

***Traduzione non ufficiale del riassunto del rapporto originale in lingua inglese pubblicato dalla Commissione europea:***

**SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), the safety of Metal-on-Metal joint replacements with a particular focus on hip implants, 25 September 2014**

## 1. RIASSUNTO

Lo SCENIHR (Comitato scientifico sui rischi sanitari emergenti e recentemente identificati) è stato incaricato di esprimere la propria opinione riguardo a quanto segue: 1) Determinare gli effetti locali e sistemici sulla salute a breve, medio e lungo termine, causati dall'esposizione a particelle metalliche, ioni metallici e composti metallo-organici derivanti da un dispositivo medico impiantato e, se possibile, fornire indicazioni riguardo ai valori limite per i metalli in qualsiasi forma; 2) Formulare raccomandazioni riguardo al valore predittivo di ioni metallici nei fluidi corporei, alle strategie cliniche e ad altri aspetti necessari per garantire la sicurezza dei pazienti che hanno ricevuto un impianto. Allo SCENIHR è stato inoltre richiesto di identificare possibili criteri che contribuiscano a prendere una decisione medica riguardo a un paziente portatore di un impianto; 3) Identificare i criteri relativi alla sicurezza e all'utilizzo sicuro di impianti "metallo su metallo" (metal-on-metal, MoM) impiegati in artroplastica, tenendo particolarmente conto della progettazione e dei gruppi di pazienti; 4) Laddove rilevante, identificare gli aspetti che necessitano di ulteriore ricerca.

Alla domanda sugli effetti locali e sistemici sulla salute a breve, medio e lungo termine causati dall'esposizione a particelle metalliche, ioni metallici, composti metallo-organici derivanti dal dispositivo medico impiantato, rispondiamo che l'artroplastica dell'anca metallo su metallo (MoM) provoca il rilascio di prodotti metallici (ad esempio particelle e ioni) che possono a loro volta formare composti metallo-organici nell'organismo. Tali prodotti possono depositarsi nei linfonodi drenanti e negli organi interni e possono determinare effetti locali e sistemici avversi. Non è tuttavia possibile stabilire se tali effetti siano originati dalle particelle metalliche, dagli ioni o dai composti metallo-organici rilasciati dagli impianti.

Lo spettro clinico delle reazioni locali è ampio, spaziando da piccole lesioni tessutali asintomatiche a gravi distruzioni di ossa e tessuti molli, rispettivamente denominate metallosi, lesioni associate a vasculite linfocitaria asettica (ALVAL), pseudotumori e reazioni avverse ai detriti metallici (ARMD) e possono insorgere a breve, medio o lungo termine in fase post-operatoria. In base a studi di follow-up, si ritiene che il valore soglia di rilevanza clinica sia compreso tra 2 e 7 µg/L (valori esatti all'interno di tale campo non sono ancora stati determinati).

Gli studi tossicologici sugli animali e di medicina del lavoro volti a valutare gli effetti avversi dei metalli nei pazienti con artroplastica dell'anca MoM sono attualmente limitati poiché i prodotti di degradazione non sono stati adeguatamente caratterizzati. Pertanto, le osservazioni effettuate nell'ambito di vari studi condotti sugli animali non possono essere estese all'esposizione interna dovuta al rilascio di metalli da impianti MoM. Le preoccupazioni correlate alla possibile esposizione

MoM 20150123\_IT

---

sistemica a cobalto e/o a cromo a seguito di artroplastica dell'anca MoM comprendono la tossicità sistemica, la carcinogenicità e la teratogenicità, ma le evidenze cliniche sono insufficienti e ulteriori conferme sono necessarie. Il passaggio transplacentale degli ioni metallici è stato dimostrato, ma non è stato associato alcun effetto teratogeno. Non sussiste alcuna distinzione tra effetti sistemici a breve, medio e lungo termine.

