle evidenze e sulla valutazione di benefici e rischi di opzioni alternative" ¹. Negli ultimi decenni, il numero di LG prodotte in tutto il mondo, sia da istituzioni governative che da organizzazioni private, è aumentato in maniera esponenziale, tanto che medici, pazienti e altri stakeholder devono spesso destreggiarsi tra numerose LG di variabile qualità, talvolta anche discordanti ².

Considerato che le LG rappresentano la sintesi delle conoscenze scientifiche per definire standard assistenziali con cui valutare le performance di professionisti e organizzazioni sanitarie e che i loro potenziali benefici sono proporzionali alla loro qualità, è indispensabile disporre di uno strumento di valutazione standardizzato. Con questo obiettivo è stato creato lo strumento AGREE³ (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*), divenuto negli anni il riferimento internazionale per valutare la qualità delle linee guida⁴. Dal 2010 è disponibile AGREE II⁵, nuova versione dello strumento: AGREE II, di cui la Fondazione GIMBE ha realizzato la versione italiana ufficiale^{6,7}, rappresenta oggi lo strumento di riferimento per valutare la qualità delle LG pubblicate ma, in quanto destinato agli utilizzatori di LG e non ai produttori, non definisce esplicitamente gli standard per la produzione delle LG. Più recentemente, il gruppo AGREE ha sviluppato l'AGREE Reporting Checklist, strumento finalizzato a migliorare il reporting delle linee guida⁸, anch'esso tradotto in italiano dalla Fondazione GIMBE⁹. La struttura e la presentazione dell'AGREE Reporting Checklist sono coerenti con AGREE II, il cui contenuto viene di fatto utilizzato per definire gli standard di reporting di linee guida di elevata qualità. In altri termini, analogamente ad AGREE II, la checklist contiene 23 item (ciascuno dei quali con specifici criteri di reporting) organizzati in 6 dimensioni. Gli autori di linee guida possono utilizzare l'AGREE Reporting Checklist sia nelle fasi di stesura e verifica finale, per essere certi di includere tutte le informazioni, sia come controllo di qualità una volta terminata la redazione della linea guida.

Numerose istituzioni, quali l'IOM, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, il National Institute for Health and Clinical Excellence, lo Scottish Intercollegiate Guidelines Network, il National Health and Medical Research Council, diverse società scientifiche e altre organizzazioni hanno elaborato standard per la produzione di LG e, nel nostro paese, anche all'interno del Sistema Nazionale Linee Guida è disponibile un manuale per la produzione di LG¹⁰. Tuttavia, i recenti report sui criteri di affidabilità delle LG¹¹⁻¹², hanno rilevato sia la difficoltà di implementare la lunga lista dei vari standard, sia la loro scarsa applicabilità in setting differenti¹³.

Il Guidelines International Network (G-I-N), rete fondata nel 2002 e costituita oggi da 108 organizzazioni che producono LG in 49 paesi¹⁴, riconosce la necessità di minimizzare le differenze di qualità tra le LG e di promuovere lo sviluppo di LG affidabili. In risposta alla richiesta di standard internazionali per la produzione delle LG, il G-I-N ha proposto un set di requisiti fondamentali con l'obiettivo di avviare un confronto internazionale e raggiungere il consenso sugli standard minimi per la produzione

delle LG¹⁵. Grazie a una meticolosa ricerca bibliografica sono stati identificati manuali, protocolli e articoli relativi alla produzione delle LG: sono stati quindi identificati i requisiti fondamentali per la produzione di LG di elevata qualità, considerando gli aspetti pratici correlati alla loro inclusione nel processo di sviluppo, implementazione e adattamento delle LG. Il presente articolo fa riferimento alla versione italiana ufficiale degli "Standard internazionali G-I-N per la produzione di linee guida", realizzata dalla Fondazione GIMBE¹⁶.

Requisiti fondamentali di una linea guida di elevata qualità

La produzione di una LG per la pratica clinica prevede varie fasi, ciascuna delle quali può essere gestita con diversi gradi di rigore metodologico¹⁷. I requisiti proposti dal G-I-N rappresentano i criteri minimi per definire una LG di elevata qualità (Tab. I); il G-I-N raccomanda alle organizzazioni ed ai professionisti impegnati nella produzione di LG di soddisfare tali criteri e di valutare l'eventuale necessità di adattamento locale. Nei documenti che riportano i metodi utilizzati per la produzione delle LG, le organizzazioni dovrebbero sempre specificare come hanno soddisfatto ciascuno dei requisiti.

1. Composizione del gruppo di sviluppo della linea guida

Il gruppo di sviluppo della LG dovrebbe includere diversi stakeholder rilevanti: professionisti sanitari, metodologi, esperti sull'argomento e pazienti.

Il gruppo di sviluppo della LG – Guideline Development Group (GDG) – oltre a essere responsabile della revisione delle evidenze, della loro integrazione nelle raccomandazioni cliniche e della stesura della LG, assicura che le raccomandazioni siano basate sulle migliori evidenze scientifiche disponibili, senza essere distorte da altri fattori. Considerato che GDG non multidisciplinari possono produrre raccomandazioni cliniche non evidence-based¹⁸⁻²², un GDG ideale dovrebbe includere diversi stakeholder rappresentativi di professionisti sanitari, esperti sul tema, metodologi con competenze nella valutazione e sintesi delle evidenze, economisti sanitari, cittadini e pazienti.

Per garantire l'affidabilità delle raccomandazioni, un coordinatore efficiente e neutrale dovrebbe guidare il GDG per garantire contributi equilibrati da parte di tutti i membri²³. Il coordinatore del GDG deve avere una conoscenza generale dell'argomento, ma non deve necessariamente essere un esperto, perché il suo ruolo principale è quello di facilitare la discussione e raggiungere il consenso: un co-

Tabella I. Requisiti fondamentali di una linea guida di elevata qualità.

Requisito	Descrizione
1. Composizione del gruppo di sviluppo della linea guida	Il gruppo di sviluppo della LG dovrebbe includere diversi stakeholder rilevanti: professionisti sanitari, metodologi, esperti sull'argomento e pazienti.
2. Processo decisionale	Una LG dovrebbe descrivere il processo utilizzato per raggiungere il consenso tra i membri del gruppo e, se applicabile, per l'approvazione da parte di sponsor. Questo processo dovrebbe essere definito prima di avviare lo sviluppo della LG.
3. Conflitti di interesse	Una LG dovrebbe riportare la disclosure dei conflitti di interesse finanziari e non finanziari di tutti i componenti del GDG, oltre che descrivere le modalità di registrazione e di risoluzione dei conflitti individuati.
4. Ambito della linea guida	Una LG dovrebbe specificare obiettivi e ambiti di applicazione.
5. Metodi	Una LG dovrebbe descrivere in maniera esplicita e dettagliata i metodi utilizzati per la sua produzione.
6. Revisione delle evidenze scientifiche	I professionisti coinvolti nella produzione di LG dovrebbero utilizzare metodi sistematici per identificare e valutare le evidenze scientifiche.
7. Raccomandazioni della linea guida	Le raccomandazioni di una LG dovrebbero essere formulate in maniera chiara ed essere basate su evidenze relative a benefici, rischi e, se possibile, costi.
8. Rating delle evidenze e delle raccomandazioni	Una LG dovrebbe utilizzare un sistema di rating per classificare e comunicare sia la qualità e l'affidabilità delle evidenze, sia la forza delle raccomandazioni cliniche.
9. Peer review e consultazione degli stakeholder	Prima della sua pubblicazione una LG dovrebbe essere sottoposta a un processo di revisione da parte di stakeholder esterni.
10. Validità e aggiornamento della linee guida	Una LG dovrebbe prevedere un termine di validità e/o descrivere la strategia che il GDG prevede di utilizzare per aggiornare le raccomandazioni.
11. Finanziamenti e sponsor	Una LG dovrebbe dichiarare i finanziamenti ricevuti sia per la revisione delle evidenze sia per la formulazione delle raccomandazioni

GDG: *Guidelines Development Group* (gruppo che ha sviluppato la LG)

ordinatore esperto sul tema della LG potrebbe avere infatti preconcetti che rischiano di introdurre bias.

Anche la dimensione del GDG è importante: gruppi troppo numerosi possono essere difficili da gestire, mentre gruppi di piccole dimensioni potrebbero non essere rappresentativi di tutte le categorie rilevanti di stakeholder. Sebbene non siano disponibili evidenze definitive sulla giusta dimensione del GDG, l'esperienza suggerisce adeguati gruppi costituiti da 10-20 componenti.

Il coinvolgimento ottimale di pazienti e cittadini nel processo di produzione delle LG è un argomento molto dibattuto²⁴⁻²⁷. Infatti, se le loro opinioni sulla qualità di vita correlata a diverse malattie o a specifici interventi sanitari possono essere preziose, la limitata cultura medico-scientifica e metodologica può ostacolare un processo evidence-based. Quando cittadini e pazienti hanno diritto di voto all'interno del GDG, è opportuno prevedere interventi di formazione e supporto per consentire loro di svolgere adeguatamente il ruolo assegnato.

2. Processo decisionale

Una LG dovrebbe descrivere il processo utilizzato per raggiungere il consenso tra i membri del gruppo e, se applicabile, per l'approvazione da parte di sponsor. Questo processo dovrebbe essere definito prima di avviare lo sviluppo della LG.

La produzione di LG evidence-based è un processo che richiede il consenso del GDG per selezionare e interpretare le evidenze, per integrarle nelle raccomandazioni cliniche, per determinare come gestire le aree grigie dove non esistono evidenze per rispondere a rilevanti quesiti clinici. Solo alcune organizzazioni utilizzano processi di consenso formale come la tecnica del gruppo nominale, il metodo Delphi, la votazione formale²⁸⁻³⁰, che generano processi più evidence-based e meno influenzati da bias³¹⁻³². Indipendentemente dai metodi utilizzati, la LG dovrebbe definire chiaramente un quorum e documentare il processo di consenso^{33,34}.

3. Conflitti di interesse

Una LG dovrebbe riportare la disclosure dei conflitti di interesse finanziari e non finanziari di tutti i componenti del GDG, oltre che descrivere le modalità di registrazione e di risoluzione dei conflitti individuati.

Nonostante la rilevanza dei conflitti di interesse – *conflicts of interest* (COI) – finanziari e non finanziari nella produzione delle LG³⁵⁻³⁷, le policy per la dichiarazione e la gestione sono estremamente variabili tra le diverse organizzazioni³⁸ e in genere vengono riportate raramente³⁹. Per COI si intendono “circostanze che espongono al rischio che il giudizio professionale o le azioni riguardanti un interesse primario vengano indebitamente influenzate da un interesse secondario”⁴⁰.

Nel processo di produzione di linee guida per la pratica clinica esistono due categorie di COI: quelli economici diretti, riferiti alle relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l'argomento trattato e quelli indiretti, quali avanzamenti di carriera, incremento della propria attività professionale e prestigio sociale⁴¹ (Tab. II).

I COI di natura “intellettuale”, come ad esempio la coerenza rigorosa con le proprie idee o “attività accademiche che creano un potenziale attaccamento a certi punti di vista”⁴², appartengono alla seconda categoria e, in ultima

analisi, possono generare un guadagno economico indiretto tramite emolumenti o altri benefici legati ad un avanzamento di carriera. Le evidenze suggeriscono che tutti i tipi di COI possono influenzare le raccomandazioni delle linee guida, determinando un rischio di bias⁴³, che è indispensabile minimizzare attraverso un approccio sistematico alla disclosure e alla gestione dei COI⁴⁴. Nonostante queste criticità siano universalmente riconosciute, disclosure e gestione dei COI da parte delle organizzazioni che producono linee guida sono spesso insoddisfacenti^{45 46}. Consapevole della rilevanza di questo requisito il G-I-N ha pubblicato le raccomandazioni per la gestione dei conflitti di interesse nel processo di produzione delle LG⁴⁷ (box), tradotte in italiano dalla Fondazione GIMBE⁴⁸.

4. Ambito della LG

Una LG dovrebbe specificare gli obiettivi e gli ambiti di applicazione.

La LG dovrebbe indicare chiaramente gli obiettivi e i principali quesiti affrontati. L'ambito include i criteri diagnostici, i benefici e gli effetti avversi delle varie opzioni di trattamento, i principali esiti valutati, la popolazione target e i potenziali utenti della LG^{49 50}.

Tabella II. Classificazione dei conflitti di interesse nel processo di produzione di linee guida⁴⁸.

Tipologia	Dominio ^a	Esempi
Economico diretto	Pagamento diretto per un servizio Stock option	Compensi per la partecipazione a uno studio che valuta l'efficacia di un intervento sanitario oggetto delle raccomandazioni cliniche Consulenza per un'industria che produce una tecnologia sanitaria rilevante ^b . Compensi per letture e partecipazioni a meeting che promuovono uno specifico intervento sanitario Gettoni per partecipazioni a consigli di amministrazione, domande di brevetto, assegni di ricerca, onorari e concessioni Onorari e regalie
Economico indiretto ^c	Avanzamento di carriera Incremento dell'attività professionale Prestigio sociale Interesse scientifico	Pubblicazioni su un argomento che riporta opinioni sull'efficacia di un intervento sanitario o partecipazione a ricerca su una tematica che potrebbe essere influenzata da raccomandazioni cliniche della linea guida ^d Expertise riconosciuta per un determinato intervento sanitario Incremento dell'attività professionale grazie all'implementazione della raccomandazione clinica Coordinamento o partecipazione a board e comitati Coinvolgimento in una lobby che possa ottenere un guadagno dalle linee guida Scrivere o fare consulenza per un provider ECM o una casa editrice Convinzioni o posizioni personali ^e

^a Non esclusivo

^b Da qualsiasi fonte condizionata o incondizionata

^c Possibile fonte di guadagno economico indiretto

^d Es. possibilità di ulteriori finanziamenti in base alla direzione e alla forza delle raccomandazioni

^e Politiche, religiose, ideologiche, etc

Box. Principi per la disclosure e la gestione dei COI.

1. Le organizzazioni che producono linee guida dovrebbero mettere in campo ogni strategia per evitare di includere membri con COI economici diretti o indiretti rilevanti.
2. La definizione e la gestione dei COI dovrebbe essere determinata prima della costituzione del GDG e si applica a tutti i membri, a prescindere dalla disciplina o dalla categoria di stakeholder che rappresentano.
3. Il GDG dovrebbe utilizzare una modulistica standardizzata per la disclosure dei COI.
4. Tutti i membri del GDG dovrebbero dichiarare pubblicamente i propri COI economici diretti ed indiretti, che dovrebbero essere facilmente accessibili agli utilizzatori della linea guida.
5. Tutti i membri del GDG dovrebbero dichiarare e aggiornare i propri COI, in caso di variazioni, ad ogni riunione e ad intervalli regolari (es. ogni anno per i GDG permanenti).
6. I coordinatori dei GDG non dovrebbero avere COI economici diretti o indiretti rilevanti. Nel caso in cui l'uno o l'altro siano inevitabili, occorre nominare un co-coordinatore senza COI con il compito di guidare il GDG.
7. Esperti con conoscenze o esperienze specifiche con COI rilevanti possono partecipare alla discussione su singoli argomenti, ma occorre garantire un adeguato equilibrio delle opinioni.
8. Nessun membro del GDG con potere decisionale sulla direzione o sulla forza delle raccomandazioni cliniche dovrebbe avere COI finanziari diretti.
9. Un comitato di sorveglianza dovrebbe essere responsabile dello sviluppo e implementazione delle policy sui COI.

5. Metodi**Una LG dovrebbe descrivere in maniera esplicita e dettagliata i metodi utilizzati per la sua produzione.**

Tutte le LG dovrebbero prevedere, all'interno della stessa LG o in un documento separato e citato ⁵¹, una chiara descrizione del processo di elaborazione, includendo il processo di selezione dei componenti del GDG e del coordinatore, i metodi di revisione delle evidenze, il processo decisionale utilizzato dal GDG per valutare le evidenze e formulare le raccomandazioni, la diffusione e l'implementazione della LG, eventuali processi di revisione o di approvazione.

6. Revisione delle evidenze**I professionisti coinvolti nella produzione di LG dovrebbero utilizzare metodi sistematici per identificare e valutare le evidenze scientifiche.**

Le LG affidabili si basano su revisioni sistematiche delle evidenze scientifiche di elevata qualità ⁵²⁻⁵⁴, che utilizzano metodi rigorosi per identificare i quesiti clinici, per definire

i criteri di inclusione ed esclusione degli studi e per classificare la qualità delle evidenze. Il G-I-N ha già sviluppato specifici moduli per sintetizzare gli studi di accuratezza diagnostica, quelli che valutano l'efficacia degli interventi sanitari, gli studi di prognosi e le analisi economiche.

7. Raccomandazioni della linee guida**Le raccomandazioni di una LG dovrebbero essere formulate in maniera chiara ed essere basate su evidenze relative ai benefici, ai rischi e, se possibile, ai costi.**

Le raccomandazioni devono essere affermazioni chiare ed evidence-based per fornire a chi utilizza le LG indicazioni precise per un'efficace erogazione dell'assistenza. Le raccomandazioni dovrebbero essere supportate dalla scrupolosa valutazione delle evidenze scientifiche; dall'entità di benefici e rischi e, se possibile dei costi; dagli aspetti relativi a risorse e fattibilità; da considerazioni sull'implementazione; dalle preferenze e aspettative di pazienti e caregivers; dagli aspetti etici e legali. Le raccomandazioni che riguardano interventi sanitari dovrebbero utilizzare un linguaggio non ambiguo, riflettendo il livello delle evidenze scientifiche. Una raccomandazione dovrebbe essere formulata in forma attiva e in modo da essere facilmente applicata. Le organizzazioni che producono LG dovrebbero utilizzare termini come "dovrebbe" o "raccomanda" e, tranne quando esiste una reale incertezza sulle prove di efficacia, dovrebbero evitare termini ed espressioni vaghe come "potrebbe", "può" o "prendere in considerazione", che ostacolano l'implementazione delle LG nella pratica clinica ⁵⁵.

8. Rating delle evidenze e delle raccomandazioni**Una LG dovrebbe utilizzare un sistema di rating per classificare e comunicare sia la qualità e l'affidabilità delle evidenze, sia la forza delle raccomandazioni.**

Le organizzazioni che producono LG dovrebbero utilizzare un approccio standardizzato per il grading e la sintesi delle evidenze. La forza delle raccomandazioni dovrebbe essere stabilita sulla base di numerose determinanti: qualità delle evidenze, entità dei benefici e dei rischi, consistenza, rilevanza clinica, generalizzabilità e applicabilità, preferenze del paziente. Una chiara identificazione della qualità delle evidenze e della forza delle raccomandazioni aumenta l'affidabilità delle LG e ne migliora l'implementazione ⁵⁶⁻⁵⁷. Tra i vari sistemi di grading, da oltre 10 anni il metodo GRADE ⁵⁸⁻⁵⁹ è il più utilizzato in tutto il mondo dalle organizzazioni che producono LG ⁶⁰.

9. Peer review e consultazione degli stakeholder

Prima della sua pubblicazione una LG dovrebbe essere sottoposta a un processo di revisione da parte di stakeholder esterni.

Prima della sua pubblicazione, la LG dovrebbe essere sottoposta a revisione da parte di stakeholder esterni al GDG: esperti clinici e metodologi, rappresentanti dello sponsor, cittadini e pazienti⁶¹. Tale revisione, oltre ai contenuti della LG, dovrebbe prevedere anche una revisione metodologica sia dell'evidence report, sia della LG. Nella selezione dei revisori è importante scegliere chi, verosimilmente, è in grado di fornire commenti basati sulla conoscenza scientifica e clinica, piuttosto che opinioni prive di fondamento. La LG deve riportare una sintesi del processo di revisione esterna.

10. Validità e aggiornamento della linea guida

Una LG dovrebbe prevedere un termine di validità e/o descrivere la strategia che il GDG prevede di utilizzare per aggiornare le raccomandazioni.

Considerato che l'obsolescenza delle LG è più o meno rapida in relazione alla disponibilità di nuove evidenze^{62,63}, è importante fissarne il termine di validità e la strategia di aggiornamento, se pianificata⁶⁴. Le organizzazioni che producono LG dovrebbero quindi stabilire le tempistiche di aggiornamento oppure un limite temporale oltre il quale, in assenza di aggiornamenti, la LG non dovrebbe più essere considerata valida.

11. Finanziamenti e sponsor

Una LG dovrebbe dichiarare i finanziamenti ricevuti sia per la revisione delle evidenze sia per la formulazione delle raccomandazioni.

La LG dovrebbe contenere l'elenco degli eventuali sponsor, indicando quale ruolo hanno avuto nel processo di sviluppo. Inoltre, eventuali onorari o finanziamenti erogati ai singoli componenti del GDG dovrebbero essere dichiarati esplicitamente.

Conclusioni

In Italia il rinnovato l'interesse per le linee guida emerge da una insolita prospettiva: costringere i medici ad aderire alle linee guida in cambio di una (presunta) tranquillità giudiziaria, riducendo la loro autonomia professionale, con il DdL "Disposizioni in materia di responsabilità professionale del personale sanitario". A dispetto dell'impegno della comunità scientifica internazionale per massimizzare qualità e trasparenza delle linee guida, il riduzionismo normativo ha inizialmente seguito la scia della semplificazione amministrativa: nella sua formulazione originale, infatti, l'articolo 5 del DdL faceva riferimento a «linee guida elaborate dal-

le società scientifiche iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della Salute», senza alcun riferimento ai metodi di produzione delle linee guida, né ai requisiti di trasparenza richiesti alle società scientifiche. Il testo ignorava così oltre 30 anni di ricerca metodologica⁶⁵ che hanno inequivocabilmente dimostrato che qualità delle LG non è garantita dall'autorevolezza del produttore⁶⁶ - né tantomeno dalla loro legittimazione normativa - ma dipende dal rigore metodologico nel processo di elaborazione e da un'adeguata governance dei conflitti di interesse⁶⁷ che influenzano in maniera rilevante la formulazione delle raccomandazioni.

Fortunatamente, grazie alle numerose audizioni parlamentari tra cui quella della Fondazione GIMBE⁶⁸, la formulazione dell'art. 5 "Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida" è stata modificata nella giusta direzione: in particolare, identificando nell'Istituto Superiore di Sanità il garante della metodologia di produzione delle LG e definendo la regolamentazione dei conflitti di interesse delle società scientifiche^{69,70}, e delle altre organizzazioni legittimate a produrre LG e definendo un limite temporale (2 anni) per il loro aggiornamento, le LG possono tutelare l'integrità della scienza nell'interesse di cittadini e pazienti⁷¹.

Bibliografia

- 1 Institute of Medicine. *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
- 2 Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. *Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization*. *Ann Intern Med* 2003;139:493-8.
- 3 AGREE Collaboration. *Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project*. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
- 4 Makarski J, Brouwers MC; AGREE Enterprise. *The AGREE Enterprise: a decade of advancing clinical practice guidelines*. *Implement Sci* 2014;9:103.
- 5 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. *AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care*. *CMAJ* 2010;182:E839-42.
- 6 Cartabellotta A. *AGREE II: come valutare la qualità delle linee guida*. *Recenti Prog Med* 2011;102:217-9.
- 7 AGREE Next Step Consortium. *AGREE II. Checklist per valutare la qualità delle linee guida*. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011. Disponibile a: www.gimbe.org/agree. Ultimo accesso: 4 febbraio 2016.
- 8 Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K; AGREE Next Steps Consortium. *The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines*. *BMJ* 2016;352:i1152.
- 9 Cartabellotta A, Laganà AS. *AGREE Reporting Checklist: uno*

- strumento per migliorare il reporting delle linee guida. *Evidence* 2016;8:e1000146.
- 10 Istituto Superiore di Sanità-Sistema Nazionale Linee Guida. *Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica*. Maggio 2002. Disponibile a: www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG. Ultimo accesso: 4 febbraio 2016.
 - 11 Kredo T, Bernhardsson S, Machingaidze S, et al. *Guide to clinical practice guidelines: the current state of play*. *Int J Qual Health Care* 2016;28:122-8.
 - 12 Kung J1, Miller RR, Mackowiak PA. *Failure of clinical practice guidelines to meet Institute of Medicine standards: two more decades of little, if any, progress*. *Arch Intern Med* 2012;172:1628-33.
 - 13 Kuehn BM. *IOM sets out "gold standard" practices for creating guidelines, systematic reviews*. *JAMA* 2011;305:1846-8.
 - 14 Guidelines International Network. Disponibile su: www.g-i-n.net.
 - 15 Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. *Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines*. *Ann Intern Med* 2012;156:525-31.
 - 16 Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. *Guidelines International Network: verso standard internazionali per la produzione di linee guida*. *Evidence* 2012;4(6):e1000022.
 - 17 Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. *Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise*. *CMAJ* 2014;186:E123-42.
 - 18 Fretheim A, Schünemann HJ, Oxman AD. *Improving the use of research evidence in guideline development: 3. Group composition and consultation process*. *Health Res Policy Syst* 2006;4:15.
 - 19 Hutchings A, Raine R. *A systematic review of factors affecting the judgments produced by formal consensus development methods in health care*. *J Health Serv Res Policy* 2006;11:172-9.
 - 20 Kahan JP, Park RE, Leape LL, et al. *Variations by specialty in physician ratings of the appropriateness and necessity of indications for procedures*. *Med Care* 1996;34:512-23.
 - 21 Murphy E, Dingwall R, Greatbatch D, et al. *Qualitative research methods in health technology assessment: a review of the literature*. *Health Technol Assess* 1998;2:iii-ix, 1-274.
 - 22 Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. *Clinical guidelines: developing guidelines*. *BMJ* 1999;318:593-6.
 - 23 Pagliari C, Grimshaw J, Eccles M. *The potential influence of small group processes on guideline development*. *J Eval Clin Pract* 2001;7:165-73.
 - 24 Krahn M, Naglie G. *The next step in guideline development: incorporating patient preferences*. *JAMA* 2008;300:436-8.
 - 25 Owens DK. *Improving practice guidelines with patient-specific recommendations*. *Ann Intern Med* 2011;154:638-9.
 - 26 Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. *Improving the use of research evidence in guideline development: 10. Integrating values and consumer involvement*. *Health Res Policy Syst* 2006;4:22.
 - 27 Wedzicha W, Fletcher M, Powell P. *Making ERS guidelines relevant and accessible: involving patients and the public*. *Breathe* 2011;8:9-11.
 - 28 Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. *Consensus methods: characteristics and guidelines for use*. *Am J Public Health* 1984;74:979-83.
 - 29 Fretheim A, Schünemann HJ, Oxman AD. *Improving the use of research evidence in guideline development: 5. Group processes*. *Health Res Policy Syst* 2006;4:17.
 - 30 Woolf SH. *Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines*. *Arch Intern Med* 1992;152:946-52.
 - 31 Hutchings A, Raine R. *A systematic review of factors affecting the judgments produced by formal consensus development methods in health care*. *J Health Serv Res Policy* 2006;11:172-9.
 - 32 Shekelle PG, Schriger DL. *Evaluating the use of the appropriateness method in the Agency for Health Care Policy and Research Clinical Practice Guideline Development process*. *Health Serv Res* 1996;31:453-68.
 - 33 Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. *Consensus methods: characteristics and guidelines for use*. *Am J Public Health* 1984;74:979-83.
 - 34 Fretheim A, Schünemann HJ, Oxman AD. *Improving the use of research evidence in guideline development: 5. Group processes*. *Health Res Policy Syst* 2006;4:17.
 - 35 Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, et al. *Conflict of interest disclosures for clinical practice guidelines in the national guideline clearinghouse*. *PLoS One* 2012;7:e47343.
 - 36 Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. *Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry*. *JAMA* 2002;287:612-7.
 - 37 Akl EA, El-Hachem P, Abou-Haidar H, et al. *Considering intellectual, in addition to financial, conflicts of interest proved important in a clinical practice guideline: a descriptive study*. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1222-8.
 - 38 Norris SL, Holmer HK, Burda BU, et al. *Conflict of interest policies for organizations producing a large number of clinical practice guidelines*. *PLoS One* 2012;7:e37413.
 - 39 Bindslev JB, Schroll J, Gotzsche PC, et al. *Underreporting of conflicts of interest in clinical practice guidelines: cross sectional study*. *BMC Med Ethics* 2013;14:19.
 - 40 Institute of Medicine. *Conflict of interest in medical research, education, and practice*. Washington, DC: National Academies Press, 2009.
 - 41 Schünemann HJ, Osborne M, Moss J, et al; ATS Ethics and Conflict of Interest Committee and the Documents Development and Implementation Committee. *An official American Thoracic Society policy statement: managing conflict of interest in professional societies*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:564-80.
 - 42 Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, et al. *The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution*. *Ann Intern Med* 2010;152:738-41.

- ⁴³ Thompson DF. *Understanding financial conflicts of interest*. N Engl J Med 1993;329:573-6.
- ⁴⁴ Schünemann HJ, Woodhead M, Anzueto A, et al. *A vision statement on guideline development for respiratory disease: the example of COPD*. Lancet 2009;373:774-9.
- ⁴⁵ Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, et al. *Conflict of interest disclosures for clinical practice guidelines in the national guideline clearinghouse*. PLoS One 2012;7:e47343.
- ⁴⁶ Norris SL, Holmer HK, Burda BU, et al. *Conflict of interest policies for organizations producing a large number of clinical practice guidelines*. PLoS One 2012;7:e37413.
- ⁴⁷ Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. *Guidelines international network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines*. Ann Intern Med 2015;163:548-53.
- ⁴⁸ Holger J, Schünemann, Lubna A, Al-Ansary, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. *Disclosure e gestione dei conflitti di interesse nelle linee guida: i principi del Guidelines International Network*. Evidence 2016;8:e100013.
- ⁴⁹ Grimshaw J, Freemantle N, Wallace S, et al. *Developing and implementing clinical practice guidelines*. Qual Health Care 1995;4:55-64.
- ⁵⁰ McGory ML, Shekelle PG, Rubenstein LZ, et al. *Developing quality indicators for elderly patients undergoing abdominal operations*. J Am Coll Surg 2005;201:870-83.
- ⁵¹ Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods*. Ann Intern Med 2010;153:194-9.
- ⁵² Freeman AC, Sweeney K. *Why general practitioners do not implement evidence: qualitative study*. BMJ 2001;323:1100-2.
- ⁵³ Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. *The Guide Line Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation*. BMC Med Inform Decis Mak 2005;5:23.
- ⁵⁴ Grol R, Grimshaw J. *From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care*. Lancet 2003;362:1225-30.
- ⁵⁵ Lomotan EA, Michel G, Lin Z, et al. *How "should" we write guideline recommendations? Interpretation of deontic terminology in clinical practice guidelines: survey of the health services community*. Qual Saf Health Care 2010;19:509-13.
- ⁵⁶ Ansari MT, Tsertsvadze A, Moher D. *Grading quality of evidence and strength of recommendations: a perspective*. PLoS Med 2009;6:e1000151.
- ⁵⁷ Kavanagh BP. *The GRADE system for rating clinical guidelines*. PLoS Med 2009;6:e1000094.
- ⁵⁸ Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ 2004;328:1490.
- ⁵⁹ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ 2008;336:924-6.
- ⁶⁰ Neumann I, Santesso N, Akl EA, et al. *A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach*. J Clin Epidemiol 2016 Jan 6 [Epub ahead of print].
- ⁶¹ AGREE Collaboration. *Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project*. Qual Saf Health Care 2003;12:18-23.
- ⁶² Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. *Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated?* JAMA 2001;286:1461-7.
- ⁶³ Martínez García L, Sanabria AJ, García Álvarez E, et al. *The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis*. CMAJ 2014;186:1211-9.
- ⁶⁴ Shekelle PG. *Updating practice guidelines*. JAMA 2014;311:2072-3.
- ⁶⁵ Kredt T, Bernhardsson S, Machingaidze S, et al. *Guide to clinical practice guidelines: the current state of play*. Int J Qual Health Care 2016;28:122-8.
- ⁶⁶ Classen DC, Mermel LA. *Specialty society clinical practice guidelines: time for evolution or revolution?* JAMA 2015;314:871-2.
- ⁶⁷ Johansson M, Stattin P. *Guidelines are too important to be left to clinical experts*. CMAJ 2012;184:159-60.
- ⁶⁸ Audizione rappresentanti della Fondazione GIMBE. *Comunicazione nella Seduta n. 334 del 6 aprile 2016, 12ª Commissione permanente (Igiene e sanità)*. Disponibile a: www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/003/751/GIMBE.pdf. Ultimo accesso: 3 novembre 2016.
- ⁶⁹ Graham T, Alderson P, Stokes T. *Managing conflicts of interest in the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) clinical guidelines programme: qualitative study*. PLoS One 2015;10:e0122313.
- ⁷⁰ Moynihan RN, Cooke GP, Doust JA, et al. *Expanding disease definitions in guidelines and expert panel ties to industry: a cross-sectional study of common conditions in the United States*. PLoS Med 2013;10:e1001500.
- ⁷¹ Lenzer J, Hoffman JR, Furberg CD, et al; Guideline Panel Review Working Group. *Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients*. BMJ 2013;347:f5535.

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Michele D'Arienzo (foto)
Gabriele Salomone
Francesco Monachino

*Clinica Ortopedica e Traumatologica,
Università degli studi di Palermo*

Complicanze nelle fratture dello scafoide carpale

Complications in the carpal scaphoid fractures

Riassunto

Le fratture dello scafoide carpale sono relativamente rare e avvengono soprattutto nei giovani in seguito a traumi ad alta energia. Per via della sua particolare conformazione anatomica e per la sua vascolarizzazione, è importante un'attenta valutazione del tipo di frattura per individuare il più corretto approccio terapeutico, al fine di prevenire le non rare complicanze quali: ritardo di consolidazione, viziosa consolidazione e pseudoartrosi.

Diverse sono le classificazioni delle fratture e delle pseudoartrosi proposte da vari autori, le quali convergono sull'importanza della valutazione della stabilità dei frammenti.

Le fratture di scafoide stabili beneficiano in genere di un trattamento incruento, mentre quelle instabili spesso necessitano di un intervento chirurgico. I mezzi di sintesi maggiormente utilizzati al giorno d'oggi sono rappresentati dalle viti che possono essere impiantate in maniera percutanea o aperta.

Parole chiave: scafoide, pseudoartrosi, complicanze

Summary

The carpal scaphoid fractures are relatively rare and occur mainly in young people as a result of high energy trauma. Due to its particular anatomical shape and its vascularization, it is very important to evaluate the type of fracture and identify the correct treatment, in order to prevent common complications such as delayed healing, vicious consolidation and nonunion.

There are different classifications of fractures and nonunions proposed by different authors, but everyone agrees on the importance of the fragment stability assessment.

Stable scaphoid fractures usually could be treated with nonoperative approach, whereas unstable ones often require surgery. The fixation devices most commonly used today are represented by screws that can be implanted with percutaneous or open technique.

Key words: scaphoid, nonunion, complications

Generalità

Le fratture di scafoide rappresentano lo 0,6 % di tutte le fratture e sono le più frequenti nella mano. Nella maggior parte dei casi il meccanismo lesivo consiste in una caduta sul polso atteggiato in estensione e in deviazione radiale.

Maggiormente interessati risultano i giovani adulti, per traumi durante attività lavorative e/o sportive, o in occasione dei traumi più svariati, non ultimi quelli della strada.

Numerose sono le classificazioni che la letteratura riporta per le fratture dello scafoide carpale, le più note tra queste sono quella di Herbert, di D'Arienzo e quella di Schernberg.

La prima distingue le fratture in due grandi gruppi: stabili (tipo A) e instabili (tipo B),

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Monachino
via Giuseppe Patricolo, 6
90127 Palermo
E-mail: f.monachino89@gmail.com



Figura 1. Classificazione di Herbert.

aggiungendo poi le fratture non recenti distinte in ritardi di consolidazione (tipo C) e pseudoartrosi (tipo D); queste ultime a loro volta sono divise in pseudoartrosi fibrose stabili (tipo D1), e sclerotiche (tipo D2) instabili (Fig. 1).

D'Arienzo le classifica in tre gruppi: A fratture stabili, B fratture potenzialmente instabili, C le fratture instabili; questa classificazione si basa sulla considerazione di almeno due parametri, la modifica degli angoli scafo-lunato e capito-lunato, la presenza o meno di diastasi tra i frammenti e pone attenzione anche su eventuali concomitanti lesioni legamentose, spesso causa di instabilità radio-carpica (Fig. 2).

Schernberg infine le classifica in sei tipi, in base alla posizione della rima rispetto ad alcuni punti di repere anatomico-radiografici costanti (Fig. 3).

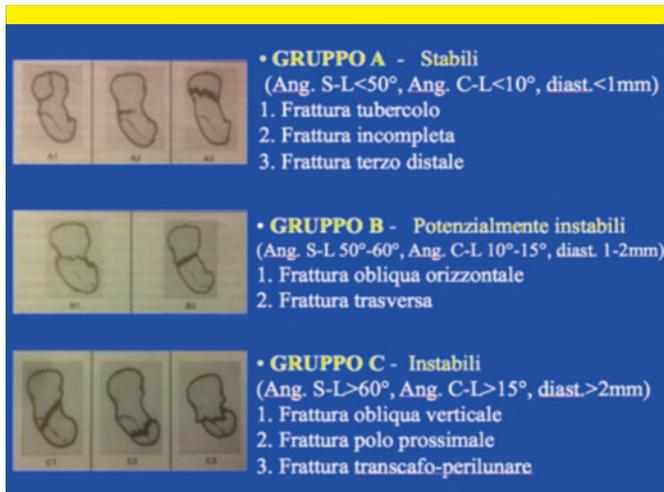


Figura 2. Classificazione di D'Arienzo.

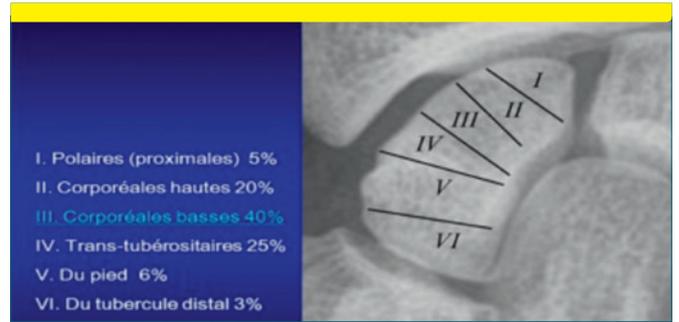


Figura 3. Classificazione di Schernberg.

La diagnosi di frattura dello scafoide carpale è clinica e soprattutto radiografica utilizzando la proiezione specifica per scafoide (Fig. 4).

Se la lesione, come spesso purtroppo accade, rimane misconosciuta, il paziente riprende l'attività lavorativa ma, con il passare dei giorni, va accentuandosi la limitazione funzionale del polso, il dolore tende a farsi continuo e profondo in sede navicolare, risultando inoltre diminuita la forza prensile della mano. In questo stadio si può riscontrare un lieve edema a livello capale, che altera la morfologia della regione, un dolore localizzato allo scafoide ed un'ulteriore accentuazione della limitazione funzionale.

Per questo motivo, ogni qualvolta vi sia il sospetto di una frattura dello scafoide carpale, risulta doveroso eseguire esami radiografici del polso, e se questo dovesse risultare negativo va integrato con scansioni TC; se non si esegue una TC è opportuno applicare una stecca gessata con pollice incluso, ripetendo l'esame radiografico dopo 10 giorni.

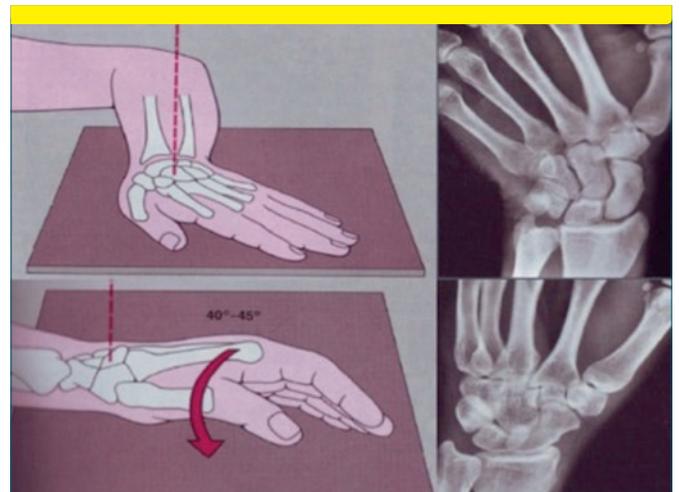


Figura 4. Proiezione per scafoide.

Una causa di errore diagnostico può essere anche la presenza di uno scafoide bipartito; in tali casi anche un controllo radiografico comparativo può non essere d'aiuto in quanto la malformazione può essere bilaterale ma non bisogna dimenticare che lo scafoide fratturato è doloroso, quello bipartito no.

Ritardi di consolidazione e pseudoartrosi

Alla luce di questi aspetti sarà più facile comprendere perché in un'alta percentuale dei casi la frattura dello scafoide passi misconosciuta, e pertanto non venendo curata in modo adeguato, andrà incontro a complicanze quali ritardi di consolidazione, viziosa consolidazione con deformità "a gobba di cammello" (humpback deformity) e pseudoartrosi.

Dette complicanze, va sottolineato, possono tuttavia verificarsi anche nel caso di fratture diagnosticate precocemente e correttamente curate.

Risulta utile porre l'accento su come il ritardo di consolidazione dello scafoide carpale e la pseudoartrosi risultino essere due delle svariate complicanze riscontrabili in caso di frattura, inizialmente ben distinte tra loro, per quanto possano in un secondo momento rappresentare una conseguenza dell'altra. La prima è infatti indice di un processo riparativo che, pur se procede con notevole lentezza non ha ancora esaurito il proprio potenziale di guarigione, e può essere raggiunto mediante l'ausilio di mezzi stimolanti la proliferazione del tessuto interframmentario, quali stimolazione biofisica con sistemi capacitivi.

La pseudoartrosi invece rappresenta un processo in cui la consolidazione si è francamente arrestata o è evoluta formando tessuto prevalentemente fibroso, piuttosto che il fisiologico callo osseo atteso.

Nel determinismo di tali sfavorevoli evoluzioni un ruolo notevole è da attribuire alla particolare irrorazione di tipo terminale dello scafoide che, come è noto, è maggiormente vascolarizzato al suo terzo distale e al corpo, da dove si dipartono solo esili rami per il suo terzo prossimale. Pertanto, a seconda della sede e della direzione della rima di frattura avremo una notevole riduzione se non una completa interruzione dell'apporto ematico al frammento prossimale.

Pertanto per pseudoartrosi si intende la mancata consolidazione di una frattura con perdita della capacità di consolidare spontaneamente.

Come già detto la classificazione più utilizzata è quella di Herbert (Fig. 1).

Un'altra classificazione molto utilizzata è quella di Alnot che prende in considerazione molti degli elementi fin qui

discussi e li inquadra in stadi di progressiva gravità che rappresentano l'evoluzione naturale della pseudoartrosi. Può essere di valido aiuto per differenziare i provvedimenti terapeutici adeguandoli alle differenti situazioni anatomopatologiche e biomeccaniche (Fig. 5).

Lo stadio I rappresenta una pseudoartrosi ancora recente, in cui la rima non mostra un significativo riassorbimento osseo e non sono evidenziate alterazioni della morfologia dello scafoide né dell'allineamento carpale.

Allo stadio II compare il rimaneggiamento osseo ed il riassorbimento a livello della rima di pseudoartrosi; si distinguono uno stadio II A, in cui l'aspetto morfologico dello scafoide risulta pressochè inalterato, e uno IIB in cui il riassorbimento osseo della corticale volare determina un'iniziale rotazione dorsale del polo prossimale dello scafoide e del semilunare, mentre la stiloide radiale assume un aspetto affilato consequenziale all'avanzare del processo artrosico.

Lo stadio III è caratterizzato dalla deformità e consensuale accorciamento dello scafoide, più evidente è la rotazione dorsale del semilunare con malallineamento del carpo in DISI. L'artrosi interessa tutta l'interfaccia radio-scafoidea (stadio IIIA) e successivamente può estendersi alle articolazioni intercarpiche luno-capitata e scafo-capitata (stadio IIIB); il IV stadio, infine, non è cronologicamente successivo ai primi tre, ma corrisponde piuttosto alle pseudoartrosi accompagnate da un'accertata necrosi del polo prossimale.

Gli elementi che caratterizzano una pseudoartrosi dello scafoide, ne condizionano anche la prognosi ed il trattamento, pertanto sono anch'essi degni di una classificazione che li vede divisi per: caratteristiche della rima di pseudoartrosi, la morfologia dello scafoide, la presenza di un malallineamento carpale, l'eventuale addensamento del polo prossimale, la presenza e la localizzazione di alterazioni degenerative artrosiche. La comparsa di molte alterazioni è di regola progressiva e segue un'evoluzione caratteristica. Per questo motivo risulta rilevante anche il tempo trascorso dal trauma, essendo probabile che in una pseudoartrosi di vecchia data si siano già instaurate quelle alterazioni della morfologia e della biomeccanica del carpo che, insieme alla comparsa dell'artrosi, rendono problematico il trattamento della pseudoartrosi.

Quando poi, ad essere interessato è il polo prossimale, la prognosi è generalmente peggiore che nel caso di pseudoartrosi del terzo medio, sia per i motivi anatomici sopracitati, inerenti la peculiare vascolarizzazione di tale struttura, che per la difficoltà tecnica che si può riscontrare nel trattamento chirurgico, sia questo rappresentato dall'osteosintesi con vite, da un trapianto o dallo svuotamento con successivo innesto di spongiosa secondo Matti-Russe.

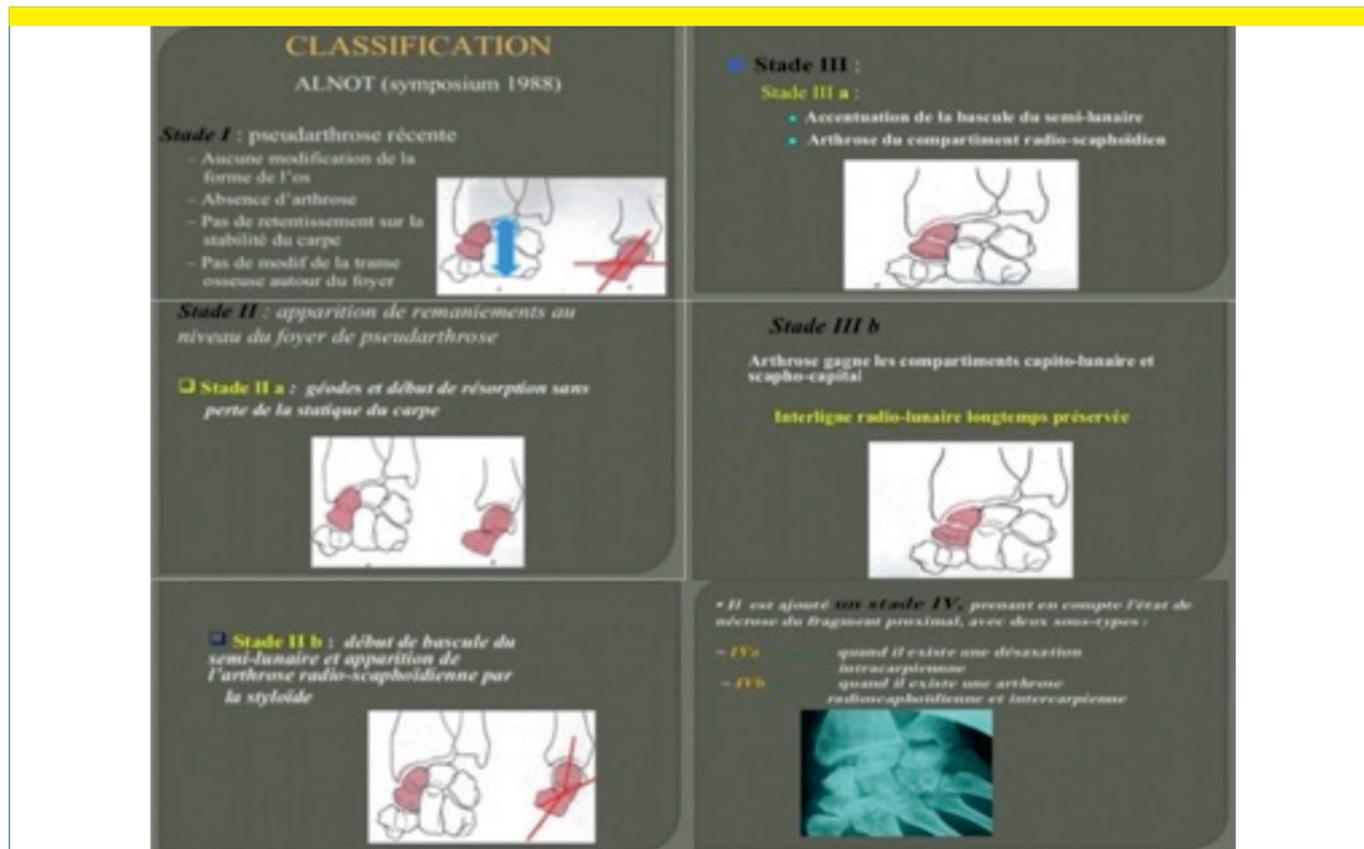


Figura 5. Classificazione di Alnot.

L'evoluzione nel tempo di una pseudoartrosi è caratterizzata da un rimaneggiamento che inizia di regola dalla rima di frattura in cui compaiono dei fenomeni di riassorbimento osseo. Il riassorbimento è in genere maggiore nella parte volare della rima di pseudoartrosi e ciò porta ad una progressiva alterazione della morfologia dell'osso.

In caso di riassorbimento della corticale volare lo scafoide tende ad accorciarsi ed incurvarsi, assumendo un aspetto caratteristico a gobba (humpback deformity) ed il suo polo prossimale, congiuntamente al semilunare con cui è in rapporto, ruota in direzione dorsale. Conseguenza di questa rotazione risulta essere la perdita di congruenza con la fossetta scafoidea del radio.

A causa delle alterazioni della forma dello scafoide e della rotazione dorsale del semilunare l'altezza del carpo tende a ridursi, ed una radiografia in proiezione laterale evidenzia un allineamento in DISI (dorsal intercalated segment instability). Più raramente la DISI, o altri segni di instabilità, possono essere determinati dalla presenza di lesioni legamentose intrinseche associate.

Necrosi del polo prossimale

Ulteriore possibile complicanza di una frattura dello scafoide carpale risulta essere, come già detto, la necrosi del polo prossimale. Come anticipato la vascolarizzazione della parte prossimale dell'osso è garantita da rami che penetrano a livello dell'istmo. Le fratture più prossimali di questo livello rischiano di interromperli determinando dunque l'ischemia del frammento prossimale, che può essere transitoria o esitare in una vera e propria necrosi ossea.

Il reperto radiografico di un polo prossimale addensato non è di per sé, come evidenziato da Green, una sicura dimostrazione di assenza di vascolarizzazione, mentre la RM risulta essere maggiormente dirimente a riguardo. La necrosi accertata del polo prossimale introduce un elemento prognostico sfavorevole, influenzando anche sulle scelte terapeutiche. L'evoluzione naturale di una pseudoartrosi non trattata, o della necrosi del polo prossimale, prevedono di norma l'insorgenza di artrosi. L'instabilità conseguente alla pseudoartrosi, l'alterata morfologia dello scafoide, la perdita di congruenza del

polo prossimale con la superficie articolare del radio e l'instabilità in DISI, determinano infatti la comparsa di alterazioni artrosiche che, in un primo momento si limitano alla stiloide radiale, la quale assume una forma appuntita, per poi interessare l'intera articolazione radio-scafoidea. Successivamente può essere interessata l'articolazione tra capitato e semilunare e quella tra capitato e scafoide. La degenerazione artrosica può in ultimo esitare in un collasso del carpo, riportato dagli Autori anglosassoni come SNAC (*Scaphoid Nonunion Advanced Collapse*).

Terapia

L'obiettivo del trattamento della pseudoartrosi dello scafoide è il raggiungimento del consolidamento, nel rispetto dell'anatomia e della fisiologica biomeccanica del carpo. Le opzioni di trattamento utilizzate sono molteplici: la tecnica di Matti-Russe, che prevede un innesto di osso spongioso prelevato generalmente dal radio (Fig. 6), l'osteosintesi con vite di Herbert o varie tecniche di innesto come quella di Fisk-Fernandez (1984) che prevede l'utilizzo di un cuneo osseo per colmare la perdita di sostanza, restituendo la fisiologica morfologia dell'osso, successivamente modificata da Cooney e collaboratori (1988) con lo

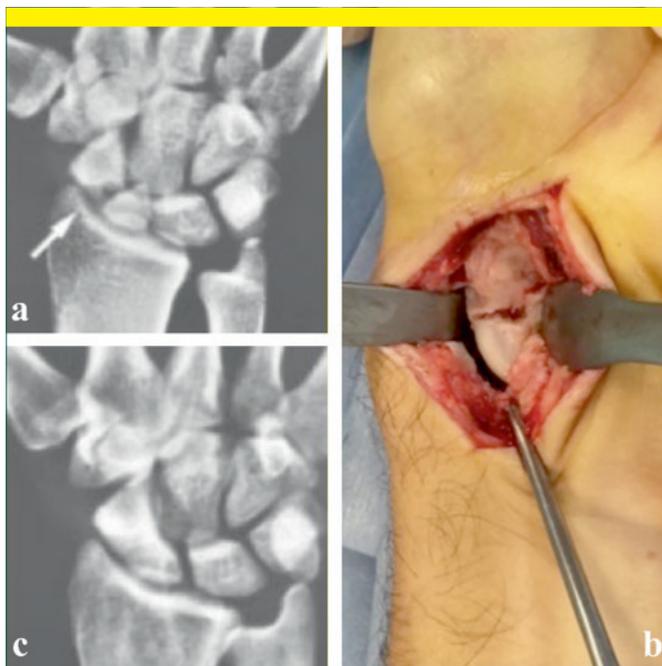


Figura 6. Intervento di Matti-Russe: paziente di anni 30, affetto da pseudoartrosi di scafoide(a) trattata con tecnica di Matti-Russe (b); controllo rx-grafico ad 1 anno (c).

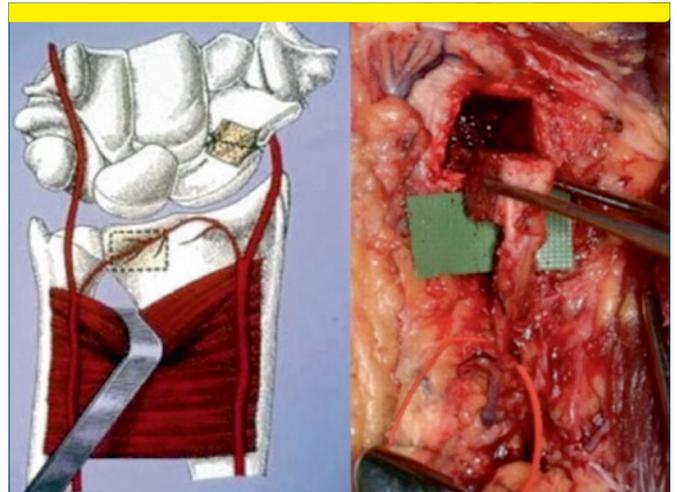


Figura 7. Tecnica di Mathoulin.

scopo di stabilizzare i frammenti e il cuneo con una vite cannulata.

Diversi studi hanno messo in luce una perdita di volume in sede volare dello scafoide che varia dal 6 al 15%, comune a tutte le pseudoartrosi. L'innesto a cuneo, stabilizzato mediante vite cannulata consente il ripristino del fisiologico angolo intrascafoideo, correggendo la deformità a gobba che limita l'estensione del polso e frequentemente si accompagna alla rotazione del semilunare favorendo in ultimo il collasso carpale.

Risulta importante sottolineare come la precocità del trattamento della pseudoartrosi, quando accertata, costituisca di per sé un fattore prognostico positivo.

Altra tecnica è quella del trapianto vascolarizzato, di cui esistono diverse varianti: tra le più utilizzate ricordiamo quella di Mathoulin, generalmente praticata in caso di reinterventi (Fig. 7).

