

POLIETILENE AD ELEVATO PESO MOLECOLARE PER PROTESI ORTOPEDICHE: STERILIZZAZIONE, DEGRADO E USURA



Marina Torre

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

RIASSUNTO - In Italia vengono effettuati ogni anno circa 120.000 interventi di sostituzione protesica di varie articolazioni. In più dell'80% dei casi viene impiegato un componente in polietilene ad altissimo peso molecolare (UHMWPE). Questo materiale presenta ottime caratteristiche di resistenza all'abrasione; tuttavia, se conservato in modo poco corretto e se sterilizzato con metodi che ne alterano la struttura molecolare, quale l'utilizzo di radiazioni ad alta energia, in particolare in presenza di aria, è soggetto a degrado ossidativo. Nel caso in cui si verifichi una o più di queste condizioni può essere compromesso l'esito positivo dell'intervento, in quanto il sistema è destinato a durare meno a lungo. La CUD (Commissione Unica sui Dispositivi Medici del Ministero della Salute) ha incaricato l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) di ricercare in letteratura l'esistenza di evidenze in tal senso. Sulla base dei risultati dello studio il Ministero della Salute ha emesso una nota contenente indicazioni riguardo l'uso dell'UHMWPE in ambito ortopedico.

Parole chiave: Polietilene, degrado, sterilizzazione

SUMMARY - (*Ultra-high molecular weight polyethylene for orthopaedical implants: sterilization, degradation and wear*) - In Italy, about 120.000 arthroplasties are performed each year. A Ultra-High Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE) component is used in more than 80% of them. This biomaterial shows an excellent abrasion resistance. However, if it is not correctly stored or it is sterilised by γ radiation in air, its molecular structure is modified and it is subjected to oxidative degradation. If this happens, the outcome of the surgical procedure and the *in vivo* survival of the implant might be compromised. The National Commission on Medical Devices has charged the Istituto Superiore di Sanità (ISS) to research and critically appraise evidences in this field. On the basis of the results of the study, the Italian Ministry of Health has published a note indicating how to use UHMWPE in orthopaedics.

Keywords: Polyethylene, degradation, sterilization

mtorre@iss.it

Introduzione

In anatomia, con il termine articolazione si intende un insieme di strutture che congiungono le estremità di due segmenti scheletrici, permettendone il reciproco movimento. La sostituzione di un'articolazione, mediante una protesi, deve garantire il ripristino della funzione articolare compromessa a causa della presenza di patologie degenerative o in seguito ad eventi traumatici e il design della protesi è realizzato in modo da ristabilire in maniera ottimale la funzione fisiologica. Pertanto una protesi è generalmente un insieme di due o più elementi, che costituiscono le componenti protesiche, che a loro volta riproducono i due segmenti scheletrici sostituiti. Per stimare

quanti elementi in polietilene vengono impiantati ogni anno nel corso di interventi di sostituzione protesica, può essere utile ricordare che:

- nelle protesi di anca le due componenti protesiche possono essere accoppiate in diversi modi:
 - i) utilizzando un inserto, e quindi interponendo tra la testa (metallica o in ceramica) della componente femorale e il cotile della componente acetabolare un elemento realizzato in polietilene o in ceramica (si parla in questo caso di accoppiamento metallo/polietilene o ceramica/polietilene o ceramica/ceramica);
 - ii) facendo articolare direttamente la testina protesica metallica con un acetabolo in metallo (accoppiamento metallo/metallo);

Tabella 1 - Interventi di sostituzione protesica di un'articolazione in Italia. Anni 1999-2003. (Fonte: dati SDO, Ministero della Salute)