Non risulta facile invece comparare i risultati delle diverse tecniche proposte, considerando le molteplici variabili possibili; pur tuttavia le tecniche che prevedono l'utilizzo della vite cannulata congiuntamente con l'innesto osseo sembrano dare risultati più confortanti rispetto alle tecniche che non prevedono una fissazione interna, in quanto consentono una mobilizzazione precoce oltre che una maggiore stabilità.

Nei casi in cui si assiste ad una profonda degenerazione artrosica, accompagnata da una sovrersione diffusa dei rapporti articolari del polso, possono rendersi necessari interventi maggiormente invasivi quali la resezione della prima filiera carpale, l'artrodesi parziale del carpo, l'artrodesi totale del polso o la sostituzione protesica del polso.

Conclusioni

Concludendo, appare evidente la rilevanza che lo scafoide carpale assume nell'intera biomeccanica del polso e come un trattamento inadeguato o gravato da una delle possibili complicanze possa condizionare irrimediabilmente la restitutio ad integrum, con un impatto sociale non sottovalutabile considerato il target dei pazienti.

Questo risulta il motivo per cui negli ultimi anni il trattamento ortopedico in apparecchio gessato è stato oggetto di un considerevole ridimensionamento in favore di una terapia chirurgica sempre più evoluta, che parte dalla valutazione attenta della frattura oltre che dalle richieste funzionali del paziente. Il gesso mantiene un'indicazione importante nelle fratture del tubercolo e le fratture del corpo dello scafoide, soprattutto nell'adolescente, o alle fratture composte senza spostamento alcuno dei frammenti ossei. Questo va confezionato includendo il pollice e mantenuto per 6/8 settimane al termine delle quali si effettuerà un controllo radiografico per valutare l'evoluzione della frattura.

Nel caso di pazienti giovani con elevate richieste funzionali o negli atleti, anche le fratture composte o con una scomposizione minore di 1 mm, possono essere trattate chirurgicamente con tecniche miniinvasive (vite percutanea) per ridurre il tempo di immobilizzazione. Nel trattamento di consensuali lesioni legamentose si può associare un trattamento artroscopico che spesso risulta utile anche nel verificare il corretto posizionamento della vite.

Bibliografia di riferimento

- Breitenseher MJ, Metz VM, Gilula LA, et al. *Radiographically occult scaphoid fractures: value of MR imaging in detection*. Radiology 1997;203:245-50.
- D'Arienzo M., Giuliani A., Martino P. *Le fratture recenti di scafoide: classificazione e trattamento*. GIOT 1994;31:319.
- Desai VV, Davis TRC, Barton NJ. *The prognostic value and reproducibility of the radiological features of the fractured scaphoid*. J Hand Surg Br 1999;24:586-90.
- Herbert TJ. *The fractured scaphoid*. St. Louis: Quality Medical Publishing 1990.
- Herbert TJ. *Experience with the Herbert screw in the treatment of scaphoid fractures*. J Hand Surg Br 1989;14:463.
- Linscheid RL, Weber ER. *Scaphoid fracture and nonunion*. In: Cooney WP, Linscheid RL, Dobyns JH, eds. *The wrist: diagnosis and operative treatment*. St Louis: Mosby 1998, pp. 385-430.
- Retting ME, Kozin SH, Cooney WP. *Open reduction and internal fixation of acute displaced scaphoid wais fractures*. J Hand Surg Am 2001;26:271-6.
- Russe O. *Fracture of the carpal navicular: diagnosis, non-operative treatment, and operative treatment*. J Bone Joint Surg Am 1960;42:759-68.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Francesco Addevero (foto)

Nicola Piolanti
Enrico Bonicoli
Michele Lisanti

I Clinica Ortopedica, Università di Pisa

I fattori di rischio di infezione periprotetica. S.T.R.I.P.: Stratificazione di Rischio di Infezione Periprotetica: proposta di un nuovo score

*Periprosthetic joint infection risk factors. proposal of new score.
S.T.R.I.P.: Stratification of Risks of Infection in joints Prosthesis*

Riassunto

L'infezione periprotetica è una delle complicanze più frequenti e temibili dopo protesizzazione di anca e ginocchio. Strategia di prevenzione è la stratificazione di rischio paziente specifico. Questo studio, dopo analisi critica della letteratura, propone uno score di stratificazione preoperatoria di rischio di infezione periprotetica (S.T.R.I.P.: Stratificazione di Rischio di Infezione Periprotetica) nella speranza di vedere nascere uno studio multicentrico di validazione. Con le parole chiave "riskfactors" AND "periprosthetic joint infection" è stata eseguita una ricerca di Reviews su Pubmed dal 2014 ad Ottobre 2016. 16 reviews hanno analizzato 21 fattori di rischio. Gli elementi valutabili preoperatoriamente che hanno dimostrato maggior associazione statistica sono obesità, malnutrizione, fumo di sigaretta, ASA score > 2, diabete mellito, immunodeficienza, infezione urinaria e artrite reumatoide. Agli stessi è stato associato valore numerico secondo logica proposta costruendo uno score di stratificazione di rischio.

Parole chiave: infezione periprotetica, score, fattori di rischio, S.T.R.I.P.

Summary

Periprosthetic joint infection is one of the most frequent and frightening complication after primary total hip and knee arthroplasty. The risks stratification for each patient is strategy of prevention. After a literature analysis, this study proposes a new preoperative score of risks stratification of periprosthetic joint infection (S.T.R.I.P.: Stratification of Risk of Infection of Prothesis) in order to receive the Community validation. With the key world "riskfactors" AND "periprosthetic joint infection" a PubMed-reviews research from 2014 until October 2016 has been performed. 16 reviews analyzed 21 risk-factors. The elements that we can consider before surgery and that have shown major statistical association are obesity, malnutrition, smoke, ASA > 2, DM, immunodeficiencies, urinary infections and rheumatoid arthritis. We gave a number value to each element elaborating a new periprosthetic joint infection risk factors stratification score.

Key words: periprosthetic joint infection, score, risk factors, S.T.R.I.P.

Introduzione

Gli interventi di sostituzione protesica d'anca e di ginocchio sono una delle pratiche chirurgiche più impiegate al mondo. *The Lancet*, nel 2007, definisce l'intervento di protesi d'anca come "intervento del secolo". Il miglioramento delle tecniche chirurgiche, delle proprietà fisiche e biologiche degli impianti e dei livelli di assistenza anestesiológica hanno permesso di espandere le indicazioni ad un pool di pazienti sempre più ampio ed eterogeneo. È ormai storico il lavoro di S. Kurtz et al. che ipotizza un aumento del numero di interventi del 137% dal 2005 al 2030.

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Addevero
via G. Mazzini, 26
56125 Pisa
E-mail: francescoaddevero@gmail.com

A fronte di una percentuale di successo sempre più soddisfacente, il fallimento dell'intervento espone il paziente ad un iter terapeutico spesso lungo e gravoso quoad vitam e quoad valitudinem, oltre a rappresentare una spesa sempre più importante per il Sistema Sanitario Nazionale. L'infezione periprotetica è una delle complicanze più frequenti, temibili e difficilmente risolvibili per il chirurgo Ortopedico. La prevenzione delle infezioni è, e sarà in futuro, strategia fondamentale per non assistere ad un incremento proporzionale degli interventi di revisione. La stratificazione dei fattori di rischio diventa così determinante al fine di prevenire le complicanze. Dopo un'analisi della letteratura scientifica questo studio propone uno score preoperatorio di stratificazione del rischio di infezione periprotetica (S.T.R.I.P.: Stratificazione di Rischio di Infezione Periprotetica) con lo scopo di sottoporlo all'attenzione della comunità scientifica e nella speranza di veder nascere uno studio di validazione multicentrico.

Epidemiologia

È stimato che ogni anno nei soli Stati Uniti vengano eseguiti circa 80000 interventi di revisione di impianti protesici di cui il 20% sono dovuti ad infezione periprotetica ¹ con un costo stimato di 107.264 \$ per paziente ². Secondo una review condotta nel 2014 da R. Patel (MayoClinic) il tasso di infezione periprotetica ha subito un incremento dal 2001 al 2009 con una percentuale di infezioni dopo impianto primario di anca cresciuta dal 1,99% al 2,18% e dal 2,05% al 2,18% dopo impianto primario di ginocchio ³. Una meta-analisi proposta da Ramkumar et al. nel 2015 ⁴ evidenzia come l'infezione del sito chirurgico (causa predisponente l'infezione profonda) rappresenta la terza causa di riospedalizzazione dopo impianto protesico primario.

I fattori di rischio di infezione periprotetica.
S.T.R.I.P.: Stratificazione di Rischio di Infezione Periprotetica:
proposta di un nuovo score

Il tasso di riospedalizzazione calcolato è del 5,6% a 30 giorni e del 7,7% a 90 giorni per la protesi d'anca e del 3,3% e del 9,7% rispettivamente a 30 e 90 giorni per la protesi di ginocchio. Il 60/70% dei casi di infezione periprotetica si manifesta a 2 anni dall'intervento ³.

Materiali e metodi

È stata eseguita una ricerca di tutti i lavori di reviews e metanalisi pubblicati su PubMed con le parole chiave "riskfactors" AND "periprosthetic joint infection". La ricerca ha evidenziato 29 lavori scientifici. Sono stati presi in analisi i lavori scientifici dal 2014 ad ottobre 2016 per un totale di 16 reviews.

I fattori di rischio di cui è stata studiata la correlazione con l'infezione periprotetica sono: genere (maschio, femmina), età, ipertensione, obesità, malnutrizione, fumo di sigaretta, abuso di alcool, uso di steroidi, ASA score, tempo operativo, trasfusioni di sangue, utilizzo di drenaggio post chirurgico, diabete mellito, patologia tiroidea, immunodeficienza, chirurgia bilaterale, cementazione, colonizzazione cutanea MRSA, demenza, infezioni urinarie ed artrite reumatoide per un totale di 21 fattori di rischio (Tab. I).

Dopo analisi in letteratura degli stessi e secondo il razionale proposto sono stati assegnati valori numerici ai fattori di rischio più incidenti e calcolabili prima di intervento chirurgico (Fig. 1).

Discussione

Genere, età, demenza e patologia tiroidea non sembrano avere correlazione statistica con il rischio di infezione periprotetica ^{5,6}.

Tabella I. Fattori di rischio di infezione periprotetica. Sono stati evidenziati gli elementi proposti nello score e il relativo valore numerico associato.

Protettivo	Associazione statistica				Score-value
	Nessuna	Bassa	Alta		
Utilizzo di drenaggio	Genere	Utilizzo di steroidi	Obesità		3/4
	Età	Chirurgia bilaterale	Malnutrizione		3
	Patologia tiroidea	Trasfusioni di sangue	Fumo di sigaretta		1
	Demenza	Cementazione	ASA score > 2		2-3
		Abuso di alcool	Tempo operatorio		-
		Iperensione arteriosa	Diabete mellito		2
		Colonizzazione cutanea MRSA	Immunodeficienza		variabile
			Infezione urinaria		X
			Artrite reumatoide		1/3

STRIP	
STRATIFICAZIONE DI RISCHIO DI INFEZIONE PERIPROTESICA	
OBESITA'	
BMI > 30 aumento del rischio dalle 4 alle 7 volte _____	<input type="checkbox"/> 3
BMI > 35 aumento del rischio fino a 9 volte _____	<input type="checkbox"/> 4
BMI > 40 _____ INTERVENTO SCONSIGLIATO	<input checked="" type="checkbox"/> 
MALNUTRIZIONE	
(albumina sierica < 3,5 g/dl, conta leucocitaria < 1500 MM3, transferrina < 200mg/dl) aumento del rischio fino a 7 volte. _____	<input type="checkbox"/> 3
Associazione con Obesità: 42 % DI COMPLICANZE INFETTIVE. INTERVENTO SCONSIGLIATO	<input checked="" type="checkbox"/> 
FUMO DI SIGARETTA	
aumento del rischio di 2 volte. _____	<input type="checkbox"/> 1
Il paziente ha smesso da almeno 4 settimane: riduzione del 30% del rischio infettivo) _____	<input type="checkbox"/>
DIABETE MELLITO	
aumento del rischio di 4 volte. NECESSITÀ DI STRETTI CONTROLLI GLICEMICI	<input type="checkbox"/> 2
ARTRITE REUMATOIDE	
aumento del rischio dalle 4 alle 9 volte. In terapia immunosoppressiva _____	<input type="checkbox"/> 3
Attualmente non in terapia _____	<input type="checkbox"/> 1
IMMUNODEFICIENZA	
Diagnosi in atto: necessità di _____ CONSULENZA INFETTIVOLOGICA	<input type="checkbox"/> ooo
ASA SCORE > 2	
Elevato rischio di infezione periprotetica.	<input type="checkbox"/> 2
Necessità di Terapia Intensiva Post Operatoria (escluse T.I.P.O. dedicate) _____	<input type="checkbox"/> 3
INFEZIONE URINARIA	
Infezione urinaria sintomatica in atto. NECESSITÀ DI TERAPIA ANTIBIOTICA E DI RISOLUZIONE PRIMA DELL'INTERVENTO CHIRURGICO _____	<input checked="" type="checkbox"/> 
Batteriuria non sintomatica NON SIGNIFICATIVO _____	<input type="checkbox"/>
TOTALE _____	

Figura 1. S.T.R.I.P.: Stratificazione di Rischio di Infezione Periprotetica.

L'utilizzo di steroidi, chirurgia bilaterale, trasfusioni di sangue, cementazione, abuso di alcool ed ipertensione arteriosa presentano risultati contrastati secondo studi differenti ma sembrano avere bassa significanza scientifica⁵. In considerazione di tali dati questi parametri non sono stati inclusi nel score.

L'utilizzo di drenaggio viene considerato fattore protettivo⁵ e quindi non incluso nello score.

L'immunodeficienza in quanto patologia eterogenea nella manifestazione clinica e nell'eziologia è difficilmente standardizzabile e non si riscontrano dati scientifici che quantifichino in tasso percentuale la relazione statistica genericamente dell'immunodeficienza con l'infezione periprotetica. In considerazione dell'unanime opinione che rappresenti un importante fattore di rischio, in caso di diagnosi di Immunodeficienza, si propone nello score di sottoporre il paziente a consulenza Infettivologica prima dell'intervento chirurgico. Sarà in accordo con il Collega Infettivologo che si potrà quantificare il rischio.

La colonizzazione cutanea da parte di stafilococchi meticillino resistenti (MRSA) si reperta in circa il 12-23% dei casi di infezione periprotetica. Resta ancora controversa la necessità di eseguire screening della popolazione sottoposta ad intervento e sull'eventuale trattamento in caso di positività benché sempre più studi ipotizzino la riduzione del tasso di infezione dopo trattamento. Uno studio condotto da Rao et al. con follow-up di 2 anni su 3569 pazienti sottoposti a decolonizzazione contro un gruppo controllo ha dimostrato una riduzione del tasso di infezione da 2,7% al 1,2%⁷⁻⁹.

Non essendo lo screening MRSA di pratica comune negli Ospedali Italiani e non essendoci unanime accordo sulla reale impatto che la contaminazione cutanea rivolge nell'instaurarsi di infezione periprotetica, si esclude lo stesso dallo score.

Il tempo operativo è ormai unanimemente accettato come fattore di rischio di infezione post chirurgica. Uno studio condotto da Namba et al. osserva un incremento del tasso di infezione periprotetica ogni 15 minuti di tempo operativo in più¹⁰. Essendo questo un parametro non calcolabile prima dell'intervento, non verrà considerato nello score proposto.

L'obesità sempre più diffusa con tasso di crescita di incidenza esponenziale è diventata negli ultimi anni una delle sfide più importanti da superare per il chirurgo ortopedico. Kong et al. in una review pubblicata nel 2016 riporta un aumento del rischio di infezione fino a 9 volte rispetto a pazienti non obesi (BMI < 30). Studi isolati riportano dati concordanti con rischio di infezione aumentato di 6,7 volte per paziente con BMI > di 30 negli interventi di PTG e del 4,2 negli interventi di PTA¹¹. Ancora Nunez et al. riporta dati di incremento di rischio di 4 volte in pazienti con BMI > di 40 e

di 18 volte in pazienti con BMI > di 50. L'obesità si associa in oltre ad altre comorbidità: il 30% degli obesi presenta più di 3 comorbidità contro il 7% dei non obesi¹². Kunutsors et al. nel 2016 pubblicano una review comparando il tasso di infezione periprotetica in pazienti con BMI ≥ 30 rispetto a pazienti < 30 kg/m² e BMI ≥ 35 rispetto < 35 kg/m²; ancora BMI ≥ 40 rispetto a BMI < 40 kg/m²; il rischio relativo calcolato è stato rispettivamente 1,60 (1,29-1,99), 1,53 (1,22-1,92), and 3,68 (2,25-6,01)¹³. La comunità scientifica si trova in accordo su controindicare l'intervento di protesi di anca e ginocchio in pazienti con BMI > 40.

Con il termine "malnutrizione" si intende una conta leucocitaria < a 1500 mm³, albumina sierica < 3,5g/dl, livelli di transferrina < 200mg/dl. In pazienti malnutriti il rischio di infezione è calcolato essere 7 volte più alto che nella popolazione di controllo¹⁴. Secondo uno studio condotto da Haung et al.¹⁵ il 12% di pazienti sottoposti a interventi di protesi di anca e ginocchio vanno incontro a complicanze contro il 2,9% di pazienti non malnutriti. Tale tasso cresce fino al 42% nel caso in cui alla malnutrizione si associ obesità.

Il fumo di sigaretta viene unanimemente considerato un fattore di rischio di ritardo di guarigione delle ferite chirurgiche e dell'infezione del sito chirurgico. È stata dimostrata in diversi studi anche l'associazione con l'infezione periprotetica per un tasso di rischio di 2 volte maggiore rispetto a pazienti non fumatori. Attraverso l'analisi della nicotina sierica e salivare è possibile determinare se il paziente presenta ancora l'effetto del fumo. Il tasso di nicotina sierica si normalizza in circa 4 settimane. Alcuni studi condotti su pazienti che hanno smesso di fumare da più di 40 gg prima dell'intervento dimostrano una riduzione del 30% di rischio rispetto ai pazienti ancora fumatori al momento dell'intervento. Il tasso di rischio non sembra però tornare a livelli dei pazienti mai stati fumatori¹⁶.

Prendendo in considerazione questi valori si è evidenziato come mediamente l'obesità rappresenti un fattore di rischio dalle 3 alle 4 volte più incidente sull'infezione periprotetica rispetto al fumo di sigaretta. Associando al fumo di sigaretta un valore arbitrario base di 1, si è dato all'obesità un valore di 3 per > 30 BMI > 35 e di 4 per BMI > di 35. In accordo con la letteratura il riscontro di un BMI > 40 pone immediatamente controindicazione all'intervento. Al fine di una più ampia validazione di tale decisione si sono paragonati i valori da noi proposti a quelli riscontrati nel noto "Mayo PJI riskscore"¹⁷ il quale propone valori numerici del tutto sovrapponibili.

Il diabete mellito resta ad oggi uno dei fattori di rischio più importanti con incremento del rischio di infezione di 4 volte superiore a pazienti non affetti da patologia^{18 19}. Strategia fondamentale per ridurre il rischio durante il ricovero è stato dimostrato essere quello di mantenere la glicemia ematica inferiore ai 200 mg/ml durante tutto il ricovero.

Risultati contraddittori si riscontrano in studi differenti per quanto riguarda il valore predittivo dell'emoglobina glicata. Non tutti gli autori concordano nel considerare tale valore elevato come fattore di rischio^{19,20}. Questo indicherebbe come rivestano maggior valore eziopatogenetico gli alti livelli di glicemia al momento dell'intervento e nel periodo di convalescenza. Dalle reviews analizzate il diabete mellito presenta associazione statistica all'infezione periprotetica leggermente inferiore all'obesità e superiore al fumo di sigaretta; si associa così a tale patologia un valore di 2.

Valori di ASA score maggiori di 2 sono considerati uno dei fattori di rischio più rilevanti per infezione periprotetica. Seconda una meta-analisi condotta da Kong et al. nel 2016 valori ASA superiori a 2 hanno elevata significanza statistica nell'associazione con complicanze infettive post intervento con odd-ratio di 2,06⁵. Tali valori si pongono in accordo con altri studi precedentemente condotti^{21,22}. Si sottolinea in oltre come l'eventuale necessità da parte del paziente di terapia intensiva esponga ulteriormente lo stesso a complicanze infettive. Secondo una review condotta da Daniel et al. nel 2012, 1/3 dei pazienti che vanno incontro a Sepsis dopo intervento di sostituzione protesica di articolazione ha avuto necessità di terapia intensiva post-operatoria²³. In considerazione della eterogeneità delle cause che espongono il paziente alla necessità di terapia intensiva è difficilmente standardizzabile il tasso percentuale di rischio che la stessa rappresenta.

In considerazione di tali dati si associa un valore di 2 ad un ASA score maggiore di 2. Si propone inoltre di sommare un ulteriore punto in caso in cui il paziente necessiti di degenza in terapia intensiva post-operatoria. Tale parametro può essere escluso qualora si tratti di terapia intensiva dedicata ed in assenza di commistione di pazienti ortopedici e generali.

L'artrite reumatoide presenta una forte associazione statistica con complicazioni infettive della ferita chirurgica e dell'impianto protesico. Valori paragonabili all'obesità⁵. Resta non ancora del tutto chiaro quale sia il movente eziopatogenetico. Secondo alcuni studi le complicanze infettive sono dovute alla condizione di immunodepressione iatrogena a cui sono sottoposti i pazienti. Secondo altri invece il rischio infettivo è correlato alla patologia stessa. Si sottolinea in oltre che i pazienti affetti da artrite reumatoide vigono spesso in uno stato di malnutrizione esponendosi nuovamente ai fattori di rischio correlati alla stessa^{3,24,25}. Si associa così un valore di 3.

L'infezione urinaria è unanimemente considerata un fattore di rischio (da moderato ad elevato).

Le vie urinarie sono considerate una frequente porta di accesso di patogeni che attraverso via ematogena o diretta possono infettare il sito chirurgico o le componenti protesiche. Alcuni studi hanno analizzato la riduzione di infezione

dopo introduzione di profilassi antibiotica urinaria standard per tutti i pazienti²⁶ e in quelli con presenza di leucocituria significativa^{27,28}. I risultati sono contraddittori ma concordano nel sottolineare che tale trattamento espone il paziente ad altre complicanze²⁶ quali insufficienza renale acuta, a sua volta considerabile un fattore di rischio di infezione periprotetica. Non sembra consigliabile eseguire terapia antibiotica preoperatoria in caso di batteriuria non sintomatica. Resta consigliato invece eradicare l'infezione urinaria sintomatica acuta prima dell'intervento e monitorizzare i sintomi urinari dopo l'intervento chirurgico²⁷.

Sommazione di più fattori di rischio

In letteratura si trovano pochi studi che analizzano le complicanze in pazienti affetti da più fattori di rischio. Un lavoro condotto da Mark et al.²⁹ prende in analisi le complicanze (generiche) dei pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca e ginocchio stratificandolo in base ad una comorbilità e alla sommazione di più delle stesse. Se ne evince come la sommazione di più fattori aumenta esponenzialmente il rischio di infezione periprotetica. È stato arbitrariamente calcolato un valore di 7 come limite massimo prima di sconsigliare l'intervento chirurgico. Si sottolinea come talvolta il chirurgo si trovi di fronte a condizioni cliniche e sociali tali da poter essere indotto ad accettare alti rischi infettivi. Quella che potremmo definire come "chirurgia compassionevole" esula da logiche di mera statistica benché, a nostro parere, non può mai prescindere da un approfondito consenso informato del paziente.

Conclusione

Con questa breve analisi della letteratura e fermo restando i limiti statistici dello studio, si propone alla Comunità Scientifica una prima bozza di scheda di stratificazione del rischio di infezione periprotetica (S.T.R.I.P.: Stratificazione di Rischio di Infezione Periprotetica). Il nostro intento è quello di arricchire lo studio con l'esperienza di altre cliniche Ortopediche proponendo la nascita di uno studio multicentrico nella ricerca della validazione dello stesso. Riteniamo che la creazione di un score possa permettere di ridurre l'insorgenza di tale complicanza guidando nell'interprendere tutte quelle misure preventive che esulano dalla routine chirurgica, in quei pazienti a maggior rischio.

Bibliografia

- 1 Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al. *The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States*. Clin Orthop Relat Res 2010;468:45-51.

- 2 Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, et al. *Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 2007;89:144-51.
- 3 Tande AJ, Patel R. *Prosthetic joint infection*. Clin Microbiol Rev 2014;27:302-45.
- 4 Ramkumar PN, Chu CT, Harris JD, et al. *Causes and rates of unplanned readmissions after elective primary total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis*. Am J Orthop 2015;44:397-405.
- 5 Kong L, Cao J, Zhang Y, et al. *Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis*. Int Wound J 2016 doi: 10.1111/iwj.12640. [Epub ahead of print].
- 6 Zhu Y, Zhang F, Chen W, et al. *Risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis*. J Hosp Infect 2015;89:82-9.
- 7 Rao N, Cannella BA, Crossett LS, et al. *Preoperative screening/decolonization for Staphylococcus aureus to prevent orthopedic surgical site infection: prospective cohort study with 2-year follow-up*. J Arthroplasty 2011;26:1501-7.
- 8 Rao N, Cannella B, Crossett LS, et al. *A preoperative decolonization protocol for staphylococcus aureus prevents orthopaedic infections*. Clin Orthop Relat Res 2008;466:1343-8.
- 9 Chen AF, Heyl AE, Xu PZ, et al. *Preoperative decolonization effective at reducing staphylococcal colonization in total joint arthroplasty patients*. J Arthroplasty 2013;28:18-20.
- 10 Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. *Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees*. J Bone Joint Surg Am 2013;95:775-82.
- 11 Namba RS, Paxton L, Fithian DC, et al. *Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients*. J Arthroplasty 2005;20:46-50.
- 12 Odum SM, Springer BD, Dennon AC, et al. *National obesity trends in total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2013;28:148-51.
- 13 Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, et al. *Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis*. Plos One 2016;11:e0150866.
- 14 Greene KA, Wilde AH, Stulberg BN. *Preoperative nutritional status of total joint patients. Relationship to postoperative wound complications*. J Arthroplasty 1991;6:321-5.
- 15 Huang R, Greenky M, Kerr GJ, et al. *The effect of malnutrition on patients undergoing elective joint arthroplasty*. J Arthroplasty 2013;28:21-4.
- 16 Springer BD. *Modifying risk factors for total joint arthroplasty: strategies that work nicotine*. J Arthroplasty 2016;31:1628-30.
- 17 Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, et al. *The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification*. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33: 774-81.
- 18 Harrop JS, Styliaras JC, Ooi YC, et al. *Contributing factors to surgical site infections*. J Am Acad Orthop Surg 2012;20:94-101.
- 19 Iorio R, Williams KM, Marcantonio AJ, et al. *Diabetes mellitus, hemoglobin A1C, and the incidence of total joint arthroplasty infection*. J Arthroplasty 2012;27:726-9 e1.
- 20 Stryker LS, Abdel MP, Morrey ME, et al. *Elevated postoperative blood glucose and preoperative hemoglobin A1C are associated with increased wound complications following total joint arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 2013;95:808-14, S1-2.
- 21 Song KH, Kim ES, Kim YK, et al. *Differences in the risk factors for surgical site infection between total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in the Korean Nosocomial Infections Surveillance System (KONIS)*. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:1086-93.
- 22 Maoz G, Phillips M, Bosco J, et al. *The Otto Aufranc Award: modifiable versus nonmodifiable risk factors for infection after hip arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res 2015;473:453-9.
- 23 Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. *Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases*. Ann Oncol 2012;23:1341-7.
- 24 White RH, McCurdy SA, Marder RA. *Early morbidity after total hip replacement: rheumatoid arthritis versus osteoarthritis*. J Gen Intern Med 1990;5:304-9.
- 25 Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, et al. *Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 2006;55:333-7.
- 26 Walker H, Patton A, Bayne G, et al. *Reduction in post-operative acute kidney injury following a change in antibiotic prophylaxis policy for orthopaedic surgery: an observational study*. J Antimicrob Chemother 2016;71:2598-605.
- 27 Scarlato RM, Dowsey MM, Busing KL, et al. *What is the role of catheter antibiotic prophylaxis for patients undergoing joint arthroplasty? ANZ J Surg 2016 doi: 10.1111/ans.13584. [Epub ahead of print]*.
- 28 Sousa R, Munoz-Mahamud E, Quayle J, et al. *Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? Clin Infect Dis 2014;59:41-7*.
- 29 Gage MJ, Schwarzkopf R, Abrouk M, et al. *Impact of metabolic syndrome on perioperative complication rates after total joint arthroplasty surgery*. J Arthroplasty 2014;29:1842-5.

I fattori di rischio di infezione periprotetica.
S.T.R.I.P.: Stratificazione di Rischio di Infezione Periprotetica:
proposta di un nuovo score

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Alfredo Schiavone Panni (foto)

Rocco D'Apolito
Giuseppe Mazzitelli
Katia Corona
Michele Vasso

Dipartimento di Medicina e Scienze per la
Salute, Università del Molise

Artroprotesi totale di ginocchio: risultati a 20 anni

Total knee arthroplasty: 20-year results

Riassunto

Obiettivi. Obiettivo di questo studio è stato riportare i risultati clinici e radiografici, e la sopravvivenza a 20 anni della artroprotesi totale di ginocchio (PTG) primaria NexGen® impiantata utilizzando lo strumentario Multi-Reference® 4-in-1.

Materiali e metodi. 165 protesi primarie NexGen® sono state impiantate in 157 pazienti dallo stesso chirurgo, utilizzando la stessa tecnica chirurgica e lo stesso protocollo postoperatorio per tutti i pazienti. I pazienti sono stati analizzati attraverso la scheda IKS clinica e funzionale ed il ROM, e sono stati sottoposti ad uno studio radiografico completo.

Risultati. 165 PTG in 157 pazienti sono state analizzate retrospettivamente con un follow-up medio di 17,2 (15-20, DS 3,3) anni. I punteggi medi IKS clinici e funzionali sono aumentati rispettivamente da 43,1 (34-56, DS 6,7) punti e 48,8 (40-60, DS 7,3) punti prima dell'intervento a 80,7 (74-86, DS 4,0) punti e 83,7 (70-95, DS 4,3) punti all'ultimo controllo ($p < 0,05$). Il ROM medio è aumentato da 98,6 (88-112, DS 6,9) gradi prima dell'intervento a 124,8 (120-138, DS 4,1) gradi all'ultimo controllo ($p < 0,05$). L'allineamento medio dell'arto inferiore sul piano frontale è passato da 80,6 (76-98, DS 4,5) gradi prima dell'intervento a 89,3 (87-92, DS 2,1) gradi all'ultimo controllo ($p < 0,05$). Il tasso di sopravvivenza dell'impianto è stato del 93,9% all'ultimo follow-up.

Conclusioni. Questo studio ha mostrato un'ottima sopravvivenza (93,9%) della PTG NexGen® impiantata utilizzando lo strumentario Multi-Reference® 4-in-1, associata a un incremento significativo dei risultati complessivi ad un follow-up massimo di 20 anni.

Parole chiave: artroprotesi totale di ginocchio, artrosi, NexGen®, follow-up

Summary

Purposes. The purpose of this study was to retrospectively analyze the clinical and radiological outcomes, and the 20-year survivorship of the NexGen LPS® total knee arthroplasty (TKA) implanted using a Multi-Reference® 4-in-1 instrumentation.

Materials and methods. 165 primary NexGen LPS® TKAs were implanted in 157 patients by a single surgeon with the same surgical procedure and postoperative management. Clinical outcome, by means of the International Knee Society (IKS) scores and the range of motion (ROM), were analyzed, and complete radiographic assessment of the knee was taken.

Results. 165 TKAs in 157 patients were retrospectively analyzed with a mean follow-up of 17.2 years (range 15-20, SD 3.3). Mean IKS clinical and functional scores improved from 43.1 (34-56, SD 6.7) and 48.8 (40-60, SD 7.3) points preoperatively to 80.7 (74-86, SD 4.0) and 83.7 (70-95, SD 4.3) postoperatively ($p < 0.05$), respectively. Mean ROM raised from 98.6 (88-112, SD 6.9) degrees preoperatively to 124.8 (120-138, SD 4.1) at the last follow-up ($p < 0.05$). The alignment of the lower limb improved from 80.6 (76-98, SD 4.5) degrees preoperatively to 89.3 (87-92, SD 2.1) degrees at the last follow-up ($p < 0.05$). The implant survival rate was 93.9% at the last follow-up.

Conclusions. These results showed an excellent survivorship (93.9%) of the NexGen® TKA implanted using a Multi-Reference® 4-in-1 Instrumentation, along with a significant improvement of the overall results at a maximum follow-up of 20 years.

Key words: total knee arthroplasty, arthritis, NexGen®, follow-up

Indirizzo per la corrispondenza:

Rocco D'Apolito
via Francesco De Sanctis
86100 Campobasso
E-mail: roccodapolito@hotmail.it

Introduzione

L'impianto di un'artroprotesi totale di ginocchio (PTG) è uno degli interventi ortopedici più frequentemente praticati, ed entro il 2030 si presume che la domanda per questo tipo di intervento cresca fino a circa 3 milioni all'anno soltanto negli Stati Uniti^{1,2}. La Letteratura mostra come la PTG presenti una sopravvivenza a 10 anni costantemente superiore al 90% e consenta significativi miglioramenti (maggiori del 30%) nelle principali scale di valutazione del ginocchio³⁻⁷. L'obiettivo primario della PTG è alleviare il dolore e ripristinare la funzionalità del ginocchio, permettendo in questo modo il ritorno alle attività della vita quotidiana^{8,9}.

La protesi totale di ginocchio NexGen® e lo strumentario Multi-Reference® 4-in-1 (Zimmer, Warsaw, Indiana-USA) sono stati progettati per ottenere un posizionamento ottimale delle componenti attraverso una tecnica chirurgica semplice e lineare, e per garantire un impianto ben funzionante e durevole nel tempo. Lo strumentario assiste in modo affidabile il chirurgo nel ripristino del corretto asse dell'arto inferiore grazie all'esecuzione di resezioni ossee precise e standardizzate, indipendentemente dal tipo di protesi utilizzata (a piatto fisso o mobile, a conservazione o meno del crociato posteriore).

L'obiettivo di questo studio retrospettivo è stato riportare i risultati clinici e radiografici, e la sopravvivenza a 20 anni della PTG NexGen® impiantata utilizzando lo strumentario Multi-Reference® 4-in-1.

Materiali e metodi

Pazienti

Tra il 1996 e il 2001, 197 PTG NexGen® primarie sono state impiantate in 189 pazienti da un singolo chirurgo (ASP) utilizzando lo strumentario Multi-Reference® 4-in-1. In particolare, si trattava di 179 protesi postero-stabilizzate (NexGen® LPS) e 18 protesi a conservazione del crociato

posteriore (NexGen® CR). Le protesi CR sono state utilizzate nei casi di deformità lieve sul piano coronale, assenza di contrattura in flessione e stabilità sul piano sagittale. Nel caso di gravi deformità in varo o in valgo e in caso di instabilità sul piano sagittale sono state utilizzate protesi PS. Il piatto mobile è stato preferito in pazienti più giovani con moderate deformità. Impianti PS a piatto fisso sono stati utilizzati in tutti i pazienti anziani e con gravi deformità, insufficienza del legamento crociato posteriore e nei casi di artriti sistemiche. Nel periodo di follow-up, 13 pazienti sono deceduti ed 11 pazienti sono stati persi. Otto ulteriori pazienti sono stati esclusi dal follow-up a causa dell'insorgenza di deterioramento cognitivo o gravi condizioni cliniche. Le restanti 165 protesi (157 pazienti) sono state incluse in questo studio. 126 protesi erano a piatto fisso (tra cui 108 postero-stabilizzate e 18 a ritenzione del crociato posteriore), 39 protesi erano a piatto mobile (tutte postero-stabilizzate). La diagnosi primaria era di artrosi primitiva in 132 ginocchia, artrite reumatoide in 19 ginocchia, necrosi avascolare in 7 ginocchia, artrite psoriasica in 4 ginocchia, artrosi post-traumatica in 3 ginocchia. La Tabella I mostra le caratteristiche demografiche e i parametri clinici del campione dello studio.

Tecnica chirurgica

Gli interventi chirurgici sono stati eseguiti in sala operatoria provvista di flussi laminari, e tutti i componenti dell'equipe operatoria indossavano caschi isolanti. La profilassi antibiotica con una singola dose endovenosa di cefazolina (2g) è stata eseguita 45-60 minuti prima dell'incisione; in pazienti con ipersensibilità alle cefalosporine o ad alto rischio di infezione da MRSA è stata utilizzata vancomicina (1g) 90 minuti prima dell'incisione. Il tourniquet è stato posizionato alla radice della coscia prima dell'intervento ed utilizzato, ad una pressione di 350 mmHg, soltanto durante la cementazione. In tutti i casi è stato utilizzato un approccio para-rotuleo mediale standard. Il taglio femorale distale è stato eseguito con guida intra-midollare

Tabella I. Dati demografici e parametri clinici di 165 protesi NexGen in 157 pazienti.

	Totale	Piatto fisso	Piatto mobile
Numero di PTG	165	126	39
Sesso	47 M - 110 F	37 M - 81 F	10 M - 29 F
Età media	69,1 (57-81) anni	72,6 (57-81) anni	65,6 (57-72) anni
Lato	62 S - 103 D	48 S - 78 D	14 S - 25 D
Deformità pre-operatoria	139 varo - 26 valgo	107 varo - 19 valgo	32 varo - 7 valgo
Allineamento pre-operatorio	82,0 (76-98) gradi	80,7 (76-98) gradi	83,4 (81-96) gradi
BMI (kg/m ²)	25,2 (21,8-30,4)	26,2 (22,7-30,4)	24,3 (21,8-28,6)

impostata tra i 5° e i 7° di valgo al fine di realizzare una resezione perpendicolare all'asse meccanico del femore. Lo strumentario Multi-Reference® 4-in-1 prevede, a questo punto l'utilizzo di una guida-misuratore anteroposteriore che viene applicata sulla superficie del taglio femorale distale a ginocchio flesso a 90°, con le due branche inferiori che devono essere a contatto con la superficie dei condili posteriori. Dopo aver centrato la guida-misuratore lungo l'asse diafisario ed averla fissata con pin o viti, vi si applica un apposito strumento che, posto a contatto con la corticale anteriore del femore nel punto di taglio desiderato, andrà bloccato, avvitandolo, per poi leggere sulla guida stessa la dimensione della componente femorale corrispondente. Sulla maschera-misuratore andrà applicato a questo punto un'ulteriore guida per pin negli appositi alloggiamenti. Vi sono diverse guide per i pin con diversi gradi di extrarotazione (0°/3°, 5°/7°). Una volta applicati i pin nella guida si rimuoverà tutta la guida-misuratore lasciando inseriti soltanto i pin, sui quali andrà applicata e centrata, in senso medio-laterale, la maschera di taglio femorale. Nel caso di protesi PS al termine delle resezioni andrà applicata una ulteriore maschera, che guiderà i tagli per la creazione del box femorale. Il taglio femorale posteriore è stato eseguito in tutti i casi a 3° di rotazione esterna rispetto ai condili femorali posteriori. Il taglio tibiale è stato eseguito con una guida extra-midollare, possibilmente perpendicolare all'asse meccanico della tibia sul piano frontale e con un'inclinazione posteriore sul piano sagittale di 7°. Dopo le resezioni ossee, è stato eseguito il bilanciamento legamentoso. La rotula è stata sempre denervata e gli osteofiti rimossi. La protesizzazione della rotula (con una componente "all-poly") è stata eseguita in 40 ginocchia. Le indicazioni per la protesizzazione della rotula sono state: grave artrosi femoro-rotulea, grave instabilità femoro-rotulea, artrite sistemica. Tutte le componenti protesiche sono state cementate con cemento antibiotato (contenente gentamicina).

Trattamento postoperatorio

I pazienti sono stati sottoposti a profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare per via sottocutanea, calze anti-trombo e mobilizzazione postoperatoria immediata. In prima giornata postoperatoria il ginocchio è stato trattato con apparecchio per la mobilizzazione passiva continua (CPM). Il limite della flessione del CPM è stato impostato inizialmente a 40°. Successivamente è stato incrementato di 10° al giorno sino a raggiungere i 120° di flessione massima. Il CPM è stato utilizzato per 3 settimane. Allo stesso tempo il paziente iniziava la mobilizzazione attiva e passiva del ginocchio ed esercizi di rinforzo muscolare sotto la supervisione di un fisioterapista; tali esercizi sono stati proseguiti per almeno 5 settimane. In

seconda giornata postoperatoria i pazienti venivano messi in piedi e deambulavano. Il carico completo è stato concesso immediatamente, utilizzando i bastoni canadesi per 2 settimane.

Valutazione clinica e radiologica

I pazienti sono stati valutati utilizzando la scheda IKS clinica and funzionale¹⁰, e il ROM. In tutti i pazienti sono state eseguite radiografie anteroposteriore dell'arto inferiore in toto sotto-carico, in proiezione di Rosenberg, di Merchant ed in proiezione latero-laterale del ginocchio. Le valutazioni cliniche e radiografiche sono state eseguite preoperatoriamente, a 3, 6 e 12 mesi postoperatori, e successivamente ogni anno. Le radiografie sono state utilizzate per calcolare l'allineamento meccanico dell'arto e per verificare la presenza di linee di radiotrasparenza, osteolisi, mobilizzazione e subsidenza delle componenti. Il fallimento della PTG è stato definito come revisione di almeno una delle componenti protesiche per qualsiasi causa. Tutti i dati sono stati raccolti retrospettivamente. Il comitato etico dell'Università del Molise non ha richiesto nessuna autorizzazione per la consultazione delle cartelle, dei dati e delle immagini dei pazienti.

Analisi statistica

L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando SPSS 13 per Windows. I dati demografici e i risultati sono stati descritti utilizzando medie e intervallo dei valori. Il *t*-test di Student è stato usato per analizzare i cambiamenti radiografici medi e gli incrementi dei punteggi IKS e i valori del ROM. Il grado di significatività statistica è stato fissato a $p < 0,05$. La sopravvivenza è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meier considerando tutti i fallimenti come endpoint.

Risultati

165 PTG in 157 pazienti sono state analizzate retrospettivamente con un follow-up medio di 17,2 (15-20, DS 3,3) anni (Figg. 1, 2). I punteggi medi IKS clinici e funzionali sono aumentati rispettivamente da 43,1 (34-56, DS 6,7) punti e 48,8 (40-60, DS 7,3) punti prima dell'intervento a 80,7 (74-86, DS 4,0) punti e 83,7 (70-95, DS 4,3) punti all'ultimo controllo ($p < 0,05$). Il ROM medio è aumentato da 98,6 (88-112, DS 6,9) gradi prima dell'intervento a 124,8 (120-138, DS 4,1) gradi all'ultimo controllo ($p < 0,05$). L'allineamento medio dell'arto inferiore sul piano frontale è passato da 80,6 (76-98, DS 4,5) gradi prima dell'intervento a 89,3 (87-92, DS 2,1) gradi all'ultimo controllo ($p < 0,05$).

Nessuna differenza significativa tra impianti a piatto fisso e a piatto mobile, e tra protesi a conservazione o meno

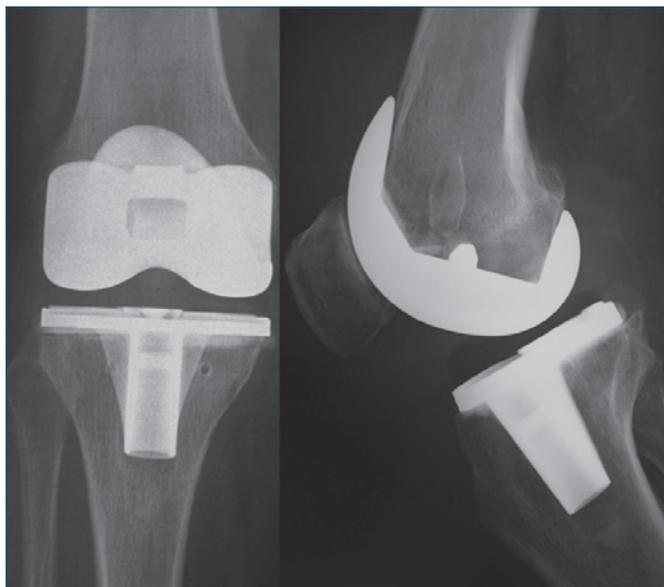


Figura 1. Protesi PS a piatto fisso: controllo a 20 anni.

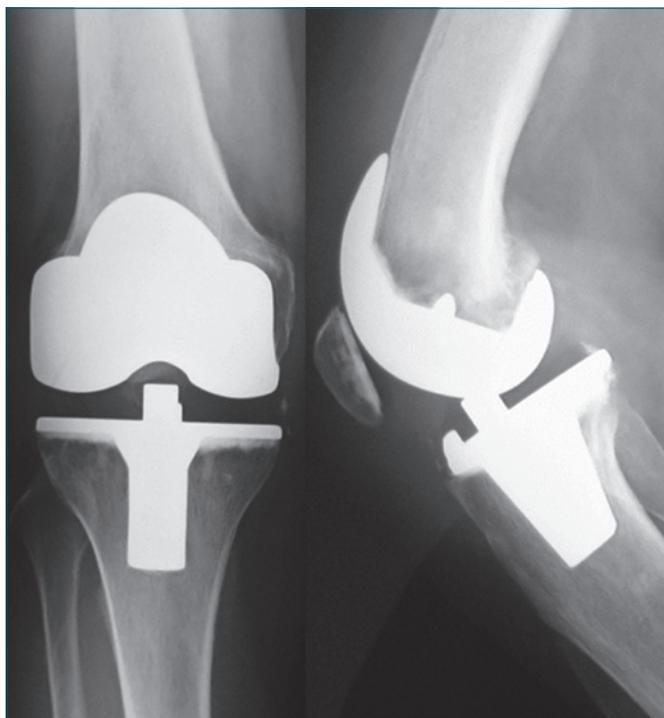


Figura 2. Protesi PS a piatto mobile con protesizzazione della rotula: controllo a 20 anni.

del crociato posteriore, è stata rilevata in termini di punteggi IKS, ROM e allineamento dell'arto ($p > 0,05$). Linee di radiotrasparenza non progressive sono state rilevate nel 12,8% degli impianti a piatto fisso e nel 14,9% di quelli a

piatto mobile ($p > 0,05$). Osteolisi minima (< 5 cm) è stata osservata nel 3,6% delle protesi a piatto fisso e nel 5,2% di quelle a piatto mobile ($p > 0,05$). In tutti questi casi, le linee di radiotrasparenza e l'osteolisi non erano associate a dolore e/o mobilizzazione delle componenti.

Si sono verificati 10 casi (6,1%) di fallimento: 3 casi di infezione, 2 casi di mobilizzazione asettica, 2 casi di usura dell'insero in polietilene, 1 caso di instabilità di protesi a piatto mobile, 1 caso di mobilizzazione della componente rotulea, 1 caso di protesi dolorosa. I 3 casi di infezione sono stati trattati, con risultati favorevoli, mediante revisione two-stage; i 2 casi di mobilizzazione asettica hanno subito una revisione dell'impianto con protesi semivincolata (CCK), così come nel caso dell'instabilità; nei casi di usura dell'insero è stata eseguita una sostituzione dello stesso; la mobilizzazione rotulea è stata trattata revisionando la componente rotulea; nel caso della protesi dolorosa non è stata eseguita nessuna procedura chirurgica ulteriore per rifiuto da parte del paziente. Inoltre si sono registrati 1 caso di trombosi venosa profonda, e 5 casi di dolore anteriore di ginocchio (di cui uno soltanto ha richiesto la protesizzazione della rotula in un secondo tempo). Il tasso di sopravvivenza dell'impianto è stato dunque del 93,9% all'ultimo follow-up (Fig. 3).

Discussione

Il risultato principale di questo studio è che la PTG NexGen® ha mostrato un'ottima sopravvivenza (93,9%) ad un follow-up massimo di 20 anni. Tre dei 10 fallimenti sono stati attribuiti a infezione profonda, laddove solo 6 fallimenti sono stati attribuiti a ragioni meccaniche. Inoltre anche dal punto di vista clinico-funzionale e radiologico sono stati raggiunti risultati ampiamente soddisfacenti.

La sopravvivenza a 10 anni delle PTG è ampiamente descritta in Letteratura, ed è riportata essere tra il 92% e il 100% sia nelle protesi a piatto fisso che in quelle a piatto mobile, con eccellenti risultati clinico-funzionali⁷⁻¹¹⁻¹⁵. Risultati meno brillanti sono stati riportati negli studi con follow-up più lungo²⁻³⁻¹⁶⁻¹⁷. La sopravvivenza delle PTG negli studi da 10 a 17 anni di follow-up mostra tassi di sopravvivenza dell'impianto tra il 77% e il 96%¹⁵⁻¹⁸⁻²³. Molti dei fallimenti riportati in letteratura sono da attribuire a cause di tipo meccanico¹⁵⁻¹⁸⁻²³.

Nel presente studio la PTG NexGen® ha permesso di raggiungere ottimi risultati (sia in termini di punteggi clinico-funzionali che di sopravvivenza dell'impianto) con follow-up medio di 17,2 anni (intervallo 15-20 anni). La sopravvivenza finale dell'impianto è stata del 93,9%, ma solo 6 dei 10 fallimenti totali sono attribuibili a cause meccaniche, mentre l'incidenza di mobilizzazione asettica, usura del polietilene e osteolisi sono state estremamente basse. I

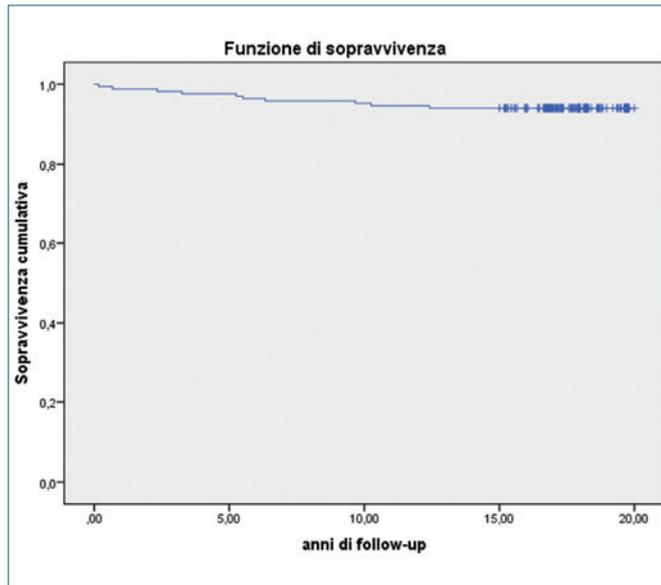


Figura 3. Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier (93,9% all'ultimo follow-up).

lavori che riportano i risultati delle PTG a più di 15 anni di follow-up (intervallo, 15-23 anni) mostrano sopravvivenze dal 75% al 99,4%^{5 6 18 24-36}. Anche in questi ultimi lavori la maggior parte dei fallimenti era dovuta a ragioni meccaniche. Callaghan et al.²⁷ hanno riportato tassi di sopravvivenza del 91% a 15 e 20 anni e nel loro studio tutte le revisioni (100%) erano dovute ad usura del polietilene. Rodriguez et al.⁵ hanno riportato 7 fallimenti (50%) dovuti a mobilizzazione delle componenti. Victor et al.²⁸, su 131 PTG, hanno riportato 10 fallimenti, dovuti a usura del polietilene in 6 casi (2 presentavano anche instabilità, 1 era associato a infezione e 1 a mobilizzazione delle componenti), infezione in 1 caso, lussazione in 1 caso, mobilizzazione della componente rotulea in 2 casi e mobilizzazione della componente femorale in 1 caso. Roberts et al.²⁹ hanno riportato, su un ampio numero di casi, che il 48% dei fallimenti delle PTG erano dovuti a mobilizzazione a settica od usura del polietilene.

Nel presente studio sono stati ottenuti ottimi risultati clinici e radiografici indipendentemente dalle condizioni preoperatorie del ginocchio, o dal tipo di protesi utilizzato (fisso o mobile, PS o CR).

Questo studio presenta alcune limitazioni. La prima è che si tratta di uno studio retrospettivo e senza un gruppo di controllo. La scelta del tipo di impianto (CR o PS), così come del tipo di inserto (fisso o mobile) è stata eseguita caso per caso dal chirurgo operatore. Il piatto mobile, così come l'impianto CR sono stati generalmente

preferiti nei pazienti più giovani con deformità sul piano frontale meno gravi, ed ovviamente in caso di integrità del crociato posteriore nei casi CR. Impianti PS a piatto fisso sono stati usati in tutti i casi di pazienti anziani e in presenza di gravi deformità, insufficienza del crociato posteriore o artrite. Non sono state rilevate differenze significative in termini di punteggi clinico-funzionali e risultati radiografici (allineamento, linee di radiotrasparenza, osteolisi) tra i pazienti con impianto fisso o mobile, PS o CR ($p > 0,05$). Ovviamente un follow-up ancora più lungo è richiesto per verificare se la maggior richiesta funzionale nei pazienti più giovani possa portare ad usura del polietilene e/o a mobilizzazione dell'impianto nelle PTG CR o a piatto mobile. La protesizzazione della rotula è stata effettuata in presenza di grave artrosi e/o instabilità femoro-rotulea e nei casi di artrite sistemica. Ad ogni modo, alcune caratteristiche dell'impianto NexGen® (ridotta larghezza e spessore della flangia femorale, e solco trocleare approfondito) hanno l'effetto di ridurre la pressione sull'apparato estensore, riducendo le complicanze femoro-rotulee, il tasso di lisi laterali e l'usura precoce.

Nonostante tali limitazioni, questo studio presenta un'importante rilevanza clinica: l'impianto NexGen® ha permesso di ottenere ottimi risultati clinico-funzionali e radiografici, ed un'alta sopravvivenza a 20 anni con un approccio chirurgico relativamente semplice ed altamente riproducibile, indipendentemente dal tipo di protesi utilizzata. Altri autori hanno già confermato, seppur con follow-up più brevi, gli eccellenti risultati del sistema NexGen®^{16 37-39}.

Conclusioni

Questo studio ha mostrato un'ottima sopravvivenza (93,9%) della PTG NexGen® impiantata utilizzando lo strumentario Multi-Reference® 4-in-1, associata a un incremento significativo dei risultati complessivi ad un follow-up massimo di 20 anni.