Codice ICD9-CM	Denominazione	1999	2000	2001	2002	2003
8151	Sostituzione totale dell'anca	42.198	44.001	45.431	48.531	51.448
8152	Sostituzione parziale dell'anca	19.167	20.263	20.643	21.328	21.030
8153	Revisione di sostituzione dell'anca	5.010	5.421	5.517	5.918	5.951
	Totale anca	66.375	69.685	71.591	75.777	78.429
	% sul totale	75,0%	72,8%	70,4%	68,5%	66,0%
8154	Sostituzione totale del ginocchio	19.542	23.102	26.793	30.988	35.989
8155	Revisione di sostituzione del ginocchio	809	1.008	1.166	1.497	1.731
	Totale ginocchio	20.351	24.110	27.959	32.485	37.720
	% sul totale	23,0%	25,2%	27,5%	29,4%	31,8%
8180	Sostituzione totale della spalla (con protesi sintetica)	398	533	678	779	903
8181	Sostituzione parziale della spalla (con protesi sintetica)	732	788	797	802	852
	Totale spalla	1.130	1.321	1.475	1.581	1.755
	% sul totale	1,3%	1,4%	1,4%	1,4%	1,5%
8156	Sostituzione totale della tibiotarsica	63	58	89	110	137
8157	Sostituzione dell'articolazione del piede e dell'alluce	223	259	260	345	352
8159	Revisione di sostituzione di articolazione delle estremità inferiori, non classificata altrove	257	175	168	133	134
8173	Sostituzione totale del polso	40	35	31	34	40
8184	Sostituzione totale del gomito	90	84	81	127	138
8197	Revisione di sostituzione di articolazione dell'arto superiore	Dati non disponibili		55	59	50
	Totale altre articolazioni	673	611	684	808	851
	% sul totale	0,7%	0,6%	0,7%	0,7%	0,7%
	Totale	88.529	95.727	101.709	110.651	118.755

- nelle protesi di ginocchio, tra la componente femorale e la componente tibiale, viene interposto un piatto tibiale realizzato in polietilene;
- nelle protesi di spalla, per la componente scapolare, vengono utilizzati inserti o glene in polietilene.

Ogni anno vengono effettuati in Italia circa 120.000 interventi di sostituzione di un'articolazione mediante una protesi (Dati SDO - Schede di Dimissione Ospedaliera). La Tabella 1 riporta la loro suddivisione per tipologia, in base alla classificazione internazionale delle malattie ICD9-CM (International Classification of Diseases, 9th revision, Clinical Modification) che riguarda le malattie, i traumatismi, gli interventi chirurgici e le pro-

cedure diagnostiche e terapeutiche. Gli interventi elencati comprendono sia gli interventi di primo impianto sia gli interventi cosiddetti di revisione, nel corso dei quali una protesi, precedentemente impiantata e non più funzionante in modo corretto, viene rimossa e sostituita con una nuova. I dati relativi al quinquennio 1999-2003 mostrano che il numero totale di interventi presenta un trend positivo con un incremento in questo periodo pari al 34%; in tutti gli anni esaminati l'intervento di protesi di anca risulta quello maggiormente incidente, seguito dall'intervento di sostituzione protesica del ginocchio, della spalla e di altre articolazioni minori. Si nota tuttavia che la proporzione di interventi sull'anca negli anni ha tendenza a diminuire men-

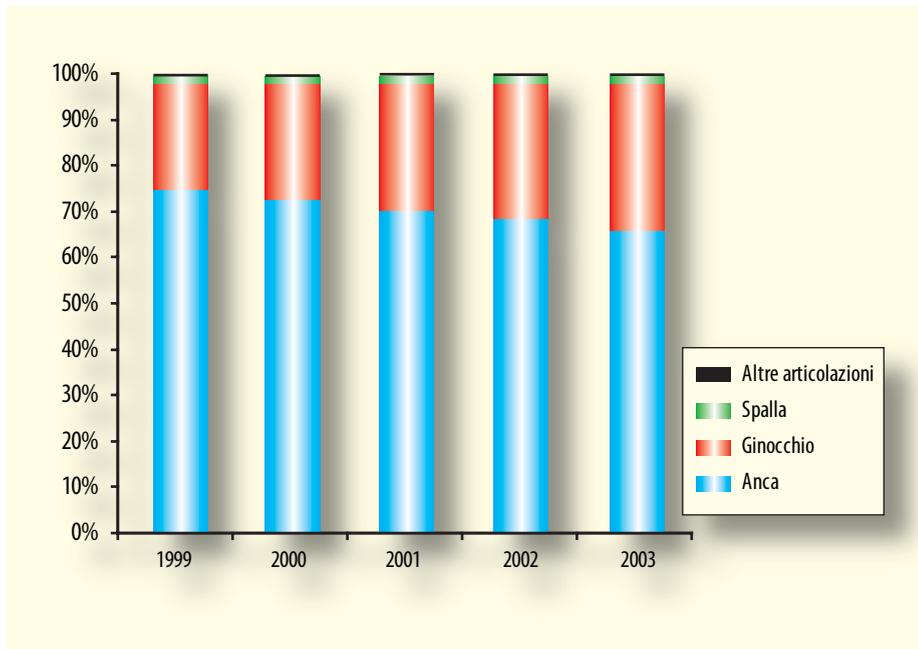


Figura 1 - Interventi di sostituzione protesica: proporzione delle differenti tipologie per il periodo 1999-2003 (Fonte: dati SDO, Ministero della Salute)

tre è in aumento quella relativa agli interventi sul ginocchio (Figura 1).

I dati disponibili dai registri degli interventi di protesi di anca dell'Emilia-Romagna (1) e della Puglia (2), unici al momento in Italia ad aver pubblicato una casistica a livello regionale, indicano che il polietilene viene impiegato nel 75% circa delle sostituzioni totali e revisioni di sostituzione dell'anca (codici ICD9-CM 8151 e 8153) e che nella quasi totalità (99,4%) degli interventi di sostituzione parziale (codice ICD9-CM 8152) viene utilizzata una cupola biarticolare che contiene un rivestimento in polietilene (1). Estrapolando queste proporzioni al dato nazionale, si può concludere che, sulla base dei dati SDO, nel 2003 in Italia siano stati impiantati più di 100.000 elementi articolari in polietilene.

Influenza del metodo di sterilizzazione sulle proprietà del materiale

I principali metodi di sterilizzazione utilizzati attualmente sono basati sull'impiego di radiazioni ad alta energia (raggi γ) o del gas ossido di etilene (EtO).

Il primo, e il più ampiamente adoperato, utilizza una sorgente di radiazione posta al centro di una cella blindata, di dimensioni variabili da qualche decina a qualche centinaio di m³, all'interno della quale sono fatti circolare, generalmente sistemati in scatole, i componenti da trattare. Benché i siste-

mi di trasporto degli involucri siano ottimizzati per assicurare un'esposizione del materiale il più possibile uniforme, risulta tuttavia difficile ottenere un'omogeneità e ripetibilità della dose assorbita tra i vari componenti: questi infatti non sono distribuiti uniformemente all'interno delle scatole e la dose assorbita dipende, comunque, da quanto sia stata riempita la cella. L'irraggiamento dura

alcune ore (minimo 20 - massimo 50); in questo periodo, soprattutto se all'interno della confezione della protesi è presente ossigeno, possono innescarsi fenomeni ossidativi. La sterilizzazione con EtO viene usata comunemente per i prodotti che non potrebbero essere sterilizzati in autoclave, a causa delle elevate temperature e della presenza di vapore, o che sono soggetti a deterioramento se trattati con radiazioni. Essendo un potente battericida, esso risulta anche tossico per l'uomo: per questo motivo, sono state emanate normative molto restrittive riguardo al quantitativo residuo di prodotto che può essere presente su un elemento sterilizzato con ossido di etilene. Il rispetto di queste norme implica che il processo di sterilizzazione si concluda con un periodo di permanenza in un ambiente a circolazione forzata per la rimozione del prodotto in eccesso. Questa esigenza ha fatto sì che molti produttori, nel tempo, abbiano abbandonato questo processo e si siano serviti delle radiazioni ad alta energia (3).