Bibliografia

- 1 Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. *Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030*. J Bone Joint Surg Am 2007;89:780-5.
- 2 Fitch DA, Sedacki K, Yang Y. *Mid- to long-term outcomes of a medial-pivot system for primary total knee replacement: a systematic review and meta-analysis*. Bone Joint Res 2014; 3:297-304.
- 3 National Joint Registry of England, Wales, and Northern Ireland. *Annual Report., ed. 2013*. <http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/Home/tabid/36/Default.aspx>
- 4 Lützner J, Hübel U, Kirschner S, et al. *Long-term results in to-*

- tal knee arthroplasty. A meta-analysis of revision rates and functional outcome.* Chirurg 2011; 82:618-24.
- 5 Rodriguez JA, Bhende H, Ranawat CS. *Total condylar knee replacement: a 20-year follow-up study.* Clin Orthop Relat Res 2011;388:10-7.
 - 6 Pavone V, Boettner F, Fickert S, et al. *Total condylar knee arthroplasty: a long-term follow-up.* Clin Orthop Relat Res 2001; 388:18-25.
 - 7 Hofmann AA, Evanich JD, Ferguson RP, et al. *Ten- to 14-year clinical follow-up of the cementless natural knee system.* Clin Orthop Relat Res 2001;388:85-94.
 - 8 Anouchi YS, McShane M, Kelly F Jr, et al. *Range of motion in total knee replacement.* Clin Orthop 1996;331:87-92.
 - 9 Park KK, Chang CB, Kang YG, et al. *Correlation of maximum flexion with clinical outcome after total knee replacement in Asian patients.* J Bone Joint Surg Br 2007;89:604-8.
 - 10 Insall JN, Dorr LD, Scott RD, et al. *Rationale of the Knee Society clinical rating system.* Clin Orthop Relat Res 1989;248:13-4.
 - 11 Innocenti M, Matassi F, Carulli C, et al. *Oxidized zirconium femoral component for TKA: a follow-up note of a previous report at a minimum of 10 years.* Knee 2014;21:858-61.
 - 12 Ulivi M, Orlandini L, Meroni V, et al. *Survivorship at minimum 10-year follow-up of a rotating-platform, mobile-bearing, posterior-stabilised total knee arthroplasty.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2015;23:1669-75.
 - 13 Vogt JC, Saabach C. *LCS mobile-bearing total knee replacement. A 10-year's follow-up study.* Orthop Traumatol Surg Res 2009;95:177-82.
 - 14 Argenson JN, Boisgard S, Parratte S, et al. *Survival analysis of total knee arthroplasty at a minimum 10 years' follow-up: a multicenter French nationwide study including 846 cases.* Orthop Traumatol Surg Res 2013;99:385-90.
 - 15 McLaughlin JR, Lee KR. *Hybrid total knee arthroplasty: 10- to 16-year follow-up.* Orthopedics 2014;37:e975-7.
 - 16 Goebel D, Schultz W. *The Columbus Knee System: 4-year results of a new deep flexion design compared to the NexGen Full Flex implant.* Arthritis 2012;2012:213817.
 - 17 Nakano N, Matsumoto T, Muratsu H, et al. *Results of total knee arthroplasty with NexGen LPS-Flex for osteoarthritis in the valgus knee: a study of 26 patients followed for a minimum of 2 years.* Eur J Orthop Surg Traumatol 2015;25:375-80.
 - 18 Lee JK, Kee YM, Chung HK, et al. *Long-term results of cruciate-retaining total knee replacement in patients with rheumatoid arthritis: a minimum 15-year review.* Can J Surg 2015;58:193-7.
 - 19 Gill GS, Joshi AB. *Long-term results of Kinematic Condylar knee replacement. An analysis of 404 knees.* J Bone Joint Surg Br 2001;83:355-8.
 - 20 Weir DJ, Moran CG, Pinder IM. *Kinematic condylar total knee arthroplasty: 14-year survivorship analysis of 208 consecutive cases.* J Bone Joint Surg Br 1996;78:907-11.
 - 21 Van Loon CJM, Wisse MA, de Waal Malefijt MC, et al. *The kinematic total knee arthroplasty. A 10- to 15-year follow-up and survival analysis.* Acta Orthop Trauma Surg 2000;120:48-52.
 - 22 Dixon MC, Brown RR, Parsch D, et al. *Modular fixed-bearing total knee arthroplasty with retention of the posterior cruciate ligament.* J Bone Joint Surg Am 2005;87:598-603.
 - 23 Duffy GP, Crowder AR, Trousdale RR, et al. *Cemented total knee arthroplasty using a modern prosthesis in young patients with osteoarthritis.* J Arthroplasty 2007;22:67-70.
 - 24 Abdeen AR, Collen SR, Vince KGJ. *Fifteen-year to 19-year follow-up of the Insall-Burstein-1 total knee arthroplasty.* Arthroplasty 2010;25:173-8.
 - 25 Ito J, Koshino T, Okamoto R, et al. *15-year follow-up study of total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis.* J Arthroplasty 2003;18:984-92.
 - 26 Guo L, Yang L, Briard JL. *Long-term clinical result of posterior cruciate ligament retaining total knee arthroplasty: 15 years follow-up study.* Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2008;46:1804-7.
 - 27 Callaghan JJ, Beckert MW, Hennessy DW, et al. *Durability of a cruciate-retaining TKA with modular tibial trays at 20 years.* Clin Orthop Relat Res 2013;471:109-17.
 - 28 Victor J, Ghijselings S, Tajdar F, et al. *Total knee arthroplasty at 15-17 years: does implant design affect outcome?* Int Orthop 2014;38:235-41.
 - 29 Roberts VI, Esler CN, Harper WMJ. *A 15-year follow-up study of 4606 primary total knee replacements.* Bone Joint Surg Br 2007;89:1452-6.
 - 30 Epinette JA. *Long lasting outcome of hydroxyapatite-coated implants in primary knee arthroplasty: a continuous series of two hundred and seventy total knee arthroplasties at fifteen to twenty two years of clinical follow-up.* Int Orthop 2014;38:305-11.
 - 31 Ma HM, Lu YC, Ho FY, et al. *Long-term results of total condylar knee arthroplasty.* J Arthroplasty 2005;20:580-4.
 - 32 Rodricks DJ, Patil S, Pulido P, et al. *Press-fit condylar design total knee arthroplasty: fourteen to seventeen-year followup.* J Bone Joint Surg Am 2007;89:89-95.
 - 33 Baker PN, Khaw FM, Kirk LM, et al. *A randomized controlled trial of cemented versus cementless press-fit condylar total knee replacement: 15-year survival analysis.* J Bone Joint Surg Br 2007;89:1608-14.
 - 34 Paratte S, Pagnano MW, Trousdale RT, et al. *Effect of post-operative mechanical axis alignment on the fifteen-year survival of modern, cemented total knee replacements.* J Bone Joint Surg Am 2010;92:2143-9.
 - 35 Melton JT, Mayahi R, Baxter SE, et al. *Long-term outcome in an uncemented, hydroxyapatite-coated total knee replacement: a 15- to 18-year survivorship analysis.* Bone Joint Surg Br 2012;94:1067-70.

- ³⁶ Kim YH, Kim JS, Choe JW, et al. *Long-term comparison of fixed-bearing and mobile-bearing total knee replacements in patients younger than fifty-one years of age with osteoarthritis.* J Bone Joint Surg Am 2012;94:866-73.
- ³⁷ Zimlitski M, Bhokray KK, Rajan BM, et al. *Total knee arthroplasty with NexGen legacy posterior stabilized.* Georgian Med News 2011;199:14-20.
- ³⁸ Bistolfi A, Lee GC, Deledda D, et al. *NexGen® LPS mobile bearing total knee arthroplasty: 10-year results.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2014;22:1786-92.
- ³⁹ Endres S. *High-flexion versus conventional total knee arthroplasty: a 5-year study.* Journal of Orthop Surg 2011;19:226-9.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Carmine Zoccali¹ (foto)
Gennaro Scotto²
Umberto Prencipe³
Nicola Salducca¹
Alberto Di Martino⁴
Vincenzo Denaro⁴
Giuseppe Costanzo³
Alessandro Luzzati²
Roberto Biagini¹

¹ UOC Ortopedia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma;
² UOC Chirurgia Oncologica Ortopedica e Ricostruttiva del Rachide, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; ³ UOC Ortopedia e Traumatologia Universitaria, La Sapienza "Polo Pontino", ICOT Latina;
⁴ UOC Ortopedia e Traumatologia, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Indirizzo per la corrispondenza:

Carmine Zoccali

UOC Ortopedia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena
via Elio Chianesi, 53
00144 Roma

E-mail: carminezoccali@libero.it

Esperienza preliminare nell'utilizzo della nuova protesi modulare oncologica R.O.M.A.-Integra (*Resection Oncological Modular Arthroplasty*): risultati a medio e breve termine dei primi 52 casi, esperienza multicentrica

Preliminary experience in using the new R.O.M.A.-Integra oncological modular prosthesis: medium and short term results in the first 52 cases, multicenter experience

Riassunto

Esperienza preliminare nell'utilizzo della nuova protesi modulare oncologica R.O.M.A.-Integra (*Resection Oncological Modular Arthroplasty*): risultati a medio e breve termine dei primi 52 casi, esperienza multicentrica

Introduzione. Il femore prossimale è frequente sede d'insorgenza sia di tumori primitivi sia secondari. Nel presente studio retrospettivo multicentrico sono stati valutati i risultati, a breve e medio termine, della ricostruzione con la protesi modulare R.O.M.A.-Integra Lepine dopo resezione del terzo medio-prossimale di femore per tumore.

Materiali e metodi. Sono stati analizzati tutti i casi giunti a osservazione presso quattro centri di riferimento ortopedici italiani e sottoposti a resezione del terzo medio-prossimale di femore per lesioni primitive o secondarie, eseguiti tra febbraio 2013 e febbraio 2016, in cui sia stata impiegata la megaprotesi R.O.M.A.-Integra Lepine. La coorte è stata poi confrontata con un gruppo di pazienti, provenienti dagli stessi centri, dove la ricostruzione era stata effettuata con altri sistemi protesici presenti in commercio.

Risultati. Sono stati selezionati 52 pazienti (età media 64,5 anni min. 41, max. 81) affetti o da tumori primitivi (10 casi) o da metastasi (42 casi). La durata del ricovero, la percentuale di complicanze e la funzione residua dei pazienti a sei mesi dalla chirurgia sono risultati sovrapponibili nei due gruppi.

Conclusioni. Il sistema di ricostruzione protesica R.O.M.A. Lepine si è rivelato sovrapponibile per efficacia alle altre tecniche protesiche maggiormente utilizzate. La semplicità dello strumentario, della tecnica di montaggio e la possibilità di eseguire anche piccole ricostruzioni, risparmiando il piccolo trocantere e stabilizzando nel contempo l'intera diafisi, la rendono particolarmente adatta alla ricostruzione dopo resezioni oncologiche.

Parole chiave: femore prossimale, protesi, tumore osseo primitivo, metastasi ossea

Summary

Preliminary experience in using the new R.O.M.A.-Integra oncological modular prosthesis: medium and short term results in the first 52 cases, multicenter experience.

Introduction. Femurs are common sites for oncological disease, primitive and secondary. Resection of the lesion is mainly indicated for primary tumors and for metastasis in case of long life expectancy, femoral neck and head lesions or in case of important loss of bone. Our intent is to value the medium and short term results of the reconstructions with "Resection Oncological Modular Arthroplasty-Integra" Lepine prosthesis after proximal femur resection for primary and metastatic bone tumors.

Methods. The cohort was composed by all cases of proximal femur resection and reconstruction

with R.O.M.A.-Integra oncological modular prosthesis performed at Regina Elena National Cancer Institute of Rome, at the Galeazzi Orthopedic Institute of Milan, at ICOT-La Sapienza University Polo Pontino of Latina and at Campus Biomedico of Rome. Fifty-two patients were selected. Main outcomes were considered the length of the hospital stay, the complication rate and the function at six months of follow-up valued by MSTScore. The results were confronted to those of a second cohort with similar demographic and clinical characteristics whereof reconstructions were performed with other prosthetic systems.

Results. The two groups obtained similar results regarding hospital stay, complications rate and function at six months of follow-up.

Conclusions. The ROMA-Integra prosthesis can be considered a suitable option for reconstruction after proximal femur resection; nevertheless its cost is consistently lesser so that it could be particularly adapt for metastatic patients and for decreasing the economic impact on the health system.

Key words: proximal femur, prosthesis, primary bone tumor, bone metastasis

Introduzione

Il terzo prossimale di femore è la principale sede di lesioni ripetitive ossee extravertebrali; la ricca vascolarizzazione, la presenza di tessuto osseo spongioso e la persistenza di midollo rosso ne giustificano solo parzialmente l'elevata frequenza di lesioni ripetitive; gli istotipi maggiormente coinvolti sono la mammella, il polmone, la prostata e il rene¹.

In passato il ruolo della chirurgia era prevalentemente limitato alla stabilizzazione endomidollare. Tale intervento permetteva una precoce ortostasi e ripresa della terapia medica. Il paziente tuttavia aveva una sopravvivenza limitata andando frequentemente incontro a progressione sistemica di malattia.

Nell'ultimo decennio, a seguito del miglioramento della terapia medica e di una sempre più precoce diagnosi, la sopravvivenza media dei pazienti metastatici è migliorata considerevolmente: il chirurgo ortopedico quindi, sempre più frequentemente, si deve confrontare con lesioni ripetitive in pazienti lungo-sopravvivenenti^{2,3}. Pertanto una parte dei casi che in passato venivano trattati con una semplice osteosintesi con chiodo oggi hanno una indicazione alla resezione e protesi⁴⁻⁶.

Lo scopo di questo studio è verificare i risultati a breve e lungo termine dopo resezione di lesioni ripetitive del terzo medio-prossimale di femore e ricostruzione con la protesi modulare R.O.M.A.-Integra Lepine, appositamente modificata e sviluppata per le esigenze del paziente oncologico.

Materiale e metodi

Sono stati considerati tutti i casi di resezione di femore medio-prossimale per lesioni ricostruiti con protesi modulare ROMA presso l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena di Roma, l'Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano, l'Istituto Chirurgico Ortopedico e Traumatologico di Latina e il Campus Biomedico di Roma, a partire dal febbraio 2013 sino al febbraio 2016.

La coorte così selezionata, denominata Gruppo A, è risultata formata da 52 persone con età media di 64,5 anni (mediana 65,5, min.41, max. 81), 23 uomini e 29 donne,

affette o da tumore primitivo (10 casi) o da lesioni ripetitive (42 casi); le istologie specifiche sono riportate in Tabella I.

L'indicazione all'intervento chirurgico è stata posta in 25 casi per la presenza di una frattura patologica (di cui 3 casi su rottura di un pregresso chiodo endomidollare), in 12 casi per la presenza di una osteolisi a rischio di frattura e in 15 casi per la presenza di un tumore primitivo o di una metastasi unica o per ridurre il rischio di progressione locale. I risultati così ottenuti sono stati paragonati con una coorte storica equiformata (Gruppo B), costituita da pazienti consecutivi, andati incontro a intervento chirurgico nei quattro centri di riferimento in cui la ricostruzione è stata eseguita con protesi modulari classiche.

I pazienti sono stati dapprima studiati con RX e RMN con mezzo di contrasto o TC con mezzo di contrasto per valutare l'estensione intracanalare del tumore e le dimensioni della resezione; la diagnosi è sempre stata effettuata su biopsia preoperatoria tranne dove la natura metastatica era evidente da tumore primitivo noto.

La profilassi antibiotica si è basata sulla somministrazione di una cefalosporina di prima generazione il cui dosaggio

Tabella I. Distribuzione istologica della casistica; il condrosarcoma è risultato essere il tumore primitivo più frequente tra i primitivi; le metastasi da carcinoma della mammella l'istologia più frequente tra i secondari.

Primitivi: 10 casi	Secondari: 42casi
Condrosarcoma: 5 (2G1, 2G2, 1G3)	Mammella: 14
Sarcoma indifferenziato: 2	Polmone: 8
Osteosarcoma G1: 1	Rene: 5
Angiosarcoma: 1	Fegato e vie biliari: 3
Emangiopericitoma: 1	Prostata: 3
	Colon-retto: 2
	Linfoma: 2
	Ca occulto: 1
	Altri: 4

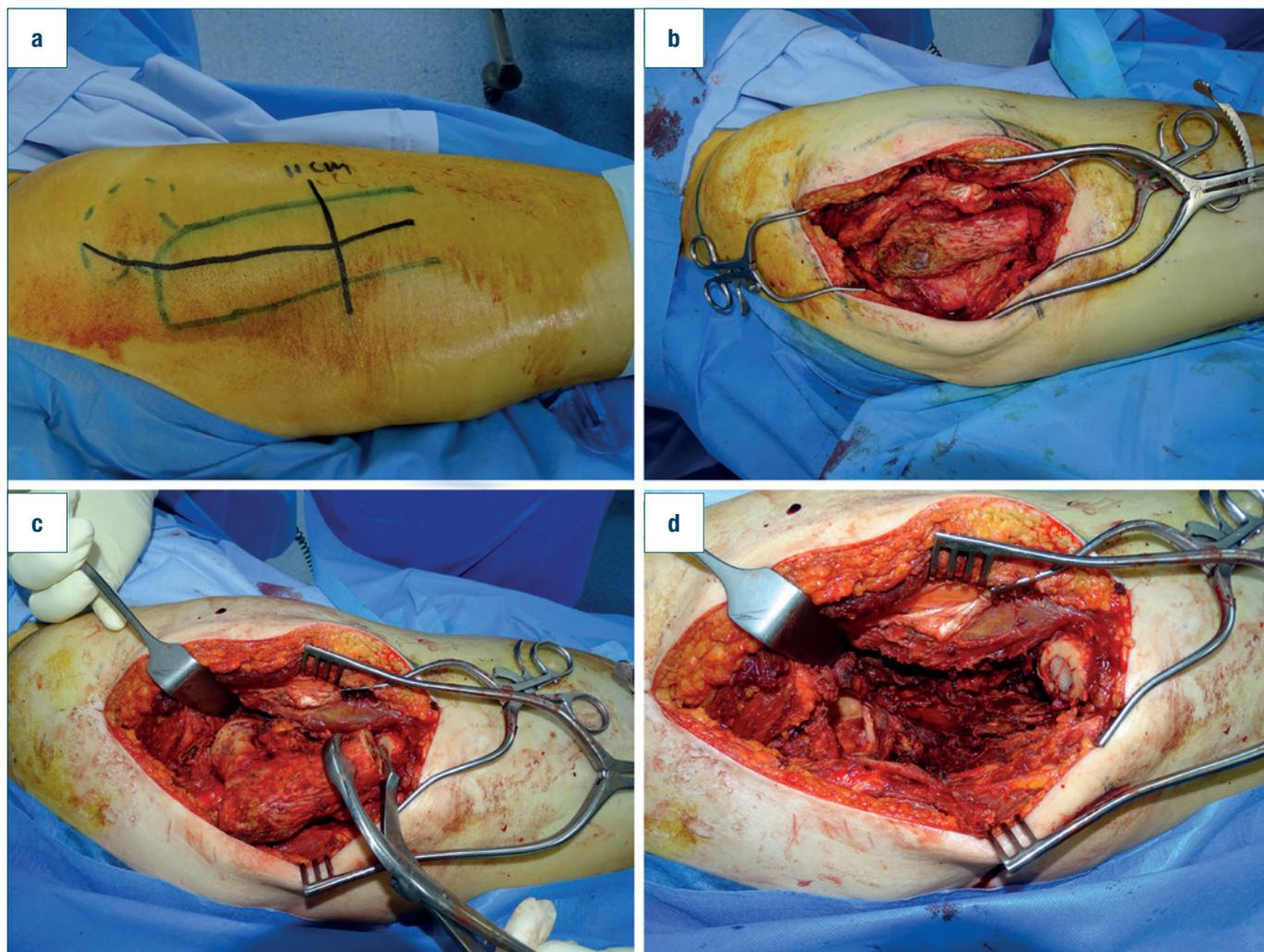


Figura 1. a) incisione chirurgica estesa da circa 5cm prossimalmente al grande trocantere a circa 5 cm distalmente al livello di resezione; b) isolamento della diafisi femorale avendo cura di mantenere un margine di sicurezza intorno alla tumore; c) osteotomia diafisaria eseguita a circa 2cm distalmente al margine inferiore della lesione; d) il campo operatorio dopo asportazione del segmento prossimale di femore.

è stato valutato in base al peso corporeo e proseguita sino alla terza giornata postoperatoria.

Tecnica chirurgica: gli interventi chirurgici sono stati eseguiti in tutti i casi in decubito laterale con incisione estesa da 5cm prossimali al grande trocantere e prolungata distalmente circa 5 cm oltre il limite della resezione (Fig. 1a). Sezionando per via laterale diretta il muscolo vasto laterale si identificava la diafisi che veniva più o meno isolata avendo cura di mantenere parte del quadricipite (Fig. 1b); si sezionava l'inserzione dei muscoli adduttori medialmente e del grande gluteo posteriormente e si eseguiva l'osteotomia distale a una distanza di circa 2cm dal margine inferiore della malattia (Fig. 1c). Si distaccava la capsula articolare dal femore e si completava l'asportazione del segmento femorale con la se-

zione dei muscoli extrarotatori e del legamento rotondo (Fig. 1d). Nel caso di metastasi localizzate alla testa o al collo si eseguiva una resezione di minima, con osteotomia a "elle" intertrocanterica, risparmio del grande e del piccolo trocantere e delle rispettive inserzioni e asportazione dell'epifisi prossimale. Previo alesaggio del canale (Fig. 2a), si procedeva alla cementazione del canale e al montaggio della protesi di lunghezza solitamente 1cm inferiore rispetto alla lunghezza della resezione effettuata (la protesi non è dotata di grande trocantere per cui occorre tenerne conto nel calcolo della lunghezza totale) (Fig. 2b). In Figura 2c sono evidenziabili le diverse componenti protesiche; in Figura 2d un pezzo operatorio asportato con la relativa radiografia.

In caso di resezioni di minima, il risparmio del grande e

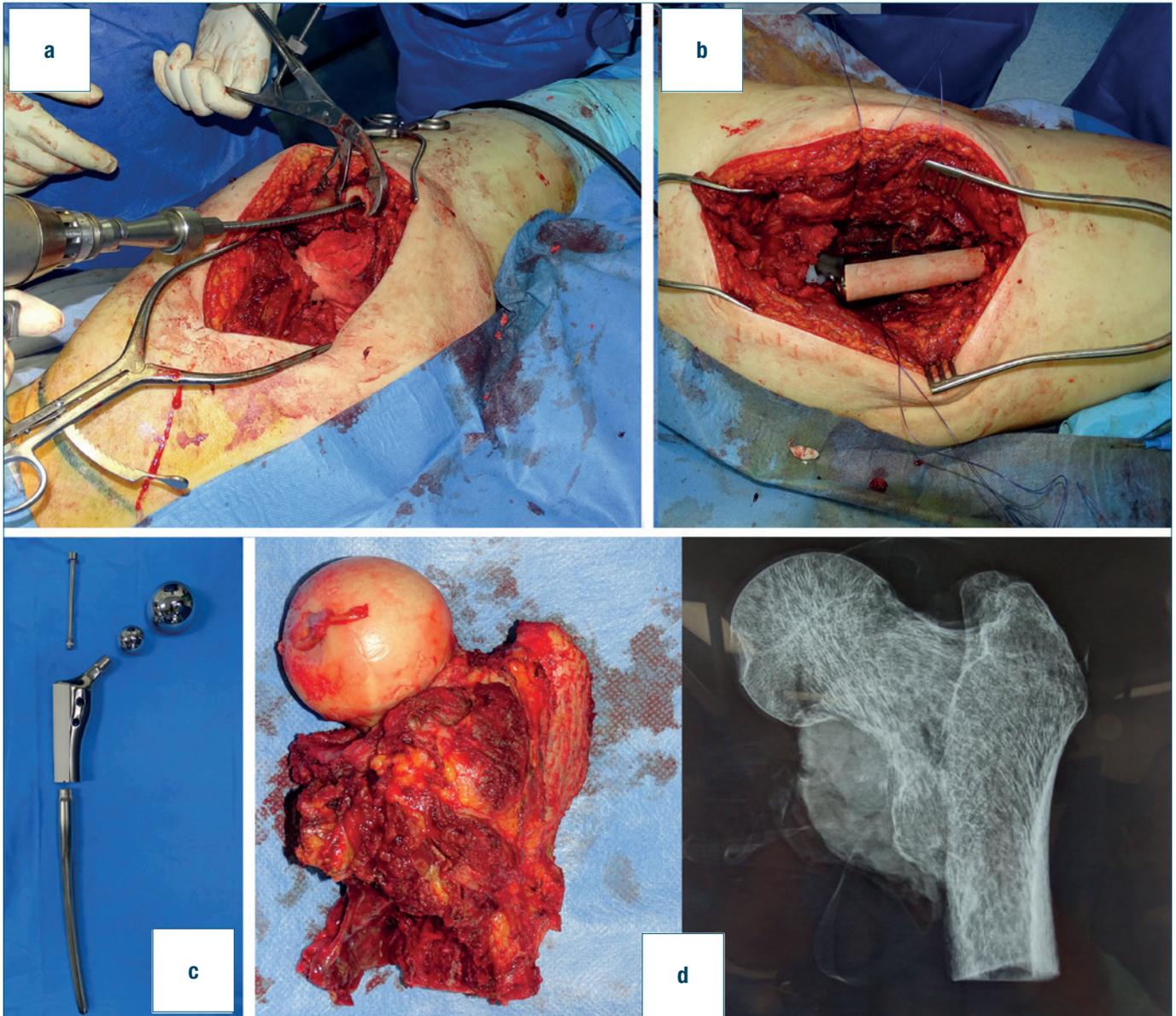


Figura 2. a) alesaggio del canale; b) la protesi in sede dopo cementazione del canale femorale; c) assemblaggio delle diverse componenti protesiche; d) pezzo operatorio e relativa radiografia.

del piccolo trocantere, ha permesso il mantenimento delle inserzioni dei muscoli glutei e dell'ileo-psoas, mentre i tendini extrarotatori erano sacrificati e non reinseriti sulla protesi. In caso di resezioni di maggiori dimensioni, il tendine dell'ileo-psoas non veniva reinserito, i residui tendinei dei glutei erano invece fissati, quando possibile, ai tessuti molli periprotetici. Non è stata utilizzata la maglia tubulare per diminuire il rischio di infezione.

La radiografia postoperatoria è stata solitamente eseguita in terza giornata, successivamente alla rimozione del drenaggio (Fig. 3). Un tutore pelvi-cosciale è stato utilizzato

per un periodo di circa 3 mesi (il ROM permesso è dipeso dall'entità della resezione e dal sacrificio dei tessuti molli). I pazienti sono stati controllati a 40 gg, 3, 6, 9 e 12 mesi dall'intervento chirurgico; successivamente il follow-up è proseguito diversamente in base alle specifiche istologie. Il follow-up medio è stato di 18 mesi (min. 3, max. 42).

Sono stati considerati outcome primari la durata del ricovero post-operatorio, la percentuale di complicanze nei primi sei mesi post-operatori, la funzionalità residua a 6 mesi dall'intervento. La valutazione delle complicanze è stata effettuata valutando i database protesici presenti

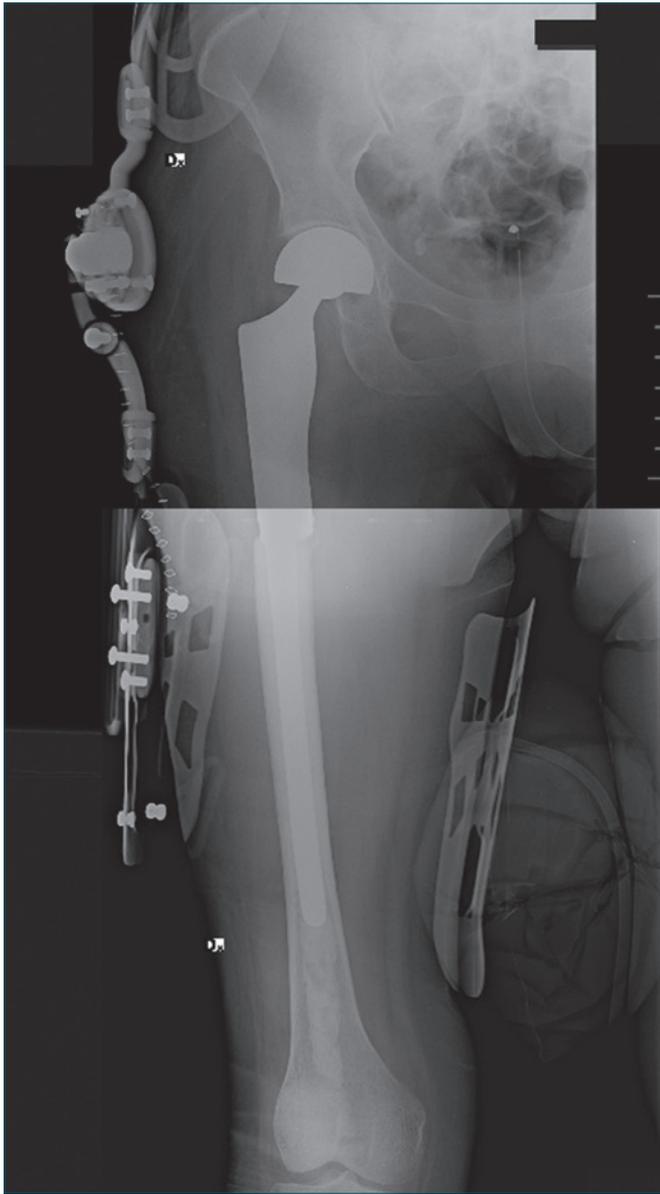


Figura 3. L'RX postoperatorio evidenzia la protesi in sede e il canale femorale cementato.

presso le divisioni sedi dello studio e consultando le cartelle cliniche dei pazienti, relative al ricovero per intervento e ai successivi per terapia delle eventuali complicanze.

È stata considerata complicanza l'infezione periprotetica, la mobilizzazione asettica, la lussazione e l'allettamento prolungato per cause chirurgiche e non correlate alla malattia. La funzionalità residua a sei mesi dall'intervento chirurgico è stata valutata utilizzando il *Musculoskeletal Tumor Society Score System* (MSTS) (Tab. II) ⁷.

La sopravvivenza non è stata considerata outcome del presente studio poiché l'intervento chirurgico di resezione del

terzo prossimale di femore, nei pazienti multimetastatici, come dimostrato in letteratura, non influisce su di essa ⁸.

Il test t-student per due campioni indipendenti è stato utilizzato per comparare l'omogeneità dei due campioni e per valutare la durata del ricovero e l'MTST score (p -value $< 0,05$); il test esatto di Fisher è stato utilizzato per la valutazione delle complicanze. L'elaborazione statistica è stata effettuata con SPSS v20 (IBM).

Risultati

I due gruppi sono risultati omogenei per caratteristiche epidemiologiche e cliniche.

La durata media del ricovero postoperatorio è stata di 12,6 giorni (DS = 6,1) per il gruppo A e di 13,6 giorni (DS = 7,6) per il gruppo B; la differenza non è risultata statisticamente significativa ($p = 0,67$).

La percentuale di complicanze, in entrambi i gruppi è stata piuttosto bassa: 4 casi nel gruppo A (7,7%: 3 infezioni periprotetiche e un caso di lussazione), e 3 casi nel gruppo B (5,8%: 2 infezioni, 1 lussazione); la differenza non è risultata statisticamente significativa ($p = 0,99$).

Dei 3 casi di infezione del gruppo A, due sono stati risolti con debridement e uno con una revisione protesica in due tempi; i casi di infezione del gruppo B sono stati affrontati con revisione in due tempi, il primo con successo, il secondo con mancata risoluzione dell'infezione, cronicizzazione della stessa e decesso del paziente a distanza di circa sei mesi per deterioramento delle condizioni generali. Il caso di lussazione protesica nel gruppo A si è risolto con riduzione chirurgica; il caso di lussazione protesica nel gruppo B è stato trattato dapprima con riduzione incruenta e in seguito chirurgicamente per il ripresentarsi della stessa a distanza di circa un mese.

La valutazione della funzionalità residua è stata limitata ai pazienti sopravvissuti a sei mesi: 38 casi per il gruppo A e 36 casi per il gruppo B.

L'MSTS score è stato valutato in tutti i casi eccetto che in un paziente del Gruppo A per la presenza di un deficit cognitivo preesistente.

L'MSTS score medio è stato di 14,6 (48,7%) (DS: 3,1) per il gruppo A e di 14,1 (47,1%) (DS = 2,6) per il gruppo B. La differenza non è risultata statisticamente significativa ($p = 0,63$).

Sebbene i risultati siano stati considerati sovrapponibili e sia stata permessa di base l'ortostasi in quindicesima giornata, esistono troppi fattori di confondimento non collegati all'intervento e al sistema di ricostruzione, tra cui l'ipotrofia muscolare associata all'allettamento preoperatorio variabile e la presenza di altre metastasi negli altri segmenti corporei, per considerare tali parametri outcome del presente studio.

Tabella II. *Musculoskeletal Tumor Society Score System.*

Punteggio	Dolore	Funzionalità	Accettazione della funzionalità e del deficit	Utilizzo di supporti	Capacità deambulatoria	Qualità del passo	Punteggio finale
5	Assenza	Nessuna restrizione	Entusiasta	Nessuno	Illimitata	Normale	
4	Intermedio	Intermedia	Intermedia	Intermedio	Intermedia	Intermedio	
3	Modesto/ non disabilitante	Restrizioni ricreazionali	Soddisfatto	Busto	Limitata	Alterazione estetica minore	
2	Intermedio	Intermedia	Intermedia	Intermedio	Intermedia	Intermedio	
1	Moderato/ disabilitante	Restrizioni parziali	Accettabile	Un supporto	Solo a casa	Alterazione estetica maggiore	
0	Altamente disabilitante	Restrizione totale	Insoddisfatto	Due supporti	Non indipendente	Handicap maggiore	
Punteggio							

Discussione

Il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con lesioni metastatiche ossee ha imposto al chirurgo di doversi confrontare con una nuova realtà clinica-terapeutica che deve tenere conto non solo della situazione attuale, del problema biomeccanico, della necessità di dovere eseguire delle terapie mediche, ma anche dei possibili sviluppi futuri, derivanti dalla lungo-sopravvivenza quali la progressione locale di malattia e il cedimento meccanico di una eventuale stabilizzazione endomidollare.

Sebbene sia prevedibile che in futuro, a seguito del miglioramento delle terapie mediche, ricalcificanti e chemioterapiche, il trattamento delle lesioni metastatiche sia sempre più medico, attualmente la chirurgia gioca ancora un ruolo essenziale. Due sono i principali trattamenti chirurgici a disposizione: la stabilizzazione endomidollare e la resezione e ricostruzione protesica. La scelta tra le due dipende da diversi fattori tra cui:

- la localizzazione: le lesioni della porzione laterale del grande trocantere, dell'area intertrocanterica e sotto trocanterica possono essere trattate con la stabilizzazione endomidollare; le lesioni del collo e della testa del femore, o anche le lesioni laterali con importante perdita di tessuto osseo, sono principalmente trattate con resezione e ricostruzione protesica⁹⁻¹⁴;
- l'aspettativa di vita del paziente: una sopravvivenza stimata superiore ai dodici mesi è da considerarsi indicazione alla resezione ampia e alla ricostruzione protesica¹⁵;
- la presenza di altre lesioni e l'intervallo libero da malattia: in caso di lesione unica e istotipo favorevole, possibilmente a distanza di tempo dall'asportazione del tu-

more primitivo, la resezione e ricostruzione protesica è da preferire indipendentemente dalla localizzazione¹⁶;

- l'urgenza di eseguire altre terapie mediche: in casi in cui la malattia è diffusa, vi è spesso indicazione a iniziare la chemioterapia il prima possibile; in questi casi la stabilizzazione endomidollare sarebbe preferibile, quando fattibile, in quanto meno impegnativa per il paziente, con un minore tasso di complicanze. Essa difatti permette di dare immediatamente il carico e di recuperare il prima possibile una funzione normale (20-24); la ricostruzione protesica è difatti un intervento più invasivo e costoso, associato a un ricovero più lungo, maggiore perdita ematica e tasso di complicanze¹⁷⁻¹⁹.

Diversi sistemi protesici sono presenti in commercio e sono quasi tutti basati sugli stessi principi, uno su tutti la modularità in modo da permettere la ricostruzione di segmenti di diverse dimensioni; tuttavia, spesso, la resezione minima da essi permessa non è sufficiente a risparmiare il piccolo e il grande trocantere e le rispettive inserzioni muscolari. Ai fini della stabilità articolare, la capsula e l'inserzione dell'ileopsoas sul piccolo trocantere, assumono un'importanza fondamentale, come del resto il grande trocantere e l'inserzione dei glutei su di esso sono necessari per una buona motilità^{20,21}.

Il sistemi modulari tradizionali presentano difatti la torretta più piccola di circa 70mm; la protesi ROMA, al contrario, permette una resezione minima di circa 30mm, consentendo il risparmio delle inserzioni muscolari con un vantaggio sia per la stabilità articolare sia per la funzionalità dell'arto. I sistemi tradizionali, inoltre, essendo stati ideati con l'ottica di ricostruzione dopo resezione di tumori primitivi, mirano alla riduzione della contaminazione femorale per cui sono dota-

ti, spesso, di un fittone di dimensioni ridotte che non riesce ad armare l'intero segmento come è invece auspicabile per le lesioni ripetitive. La presenza di uno stelo da 200mm e di uno da 300mm permette alla protesi ROMA la stabilizzazione preventiva dell'intero femore, anche in presenza di una resezione prossimale limitata alla sola testa/collo.

In un periodo di tagli alla sanità come l'attuale, il costo protesico diventa inoltre decisivo nella scelta del sistema di ricostruzione, soprattutto in previsione di un aumento del numero dei casi. Il costo base della protesi Roma risulta essere circa la metà rispetto a un sistema modulare classico base e indipendente dalla dimensione della ricostruzione.

Da un punto di vista tecnico è semplice e lo strumentario necessario per il montaggio è minimo per cui accessibile anche a ortopedici non specialisti nel settore.

Conclusioni

In base ai risultati ottenuti nel presente studio, la protesi ROMA permette una adeguata ricostruzione dopo resezione di lesioni primitive e secondarie a carico del terzo prossimale di femore; presenta una percentuale di complicanze e un risultato funzionale a sei mesi simile ai sistemi già presenti in commercio.

Tuttavia, in virtù del costo vantaggioso, può essere considerata una valida alternativa soprattutto in virtù delle nuove esigenze e politiche sanitarie.

Ulteriori studi, prospettici randomizzati, sono necessari per valutarne l'affidabilità a lungo termine.

Bibliografia

- Campanacci M. *Bone and soft tissue tumors*. New York: Springer-Verlag Wien 1999.
- Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. *Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2014;6:CD006242.
- Wagner AD, Thomssen C, Haerting J, et al. *Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2012;7:CD008941.
- Dürr HR, Bakhshai Y, Rechl H, et al. *Resection margins in bone tumors: what is adequate?* Unfallchirurg 2014;117:593-9.
- Li X, Moretti VM, Ashana AO, et al. *Impact of close surgical margin on local recurrence and survival in osteosarcoma*. Int Orthop 2012;36:131-7.
- Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, et al. *The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma*. Clin Orthop Relat Res 2004;419:165-72.
- Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, et al. *A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system*. Clin Orthop Relat Res 1993;286:241-6.
- Ratasvuori M, Wedin R, Hansen BH, et al. *Prognostic role of en-bloc resection and late onset of bone metastasis in patients with bone-seeking carcinomas of the kidney, breast, lung, and prostate: SSG study on 672 operated skeletal metastases*. J Surg Oncol 2014;110:360-5.
- Camnasio F, Scotti C, Peretti GM, et al. *Prosthetic joint replacement for long bone metastases: analysis of 154 cases*. Arch Orthop Trauma Surg 2008;128:787-93.
- Camnasio F, Ravasi F. *Modular prostheses in metastatic bone disease of the proximal femur*. Bull Hosp Jt Dis 1996;54:211-4.
- Chan D, Carter SR, Grimer RJ, et al. *Endoprosthetic replacement for bony metastases*. Ann R Coll Surg Engl 1992;74:13-8.
- Chandrasekar CR, Grimer RJ, Carter SR, et al. *Modular endoprosthetic replacement for metastatic tumours of the proximal femur*. J Orthop Surg Res 2008;3:50.
- Park DH, Jaiswal PK, Al-Hakim W, et al. *The use of massive endoprostheses for the treatment of bone metastases*. Sarcoma 2007;2007:62151.
- Selek H, Basarir K, Yildiz Y, et al. *Cemented endoprosthetic replacement for metastatic bone disease in the proximal femur*. J Arthroplasty 2008;23:112-7.
- Piccioli A, Spinelli MS, Forsberg JA, et al. *How do we estimate survival? External validation of a tool for survival estimation in patients with metastatic bone disease-decision analysis and comparison of three international patient populations*. BMC Cancer 2015;15:424.
- Mavrogenis AF, Pala E, Romagnoli C, et al. *Survival analysis of patients with femoral metastases*. J Surg Oncol 2012;105:135-41.
- Algan SM, Horowitz SM. *Surgical treatment of pathologic hip lesions in patients with metastatic disease*. Clin Orthop Relat Res 1996;332:223-31.
- Rompe JD, Eysel P, Hopf C, et al. *Metastatic instability at the proximal end of the femur. Comparison of endoprosthetic replacement and plate osteosynthesis*. Arch Orthop Trauma Surg 1994;113:260-4.
- Ward WG, Holsenbeck S, Dorey FJ, et al. *Metastatic disease of the femur: surgical treatment*. Clin Orthop Relat Res 2003;S230-S44.
- Sansone M, Ahldén M, Jónasson P, et al. *Total dislocation of the hip joint after arthroscopy and ileopsoas tenotomy*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2013;21:420-3.
- Elkins JM, Stroud NJ, Rudert MJ, et al. *The capsule's contribution to total hip construct stability, a finite element analysis*. J Orthop Res 2011;29:1642-8.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Roberto Ravasio¹
Ettore Melai² (foto)
Mario Manca³ (foto)

¹ Health & Services SrL, Milano; ² UOS Anestesia e Medicina Perioperatoria (UOC Anestesia e Rianimazione), ³ UOC Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Unico della Versilia, Lido di Camaiore (LU)

Valutazione economica dell'intervento chirurgico anticipato nei pazienti operati per frattura laterale di femore

Economic evaluation of early surgical intervention in patient with lateral femoral fractures

Riassunto

L'evoluzione dei dispositivi chirurgici e nuovi approcci di tecniche anestesiologiche sono indirizzate a un miglioramento organizzativo, in termini di sviluppo di un percorso assistenziale ospedaliero specifico e di ricerca per una maggior sicurezza intraoperatoria. L'impiego di sistemi di osteosintesi mininvasivi risponde a questa esigenza portando anche a vantaggi economici per la riduzione delle degenze pre e post-operatorie che risultano più brevi. Sulla base dei dati raccolti dalla U.O.C. di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale Unico della Versilia è stata condotta un'analisi economica finalizzata a valutare se nei soggetti operati per frattura laterale di femore la scelta del percorso terapeutico che prevede l'intervento chirurgico entro le 48 ore dall'ammissione in ricovero ospedaliero (early surgery) costituisca per l'ospedale un'allocazione più efficiente delle risorse rispetto alla scelta di effettuare l'intervento dopo le 48 ore.

Parole chiave: early surgery, frattura laterale femore, osteosintesi mininvasiva, percorso terapeutico assistenziale

Summary

The evolution of the medical devices and the development of anesthetic techniques are addressed to an organizational improvement in terms of development of specific hospital care pathway and improved intraoperative safety. The minimally invasive osteosynthesis responds to this requirement and brings also economic benefits associated to the reduction of the hospital stay before and after surgery. Based on data collected from the U.O.C. of Anesthesia and Intensive Care of the Versilia Hospital, an economic analysis was conducted with the aim to assess whether the decision of an early surgery (within 48 H) of patients with lateral femoral fracture represents the most efficient hospital resources allocation in comparison to performed surgery after 48 hours.

Key words: early surgery, femoral lateral fractures, minimally invasive osteosynthesis, hospital care pathway

Introduzione

La frattura del femore rappresenta un evento traumatico a forte impatto clinico, frequentemente associato a un significativo tasso di mortalità: pari al 10% a un mese e al 33% a un anno dall'evento¹.

Una recente meta-analisi ha evidenziato come l'*early surgery*, ovvero l'intervento chirurgico effettuato entro le 48 ore dall'ammissione in ospedale (ricovero ospedaliero), determini un significativo miglioramento della sopravvivenza a un anno e una riduzione delle complicanze². Questi benefici sono stati ampiamente trattati anche in un documento redatto dal *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), nel quale viene raccomandato di effettuare l'intervento chirurgico nella stessa giornata di ammissione in ospedale o al massimo nella giornata seguente¹. Oltre a generare miglioramenti delle condizioni cliniche del paziente, l'approccio terapeutico caratterizzato dall'*early surgery* sembrerebbe determinare anche una

Indirizzo per la corrispondenza:

Mario Manca

Dipartimento Specialità Chirurgiche
Azienda Toscana Nordovest
via Aurelia, 335
55041 Lido di Camaiore (LU)
Tel. +39 0584 6057229

E-mail: mario.manca@uslnordovest.toscana.it

riduzione del tempo di permanenza del paziente in regime di ricovero ospedaliero. Infatti, secondo una recente analisi condotta in un Centro traumatologico e di chirurgia ortopedica del Regno Unito, la riduzione del tempo medio all'intervento chirurgico da 45 ore a 29 ore dall'ammissione ha successivamente determinato una significativa riduzione della degenza media ospedaliera da 10 a 9 giornate, senza causare un aumento del numero di complicanze o del tasso di mortalità a 30 giorni³.

Trovandoci oggi a operare in un contesto nel quale il contenimento della spesa sanitaria e soprattutto l'allocazione efficiente delle risorse sanitarie rappresentano degli importanti driver nella definizione degli obiettivi delle Autorità Regolatorie, risulta altrettanto importante porre particolare attenzione, oltre agli aspetti clinici, anche all'impatto economico che la scelta di uno specifico percorso terapeutico potrebbe determinare.

Sulla base delle evidenze disponibili, questo approccio consente di ridurre la mortalità e l'incidenza di complicanze e aumenta la probabilità di recupero dell'autonomia del paziente rispetto all'intervento posticipato oltre questo limite.

Inoltre, il trattamento chirurgico precoce costituisce anche lo strumento migliore per il controllo del dolore postoperatorio, e di conseguenza anche del programma riabilitativo. Questa tipologia di pazienti può rappresentare una sfida sia dal punto di vista chirurgico sia anestesiologicalo perché si presenta spesso con numerose comorbidità, o in terapia con farmaci come anticoagulanti o antiaggreganti che per le loro caratteristiche farmacologiche potrebbero interferire con l'intervento inducendo un aumento di sanguinamento perioperatorio. In particolare alcuni di questi farmaci rappresentano una controindicazione per l'anestesia neuro-assiale. Questo quadro mette in evidenza l'importanza dell'aspetto organizzativo della gestione multidisciplinare.

L'evoluzione dei dispositivi chirurgici e lo sviluppo di tecniche anestesiologicalhe sono indirizzate a un miglioramento organizzativo, in termini non solo di sviluppo di un percorso assistenziale ospedaliero specifico, ma anche di ricerca per una maggior sicurezza intraoperatoria. L'impiego di sistemi di osteosintesi mininvasiva risponde a questa esigenza, portando anche a vantaggi economici per la riduzione delle degenze pre e post-operatorie che risultano più brevi.

Tra questi sistemi, il chiodo endomidollare EBA2 presenta un'invasività ulteriormente ridotta per dimensione, ridotti passaggi chirurgici e caratteristiche meccaniche da non richiedere il bloccaggio distale. Per le sue caratteristiche tecniche risulta specificamente adatto ad una chirurgia mininvasiva della regione pertrocanterica: consente da un lato di semplificare e velocizzare la procedura chirurgica,

e dall'altro, ricorrendo al blocco dei nervi periferici come alternativa al blocco centrale, di eseguire un'anestesia loco regionale anche in presenza di terapie antiaggreganti e anticoagulanti che talvolta possono essere controindicazione assoluta all'anestesia neuro-assiale ottemperando in ultima istanza alla necessità di effettuare l'intervento entro le 48 ore.

Alla luce di queste premesse, la presente analisi economica è finalizzata a valutare se nei soggetti operati per frattura laterale di femore la scelta del percorso terapeutico che prevede l'effettuazione dell'intervento chirurgico entro le 48 ore dall'ammissione in ricovero ospedaliero (*early surgery*) costituisca per l'ospedale un'allocazione più efficiente delle risorse rispetto alla scelta di effettuare l'intervento chirurgico dopo le 48 ore dall'ammissione in ospedale (*late surgery*).

Materiali e metodi

Tecnica di analisi

Dato che l'oggetto della presente valutazione economica non è un confronto dell'efficacia e dei costi di due tecnologie sanitarie, ma la stima del costo di trattamento associato a due differenti percorsi terapeutici, l'approccio ideale per presentare tale confronto è costituito dalla *cost-consequence analysis (CCA)*⁴. Nella CCA viene calcolato il "semplice" impatto economico dei costi e degli effetti, senza alcuna espressione aggregata di un rapporto di costo-efficacia incrementale. La CCA fornisce una più completa presentazione delle informazioni riguardanti il valore di un percorso terapeutico, risultando concettualmente più facile da comprendere.

Disegno dello studio

La CCA è stata condotta mediante lo sviluppo di un modello di simulazione, che ha confrontato in termini di costo medio atteso per caso trattato, in base alla prospettiva ospedaliera, i due percorsi alternativi: *early surgery* e *late surgery*. Sono stati considerati dati clinici e costi diretti sanitari associati ai due percorsi. La stima dei costi è riferita al 2014. L'orizzonte temporale del modello è commisurato alla durata del ricovero ospedaliero necessario per effettuare l'intervento chirurgico per ridurre la frattura laterale di femore e gestire la prima parte del decorso clinico del paziente.

Modello

Per l'analisi dei costi, come già riportato, si è fatto ricorso a un modello di simulazione, la cui struttura ha cercato di riprodurre i principali consumi sanitari associati ai due percorsi oggetto di analisi (Fig. 1). I due percorsi, simili per

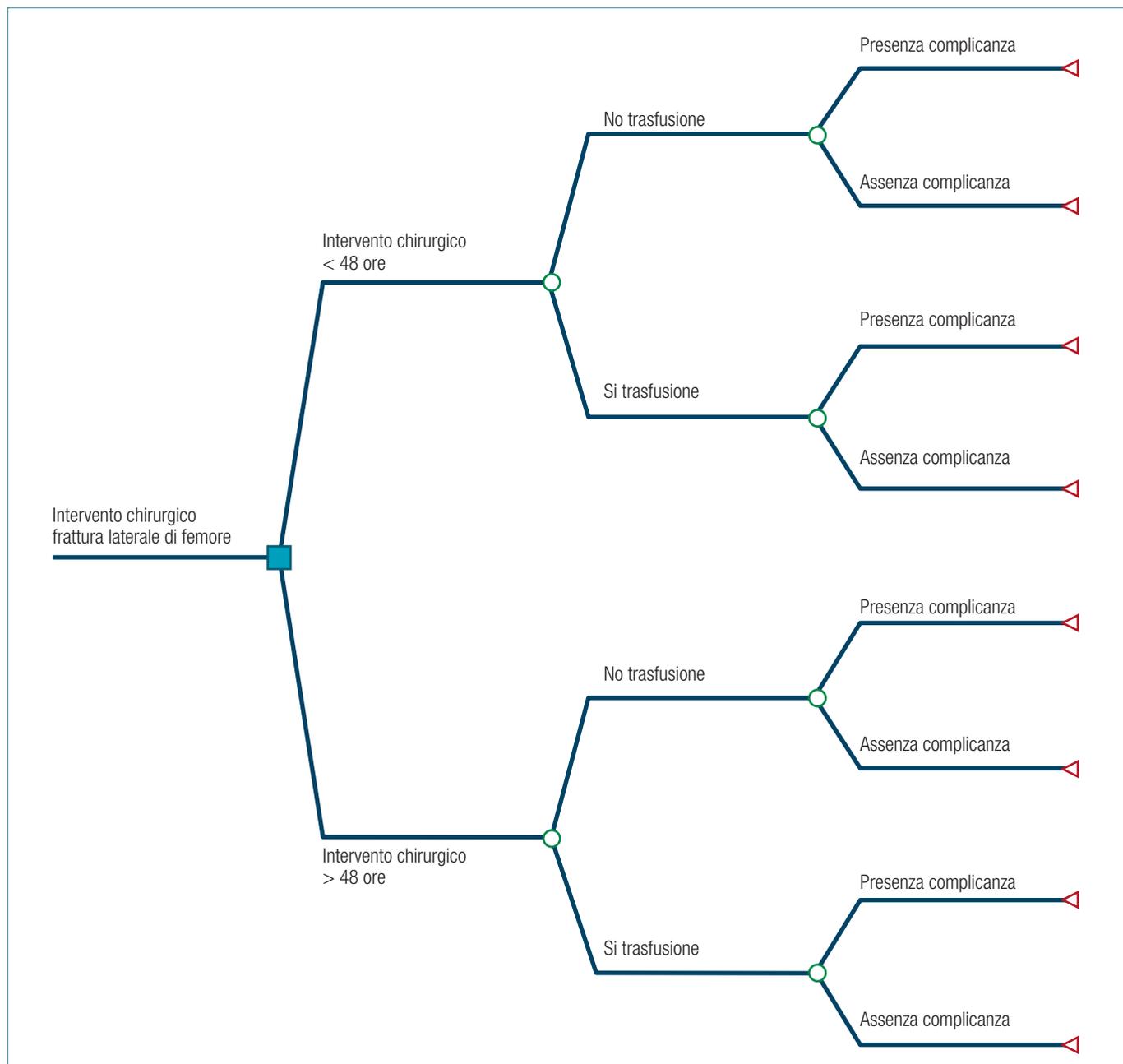


Figura 1. Albero decisionale: intervento chirurgico < 48 h vs intervento chirurgico > 48 h.

struttura, si differenziano per le diverse probabilità di accadimento e per i diversi consumi sanitari loro assegnati (es. giornate di degenza ospedaliera, trasfusioni, ecc.). I soggetti entrano alla radice dell'albero e seguono, da sinistra verso destra, uno dei possibili percorsi. In entrambi i casi a seguito dell'intervento chirurgico è prevista la possibilità che, entro le 36 ore successive, al paziente venga (o meno) effettuata una trasfusione di sangue. Inoltre, du-

rante la degenza, il paziente potrà (o meno) manifestare eventuali complicanze.

Come descritto nei paragrafi a seguire, il modello è stato popolato con specifici dati clinici (probabilità di accadimento) e con stime puntuali dei consumi di risorse sanitarie derivate dall'esperienza maturata dalla U.O.C. di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale Unico della Versilia.

Campione di pazienti valutato

La popolazione di riferimento considerata in questa simulazione è rappresentata dai pazienti (età media 83 anni; femmine 75%) operati per frattura laterale di femore con chiodo EBA2 presso la U.O.C. di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale Unico della Versilia durante il periodo gennaio 2011-luglio 2013.

Probabilità degli eventi

Secondo i dati raccolti, la probabilità che un paziente dopo intervento chirurgico effettuato entro le 48 ore possa ricevere una trasfusione di sangue è del 26,0%. Successivamente, di questi pazienti, il 18,6% può manifestare una complicanza. Nel caso in cui il paziente dopo *early surgery* non venga trasfuso (74,0%), la probabilità di presenza di una complicanza scende all'1,8%.

Considerando invece l'intervento chirurgico effettuato dopo le 48 ore, la probabilità che il soggetto venga trasfuso è pari al 21,4%, con una successiva probabilità di complicanza del 33,3%. In caso di assenza trasfusione (78,6% dei casi) nessun paziente andrà in contro a complicanza.

Risorse consumate e costi unitari

Le risorse e le rispettive valorizzazioni considerate nella presente simulazione riguardano nello specifico la degenza ospedaliera e le trasfusioni.

La maggior parte delle ammissioni ospedaliere (98,3%) per la gestione della frattura laterale di femore vengono effettuate nel reparto di ortopedia. La Tabella I, sulla base dei dati disponibili (U.O.C. di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale Unico della Versilia), riporta le durate medie delle degenze ospedaliere associate ai differenti percorsi previsti dal modello di simulazione, differenziando pre presenza/assenza di trasfusione e/o di complicanza. In mancanza di uno specifico dato di costo analitico riferito all'ospedale, è stato necessario calcolare una stima per valorizzare il costo della singola giornata di degenza con complicanza o senza complicanza. Per prima cosa sono state identificate le tariffe DRG più frequentemente associate ai ricoveri nel reparto di ortopedia della U.O.C. di Versilia per la gestione della frattura laterale di femore. Sono stati quindi identificati il DRG 210 (interventi su

anca e femore, eccetto articolazioni maggiori, > 17, cc) per il ricovero con complicanza e il DRG 211 (interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori, > 17, sc) per il ricovero senza complicanza, le cui tariffe nazionali di rimborso sono € 7.897 e € 4.462, rispettivamente⁵. Successivamente, dividendo l'importo di queste tariffe DRG per le relative durate medie di degenza indicate nell'ultimo rapporto SDO fornito dal Ministero della Salute (DRG 210: 13,8 giornate; DRG 211: 10,9 giornate)⁶, è stato calcolato il rispettivo costo medio per giornata di degenza: € 572,00 per il DRG 210 e € 409 per il DRG 211.

Secondo i dati provenienti dal Centro trasfusionale dell'Ospedale Unico della Versilia, il paziente con trasfusione mediamente riceve 1,4 sacche di emazie, il cui costo unitario a carico dell'ospedale è di € 135,00.