Per comprendere meglio i diversi effetti dei vari metodi di sterilizzazione e dell'utilizzo di materiali di imballaggio non appropriati sulle proprietà del materiale, può essere utile ricordare che il polietilene è un polimero dell'etilene e che, durante la polimerizzazione, le molecole del monomero etilene (CH₂=CH₂) si uniscono tra loro dando luogo a catene polimeriche. Queste possono avere lunghezza e distribuzione spaziale diversa. La lunghezza ►

dipende dal numero n di monomeri presenti nella catena. Tale numero, detto grado di polimerizzazione, determina la massa molecolare del polietilene (misurata in $amu=atomic\ mass\ unit$); la distribuzione spaziale delle catene determina invece un'altra importante proprietà di questo materiale che è la cristallinità. Quanto più elevata è la cristallinità tanto più elevato è il grado di impaccamento delle catene e, quindi, elevata la densità e basso il volume libero entro cui possono diffondere altre sostanze. Quanto più elevata è la massa molecolare tanto migliori sono le proprietà meccaniche, in particolare la resistenza all'usura. A titolo indicativo, il sacchetto di plastica della spesa ha un grado medio di polimerizzazione di 2.000 e una massa molecolare di 56.000 amu , il polietilene usato nelle protesi ortopediche ha un grado di polimerizzazione di 150.000 e una massa molecolare di 4 milioni di amu (3).

È stato Sir John Charnley a introdurre nella chirurgia ortopedica, negli anni '60, l'utilizzo del polietilene come elemento di accoppiamento. Dagli anni '80 nelle sostituzioni protesiche viene utilizzato il polietilene ad altissimo peso molecolare detto anche UHMWPE (Ultra-High Molecular Weight Polyethylene) per la sua più elevata resistenza all'abrasione, caratteristica particolarmente utile negli impianti ortopedici (4). L'usura di un componente articolare può costituire, infatti, un problema clinicamente rilevante perché riduce la "vita" dell'impianto ortopedico ed è, quindi, estremamente importante limitarla al massimo. Nel caso di usura del polietilene, le conseguenze sono ancora più gravi in quanto la durata dell'impianto non dipende solo dall'integrità del singolo componente, ma anche dalla qualità dell'accoppiamento osso-protesi che risulta seriamente compromessa dalla presenza dei detriti del polimero.

Nella letteratura scientifica è ampiamente documentato come il rilascio di particolato dovuto all'usura del polietilene induca nel tempo una risposta biologica che causa la mobilitazione dell'impianto, fenomeno che potrebbe spiegare il motivo per cui clinicamente la mobilitazione asettica costituisce la causa prima di fallimento degli impianti protesici. È noto dalla letteratura che la sterilizzazione con raggi γ induce modifiche nel polime-



Figura 2 - Ossidazione (aree bianche) su inserto in polietilene per protesi d'anca, sterilizzato con raggi γ in aria ed espantato dopo otto anni

ro: le radiazioni, infatti, causano la scissione delle lunghe catene molecolari presenti nell'UHMWPE con rottura dei legami chimici e generazione di radicali liberi. Una parte di questi si ricombina con altri formando dei ponti tra le catene dando luogo alla cosiddetta reticolazione. Tale fenomeno conferisce al materiale una maggiore resistenza all'usura qualora esso venga poi adeguatamente trattato per rimuovere i radicali liberi ancora presenti e quindi stabilizzato nei confronti dell'ossidazione. Se questo trattamento non viene eseguito, i radicali liberi ancora presenti possono reagire nel tempo con l'ossigeno, qualora presente anche in piccole quantità, causando ossidazione che a sua volta porta ad avere catene molecolari ancora più corte. In seguito a questa reazione risultano modificate in maniera significativa la massa molecolare del polietilene e, di conseguenza, le proprietà originali (Figura 2). È importante tener presente che sono vari i motivi che possono determinare la presenza di ossigeno all'interno del materiale: per esempio, l'ossigeno può essersi diffuso nel periodo di immagazzinamento precedente e/o successivo alla sterilizzazione, in quanto il dispositivo era stato confezionato con materiale permeabile all'ossigeno, oppure nel corso della sterilizzazione, se questa è avvenuta in presenza di aria all'interno della confezione o nella camera di irraggiamento.

Essendo emersa l'evidenza che la sterilizzazione con raggi γ in aria promuove la scissione ossidativa delle catene e il degrado a lungo termine delle proprietà fisiche, chimiche e meccaniche dell'UHMWPE, dal 1998 i più grandi produttori americani di dispositivi ortopedici hanno scelto di impiegare per la sterilizzazione raggi γ in ambiente

a basso contenuto di ossigeno (sotto vuoto o azoto) o, escludendo l'utilizzo di radiazioni, ossido di etilene o gas plasma (5).

Le evidenze dalla letteratura scientifica

Nel gennaio 2005 la CUD (Commissione Unica sui Dispositivi Medici), organo consultivo tecnico del Ministero della Salute, ha richiesto all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) di effettuare un'indagine per verificare l'esistenza nella letteratura scientifica di evidenze riguardanti la correlazione tra metodo di sterilizzazione impiegato e usura del polietilene.

In data 12 gennaio 2005 sono stati interrogati gli archivi di informazione biomedica EMBASE e PUBMED attraverso precise strategie di ricerca che considerassero, tra le altre, le parole chiave *polyethylene, degradation, sterilization, wear, shelf life*, e loro sinonimi, opportunamente combinate. Sono stati inoltre stabiliti i criteri secondo i quali gli articoli estratti dalla strategia sarebbero stati considerati per una successiva analisi. In particolare, si è deciso di considerare solo gli articoli in lingua inglese e redatti a partire dal 1999 in quanto nel 1998 la maggior parte dei fabbricanti ortopedici, negli Stati Uniti, aveva modificato i metodi di sterilizzazione abbandonando la sterilizzazione a raggi gamma in aria. Si è stabilito, quindi, di limitare l'analisi agli articoli che:

- considerassero studi *in vivo* (confronti di materiale espantato, rassegne), escludendo quindi tutti i contributi relativi a prove di laboratorio e prove *in vitro*;
- esaminassero l'UHMWPE cosiddetto convenzionale, escludendo quindi tutti gli articoli che avessero trattato altri tipi di materiale quali il polietilene reticolato, il polietilene ad elevata cristallinità Hylamer e la ceramica;
- avessero come outcome l'usura o il degrado derivante dal metodo di sterilizzazione impiegato.

Le due strategie hanno reperito una bibliografia contenente rassegne, studi retrospettivi e confronti su materiale espantato ma non sono stati identificati né studi controllati randomizzati né di coorte prospettici. Dopo un'approfondita analisi degli articoli selezionati è stato deciso di considerare tre articoli di rassegne, sei studi osservazionali retrospettivi e un confronto su materiale espantato.

Tutti gli studi hanno evidenziato, per gli elementi in polietilene sterilizzati con raggi γ in aria, la presenza di maggiori danni superficiali rispetto a quelli sterilizzati con ossido di etilene. Alcuni studi hanno indicato inoltre che, nel caso della steriliz-

zazione con raggi γ , il degrado ossidativo dipende anche dal tempo di esposizione del materiale all'ossigeno prima e dopo la sterilizzazione. Pertanto i componenti in polietilene sterilizzati con raggi γ anche se in ambiente inerte, possono degradare in quanto l'ossidazione può avvenire anche nel periodo di immagazzinamento del componente, se questo è stato confezionato in aria o se, comunque, il materiale utilizzato per il confezionamento è permeabile all'aria.