Infine con la finalità di evitare errori di double counting, si è preferito non valorizzare con un ulteriore specifico costo la presenza di complicanze ritenendo tale costo già conteggiato dalla maggior durata delle degenze ospedaliere imputate nel modello in presenza dei percorsi che prevedono tale eventualità.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità ha come finalità l'analisi dell'incertezza dei risultati del caso base⁷. In particolare, lo studio dell'incertezza dei risultati ha analizzato due possibili origini: strutturale e precisione delle stime.

Nel caso dell'incertezza strutturale è stato ipotizzato uno scenario nel quale il paziente con frattura laterale di femore, indipendentemente dal momento nel quale venga effettuato l'intervento chirurgico, non sia mai successivamente caratterizzato dalla presenza di complicanze.

Invece per stimare l'incertezza relativa alla precisione delle stime utilizzate è stata condotta un'analisi univariata sulla durata della degenza. Con l'obiettivo di riflettere quanto accade nella realtà è stata approssimata per difetto e per eccesso la durata media della degenza associata ai differenti percorsi previsti dal modello di simulazione. Ad esempio, rispetto al caso base nel quale il paziente con intervento chirurgico entro le 48 ore senza successiva necessità di trasfusioni e assenza di complicanze è caratterizzato da una degenza media di 7,4 giornate, l'analisi

Tabella I. Durata media delle degenze ospedaliere associate ai differenti percorsi previsti dal modello di simulazione.

Durata degenza	Intervento chirurgico entro le 48 h	Intervento chirurgico dopo le 48 h
No trasfusione/Presenza complicanza (gg)	11,0	-
No trasfusione/Assenza complicanza (gg)	7,4	9,0
Si trasfusione/Presenza complicanza (gg)	12,7	14,5
Si trasfusione/Assenza complicanza (gg)	9,1	12,0

Tabella II. Risultati dell'analisi di cost-consequence.

	Intervento chirurgico entro le 48 h	Intervento chirurgico dopo le 48 h	Differenza
Degenza	€ 3.422,19	€ 4.426,89	-€ 1.004,70
Trasfusioni	€ 49,14	€ 40,44	€ 8,70
Costo totale	€ 3.471,33	€ 4.467,33	-€ 996,00

di sensibilità ha considerato prima un valore medio di 7 giornate (stima in difetto) e poi di 8 giornate (stima in eccesso) di degenza.

Risultati

Costo medio di trattamento

La Tabella II mostra i risultati del confronto del costo medio atteso per caso trattato per i due percorsi di trattamento considerati. Secondo i risultati della simulazione, il soggetto con frattura laterale di femore che viene operato entro le 48 ore dall'ammissione determina un minore costo medio per paziente trattato (€ 3.471,33) rispetto al percorso nel quale l'intervento chirurgico viene effettuato dopo le 48 ore (4.467,33), con una riduzione della spesa a carico dell'ospedale del 22,3%. Il minor costo associato al percorso *early surgery*, pari a € 996,00 per paziente trattato, è generato dalla minor durata media della degenza ospedaliera (8,1 giornate vs 10 giornate; $p = 0,04$). Le differenze emerse considerando il costo delle trasfusioni sono invece pressoché trascurabili.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità proposta ha verificato la solidità dei risultati stimati dal modello di simulazione. In Tabella III sono riportati i risultati dell'analisi dell'incertezza strutturale (assenza complicanze) e della precisione delle stime dei dati (durata degenza ospedaliera). In tutte le simulazioni il percorso terapeutico che prevede l'*early surgery* determina sempre il minor costo medio atteso per paziente trattato (range: € 727,50-€ 1.102,09).

Discussione e conclusioni

Ai pazienti con frattura del femore è frequentemente associato un basso livello di priorità di accesso ai servizi sanitari, ovvero è spesso riscontrabile (55% dei casi) un sensibile ritardo all'intervento chirurgico dal momento del ricovero⁸. L'effetto di questo ritardo, come ampiamente documentato in letteratura, determina riflessi sulla morbilità e mortalità di questi pazienti⁹⁻¹³. Uno studio condotto utilizzando un ampio database canadese (circa 60.000

soggetti) ha evidenziato un aumento del rischio di mortalità a fronte di un ritardo di 24 ore dell'intervento (odds ratio 1,13) che sale nel caso in cui il ritardo ecceda le 48 ore dall'ammissione ospedaliera (odds ratio 1,6)⁹.

Nell'attuale scenario sanitario, dove il contenimento della spesa sanitaria e la sostenibilità economica della stessa rivestono una primaria importanza, diviene fondamentale individuare il percorso terapeutico in grado di determinare il maggior beneficio clinico in funzione del costo sostenuto per ottenerlo. Per questo motivo si è ritenuto indispensabile verificare se la strategia che prevede l'*early surgery*, oltre a essere efficace da un punto di vista clinico, rappresenti anche una scelta economicamente sostenibile. Nella prospettiva dell'ospedale, è stata pertanto condotta una cost-consequence analysis che ha valutato il costo di trattamento associato ai due percorsi terapeutici: *early surgery* e *late surgery*.

Il risultato stimato dal modello di simulazione ha indicato che il percorso nel quale l'intervento chirurgico viene effettuato entro le 48 ore dall'ammissione in ospedale rappresenta l'alternativa terapeutica con il minore costo medio atteso per caso trattato (€ 3.471,33), con una riduzione dell'22,3% rispetto allo scenario che prevede l'effettuazione dell'intervento chirurgico dopo le 48 ore (€ 4.467,33). Anche l'analisi di sensibilità condotta, distinguendo tra analisi di scenario e di precisione delle stime, ha sostanzialmente confermato il risultato del caso base.

È interessante osservare come né il costo per giornata di degenza né il costo per le trasfusioni costituiscano di per sé dei parametri in grado di modificare in modo significativo il risultato prodotto dal caso base. È infatti la durata media della degenza dei ricoveri associata ai differenti percorsi previsti dal modello di simulazione a determinare la differenza di risultato tra alternative confrontate. Come precedentemente indicato nella sezione metodi, per popolare il modello di simulazione sono stati utilizzati i dati riferiti alla U.O.C. di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale Unico della Versilia; tali dati, che evidenziano per l'*early surgery* una degenza media inferiore rispetto a quella per la *late surgery* (8,1 giornate vs 10 giornate; $p = 0,04$), sono in linea con quelli riscontrati da una precedente esperienza condotta in ambito internazionale (*early surgery*: 9,3 giornate; *late surgery*: 10,2 giornate; $p = 0,03$)³.

Tabella III. Analisi di sensibilità.

Analisi di sensibilità	Intervento chirurgico entro le 48 h	Intervento chirurgico dopo le 48 h	Differenza
Analisi di scenario			
Assenza complicanze	€ 3.256,52	€ 3.984,02	-€ 727,50
Analisi precisione delle stime			
Valori medi degenza per difetto	€ 3.324,42	€ 4.426,51	-€ 1.102,09
Valori medi degenza per eccesso	€ 3.735,86	€ 4.508,16	-€ 772,30

I risultati della simulazione condotta in queste sede seppur solidi devono essere tuttavia valutati alla luce di alcune osservazioni. In primo luogo, va sottolineato che per effettuare il confronto tra le due alternative è stato necessario costruire un modello popolato con dati clinici e in parte anche di costo riferiti ad un'unica realtà locale italiana, che sicuramente non può essere considerata rappresentativa dell'intero conteso nazionale. Sarebbe quindi opportuno, in futuro, poter alimentare il presente modello di simulazione con altri dati riferiti ad altri centri distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale. A parziale giustificazione di quanto trovato va sottolineato come i presenti risultati siano allineati a quelli trovati da una precedente esperienza condotta nel Regno Unito³.

Nella costruzione del modello di simulazione è stato ipotizzato come orizzonte temporale ottimale la durata del ricovero ospedaliero finalizzata all'intervento chirurgico e alla gestione della prima parte del decorso clinico del paziente; in futuro potrebbe essere utile estendere il periodo di osservazione a un successivo follow-up a sei/dodici mesi dalla dimissione ospedaliera per verificare anche nel medio/lungo periodo l'impatto economico dei due percorsi di trattamento valutati.

Nella presente valutazione, in via conservativa, non sono stati considerati i costi associati alla gestione delle complicanze ritenendo tale costo già conteggiato nella valorizzazione delle giornate di degenza ospedaliera, maggiori per i percorsi che prevedono la presenza di una complicanza. Sulla base dei dati raccolti dalla U.O.C. di Anestesia e rianimazione dell'Ospedale Unico della Versilia, seppur non significativa, sembrerebbe esistere una differenza tra la percentuale di pazienti con complicanza in *early surgery* rispetto a quelli in *late surgery* (6,2% vs 14,3%; $p = 0,23$). Oltre al momento nel quale viene effettuato l'intervento chirurgico, anche la presenza di complicanze potrebbe aver determinato un allungamento del tempo di permanenza in ospedale del paziente. Considerando i dati raccolti dalla U.O.C. di Anestesia e rianimazione dell'Ospedale Unico della Versilia, l'insufficienza respiratoria acuta rappresenta la principale complicanza (38% dei casi), seguita da

scompenso cardiaco (19% dei casi) e versamento pleurico (19% dei casi) (Fig. 2).

Infine va sottolineato come la durata dell'intervento chirurgico (skin to skin), escludendo la fase preliminare di riduzione della frattura sotto guida amplioscopica, non sembrerebbe essere influenzata dal momento in cui viene effettuato l'intervento, evidenziando un tempo medio di 35,1 minuti in

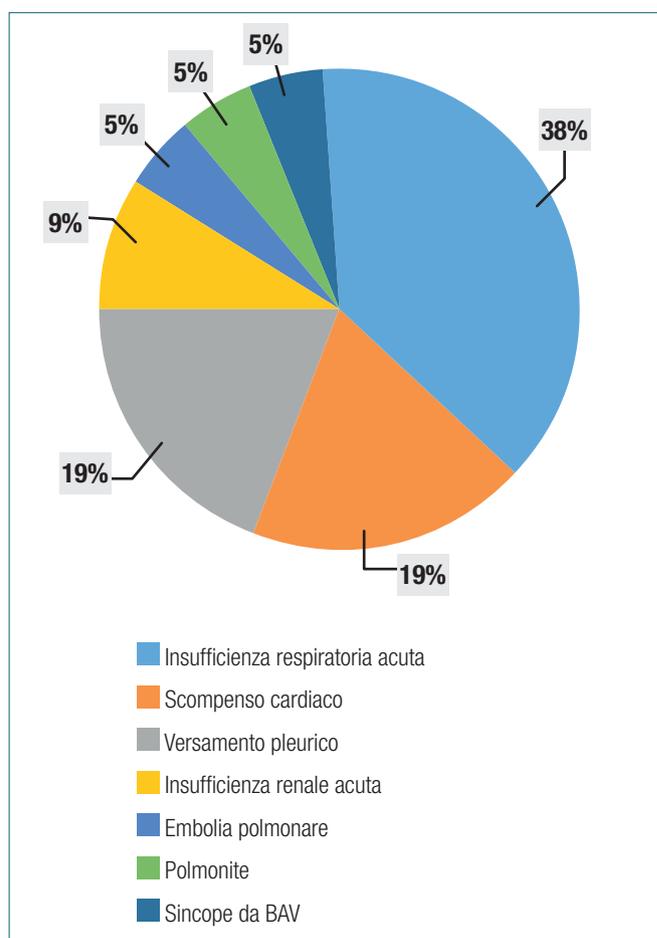


Figura 2. Distribuzione percentuale delle complicanze.

caso di *early surgery* e di 41,8 minuti in caso di *late surgery* ($p = 0,067$). Questo dato potrebbe inoltre confermare una certa omogeneità di gravità dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per frattura laterale di femore.

In conclusione, nonostante le sue semplificazioni, il modello di simulazione qui presentato ha senz'altro avuto il merito di richiamare l'attenzione sulle conseguenze non solo cliniche, ma anche economiche connesse alla scelta di un percorso terapeutico. Si può quindi affermare che questa prima esperienza abbia quantomeno avuto come obiettivo quello di fornire una prima stima dei principali costi a carico dell'ospedale nella gestione dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per la riduzione della frattura laterale del femore, identificando, al di là delle osservazioni segnalate, nell'*early surgery* una valida ed efficiente strategia di allocazione delle risorse sanitarie.

Ringraziamenti

Si ringraziano la sig.ra Liliana Dalena, Coordinatore Infermieristico Blocco Operatorio, la sig.ra Maria Rosa Tazzioli, Coordinatore Infermieristico Area, dell'Ospedale Versilia, per il loro supporto nella raccolta dei dati; si ringraziano per la collaborazione anche la dr.ssa Monica Costa e la dr.ssa Lidia Di Stefano, medici della Direzione Sanitaria di Presidio dell'Ospedale Versilia.

Questa ricerca è stata supportata da un grant educazionale messo a disposizione da Citieffe S.r.l.

Bibliografia

- 1 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Hip fracture the management of hip fracture in adults*. <http://guidance.nice.org.uk/CG124>. 2012.
- 2 Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, et al. *Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: a systematic review and meta-analysis*. CMAJ 2010;182:1609-16.
- 3 Kosy D, Blackshaw R, Swart M, et al. *Fractured neck of femur patient care improved by simulated fasttrack System*. J Orthopaed Traumatol 2013;14:165-170.
- 4 Russell LB, Gold MR, Siegel JE, et al. *The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine*. JAMA 1996; 276:1172-7.
- 5 Conferenza delle Regioni e delle Province autonome. *Accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria. Versione in vigore per le attività dell'anno 2012*. Roma, 16 maggio 2013.
- 6 Ministero della Salute. Banca dati nazionale ricoveri ospedalieri. *Tavole Rapporto SDO 2012*. Disponibile al sito http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=16 Ultimo accesso maggio 2014.
- 7 Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). *Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia*. PharmacoEconomics-Italian Research Articles 2009;11:83-93.
- 8 Von Meibon N, Gilson N, Dhapre A, et al. *Operative delay for fracture of the hip: a two-centre prospective study*. J Bone Joint Surg Br 2007;89-B:77-79.
- 9 Weller I, Wai EK, Jaglal S, et al. *The effect of hospital type and surgical delay on mortality after surgery for hip fracture*. J Bone Joint Surg Br 2005;87-B:361-6.
- 10 Hamlet WP, Libermann JR, Freedman EL, et al. *Influence of health status and the timing of surgery on mortality in hip fracture patients*. Am J Orthop 1997;26:621-7.
- 11 Villar RN, Allen SM, Barnes SJ. *Hip fractures in healthy patients: operative delay versus prognosis*. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293:1203.
- 12 Zuckerman JD, Skovron ML, Koval KJ, et al. *Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have a fracture of the hip*. J Bone Joint Surg Am 1995;77:1551-6.
- 13 Bredahl C, Nyholm B, Hindsholm FB, et al. *Mortality after hip fracture: results of operation within 12 h of admission*. Injury 1992;23:83-6.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Rosario Spagnolo¹
 Francesco Luceri^{2,3} (foto)
 Francesco Sala⁴

¹ Ospedale Civile di San Giovanni Bianco, Bergamo; ² IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; ³ Università degli Studi di Milano; ⁴ Dipartimento di Ortopedia Traumatologia Ospedale Niguarda, Milano

Frattura triplanare del femore distale in età pediatrica – case report e revisione della letteratura

Pediatric triplane fracture of the distal femur – case report and review of the literature

Riassunto

Background. Le fratture del femore distale che coinvolgono la cartilagine di accrescimento rappresentano circa il 5% delle lesioni epifisari; meno dell'1% delle fratture in età pediatrica. In traumatologia pediatrica il trattamento chirurgico delle fratture triplanari deve essere prioritario. In letteratura scientifica sono riportati solo 2 casi simili al nostro.

Caso clinico. Riportiamo un caso di una ragazzina di 8 anni che giungeva in pronto soccorso, a seguito di un incidente della strada, riportando una frattura triplanare del femore distale che coinvolgeva la cartilagine di accrescimento tibiale prossimale del ginocchio destro. Si è deciso per un intervento chirurgico di riduzione e sintesi in urgenza utilizzando due viti cannulate.

Risultati. A 7 anni di follow-up, la valutazione clinica e radiologica ha riscontrato una buona stabilità articolare del ginocchio con range of movement completo e indolente. Nel caso riportato non è stato necessario alcun reintervento chirurgico.

Conclusioni. In traumatologia pediatrica la riduzione anatomica è fondamentale, in particolare per ridurre al minimo il rischio di arresto della crescita e/o lo sviluppo di deformità post-traumatiche.

Parole chiave: frattura triplanare, frattura del femore distale, cartilagine di accrescimento, riduzione anatomica

Summary

Background. Distal femur fractures involving the growth plate represent 5% of epiphyseal lesions; less than 1% of paediatric fractures. Triplane fracture is defined as a fracture in the coronal, axial and sagittal anatomic planes. In paediatric traumatology, triplane fractures of the knee are extremely rare and surgical treatment in emergency must be a priority. In scientific literature, only two cases are reported.

Case presentation. We report a case of an 8 year-old girl, transported to the emergency department after having a road traffic accident; she presented a triplane fracture of distal femur involving the growth plate of the right knee. We anatomically reduced the fracture and the dislocated fragment; stabilizing it with two cannulated screws.

Results. 7 year follow-up clinical and radiological examinations revealed the stability of the knee with a complete and painless range of movement. In the case we have just reported it was not necessary to perform other surgical interventions.

Conclusions. In paediatric traumatology anatomic reduction is fundamental, especially to minimize the risk of stunting and the development of degenerative arthritis.

Key words: triplane fracture, distal femur fracture, growth plate, anatomic reduction

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Luceri
 IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi
 via Riccardo Galeazzi, 4
 20161 Milano
 E-mail: f.luceri88@gmail.com

Introduzione

Le fratture del femore distale che coinvolgono la cartilagine di accrescimento rappresentano il 1-5% di tutte le lesioni epifisarie, circa il 7% delle stesse riguardanti gli arti inferiori¹ e meno dell'1% delle fratture in età pediatrica. A causa dello spesso periostio e dell'anello pericondrale, ci vuole molta più energia per danneggiare la cartilagine di crescita di un bambino rispetto a quella necessaria per provocare una frattura in un adolescente². Questo, combinato all'aumento del potenziale di crescita tipico del paziente giovane conduce ad un aumentato rischio di complicanze: pseudoartrosi, chiusura prematura di parte o tutta la cartilagine di accrescimento con rischio di sviluppo di deviazioni assiali o rotazionali, dismetrie o lesioni vascolo-nervose.

Le più comuni fratture condro-epifisarie sono le Salter-Harris tipo II. La frattura triplanare è definita come una frattura nei tre piani dello spazio. Una frattura triplanare potrebbe essere definita, secondo la classificazione di Salter-Harris, come una combinazione tra un tipo II, tipo III e tipo IV. La frattura coronale definisce la cosiddetta frattura di Hoffa.

Le fratture triplanari della tibia distale sono abbondantemente descritte in letteratura e si riscontrano classicamente nel paziente adolescente³. Sono state descritte fratture triplanari riguardanti l'omero distale, il radio distale, e la mano^{4,5}; molto più rare sono invece questo tipo di fratture del femore distale. In letteratura scientifica sono riportate solo due casi di fratture triplanari del femore distale⁶.

Il trattamento chirurgico è fortemente consigliato al fine di stabilizzare la frattura e per ricostruire la superficie articolare e garantire il più precocemente possibile un completo range of movement (ROM) al paziente. In traumatologia pediatrica è fondamentale una riduzione a cielo aperto di

tali fratture per garantire la riduzione più anatomica possibile in modo da prevenire lesioni irreversibili della cartilagine di accrescimento e le successive deformità secondarie. Il trattamento chirurgico di solito è consigliato per le fratture scomposte, in particolare quelle con una componente articolare: tipo II e le fratture di tipo IV⁷.

Riportiamo un caso di frattura triplanare del femore distale in una paziente di età otto anni, al fine di valutare gli outcomes clinico/radiologici a lungo termine e di focalizzare l'attenzione sulla delicata gestione di tali fratture.

Caso clinico

Nel febbraio 2009, una bambina di 8 anni è giunta alla nostra attenzione in Pronto Soccorso a seguito di un incidente della strada. Alla prima valutazione clinica, la paziente riferiva dolore generalizzato al ginocchio destro e impotenza funzionale. Il ginocchio era atteggiato in flessione, tumefatto e dolente senza apparenti deficit vascolari riscontrabili all'esame obiettivo. Dopo una accurata valutazione clinica del pediatra e del chirurgo generale, al fine di escludere lesioni addominali (Injury Severity Score < 17), la paziente ha eseguito le radiografie del ginocchio (Fig. 1) che hanno evidenziato una frattura condro-epifisaria del femore distale con dislocazione su piano coronale del condilo laterale del ginocchio destro.

Trattamento chirurgico

La paziente veniva trasportata in sala operatoria per trattamento chirurgico in urgenza. Decubito supino e approccio antero-laterale diretto. Lussata la rotula medialmente abbiamo riscontrato che il condilo femorale si presentava

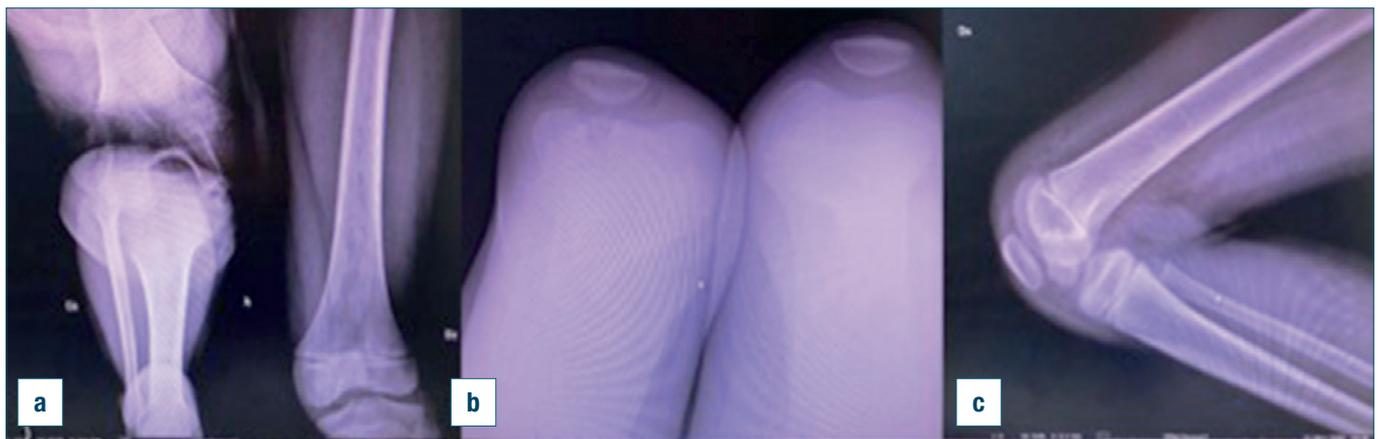


Figura 1. RX preoperatorie: proiezioni antero-posteriore, laterale e assiale di rotula che evidenziano una frattura condro-epifisaria del femore distale con dislocazione sul piano coronale del condilo e lussazione nella gola intercondiloidea.

CASE REPORT

lateralizzato ed un frammento era lussato nella gola intercondiloidea (frattura di Hoffa). Abbiamo ridotto il frammento lussato e dopo alcune manovre in iperflessione del ginocchio lo abbiamo ricollocato nella sua sede, ripristinandol'anatomia del condilo esterno. La riduzione del condilo (Hoffa) era estremamente stabile, quindi con una pinza tipo Pais abbiamo ridotto la frattura intercondiloidea (Fig. 2). La stabilizzazione veniva effettuata con due viti cannulate ($d = 5,5 \text{ mm}$). Il ripristino della gola intercondiloidea veniva effettuato suturato un frammento di cartilagine di Vicryl per compattare i frammenti osteo-cartilaginei (Fig. 2).

La frattura coronale di Hoffa non è stata stabilizzata, le manovre intraoperatorie di flesso estensione e la scopia nelle proiezioni AP, LL, oblique evidenziavano una stabilità assoluta.

Frattura triplanare del femore distale in età pediatrica – case report e revisione della letteratura

Dopo l'intervento chirurgico è stato confezionato un apparecchio gessato al fine di garantire la stabilità articolare per 4 settimane (Fig. 3).

Alla rimozione del gesso, che veniva effettuata dopo 4 settimane dall'intervento, è stato programmato un percorso riabilitativo dedicato. Il movimento era limitato sia in estensione sia in flessione. Il controllo del dolore nella fase della riabilitazione è stato uno dei nostri obiettivi primari e la gestione è stata affidata sia al pediatra sia ai colleghi della terapia del dolore. La paziente si è sottoposta a terapie fisiche per 6 settimane e recuperando la completa mobilità a 14 settimane dall'intervento. A 6 mesi i risultati clinici e radiografici erano buoni, l'esame clinico ha messo in evidenza buona stabilità del ginocchio destro con un ROM completo e senza dolore (da 0 a 120°).

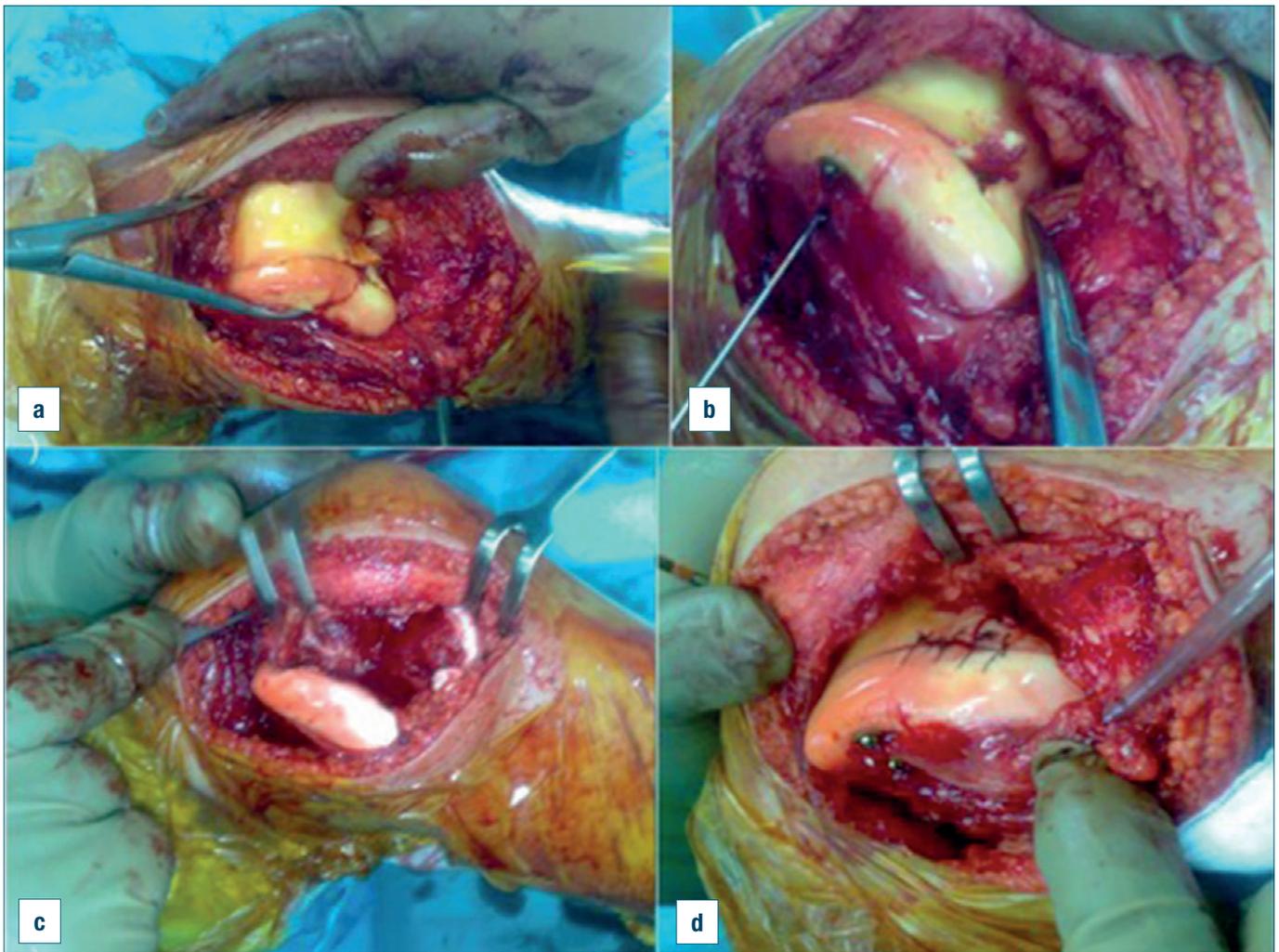


Figura 2. Tecnica chirurgica: riduzione e sintesi chirurgica.



Figura 3. RX postoperatorie in apparecchio gessato: proiezione antero-posteriore e laterale che evidenziano una riduzione anatomica della frattura.

Risultati

Per valutare i risultati abbiamo considerato sia dei criteri clinici che radiologici. Abbiamo eseguito un accurato esame obiettivo ed un controllo radiografico a 6 settimane dall'intervento chirurgico che ha evidenziato una sufficiente articolarietà del ginocchio con una iniziale consolidazione della frattura (Fig. 4).



Figura 4. RX a 6 settimane di follow-up: proiezione antero-posteriore e laterale che evidenziano una iniziale consolidazione della frattura.

La rimozione dei mezzi di sintesi sono stati effettuati a circa 5 mesi dall'intervento.

Il controllo clinico e radiografico effettuato a 7 anni dell'intervento chirurgico è stato ottimo sia da punto di vista radiografico, sia dal punto di vista clinico. Radiologicamente le cartilagini di accrescimento erano simmetriche, clinicamente la flessione, l'estensione ed il varo-valgo erano fisiologici (Figg. 5, 6)

Discussione

In traumatologia pediatrica, le fratture triplanari del ginocchio sono evenienze tanto rare quanto drammatiche; il trattamento chirurgico in emergenza deve essere una priorità.

La cartilagine di accrescimento epifisaria del femorale distale è la più estesa e la più attiva nel paziente in età pediatrica. Contribuisce quasi per il 70% della crescita longitudinale del femore e il circa 40% della lunghezza degli arti inferiori⁸. La chiusura della fisi si verifica tra i 14 ed i 16 anni per le femmine, e tra i 16 ed i 18 anni di età per i maschi⁹.

La frattura di Hoffa è un particolare tipo di frattura sovracondilare del femorale distale associata ad una rima di frattura nel piano coronale. I frammenti di Hoffa sono più comunemente unicondilarari, solitamente provenienti dal condilo femorale laterale. Essi possono essere di tanto in tanto bicondilarari. Raramente si riscontra in maniera isolata, ma più frequentemente è associata con una importante frattura articolare. È fondamentale effettuare una fissazione interframmentaria con viti poste da anteriore a posteriore o, viceversa, da posteriore ad anteriore, trattamento standard per le fratture dell'adulto¹⁰.

In letteratura sono riportati solo due casi.

Masquijo et al.⁶ ha riportato il primo caso di frattura triplanare del femore distale in un maschio di 13 anni che era giunto alla loro osservazione dopo una settimana dal trauma, proveniente da un altro istituto. Sottoposto ad intervento con stabilizzazione della frattura e immobilizzazione con gesso per 4 settimane. Successivamente residuando una limitazione della flessione estensione veniva effettuata un'artroscopia per rimozione delle aderenze e ad epifisiodesi controlaterale. A due anni aveva un movimento compreso tra 0-100.

Gosselin et al.¹¹ ha descritto il caso di un ragazzo di 9 anni che giungeva alla loro osservazione dopo 4/5 settimane dal trauma che veniva sottoposto ad intervento chirurgico di stabilizzazione e riduzione. Il paziente al termine del trattamento fisioterapico presentava un range movement tra 10-90°. Non viene segnalato dagli Autori ulteriori trattamenti chirurgici. Non si presentava ad ulteriori controlli clinici.



Figura 5. Risultato clinico a 7 anni di follow-up: ottima articularità ginocchio destro.



Figura 6. RX a 7 anni di follow-up: proiezione antero-posteriore e laterale che evidenziano la completa guarigione della frattura.

Il caso da noi riportato, si diversifica per due aspetti, la prima l'età della bambina, 8 anni, e la seconda di aver effettuato l'intervento in urgenza. Si è posta indicazione al trattamento chirurgico della frattura al fine di garantire una riduzione stabile ed il più possibile anatomica della superficie articolare e permettere una precoce mobilizzazione. In tutti i casi di fratture articolari, a seguito del trattamento chirurgico, i pazienti possono sviluppare rigidità post-traumatica. L'artrofibrosi riconosce differenti cause

eziologiche: l'entità del trauma iniziale, l'immobilizzazione prolungata, l'infezione. Dopo la rimozione dell'apparecchio gessato ed un accurato programma riabilitativo non è stato necessario alcun intervento chirurgico che permettesse il completo ripristino della fisiologica mobilità articolare. Non abbiamo eseguito la TAC preoperatoria in quanto l'imaging di base documentavano la gravità della frattura. La scarsa collaborazione della bambina vista l'età, il dolore insopportabile avrebbe richiesto una sedazione per poter effettuare l'esame. Dopo un breve consulto tra anestesista, pediatra e il chirurgo ortopedico senior abbiamo deciso di effettuare l'intervento senza ulteriori indagini strumentali. Una critica che si potrebbe fare alla nostra gestione del trauma è la mancata dell'esecuzione di una TAC preoperatoria per un migliore studio delle rima di frattura. Purtroppo nella traumatologia pediatrica è fondamentale trovare un accordo con l'anestesista in merito all'esecuzione di esami che necessiterebbero una sedazione del paziente. La TAC sia un esame essenziale per il riconoscimento del tipo di frattura, la classificazione e la pianificazione del miglior trattamento possibile.

Conclusioni

In traumatologia pediatrica la riduzione anatomica è importante soprattutto per minimizzare il rischio di arresto della crescita ed il secondario sviluppo di deformità residue. Siamo convinti che una corretta gestione preoperatoria è fondamentale per riconoscere il tipo di frattura

e per definire la migliore strategia chirurgica. Il follow-up clinico-radiologico di questi pazienti è determinante per identificare e correggere eventuali alterazioni della crescita che si possono verificare a seguito di queste rare fratture. In conclusione il trattamento chirurgico delle fratture articolari dovrebbe essere effettuato appena le condizioni locali e sistemiche lo permettono. Nella traumatologia pediatrica l'urgenza è improcastinabile¹². Nel nostro caso il trattamento in urgenza ha determinato la restitutio ad integrum e l'assenza di complicanze post chirurgiche.

Bibliografia

- 1 Conroy J, Cohen A, Smith RM, et al. *Triplane fracture of the proximal tibia*. *Injury* 2000;31:750-2.
- 2 Crawford AH. *Fractures about the knee in children*. *Orthop Clin North Am* 1976;7:639-56.
- 3 Schnetzler KA, Hoernschemeyer D. *The pediatric triplane ankle fracture*. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:738-47.
- 4 Peterson HA. *Triplane fracture of the distal humeral epiphysis: case report*. *J Pediatr Orthop* 1983;3:81-4.
- 5 Peterson HA. *Triplane fracture of the distal radius: case report*. *J Pediatr Orthop* 1996;16:192-4.
- 6 Masquijo JJ, Allende V. *Triplane fracture of the distal femur: a case report*. *J Pediatr Orthop* 2011;31e60-3.
- 7 Zionts LE. *Fractures around the knee in 20 children*. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10:345-55.
- 8 Pritchett JW. *Longitudinal growth and growth-plate activity in the lower extremity*. *Clin Orthop* 1992;275:274-9.
- 9 Edwards PH, Grana WA. *Physeal fractures about the knee*. *J Am Acad Orthop Surg* 1995;3:63-9.
- 10 Foster TE, Healy WL. *Operative management of distal femoral fractures*. *Orthop Rev* 1991;20:962-9.
- 11 Gosselin RA, Muteti EN, Beyeza T. *A triplane fracture of the distal femoral epiphysis: a case report*. *East and Central African Journal of Surgery* 2005;10.
- 12 Thornton MD, Della-Giustina K, Aronson PL. *Emergency department evaluation and treatment of pediatric orthopedic injuries*. *Emerg Med Clin North Am* 2015;33:423-49.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Nunzio Spina

*UO di Ortopedia e Traumatologia,
Ospedale di Macerata,
ASUR Marche, Area Vasta n. 3*

Ortopedia dagli Appennini alle Ande *Giulio Faldini*

“Vada in Perù, là l'Ortopedia non c'è...”. I consigli del Maestro non si ponderavano. Si seguivano, e basta! A costo di andare in capo al mondo; o, più semplicemente, dall'altra parte del mondo, come effettivamente avvenne in quella circostanza. Il Maestro era Vittorio Putti, Giulio Faldini il nome dell'allievo di turno; il quale si considerava ancora tale, nonostante avesse già abbandonato il Rizzoli di Bologna per andare a dirigere la Clinica ortopedica di Parma.

Anno 1939. Il regime fascista non si era ancora macchiato degli errori e degli orrori della guerra; ma della promulgazione di alcune leggi razziali, sì. E Faldini, che aveva addosso l'indelebile etichetta di “ebreo”, sentiva ormai vacillare il terreno sotto i piedi. Per sfuggire

a una persecuzione certa, l'unica strada percorribile era quella che portava fuori dall'Italia. *“Vada in Perù...”*, gli suggerì Putti, con la stessa pacata risolutezza di quando, otto anni prima, lo aveva caldamente invitato a occupare la neo-istituita cattedra di Parma.

Per questa ardita proposta di trasferimento oltreoceano c'era stata, in verità, una particolare coincidenza. Poco tempo prima, infatti, il ministro della sanità pubblica peruviana era stato in visita all'Istituto Rizzoli, e al suo direttore Putti – ben noto in tutto il Sud America – aveva per l'appunto chiesto un aiuto per facilitare l'avvio



Giulio Faldini, l'esule che trapiantò l'ortopedia italiana in Perù.

Indirizzo per la corrispondenza:

Nunzio Spina

via Cioci, 50

62100 Macerata

Tel. +39 0733 30827

E-mail: nunziospina6@gmail.com

dell'attività ortopedico-traumatologica in un ospedale di nuova costruzione nella capitale Lima. In Argentina, in Brasile e in Uruguay la scuola bolognese aveva già messo radici e generato frutti. In Perù, dove il prof. Putti era stato due volte, ma senza la possibilità di lasciare una sua traccia di insegnamento, la nuova disciplina specialistica era praticamente a zero, o quasi.

Giulio Faldini si rivelò l'uomo giusto nel posto giusto; e nel giusto momento. Quell'ospedale lo vide praticamente nascere, offrendo il suo determinante contributo alla sistemazione e alla dotazione dei locali, secondo l'esperienza maturata in Italia. E presto ne sarebbe diventato uno dei capi esecutivi, svolgendo un'opera assistenziale di grandi proporzioni e di così buon livello da fare decollare l'ortopedia nel Perù, e lanciarne poi l'immagine nel panorama internazionale. Non si guadagnò solo la stima di colleghi e amministratori; riuscì a entrare anche nel cuore della gente. Adottato da un intero paese, gli vennero addirittura tributati i funerali di stato quando la morte – improvvisamente e prematuramente – lo portò via.

L'Istituto Rizzoli: un sogno da bambino!

Il destino aveva sempre condizionato la vita di Giulio, e lui fatalmente si era lasciato trasportare, anche quando gli si era parato davanti con un volto ostile. Alla nascita – a parte il marchio ereditario di “ebreo”, con il quale avrebbe dovuto fare i conti più in là – portava già i segni di una avversità della natura, che secondo la terminologia scientifica si presentava col nome di “spina bifida”, e tradotta in pratica voleva dire malformazione della colonna vertebrale, per incompleta chiusura di una o più vertebre, possibile estroffessione a livello lombare di midollo e suoi rivestimenti (mielomeningocele), paralisi di vario grado ed estensione a livello degli arti inferiori. La sua non era una forma grave, ma per andare avanti dovette lottare perennemente con l'handicap; inconsapevole, si trovò già scaraventato in questa prima, difficile sfida.

Era nato a Livorno, il 28 agosto del 1897, primogenito di tre fratelli. All'età di due anni, e poi di tre, si sottopose a intervento chirurgico per la correzione dei piedini torti, prima eclatante manifestazione della sua malattia congenita. Il luogo di cura era il Rizzoli, l'operatore Alessandro Codivilla, che proprio nel 1899 aveva preso in mano le sorti dell'istituto bolognese; se non era un segno del destino questo? Risultò praticamente uno dei primi pazienti ai quali il neo-direttore decise di applicare il suo rivoluzionario metodo chirurgico per il piede torto, che sarebbe entrato nella storia (per non uscirne mai più) come “intervento di Codivilla” per antonomasia.

Giulio era ancora piccolo per capire e sognare. Ma proseguendo il trattamento anche negli anni dell'infanzia, e cominciando a guardare con ottimismo tutte le esperienze che gli toccava affrontare, finì col rimanere affascinato dalla magnificenza del Rizzoli e soprattutto dalla grande personalità del prof. Codivilla, che con dedizione cercava di porre rimedio a quelle deformità scheletriche un tempo abbandonate a loro stesse. Ne restò suggestionato a tal punto che gli venne quasi naturale esprimere un desiderio: *“Da grande voglio tornare qui, e fare l'ortopedico”* ...

Anni e studi davanti. I primi li consumò nella città natale, giungendo alla maturità classica. La sua appartenenza etnica non costituiva affatto un problema (non ancora!), tanto più in una città come Livorno, che era stata una delle mete italiane preferite del grande esodo di 300 mila ebrei dalla Spagna, espulsi dai re cattolici Ferdinando d'Aragona e Isabella di Castiglia nello stesso anno in cui, 1492, Cristoforo Colombo scoprì l'America. Ebreo era il padre, Samuele, un abile artigiano orafo; di famiglia ebrea anche la madre, Emma Tedeschi, cognome che lo stesso Giulio avrebbe poi utilizzato ufficialmente in Perù, dove le persone si identificano – per l'appunto – col doppio cognome. Di discriminazione, allora, non si parlava neanche nelle università. Giulio si iscrisse alla Facoltà di Medicina della vicina Pisa, e l'entusiasmo col quale si impegnò fu pari al valore dei risultati. Mostrò subito un amore per l'anatomia, sbocciato così, in maniera spontanea; mentre quello per l'anatomia patologica glielo trasmise in buona misura uno zio paterno, Alessandro Tedeschi, che riteneva la materia (di cui era docente presso l'Università di Cagliari) la vera base della scienza medica. Per coltivarli entrambi – questi amori – frequentò come allievo interno i rispettivi istituti, diretti da due professori di fama nazionale, come Guglielmo Romiti e Antonio Cesaris-Demel. Gli studi sulla embriologia, tra gli altri, lo accompagnarono fino alla laurea, conseguita nel 1921 con il massimo dei voti, la lode e la dignità di stampa per la tesi *“Ricerca sullo sviluppo delle articolazioni: innesti di embrione di pollo nella camera anteriore dell'occhio di coniglio”*. In quella indagine, del tutto originale per i tempi, si annidava una prima, geniale intuizione delle cellule embrionarie totipotenti.

Per l'approdo all'ortopedia e al Rizzoli bisognò attendere che il destino portasse a compimento il suo disegno. Il neolaureato Faldini, infatti, continuava ad aggirarsi nei locali dell'Università di Pisa, tra osservazioni al microscopio, lezioni agli studenti e qualche pubblicazione. Fino a quando, da Bologna, non si accorse di lui Vittorio Putti, che nel frattempo era succeduto a Codivilla; un esperto in istologia dell'osso gli faceva proprio comodo, e così decise di chiamarlo, offrendogli addirittura un posto di ruolo come *assistente* universitario. Quel desiderio a lungo custodito (*“Da grande voglio tornare qui...”*) si realizzava nella maniera forse più insperata e più esaltante!



L'Istituto Rizzoli di Bologna e i suoi primi grandi maestri, Codivilla e Putti: luogo e personaggi scritti nel destino di Faldini.

Viveva un'epoca di grande affermazione, il Rizzoli, quando Faldini ritornò tra le sue mura "da grande", a 26 anni. Era il 1923, e il prof. Putti, direttore da più di un decennio, lo aveva fatto progredire sotto tutti i punti di vista (architettonico, assistenziale, scientifico), incrementandone sempre più la fama mondiale. Non per niente, continuava a girare da un continente all'altro per far conoscere la propria esperienza, e magari fare scuola, come sappiamo avvenire in gran parte dell'America Latina. Tra le tante patologie di natura ortopedica e traumatologica alle quali dedicava il suo interesse – e le sue idee innovatrici – quello dei tumori ossei aveva un posto privilegiato. E fu proprio in questo settore che al giovane Giulio venne subito affidato un incarico specifico di grande rilievo: responsabile del "Centro Tumori".

Il laboratorio di istologia restava per lui un luogo di piacevole intrattenimento; ma adesso c'era anche la corsia da frequentare, e gli ambulatori, la sala gessi, la camera operatoria. Diventare ortopedico – un ortopedico completo – era a quel punto un dovere, oltre che una sua aspirazione. Dimostrò di sapersi applicare in tutto e di meritarsi la stima del suo maestro, che dopo soli due anni lo promosse aiuto. Nella scuola rizzoliana cominciò così anche Faldini, ben presto, a rivestire mansioni didattiche, a rappresentare una guida per i più giovani. Tra questi, un bel giorno, si vide affidare uno studente dal fisico possente e dallo sguardo penetrante, che sotto la sua supervisione avrebbe compilato la tesi di laurea, e che un giorno gli sarebbe succeduto alla direzione dello stesso "Centro". Si chiamava Oscar Scaglietti!

La produzione scientifica di Faldini negli anni in cui prestò servizio al Rizzoli fu davvero ragguardevole, con lavori

che spaziavano dalle ricerche sperimentali alle osservazioni cliniche, alla descrizione di casi rari. Come ad esempio: "Comportamento del cuneo osseo innestato nell'artrosi tibio-astragalica", "Artrite deformante dell'anca da ferita di arma da fuoco", "Osservazioni cliniche ed istologiche sopra la atonia muscolare congenita (Malattia di Oppenheim)", "Un caso di tumore intrarachideo extra-durale destrutturante la quinta radice lombare". Scriveva e parlava in pubblico. Nell'ottobre del 1927, in occasione del 18° Congresso della Società Italiana di Ortopedia, che si celebrava

proprio a Bologna, fece una comunicazione sul tema principale delle neoplasie ossee, presentando alcuni casi del tumore di Ewing, forma morbosa per la quale contribuì a dare quella identità anatomo-patologica e radiologica che non gli era stata ancora pienamente riconosciuta.

Scorrendo l'archivio delle sue (oltre 80) pubblicazioni, si può notare come ogni patologia, di fatto, invogliava la sua buona predisposizione a indagare. Così le spondilolisi-spondilolistesi come le fratture malleolari, la lussazione congenita dell'anca come le metastasi scheletriche; o la stessa spina bifida, riscontrata e analizzata – chissà con quale coinvolgimento emotivo – nel caso di un feto al quinto mese di vita intrauterina. Si può dire che non ci fosse fascicolo della *Chirurgia degli Organi di Movimento*, la prestigiosa rivista fondata da Putti nel 1917, senza che nell'elenco degli autori comparisse il nome di Faldini (o di "Faldino", come erroneamente riportato nei primi numeri). Da solo il più delle volte, accoppiato in poche altre: allo stesso Putti, per esempio ("Carcinosi osteoplastica diffusa dello scheletro da carcinoma primitivo della prostata clinicamente ignota"); oppure a un personaggio altrettanto illustre come lo statunitense Ralph Soto-Hall, chirurgo ortopedico di San Francisco, con il quale ebbe l'onore di condividere il contributo su "Innervazione simpatica e patologica dello scheletro".

La collaborazione che dovette però procurargli maggiore soddisfazione – immaginiamo – fu quella che condusse a una revisione su casistica del Rizzoli: "Considerazioni clinico-statistiche su 199 casi di fratture della colonna vertebrale"; autori, G. Faldini - A.M. Gianelli. Si trattava di Anna Maria Giannelli (anche qui c'era un piccolo errore di trascrizione); era una studentessa al VI anno di Medicina, che frequentava l'Istituto Rizzoli con la prospettiva – all'epoca davvero rara per una donna – di indirizzarsi verso la specialità ortopedica. Ci fu evidentemente qualcosa di più di una semplice intesa di lavoro tra i due, se è vero



Il giovane Giulio nei suoi primi anni al Rizzoli, impegnato al microscopio nella sala di anatomia patologica.

che poco tempo dopo (e addirittura prima che la pubblicazione vedesse la luce sulla *COM*), diventarono marito e moglie; 34 anni lui, 27 lei.

Qui, per la verità, se ne erano incrociate due di storie. Anna Maria era amica di Antonietta Goidanich, anche lei allieva interna del Rizzoli, dove avrebbe compilato la sua tesi di laurea in Scienze Naturali (*Contributo alla conoscenza del tessuto connettivo sottocutaneo dell'arto superiore*). E se Anna Maria aveva strizzato l'occhio al dott. Faldini, Antonietta simpatizzò col dott. Zanoli, Raffaele Zanoli, un altro degli allievi prediletti di Putti, destinato addirittura a ereditarne un giorno la direzione dell'istituto. Finì che i quattro si ritrovarono spesso in allegra compagnia, e presto arrivò anche il matrimonio Zanoli-Goidanich. Curiosità: non era ancora nato, allora, il fratello più pic-

colo di Antonietta, Italo Federico, altro futuro protagonista dell'ortopedia italiana.

Il successo a Parma e i “demeriti” fascisti

Parma, intanto, era diventata la seconda tappa del percorso di Faldini. Fu là infatti che Giulio e Anna Maria si trasferirono, nell'aprile del 1931, non appena uniti in matrimonio. Ad attenderlo, nella nuova sede, c'erano due nuovi incarichi direttivi. Il primo era quello dell'insegnamento di Clinica ortopedica, con il quale metteva a frutto il titolo di libera docenza conseguito nel 1928; il secondo, quello di Primario della Divisione di Ortopedia presso l'*Ospedale Maggiore*. La parola del prof. Putti, che evidentemente riteneva il suo allievo ormai maturo per spiccare il volo, fu determinante in questa come in altre occasioni.

Il terreno della città ducale era vergine di ortopedia, un po' come quello che avrebbe ritrovato più avanti negli anni in Perù; per cui gli venne facile promuovere la sua attività, attirare pazienti, imporsi sia dal punto di vista accademico che da quello operativo. Diciamo pure che spopolò! La sua *Clinica*, inizialmente, aveva avuto una sistemazione di fortuna nell'*Ospedale dei Bambini*, con soli 16 letti in dotazione; che sarebbero diventati 60 qualche anno dopo, prima che lo stesso reparto ospedaliero del *Maggiore*, sulla Via Emilia, si trasformasse nel vero Istituto di Clinica ortopedica, con più di 100 posti. E nel frattempo, Faldini, era diventato a sua volta un caposcuola: tra i suoi aiuti, Luigi Bocchi ed Enzo Marcer, che in epoche diverse ne avrebbero preso il posto in cattedra.



Il vecchio Ospedale Maggiore di Parma, dove Faldini ricoprì il ruolo di primario e di direttore di Clinica ortopedica.

Di tempo da dedicare alle ricerche al microscopio, con l'aumentare delle incombenze e delle responsabilità, non ne aveva più tanto; ma la sua buona attitudine alla ricerca e alla divulgazione scientifica non era affatto venuta meno. Studiò l'anatomia patologica della lussazione congenita dell'anca, e i relativi preparati anatomici vennero sfruttati da Putti per l'iconografia di un suo trattato. Nel 1935, Faldini ebbe un ruolo di primo piano al congresso della *Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia* (nuova denominazione acquisita proprio in quella occasione, a Bologna). Fu infatti relatore di uno dei due temi principali, *"Paralisi ostetriche e traumi ostetrici della spalla"*, argomento non molto dibattuto fino ad allora, che lui riuscì a presentare con un chiaro inquadramento patogenetico, scavando nella bibliografia mondiale e avvalendosi della sua esperienza personale. E intanto, in silenzio, aveva già cominciato a mettere mano sulla compilazione di un manuale di ortopedia...

Fu forse quello il periodo in cui – in Italia – raggiunse il più alto livello di popolarità e di appagamento professionale. Che coincideva, poi, con una fase particolarmente felice della sua vita privata. A Parma erano venuti al mondo due figli (Franco nel '32, Alessandro nel '35), e Anna Maria si era amorevolmente calata nel ruolo di moglie e di mamma, senza peraltro rinunciare a portare a termine i suoi studi di Medicina, e anche ad assistere il marito nella sua attività professionale, compresa quella di sala operatoria. Lei era cattolica. L'amore che li aveva condotti al matrimonio non aveva trovato alcun ostacolo nella differenza di culto. Anche perché Giulio viveva in maniera tutt'altro che esasperata la sua appartenenza di razza e, soprattutto, di religione. Quando si sposarono, non ebbe la minima esitazione nel firmare un foglio in cui affidava interamente alla sua consorte l'educazione della prole. Formare una famiglia serena, come si rivelò la sua, era forse un altro dei suoi sogni di infanzia.

L'incantesimo, però, non sarebbe durato a lungo. Una prima avvisaglia si ebbe nel 1937, quando decise di partecipare al concorso per direttore della Clinica ortopedica di Milano presso l'Istituto dei Rachitici. Il posto era stato lasciato vacante, per raggiunti limiti d'età, da Riccardo Galeazzi, che per ben trentacinque anni era stato il maggiore esponente dell'ortopedia lombarda. Posto di prestigio sicuramente superiore a quello di Parma; entrare nella *terna*, e addirittura arrivare secondo come toccò a lui, era già un attestato di grande merito. In realtà, il prof. Giulio Faldini lo aveva vinto quel concorso; il suo era stato valutato come il miglior esame, anche il punteggio dei titoli lo poneva in testa. Nel suo curriculum, però, mancavano i *"meriti fascisti"*, che risultarono determinanti a favore del suo diretto antagonista, Demetrio Bargellini, il quale aveva anche il vantaggio, affatto trascurabile, di essere stato un

allievo di quell'istituto, prima di andare a dirigere la sezione di Ortopedia e Chirurgia infantile dell'*Ospedale Maria Vittoria* di Torino.

La condizione di "ebreo", per Faldini, cominciava sempre più a pesare. Non era bastato il matrimonio con una cattolica e l'educazione dei figli affidata alla moglie. Non era bastato neanche l'aver firmato il *"Giuramento di fedeltà al fascismo"*, atto di formale adesione al regime, richiesto a tutti docenti delle università italiane, pena decadenza del loro incarico. Lo aveva fatto non a cuor leggero; si sarebbe rifiutato se avesse dovuto rendere conto solo alla propria coscienza. Fu un puro atto di convenienza, o piuttosto di autodifesa, compiuto peraltro su consiglio di un antifascista convinto, come il prof. Bartolo Nigrisoli, già direttore della Clinica chirurgica di Bologna. Lui fu tra i pochi (una quindicina su oltre 1.200) a non firmare quella *"carta"*, pagandone le conseguenze; ma a Giulio disse: *"Io sono vecchio e non firmo, lei è giovane, ha due figli ed è ebreo; e fra poco sarà comunque messo fuori. Fermi, faccia il passaporto e si organizzi..."*.

Una profezia, più che un suggerimento. Nell'autunno del '38 Mussolini promulgava le *"Leggi razziali fasciste"*, prevalentemente rivolte contro gli ebrei, che di fatto proibivano loro, tra le varie restrizioni, di occupare posti nelle amministrazioni pubbliche. La conferma che fosse proprio giunta l'ora di cambiare aria, prima che lui e la sua famiglia venissero perseguitati, la ebbe nel dicembre di quell'anno, quando andò a trovarlo a Parma un suo vecchio amico: Enrico Fermi! Aveva studiato anche lui a Pisa, collega del fratello Mario alla *Scuola Normale Superiore*; la sua brillante carriera di scienziato, poi, gli aveva procurato l'assegnazione del Premio Nobel per la Fisica. Proprio prima di partire in treno per Stoccolma, dove avrebbe ritirato l'importante riconoscimento, sentì il bisogno di passare da Parma a fare un saluto a Giulio, per il motivo che presto si sarebbe rivelato. Fermi aveva la moglie ebrea, Laura Capon, e di conseguenza lo erano anche i figli; sentendosi sotto controllo, aveva già deciso di non fare il biglietto di ritorno in Italia, ma di imbarcarsi poi da Copenhagen su un transatlantico, destinazione Stati Uniti, dove avrebbe praticamente lavorato e vissuto fino alla morte.

Rimase per un po' al suo posto invece Faldini, ma ansie e timori disturbavano sempre più il suo sonno. E pure la serenità familiare fu in qualche modo minacciata. La scuola italiana aveva chiuso le porte in faccia ai figli; altrettanto aveva fatto – paradosso della situazione venutasi a creare – anche quella ebraica, per la loro appartenenza alla religione cattolica. Andar via dall'Italia, ormai non c'era altro da fare! *"Vada in Perù..."*, gli indicò il prof. Putti, il maestro al quale sentì il bisogno di rivolgersi in un momento delicato come quello. Sì in Perù, in quel paese così lontano, sconosciuto, misterioso...

Si trovò davanti a un'altra dura prova, e pensò che l'arma giusta per affrontarla fosse ancora quella dell'ottimismo. Quando tornò a casa da Bologna, si inventò un simpatico stratagemma per cercare di convincere i suoi piccoli: "Si parte! Andiamo in un posto bellissimo! Qui a Parma si sta bene, ma vedrete, laggiù si starà molto meglio, vi divertirete tanto!". Il maggiore dei due, Franco, che allora aveva sette anni, ricorda ancora quella scena; che gli sembrò poi di rivivere nel film "La vita è bella", quando Roberto Benigni, nel ruolo del protagonista (l'ebreo toscano Guido Orefice), fece credere al figlio Giosuè che la deportazione in un lager nazista fosse soltanto un gioco a premi, in cui bisognava affrontare numerose prove per vincere un carro armato vero...

Papà Giulio decise di fare strada, partendo da solo in avanscoperta, e approdò in Perù nel maggio del 1939. Moglie e figli lo raggiunsero nel gennaio del '40. Entrambe le volte, partenza da Genova sulla motonave italiana *Virgilio* (che avrebbe poi conosciuto le calamità della Seconda guerra mondiale come *nave ospedale*); diciotto giorni di navigazione, traversando tutto l'Oceano Atlantico, e poi, imboccato il Canale di Panama, fiancheggiando le coste del Pacifico fino a Callao, il porto di Lima.

Il destino aveva voluto così: che per Giulio Faldini e la sua famiglia cominciasse una seconda vita; dall'altra parte del mondo!



"Vada in Perù, là l'Ortopedia non c'è!"; la seconda vita di Faldini e famiglia, dall'altra parte del mondo.

Gavetta e sacrifici, per amore del Perù

Non si può dire che avesse trovato tappeti stesi per terra. Giulio Faldini, allievo della tanto rinomata scuola del Rizzoli di Bologna, direttore di Clinica ortopedica a Parma, ebbe anzi la sensazione – sbarcando in Perù – di aver fatto un salto nel buio, e di aver perso in un colpo solo tutta la reputazione che era riuscito a guadagnarsi in quasi vent'anni di onorata carriera. "Là l'Ortopedia non c'è...", gli aveva confidato il suo vecchio maestro Putti, esortandolo a scegliere proprio quel paese del Sud America come meta del suo inevitabile esilio. E sarebbe stato lui, in effetti, a promuoverne lo sviluppo. Però dovette lottare, ripartire praticamente dall'inizio, scrollarsi di dosso persino il peso di una condizione da disagiato emigrante. Di fronte alle difficoltà non tornava mai indietro, e non lo fece neanche stavolta. Se il suo destino era quello, tanto valeva lasciarsi trascinare fino in fondo.

Lo aspettavano, invero. Il ministro della sanità peruviana, che aveva peraltro un cognome italianissimo, Rebagliati, si era recato personalmente da Putti a chiedere un sostegno (magari uno dei suoi collaboratori) per lanciare l'attività ortopedico-traumatologica di un ospedale in costruzione a Lima. E il caso aveva voluto che Faldini – ormai braccato dal regime fascista per la sua condizione di ebreo – fosse proprio allora in cerca di una sistemazione all'estero. Solo che quando si presentò in quell'ospedale, gli dissero che sì, c'era bisogno di lui, ma tutt'al più avrebbero potuto riservargli un posto come responsabile dell'ufficio tecnico preposto all'allestimento della nuova struttura. La legge locale, che non riconosceva il suo titolo di laurea, impediva di fatto l'assegnazione di incarichi professionali. Accettò il declassamento e si mise subito al lavoro; se non altro, aveva messo un piede dentro!

Si chiamava *Hospital Obrero*, cioè ospedale dell'operaio. Era la prima struttura di assistenza creata dalla *Caja Nacional del Seguro Social Obrero* (ente di assicurazione dei lavoratori paragonabile alla nostra INAIL), istituita qualche anno prima, nel 1936, su decreto dell'allora Presidente della *Republica del Perù*, il generale Oscar Benavides; iniziativa di grande progresso sociale a favore delle classi più deboli, uno dei segnali di svolta rispetto alla precedente dittatura militare. Posta la prima pietra nel marzo del 1938, sulla *Huerta del Pellejo* (un terreno agricolo dell'allora periferia di Lima), ci vollero due anni e nove mesi per completare l'edificazione di quello che sarebbe poi diventato, e rimasto per molto tempo, il più moderno ospedale del Sud America. Fu tale l'impatto che nel giorno della inaugurazione, 8 dicembre 1940, tutta la popolazione dei lavoratori con le rispettive famiglie venne invitata a visitare i nuovi locali: si contarono

più di 60.000 presenze! Alla cerimonia parteciparono anche numerose personalità politiche di paesi stranieri. Tra queste, si mostrò particolarmente entusiasta il ministro della salute del Cile, tale Salvador Allende; laureato in Medicina, continuò a scalare la carriera politica, dove lo attendeva un futuro da Presidente della repubblica!

Giulio Faldini, arrivato a Lima nel maggio del 1939, prese parte dunque agli ultimi sei mesi delle opere di realizzazione dell'ospedale. In quella fase, effettivamente, la sua esperienza risultava molto più utile sotto il profilo tecnico-logistico che sotto quello prettamente medico. Per il reparto di Ortopedia indicò lui la maniera più conveniente di sistemazione delle sale operatorie, delle corsie, dei vari servizi; si occupò di tutto, financo del mobilio e delle luci; fece acquistare dall'Italia il letto operatorio e quello per la confezione dei gessi, apparati di trazione, strumenti chirurgici. Il modello bolognese del Rizzoli, che aveva già trapiantato nella vicina Parma, fu esportato così anche nel lontano Perù. Si impegnò e si appassionò a tal punto, in questa mansione da "impiegato", da trarne anche qui spunti per una pubblicazione, un opuscolo dal titolo *"Contribucion a la organizacion de una seccion de cirugía del Aparato locomotor, Amputaciones y protesis"*. Qualcuno doveva tradurli i suoi scritti. Quello dell'apprendimento della lingua spagnola fu uno dei problemi che dovette affrontare nei primi tempi. Un altro, non meno importante, fu quello di natura economica. Per tutto il tempo che rimase da solo, prima di essere raggiunto da moglie e figli, alloggiò in un albergo di lusso della capi-

tale, l'*Hotel Bolívar*, che era adeguato al suo rango di professore universitario, ma non alle sue tasche; per bilanciare le spese dovette arrangiarsi per un po' di tempo con un solo pasto al giorno... In realtà, questo succedeva anche per il suo totale disinteresse a mettere i soldi da parte; diciamo pure che non era un buon amministratore di sé stesso.

Dalla tranquilla e aristocratica Parma, città dove era da tutti conosciuto e riverito, alla caotica e multicolore Lima, già allora una metropoli con più di un milione di abitanti, il salto era stato comunque notevole e avrebbe potuto scoraggiare ogni sua buona intenzione. Finì invece con l'amarla quella città, i suoi monumenti, la sua gente, rivelatasi in realtà così ospitale e accogliente; con l'amare tutto il Perù, con le sue bellezze naturali e la sua antichissima storia, che aveva attraversato l'impero Inca e poi il dominio spagnolo, prima della indipendenza (1821) e della successiva grande immigrazione dall'Europa.

L'insediamento degli italiani, tra i tanti, aveva portato alla formazione di una comunità abbastanza nutrita. Faldini vi trovò amicizie e qualche aiuto; e soprattutto ebbe in quell'ambiente le prime opportunità di esprimere le sue qualità di specialista ortopedico. Si limitava a fare diagnosi e a dare consigli, perché inizialmente non gli era assolutamente consentito – per i motivi già detti – praticare alcun tipo di terapia, men che meno quella chirurgica. Fu così che, a furia di dispensare consulenze, arrivò a esprimere un parere anche sulla malattia di un personaggio peruviano molto autorevole; gli diagnosticò il morbo di Pott, tubercolosi della colonna, e gli suggerì

di soggiornare per un po' di tempo sull'altipiano delle Ande, dove il clima era secco, l'aria pulita, i raggi solari più diretti. Il personaggio guarì, e in quel posto, la città di Huancayo (3.200 metri di altitudine), sarebbe presto sorto un tubercolosario, in tutto imitazione dell'*Istituto Elioterapico Codivilla* di Cortina d'Ampezzo, fondato da Putti nel 1924.

Rincorreva anche il destino avverso, Faldini, perché sapeva che prima o poi gli avrebbe restituito qualcosa. L'evento più imprevedibile, e al tempo stesso più favorevole, gli capitò nel maggio del 1940, quando Lima e tutta la sua regione, il Callao, vennero colpiti da un tremendo terremoto, che provocò più di mille vittime e un numero imprecisato di feriti. Lui cosa fece? Si presentò umilmente in mezzo alla gente, prestò la sua opera



L'ampia facciata dell'Hotel Obrero di Lima, dove Faldini fondò e diresse, dal febbraio del 1941, il primo reparto di Ortopedia.

volontaria, si prodigò per giorni e giorni a curare ferite, ridurre fratture, ingessare arti. In quei drammatici momenti, nessuno ovviamente osò chiedergli se fosse autorizzato o no a compiere quelle azioni. E tra i tantissimi feriti che ebbero la fortuna di ritrovarsi nelle sue mani, c'era anche stavolta qualcuno che poteva avere – diciamo così – voce in capitolo. Cominciò a spargersi la voce che a quel medico venuto dall'Italia bisognava trovargli uno spazio... da medico!

Ogni barriera nei suoi confronti, anche quella eretta dall'invidia di colleghi che vedevano in lui un pericoloso concorrente, venne a quel punto a cadere. Si acconsentì alla convalida della sua laurea, ma... Ma con l'obbligo di sostenere la bellezza di 40 esami, tutti quelli previsti dall'ordinamento peruviano, più precisamente dalla *Universidad Mayor de San Marcos*, la più antica delle Americhe. Altro che convalida! Doveva praticamente rifare tutto il percorso; e naturalmente lo doveva fare leggendo e parlando in spagnolo. Roba da crollare psicologicamente al solo pensiero. Invece no. Caparbio e ottimista come sempre, si mise testa in giù, a studiare giorno e notte per più di un anno; e alla fine riuscì a vincere anche questa scommessa.

Certo, non doveva essere piacevole stare lì seduto – lui già cattedratico – a farsi esaminare da altri professori, magari meno esperti. Anche perché, non gli fu proprio riservata indulgenza gratuita. Un certo prof. Ricardo Palma non esitò a dargli una *baja nota* (un voto basso), sospinto da chissà quale perfidia. Ma restò un caso unico, e per questo poco considerato. In tutte le altre situazioni, la prova dello "studente" Giulio Faldini fu impeccabile. Il prof. Francisco Villagarcia, ad esempio, decise di interrogarlo sulla "osteomielite della rotula", e si beccò come risposta una autentica lezione magistrale! E poi gli elogi del prof. Weiss, docente di anatomia patologica, che gli mise sotto le lenti del microscopio il vetrino di un raro tumore di Ewing, e quasi lo sfidò a svelarne la natura. Figuriamoci, di quella neoplasia ossea Faldini conosceva praticamente tutti i segreti, per averla già descritta al congresso della *Società Italiana di Ortopedia* del 1927, quando era ancora *aiuto* del Rizzoli e dirigeva il *Centro Tumori!*

Intanto, anche negli ambienti accademici cominciarono a rivolgersi a lui per chiedere dei pareri o anche solo per stimolare un contraddittorio. Un giorno gli presentarono una radiografia che apparteneva al paziente di un eminente medico di Lima, tale Battistini, sulla base della quale era stato diagnosticato un tumore maligno. No, disse lui, quello non era un tumore, ma una sifilide ossea; la positività della reazione di Wassermann gli diede ragione, tra l'imbarazzo dei tanti colleghi che avevano sbagliato clamorosamente.



Giulio Faldini, dopo le prime difficoltà, amò il Perù e la sua gente. Qui ripreso col poncho, abito tipico del luogo.

Un buon profeta per l'ortopedia latina

Cos'altro doveva ancora dimostrare? Gli amministratori aspettarono solo il momento che gli venisse consegnato il nuovo titolo di laurea, e immediatamente dopo lo nominarono – quasi per acclamazione – Primario del Servizio di Ortopedia e Traumatologia dell'*Hospital Obrero!* Sì, proprio quello che aveva architettato, arredato ed equipaggiato, lavorandovi come consulente dell'ufficio tecnico. Forse doveva essere quella la destinazione finale prospettata per lui fin dal primo momento, ma il cammino per arrivarci si era rivelato più duro e contrastato del previsto. Era il febbraio del 1941. Il nome di *Julio Faldini Tedeschi* (il doppio cognome d'uso in Perù) veniva scritto nell'albo di quel reparto come *fundador* e *primer jefe*.

A sostenerlo, adesso, c'era anche il conforto di moglie e figli, che lo avevano raggiunto sei mesi dopo il suo arrivo, quando la situazione si era fatta più rassicurante. Papà Giulio aveva in qualche modo mantenuto la promessa fatta ai suoi piccoli – la favoletta del "posto bellissimo", dove si stava "molto meglio" rispetto a Parma – facendo loro trovare una casa due volte più grande, nell'elegante quartiere residenziale di *San Isidro*, e una automobile due volte più potente (a costo di mandare subito in rosso il conto in banca...). Franco e Alessandro cominciarono a frequentare un collegio italiano, mentre mamma Anna Maria si diede molto da fare per non far mancare nulla, compresi i buoni rapporti sociali con la gente del posto.

Di nuovo unita, la famiglia; di nuovo serena! Non ci furono problemi neanche quando il Perù, come paese *alleato*, dichiarò guerra alla nostra nazione (senza peraltro inviare un solo soldato). Furono ritirati tutti gli insegnanti italiani, e il collegio fu temporaneamente affidato ai salesiani, che lo gestirono secondo i programmi del paese; lo spagnolo, ad esempio, era la lingua madre, mentre l'italiano si poteva studiare solo come idioma straniero.

Per Giulio, intanto, era cominciata una nuova, straordinaria avventura della sua carriera. E se a Parma aveva spopolato, qui in Perù l'effetto fu, per così dire, ancora più esplosivo. Il reparto si riempì subito di pazienti con postumi di fratture, con pseudoartrosi, con infezioni ossee, con sequele di svariate patologie ortopediche, come la lussazione congenita d'anca, il morbo di Perthes, l'osteomielite cronica, il piede torto, la tubercolosi osteo-articolare. Si trovò davanti un intero popolo di operai che chiedeva di essere curato, ora che poteva sfruttare all'*Obrero* la tutela economica della copertura assicurativa. E a lui non sembrò vero di potersi rituffare – dopo quella parentesi di forzato allontanamento professionale – in una attività da grandi numeri.

Non è che l'ortopedia fosse stata proprio assente da quelle parti, ma lamentava ancora uno stato di arretratezza, e soprattutto di dipendenza nei confronti della chirurgia generale o della pediatria. Faldini ebbe il merito di farle compiere un improvviso salto di qualità, trasferendo dall'Italia anche principi e metodi di trattamento, dopo aver fatto pervenire apparecchiature e strumenti. Qui, più che altrove, sentiva il dovere di agire in prima linea in ogni fase del programma di lavoro, dal giro in corsia agli interventi in sala operatoria, dalla confezione dei gessi alle visite in ambulatorio, dove peraltro affluivano anche mogli e figli dei lavoratori. Un'opera instancabile, la sua, che presto divenne fonte di insegnamento per una nuova generazione di ortopedici locali. La scuola del Rizzoli aveva praticamente dato vita a una nuova succursale.

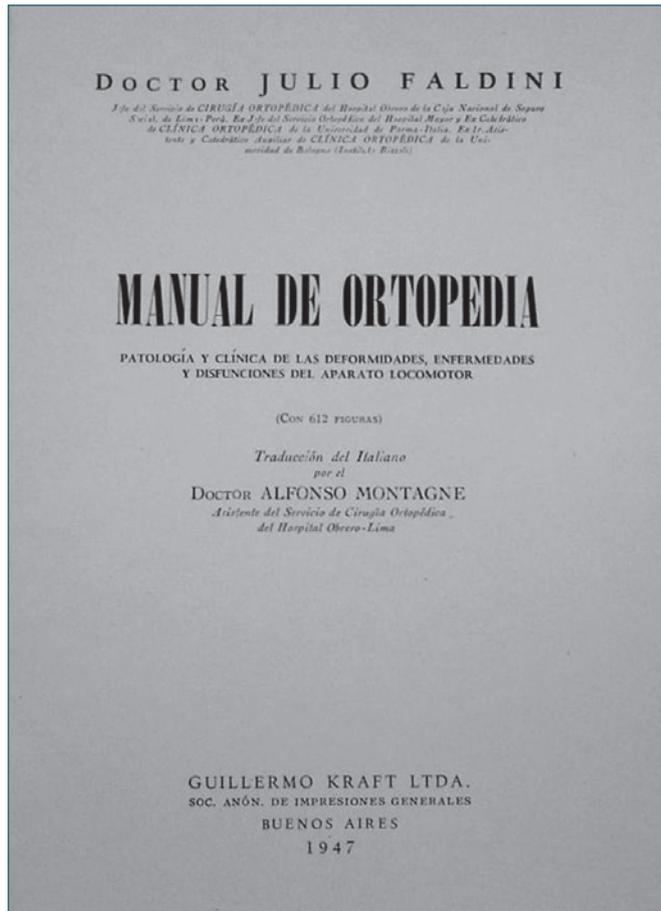
Timori e invidie dei colleghi peruviani si sgonfiarono davanti all'indiscusso valore di Faldini. Anzi, la sua presenza sollecitò una sana e utile competizione con i pochi altri specialisti, o con chirurghi di altri ospedali che si interessavano di patologie scheletriche. Ne scaturì un maggiore interesse generale per lo sviluppo della disciplina ortopedica, che portò infine alla costituzione, nell'agosto del 1946, della *SPOT (Sociedad Peruana de Ortopedia y Traumatología)*. Tra i 10 fondatori, Julio Faldini Tedeschi figurava come membro associato, essendo straniero; condizione che gli avrebbe impedito di ricoprire il ruolo di presidente. C'erano anche due suoi assistenti: Alfonso Montagne e Victoriano Saez. Primo presidente della *Sociedad* risultò Oscar Guzman del Villar, che poteva anch'egli riconoscerne in Putti il suo maestro, essendo stato il primo borsista

peruviano iscritto nel registro del Rizzoli, negli anni tra il '37 e il '39.

Era un chirurgo di tendenza conservatrice, Faldini; riteneva che ogni patologia e ogni paziente potessero passare sotto i ferri operatori, ma doveva esserci una necessità reale, uno scopo funzionale da perseguire. Nonostante ciò, la sua casistica si arricchì molto all'*Hospital Obrero*: praticava osteotomie, artrodesi, artrodesi, ricostruzioni legamentose, resezioni articolari, artroplastiche, aponeurectomie, neurorrafie, sintesi di fratture. E se c'era da lanciarsi in tecniche nuove e audaci, non si tirava indietro. Fu lui a inaugurare in Perù gli interventi di trapianto massivo di "perone vascolarizzato pro tibia", o di "innesto osseo pro artrodesi di colonna". Per difendersi dal rischio delle infezioni – davvero alto in un'epoca pre-antibiotica come quella – cercava di rispettare con il massimo rigore le norme della asepsi. Impiegava dieci minuti per lavarsi le mani e gli avambracci con acqua e sapone, e poi altri dieci minuti (dieci!) per sciacquare con alcool iodato, che spesso finiva per provocargli irritazioni alla pelle.

Un fastidio da nulla, se si pensa a quali problemi e limitazioni lo costringevano gli esiti della sua malattia congenita, la spina bifida. Da bambino, si ricorderà, era stato operato due volte al Rizzoli, per la correzione dei piedini torti, e sappiamo in che modo questa deformità aveva condizionato la sua scelta di diventare ortopedico. Fu sempre costretto a indossare delle calzature correttive, una sorta di scarponi larghi e pesanti (con l'aggiunta di in un tutore metallico a sinistra), che rendevano la sua camminata alquanto impacciata. Però non si lasciava condizionare negativamente, e cercava praticamente di far tutto. L'automobile, per esempio, la guidava con estrema disinvoltura. E in sala operatoria adottava una sedia con particolari accorgimenti, aggirando così l'impossibilità a mantenere la stazione eretta prolungata. Forse erano gli altri ad avere qualche pudore; come il suo assistente Alfonso Montagne, che non gli guardava i piedi quando si cambiavano insieme in ospedale, dimostrando così nei suoi confronti una particolare forma di rispetto.

Montagne fu fin dall'inizio il suo discepolo prediletto. Nativo di Lima (1909), era fratello del diplomatico peruviano in Italia, e quindi conosceva bene la nostra lingua. Oltre a essere un valido collaboratore sul piano professionale, fu praticamente l'interprete personale del suo primario, che con lo spagnolo non arrivò mai ad avere piena dimestichezza. Il contributo più importante lo diede per la traduzione di un manuale di ortopedia, al quale Faldini si era dedicato già negli anni di Parma, e sul quale continuò a lavorare a Lima, nonostante difficoltà e impegni. Del resto, lui era nato per studiare, per ricercare, per scrivere. E per far tutto questo, c'erano sempre le notti come spazio utile da occupare.



Il frontespizio del “Manual de Ortopedia”, scritto da Faldini con la traduzione del suo collaboratore Alfonso Montagne.

La sua fatica portò alla stesura di un trattato di oltre 750 pagine, suddiviso in 25 capitoli, con circa 600 illustrazioni. La materia peraltro era incompleta – come lo stesso autore dichiarò nella prefazione –, perché mancava l’importante sezione delle lesioni traumatiche, che forse sarebbe stata aggiunta in una seconda edizione. Faldini sperò invano che il suo manuale potesse uscire in Italia. Venne pubblicato in Argentina, nel gennaio del 1947, dalla casa editrice “Guillermo Kraft” di Buenos Aires. Tutto in lingua spagnola, a partire dal titolo, “*Manual de Ortopedia*”, e dal sottotitolo, “*Patología y clínica de las deformidades, enfermedades y disfunciones del aparato locomotor*”. In questa opera, scritta con estrema precisione e chiarezza didattica, veniva portato il contributo dei suoi venticinque anni di esperienza alla comprensione e al trattamento di tutte le patologie ortopediche note. Per molti anni gli studenti di Medicina e gli specializzandi in Ortopedia dell’America Latina la utilizzarono sia come libro di testo che come vademecum per la loro pratica clinica.

L’insospettabile, ultima tappa a Miami

Faldini fece appena in tempo a vedere la prima copia del suo manuale, ma non ad assaporarne il successo di vendite e di critica. Questa e chissà quante altre gratificazioni gli vennero negate dal sopraggiungere di una morte assolutamente imprevista. Era il gennaio del 1947, gli mancavano ancora sette mesi per compiere cinquant’anni. Insieme al suo inseparabile collaboratore Montagne si era recato negli Stati Uniti, per partecipare a Chicago, in rappresentanza del Perù, al congresso dell’*American Academy of Orthopaedic Surgeons*. Sembra che tra i suoi propositi, in quella occasione, ci fosse anche quello di incontrarsi con i suoi ex colleghi italiani (tra questi il prof. Delitala, che aveva ereditato da Putti la direzione del Rizzoli), per valutare la possibilità di un rientro in patria, ora che la guerra era finita, e aveva spazzato via il fascismo e le sue leggi. Sarebbe andato a Milano, probabilmente, a prendersi quel posto di direttore di Clinica ortopedica che gli era stato negato dieci anni prima.

Il viaggio aereo per Chicago prevedeva una tappa a Miami; e qui, nella notte tra il 21 e il 22, in una camera d’albergo, Faldini fu colpito da un infarto che non diede praticamente nessuna possibilità di soccorso. Morì tra le braccia di Alfonso Montagne, a cui toccò l’ingrato compito di dare la triste notizia in Perù. La famiglia, però, non venne informata subito, e accadde un fatto davvero singolare. La moglie e i due figli, quel fatidico 22 gennaio, si trovavano a transitare in macchina sull’*Avenida Grau*, il viale di Lima sul quale si affaccia l’imponente prospetto dell’*Hospital Obrero*. Notarono che sopra l’ingresso principale la bandiera nazionale, a bande verticali rosso-bianco-rosso, era a mezz’asta; e Anna Maria commentò: “*Sarà morto qualcuno importante; chissà chi è?*”...

Riportata la salma in Perù, venne allestita proprio all’*Hospital Obrero* una camera ardente, che per diversi giorni vide sfilare, oltre ad amici e colleghi, una immensa folla di gente comune, soprattutto i tanti lavoratori che avevano avuto modo di apprezzarlo da vicino come medico e come uomo. Lo videro ricomposto dentro la cassa funebre, vestito ma senza scarpe, con i piedi coperti solo dalle calze; era un suo preciso desiderio, che la moglie volle rispettare!

Prima della sepoltura nel *Presbitero Maestro*, il cimitero di Lima dove ancora oggi riposa, il Perù gli volle riservare i funerali di stato. Tra i tanti discorsi commemorativi riportati da *El Comercio*, il maggiore quotidiano del luogo, abbiamo tratto alcune parole di Guillermo Almenara, presidente di quell’ospedale: “*Su educación y su gran sentido humano le permitieron conquistar el corazón de sus colegas, de sus amigos y de sus enfermos...*”.



Uno dei numeri civici della via di Lima intitolata a Julio Faldini.

Titoli di coda

- Il 10 giugno del 1968 venne intestato a *Julio Faldini* il Servizio di Ortopedia e Traumatologia dell'*Hospital Obrero*, oggi *Hospital Almenara*. In quella occasione fu collocata una sua fotografia nel salone delle conferenze.
- Porta il suo nome una via di Lima, lunga 110 metri, vicino il *Cerro* (colle) *San Cosme*, nell'elegante quartiere residenziale di *San Borja*.
- Gli venne intitolato anche il reparto di Ortopedia e Traumatologia dell'Ospedale Maggiore di Parma, ma la targa che celebrava l'evento è andata perduta quando l'attività si è trasferita nel nuovo ospedale.
- La famiglia restò ancora per qualche anno in Perù;

fece ritorno in Italia nella prima metà degli anni '50, accasandosi a Milano, la città dove evidentemente era scritto che – prima o poi – avrebbe dovuto mettere piede. Il figlio maggiore Franco si indirizzò agli studi di Ingegneria; Alessandro a quelli di Medicina: toccava a lui seguire le orme del padre.

- Le seguì fino in fondo! Volle infatti fare anche lui l'ortopedico, e siccome la ruota del destino continuava a girare in un senso preciso, si ritrovò nella scuola di Firenze, dove venne accolto a braccia aperte dal prof. Oscar Scaglietti, che era stato allievo del papà al "*Centro Tumori*" del Rizzoli. Nella storia dell'ortopedia italiana, così, cominciò ad avanzare il nome e la figura di un altro Faldini...
- Alessandro ottenne la cattedra della Clinica ortopedica di Pisa (nell'università in cui papà si era laureato), ed ebbe modo di raggiungere traguardi che a Giulio erano stati preclusi a causa del forzato esilio: per esempio, quello di diventare presidente della *Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia* (nel biennio 2005-2006). Ancora oggi il prof. Alessandro Faldini, ritiratosi in pensione, dedica gran parte del suo tempo all'ortopedia, sostenendo con amore e grandi sacrifici l'associazione *Orthopaedics Onlus*, che svolge un'importante attività specialistica in vari ospedali dell'Africa, dove peraltro invia continuamente materiali e risorse umane.
- Una missione che vede coinvolto anche il figlio Cesare, ortopedico della terza generazione, cresciuto nel prestigioso vivaio dell'Istituto Rizzoli di Bologna – come a voler ripercorrere l'iniziale cammino di nonno Giulio – e da poco rientratovi per occupare un posto di direttore di Clinica ortopedica. E così, tra corsi e ricorsi, destini che si rincorrono e si incrociano, la storia dei Faldini continua...



Fabio M. Donelli¹ (foto)
Mario Gabbriellini²
Olmo Consonni³
Salvatore D'Amico³
Vincenzo Zottola³

¹ Specialista in Medicina Legale e Ortopedia, Università degli Studi di Milano; ² Ordinario in Medicina Legale c/o Università degli Studi di Siena; ³ ASST Lariana, Ospedale S. Anna, San Fermo della Battaglia (CO)

Indirizzo per la corrispondenza:

Fabio M. Donelli
via Carlo Ravizza, 22
20149 Milano
Tel. +39 02 48021572
E-mail: fmdonelli@gmail.com

La responsabilità professionale nella profilassi antitromboembolica delle fratture dell'arto superiore: case report

The malpractice in anti-thromboembolic prophylaxis in upper limb fractures

Riassunto

La Trombosi Venosa Profonda (TVP) e le concomitanti conseguenze cardio-polmonari (Embolia Polmonare - EP) rappresentano una complicanza severa e potenzialmente fatale, e per questo la necessità di una profilassi antitromboembolica nel management di ciascun paziente sottoposto ad un trattamento (conservativo o chirurgico) ortopedico o traumatologico costituisce a tutt'oggi un argomento di dibattito notevole. Le linee guida presenti in letteratura, infatti, si focalizzano in modo particolare su alcuni tipi di lesione e/o trattamento (fratture della pelvi e dell'arto inferiore, chirurgia protesica), mentre nella chirurgia dell'arto superiore, in assenza di una profilassi anti-trombotica, vi è un rischio di TEV sicuramente inferiore. Riportiamo il caso di una paziente deceduta a causa di una Embolia Polmonare massiva durante il ricovero nella Divisione di Ortopedia dell'Ospedale S. Anna di Como, a seguito del trattamento chirurgico di una frattura dell'arto superiore.

Parole chiave: profilassi antitromboembolica, EBPM, arto superiore, tromboembolia polmonare

Summary

Deep Vein Thrombosis (DVT) and the consequential cardio-pulmonary aftermaths (Pulmonary Embolism - PE) are severe and possibly-deadly complications. Nevertheless, the need of an anti-thromboembolic prophylaxis in the management of each patient that undergoes an orthopaedic or thraumatologic procedure (operative or non-operative) represent nowadays an important item of debate. Literature guidelines, in fact, only focus on some diagnosis and/or treatments (pelvis and lower limb fractures, arthroplasty surgery), while in upper limb surgery, in absence of anti-thrombotic prophylaxis, the risk of VTE is definitely lower. We report the case of a patients who died due to a massive pulmonary embolism during the recovery in our division after a surgical procedure for an upper arm fracture.

Key words: anti-thromboembolic prophylaxis, LMWH, upper arm, pulmonary thromboembolism

Case report

Una paziente (F.B., al momento del ricovero di anni 61) giungeva alla nostra attenzione provenendo da un altro ospedale, a seguito di un trauma della strada (caduta in bicicletta) avvenuto mentre si trovava in vacanza, nel quale aveva riportato una frattura-lussazione del gomito destro, per la quale era stata sottoposta a riduzione della frattura e a successiva confezione di apparecchio gessato. La paziente era quindi dimessa e tornava presso il proprio domicilio a Como. Successivamente, contattata telefonicamente dall'ospedale dove era stata trattata inizialmente e dove le era stato indicato di recarsi immediatamente presso il più vicino Pronto Soccorso, in quanto la riduzione eseguita non aveva avuto un esito soddisfacente. Giunta presso il nostro Pronto Soccorso, la paziente eseguiva un esame radio-

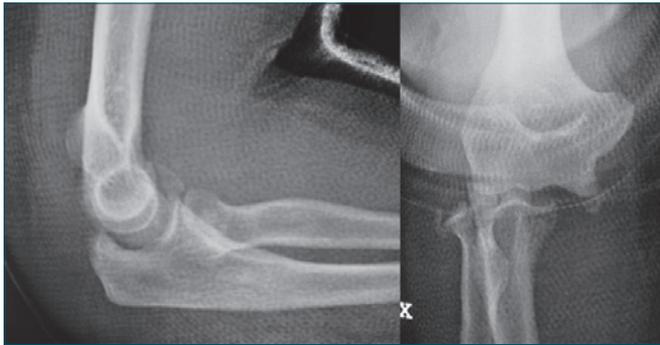


Figura 1. RX pre-operatorie.

grafico di controllo che mostravano un quadro di frattura-lussazione del gomito destro (frattura del capitello radiale tipo Mason 4) non adeguatamente ridotta (Fig.1). Veniva quindi completato l'iter diagnostico, mediante esame TC (Fig.2), ed era ricoverata presso il reparto di Ortopedia e Traumatologia per gli accertamenti e le cure del caso.

Tre giorni dopo la paziente veniva sottoposta, in regime di urgenza, ad un secondo intervento chirurgico, consistente nella riduzione e nell'osteosintesi della frattura del capitello radiale, nella sutura del comparto legamentoso laterale ed, infine, nella stabilizzazione dell'articolazione del gomito mediante l'utilizzo di un fissatore esterno articolato (Figg. 3, 4).

Durante la degenza, mentre camminava per il reparto, la paziente manifestava, improvvisamente e senza alcun prodromo, i sintomi di una embolia polmonare (rivelatasi poi massiva in sede di riscontro diagnostico seppur di origine non identificabile) causa di uno scompenso cardiocircolatorio acuto che la portava al decesso, nonostante un trattamento medico tempestivo.

Ambito penalistico

A seguito di questi eventi, i parenti della paziente sporgevano denuncia nei confronti del personale ospedaliero,



Figura 2. TC pre-operatoria.

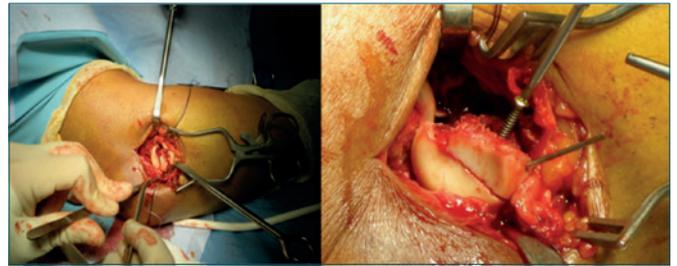


Figura 3. Riduzione ed osteosintesi del capitello radiale.

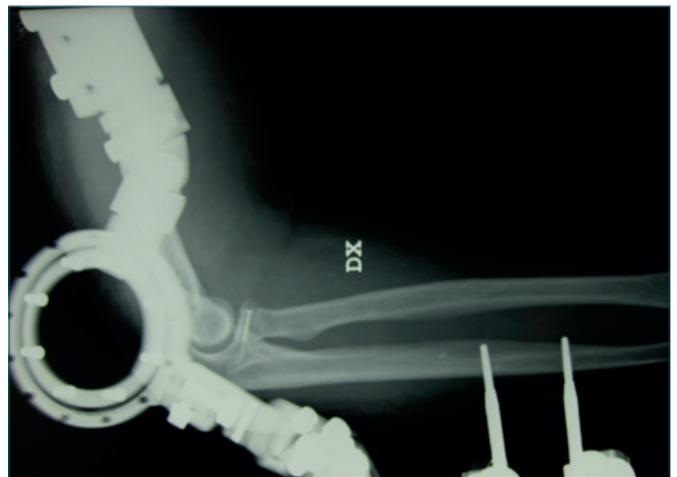


Figura 4. RX di controllo post-operatorio.

contro il quale chiedevano che si procedesse penalmente, perché, a loro dire, vi era stata negligenza da parte dei medici nel non prescrivere una terapia profilattica antitromboembolica (pre- e post-operatoria) al momento del ricovero.

L'accertamento tecnico peritale, eseguito mediante incidente probatorio in sede di indagine nell'ambito del procedimento penale, aveva condotto l'allora P.M. a formalizzare una richiesta di archiviazione, in quanto la perizia stessa escludeva, categoricamente, la necessità di eseguire una profilassi antitromboembolica, in quanto si era trattato di un intervento chirurgico all'arto superiore.

Ambito civilistico

Una consulenza tecnica in ambito civilistico, richiesta dai parenti della paziente e disposta in sede civile, inoltre, concludeva specificando che la condotta del personale sanitario non era censurabile e che l'embolia polmonare massiva, che aveva causato il decesso della paziente, non era imputabile all'intervento chirurgico eseguito.

Le linee guida

Secondo le linee guida internazionali in vigore al momento del ricovero ¹ gli interventi eseguiti sull'arto superiore non erano tra quelli per i quali era necessaria una profilassi antitromboembolica. Ciò era dovuto al fatto che la letteratura riportava (e tuttora riporta) un'incidenza estremamente bassa di eventi tromboembolici a livello degli arti superiori. Le medesime linee guida riportavano, inoltre, la necessità di profilassi antitromboembolica nell'eventualità di un'immobilizzazione, come da apparecchio gessato. La paziente, però, al momento del decesso non era portatrice di un apparecchio gessato, bensì di un fissatore esterno articolato, tale da permettere il movimento del gomito e della spalla ed inoltre le era stato concesso di deambulare per il reparto di Ortopedia e Traumatologia senza ausili né limitazioni. Per quanto in letteratura ^{2,3} fosse (e sia) riportata un'incidenza maggiore di eventi tromboembolici in pazienti sottoposti ad un intervento di protesizzazione di spalla rispetto alla media dell'arto superiore in toto, ciò non era stato considerato nelle suddette linee guida né, comunque, era di rilievo nel caso in questione. Le suddette pubblicazioni riportavano inoltre un'incidenza di insorgenza di tromboembolia polmonare a seguito di interventi chirurgici a livello del gomito pari allo 0,26% (in un campione di 2701 interventi analizzati) ³.

Analogamente, le linee guida pubblicate successivamente ⁴⁻⁶ non sostengono la necessità di una terapia profilattica antitromboembolica in caso di interventi all'arto superiore. Le fratture dell'arto superiore, inoltre, sono prese in considerazione soltanto da alcune delle suddette linee guida ⁵, secondo le quali vi è necessità di profilassi antitromboembolica in caso di fratture dell'arto superiore complicate da immobilizzazione prolungata e/o in caso di traumi da schiacciamento.

Le linee guida della regione Toscana, aggiornate recentemente (2015), e quindi successive all'evento ⁷, consigliano l'utilizzo della profilassi antitromboembolica (in quanto trattata di rischio moderato) nelle procedure di chirurgia protesica di spalla e di gomito e negli interventi ricostruttivi delle parti molli e dell'osso a livello dell'arto superiore, pur ritenendo la restante chirurgia dell'arto superiore a basso rischio per eventi tromboembolici. Il tutto fatti salvi fattori di rischio individuali dei pazienti. La valutazione di tutti questi parametri permette di creare una flow-chart per la valutazione del rischio di ogni paziente nel dettaglio (Fig. 5).

Per quanto riguarda il caso in questione, la paziente non aveva subito un trauma da schiacciamento e deambulava senza limitazioni nel reparto al momento dell'insorgenza dei sintomi. Il fissatore esterno articolato permetteva, inoltre, la mobilizzazione del gomito, mentre la spalla, la mano e le dita erano libere. Il consulente concludeva, quindi, che non vi fosse necessità di una terapia profilattica antitrom-

boembolica (farmacologica o di altro genere) a meno che non vi fosse presenza concomitante di fattori di rischio individuali. Erano considerati fattori di elevato rischio:

- pregressa TVP/EP personale e/o familiare di primo grado;
- trombofilia nota (congenita o acquisita);
- neoplasia in fase attiva;
- obesità;
- allettamento prolungato (maggiore di 3 giorni).

Erano invece considerati fattori di medio rischio:

- età superiore di 60/70 anni;
- immobilizzazione o terapia ormonale sostitutiva estrogeno-progestinica (in corso o entro un mese dalla sospensione);
- impedimento alla normale deambulazione;
- gravidanza o puerperio (entro sei settimane dopo il parto);
- recente ictus cerebri e/o infarto del miocardio;
- scompenso cardiaco cronico;
- insufficienza respiratoria cronica;
- malattie croniche infiammatorie intestinali;
- sepsi o infezioni gravi;
- varici venose di entità severa;
- sindrome nefrosica.

Il consulente nominato nella causa civile riportava, inoltre, come dalla lettura della cartella clinica non fosse evidente nessuno dei suddetti fattori rischio, elevato e/o moderato; in particolare all'epoca dei fatti la paziente aveva da poco compiuto 60 anni e quindi il fattore di rischio correlato all'età (in alcune pubblicazioni considerato tale oltre i 65-70 anni) non aveva particolare ragione di essere considerato tale. Analogamente, la presenza di un'emigomitiera gessata, posizionata al momento del trauma e mantenuta sino all'intervento chirurgico eseguito presso Como, non era considerato dal consulente come fattore di rischio, in quanto la paziente aveva spalla, mano e dita libere ed era inoltre perfettamente in grado di deambulare. Alla paziente, infine, era stato concesso di deambulare liberamente durante il ricovero presso l'ospedale Sant'Anna precedentemente e successivamente all'intervento chirurgico. Infine, dalla lettura della cartella clinica relativa al ricovero, non risultava nessuno dei fattori di rischio elencati precedentemente.

I parenti della paziente avevano posto attenzione sulla durata dell'intervento chirurgico (2 ore e 40 minuti), a loro dire, rappresentante un fattore di rischio. Per quanto fosse possibile ipotizzare un rallentamento del flusso ematico a livello dell'arto superiore durante questo lasso di tempo, il consulente concludeva che la semplice durata della procedura non poteva essere considerata come fattore di rischio rilevante. Si trattava, infatti, di un lasso di tempo di gran lunga inferiore al semplice riposo notturno. La letteratura, inoltre, non riporta come fattore di rischio la durata

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia ortopedica

Nome _____ Cognome _____ Et  < 40 40-59 0,5

Motivo dell'intervento _____ 60-74 1 ≥ 75 1,5

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

<p>Chirurgia a rischio basso <input type="checkbox"/> 0</p> <p>ARTO INF. E RACHIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Piede <input type="checkbox"/> Ernia del disco <input type="checkbox"/> Dinamizzazione <input type="checkbox"/> Artroscopia ginocchio <p>ARTO SUPERIORE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tendini e nervi, mano, biopsie <input type="checkbox"/> Osteosintesi per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Osteotomie correttive <input type="checkbox"/> Artroscopia <input type="checkbox"/> Artrodesi <input type="checkbox"/> Applicazione fissatore esterno <input type="checkbox"/> Rimozione/dinamizzazione mezzi di sintesi <input type="checkbox"/> Chirurgia su parti molli <input type="checkbox"/> Spalla (non protesica) 	<p>Chirurgia a rischio medio <input type="checkbox"/> 1</p> <p>ARTO INFERIORE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tendini e nervi periferici, biopsie <input type="checkbox"/> Osteosintesi piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Artrodesi piccoli segmenti <input type="checkbox"/> Applicazione fissatore esterno <input type="checkbox"/> Rimozione mezzi di sintesi interni <input type="checkbox"/> Artroscopia caviglia <input type="checkbox"/> Chirurgia su Parti molli <input type="checkbox"/> Ginocchio (non protesica) <p>ARTO SUPERIORE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Spalla e gomito (protesica) <input type="checkbox"/> Ricostruttiva parti molli e osso <p>RACHIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Scheletrica rachide <input type="checkbox"/> Frattura vertebrale somatica 	<p>Chirurgia a rischio elevato <input type="checkbox"/> 3</p> <p>ARTO INFERIORE e BACINO</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Osteotomie correttive <input type="checkbox"/> Osteosintesi (cielo aperto) grossi segmenti per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Artrodesi grossi segmenti <input type="checkbox"/> Osteosintesi per frattura di cotile/bacino o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Oncologica su sede ossea e parti molli <input type="checkbox"/> Ginocchio/anca (protesica) <input type="checkbox"/> Ricostruttiva parti molli e osso
--	---	--

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

<p><input type="checkbox"/> 1 punto per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Malattia infiammatoria intestinale cronica <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata <input type="checkbox"/> Infarto miocardico acuto <input type="checkbox"/> Obesit� (BMI > 30) <input type="checkbox"/> Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita eterozigote* <input type="checkbox"/> Varici importanti (insufficienza venosa cronica) <input type="checkbox"/> Storia familiare di malattia tromboembolica venosa <input type="checkbox"/> Presenza di CVC <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma <input type="checkbox"/> Malattia infettiva acuta <input type="checkbox"/> Apparecchio gessato arti inferiori <input type="checkbox"/> Laccio arti inferiori per <60 min 	<p><input type="checkbox"/> 1,5 1,5 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Immobilit� (> 3 giorni) <p><input type="checkbox"/> 2 2 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Emiplegia o paraplegia da danno neurologico <input type="checkbox"/> Cancro in fase attiva <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva <input type="checkbox"/> Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia <input type="checkbox"/> Scompenso cardiaco III IV classe NYHA <input type="checkbox"/> Storia personale di tromboembolia venosa <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita maggiore** <input type="checkbox"/> Sindrome da anticorpi antifosfolipidi <input type="checkbox"/> Sindrome mieloproliferativa <input type="checkbox"/> Sepsi <input type="checkbox"/> Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto) <input type="checkbox"/> Laccio arti inferiori per >60 min 	<p><input type="checkbox"/> 3 3 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)
--	---	---

Rischio globale =

TOTALE

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A

** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Data: ___ / ___ / ___

Figura 5. Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico.

dell'intervento chirurgico in sé, le procedure di protesizzazione dell'arto inferiore possono raggiungere (e superare anche notevolmente) le 3 ore intra-operatorie.

In conclusione, il comportamento dei medici era stato, secondo il parere del consulente, conforme alla letteratura, alla prassi ed alle linee guida vigenti.

Il consulente nominato in sede penale segnalava, comunque, delle incongruità nel comportamento dei medici in quanto, pur nella indimostrabilità del nesso causale nella misura della ragionevole certezza, il non somministrare la profilassi antitromboembolica, alla luce dell'età della paziente, del trauma subito e del trattamento a cui era stata sottoposta, avrebbe aumentato, in modo incongruo, la probabilità del manifestarsi della trombosi e della conseguente tromboembolia.

Ciò nonostante, il fatto che non vi fosse (e non vi sia) nessuna certezza che la somministrazione della terapia profilattica avrebbe evitato l'insorgenza delle complicanze sopra citate, ha portato all'archiviazione del procedimento penale nei confronti dei medici indagati. Il consulente degli stessi medici aveva messo in dubbio che una tromboembolia, di proporzioni tali da portare alla morte improvvisa della paziente, potesse aver avuto origine da vene di calibro molto ridotto, quali quelle dell'arto superiore. In sede di riscontro diagnostico, in particolare, non era stato possibile identificare l'origine della tromboembolia suddetta.

Di contro, il consulente nominato in sede civile, puntualizzava tre aspetti di notevole importanza:

1. qualora fosse stata somministrata una terapia profilattica antitromboembolica (pur contrariamente a quanto sostenuto dalla letteratura, dalla prassi e dalle linee guida vigenti) in via di elevata probabilità l'evento tromboembolico non si sarebbe verificato;
2. la morte della paziente era stata in tutta evidenza causalmente riconducibile alle complicanze dell'intervento eseguito, seppur necessario;
3. non vi era precisa evidenza che lo specialista ortopedico avesse escluso in sede di visita ogni possibile fattore di rischio, in quanto lo spazio dedicato nella cartella clinica non era stato compilato. Ciò nonostante la paziente non presentava alcun fattore di rischio, fatta eccezione per l'età (61 anni), che però non in alcune pubblicazioni non è considerata tale se non oltre i 65-70 anni.

Per i motivi sopra riportati, in sede civile, è stato ritenuto sussistente il nesso causale tra la morte della paziente e la mancata somministrazione della terapia profilattica antitromboembolica.

Considerazioni sul caso

Il caso segnalato esplicita la diversa valutazione del nesso di causalità in ambito penale, dove occorre una ragione-

vole certezza, ed in ambito civilistico, dove vige il criterio del più probabile che non⁸.

Si tratta di un campo estremamente complesso, che ha avuto numerosi approfondimenti recenti anche monografici⁹⁻¹⁰ e che purtroppo vede le strutture sanitarie ed il medico in posizione di oggettiva debolezza, con il rischio di arrivare ad una vera e propria paralisi assistenziale.

Approfondendo la questione, vi è da dire che la valutazione del rischio tromboembolico nei pazienti ricoverati e sottoposti a intervento chirurgico deriva dalla somma del rischio generico individuale e di quello attribuibile alla tipologia dell'intervento. Pertanto il rischio complessivo è pari al rischio tromboembolico individuale + fattori legati all'evento causa del ricovero.

Secondo i parametri descritti dalle linee guida della Regione Toscana, successive all'evento contestato, la condotta dei medici, che non effettuato la profilassi anti-tromboembolica, sarebbe, oggi, da ritenersi censurabile.

Discussione

Le richieste di risarcimento ed i procedimenti legali nei confronti dei medici sono in continuo aumento. Negli ultimi anni è stata stimata una crescita di circa il 150%¹¹⁻¹², sia dal punto di vista civile, che penale. Ciò è senza ombra di dubbio la prima causa della diffusione della cosiddetta Medicina Difensiva, estremamente dannosa sia dal punto di vista più strettamente economico (prescrizione ed esecuzione di numerosi accertamenti clinici, laboratoristici e/o diagnostici inutili), sia per i pazienti stessi, in quanto non sempre gli accertamenti evitabili sono scevri da rischi (diagnostica radiologica). L'Ortopedia e Traumatologia è una delle specialità più colpite da questo fenomeno² ed è sempre necessario prendere in considerazione la specifiche problematiche di ogni paziente, onde evitare di ledere il diritto all'informazione del paziente stesso.

La trombosi venosa profonda (TVP) e le concomitanti conseguenze cardio-polmonari (embolia polmonare - EP) rappresentano una complicanza severa e potenzialmente fatale e spesso sono la causa di contenziosi medico-legali tra i pazienti ed i medici in ambito ortopedico e traumatologico. Per quanto gli eventi tromboembolici ad origine dagli arti superiori siano più rari rispetto a quelli ad origine dagli arti inferiori, essi sono gravati da elevate morbilità e mortalità e rendono contro del 12-20% delle tromboembolie polmonari diagnosticate¹³⁻¹⁴. Hanno generalmente origine nel circolo venoso profondo, più raramente a livello del circolo superficiale. Si tratta, inoltre, nella quasi totalità dei casi, di eventi secondari ad una predisposizione genetica del paziente (trombofilia), ad una patologia, nota o misconosciuta, sottostante o a specifici fattori di rischio (terapia contraccettiva ormonale, traumi, interventi chirurgici).

Conclusioni

Per quanto le linee guida⁴⁻⁶ prendano raramente e solo marginalmente in considerazione le procedure chirurgiche agli arti superiore tra quelle a rischio per eventi tromboembolici, una valutazione estremamente accurata di ogni singolo paziente è imprescindibile, in modo tale da escludere qualsiasi fattore di rischio individuale eventualmente presente. La compilazione chiara, corretta e meticolosa della cartella clinica e dei consensi informati è fondamentale per evitare il configurarsi di una colpa specifica. Nell'ambito della colpa generica la colpa sussisterà con certezza quando si provi che l'errore professionale deriva dal fatto che il medico si sia discostato da quel comportamento tecnico, ovvero dall'aver derogato da quelle regole di condotta, che la maggioranza dei suoi colleghi avrebbe osservato di fronte allo stesso caso.

In ogni caso occorre operare con la massima diligenza, anzitutto per tutelare la salute e la vita del paziente e, di riflesso, per evitare contestazioni di responsabilità, che vedono, specie in ambito civilistico, il medico pressoché costantemente soccombente.

Il caso per la tipologia del quadro anatomico-clinico è, senza dubbio, complesso e si può definire "borderline". L'obiettivo è quello di stimolare un elemento valido di riflessione. Trattandosi di un caso complesso, riteniamo possano pervenire valide note critiche e siamo pronti alle controdeduzioni.

Bibliografia

- ¹ Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al; American College of Chest Physicians. *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest 2008;133:381S-453S.
- ² Tashjian RZ, Lilly DT, Isaacson AM, et al. *Incidence of and risk factors for symptomatic venous thromboembolism after shoulder arthroplasty*. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2016;45:E379-E385.
- ³ Dattani R, Smith CD, Patel VR. *The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review*. Bone Joint J 2013;95-B:70-4.
- ⁴ Gruppo di Lavoro LINEE GUIDA SIOT - Responsabile del progetto Pietro Bartolozzi. *La prevenzione del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica sostitutiva dell'anca e del ginocchio. Banca dati comparativa tra Linee Guida e raccomandazioni per la pratica clinica*. GIOT 2011;37:162-82.
- ⁵ Randelli F, Romanini E, Biggi F, et al. *Il Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopaedics and traumatology: arthroscopy, traumatology, leg immobilization, minor orthopaedic procedures and spine surgery*. J Orthop Traumatol 2014;14:1-13.
- ⁶ Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al; American College of Chest Physicians. *Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2012;141:e278S-325S.
- ⁷ Consiglio Sanitario Regionale - Regione Toscana. *Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati*. Anno di aggiornamento: 2015.
- ⁸ Cass Pen, sentenza n 15123, 8 luglio 2010.
- ⁹ Bilancetti M. *La responsabilità penale e civile del medico*. CEDAM: Padova 2003.
- ¹⁰ Cataldi R, Matricardi C, Romanelli F, et al. *Responsabilità del medico e della struttura sanitaria*. Sant'Arcangelo di Romagna: Maggioli Editore 2015.
- ¹¹ Tarantino U, Giai Via A, Macrì E, et al. *Responsabilità professionale in ortopedia e traumatologia*. GIOT 2011;37:27-32.
- ¹² Traina F. *Medical malpractice: the experience in Italy*. Clin Orthop Relat Res 2009;467:434-42.
- ¹³ Cascella M, Viscardi D, Bifulco F, et al. *Postoperative massive pulmonary embolism due to superficial vein thrombosis of the upper limb*. J Clin Med Res 2016;8:338-41.
- ¹⁴ Klitfod L, Broholm R, Baekgaard N. *Deep venous thrombosis of the upper extremity. A review*. Int Angiol 2013;32:447-52.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Giuseppe Toro¹ (foto)
Cristina Ojeda-Thies²
Giampiero Calabrò³
Gabriella Toro⁴
Antimo Moretti¹
Guillermo Martínez-Díaz Guerra⁵
Pedro Caba-Doussoux²
Giovanni Iolascon¹

¹ Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Seconda Università degli Studi di Napoli; ² Unità di Traumatologia, Dipartimento di Chirurgia Ortopedica e Traumatologia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spagna; ³ U.O.C. Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Villa Malta, Sarno (SA); ⁴ U.O.C. Radiologia e Medicina Nucleare, Ospedale Santa Maria della Speranza, Battipaglia (SA); ⁵ Unità di Patologie Metaboliche dell'Osso, Dipartimento di Endocrinologia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spagna

Indirizzo per la corrispondenza:

Giuseppe Toro

Clinica Ortopedica Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche via Luigi de Crecchio, 4
80138 Napoli

E-mail: giusep.toro@gmail.com

Fratture atipiche di femore: appropriatezza diagnostico-terapeutica

Diagnostic and therapeutic appropriateness in atypical femoral fractures

Riassunto

Le fratture atipiche del femore (FAF) sono un raro tipo di fratture da stress del femore descritte recentemente e potenzialmente associate a terapia prolungata con bifosfonati. Numerosi studi sono stati condotti al fine di chiarire l'eziologia e la patogenesi delle FAF, mentre scarse sono le evidenze per quanto riguarda la diagnosi ed il trattamento di queste fratture. Dopo la creazione di un gruppo di studio di esperti sulle patologie ossee, abbiamo redatto un algoritmo diagnostico- terapeutico basato sull'evidenza corrente. In contemporanea, per valutare l'applicabilità dell'algoritmo, è stata eseguita una revisione della casistica in possesso, che ha fatto identificare 25 pazienti con FAF. Ulteriori 2 casi sono stati inclusi durante lo studio. Il livello di evidenza della letteratura disponibile è per lo più basso, in particolare per quanto riguarda la scelta del trattamento. È consigliabile un approccio multidisciplinare in questi pazienti.