Particolarmente interessanti sono i risultati dell'unico studio condotto utilizzando la RSA (Roentgen Stereophotogrammetric Analysis) (6), una metodologia di analisi radiografica che richiede, durante l'intervento chirurgico, il posizionamento di reperi in tantalio che consentono di effettuare nel tempo misure radiografiche tridimensionali estremamente precise. Questa metodica ha permesso di misurare in vari momenti, nel corso di un periodo di 24 mesi successivo all'intervento, la riduzione dello spessore dell'inserito di polietilene in 201 pazienti, dei quali 106 avevano un inserito sterilizzato con EtO, 95 con raggi γ in ambiente inerte. In questo caso, è stata rilevata una maggiore usura dell'inserito sterilizzato con EtO in quanto, nel periodo di tempo osservato, nel materiale irradiato non si era ancora innescato il degrado dovuto all'ossidazione e, anzi, si riscontrava una maggiore resistenza all'usura dovuta alla reticolazione indotta dall'irraggiamento. L'autore stesso, tuttavia, sottolinea come il limite dello studio sia la breve durata del follow-up che non mette in evidenza le conseguenze di eventuali fenomeni ossidativi che si manifestano in tempi successivi al periodo studiato.

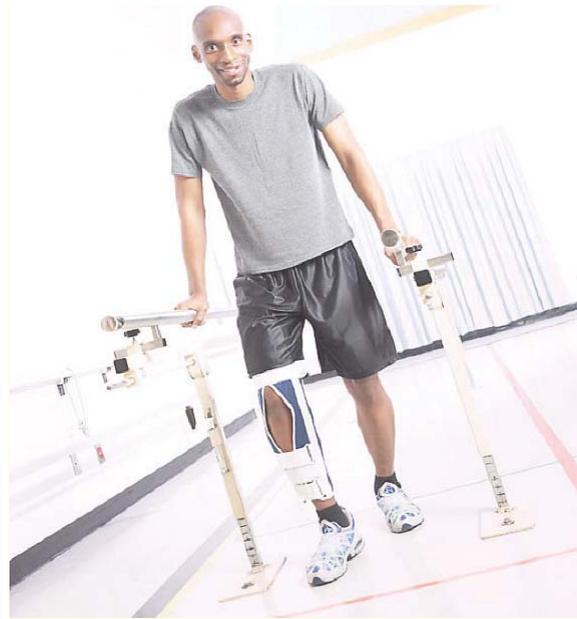
In base ai risultati ottenuti, il Ministero della Salute, in data 8 marzo 2005, ha inviato agli Assessorati alla Sanità delle Regioni e delle Province autonome e per conoscenza alla FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri), al Comando Generale dei NAS, all'Assobiomedica e alla SIOT (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia) una nota, consultabile sul sito internet del Ministero all'indirizzo http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_507_allegato.pdf (7). In essa si richiama l'attenzione sul problema della degradazione delle componenti protesiche realizzate in polietilene ad altissimo peso molecolare (UHMWPE) e sterilizzate a raggi γ , in particolare in presenza di aria. Nella stessa vengono riportate alcune indicazioni formulate sulla base dei risultati dell'indagine effettuata dall'ISS e del parere espresso dalla CUD. In particolare: ▶

- si raccomanda di non utilizzare protesi sterilizzate con raggi gamma in presenza di ossigeno;
- si raccomanda di prestare la massima attenzione alla documentazione relativa alle modalità di confezionamento e stoccaggio delle protesi sterilizzate a raggi γ ;
- si sconsiglia fortemente l'impianto di protesi ortopediche contenenti componenti a base di polietilene ad altissimo peso molecolare (UHMWPE) se queste risultano essere state fabbricate da più di 5 anni, per ovvi problemi di degrado ossidativi correlati ai tempi di immagazzinamento.