Parole chiave: fratture atipiche di femore, bisfosfonati, fratture di femore, trattamento

Summary

Atypical femoral fractures (AFF) are a rare type of tensile stress fractures, recently described as a complication of bisphosphonate long time use. Our study started identifying a study group skilled on bone disease. An algorithm for AFF management based on the last ten years evidences was written. The reliability of the treatment algorithm was further discussed on historical cases both retrospectively and prospectively collected. The overall level of evidence regarding the management of AFF is poor, therefore, further studies are needed. A multidisciplinary approach is advisable in order to correctly manage AFF.

Key words: atypical femoral fractures, bisphosphonate, femoral fractures, management

Introduzione

I bifosfonati sono i farmaci più comunemente prescritti per ridurre il riassorbimento osseo e prevenire le fratture da osteoporosi¹. Al loro uso sono stati associati alcuni eventi avversi, come l'osteonecrosi della mandibola e le fratture atipiche del femore (FAF)^{2,3}. Queste sono fratture da stress del lato tensile, con caratteristiche radiografiche uniche, che coinvolgono il femore dalla regione sottotrocanterica alla sopracondilare. L'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) ha proposto una serie di criteri specifici per l'identificazione delle FAF (Tab. I)³.

Barcsa et al. nel 1978 per primi hanno usato il termine "atipico" per la definizione di fratture da fatica⁴, ma la prima descrizione di fratture femorali da bifosfonati è stata fatta da Odvina et al. nel 2005, che hanno suggerito, quale ruolo patogenetico fondamentale, una grave soppressione del turnover osseo causata da questi farmaci⁵. Da allora, numerose casistiche, case report e studi su registro, hanno descritto l'occorrenza di FAF da traumi a bassa energia ed associate all'uso prolungato di

Tabella I. Criteri ASBMR. Le fratture del collo del femore, fratture intertrocanteriche con estensione spiroide subtrocanterica, le fratture periprotetichiche e le fratture patologiche associate a tumori ossei primari o metastatici e a malattie delle varie dell'osso (ad esempio, il morbo di Paget, la displasia fibrosa) sono escluse ¹².

Criteri ASBMR: Devono essere osservati quattro dei cinque criteri maggiori; criteri minori supplementari non sono necessari per la diagnosi, ma potrebbero essere osservati in associazione ai maggiori.

Criteri maggiori	
	<ul style="list-style-type: none"> • La frattura è associata con trauma minimo o nessun trauma, come la caduta dalla posizione ortostatica o meno • La linea di frattura nasce alla corticale laterale ed è sostanzialmente trasversale nel suo orientamento, anche se può diventare obliqua nel progredire attraverso il femore verso la corticale mediale • Le fratture complete si estendono attraverso entrambe le corticali e possono essere associate con una spicola mediale; le fratture incomplete coinvolgono solo la corticale laterale • La frattura è minimamente o non comminuta • Presso il sito di frattura è presente un ispessimento periostale o endosseo localizzato della corteccia laterale ("beaking" o "flaring")
Criteri minori	
	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento generalizzato dello spessore corticale della diafisi femorale • Sintomi prodromici unilaterali o bilaterali, come dolore sordo o indolenzimento all'inguine o alla coscia • Fratture bilaterali delle diafisi femorali incomplete o complete • Guarigione della frattura ritardata

bifosfonati ⁶⁻⁹. La crescente preoccupazione generata da questi report ha portato l'ASBMR a far riunire una specifica task force nel 2010 e nel 2013, al fine di risolvere le controversie sulla questione ³⁻¹⁰. La Figura 1 mostra i quadri caratteristici della FAF completa ed incompleta.

Le FAF inoltre possono presentare problemi di guarigione, che sembrano dipendere da diversi fattori, tra cui il tipo di frattura (breve obliqua o trasversale), cattive riduzioni in varo e la soppressione del turnover osseo ¹¹⁻¹². Pertanto, il trattamento di FAF rappresenta una sfida difficile per il chirurgo ortopedico ⁶⁻¹³⁻¹⁵.

L'obiettivo del nostro studio è quello di proporre un algo-

ritmo diagnostico e terapeutico per un approccio pratico alle FAF, al fine di aiutare i chirurghi ortopedici nella relativa gestione delle FAF.

Materiali e metodi

Questo progetto nasce con la creazione di un gruppo di ricerca con esperienza nel campo delle malattie metaboliche dell'osso. Il gruppo di ricerca ha inizialmente condotto una scoping review al fine di vagliare la qualità della letteratura disponibile e di redigere un algoritmo diagnostico-terapeutico basato sulle evidenze attuali (Figg. 2-5) ¹⁶. Contemporaneamente, una revisione della casistica è stata eseguita in maniera retrospettiva, analizzando le radiografie di tutti i pazienti con fratture sottotrocanteriche e diafisarie di femore. Durante il periodo di ricerca sono stati trattati, seguendo l'algoritmo proposto, due nuovi casi di FAF.

Risultati

Dalla revisione della casistica in possesso sono stati individuati 25 pazienti con FAF, 8 di questi presentavano un frattura bilaterale. A questi vanno ad aggiungersi le pazienti numero 26 e 27, osservate durante il periodo di ricerca, per un totale di 35 casi (Tab. II). Tutti i pazienti sono donne (età media 75, 38 aa.) e 24/27 pazienti assumevano bifosfonati al momento della frattura. La localizzazione delle fratture è diafisaria in 29 casi e sottotrocanterica in 6. Le fratture osservate sono complete in 26 casi ed incomplete in 9.

Il trattamento più usato nella nostra casistica è stato il chiodo endomidollare (29/35 casi), seguito dal trattamento con-

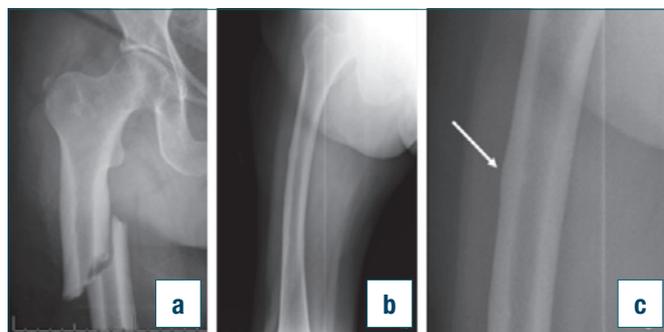


Figura 1. **a)** Radiografia di un paziente con una FAF completa. Si noti l'orientamento sostanzialmente trasverso della linea di frattura a partire dalla corticale laterale, la spicola mediale e l'ispessimento corticale generalizzato **b)** Radiografia di un paziente con una FAF incompleta. Si noti l'incurvamento del femore. **c)** Dettaglio della frattura. Si noti la posizione della linea di frattura sulla corticale laterale, e l'ispessimento corticale focale nel sito di frattura.

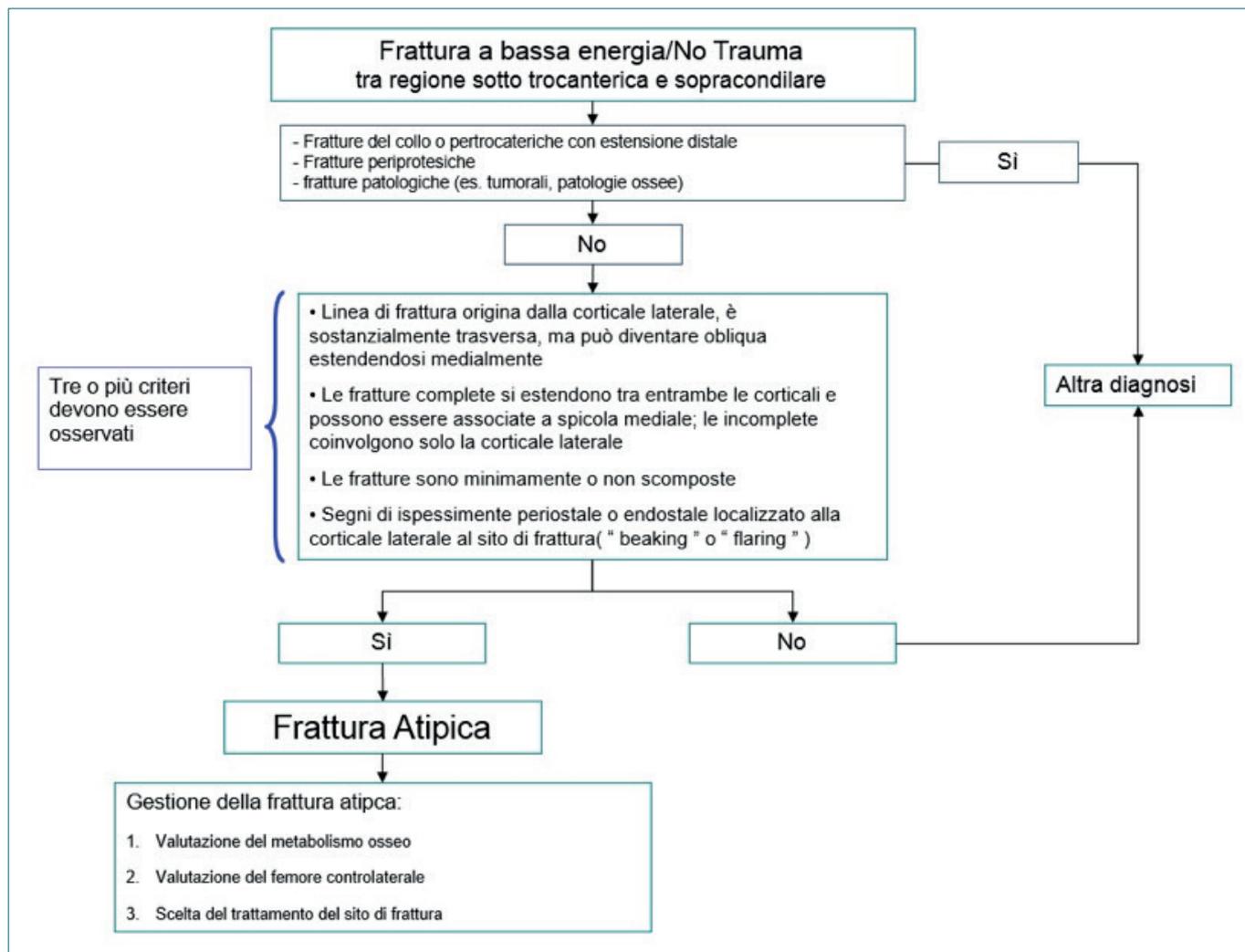


Figura 2. Algoritmo diagnostico per le fratture atipiche del femore.

servativo (4/35) e dalle placche (2/35). I pazienti con frattura incompleta sono stati trattati con chiodo endomidollare in 4/9 casi, conservativamente in 4/9 casi, con placca (per il sopraggiungere di una frattura spiroide lunga intraoperatoria durante l'inchiodamento) 1/9 casi. Solo in 10/26 casi di frattura completa si è avuta guarigione prima dei 6 mesi. Abbiamo avuto un caso di pseudoatrosi, trattato con placca e viti (paziente n. 24). Delle fratture incomplete trattate conservativamente 1 caso è arrivato a guarigione della frattura, mentre gli altri sono ancora sintomatici. La paziente trattata con placca si è ulteriormente complicata con un'infezione.

Discussione

La diagnosi di FAF (Fig. 2) risulta agevole utilizzando i criteri ASBMR come riferimento (Tab. I). Se si osserva un

pattern fratturativo da FAF andranno escluse le fratture del collo del femore o della zona trocanterica con estensione distale, le fratture periprotetiche e patologiche (es.: tumori, malattia del metabolismo osseo come il morbo di Paget). Per l'inquadramento delle FAF è importante eseguire un'adeguata valutazione clinico-anamnestica (Tab. III). Comune è il riscontro di un dolore alla coscia o all'inguine prodromico¹⁷. Per tale motivo la *Food and Drug Administration* (FDA) e l'Agencia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency - EMA*) raccomandano di porre estrema attenzione alla comparsa di dolore alla coscia/all'inguine nei soggetti che utilizzano bifosfonati da lungo tempo¹⁷⁻²⁰. Infatti, dopo la comparsa del dolore di coscia/inguine prodromico la frattura può verificarsi tra 1 settimana e 2 anni²⁰.

L'RX è utile nell'identificare e descrivere la frattura attraverso

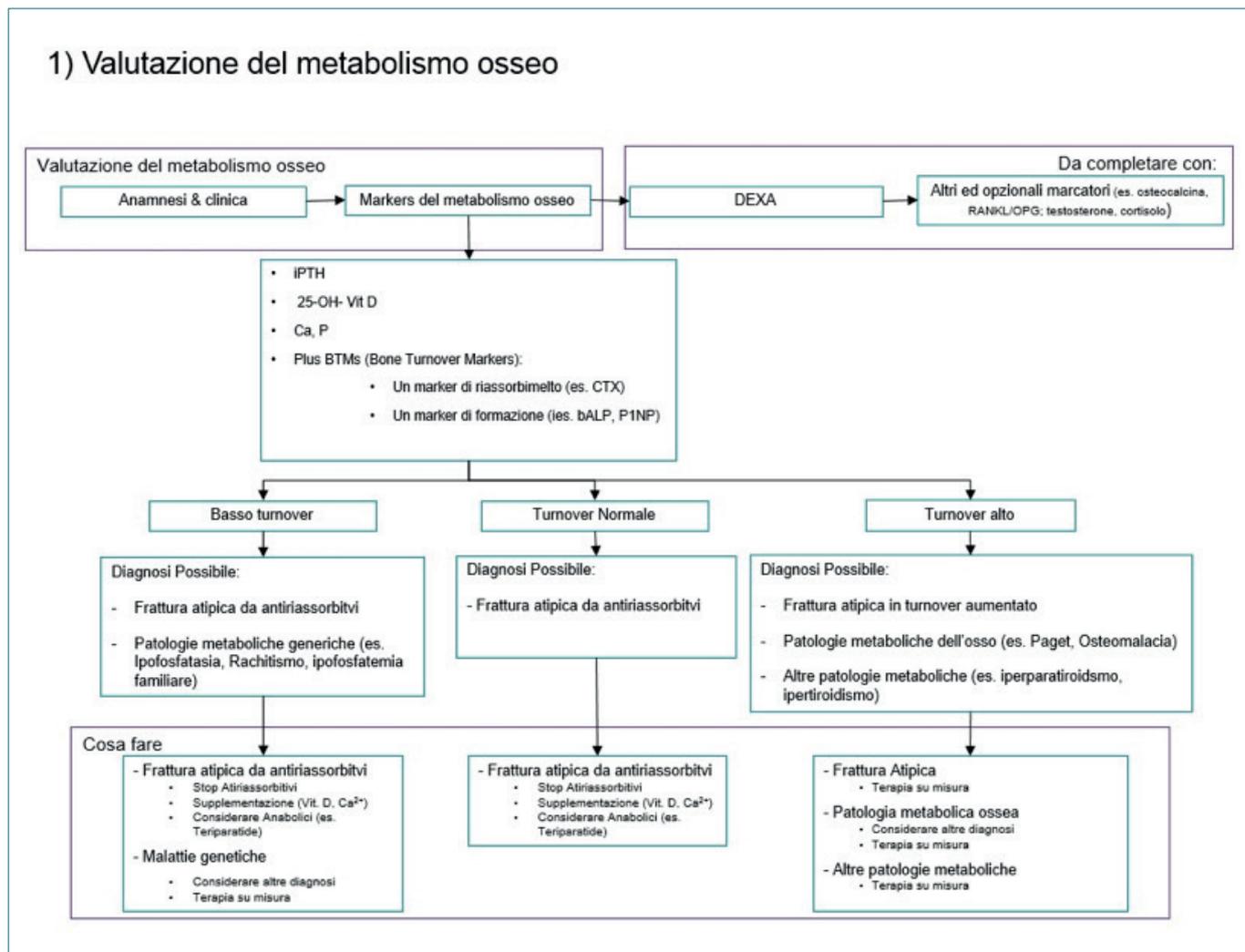


Figura 3. La valutazione dello stato di metabolismo osseo e la sua correzione. Braff = FAF correlata a bifosfonati.

so la ricerca degli aspetti tipici descritti dall' ASBMR, con l'ispessimento corticale focale e la direzione trasversale della linea di frattura dalla corticale laterale quali elementi con la maggiore accuratezza diagnostica per FAF²¹. La tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e altre tecniche di imaging possono essere usate in seconda istanza e si dimostrano utili, in particolare, in caso di FAF incompleta²². La TC consente di osservare l'anomala densità ossea e la rima della frattura incompleta²³. L'RM è la tecnica d'imaging più sensibile e specifica per identificare le fratture da stress, che si caratterizzano per un aumento d'intensità del segnale liquido²³. Nelle FAF si può inoltre osservare un ispessimento della corticale laterale¹⁷. La scintigrafia ossea è una tecnica in grado di diagnosticare precocemente le FAF²⁴. Tipicamente in queste fratture si osserva un lieve assorbimento del radio-

tracciante focale con ispessimento endosseo²⁵. Diversi autori hanno suggerito che la densitometria assiale a raggi X (DEXA) potrebbe essere utile per la diagnosi precoce di FAF²⁶⁻²⁸. I riscontri più comuni nelle FAF sono i cambiamenti corticali focali, sia periostali che endosteali²⁷. Nella figura 6 vengono mostrano i quadri RX, TC, RM e di scintigrafia ossea di una FAF incompleta.

La successiva gestione delle FAF consiste in tre fasi:

1. Inquadramento metabolico dell'osso (Fig. 3);
2. Valutazione del femore controlaterale (Fig. 4);
3. Scelta del trattamento della frattura (Fig. 5).

Inquadramento metabolico dell'osso (Fig. 3)

La principale ipotesi patogenetica delle FAF in corso di terapia anti-riassorbitiva è l'accumulo di microfratture in un osso "congelato" dal farmaco^{3 29}. Riteniamo che le FAF

Tabella II. Caratteristiche della casistica in studio.

Pz n.	Sesso	Età	Sito frattura	Tipo frattura	Antiriassorbitivi	Trattamento
1	F	75	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
1	F	70	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
2	F	72	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
2	F	73	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
3	F	72	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
3	F	73	Diafisaria	Incompleta	Si	Conservativo
4	F	82	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
4	F	84	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
5	F	80	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
5	F	80	Diafisaria	Incompleta	Si	Inchiodamento
6	F	82	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
7	F	64	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
8	F	83	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
9	F	85	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
9	F	86	Diafisaria	Incompleta	Si	Inchiodamento
10	F	82	Diafisaria	Incompleta	Si	Inchiodamento
11	F	69	Diafisaria	Completa	No	Inchiodamento
12	F	79	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
13	F	73	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
14	F	81	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
15	F	78	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
16	F	80	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
17	F	82	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
18	F	73	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
19	F	60	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
20	F	74	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
21	F	69	Diafisaria	Incompleta	Si	Inchiodamento
21	F	69	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
22	F	85	Diafisaria	Completa	No	Inchiodamento
23	F	76	Diafisaria	Incompleta	Si	Placca e viti
24	F	71	Diafisaria	Completa	Si	Placca e viti
25	F	68	Diafisaria	Incompleta	No	Conservativo
25	F	68	Diafisaria	Incompleta	No	Conservativo
26	F	66	Diafisaria	Incompleta	Si	Conservativo
27	F	68	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento

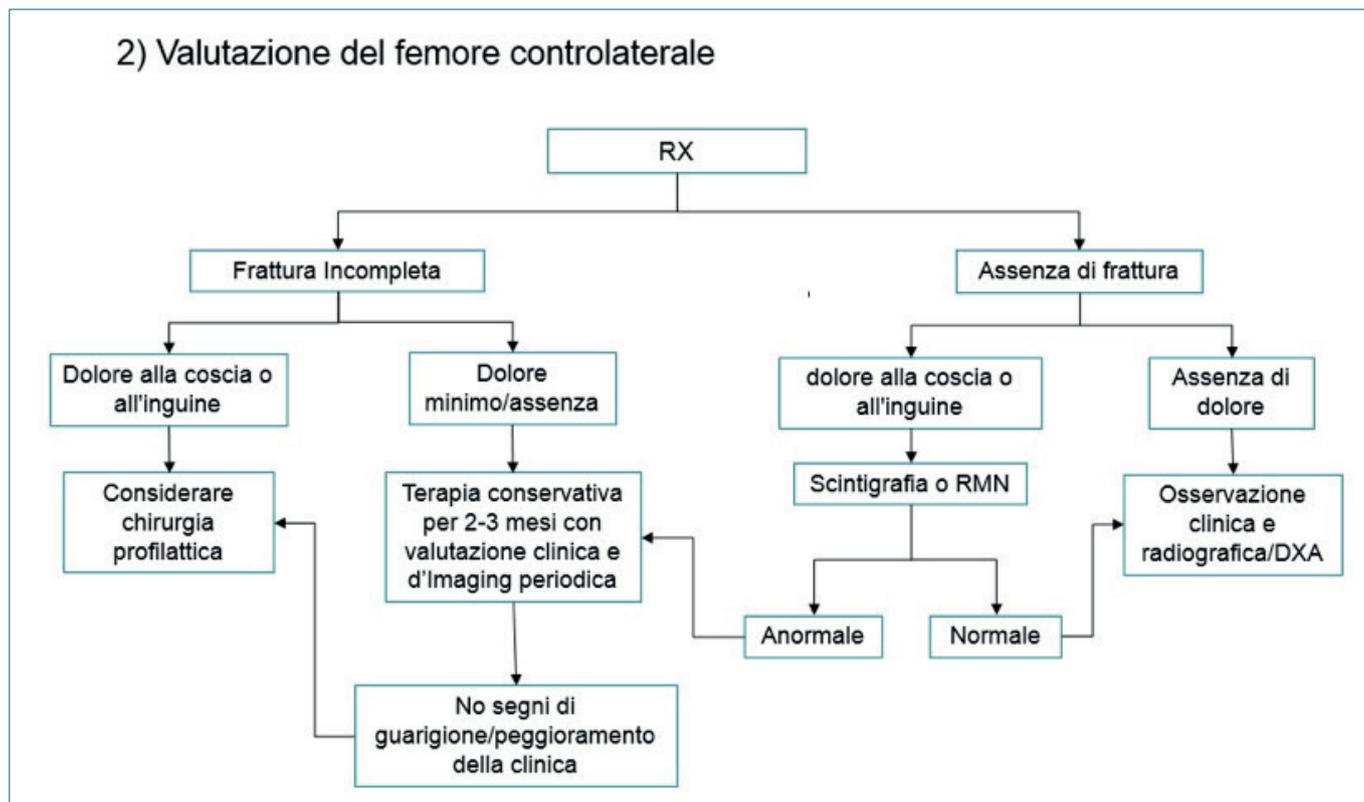


Figura 4. Valutazione del femore controlaterale.

Tabella III. Quadro anamnestico e clinico di una FAF.

Anamnesi	Clinica
Comorbidità: <ul style="list-style-type: none"> • Malattie del collagene • Artrite reumatoide • Malattie polmonari (asma, altre malattie polmonari croniche) Farmaci: <ul style="list-style-type: none"> • Bifosfonati o altre terapie anti-riassorbitive • Inibitori di pompa protonica • Glucocorticoidi 	Fratture complete: <ul style="list-style-type: none"> • Storia di dolore all'inguine alla coscia (non sempre presente) • Dolore acuto, accorciamento, gonfiore, ecchimosi Fratture incomplete: <ul style="list-style-type: none"> • Dolore all'inguine o alla coscia persistente

possano essere differenziate in due principali sottotipi a seconda del turnover osseo: fratture in soggetti con soppressione del turnover osseo e fratture in turnover normale. Questa differenziazione consente di ottenere una diagnosi più corretta, così da eseguire una migliore terapia medica e chirurgica di queste fratture.

Per ottenere una valutazione generale sullo stato del metabolismo osseo sono sufficienti un'accurata anamnesi, l'esame clinico e l'analisi dei marcatori del turnover osseo del paziente. In particolare è richiesta l'analisi dei livelli

sierici di calcio e fosforo, dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH), 25-OH vitamina D ed almeno un biomarker di riassorbimento (es.: il telopeptide C-terminale, CTX) ed uno di formazione ossea (es.: propeptide N-terminale del tipo I procollagene, P1NP o fosfatasi alcalina ossea)³⁰. In ogni caso, è consigliabile completare la valutazione dello stato metabolico dell'osso, anche dopo la dimissione dall'ospedale, attraverso indagini DEXA ed una valutazione metabolica completa.

Sulla base dei risultati delle indagini sul metabolismo os-

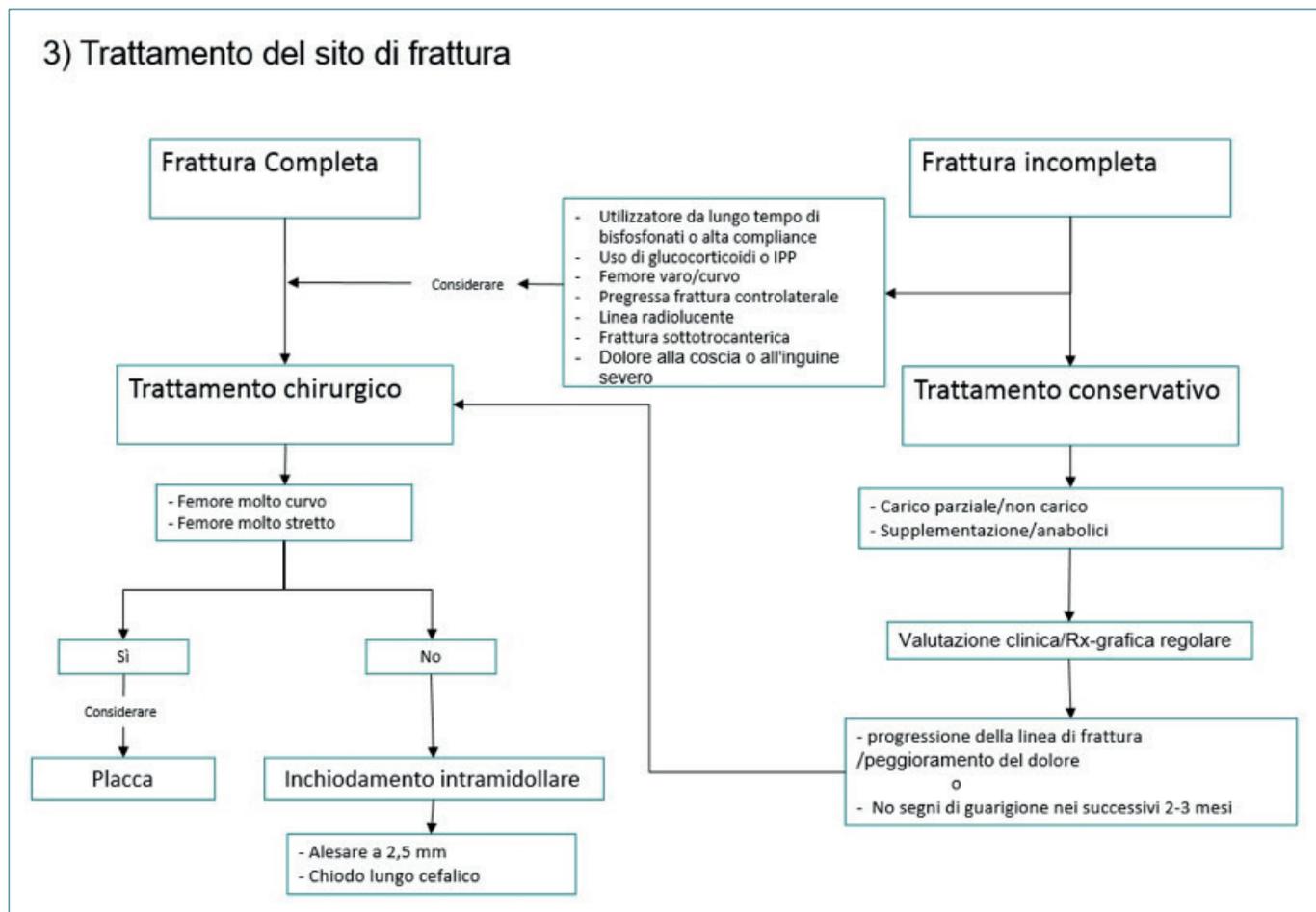


Figura 5. Scelta del trattamento della frattura.

seo, potremmo distinguere i pazienti a “basso turnover”, “turnover normale” e “alto turnover”. Le FAF da bifosfonati dovrebbero avvenire teoricamente tutte nel gruppo a “basso turnover”. Tuttavia, Giusti et al. hanno osservato che i marker sia di formazione che di riassorbimento osseo sono nella norma nella maggioranza dei casi²⁰. Questi risultati, però, sono suscettibili di interpretazioni errate se si considera che la maggior parte di questi dati laboratoristici sono stati ottenuti in presenza di una frattura. In questi casi l’osso è stimolato a guarire e ci si aspetta di osservare un turnover aumentato. Pertanto, i pazienti con FAF probabilmente hanno un falso turnover normale, che dovrebbe essere interpretato più correttamente come un “basso turnover nascosto”.

In caso di FAF a basso turnover osseo, la frattura potrebbe essere associata alla terapia anti-riassorbitiva (es.: bifosfonati) o a malattie genetiche dell’osso (es.: ipofosfatasia). In pazienti in terapia anti-riassorbitiva, sia che abbiano un turnover basso che falso-normale, c’è un razionale a

sospendere il trattamento in corso e di considerare l’uso di farmaci anabolizzanti³.

La terapia medica nelle FAF deve essere, in ogni caso, tagliata su misura del paziente, in particolare nel caso con “turnover alto”, considerando anche che questa condizione potrebbe associarsi a malattie non compatibili con la diagnosi di FAF (es.: la malattia di Paget).

Gestione del femore controlaterale (Fig. 6)

In caso di una FAF l’arto controlaterale è coinvolto nel 28% dei casi³. Il tempo intercorrente tra le fratture varia tra 1 mese e 4 anni²⁰, ma è possibile che compaiano simultaneamente³¹. Pertanto, è obbligatorio provvedere ad uno studio adeguato del femore controlaterale, come raccomandato anche dall’ EMA e FDA^{18 19}. Lo studio del femore controlaterale dovrebbe essere eseguito durante il ricovero, al fine di determinare rapidamente come intervenire sulla frattura controlaterale. Un RX di tutto il femore controlaterale è consigliabile anche in assenza di dolore

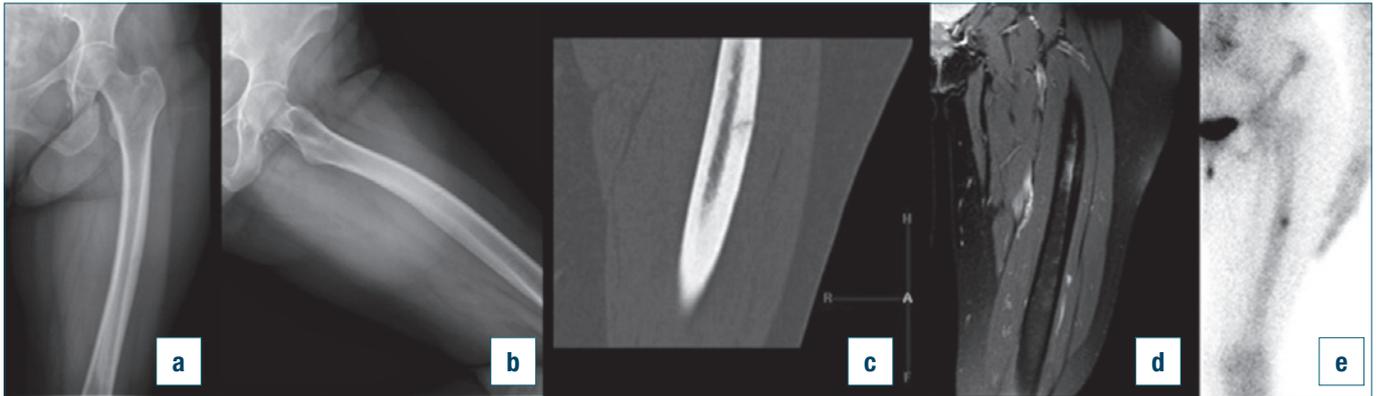


Figura 6. Da sinistra verso destra: RX (a,b), TC (c), RM (d) e Scintigrafia ossea (e) di un caso di FAF incompleta.

alla coscia o all'inguine¹⁹. Il trattamento dipende dalla presenza e dal tipo di frattura osservata nel femore controlaterale, nonché dal rischio di progressione della stessa. In caso di frattura controlaterale incompleta, la scelta del trattamento dipende dai sintomi associati. Se il paziente ha dolore alla coscia o all'inguine, è consigliata la chirurgia profilattica. Quando, invece, il paziente è asintomatico, il trattamento conservativo può essere tentato per i primi 2 o 3 mesi, con uno stretto monitoraggio clinico-radiografico al fine di eseguire rapidamente un intervento chirurgico profilattico, qualora si osservassero segni di progressione o mancata guarigione della frattura¹⁷. Nelle fratture incomplete asintomatiche, associate ad una simultanea frattura completa controlaterale, il ricorso alla chirurgia profilattica consentirebbe un carico precoce, ma la decisione finale dipende dalle preferenze del paziente. Negli individui con un esame RX del femore controlaterale e clinica negativi, il monitoraggio clinico deve rimanere stretto. Nel caso in cui sia presente o compaia dolore alla coscia o all'inguine durante il follow-up, è raccomandato eseguire indagini di secondo livello, come scintigrafia ossea e RM. Se tali tecniche rilevassero segni di frattura, può essere avviato un ciclo di trattamento conservativo per i successivi 2-3 mesi. Nel caso in cui l'imaging di secondo livello non mostri segni di frattura, un semplice monitoraggio delle condizioni dell'arto, anche eventualmente tramite scansioni DEXA seriali, può essere la scelta più opportuna. In pazienti che hanno già avuto una FAF, in terapia antiosteoporotica, un'attenta valutazione del femore controlaterale anche con scansione DEXA femorale lunga è obbligatoria^{26 27 32}.

La scelta del trattamento della frattura

In caso di diagnosi di FAF è sempre obbligatorio interrompere la terapia anti-riassorbitiva in corso. Tale provvedimento riduce il rischio di FAF controlaterale del 70%/anno³³. Per le fratture complete il trattamento è chirurgico,

salvo controindicazioni derivanti dalle condizioni generali del paziente. Un'attenta valutazione della geometria femorale può essere utile al fine di evitare le complicanze osservate dell'inchiodamento. I risultati chirurgici delle fratture sottotrocanteriche/diafisarie in pazienti in trattamento con antiassorbitori sono generalmente peggiori rispetto a pazienti con fratture simili, ma non in terapia, e sono gravate da maggiori complicazioni (come fratture intraoperatorie, fallimenti del mezzo di sintesi, pseudoartrosi e ritardi di consolidazione)^{14 34}. Infatti, tra le 42 fratture della diafisi femorale associate a bifosfonati riportate da Prasarn et al. le due complicanze più comunemente osservate sono state fallimento della sintesi (13%) e frattura intraoperatoria (21%)¹⁴. Quando si sceglie di eseguire un inchiodamento, è raccomandato un alesaggio del canale maggiore di almeno 2,5 mm del diametro del chiodo¹⁰. Diversi autori raccomandano l'uso di chiodi con bloccaggio cefalico in tutte le FAF, considerando che sono state descritte fratture da stress sia al di sopra che intorno a chiodi a bloccaggio intertrocanterico³⁵⁻³⁸. Nella nostra casistica in 19/29 inchiodamenti intramidollari abbiamo eseguito un bloccaggio cefalomidollare. Abbiamo osservato una frattura perichiodo in una FAF sottotrocanterica trattata con chiodo cefalomidollare corto. Estrema cautela è necessaria negli inchiodamenti in femori molto curvi o stretti, a causa del significativo aumento del rischio di fratture iatrogene^{14 37}. In questi casi, l'identificazione del punto d'ingresso corretto è obbligatoria, così come la scelta di un chiodo più sottile³⁵. Nella nostra casistica abbiamo avuto una frattura intraoperatoria durante l'inchiodamento di un femore molto curvo.

La fissazione con placca potrebbe essere un utile sostituto per evitare le complicanze e le difficoltà tecniche connesse con l'inchiodamento^{29 39}. L'uso di una placca a ponte o come fissatore interno potrebbe essere utile nei pazienti con femori molto curvi o con canale stretto, preferendo

costrutti elastici nel caso di fratture associate a basso turnover, al fine di stimolare adeguatamente la guarigione della frattura. Comunque, anche se alcuni autori hanno dimostrato l'affidabilità delle placche in pazienti selezionati con FAF incompleta e completa^{29 39 41}, il loro utilizzo è particolarmente ristretto considerando che le placche sono associate ad un più elevato tasso di complicanze in FAF^{3 14}. Nella nostra casistica abbiamo avuto un caso di pseudoartrosi ed uno di infezione del sito chirurgico nelle pazienti trattate con placca.

Altra difficoltà nella gestione delle FAF è legata all'effetto che i bifosfonati possono avere sulla guarigione della frattura. Un recente articolo ha dimostrato che l'uso di bifosfonati è associato a ritardi di consolidazione nelle fratture del radio distale e dell'omero⁴². Mentre, un'analisi del database della FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) ha concluso che le problematiche di guarigione delle fratture femorali tra gli utilizzatori di bifosfonati sono una complicanza insolita, considerando che la maggior parte dei casi sono stati osservati in FAF¹³. D'altra parte, Egol et al. hanno osservato che la guarigione delle FAF associate a bifosfonati trattate con chiodo endomidollare è ritardata, ma generalmente affidabile¹². Il tempo medio di guarigione per le FAF varia tra 6 e 12 mesi^{6 11 12 14 20}, ma sono stati riportati anche casi di pseudoartrosi^{43 44}. Solo 10 su 26 dei nostri casi di FAF completa sono guariti entro 6 mesi dalla frattura.

In generale, l'inchiodamento profilattico è il trattamento preferito per le fratture incomplete⁴⁵⁻⁴⁹, dal momento che il trattamento conservativo sembra essere meno efficace^{45 46} e la chirurgia si associa ad una più rapida guarigione della frattura con maggior sollievo dal dolore⁴⁹. Tuttavia, l'intervento chirurgico può essere molto impegnativo ed inefficace in alcuni casi³⁶.

La task force dell'ASBMR consiglia un tentativo di trattamento conservativo in tutti i pazienti con frattura incompleta con dolore lieve, indicando l'inchiodamento profilattico in caso di dolore intenso¹⁰.

Qualora si scelga il trattamento conservativo, i pazienti devono essere attentamente osservati nei successivi 2 o 3 mesi, per individuare possibili segni di progressione della frattura, peggioramento dei sintomi o assenza di segni di guarigione ossea, che renderebbero necessaria la chirurgia profilattica^{3 10 17}. Il trattamento farmacologico si basa essenzialmente sulla somministrazione di supplementi di calcio e vitamina D, in associazione a farmaci anabolizzanti come il teriparatide. Quest'ultimo ha dimostrato di essere efficace nel promuovere la formazione del callo anche nei casi di pseudoartrosi⁵⁰. In uno studio retrospettivo caso-controllo sugli effetti di teriparatide in 45 casi di FAF, Miyakoshi et al. hanno osservato un aumento del tasso di guarigione con una riduzione dei tempi relativi⁵¹. Nella

nostra casistica, solo nella paziente n. 26, nella quale si è iniziato immediatamente l'uso del teriparatide, si è avuta un miglioramento del quadro verso la guarigione della frattura.

In una revisione di 14 casi di FAF incomplete trattate conservativamente, Saleh et al. hanno osservato che quelle che presentino una linea radiotrasparente (la "temuta linea nera") hanno la maggior probabilità di fallire⁴⁷. In un'altra revisione di 65 casi di FAF incomplete, l'intervento chirurgico è stato indicato più comunemente nelle fratture sottotrocanteriche⁵².

A nostro parere e secondo i risultati di vari studi^{10 17 20 47 48 53-56}, la chirurgia profilattica dovrebbe essere il trattamento di scelta in quei pazienti ad alto rischio di progressione della FAF, come: pazienti in terapia antirassorbitiva da lungo tempo e/o altamente complianti; utilizzatori di inibitori di pompa protonica o glucocorticoidi; gli individui con coxavara o femore curvato (sia in laterale che in antero-posteriore); i pazienti che hanno subito un FAF controlaterale; pazienti con una linea radiotrasparente trasversale nelle Rx standard; i pazienti con una frattura sottotrocanterica; i pazienti con intenso dolore alla coscia o all'inguine o in peggioramento; inefficacia del trattamento conservativo.

Conclusioni

Il livello di evidenza in letteratura sulla gestione delle FAF è per lo più di qualità scadente. L'uso di uno strumento pratico, come il nostro algoritmo, può aiutare il chirurgo ortopedico a prevenire le numerose insidie che le FAF nascondono. In questi casi un approccio multidisciplinare è d'aiuto per la corretta gestione del paziente. Comunque, studi con un più alto livello di evidenza sono necessari al fine di affrontare le diverse problematiche che restano irrisolte. In particolare abbiamo identificato tre aspetti che riteniamo necessitano di ulteriori indagini: la caratterizzazione metabolica della frattura, l'identificazione di ulteriori strumenti di valutazione del rischio per FAF, e il ruolo dei farmaci anabolizzanti e di altri interventi anche non farmacologici per migliorare la guarigione della FAF (es.: gli ultrasuoni terapeutici o altre forme di energia meccanica).

Bibliografia

- 1 Iolascon G, Gimigliano F, Orlando V, et al. *Osteoporosis drugs in real-world clinical practice: an analysis of persistence*. *Ageing Clin Exp Res* 2013;25:137-41.
- 2 Borromeo GL, Brand C, Clement JG, et al. *A large case-control study reveals a positive association between bisphosphonate use and delayed dental healing and osteonecrosis of the jaw*. *J Bone Miner Res* 2014;29:1363-8.
- 3 Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. *Atypical subtrochan-*

- teric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
- 4 Barcsa C, Endes J, Szappanos L. *Atypical fatigue fractures*. *Beitr Zur Orthop Traumatol* 1978;25:578-82.
 - 5 Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. *Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
 - 6 Thompson RN, Phillips JRA, McCauley SHJ, et al. *Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals*. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:385-90.
 - 7 Rizzoli R, Åkesson K, Bouxsein M, et al. *Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report*. *Osteoporos Int* 2011;22:373-90.
 - 8 Koh JSB, Goh SK, Png MA, et al. *Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture?* *J Orthop Trauma* 2010;24:75-81.
 - 9 Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB, et al. *An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy?* *Injury* 2008;39:224-31.
 - 10 Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. *Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research: atypical femoral fractures task force report*. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267-94.
 - 11 Im G-I, Lee S-H. *Effect of teriparatide on healing of atypical femoral fractures: a systemic review*. *J Bone Metab* 2015;22:183-9.
 - 12 Egol KA, Park JH, Rosenberg ZS, et al. *Healing delayed but generally reliable after bisphosphonate-associated complete femur fractures treated with im nails*. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:2728-34.
 - 13 Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, et al. *Bisphosphonates and nonhealing femoral fractures: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and international safety efforts: a systematic review from the Research on Adverse Drug Events And Reports (RADAR) project*. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:297.
 - 14 Prasarn ML, Ahn J, Helfet DL, et al. *Bisphosphonate-associated femur fractures have high complication rates with operative fixation*. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:2295-301.
 - 15 Saleh A, Hegde VV, Potty AG, et al. *Bisphosphonate therapy and atypical fractures*. *Orthop Clin North Am* 2013;44:137-51.
 - 16 Toro G, Ojeda-Thies C, Calabrò G, et al. *Management of atypical femoral fracture: a scoping review and comprehensive algorithm*. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:227.
 - 17 Unnanuntana A, Saleh A, Mensah KA, et al. *Atypical femoral fractures: what do we know about them?* *AAOS Exhibit Selection*. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:e8.
 - 18 US Food and Drug Administration (FDA). *FDA Drug Safety Communication: Safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures*. 2010 [cited 2015 Aug 13]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm>
 - 19 European Medicines Agency (EMA). *Assessment report for bisphosphonates containing medicinal products*. 2011 [cited 2015 Aug 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500117118.pdf
 - 20 Giusti A, Hamdy NAT, Papapoulos SE. *Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy*. *Bone* 2010;47:169-80.
 - 21 Rosenberg ZS, La Rocca Vieira R, Chan SS, et al. *Bisphosphonate-related complete atypical subtrochanteric femoral fractures: diagnostic utility of radiography*. *Am J Roentgenol* 2011;197:954-60.
 - 22 Reiter MJ, Bui-Mansfield LT, O'Brien SD, et al. *Subtrochanteric femur fractures: review of the complete pathologic spectrum with emphasis on distinguishing imaging features*. *J Comput Assist Tomogr* 2015;39:47-56.
 - 23 Tins BJ, Garton M, Cassar-Pullicino VN, et al. *Stress fracture of the pelvis and lower limbs including atypical femoral fractures – a review*. *Insights Imaging* 2015;6:97-110.
 - 24 Papandrianos N, Alexiou S, Xouria X, et al. *Atypical bilateral stress fractures of the femoral shaft diagnosed by bone scintigraphy in a woman with osteoporosis*. *Clin Nucl Med* 2013;38:910-2.
 - 25 Probst S, Rakheja R, Stern J. *Atypical bisphosphonate-associated subtrochanteric and femoral shaft stress fractures: diagnostic features on bone scan*. *Clin Nucl Med* 2013;38:397-9.
 - 26 McKenna MJ, van der Kamp S, Heffernan E, et al. *Incomplete atypical femoral fractures: assessing the diagnostic utility of DXA by extending femur length*. *J Clin Densitom* 2013;16:579-83.
 - 27 Kim S, Yang KH, Lim H, et al. *Detection of prefraction hip lesions in atypical subtrochanteric fracture with dual-energy x-ray absorptiometry images*. *Radiology* 2014;270:487-95.
 - 28 McKiernan FE. *Atypical femoral diaphyseal fractures documented by serial DXA*. *J Clin Densitom* 2010;13:102-3.
 - 29 Schilcher J, Sandberg O, Isaksson H, et al. *Histology of 8 atypical femoral fractures: remodeling but no healing*. *Acta Orthop* 2014;85:280-6.
 - 30 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
 - 31 Capeci CM. *Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy*. *J Bone Jt Surg Am* 2009;91:2556.

- ³² McKiernan FE, Hocking J, Cournoyer S, et al. *A long femur scan field does not alter proximal femur bone mineral density measurements by dual-energy X-ray absorptiometry*. J Clin Densitom 2011;14:354-8.
- ³³ Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, et al. *Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use*. Acta Orthop 2015;86:100-7.
- ³⁴ Weil YA, Rivkin G, Safran O, et al. *The outcome of surgically treated femur fractures associated with long-term bisphosphonate use*. J Trauma 2011;71:186-90.
- ³⁵ Tosounidis TH, Lampropoulou-Adamidou K, Kanakaris NK. *Intramedullary nailing of sequential bilateral atypical subtrochanteric fractures and the management of distal femoral intraoperative fracture*. J Orthop Trauma 2015 Jun 1. [Epub ahead of print]
- ³⁶ Fang C, Chau JY-M, Woo S-B, et al. *Propagation of bisphosphonate-related femoral stress fractures despite femoral nailing: a cautionary tale from 2 cases*. Geriatr Orthop Surg Rehabil 2014;5:14-7.
- ³⁷ Kim YS, Chung PH, Kang S, et al. *A rare case of bilateral proximal femoral insufficiency fractures after interlocking IM nailing for bilateral atypical femoral shaft fractures*. Arch Orthop Trauma Surg 2015;135:1227-32.
- ³⁸ Bonifacio L, Syson P. *Construct failure in an atypical femoral fracture treated with intramedullary nailing: a case report*. Malays Orthop J 2014;8:82-4.
- ³⁹ Tsuchie H, Miyakoshi N, Nishi T, et al. *Combined effect of a locking plate and teriparatide for incomplete atypical femoral fracture: two case reports of curved femurs*. Case Rep Orthop 2015;2015:1-5.
- ⁴⁰ Puah KL, Tan MH. *Bisphosphonate-associated atypical fracture of the femur: Spontaneous healing with drug holiday and re-appearance after resumed drug therapy with bilateral simultaneous displaced fractures – a case report*. Acta Orthop 2011;82:380-2.
- ⁴¹ Bamrungsong T, Pongchaiyakul C. *Bilateral atypical femoral fractures after long-term alendronate therapy: a case report*. J Med Assoc Thail 2010;93:620-4.
- ⁴² Molvik H, Khan W. *Bisphosphonates and their influence on fracture healing: a systematic review*. Osteoporos Int 2015;26:1251-60.
- ⁴³ Das De S, Setiobudi T, Shen L, et al. *A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures*. J Bone Joint Surg Br 2010;92:679-86.
- ⁴⁴ Giannotti S, Bottai V, Dell'Osso G, et al. *Pseudoarthrosis in atypical femoral fracture: case report*. Osteoporos Int 2013;24:2893-5.
- ⁴⁵ Ha Y-C, Cho M-R, Park KH, et al. *Is surgery necessary for femoral insufficiency fractures after long-term bisphosphonate therapy?* Clin Orthop 2010;468:3393-8.
- ⁴⁶ Banffy MB, Vrahas MS, Ready JE, et al. *Nonoperative versus prophylactic treatment of bisphosphonate-associated femoral stress fractures*. Clin Orthop Relat Res 2011;469:2028-34.
- ⁴⁷ Saleh A, Hegde VV, Potty AG, et al. *Management strategy for symptomatic bisphosphonate-associated incomplete atypical femoral fractures*. HSS J 2012;8:103-10.
- ⁴⁸ Oh C-W, Oh J-K, Park K-C, et al. *Prophylactic nailing of incomplete atypical femoral fractures*. Sci World J 2013;2013:1-4.
- ⁴⁹ Egol KA, Park JH, Prenskey C, et al. *Surgical treatment improves clinical and functional outcomes for patients who sustain incomplete bisphosphonate-related femur fractures*. J Orthop Trauma 2013;27:331-5.
- ⁵⁰ Coppola C, Del Buono A, Maffulli N. *Teriparatide in fracture non-unions*. Transl Med UniSa 2015;12:47-53.
- ⁵¹ Miyakoshi N, Aizawa T, Sasaki S, et al. *Healing of bisphosphonate-associated atypical femoral fractures in patients with osteoporosis: a comparison between treatment with and without teriparatide*. J Bone Miner Metab 2015;33:553-9.
- ⁵² Lee Y-K, Ha Y-C, Kang BJ, et al. *Predicting need for fixation of atypical femoral fracture*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:2742-5.
- ⁵³ Wang Z, Ward MM, Chan L, et al. *Adherence to oral bisphosphonates and the risk of subtrochanteric and femoral shaft fractures among female medicare beneficiaries*. Osteoporos Int 2014;25:2109-16.
- ⁵⁴ Hagen JE, Miller AN, Ott SM, et al. *Association of atypical femoral fractures with bisphosphonate use by patients with varus hip geometry*. J Bone Joint Surg 2014;96:1905-9.
- ⁵⁵ Saita Y, Ishijima M, Mogami A, et al. *The fracture sites of atypical femoral fractures are associated with the weight-bearing lower limb alignment*. Bone 2014;66:105-10.
- ⁵⁶ Saita Y, Ishijima M, Mogami A, et al. *The incidence of and risk factors for developing atypical femoral fractures in Japan*. J Bone Miner Metab 2015;33:311-8.

La ricerca riportata in questo lavoro è stata supportata dalla S.I.O.T. (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia) attraverso la Borsa di Studio S.I.O.T. di I livello assegnata nel 2014.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Lorenza Marengo¹ (foto)
 Maria Beatrice Michelis¹
 Alessandro Massé²
 Silvio Boero¹

¹ UOC Ortopedia e Traumatologia, Istituto
 Pediatrico Giannina Gaslini, Genova;

² SC Ortopedia e Traumatologia
 Universitaria, AOU Città della Scienza
 e della Salute, Torino

Inchiodamento endomidollare elastico nelle fratture diafisarie di femore e tibia in età pediatrica: confronto fra chiodi in acciaio e chiodi in titanio

Elastic stable intramedullary nailing in pediatric femur and tibia shaft fractures: comparison between titanium and stainless steel nails

Riassunto

Introduzione. L'obiettivo dello studio è di confrontare risultati e complicazioni delle fratture diafisarie di femore e tibia, trattate mediante inchiodamento midollare elastico (ESIN) con chiodi in titanio e chiodi in acciaio.

Metodi. È stata realizzata un'analisi retrospettiva per individuare tutti i pazienti trattati mediante ESIN per una frattura diafisaria di femore o tibia dal giugno 2012 al maggio 2015 presso l'Istituto Pediatrico Giannina Gaslini. 17 pazienti trattati con chiodi in titanio (gruppo A) e 17 pazienti trattati con chiodi in acciaio (gruppo B) sono stati inclusi nello studio.

Risultati. Nessun paziente ha mostrato a fine cure una scomposizione residua $> 10^\circ$ sul piano coronale e $> 15^\circ$ sul piano assiale. Il tempo medio di consolidazione è stato di 3 mesi nel gruppo A e 2.8 mesi nel gruppo B. Il tasso di complicazioni nel gruppo A e nel gruppo B è stato rispettivamente del 24% e 22%.

Discussione. L'utilizzo di chiodi in titanio e in acciaio nell'ESIN delle fratture pediatriche diafisarie di femore e tibia consente di ottenere analoghi risultati. L'acciaio, offrendo un'opzione economicamente più vantaggiosa, sarebbe da preferire, eccetto che nei soggetti allergici.

Parole chiave: inchiodamento endomidollare elastico, titanio, acciaio, frattura pediatrica di femore, frattura pediatrica di tibia

Summary

Introduction. The purpose of this study is to compare outcomes and complications of femur and tibia shaft fractures, treated with elastic stable intramedullary nailing (ESIN), with titanium and stainless steel nails.

Methods A retrospective analysis was performed to identify all patients who underwent ESIN for a femoral or tibial shaft fracture, from June 2012 to May 2015, at Giannina Gaslini Pediatric Institute. 17 patients treated with titanium nails (group A) and 17 patients with stainless steel nails (group B) were included in the study.

Results. No patient showed fracture displacement $> 10^\circ$ on the coronal plane and/or $> 15^\circ$ on the sagittal plane, at final follow-up. The mean consolidation time was 3 months in group A and 2.8 months in group B. Complications rate was in group A and in group B, respectively, 24% and 22%.

Discussion. Pediatric femoral and tibial shaft fractures treated with ESIN using titanium and stainless steel nails showed similar results. Stainless steel is less expensive than titanium; thus, it should be the material of choice, except for allergic patients.

Key words: elastic stable intramedullary nailing, titanium, stainless steel, pediatric femur fracture, pediatric tibia fracture

Indirizzo per la corrispondenza:

Lorenza Marengo

UOC Ortopedia e Traumatologia, Istituto
 Pediatrico Giannina Gaslini

via G. Gaslini, 5

16147 Genova

E-mail: lorenzamarengo@libero.it

Introduzione

Tradizionalmente le fratture diafisarie degli arti inferiori in soggetti età pediatrica vengono trattate conservativamente mediante immobilizzazione in apparecchio gessato,

pelvi-pedidio per le fratture della diafisi femorale e femoro-pedidio per le fratture della diafisi tibiale^{1,2}. Negli ultimi anni si è verificato un trend verso il trattamento chirurgico di queste fratture, soprattutto nei pazienti in età scolare, in grado di consentire non solo di minimizzare il rischio di scomposizioni secondarie ma anche una più rapida mobilizzazione e ripresa funzionale. Diverse opzioni chirurgiche sono state descritte, tra le quali l'inchiodamento endomidollare rigido, la sintesi con placche, comprese le tecniche mini-invasive con placche a scivolamento, la fissazione esterna e l'inchiodamento endomidollare elastico. Quest'ultima metodica si è dimostrata una tecnica mini-invasiva, sicura, riproducibile ed efficace nel trattamento delle fratture diafisarie di femore e di gamba, nei soggetti in età scolare³⁻⁵.

I chiodi endomidollari elastici sono tradizionalmente in titanio. Tuttavia l'utilizzo di chiodi in acciaio, sebbene materiale dalle proprietà biomeccaniche diverse⁶, offrirebbe un'opzione economicamente più vantaggiosa. Studi biomeccanici sviluppati al fine di indagare la possibile superiorità di un materiale sull'altro nel garantire un'adeguata stabilità della frattura nell'inchiodamento endomidollare elastico hanno portato a risultati in parte contrastanti⁷⁻¹⁰. Studi clinici più recenti hanno mostrato un'equivalenza dei risultati clinici e radiografici ottenuti impiegando i due diversi materiali, o addirittura una superiorità dell'acciaio¹¹⁻¹³.

Dal dicembre 2013 presso la UOC di Ortopedia e Traumatologia dell'Istituto Pediatrico Giannina Gaslini è stato adottato l'acciaio amagnetico come materiale di scelta per i chiodi endomidollari elastici. Scopo di questo lavoro è confrontare i risultati ottenuti nelle fratture diafisarie di femore e tibia trattate mediante inchiodamento endomidollare elastico con chiodi in titanio e chiodi in acciaio.

Metodi

Un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche è stata realizzata per individuare tutti i pazienti trattati mediante inchiodamento endomidollare elastico per una frattura diafisaria scomposta di femore e/o tibia dal 1 giugno 2012 al 31 maggio 2015.

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti che presentavano una frattura chiusa scomposta della diafisi femorale e/o tibiale, senza lesioni vasculo-nervose associate, trattata chirurgicamente mediante ESIN. Criteri di esclusione sono stati i seguenti: fratture patologiche, fratture esposte Gustillo \geq a 2, estensione della rima di frattura in zona metafisaria e assenza di fisi aperte.

34 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati inclusi nello studio: 17 trattati mediante chiodi in titanio (gruppo A) e 17 mediante chiodi in acciaio (gruppo B). Per ciascun paziente sono stati raccolti i seguenti dati demografici e clinici: sesso, età al momento del trauma, segmento osseo e lato interessato.

Valutazione radiografica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una radiografia del segmento osseo fratturato comprendente l'articolazione a valle e a monte, nelle proiezioni anteroposteriore (AP) e latero-laterale (LL).

Su tali radiografie sono state misurate la scomposizione sul piano coronale ed assiale. Il grado di scomposizione è stato definito come l'angolo tra gli assi del moncone prossimale e distale della frattura. Sulle proiezioni in AP è stata definita la scomposizione in varo-valgo, mentre sulla proiezione in LL la scomposizione in procurvato-recurvato. Tutti i valori sono espressi in gradi. Inoltre, per ogni paziente è stato misurato il grado di scomposizione sul piano coronale ed assiale sulle radiografie eseguite in prima giornata postoperatoria e sulle radiografie eseguite all'ultima visita di follow-up.

Tutte le radiografie sono state valutate da uno specializzando ortopedico, non coinvolto nelle cure di alcun paziente.

Intervento chirurgico

Tutti i pazienti sono stati trattati secondo la tecnica descritta da Ligier, Métaizeau e Prévot^{3,4}.

Tutti gli interventi sono stati eseguiti in anestesia generale. Si posiziona il paziente supino su tavolo operatorio radiotrasparente. Si procede alla riduzione della frattura per manovre esterne e, una volta raggiunta la riduzione, si introducono due chiodi di egual diametro nella diafisi, che vengono avanzati oltre il focoloia di frattura fino alla regione metafisaria, in modo da stabilizzarla e consentire un buon controllo delle rotazioni. Per quel che riguarda il femore, i chiodi vengono introdotti tramite due incisioni di 2-3 cm in regione metafisaria distale mediale e laterale. Qualora la frattura sia compresa fra tra il terzo distale e la metafisi distale, i chiodi vengono inseriti da un accesso laterale subtrocanterico. Per quel che riguarda la tibia, invece, i chiodi vengono inseriti tramite due incisioni, una mediale e una laterale, di 2-3 cm in regione metafisaria prossimale, distalmente alla tuberosità tibiale anteriore. Prima di essere inseriti, i chiodi devono essere precurvati in modo tale che l'apice della curvatura sia a livello della frattura e che i due chiodi si incrocino prossimalmente e distalmente al focoloia di frattura. Devono essere utilizzati i chiodi della misura tale per cui il rapporto misura del chiodo/minimo diametro del canale midollare sia circa del 40%.

Nel caso dei pazienti con frattura di femore non si applica alcuna immobilizzazione post-operatoria. Nel caso dei pazienti con frattura di gamba, si applica una doccia gessata femoropedidia o a stivaletto, a seconda dell'età del paziente e della localizzazione della frattura, per circa 4 settimane. Ad un mese dall'intervento, dopo aver eseguito le radiografie di controllo, si concede il carico parziale compatibilmente con la sintomatologia dolorosa, per poi permettere il carico totale ai 2 mesi dall'intervento.

Controllo post-operatorio

Dopo l'intervento chirurgico, tutti i pazienti sono stati sottoposti a regolari controlli clinici e radiografici per almeno un anno dall'intervento chirurgico. Ad ogni visita è stata realizzata una radiografia completa del segmento osseo fratturato, nelle proiezioni AP e LL, al fine di monitorare la consolidazione della frattura e di ricercare eventuali complicanze quali scomposizione secondaria, pseudoartrosi, migrazione dei mezzi di sintesi e rifrattura.

La viziosa consolidazione è stata definita una deformità residua di 10° sul piano frontale e/o di 20° sul piano sagittale¹⁴. La pseudoartrosi è stata definita l'assenza di consolidazione ossea a distanza di 6 mesi dall'intervento¹⁵.

Per tutti i pazienti è stato registrato il tempo di guarigione ossea, definito come la presenza di un ponte osseo tra 3 corticali su 4 sulla radiografia in proiezione AP e LL.

La guarigione completa è stata definita la ripresa completa delle attività quotidiane e ludico sportive.

Analisi statistica

I dati non parametrici sono espressi in media e deviazione standard, mentre i dati parametrici come frequenza e percentuali. I due gruppi di pazienti sono stati confrontati utilizzando il test t di Student per le variabili non parametriche e il test del Chi-quadro per le variabili dicotomiche. Un valore $p < 0,05$ è stato considerato come statisticamente significativo. L'analisi statistica è stata realizzata utilizzando il Software® 2016 GraphPad, Inc.

Risultati

Tra i 17 pazienti del gruppo A, così come tra i 17 paziente del gruppo B, 13 (76%) erano maschi e 4 (24%) erano femmine. L'età media al momento del trauma era di $9,4 \pm 2,5$ anni (range 4,4-12,5) nel gruppo A e di $10,4 \pm 2,4$ anni (range 7-13,5) nel gruppo B ($p = 0,21$). Nel gruppo A, in 8 casi (47%) era fratturato il femore, in 8 la tibia (47%), mentre un paziente (6%) presentava una frattura sia del femore che della tibia. Nel gruppo B, il segmento osseo fratturato era in 5 casi (29%) il femore e in 12 la tibia (71%) ($p = 0,31$).

Valutazione radiografica

La scomposizione preoperatoria media sul piano coronale era di $13,1 \pm 10,9^\circ$ (range 0-43) nel gruppo A e di $9,1 \pm 8^\circ$ (range 1-29) nel gruppo B ($p = 0,26$); sul piano assiale era di $7,1 \pm 5,8^\circ$ (range 0-21) nel gruppo A e di $8,7 \pm 7,8^\circ$ (range 2-29) nel gruppo B ($p = 0,5$).

Sulle radiografie post-operatorie, veniva misurata una deformazione residua sul piano coronale di $2,7 \pm 2,4^\circ$ (range 0-8) nel gruppo A e di $2,1 \pm 1,8^\circ$ (range 0-5) nel gruppo B ($p = 0,35$); mentre sul piano assiale la deformazione resi-

dua media era di $2,7 \pm 2,9^\circ$ (range 0-10) nel gruppo A e di $3,3 \pm 3,1^\circ$ (range 0-10) nel gruppo B ($p = 0,54$).

Al controllo radiografico eseguito all'ultima visita di follow-up, la scomposizione residua sul piano coronale era di $2,2 \pm 1,7^\circ$ (range 0-5) nel gruppo A e di $2,7 \pm 2,4^\circ$ (range 0-8) nel gruppo B ($p = 0,51$); sul piano assiale la deformazione residua era di $2,5 \pm 3,7^\circ$ (range 0-10) e di $2,3 \pm 2,7^\circ$ (range 0-10) nel gruppo B ($p = 0,63$).

Follow-up

Il tempo medio di follow-up è stato di $12 \pm 6,6$ mesi (range 5-32,2) nel gruppo A e di $11,6 \pm 4,8$ mesi (range 7,1-23,1) nel gruppo B ($p = 0,88$).

Il tempo medio di consolidazione è stato di 3 ± 1 mesi (range 1-5) nel gruppo A e di $2,8 \pm 1,2$ (range 1,5-5) mesi nel gruppo B ($p = 0,63$).

Tutti i pazienti all'ultima visita di follow-up avevano ripreso in modo completo le attività ludico-sportive al livello preintervento. Nessuno lamentava dolori, fastidi o limitazioni all'arto operato. In tutti i casi il range di movimento di anca, ginocchio e caviglia era sovrapponibile a quello dell'arto controlaterale. In totale, sono state osservate 4 complicazioni (24%) nel gruppo A e 4 (22%) nel gruppo B ($p > 0,99$). In particolare, nel gruppo A 3 pazienti hanno mostrato una perdita di riduzione al controllo radiografico ai 7 giorni, pertanto, 2 pazienti hanno richiesto un nuovo intervento di rimozione dei mezzi di sintesi, riduzione incruenta e sintesi con nuovi chiodi endomidollari, mentre in un paziente, a causa della pluriframmentarietà del focolaio di frattura, si è optato per l'applicazione di un fissatore circolare. Un paziente ha invece sviluppato un'ipermetria dell'arto fratturato di 1.5 cm che, per ora, ha richiesto solo sorveglianza clinica.

Nel gruppo B, la perdita di riduzione al controllo radiografico ai 7 giorni è stata osservata in un paziente, che ha quindi richiesto un intervento di rimozione dei mezzi di sintesi, riduzione incruenta e nuova sintesi con chiodi endomidollari; 2 pazienti hanno invece sviluppato una deiscenza della ferita a livello dell'emergenza dei chiodi, richiedendo l'accorciamento dei chiodi in sala operatoria. Infine un paziente, al controllo radiografico al mese, ha mostrato la migrazione di uno dei 2 chiodi, richiedendo un intervento chirurgico per riposizionarlo.

Discussione

L'inchiodamento endomidollare elastico rappresenta una metodica sicura ed affidabile nel trattamento delle fratture diafisarie degli arti inferiori nei soggetti in età pediatrica³⁻⁵. Tale tecnica, inizialmente descritta dalla scuola di Nancy per il trattamento delle fratture diafisarie di femore in pazienti in età pediatrica, si basa sul principio di una sintesi elastica ma stabile, capace di favorire il processo di guarigione ossea³. La tecnica originaria si serviva di una serie di chiodi

di 45 cm di lunghezza di titanio e di acciaio³. Non è chiaro come e perchè i chiodi in titanio siano poi stati preferiti a quelli in acciaio, diventando il materiale di scelta per tale tecnica. Sicuramente le proprietà biomeccaniche del titanio (modulo di elasticità inferiore rispetto all'acciaio, migliore osteointegrazione, biocompatibilità ed ipoallergenicità, compatibilità con l'esecuzione della risonanza magnetica) lo rendono preferibile in soggetti in età pediatrica⁶. Numerosi studi biomeccanici sono stati condotti per indagare la superiorità di un materiale sull'altro nell'inchiodamento endomidollare elastico di fratture della diafisi femorale. I risultati emersi dal lavoro di Mahar et al. hanno mostrato che i chiodi in titanio garantiscono una miglior stabilità della frattura nei test in compressione assiale e torsione⁷. Perez et al. hanno, inoltre, riportato che i chiodi in titanio si caratterizzano per un scivolamento inferiore ai test di carico rispetto ai chiodi in acciaio e distribuiscono più uniformemente lo stress lungo il chiodo⁹. Questo dovrebbe tradursi in una migliore capacità di mantenere la riduzione della frattura del titanio ed un maggior rischio di accorciamento nel sito di frattura utilizzando l'acciaio. Mani et al. hanno, invece, riportato una sostanziale uguaglianza dei due materiali nei test in compressione assiale e bending⁸. Più recentemente, gli studi condotti da Kaiser et al. hanno, al contrario, mostrato una superiorità dei chiodi in acciaio nel garantire la stabilità della frattura sia nei test in compressione assiale, che di torsione e bending¹⁰. Sebbene in controtendenza rispetto a quanto emerso dai precedenti studi, i risultati emersi dallo studio di Kaiser et al. sono in accordo con i risultati emersi dal primo studio pubblicato in letteratura che ha confrontato retrospettivamente i risultati clinici ottenuti nelle fratture diafisarie di femore trattate mediante ESIN utilizzando chiodi in titanio ed in acciaio. In tale lavoro, Wall e colleghi hanno riportato un maggior tasso di viziosa consolidazione nel gruppo

trattato con chiodi in titanio (23,2%, 13 casi su 56 pazienti) rispetto a quello trattato con chiodi in acciaio (16,7%, 8 casi su 48 pazienti)¹¹.

Tuttavia, Rios et al. hanno dimostrato una sostanziale uguaglianza in termini di deformità residua sul piano coronale ed assiale dei due materiali nel trattamento delle fratture diafisarie di femore in età pediatrica¹². Tali risultati sono stati confermati da quanto emerso dal primo ed unico studio prospettico randomizzato che ha confrontato i due materiali nel trattamento delle fratture diafisarie del femore. Goya et al. hanno osservato una sostanziale eguaglianza in termini di deformità residua, tempi di consolidazione e tasso di complicanze con l'utilizzo dei chiodi in titanio ed acciaio¹³.

I risultati emersi dal presente lavoro confermano quanto osservato da Rios et al. e da Goya et al. Chiodi in acciaio e chiodi in titanio garantiscono gli stessi risultati in termini di deformità residue, sia sul piano sagittale che coronale, tempo di guarigione ossea e tasso di complicanze (Figg. 1, 2). Tali risultati sono stati osservati non solo per quanto riguarda il trattamento delle fratture femorali ma anche nel trattamento delle fratture della diafisi tibiale. Per quanto riguarda le complicazioni osservate, in entrambi i gruppi la maggior parte di esse sono da imputare a errori di tecnica (chiodi di misura non appropriata, incrocio dei chiodi a livello del fofoleio di frattura...), piuttosto che al materiale dei chiodi. A riprova di ciò, il tasso di perdita di riduzione o di migrazione dei mezzi di sintesi nei 2 gruppi (16% nel gruppo A e 12% nel gruppo B) è praticamente sovrapponibile ($p > 0,99$).

Bisogna, certo, riconoscere i limiti del presente studio. Si tratta di un confronto retrospettivo di un numero limitato di pazienti. Tuttavia si tratta del primo lavoro che analizza anche i risultati ottenuti nelle fratture della diafisi tibiale e, comunque, il primo lavoro che confronta i due materiali all'interno dello scenario italiano.



Figura 1. Frattura diafisaria di femore in un bambino di 8 anni (a); controllo radiografico 1 mese dopo ESIN con chiodi in titanio (b); controllo radiografico a 10 mesi dall'intervento.

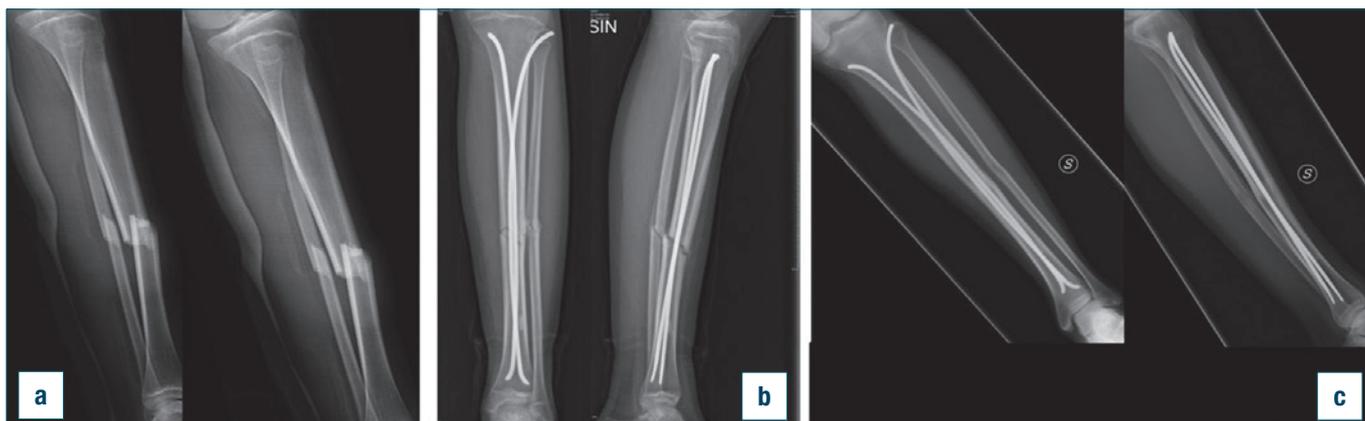


Figura 2. Frattura diafisaria di tibia in un bambino di 13 anni (a); controllo radiografico 1 mese dopo ESIN con chiodi in acciaio (b); controllo radiografico a 8 mesi dall'intervento (c).

Tenendo conto dei limiti dello studio, possiamo tuttavia affermare che chiodi in titanio e chiodi in acciaio consentono di ottenere gli stessi risultati e lo stesso tasso di complicazioni nel trattamento delle fratture diafisarie di femore e tibia nei soggetti in età pediatrica. Essendo l'acciaio un materiale meno costoso del titanio, esso fornisce una valida opzione, economicamente vantaggiosa, restando, comunque, l'impiego dei chiodi in titanio da preferire nel caso di soggetti allergici. Riguardo alla necessità di eseguire esami di risonanza magnetica, l'acciaio amagnetico sembra aver superato il problema.

Bibliografia

- Canale ST, Tolo VT. *Fractures of the femur in children*. Instr Course Lect 1995;44:255-73.
- Mashru RP, Herman MJ, Pizzutillo PD. *Tibial shaft fractures in children and adolescents*. J Am Acad Orthop Surg 2005;13:345-52.
- Ligier JN, Metaizeau JP, Prévot J, et al. *Elastic stable intramedullary nailing of femoral shaft fractures in children*. J Bone Joint Surg Br 1988;70:74-7.
- Metaizeau JP. *Stable elastic intramedullary nailing for fractures of the femur in children*. J Bone Joint Surg Br 2004;86:954-7.
- Srivastava AK, Mehlman CT, Wall EJ, et al. *Elastic stable intramedullary nailing of tibial shaft fractures in children*. J Pediatr Orthop 2008;28:152-8.
- Uhthoff HK, Bardos DI, Liskova-Kiar M. *The advantages of titanium alloy over stainless steel plates for the internal fixation of fractures. An experimental study in dogs*. J Bone Joint Surg Br 1981;63:427-84.
- Mahar AT, Lee SS, Lalonde FD, et al. *Biomechanical comparison of stainless steel and titanium nails for fixation of simulated femoral fractures*. J Pediatr Orthop 2004;24:638-41.
- Mani US, Sabatino CT, Sabharwal S, et al. *Biomechanical comparison of flexible stainless steel and titanium nails with external fixation using a femur fracture model*. J Pediatr Orthop 2006;26:182-7.
- Perez A, Mahar A, Negus C, et al. *A computational evaluation of the effect of intramedullary nail material properties on the stabilization of simulated femoral shaft fractures*. Med Eng Phys 2008;30:755-60.
- Kaiser MM, Wessel LM, Zachert G, et al. *Biomechanical analysis of a synthetic femur spiral fracture model: Influence of different materials on the stiffness in flexible intramedullary nailing*. Clin Biomech (Bristol, Avon) 2011;26:592-7.
- Wall EJ, Jain V, Vora V, et al. *Complications of titanium and stainless steel elastic nail fixation of paediatric femoral fractures*. J Bone Joint Surg Am 2008;90:1305-13.
- Ríos AU, Arango DF, Molina CO, et al. *Femoral shaft fractures treated with stainless steel flexible nails in children aged between 5 and 12 years at the HUSVP: a two-year follow-up*. J Child Orthop 2009;3:129-35.
- Goyal N, Aggarwal AN, Mishra P, et al. *Randomized controlled trial comparing stabilization of fresh close femoral shaft fractures in children with titanium elastic nail system versus stainless steel elastic nail system*. Acta Orthop Belg 2014;80:69-75.
- Ramseier LE, Janicki JA, Weir S, et al. *Femoral fractures in adolescents: a comparison of four methods of fixation*. J Bone Joint Surg Am 2010;92:1122-9.
- Luhmann SJ, Schootman M, Schoenecker PL, et al. *Complications of titanium elastic nails for pediatric femoral shaft fractures*. J Pediatr Orthop 2003;23:443-7.

Lavoro realizzato con il contributo della Borsa di Studio SIOT I livello 2015.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Tiziana Corsini

Scuola di Ortopedia e Traumatologia,
Università degli Studi di Parma

Indirizzo per la corrispondenza:

Tiziana Corsini

Scuola di Ortopedia e Traumatologia,
Università degli Studi di Parma

E-mail: tiziana.corsini@studenti.unipr.it

“What's New” AISOT

What's new AISOT

Parole chiave: medicina basata sulle prove di efficacia, Linee Guida, registri protesici, Cochrane Collaboration, appropriatezza

Key words: evidence-based medicine, Guidelines, arthroplasty registers, Cochrane Collaboration, appropriateness

L'Associazione Italiana Specializzandi in Ortopedia e Traumatologia (AISOT) nasce nel 2012 a Bologna, tra le mura dello storico Istituto Ortopedico Rizzoli, centro di riferimento dell'ortopedia italiana.

Grazie all'idea di un gruppo di specializzandi e con l'aiuto dei Proff. Marcacci e Giannini, sulla scia delle numerose società nazionali di Specializzandi che si incontrano nel FORTE (*Federation of Orthopaedic Trainees in Europe*), AISOT si è posta in prima linea per riscontrare consenso a livello nazionale e rappresentare l'Italia a livello internazionale.

La fondazione dell'Associazione va a colmare quello che fino ad allora era un vero e proprio vuoto a livello europeo, infatti mancava sul territorio nazionale qualcuno che si facesse portavoce per gli Specializzandi della nostra disciplina.

Da allora AISOT è cresciuta molto e, grazie all'impegno di tutti gli associati, è diventata una realtà conosciuta su tutto il territorio nazionale, potendo annoverare circa 300 iscritti provenienti da ben 19 Scuole di Specialità con un numero di partecipanti che sale di anno in anno.

Vorrei far notare che siamo definiti Associazione: lo scopo iniziale era proprio quello di raggiungere quanti più medici in formazione possibili in tutta Italia, in modo da poter conoscere i problemi di ogni scuola e cercare insieme di uniformare l'offerta formativa sia tra le differenti scuole presenti sul territorio nazionale, ma anche con gli standard degli altri paesi europei. L'idea di base era consentire di migliorare la nostra formazione e farci sentire come una “voce sola” con “idee condivise” e essere presenti quando chiamati ad esprimere la nostra opinione sul futuro assetto della formazione in Ortopedia e Traumatologia in ambito nazionale ed europeo.

Una volta raggiunta un'identità l'Associazione ha iniziato il suo percorso di crescita sia istituendo un sito internet dove promuovere la propria attività ed iniziative, sia indicando un Congresso Nazionale che si svolge ogni anno con sempre maggior partecipazione, cura del programma scientifico ed interesse da parte delle aziende del nostro settore. AISOT favorisce gli scambi tra specializzandi e dà a tutti l'opportunità di partecipare a Fellowship e Corsi di aggiornamento. La società FORTE, alla quale siamo affiliati come tutte le altre Società europee di specializzandi in ortopedia, promuove scambi e fellowship per i suoi membri. Iscrivendosi ad AISOT si diventa automaticamente membri di FORTE e si può beneficiare dell'opportunità di partecipare a queste interessanti iniziative.

Negli anni il coinvolgimento di AISOT nell'organizzazione di numerosi eventi e sessioni dedicate a noi specializzandi è cresciuto in maniera esponenziale, grazie anche a Società come SIOT che non ci hanno mai fatto mancare il loro sostegno mettendo a disposizione più volte le loro risorse per permettere la buona riuscita delle nostre iniziative. Un esempio su tutti sono le borse di studio che sono state messe a disposizione attraverso la nostra Associazione, tra cui quelle per partecipare alla prima edizione della FORTE Summer School, tenutasi in Portogallo ad agosto, dove i vincitori hanno potuto prendere parte a un vero e proprio corso intensivo sull'ortopedia e la traumatologia con professori e discenti provenienti da tutta Europa. L'obiettivo di questo corso era fornire le nozioni necessarie per il superamento dell'EBOT Exam. Al fine di garantire un curriculum europeo di Ortopedia e Traumatologia riconosciuto ed accettato da tutte le nazioni europee, tra cui un processo unificato di valutazione e verifica del raggiungimento di standard accettabili di competenza, *The European Board of Orthopaedics and Traumatology* (EBOT) ha promosso un esame annuale (<http://www.ebotexam.org>) che tutti gli specializzandi europei possono scegliere di sostenere. Lo scopo è quello di promuovere la formazione di chirurghi ortopedici in grado di riconoscere i casi più complessi, gestire la loro urgenza e pianificare l'organizzazione dell'adeguato trattamento.

L'esame è suddiviso in una prima parte scritta online con 100 quesiti a risposta multipla da eseguire in 3 ore e, successivamente, una parte orale consistente in 5 sessioni di 30 minuti ciascuna. La difficoltà è tale che quest'anno hanno superato l'esame 68 candidati provenienti da 12 nazioni e, di questi, solo uno specializzando italiano.

Grazie alla fattiva collaborazione con SIOT, in occasione dell'ultimo congresso nazionale tenutosi a Torino, durante la nostra sessione siamo riusciti ad offrire a tutti i partecipanti la possibilità di eseguire un'esercitazione pratica di fissazione esterna. Per la prima volta quest'anno, la sessione AISOT, si è avvalsa della collaborazione dell'avvocato Macrì che ci ha fornito informazioni e nozioni inerenti la posizione assicurativa dello specializzando in Italia e quanto uno specializzando deve conoscere in termini medico legali.

La questione assicurativa è un tasto dolente che stiamo

affrontando come Associazione. Partendo dal presupposto che ogni Scuola di Specialità ha una copertura assicurativa differente, spesso le informazioni a riguardo non sono chiare.

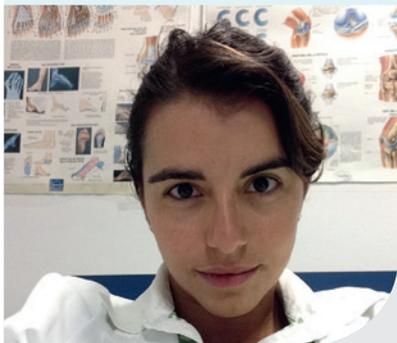
L'aver organizzato un evento così interattivo ed apprezzato ci ha fatto capire quanto sia giusto insistere nel cercare di proporre sempre più attività e progetti che vedano lo specializzando parte attiva della sua formazione, questo non solo per fini formativi, ma anche per aumentare l'autonomia e la presa di coscienza della nostra "categoria" ormai sempre più indispensabile per il sistema sanitario nazionale

Uno dei nostri obiettivi principali è quello di cercare di unificare il più possibile il percorso formativo dello specializzando di Ortopedia e Traumatologia a livello italiano in modo da poter garantire che vengano rispettati i requisiti minimi richiesti dal Ministero alla fine del percorso formativo e in modo da poter essere competitivi a livello Europeo. La "lamentela" che riceviamo più spesso è quella del mancato rispetto del numero di interventi eseguiti come primo operatore. Purtroppo siamo ancora lontani da questo obiettivo, particolarmente se prendiamo in considerazione il curriculum chirurgico (numero di interventi chirurgici svolti durante la specializzazione sia da primo che da secondo operatore), che, nonostante sia chiaramente fissato dal Ministero, non viene rispettato in quasi nessuna Scuola di Specializzazione, complice anche una non chiara legislazione riguardo alla nostra categoria lavorativa, alla copertura assicurativa ed ai rapporti tra Università ed Ospedali dove svolgiamo la nostra attività quotidianamente. La nostra speranza è che sensibilizzando i vari Direttori su questa tematica così importante per noi, si possa riuscire a trovare una soluzione.

A partire dalla nostra Assemblea Generale che si è tenuta in seno al Congresso Nazionale SIOT di Torino, si è insediato il nuovo Board dell'Associazione: siamo pronti a sviluppare nuove idee e proseguire con il lavoro di aggregazione egregiamente svolto dai colleghi che ci hanno preceduto.

La nostra è un'Associazione ancora giovane perciò la strada da fare è tanta, ma non si può dire che non abbiamo le idee chiare.

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



CASO CLINICO

Barbara Rossi¹ (foto), Tatiana Mazzoli², Stefano Ricci², Andrea Fiacca³, Stefania Pecci⁴, Gastone Bruno¹

¹ UOC Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Gubbio-Gualdo Tadino, USL Umbria 1; ² UOC Neurologia/Stroke Unit, Ospedale Gubbio-Gualdo Tadino, USL Umbria 1; ³ SC Neuroradiologia Azienda Ospedaliera di Perugia; ⁴ SC Radiologia, Ospedale Gubbio-Gualdo Tadino, USL Umbria 1
E-mail: barbararossi82@yahoo.it

DESCRIZIONE CLINICA

- Donna, 90 anni.
- Anamnesi ortopedica remota: osteoporosi severa, spondilouncoartrosi e discopatia degenerativa C4-C5-C6, artrosi polidistrettuale, sospetto infarto osseo omero prossimale destro (Fig. 1).
- Assenza di ulteriori comorbidità rilevanti in anamnesi patologica remota.
- Allettata da 7 giorni, paralisi flaccida rapidamente progressiva in 10 giorni, calo ponderale negli ultimi 3 mesi.
- All'accettazione in Pronto Soccorso tetraplegia, disfagia, iperpiressia.

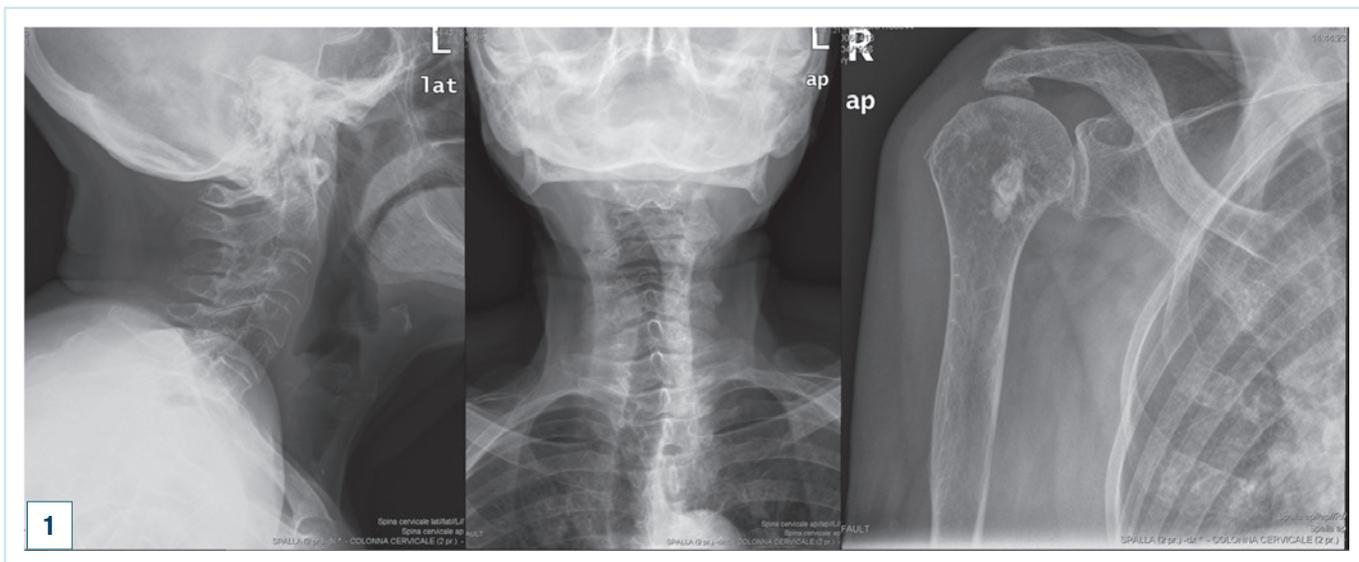


Figura 1. Rx cervicale 2p e di spalla dx per artralgia eseguita 3 mesi prima del ricovero.

Esegue TC cervicale e dorsale in urgenza (Fig. 2): crollo somatico di C4 e C5, con alterazione della struttura ossea degli stessi per marcata rarefazione ossea, reperto più marcato a livello di C5, dove non sono più riconoscibili i muri e le limitanti somatiche, con elementi calcifici che protrudono posteriormente. Anterolistesi di C4 rispetto a C6 di 7 mm. Aspetto disomogeneo del midollo spinale a tali livelli. Non crolli somatici del rachide dorsale. A livello del torace compreso nel volume, si apprezzano alcune micronodulazioni polmonari e versamento pleurico basale bilaterale.

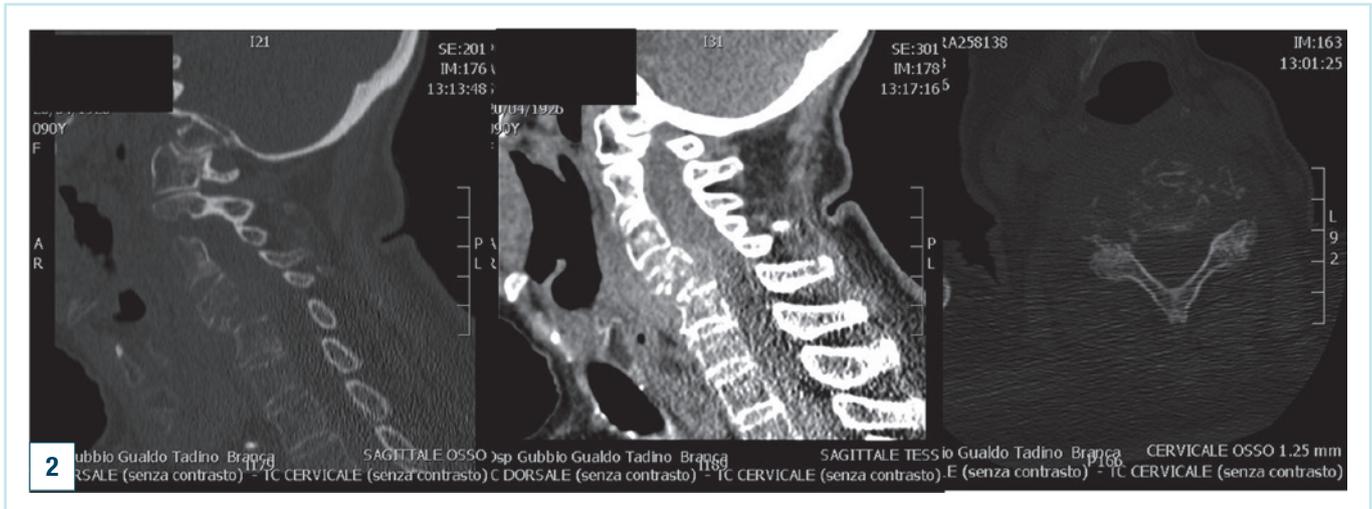


Figura 2. TC urgente. Crolli somatici C4-C5-C6, osteorarefazione C5 e anterolistesi C4-C6.

Esegue RM con mdc (Fig. 3): estesa alterazione di segnale dei corpi vertebrali C4-C5-C6 che presentano segnale nettamente ipointenso in T1 e iperintenso nella sequenza STIR. Il soma C5 presenta completo sovvertimento osteostrutturale con invasione dello spazio epidurale anteriore per circa 1 cm con compressione della corda midollare, schiacciata e dislocata posteriormente. La corda stessa presenta soffusa iperintensità di segnale segno di sofferenza midollare. L'alterazione di segnale interessa sia i peduncoli che l'arco posteriore con alterazione di segnale anche dei tessuti molli circostanti. Dopo somministrazione di m.d.c. netta impregnazione della lesione descritta particolarmente evidente in C5. Non ulteriori alterazioni osteostrutturali in sede cervico-dorsale. Normale il segnale della corda midollare in sede dorsale.

- Indagini di laboratorio aspecifiche: rialzo VES, leucocitosi neutrofila, PCR v.n., markers tumorali negativi, elettroforesi proteica v.n.
- Ecografia addominale: steatosi epatica.
- Ecografia mammaria: non lesioni focali, non noduli patologici.



Figura 3. RM mdc. Crollo osteostrutturale C4-C5-C6 con compressione midollare.

IPOSTESI DIAGNOSTICHE

1. Frattura osteoporotica
2. Spondilodiscite
3. Plasmocitoma solitario
4. Metastasi
5. Tumore primitivo osseo
6. Tumore primitivo del midollo spinale



Giovanni Iolascon (foto)
Giuseppe Toro
Antimo Moretti

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche ed Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Etoricoxib nelle malattie muscolo-scheletriche

Etoricoxib for musculoskeletal conditions

Riassunto

Il dolore muscolo-scheletrico è una delle principali cause di visita ortopedica. Numerosi fattori concorrono a determinarlo, sia stimoli fisici (che rappresentano la componente nocicettiva del dolore) che fattori psichici (che rappresentano la componente emozionale). I FANS sono i farmaci più frequentemente utilizzati per il trattamento sintomatico del dolore di origine muscolo-scheletrica ed i loro effetti sono legati alla inibizione delle ciclo-ossigenasi (COX-1, o ciclo-ossigenasi costitutiva, e COX-2, o ciclo-ossigenasi inducibile). L'efficacia anti-dolorifica è dovuta soprattutto all'inibizione della COX-2, mentre gli effetti avversi più comuni alla inibizione della COX-1. Etoricoxib è un antinfiammatorio con attività inibitoria COX-2 specifica (COXIB) che dimostra un'ottima efficacia nel controllo del dolore muscolo-scheletrico, sia acuto che cronico, con maggiore tollerabilità a livello gastro-enterico, epatico e renale. Tuttavia l'utilizzo di COXIB, così come di altri FANS compresi i tradizionali, è stato associato ad un incremento del rischio cardiovascolare. La scelta del farmaco antidolorifico più appropriato non può prescindere, dunque, dalla valutazione delle comorbidità del paziente.

Parole chiave: dolore muscoloscheletrico, FANS, COXIB, etoricoxib

Summary

Musculoskeletal pain is the most relevant symptom that patients refers to the orthopaedic surgeon. Several factors act in determining it such as mechanical, biochemical, psychological, and social factors. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly prescribed drugs for the management of musculoskeletal pain. COX-2 inhibition is the most important factor to achieve pain relief, whereas COX-1 inhibition is responsible of the most common NSAIDs adverse effects (i.e. gastrointestinal). Etoricoxib is a COX-2 selective inhibitor (COXIBs) with provided efficacy for the treatment of both acute and chronic muscle-skeletal pain. However, COXIBs use, as well as for traditional NSAIDs, is associated with an increased cardiovascular risk. Therefore, to choice the most appropriate NSAID is mandatory to perform also an evaluation of the patient's risk factors.

Key words: musculoskeletal pain, NSAIDs, COXIBs, etoricoxib

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Iolascon

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche ed Odontoiatriche,
Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli"

via De Crecchio, 4
80139 Napoli

E-mail: giovanni.iolascon@gmail.com

Introduzione

Le malattie muscolo-scheletriche costituiscono nel loro insieme la condizione patologica più diffusa nella popolazione mondiale interessando oltre 2,9 miliardi di individui. Esse contribuiscono in maniera rilevante ai YLD (*years lived with disability*) in quasi tutte le regioni del mondo. La lombalgia è senza dubbio la condizione più comune di dolore muscolo-scheletrico seguita a ruota da gonartrosi e coxartrosi. Queste tre patologie rappresentano il più frequente motivo di consulto medico. Il dolore cervicale, a sua volta estremamente comune, contribuisce agli YLD con un

impatto di circa tre volte inferiore rispetto alla lombalgia ¹. L'osteoartrosi, in particolare alle ginocchia e alle anche, e il dolore rachideo (lombare e cervicale con o senza radiocolopatia) rappresentano la causa più comune di consulto specialistico ortopedico. Queste condizioni patologiche sono caratterizzate da un dolore spesso disabilitante che impone una specifica terapia.

Diversi sono i meccanismi, periferici e centrali, alla base del dolore artrosico e/o rachideo. Esso può essere innescato dalla stimolazione nocicettiva in corso di processi infiammatori nella membrana sinoviale o nelle altre strutture articolari, come anche da modifiche dell'innervazione sensoriale ^{2,3}, o anche originare da un'anomala innervazione cartilaginea ^{4,5}, perivascolare o osteofitaria ⁶, o a partenza dalle terminazioni nocicettive dell'osso subcondrale ⁷ (Fig. 1).

In realtà la stimolazione dei nocicettori dà luogo ad un evento fisiologico noto come nocicezione, che è com-

parso precocemente nella storia evolutiva degli esseri viventi e perdurato nel tempo per la sua essenza protettiva da danni potenziali. Con la comparsa di forme di vita più complesse anche la nocicezione ha acquisito delle sovrastrutture, anatomiche e funzionali, e livelli di elaborazione dello stimolo più accurati, che caratterizzano il dolore. Quest'ultimo oggi è inteso come "the product of elaborate processing by the brain of a variety of neural signals" (E. Kandel), che ha una componente motivazionale-affettiva ed una componente cognitivo-valutativa, per le quali è richiesta una elaborazione nel SNC.

In particolare si ritiene oggi che il passaggio da dolore acuto a dolore cronico sia caratterizzato da modificazioni strutturali e/o funzionali delle aree midollari e cerebrali coinvolte nella percezione del dolore.

Il fenomeno della "sensibilizzazione" sia periferica (nocicettoriale) che centrale (midollare o cerebrale) ⁸⁻¹¹ è presente fino al 70% dei pazienti con gonartrosi ¹², come mostrato da recenti studi ^{11,13}. L'intensità e la durata del dolore rappresenterebbero elementi fondamentali del processo sensibilizzante ^{14,15}.

È evidente quindi che, non solo per il benessere immediato del paziente con dolore muscolo-scheletrico, ma anche allo scopo di evitare per quanto possibile il viraggio verso la cronicizzazione, il trattamento delle patologie causanti deve essere efficace e rapido.

Fisiopatogenesi del dolore muscoloscheletrico

Il dolore si compone di due fenomeni fisiologici strettamente connessi: la nocicezione, intesa come la stimolazione chimica, termica o meccanica di specifici recettori e la conseguente attivazione della conduzione nervosa verso i centri superiori, ed il dolore vero e proprio, inteso come risposta cognitiva ed emozionale allo stimolo doloroso. Tale differenziazione rende conto della possibilità di osservare nocicezione in assenza di dolore (per lesione delle vie del dolore o dell'area corticale relativa), oppure dolore senza nocicezione (ad esempio in caso di dolore neuropatico o centrale). Le strutture nervose che sottendono a questi meccanismi sono organizzate in 3 livelli: 1) periferia (nocicettori a conduzione rapida e lenta), 2) spinale (connessioni tra nocicettori ed interneuroni alle corna dorsali del midollo spinale), 3) sovraspinale (talamo, strutture somatosensoriali, corteccia del cingolo ed insulare) ¹⁶. Sebbene tali sistemi siano strettamente connessi tra di loro, per ciascun livello si possono riconoscere dei modulatori principali (es. citochine pro-infiammatorie alla periferia, serotonina, oppioidi endogeni a livello spinale e sovraspinale, ecc.). Questo rende conto del fatto che

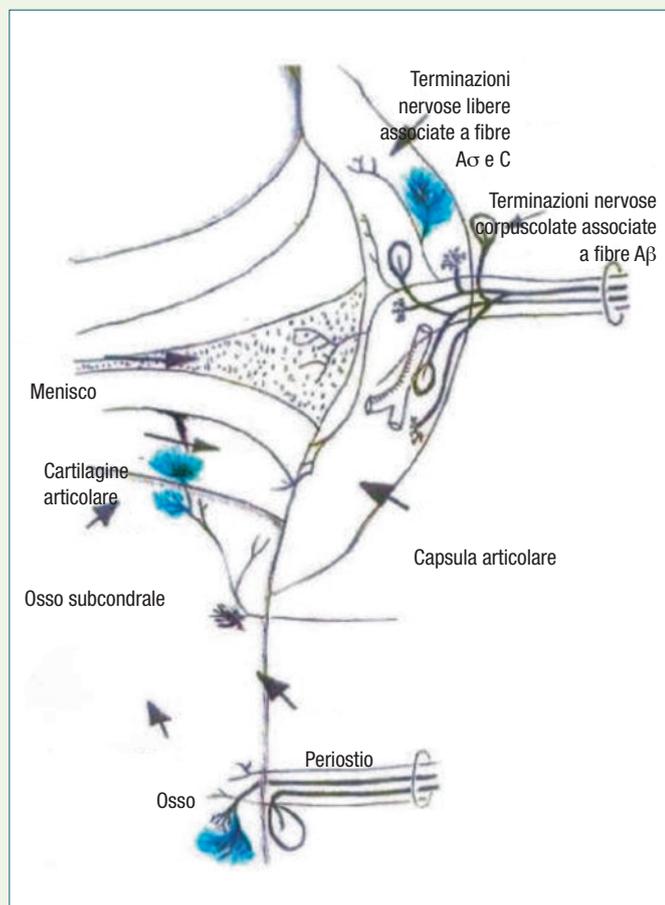


Figura 1. Modificazioni plastiche della innervazione sensoriale in corso di gonartrosi. Si ringrazia la dott.ssa Anita Sommella per la produzione del materiale iconografico.

i farmaci analgesici agiscono preferenzialmente, ma non esclusivamente, su di un livello piuttosto che un altro (es. antiinfiammatori a livello periferico, antidepressivi a livello centrale, ecc.)¹⁶.

Il dolore nella lombalgia/lombosciatalgia ha una componente nocicettiva oltreché neuropatica. La componente nocicettiva può essere di tipo infiammatorio (presente anche a riposo, migliorata dall'attività fisica), oppure meccanico (accentuata al carico, attenuata a riposo)¹⁷.

Nelle tendinopatie si osserva un'importante componente infiammatoria, in particolare in termini di aumento della produzione di prostanoidei COX-2 mediata, nel determinare tanto la sintomatologia quanto la progressione della patologia¹⁸.

Il dolore artrosico è inizialmente nocicettivo, per stimolazione dei nocicettori articolari presenti in strutture anatomiche ricche di terminazioni nervose libere o di recettori corpuscolati che rispondono agli stimoli dolorosi, come la sinovia, le borse, i muscoli e i tendini¹⁹.

Quale che sia la causa della nocicezione, il persistere della sintomatologia determina l'innescio di quei meccanismi che portano alla cronicizzazione del dolore.

Nel management del dolore osteomuscolare l'ortopedico non deve mai dimenticare la dimensione emozionale della sintomatologia: paura, ansia, depressione, sono fattori concorrenti ed aggravanti la percezione del dolore.

Il ruolo delle ciclo-ossigenasi nella modulazione del dolore muscolo-scheletrico

Le ciclo-ossigenasi sono enzimi coinvolti nel metabolismo dell'acido arachidonico. Questa sostanza è rilasciata, a partire dai fosfolipidi di membrana, per azione delle fosfolipasi A₂ a seguito di stimoli chimici, batterici o immunologici. I metaboliti dell'acido arachidonico sono degli importanti trasduttori del segnale cellulare con effetti differenti a seconda della via metabolica attivata. Le ciclo-ossigenasi, di cui si conoscono almeno due varianti, COX-1 e COX-2, sono enzimi dalla duplice attività catalitica: di ciclizzazione (che porta alla formazione di PGG₂) e di perossidazione (che porta alla formazione di PGH₂). Per azione di altre sintesi, dalla PGH₂ si formeranno i veri effettori della risposta cellulare quali i prostanoidei PGD₂, PGE₂, PGF_{2a}, PGI₂ (o prostaciclina) e TXA₂ (trombossano A₂). Nell'ambito della risposta infiammatoria tali mediatori, ed in particolare PGE₂ e PGI₂, sono corresponsabili dell'arrossamento e del gonfiore locali, determinando un aumento della vasodilatazione e della permeabilità vascolare. Il risultato sarà dunque l'aumento dell'edema e della temperatura locale. A concentrazioni fisiologiche, le PG non determinano dolore, ma la

loro liberazione nella sede d'infiammazione determina un aumento della sensibilità agli stimoli algici. In particolare la PGE₂ determina un aumento della sensibilità dei nocicettori a sostanze algiche rilasciate durante la risposta infiammatoria, quali le chinine e l'istamina. L'espressione delle due ciclo-ossigenasi è regolata in forma diversa. Il gene COX-1 è espresso in modo costitutivo da quasi tutte le cellule dell'organismo. Tuttavia la sua espressione in alcune condizioni è modulata. L'enzima COX-1 è coinvolto soprattutto nella risposta immediata dei prostanoidei e svolge un ruolo importante nella loro formazione fisiologica, deputata alla comunicazione intercellulare ed alla modulazione di funzioni omeostatiche, quali quelle gastrointestinali e piastriniche. Il gene della COX-2 è inducibile in seguito a stimoli proinfiammatori, anche se in alcuni tessuti, come il rene ed i vasi sanguigni, è dimostrata la sua espressione costitutiva. L'enzima COX-2 entra rapidamente in azione a seguito di stimoli infiammatori, portando ad una intensa produzione di mediatori responsabili della vasodilatazione, dell'edema e dell'iperalgia che contraddistinguono l'infiammazione. Si ritiene che per ottenere una significativa attività antiflogistica ed antidolorifica occorre un'inibizione prolungata dell'80% della COX-2.

Studi su animali dimostrano un aumento dei livelli spinali di PGE₂ dopo l'infiammazione periferica²⁰. Nel midollo spinale, la COX-2 è sicuramente coinvolta in questo processo dal momento che la somministrazione intratecale di un inibitore della COX-2 modula la produzione di PGE₂ spinale²¹ e la conseguente sensibilizzazione centrale²²⁻²⁵. Anche i dati sull'uomo suggeriscono che la concentrazione plasmatica di un inibitore della COX-2, come l'etoricoxib, che attraversa la barriera e penetra nel liquido cerebrospinale²⁶, potrebbe modulare la sensibilizzazione centrale in pazienti con osteoartrosi dolorosa.

I Coxib

I Coxib sono una classe di FANS che agisce come inibitore reversibile tempo-dipendente delle COX-2. Grazie a questo meccanismo di azione i Coxib si legano rapidamente e reversibilmente all'enzima, ma se trattenuti a lungo nel sito di legame enzimatico, inducono sulla COX-2 una modifica conformazionale generando un complesso farmaco-enzima che si dissocerà molto lentamente. Sebbene a concentrazioni più elevate, bisogna ricordare che i Coxib sono in grado di determinare anche un'inibizione con meccanismo competitivo delle COX-1, talora d'entità equiparabile ad altri FANS (ad esempio Celecoxib e Nimesulide presentano un profilo d'inibizione delle ciclo-ossigenasi molto simile)²⁷.

L'etoricoxib è il Coxib con la più elevata selettività per COX-2 disponibile sul mercato. Dopo somministrazione

orale è rapidamente e completamente assorbito, consentendo un'azione piuttosto rapida (in circa 30 minuti). Presenta un'emivita di circa 22 ore, consentendo così la somministrazione in monodose giornaliera ²⁸⁻³⁰.

L'efficacia dell'etoricoxib nel dolore osteomuscolare

L'etoricoxib è indicato in molte forme di dolore muscolo-scheletrico sia cronico, come ad esempio per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) e della spondilite anchilosante, sia acuto, come ad esempio negli attacchi di artrite gottosa o nel dolore associato a procedure chirurgiche. Di sicuro la maggiore indicazione per il mondo ortopedico è quella del trattamento dell'osteoartrosi. In questa patologia l'etoricoxib controlla efficacemente il dolore e la flogosi. Una recente meta-analisi ha dimostrato che etoricoxib nella formulazione da 60 mg o il diclofenac 150 mg, sono i FANS che garantiscono i migliori risultati in termini di riduzione del dolore nel paziente con osteoartrosi. Gli autori, inoltre, suggeriscono la maggiore efficacia di trattamenti continuati per brevi periodi, piuttosto che mediante somministrazioni al bisogno ³¹.

Yoo et al., in uno studio randomizzato controllato, hanno osservato che nella gonartrosi l'efficacia di etoricoxib al dosaggio di 30 mg è paragonabile alla somministrazione di 200 mg di celecoxib, in termini di sollievo dal dolore e di miglioramento di score funzionali ³².

Gli effetti di etoricoxib sull'artrosi di ginocchio sarebbero anche in parte legati ad un ruolo di modulazione centrale del dolore ³³.

In uno studio, recentemente pubblicato, su pazienti affetti da gonartrosi dolorosa, l'etoricoxib ha ridotto significativamente il dolore non solo attraverso il consueto meccanismo di controllo della flogosi periferica, ma anche attraverso una modulazione centrale del processo di sensitizzazione. Secondo moderne visioni della modulazione del dolore, si avrebbe una facilitazione della sommatoria temporale da ripetuti stimoli algogeni che indurrebbero più facilmente il processo di sensitizzazione centrale. Ad esempio, i pazienti con dolore continuo (da flogosi articolare o dopo un intervento chirurgico protesico) tendono a manifestare un'agevolazione della sommatoria temporale che condiziona quelle modifiche plastiche alla base della cronicizzazione. L'etoricoxib è in grado di ridurre significativamente il processo di facilitazione della sommatoria temporale e quindi il rischio di cronicizzazione. Gli autori ipotizzano che l'etoricoxib potrebbe essere utilizzato proficuamente nel pre-operatorio, non solo per alleviare il dolore post-operatorio, ma anche per ridurre il rischio di cronicizzazione dello stesso ³³.

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI), sul trattamento conservativo dell'artrosi di ginocchio, considera appropriato l'uso dei coxib in tutti i casi di artrosi in assenza di comorbidità e nei casi di artrosi multidistrettuale in pazienti a rischio moderato di complicanze cardiovascolari e gastrointestinali ³⁴.

Cho et al. in uno studio su modello animale, hanno ipotizzato un ruolo superiore svolto dai coxib, rispetto a piroxicam e prednisone, anche per quello che riguarda la condroprotezione. È stato osservato che tra i fattori determinanti il danno cartilagineo vi sono gli effetti di PGE2 sulla cartilagine. Questa prostaglandina determinerebbe una riduzione della produzione di proteoglicani, costituenti della cartilagine, e favorirebbe il rilascio di metalloproteasi. I coxib mostrerebbero un maggior grado di condroprotezione grazie proprio alla maggiore capacità di modulazione della produzione di PGE2 ³⁵.

L'efficacia di etoricoxib è ampiamente dimostrata anche nell'AR. Una recente meta-analisi, infatti, ha dimostrato come etoricoxib e diclofenac risultino i farmaci con la migliore efficacia in termini di riduzione del dolore, con un miglior profilo di tollerabilità gastrointestinale del primo ³⁶.

Bickam et al. in uno studio randomizzato controllato del 2016, hanno dimostrato come anche il trattamento con etoricoxib a 60 mg risulti efficace nel trattamento del dolore in pazienti con AR e che il passaggio alla dose di 90 mg non migliora significativamente il dolore nei pazienti non-responders ³⁷.

Tuttavia, in questi pazienti bisogna porre attenzione all'uso contemporaneo di etoricoxib con metotrexate, considerando la rara, ma possibile, comparsa di sindromi cutanee autoimmunitarie da farmaci, quali la Sindrome di Steven-Johnson ³⁸.

Per quanto riguarda l'uso di etoricoxib nell'attacco gottoso acuto, la meta-analisi condotta da Zhang et al. ha mostrato un'efficacia analgesica ed antinfiammatoria comparabile agli altri FANS, ma con una minore incidenza di eventi avversi ³⁹.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di etoricoxib in varie formulazioni nella spondilite anchilosante ⁴⁰⁻⁴², con la possibilità che questo farmaco possa incidere anche sulla storia naturale della malattia ⁴¹⁻⁴².