Conclusioni

È auspicio di tutti che il progresso tecnologico sia volto alla identificazione di sistemi e materiali che portino un miglioramento delle prestazioni *in vivo* dell'impianto, aumentandone la sopravvivenza e diminuendo l'incidenza delle revisioni. Gli studi che vengono al momento condotti sulla reticolazione del polietilene potrebbero portare ai risultati desiderati qualora venissero tenuti in considerazione anche opportuni sistemi di stabilizzazione del materiale nei confronti dell'ossidazione. L'immissione sul mercato di materiali innovativi dovrebbe comunque essere soggetta a validazioni cliniche che diano evidenza *in vivo* di quanto già testato in laboratorio. Risulta inoltre indispensabile poter garantire, in ogni momento, la rintracciabilità del paziente e poter disporre di follow-up a lungo termine: per questo è fondamentale l'organizzazione di un Registro Nazionale che contenga tutti gli interventi effettuati e i riferimenti dei dispositivi impiantati.

L'esito dell'intervento è strettamente legato alla qualità del materiale utilizzato. In particolare, per i materiali polimerici, la qualità dipende dai trattamenti subiti. Ne consegue che è indispensabile porre particolare riguardo alla scelta del metodo di sterilizzazione, al rispetto delle norme per il confezionamento e l'immagazzinamento, alla non risterrilizzazione di componenti polimerici già sterilizzati con raggi γ che siano rimasti a magazzino fino al termine del periodo di validità. Infine, nel caso del polietilene e di tutti i materiali le cui proprietà possono risultare modificate in seguito al processo di sterilizzazione, sarebbe necessario considerare la definizione di norme che impongano il controllo sui pezzi a sterilizzazione avvenuta. ■



Riferimenti bibliografici

1. Registro Regionale di Implantologia Protesica Ortopedica. *Rendiconto attività RIPO. Dati complessivi Regione Emilia-Romagna. Protesi d'anca e di ginocchio (1 gennaio 2000 – 31 dicembre 2004)*. Disponibile online all'indirizzo http://ripo.cineca.it/pdf/049_2005.pdf
2. Università degli Studi di Bari. Regione Puglia. Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia. Registro Regionale di Implantologia Protesica Ortopedica. *Protesi d'anca. Dati complessivi Regione Puglia (1 gennaio 2001-31 dicembre 2003)*. Disponibile online all'indirizzo http://www.cimedoc.uniba.it/prot_anca/oer_ripo.pdf
3. Costa L, Brach del Prever E. *Polietilene per artroprotesi*. Minerva Medica 2000.
4. Costa L, Brach del Prever E, Bracco P, Bistolfi A, Crova M, Gallinaro P. Il polietilene. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2002; 28(Suppl.1):S313-8.
5. Kurtz SM, Muratoglu OK, Evans M, Edidin AA. Advances in the processing, sterilization, and crosslinking of ultra-high molecular weight polyethylene for total joint arthroplasty. *Biomaterials* 1999; 20(18):1659-88
6. Digas G, Thanner J, Nivbrant B, Rohrl S, Strom H, Karholm J. Increase in early polyethylene wear after sterilization with ethylene oxide: radiostereometric analyses of 201 total hips. *Acta Orthop Scand* 2003; 74(5):531-41.
7. Ministero della Salute, Dipartimento dell'Innovazione, Direzione Generale dei Farmaci e Dispositivi Medici, Ufficio III. *Nota riguardante i componenti di protesi ortopediche impiantabili contenenti polietilene ad altissimo peso molecolare (UHMWPE)*. Roma, 8 marzo 2005. Disponibile online all'indirizzo http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_507_allegato.pdf

Ringraziamenti

Si ringraziano Elvira Bianco per il supporto metodologico nell'analisi della letteratura e Letizia Sampaolo per l'elaborazione delle strategie di ricerca sulle basi di dati.