Le recenti linee guida NICE suggeriscono l'uso di FANS come prima linea di trattamento del dolore lombare aspecifico, facendo comunque attenzione a contenere la terapia in termini di tempo e dose del farmaco ⁴³.

Le linee guida SICV&GIS sul trattamento dell'ernia del disco lombare raccomandano di usare i FANS non al bisogno, ma in somministrazione giornaliera. Gli autori raccomandano, comunque, di iniziare il trattamento con paracetamolo ed eventualmente prevedere l'impiego

progressivo di FANS (selettivi o non selettivi per le ciclo-ossigenasi), oppioidi deboli ed infine oppioidi di potenza maggiore. L'uso dei FANS è raccomandato soprattutto in presenza di radicolopatia¹⁷.

Recenti studi hanno valutato l'efficacia dei coxib nella patologia muscolo-tendinea. In particolare è stato osservato che l'uso di FANS-tradizionali e coxib ha la stessa efficacia nel controllo del dolore da tendinopatia della cuffia dei rotatori, se paragonata all'infiltrazione locale di corticosteroidi^{44 45}.

Etoricoxib, inoltre, si è dimostrato efficace nel trattamento della tendinopatia acuta dell'achilleo, sia in termini di effetto analgesico che in termini di miglioramento della rigidità articolare^{46 47}.

Numerose sono poi le osservazioni a sostegno del ruolo di etoricoxib, sia alla dose di 90 che a quella di 120 mg, nel controllo del dolore post-operatorio, con gli effetti migliori ottenuti nella somministrazione in pre-analgesia^{29 48 49}.

Moore et al. nella loro recente Cochrane hanno confermato come etoricoxib a 120 mg sia tra gli analgesici a più prolungata efficacia, ottenuta dopo una singola somministrazione, nel controllo del dolore post-operatorio⁵⁰.

Sicurezza di etoricoxib

L'inibizione selettiva delle COX-2 è responsabile tanto degli effetti terapeutici quanto degli eventi avversi associati ai coxib. Se da un lato tale selettività porta ad una riduzione considerevole del rischio di eventi maggiori gastrointestinali (es. perforazioni, sanguinamenti, ecc.)⁵¹, dall'altra è responsabile del sospettato aumento del rischio cardiovascolare.

L'inibizione delle COX-2 ha effetti sull'apparato cardiocircolatorio legati alla ridotta produzione di PGI₂ e PGE₂, che agiscono da fattori cardioprotettivi a diversi livelli: sui vasi (determinando un ridotto controllo dell'attività delle piastrine ed una ridotta formazione di ossido nitrico), sui cardiomiociti (riducendo le capacità responsive agli stress ossidativi dei cardiomiociti), a livello renale (favorendo l'incremento della pressione arteriosa).

Va sottolineato che tale aumento del rischio cardiovascolare è comune a tutti i FANS, compresi quelli tradizionali. È stato difatti osservato che sia per i FANS tradizionali che per i coxib si osserva un incremento della pressione arteriosa, così come per il paracetamolo, nonostante questo presenti una debole attività COX-2 inibitoria. L'osservazione che ciò non avvenga con l'aspirina a basse dosi conferma che sia l'azione COX-1 inibitoria a fungere da effetto cardioprotettore²⁷. Nello studio MEDAL, condotto su oltre 35.000 pazienti, gli autori hanno dimostrato che il rischio cardiovascolare nei pazienti trattati a lungo termine con etoricoxib, è sovrapponibile a quello osservato

nei pazienti trattati con diclofenac⁵². A sostegno dell'osservazione che l'aumento del rischio CV sia comune a più FANS vi sono proprio le recenti raccomandazioni dell'*European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) sul rischio CV di diclofenac ed ibuprofene ad alte dosi^{53 54}. Unica eccezione sembra essere rappresentata dal naprossene. Tale eccezione sarebbe da ricondurre alla spiccata azione COX-1 inibitoria del naprossene ad alte dosi, in una modalità simile all'aspirina²⁷. Garcia et al. hanno osservato che in dipendenza della selettività per COX-2 e della dose somministrata, l'attività anti-COX-1 dei FANS (sia tradizionali che coxib) varia dal 10% per i coxib più selettivi al 95% per il naprossene ad alte dosi⁵⁵. Nello studio MEDAL ai pazienti in trattamento con aspirina o con anti-ipertensivi veniva suggerito di continuare la terapia e di monitorare le loro condizioni di salute nel tempo⁵². Questo potrebbe rendere conto dei risultati ottenuti nello studio, considerando che il numero di eventi avversi CV osservati variava in rapporto al rischio cardiovascolare del paziente.

Una stratificazione del rischio CV del paziente è dunque raccomandabile prima di iniziare il trattamento con qualsiasi FANS.

Altro fattore da considerare è l'effetto che l'inibizione delle ciclo-ossigenasi ha a livello renale. Se da un lato l'osservazione che l'up-regulation delle COX-2 si associa ad un aumento della suscettibilità dei podociti agli stimoli lesionali e dei livelli di angiotensina II, portando ad un incremento della proteinuria, apre la strada al possibile utilizzo dei coxib come farmaci nefroprotettori⁵⁶, dall'altra la riduzione dei prostanoidei può essere responsabile di tossicità renale per ridotta perfusione renale. La riduzione delle prostaglandine, infatti, riduce la perfusione renale e la filtrazione glomerulare. Questo può determinare danni renali in caso di comorbilità come scompenso cardiaco, cirrosi ecc., che riducendo il volume circolante rendono la perfusione renale strettamente dipendente dalle prostaglandine⁵⁶. Anche questo è un effetto comune a tutti i FANS, con rischi particolarmente elevati nei casi di uso cronico⁵⁷. Una recente meta-analisi, comunque, ha osservato un incremento del rischio significativo per insufficienza renale acuta per i FANS tradizionali, non riscontrabile con i coxib⁵⁸. Il meccanismo alla base di questo diverso profilo di rischio sarebbe da ricercare nel ruolo centrale svolto dalle COX-1 nell'omeostasi della perfusione renale⁵⁹⁻⁶¹.

Circa il 10% delle epatotossicità da farmaci sono FANS correlate⁵⁷. Il meccanismo attraverso il quale i coxib determinerebbero epatotossicità non è chiaro: in parte potrebbe essere legata alla ridotta produzione di prostaglandine COX-2 mediata, in parte alla metabolizzazione epatica stessa⁶². Una recente review della letteratura ha osservato come i coxib in commercio abbiano un profilo di

	Cardiovascolare	Epatico	Renale	Gastroenterico
Ac. Acetil-Salicilico				
Paracetamolo				
Diclofenac				
Ibuprofene				
Etoricoxib				
Naprossene				
Nemesulide				

Figura 2. Profilo di sicurezza dei FANS tradizionali e Coxib più comunemente prescritti.

maggiore sicurezza epatica rispetto ai FANS tradizionali ⁶². Questo potrebbe essere legato all'osservazione di un'azione epatoprotettiva svolta maggiormente dalla produzione basale COX-1 mediata ⁶³. In particolare, nei pazienti trattati con etoricoxib non sono stati riportati casi di gravi manifestazioni epatotossiche, sebbene un'elevazione dei livelli di transaminasi si può osservare in circa l'1% dei pazienti in trattamento per almeno 1 anno ^{28 62 64} (Fig. 2).

Conclusioni

L'utilizzo di etoricoxib nel trattamento delle patologie dolorose dell'apparato muscolo-scheletrico è efficace. Come per tutti i FANS è raccomandabile usare il dosaggio più basso e per il tempo più breve possibile. Al fine di limitare gli effetti avversi associati all'uso dei FANS, sia tradizionali che coxib, è importate stratificare il rischio CV, epatico, renale e gastrointestinale del paziente, così da scegliere l'approccio farmacologico più indicato al profilo di rischio.

Bibliografia

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. *Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet* 2012;380:2163-96.
- Eitner A, Pester J, Nietzsche S, et al. *The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium*. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1383-91.
- Felson DT. *The sources of pain in knee osteoarthritis*. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:624-8.
- Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, et al. *Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis*. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1423-8.
- Wojtys EM, Beaman DN, Glover RA, et al. *Innervation of the human knee joint by substance-P fibers*. *Arthroscopy* 1990;6:254-63.
- Neame RL, Carr AJ, Muir K, et al. *UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte*. *Ann Rheum Dis* 2003;62:513-8.
- Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M. *The sources of pain in osteoarthritis: a pathophysiological review*. *Reumatismo* 2014;66:57-71.
- Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK, et al. *A mechanism-based pain sensitivity index to characterize knee osteoarthritis patients with different disease stages and pain levels*. *Eur J Pain Lond Engl* 2015;19:1406-17.
- Arendt-Nielsen L, Eskehave TN, Egsgaard LL, et al. *Association between experimental pain biomarkers and serologic markers in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis: pain assessment and biochemical markers in OA*. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3317-26.
- Kavchak AJE, Fernández-de-las-Peñas C, Rubin LH, et al. *Association between altered somatosensation, pain, and knee stability in patients with severe knee osteoarthrosis*. *Clin J Pain* 2012;28:589-94.
- Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, et al. *Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis*. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1075-85.
- Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, et al. *Test-retest reliability of Quantitative Sensory Testing in knee osteoarthritis and healthy participants*. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:655-8.
- Lluch E, Torres R, Nijs J, et al. *Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review*. *Eur J Pain Lond Engl* 2014;18:1367-75.
- Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. *Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis*. *Pain* 2010;149:573-81.
- Rakel B, Vance C, Zimmerman MB, et al. *Mechanical hyperalgesia and reduced quality of life occur in people with mild knee osteoarthritis pain*. *Clin J Pain* 2015;31:315-22.

- ¹⁶ Uhl RL, Roberts TT, Papaliodis DN, et al. *Management of chronic musculoskeletal pain*. J Am Acad Orthop Surg 2014;22:101-10.
- ¹⁷ Denaro V, Barneschi G, Crostelli M, et al. *Linea guida per la diagnosi ed il trattamento dell'ernia del disco lombare con radicolopatia*. G Ital Ortop Traumatol 2016;42:118-36.
- ¹⁸ Fredberg U, Stengaard-Pedersen K. *Chronic tendinopathy tissue pathology, pain mechanisms, and etiology with a special focus on inflammation: chronic tendinopathy tissue pathology*. Scand J Med Sci Sports 2008;18:3-15.
- ¹⁹ Iolascon G. *La gestione farmacologica del dolore artrosico*. G Ital Ortop Traumatol 2011; 37:295-300.
- ²⁰ Dirig DM, Yaksh TL. *Spinal synthesis and release of prostanooids after peripheral injury and inflammation*. Adv Exp Med Biol 1999;469:401-8.
- ²¹ Shi L, Smolders I, Umbrain V, et al. *Peripheral inflammation modifies the effect of intrathecal IL-1beta on spinal PGE2 production mainly through cyclooxygenase-2 activity. A spinal microdialysis study in freely moving rats*. Pain 2006;120:307-14.
- ²² Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. *Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity*. Nature 2001;410:471-5.
- ²³ Reinold H, Ahmadi S, Depner UB, et al. *Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype*. J Clin Invest 2005;115:673-9.
- ²⁴ Woolf CJ, Chong MS. *Preemptive analgesia - treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization*. Anesth Analg 1993;77:362-79.
- ²⁵ You HJ, Mørch CD, Chen J, et al. *Differential antinociceptive effects induced by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (SC-236) on dorsal horn neurons and spinal withdrawal reflexes in anesthetized spinal rats*. Neuroscience 2003;121:459-72.
- ²⁶ Renner B, Zacher J, Buvanendran A, et al. *Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery - a pilot study*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2010;381:127-36.
- ²⁷ Patrono C. *Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective: cardiovascular effects of COX-2 inhibitors*. Br J Clin Pharmacol 2016;82:957-64.
- ²⁸ Scheda Tecnica ETORICOXIB [Internet]. AIFA. 2016. Available from: www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/tipo_filed9ab.pdf?id=111.99622.1138876179260&language=IT&lenient=false
- ²⁹ Munteanu AM, Cionac Florescu S, Anastase DM, et al. *Is there any analgesic benefit from preoperative vs. postoperative administration of etoricoxib in total knee arthroplasty under spinal anaesthesia? A randomised double-blind placebo-controlled trial*. Eur J Anaesthesiol 2016;33:840-5.
- ³⁰ Matsumoto AK, Cavanaugh PF. *Etoricoxib*. Drugs Today Barc Spain 2004;40:395-414.
- ³¹ da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. *Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis*. Lancet 2016;387:2093-105.
- ³² Yoo MC, Yoo WH, Kang SB, et al. *Etoricoxib in the treatment of Korean patients with osteoarthritis in a double-blind, randomized controlled trial*. Curr Med Res Opin 2014;30:2399-408.
- ³³ Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. *Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis*. Pain 2016;157:1634-44.
- ³⁴ McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. *OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis*. Osteoarthritis Cartilage 2014;22:363-88.
- ³⁵ Cho H, Walker A, Williams J, et al. *Study of osteoarthritis treatment with anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase-2 inhibitor and steroids*. BioMed Res Int 2015;2015:1-10.
- ³⁶ van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. *Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis*. Arthritis Res Ther [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Nov 4];17(1). Available from: <http://arthritis-research.com/content/17/1/66>
- ³⁷ Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A, et al. *Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial*. BMC Musculoskelet Disord [Internet]. 2016 Dec [cited 2016 Nov 4];17(1). Available from: <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-016-1170-0>
- ³⁸ Rachana P. *Stevens Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap secondary to interaction between methotrexate and etoricoxib: a case report*. J Clin Diagn Res [Internet]. 2015 [cited 2016 Nov 4]; Available from: http://jcd.rnet/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2015&volume=9&issue=7&page=FD01&issn=0973-709x&id=6244
- ³⁹ Zhang S, Zhang Y, Liu P, et al. *Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis*. Clin Rheumatol 2016;35:151-8.
- ⁴⁰ Balazcs E, Sieper J, Bickham K, et al. *A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis*. BMC Musculoskelet Disord 2016;17:426.
- ⁴¹ Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, et al. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial*. Arthritis Rheum 2005;52:1756-65.
- ⁴² Lories RJ. *Etoricoxib and the treatment of ankylosing spondylitis*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8:1599-608.
- ⁴³ NICE. *Low back pain and sciatica [Internet]*. Available from: www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cg-wave0681?unlid=957653473201610269250
- ⁴⁴ Zheng X-Q, Li K, Wei Y-D, et al. *Nonsteroidal anti-inflamma-*

- tory drugs versus corticosteroid for treatment of shoulder pain: a systematic review and meta-analysis.* Arch Phys Med Rehabil 2014;95:1824-31.
- ⁴⁵ Boudreault J, Desmeules F, Roy J, et al. *The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis.* J Rehabil Med 2014;46:294-306.
- ⁴⁶ Maquirriain J, Kokalj A. *Management of acute Achilles tendinopathy: effect of etoricoxib on pain control and leg stiffness.* Georgian Med News 2013;(222):36-43.
- ⁴⁷ Maquirriain J, Kokalj A. *Acute Achilles tendinopathy: effect of pain control on leg stiffness.* J Musculoskelet Neuronal Interact 2014;14:131-6.
- ⁴⁸ Rawal N, Viscusi E, Peloso PM, et al. *Evaluation of etoricoxib in patients undergoing total knee replacement surgery in a double-blind, randomized controlled trial.* BMC Musculoskelet Disord [Internet]. 2013 Dec [cited 2016 Nov 4];14(1). Available from: <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-14-300>
- ⁴⁹ Rasmussen GL, Malmstrom K, Bourne MH, et al. *Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Anesth Analg 2005;101:1104-11.
- ⁵⁰ Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. *Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews.* In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Nov 4]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008659.pub3>
- ⁵¹ Risser A, Donovan D, Heintzman J, et al. *NSAID prescribing precautions.* Am Fam Physician 2009;80:1371-8.
- ⁵² Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. *Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison.* Lancet 2006;368:1771-81.
- ⁵³ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors [Internet]*. European Medicines Agency. 2016. Available from: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001816.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- ⁵⁴ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen [Internet]*. European Medicines Agency. 2016. Available from: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002306.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- ⁵⁵ García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. *Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population.* J Am Coll Cardiol 2008;52:1628-36.
- ⁵⁶ Vogt L, Laverman GD, Navis G. *Time for a comeback of NSAIDs in proteinuric chronic kidney disease?* Neth J Med 2010;68:400-7.
- ⁵⁷ Gorczyca P, Manniello M, Pisano M, et al. *NSAIDs: Balancing the risks and benefits.* US Pharm 2016;41:24-7.
- ⁵⁸ Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, et al. *Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies.* Eur J Intern Med 2015;26:285-91.
- ⁵⁹ Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, et al. *Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation (2).* N Engl J Med 1988;319:761-7.
- ⁶⁰ Clive DM, Stoff JS. *Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs.* N Engl J Med 1984;310:563-72.
- ⁶¹ Whelton A. *Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications.* Am J Med 1999;106:13S-24S.
- ⁶² Bessone F, Hernandez N, Roma MG, et al. *Hepatotoxicity induced by coxibs: how concerned should we be?* Expert Opin Drug Saf 2016;15:1463-75.
- ⁶³ Xiao J, Liang EC, Huang H, et al. *Cyclooxygenase-1 serves a vital hepato-protective function in chemically induced acute liver injury.* Toxicol Sci 2015;143:430-40.
- ⁶⁴ Bessone F. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage?* World J Gastroenterol 2010;16:5651-61.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



Andrea Reggiori

Ospedale SS Trinità,
Borgomanero - ASL NO

Studio clinico randomizzato, controllato nel trattamento del dolore muscolare su base osteoartrosica o post traumatica con cerotto medicato contenente piroxicam vs diclofenac

Clinical randomized controlled study to treat arthritis and post trauma muscular pain with a piroxicam vs diclofenac patch

Riassunto

Introduzione. Dolori cervicali e lombari possono essere determinati da eventi post traumatici o da problematiche artrosico-degenerative. Sono stati proposti trattamenti locali con FANS per limitare gli effetti sistemici.

Materiali e metodi. A 215 pazienti, divisi in 2 gruppi omogenei è stato somministrato un cerotto a base di piroxicam in monosomministrazione giornaliera vs un cerotto a base di diclofenac 2/die entrambi per 8 giorni. Obiettivo primario dello studio era valutare l'efficacia nel ridurre il dolore e gli obiettivi secondari erano: il grado di soddisfazione del paziente, la percentuale di guarigione, i tempi di risposta e la tollerabilità locale.

Risultati. La riduzione del dolore rispetto al basale è risultata significativa in entrambi i gruppi ($p < 0,001$), ma non la differenza tra i trattamenti che ha confermato la loro equivalenza. Differenze significative si sono verificate nel grado di soddisfazione dei pazienti a favore di piroxicam, che presenta migliori caratteristiche di adesività. Entrambi sono risultati tollerati e sicuri.

Conclusioni. I due cerotti sono clinicamente equivalenti, con il beneficio della riduzione del numero di applicazioni del cerotto medicato a base di piroxicam.

Parole chiave: cervicotalgia, lombalgia, cerotto medicato, piroxicam, diclofenac

Summary

Introduction. Cervical and lumbar pain can be the consequences of post trauma accident or degenerative-arthritis. In order to limit the side effects of NSAIDs some topical treatments have been proposed.

Materials and methods. 215 patients, divided in 2 homogenous groups, were administered once daily piroxicam patch vs 2 times a day diclofenac patch, both for 8 consecutive days. The primary objective of the study was to evaluate the efficacy to reduce pain and the second objectives were the evaluation of patients satisfaction, the rate of healing, the time of response and the local tolerability.

Results. The pain reduction from baseline was significant in both groups ($p < 0.001$), but not the differences between the two treatments that confirm their equivalence. Statistically differences were about the patients satisfaction in favour of piroxicam, that also has got better adhesivity features. Both patches are secure and well tolerated.

Conclusions. The two patches present clinical equivalence, with the advantage to reduce the number of daily applications for the piroxicam topical patch.

Key words: cervical pain, lumbar pain, medicated patch, piroxicam, diclofenac

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Reggiori

Ospedale SS Trinità

viale Zoppis, 10

28021 Borgomanero (NO)

E-mail: andreareggiori@yahoo.it

Introduzione

Una percentuale elevata della popolazione soffre almeno una volta nella vita di disturbi osteoarticolari e in particolare di dolori post traumatici o artrosici. Questa patologia, tra le più comuni e frequenti, interessa in ugual misura uomini e donne, insorge più spesso tra i 30 e i 50 anni di età e comporta alti costi individuali e sociali in termini di indagini diagnostiche, di trattamenti farmacologici e fisioterapici, di riduzione della produttività e di diminuita capacità a svolgere attività quotidiane^{1,2}.

I dolori alla colonna vertebrale, in particolare la cervicalgia e la lombalgia, sono tra i più comuni disturbi muscolo scheletrici, senza dubbio diffusi e fastidiosi perché possono coinvolgere il funzionamento di altri distretti.

I dolori cervicali sono solitamente localizzati a livello del collo e si possono irradiare alle spalle e nei casi più gravi portare a irritazioni radicolari agli arti superiori rendendo difficoltosi i movimenti, possono conseguire sia ad alterazioni statiche o funzionali del rachide sia a disturbi psicosomatici. Le cause possono essere diverse ma nella maggior parte dei casi troviamo alterazioni infiammatorie non gravi che interessano le strutture articolari localizzate nelle prime vertebre cervicali. Queste con il tempo, l'avanzare dell'età, movimenti non corretti e prolungati nel tempo, possono portare a una patologia artrosica con usura della cartilagine, deformazione delle articolazioni e riduzione dei dischi vertebrali e possibili discopatie. La diagnosi della cervicalgia è sempre clinica e si basa sulla storia del paziente e sull'esame obiettivo articolare e neurologico, che permette di escludere o ottenere elementi di sospetto, per i quali sarà necessario effettuare ulteriori indagini diagnostiche.

La lombalgia, molto più comunemente definita mal di schiena, compare occasionalmente come conseguenza di un'attività fisica non abituale. Il sintomo caratteristico è rappresentato dal dolore, a volte anche a riposo, che si accentua dopo movimenti di flessione, torsione o sollevamento di oggetti pesanti. In alcuni casi risulta difficoltoso assumere particolari posizioni, sedersi o stare in piedi, e, qualora sia associato ad una irritazione radicolare, può essere presente un dolore cruralgico per l'interessamento del nervo femorale o sciatico per l'interessamento del nervo ischiatico.

Il trattamento farmacologico per entrambi questi quadri patologici è sintomatico e si basa sull'utilizzo di farmaci analgesici-antinfiammatori non steroidei (FANS), disponibili in diverse forme farmaceutiche.

Per ridurre i possibili effetti collaterali sistemici e ottenere il massimo dell'azione nell'area localizzata sono state studiate forme per uso topico quali il cerotto medicato indicato negli stati dolorosi flogistici di natura reumatica o traumatica di articolazioni, muscoli, tendini e legamenti³.

Lo scopo dello studio clinico randomizzato, controllato è stato quello di valutare, in pazienti affetti da dolore musco-

lare su base osteoartrosica o post traumatica, l'equivalenza terapeutica, la tollerabilità locale e la soddisfazione del trattamento con cerotto medicato contenente piroxicam confrontato al trattamento con cerotto medicato contenente diclofenac.

Materiali e metodi

Colui che scrive è stato incaricato di valutare il report dello studio clinico, di analizzare i dati statistici e redigere l'articolo ai fini di una pubblicazione.

Da marzo 2012 a novembre 2015 è stato condotto uno studio clinico (in fase 4) multicentrico, randomizzato, controllato a gruppi paralleli verso il trattamento attivo disegnato per valutare l'equivalenza clinica del trattamento con cerotto medicato contenente piroxicam confrontato con trattamento con cerotto medicato contenente diclofenac.

Sono state coinvolte quattro Asl: della provincia di Milano, della provincia di Brescia, della provincia di Monza-Brianza e Chieti. 27 centri hanno partecipato attivamente all'arruolamento.

I soggetti sono stati assegnati in modo randomizzato a uno dei due trattamenti (piroxicam o diclofenac) seguendo un piano bilanciato per ciascun trattamento (rapporto 1:1) in ciascun centro. La randomizzazione non è stata stratificata in base a fattori demografici o prognostici; è stata competitiva tra i centri e ciascun ricercatore sollecitato ad arruolare il maggior numero di pazienti possibile. I soggetti sono stati assegnati ad uno dei due trattamenti in ciascun centro mediante una distribuzione randomizzata a blocchi (blocchi da 4 pazienti) e le dimensioni del blocco e l'algoritmo di randomizzazione sono state stabilite in modo indipendente dallo statistico.

Nello studio sono stati arruolati 216 pazienti, ma un paziente randomizzato al gruppo diclofenac ha ritirato il consenso prima dell'inizio dello studio. I soggetti di sesso maschile erano 103 e quelle di sesso femminile 112 con un'età media di 54,8 (min 23,5 - max 93,4), un peso medio di 72,2 kg (min 44,5 - max 112,0) e un'altezza media di 166,2 cm (min 143,0 - max 188,0). Due soggetti sono stati esclusi dalla popolazione trattata per un errore di codice random. Nessuna differenza significativa è stata osservata per le caratteristiche demografiche dei pazienti nei due gruppi (Tab. I).

Complessivamente le patologie concomitanti rilevate al basale sono state quelle cardiovascolari riportate in 61 soggetti, i disturbi del metabolismo in 25 soggetti, i disturbi gastrointestinali in 22 soggetti e i segni vitali rilevati (pressione arteriosa e frequenza cardiaca) non hanno evidenziato differenze rilevanti nei due gruppi in studio.

Tabella I. Caratteristiche demografiche dei pazienti nei due gruppi di trattamento (*Safety Population*, N = 215).

Media (DS) (min-MAX)	Diclofenac 107	Piroxicam 108	Totale 215
Età	54,2 (12,38) (25,0-76,5)	55,4 (13,92) (23,5-93,4)	54,8 (12,16) (23,5-93,4)
Altezza (cm)	165,7 (9,39) (143,0-188,0)	166,6 (8,74) (148,0-188,0)	166,2 (9,06) (143,0-188,0)
Peso (kg)	71,6 (12,62) (44,5-112)	72,7 (14,33) (47,0-110,0)	72,2 (13,49) (44,5-112,0)
Maschio	54 (50,5%)	49 (45,4%)	103 (47,9%)
Femmina	53 (49,5%)	59 (54,6%)	112 (52,1%)

Lo studio era articolato in 3 visite, con la prima si effettuava lo screening, l'arruolamento e la randomizzazione del paziente, la seconda da effettuarsi al 5° giorno di trattamento e la visita finale al nono giorno dopo otto giorni di trattamento.

Obiettivo primario

Obiettivo primario dello studio era comparare in pazienti affetti da cervicalgia e lombalgia su base osteoartrosica o traumatica l'efficacia del piroxicam applicato giornalmente mediante cerotto medicato contenente 14 mg di principio attivo con quella del diclofenac applicato due volte al giorno mediante cerotto medicato contenente 180 mg di principio attivo.

Questa valutazione veniva effettuata mediante somministrazione mattutina di scala VAS prima dell'applicazione del primo cerotto medicato quindi giornalmente sempre mediante scala VAS.

L'efficacia clinica dei due gruppi di trattamento è stata valutata confrontando la differenza dell'intensità del dolore misurata mediante scala VAS (0-10 cm) al basale e dopo otto giorni di trattamento consecutivi. I trattamenti risultano equivalenti se la differenza tra i due gruppi della media del decremento della scala VAS (basale - finale) è inferiore o uguale a 1 cm.

Obiettivi secondari

Gli obiettivi secondari dovevano valutare a) il grado di soddisfazione espresso dal paziente; b) la compliance del paziente al trattamento; c) la valutazione della percentuale di responders (pazienti con riduzione dell'intensità di dolore di almeno il 30% secondo la scala VAS); d) la valutazione della riduzione media della sintomatologia rilevata quotidianamente secondo scala VAS; e) il tempo di risposta ai trattamenti per ottenere una riduzione del dolore di almeno il 30% su scala VAS rispetto al livello del dolore misurato al basale; f) la proporzione di pazienti che raggiungono la guarigione (assenza di dolore VAS uguale 0); g) la valutazione della tollerabilità cutanea nella zona di applicazione al giorno cinque (prima del quinto cerotto) e al termine dello studio sulla base di una scala di valutazione a otto livelli (0. nessuna evidenza

di irritazione, 1. minima evidenza di eritema, appena percepibile, 2. eritema evidente, ben visibile, minima visibilità di edema e papule, 3. eritema e papule, 4. edema evidente e ben definito, 5. eritema, edema e papule definite, 6. eruzione vescicolare, 7. forte reazione con coinvolgimento di zone cutanee oltre il sito di applicazione del cerotto medicato); h) l'utilizzo di farmaco Rescue per trattare il dolore; i) il grado di disabilità espresso dal paziente su una scala verbale di quattro punti (assente, lieve, moderata, severa); l) il numero di episodi in cui il cerotto si sia parzialmente o completamente distaccato; m) la percentuale di pazienti che hanno interrotto precocemente lo studio per insoddisfazione nei confronti del trattamento loro assegnato; n) il giudizio complessivo espresso dal medico.

Lo studio è stato condotto in Italia nel rispetto dei principi della Dichiarazione di Helsinki, dell'attuale legislazione italiana, in accordo con l'*International Conference on Harmonisation* (ICH) e principi consolidati della Buona Pratica Clinica (GCP). Il protocollo dello studio e le modalità di raccolta del consenso informato sono stati approvati dai Comitati Etici Indipendenti di ogni centro partecipante prima che qualsiasi procedura prevista dal protocollo fosse avviata.

Criteri di inclusione e di esclusione

Sono stati arruolati nello studio i pazienti che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi di cervicalgia o di lombalgia su base osteoartrosica o traumatica effettuata dallo sperimentatore anche su considerazioni anamnestiche;
- pazienti di entrambi i sessi di età compresa tra 18 e 75 anni con diagnosi di cervicalgia o lombalgia e con dolore superiore a 3 cm su scala VAS (da 0 a 10 cm);
- pazienti in grado di leggere, comprendere e firmare il consenso informato approvato dal comitato etico;
- pazienti in grado di compilare il diario clinico dello studio e la scala VAS.

I criteri di esclusione comprendevano: la presenza di lesioni cutanee nella zona di applicazione del cerotto medicato, la presenza di affezioni dermatologiche in atto nella zona di applicazione, i pazienti con ulcera peptica in fase attiva,

i pazienti con asma bronchiale e/o anamnesi di emorragia gastrointestinale da FANS, i pazienti con storia di abuso di alcol o sostanze stupefacenti, i pazienti con nota ipersensibilità al piroxicam o al diclofenac o a uno qualsiasi degli eccipienti o ad altri FANS, pazienti con ipersensibilità conosciuta al paracetamolo (farmaco rescue), i pazienti che hanno assunto FANS fino a 24 ore prima dell'inclusione nello studio o altri farmaci ad elevato legame con proteine plasmatiche, i pazienti in terapia anticoagulante, i pazienti che hanno applicato farmaci topici o farmaci steroidei sulla parte dolorante nelle 24 ore precedenti, i pazienti con gravi e instabili condizioni di salute incluse note e clinicamente rilevanti anomalie dei parametri di laboratorio, pazienti con patologia medica concomitante che poteva influenzare l'interpretazione dei risultati del trial clinico, donne in stato di gravidanza e allattamento, donne in età fertile senza adeguata copertura contraccettiva, pazienti che hanno partecipato ad un altro studio clinico nei 30 giorni precedenti la selezione di questo protocollo, pazienti che stavano effettuando terapie fisiche, pazienti precedentemente inclusi nel presente studio.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita sulle seguenti tre popolazioni: *Intention-To-Treat* (ITT) *population* con 213 pazienti (108 assegnati al gruppo piroxicam e 105 al gruppo diclofenac): definita come l'insieme dei pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco in studio e hanno avuto almeno una valutazione del parametro di efficacia principale dopo la randomizzazione. *Per-Protocol* (PP) costituita da 193 soggetti (94 trattati con diclofenac e 99 trattati con piroxicam): definita come l'insieme dei pazienti ITT che hanno completato il protocollo e che non hanno presentato alcuna violazione "maggiore" del protocollo stesso. *Safety Population* costituita da 215 pazienti (108 trattati con piroxicam e 107 con diclofenac): definita come l'insieme dei pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco in studio.

Lo stesso codice random è stato attribuito per errore a due soggetti differenti, per questo motivo entrambi sono stati esclusi dalla popolazione in trattamento (Fig. 1).

Per quanto riguarda l'obiettivo primario, l'equivalenza stabilita era dimostrata se l'intervallo di confidenza al 95% della differenza tra le medie del punteggio della VAS alla fine del trattamento era compresa tra -1 e +1 cm. Assumendo una percentuale di pazienti (*drop-outs*) pari a circa il 5%, il campione previsto risultava pari ad almeno 202 pazienti.

Per la valutazione di efficacia dell'obiettivo primario sono state utilizzate la popolazione *Intention-To-Treat* (ITT) e la popolazione *Per-Protocol* (PP).

Risultati

Nella popolazione trattata ITT il dolore medio rilevato al basale con scala VAS nel gruppo diclofenac è risultato pari a $6,42 \pm 1,6$ cm, valore che si è ridotto a $2,39 \pm 2,4$ cm al termine del trattamento. Nel gruppo piroxicam il dolore si è ridotto da $6,47 \pm 1,6$ cm (visita basale) a $2,19 \pm 1,9$ cm (visita finale). La riduzione del dolore rispetto al basale è risultata statisticamente significativa in entrambi i gruppi ($p < 0,001$), mentre la differenza tra trattamenti non è risultata significativa ($p = 0,464$) (Fig. 2). L'analisi dell'equivalenza ha evidenziato una differenza media tra i due trattamenti della scala VAS per l'intensità del dolore pari a $-0,207$ (95% CI: $-0,780 - 0,366$), confermando l'equivalenza tra i due trattamenti. Il 95% dell'intervallo di confidenza della differenza media della scala VAS per l'intensità del dolore (piroxicam vs diclofenac) è infatti interamente compreso tra i predefiniti limiti di equivalenza: -1 cm e $+1$ cm.

L'analisi condotta sulla popolazione PP ha ulteriormente confermato l'equivalenza tra i due trattamenti in studio. La riduzione dell'intensità del dolore è stata di $-4,23 \pm 2,4$ cm nel gruppo diclofenac e di $-4,48 \pm 2,1$ cm nel gruppo piroxicam. La differenza media tra i due trattamenti della scala VAS per l'intensità del dolore non è risultata significativa e pari a $-0,286 \pm 0,32$ ($p = 0,447$). Il 95% dell'intervallo di confidenza della differenza media della scala VAS per l'intensità del dolore (95% CI: $-0,944 - 0,370$) risulta all'interno dei margini prestabiliti per la definizione di equivalenza tra i due trattamenti in studio (Fig. 3).

I risultati ottenuti dall'analisi degli obiettivi secondari sono stati i seguenti:

Grado di soddisfazione espresso dai pazienti

Il grado di soddisfazione dei pazienti verso il trattamento effettuato è stato rilevato a fine studio attraverso la compilazione di una scala analogica visiva VAS di 10 cm dove 0 = assenza di soddisfazione e 10 = massima soddisfazione al trattamento. Il confronto tra le medie dei valori della scala VAS nei due gruppi è stato stimato mediante l'analisi della varianza (ANOVA) aggiustando i dati per intensità del dolore al basale, genere ed età.

Nel gruppo diclofenac il grado di soddisfazione espresso dai pazienti è risultato pari a $5,45 \pm 0,27$ cm, mentre nel gruppo piroxicam è risultato di $6,63 \pm 0,28$ cm, con una differenza significativa tra trattamenti a favore di piroxicam ($p = 0,003$).

Compliance

La compliance al trattamento è risultata elevata in entrambi i gruppi in studio e superiore a 80% nel 99% dei pazienti di ciascun gruppo ($p = 0,98$ tra trattamenti).

Responders

Per responders sono stati considerati i pazienti che han-

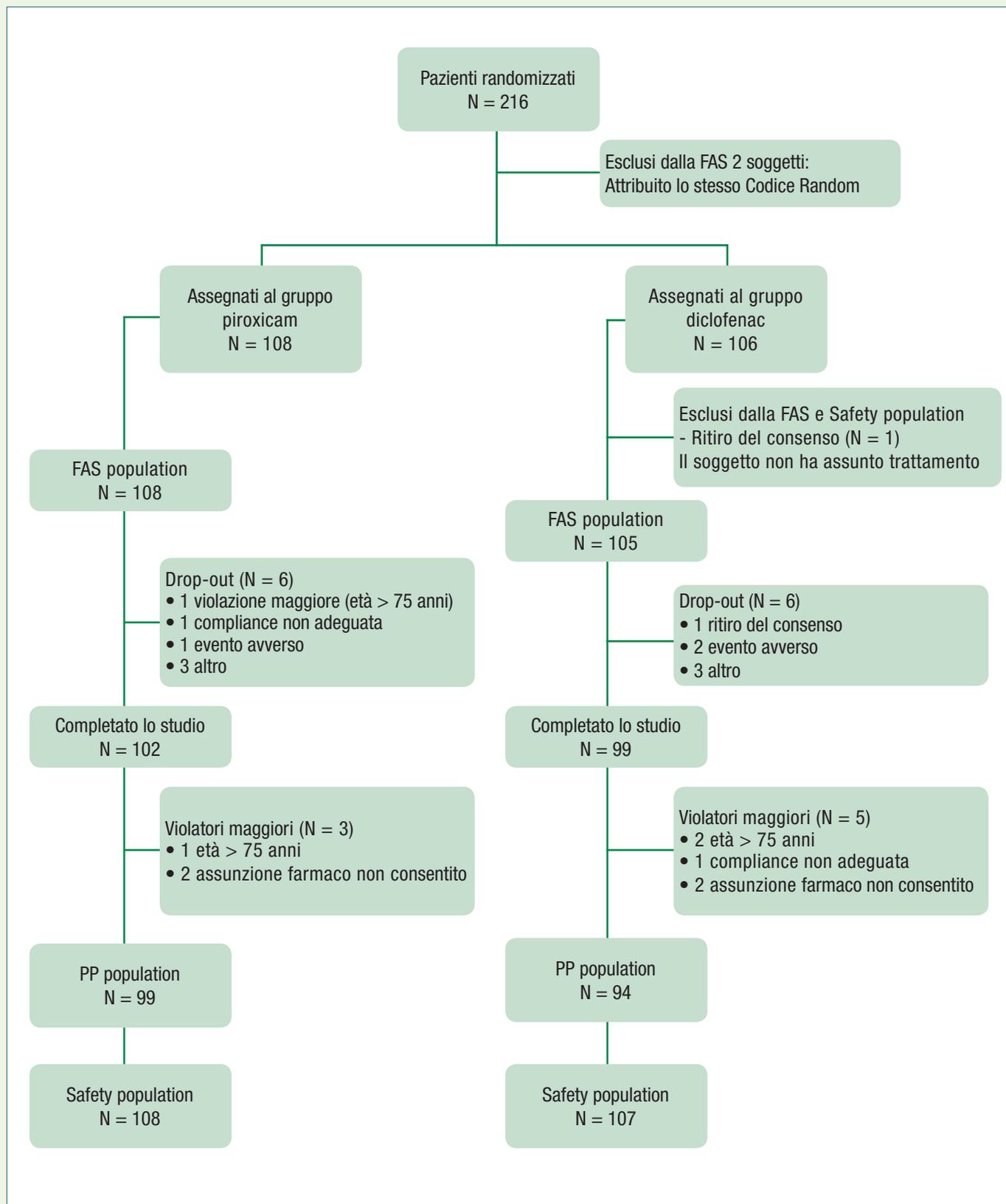


Figura 1. Diagramma di distribuzione della popolazione reclutata nei due gruppi di trattamento.

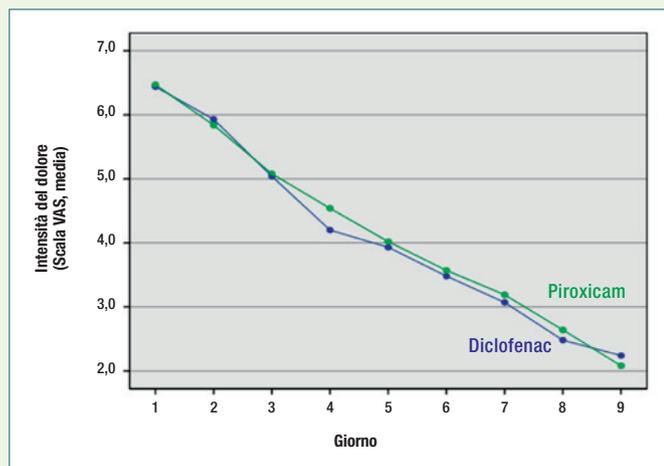


Figura 2. Variazione dell'intensità del dolore (scala VAS) per gruppo di trattamento riferito ai singoli giorni.

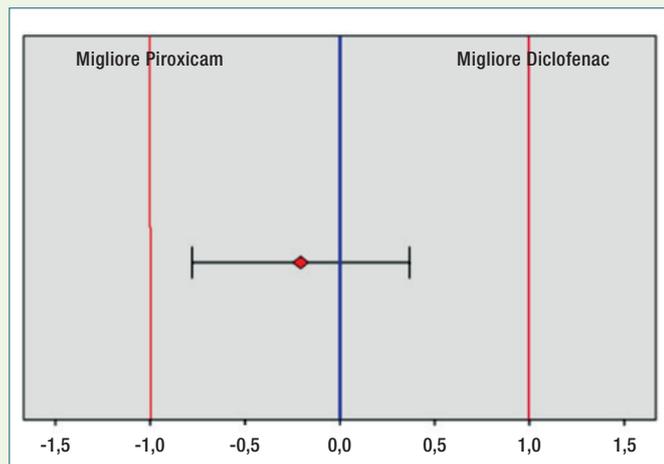


Figura 3. Differenza media dell'intensità del dolore (VAS finale-VAS basale) - analisi dell'equivalenza tra piroxicam e diclofenac.

no riportato una riduzione dell'intensità del dolore pari ad almeno il 30% del valore di intensità del dolore misurato prima del trattamento. Nel gruppo diclofenac i pazienti responsivi al trattamento sono stati 87 (82,9%), mentre nel gruppo piroxicam sono stati 92 (85,2%). La differenza tra trattamenti non è risultata significativa ($p = 0,64$).

Riduzione delta sintomatologia dolorosa

La riduzione media della sintomatologia dolorosa rilevata quotidianamente dai pazienti mediante compilazione della scala VAS è stata confrontata, tra i due gruppi di trattamento, utilizzando un T-test per campioni indipendenti. L'efficacia antalgica dei due trattamenti è evidenziabile già nei primi giorni dall'applicazione dei cerotti medicati, con riduzioni del quadro algico che non hanno portato a differenze significative tra trattamenti.

Tempo di risposta ai trattamenti

Per tempo di risposta ai trattamenti è stato considerato il tempo mediano utile al raggiungimento di una riduzione del dolore di almeno il 30% su scala VAS, rispetto al livello del dolore misurato al basale. Il tempo mediano di risposta è stato di 5 giorni in entrambi i gruppi studiati.

Guarigione

Per guarigione si è considerata l'assenza di dolore (VAS = 0). Si sono inoltre considerati sia i pazienti che hanno presentato un livello di dolorabilità su scala VAS < 0,5 cm, sia quelli che hanno riportato VAS < 1 cm. Non si è osservata alcuna differenza significativa tra i due trattamenti nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto la guarigione alla visita finale (Tab. II).

Farmaco rescue

Il farmaco permesso come salvataggio era il paracetamolo (1 compressa da 500 mg alla volta, da ripetere se necessario dopo 6 ore, senza superare le 3 somministrazioni die). Il farmaco salvataggio per trattare il dolore durante lo studio è stato utilizzato maggiormente nel gruppo trattato con diclofenac.

Grado di disabilità

Il grado di disabilità è stato espresso giornalmente dai pazienti su una scala di 4 punti. Al basale 83 pazienti (79,8%) nel gruppo diclofenac e 89 (82,4%) in quello piroxicam presentavano un grado di disabilità da moderato a severo. Al termine dello studio 12 pazienti nel gruppo diclofenac (13,2%) e 11 pazienti (12,2%) nel gruppo piroxicam hanno riportato un grado di disabilità moderato. Un solo paziente (1,1%), nel gruppo diclofenac, ha riportato alla visita finale un livello di disabilità definito come severo. Non si sono rilevate differenze significative tra i trattamenti in studio.

Adesività del cerotto

Durante lo studio è stata monitorata l'adesività del cerotto attraverso il rilievo del numero di episodi in cui il cerotto si è parzialmente o completamente distaccato. Nel gruppo diclofenac problemi di adesività sono stati riportati da 70 pazienti mentre nel gruppo piroxicam 25 pazienti hanno lamentato problemi di adesività. La differenza a favore di piroxicam è risultata significativa ($p < 0,001$) (Tab. III).

Sicurezza del cerotto

I risultati di sicurezza del presente studio hanno dimostrato che il numero di eventi avversi riportati durante la fase di trattamento, nonché il numero di pazienti con eventi avversi, era simile nei due gruppi di trattamento. Non si sono registrati durante lo studio eventi avversi seri e solo 3 pazienti (2 nel gruppo diclofenac e 1 nel gruppo piroxicam) hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi. L'analisi degli eventi fatali e degli eventi avversi seri o significativi non ha sollevato alcun segnale di sicurezza per quanto ri-

Tabella II. Distribuzione dei pazienti con guarigione (VAS = 0, VAS < 0,5 e VAS < 1).

VAS	Totali	Diclofenac	Piroxicam	Significatività statistica
= 0	14 (6,6%)	9 (8,6%)	5 (4,6%)	p = 0,24
< 0,5	61 (28,6%)	30 (28,6%)	31 (28,7%)	p = 0,98
< 1	68 (31,9%)	33 (31,4%)	35 (32,4%)	p = 0,87

Tabella III. Problematiche relative all'adesività del cerotto.

Test chi-quadrato (P-value < 0,001)	Diclofenac	Piroxicam	Totale
Nessun problema di adesività	35 (33,3%)	83 (76,9%)	118 (55,4%)
Parzialmente distaccato	40 (38,1%)	16 (14,8%)	56 (26,3%)
Completamente distaccato	30 (28,6%)	9 (8,3%)	39 (18,3%)

guarda i farmaci in studio. Nessuna differenza significativa è stata rilevata per quanto riguarda la tollerabilità locale.

Discussione

L'utilizzo di farmaci antinfiammatori antidolorifici topici nel trattamento dei traumi o nelle condizioni dolorose muscolo scheletriche è diventata pratica comune negli ultimi anni e in letteratura sono stati presentati alcuni articoli in cui differenti FANS sono somministrati localmente mediante creme, gel, spray, microemulsioni o cerotti. I segmenti scheletrici più comunemente trattati sono l'anca, il ginocchio e le mani mentre in questo studio viene valutato il dolore localizzato a livello cervicale e lombare^{1,2}.

La somministrazione topica dei FANS con una applicazione diretta nella sede dolorosa servirebbe a ridurre il dolore localizzato evitando la distribuzione del farmaco a livello sistemico. Questo limita l'applicazione alle condizioni più superficiali come distorsioni, contusioni, dolorabilità muscolare e tendinea da traumi sportivi, da sovraccarico e da patologia artrosica e pertanto non sarebbero indicati per dolori profondi o di tipo viscerale⁴. Non sono indicati su cute lesionata e non integra o su ferite aperte (accidentali o chirurgiche). La profondità che viene raggiunta dipende dall'equilibrio tra il bilanciamento della solubilità lipidica e acquosa del farmaco e con concentrazione tale da inibire le ciclo-ossigenasi-2 per ottenere un effetto antidolorifico^{5,6}.

Rispetto ai FANS orali il trattamento con FANS a livello locale topico presenta minori effetti collaterali sistemici in particolare a livello gastrointestinale e non è associato a insufficienze renali, ma solo ad alcuni eventi locali lievi e transitori, per alcuni non molto dissimili dall'utilizzo del placebo, per altri delle vere reazioni da fotosensibilizzazione^{6,7}. Infatti la concentrazione plasmatica riscontrata

dopo somministrazione topica rappresenta solo una frazione minima dei livelli plasmatici riscontrati con la somministrazione orale e solitamente è inferiore al 5%^{6,8-10}.

In merito all'efficacia, la letteratura appare di difficile interpretazione poiché i numerosi studi presentano spesso molte limitazioni e bias per permettere un confronto diretto reale. Due metanalisi hanno valutato il dolore muscolo-scheletrico acuto, in 26 e 31 studi randomizzati controllati, confrontando il trattamento con un qualsiasi FANS topico verso il placebo. La conclusione dimostra la superiorità nel ridurre il dolore dei FANS nel 65% dei casi (per entrambi gli studi) verso il placebo nel 39%-43% rispettivamente (valore inaspettato peraltro dovuto alla varietà delle condizioni e ad errori nella valutazione degli obiettivi primari)^{6,7}.

Di questi studi, tre hanno contribuito all'analisi dell'efficacia di diclofenac topico verso placebo e la metanalisi ha concluso che il successo del trattamento è stato riportato nel 52% dei partecipanti trattati con il diclofenac mentre per il 25% dei partecipanti nel gruppo placebo¹¹⁻¹³.

Altri tre studi hanno permesso di confrontare il piroxicam topico verso il placebo e la conclusione dimostra la superiorità del piroxicam con 68% di soddisfazione confrontata con il placebo nel 47%¹⁴⁻¹⁶.

Le metanalisi confermano che, anche se le conclusioni derivano da confronti indiretti, differenti FANS producono differente efficacia e in particolare somministrazioni topiche di diclofenac, ibuprofene, ketoprofene e piroxicam risulterebbero realmente efficaci in maniera similare, mentre l'indometacina e la benzidamina non sarebbero significativamente migliori rispetto al placebo. Dalle stesse metanalisi, però non sarebbe possibile comparare con affidabilità i singoli farmaci tra loro e l'unico confronto diretto possibile per l'adeguata quantità di informazioni (3 trial con 716 pazienti) sarebbe tra il piroxicam topico vs l'indometacina topico che dimostrerebbe una significativa maggior efficacia del piroxicam⁶.

Nello studio presentato si è confrontata l'efficacia del piroxicam cerotto vs diclofenac cerotto nel dolore lombare o cervicale. Considerando che la minima differenza clinicamente significativa per il dolore acuto raccolto con scala VAS 0-10 cm è riportata in letteratura essere uguale 0,9 cm (95% CI: 0,6 - 1,3 cm), indipendente dal sesso, dall'età o dalla causa del dolore, i due trattamenti sono risultati equivalenti poiché la differenza della media del decremento (basale - finale) della scala VAS tra i due gruppi di trattamento è risultata inferiore al centimetro¹⁷.

L'efficacia dei FANS topici non è riservata solo al trattamento del dolore osteoarticolare in fase acuta ma anche al dolore muscolo-scheletrico cronico. La metanalisi della Cochrane per il trattamento del dolore nella patologia osteoartrosica conclude affermando che i FANS topici possono provvedere a buoni livelli di riduzione del dolore anche nella patologia cronica³⁻¹⁸.

Conclusioni

I risultati del presente studio evidenziano l'equivalente efficacia tra il cerotto medicato a base di piroxicam (14 mg) in monosomministrazione giornaliera e il cerotto medicato a base di diclofenac (180 mg), due somministrazioni giornaliere per 8 giorni. L'equivalenza è stata dimostrata in entrambe le popolazioni analizzate (ITT e PP). Per quanto riguarda gli obiettivi secondari di efficacia il grado di soddisfazione espresso dai pazienti risulta significativamente superiore nel gruppo del piroxicam, anche la valutazione della qualità dell'adesività dei cerotti ha mostrato una differenza significativa a favore di piroxicam.

L'analisi della tollerabilità dei due cerotti in studio non ha evidenziato differenze significative.

Dall'analisi della letteratura e dai risultati ottenuti nel presente studio si supporta l'utilizzo di piroxicam anche nel dolore muscoloscheletrico cronico.

In conclusione il beneficio per il paziente è la riduzione del numero di applicazioni giornaliere e la migliore adesività con l'utilizzo di piroxicam cerotto medicato.

Bibliografia

- 1 Allegrini A, Nuzzo L, Pavone D, et al. *Efficacy and safety of piroxicam patch versus piroxicam cream in patients with lumbar osteoarthritis. A randomized, placebo-controlled study.* *Arzneimittelforschung* 2009;59:403-9.
- 2 Allegrini A, Nuzzo L, Pavone D, et al. *Biodisponibilità e tollerabilità di un nuovo antinfiammatorio topico contenente piroxicam 14 mg formulato come cerotto medicato vs una crema contenente piroxicam 1%. Il Medico Sportivo* 2009;9:4.

- 3 Lin J, Zhang W, Jones A, et al. *Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials.* *BMJ* 2004;329:324.
- 4 Bandolier A. *Topical analgesics: a review of reviews and a bit of perspective.* 2005. www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/Extraforbando/Topextra3.pdf
- 5 Reggiori A. I Congresso Nazionale SIMSE - Società Italiana di Medicina dello Sport e dell'Esercizio. *Trattamento topico transdermico con "capitol cerotti" nelle distorsioni di caviglia negli sportivi: primi risultati.* Poster 5 Novembre 2011 Firenze.
- 6 Massey T, Derry S, Moore RA, et al. *Topical NSAIDs for acute pain in adults.* *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD007402.
- 7 Mason L, Moore RA, Edwards JE, et al. *Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis.* *BMC Fam Pract* 2004;5:10.
- 8 Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. *Adverse effects (AEs) of topical NSAIDs in older adults with osteoarthritis (OA): a systematic review of the literature.* *J Rheumatol* 2010;37:1236-43.
- 9 Evans JM, McMahon AD, McGilchrist MM, et al. *Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study.* *BMJ* 1995;311:22-6.
- 10 Evans JM, McGregor E, McMahon AD, et al. *Non-steroidal antiinflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure.* *QJM* 1995;88:551-7.
- 11 Joussellin E. *Flector tissugel for the treatment of painful ankle sprains [Flector Tissugel dans le traitement des entorses douloureuses de la cheville].* *J Traumatol Sport* 2003;20:1S5-1S9.
- 12 Predel HG, Koll R, Pabst H, et al. *Diclofenac patch for topical treatment of acute impact injuries: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study.* *Br J Sports Med* 2004;38:318-23.
- 13 Rowbotham M, Galer B, Block J, et al. *Flector tissugel: efficacy and safety in minor sport injuries. A vs controlled clinical trial.* *J Sports Traumatol* 2003;20:IS15-IS20.
- 14 Aoki T, Numajiri M, Yamamoto M. *A well controlled comparative study of piroxicam gel, indomethacin gel and placebo gel in the treatment of trauma.* *Jpn Pharmacol Therap* 1984;12:101-17.
- 15 Fujimaki E, et al. *Clinical evaluation of piroxicam gel versus indomethacin gel and placebo in the treatment of muscle pain: a double-blind, multicenter study.* *Jpn Pharmacol Therap* 1985;12:119-37.
- 16 Russell AL. *Piroxicam 0.5% topical gel compared to placebo in the treatment of acute soft tissue injuries: a double-blind study comparing efficacy and safety.* *Clin Invest Med* 1991;14:35-43.
- 17 Kelly AM. *Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain?* *Acad Emerg Med* 1998;5:1086-90.
- 18 Derry S, Moore RA, Rabbie R. *Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults.* *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD007400.

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



CORSI F.A.D.
Piano formativo 2017
www.formazione.siot.it

CORSI F.A.D. SIOT

In collaborazione con SITOP

**LA DIAGNOSI PRECOCE CLINICA E STRUMENTALE
DELLA DISPLASIA CONGENITA DELL'ANCA**

**SCOLIOSI INFANTILI
AD ESORDIO PRECOCE**

RESPONSABILE SCIENTIFICO
Maurizio De Pellegrin

DOCENTI
M. De Pellegrin, V. Pavone, F.M. Lotito

RESPONSABILE SCIENTIFICO
Guido La Rosa

DOCENTI
G. La Rosa, M. Carbone, T. Greggi

3 ORE
FORMATIVE
CREDITI
4.5

3 ORE
FORMATIVE
CREDITI
4.5