Tali effetti avversi sulla salute si applicano a tutti i tipi di artroplastiche MoM dell'anca, ivi incluse l'artroplastica totale dell'anca (THA, Total Hip Arthroplasty) con teste piccole (diametro della testa < 36 mm) o con teste grandi (diametro della testa  $\geq 36$  mm) e l'artroplastica di rivestimento dell'anca (HRA, Resurfacing Hip Arthroplasty), sempre con testa di grosso diametro. Tuttavia, l'artroplastica MoM con teste di grosso diametro (artroplastica di rivestimento e in particolare artroplastica totale dell'anca MoM con testa grande) è associata all'incidenza più elevata di reazioni locali. Va rilevato che gli effetti sistemici sulla salute non sono stati associati al tipo o al diametro dell'impianto. Effetti locali e sistemici avversi possono inoltre insorgere con altri tipi di impianti metallici (ad esempio placche, viti).

Concludiamo che, a causa della mancanza di dati, non sono ancora stati stabiliti valori critici da correlare agli effetti dovuti all'impianto di protesi MoM. Pertanto non è possibile fornire indicazioni riguardo ai valori limite per i metalli in qualsiasi forma.

In risposta alla richiesta di consulenza sul valore predittivo degli ioni metallici nei fluidi corporei, sulle strategie cliniche e a riguardo di altri aspetti necessari per garantire la sicurezza ai pazienti all'identificazione di criteri che possano contribuire alla decisione medica riguardo a pazienti ai quali è stato impiantato un dispositivo, le seguenti conclusioni sono state formulate. Sulla base delle attuali informazioni, non si possono indicare dei valori precisi di soglie critiche per gli ioni metallici utili al processo decisionale relativo al follow-up clinico. Lo SCENIHR ha deciso di adottare la strategia delineata nella Dichiarazione di Consenso Europea. Essa formula delle raccomandazioni riguardo ad aspetti tecnici (ad esempio la determinazione della concentrazione di ioni metallici ai fini dello screening dovrebbe essere effettuata nel sangue intero), la determinazione di campi soglia critici (ad esempio per Co un campo di concentrazione compreso tra 2 e 7  $\mu\text{g/L}$  Co nel sangue intero) e un follow-up sistematico per tutti i pazienti e tutti gli impianti a causa dei rischi dovuti agli accoppiamenti MoM.

Per la THA MoM a testa piccola è sufficiente un follow-up sistematico comparabile a quello effettuato per THA convenzionale. Per gli impianti MoM a testa grande si raccomanda un follow-up per l'intera durata di vita dell'articolazione. Per l'HRA si raccomanda un follow-up annuale per i primi cinque anni, che potrà essere sostituito da un protocollo locale adottato per i pazienti che hanno subito la THA convenzionale se i livelli degli ioni metallici non sono significativamente elevati. I pazienti HRA con fattori di rischio particolari come ad esempio componenti di piccole dimensioni, un arco di copertura basso o di sesso femminile dovranno essere sottoposti a follow-up annuale per l'intera durata dell'articolazione.

Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a esame clinico e radiografico durante il follow-up. Per pazienti che hanno un impianto di tipo THA MoM a testa grande, la determinazione degli ioni metallici è raccomandata su base routinaria per i primi anni post-operatori e, successivamente per pazienti portatori di HRA, in funzione della performance clinica. In caso di anomalie cliniche e/o

MoM 20150123\_IT

---

radiografiche e valori degli ioni metallici superiori al campo 2 - 7 µg/L di cobalto, si raccomandano ecografia, TAC e/o risonanza magnetica con tecnica MARS (Metallic Artefact Reduction Software). Lo screening degli ioni metallici dovrebbe essere eseguito nel sangue intero e il cobalto potrebbe fungere da sostanza di riferimento. È importante ricordare che tali raccomandazioni riguardano i potenziali effetti locali avversi delle artroplastiche MoM, dato che non sono noti valori critici per gli effetti sistemici.

Per quanto riguarda la richiesta di identificare criteri che permettano l'utilizzo sicuro degli impianti MoM per l'artroplastica, tenendo in particolare conto la progettazione e i differenti gruppi di pazienti, concludiamo quanto segue. L'applicazione dell'artroplastica MoM dell'anca dovrebbe essere valutata attentamente caso per caso in considerazione dei potenziali effetti avversi dei metalli rilasciati, in particolare in determinati sottogruppi di pazienti. Per esempio tutti i tipi di impianti MoM sono controindicati per donne in età fertile e per pazienti allergici ai relativi metalli. Inoltre, l'artroplastica di rivestimento dell'anca MoM non dovrebbe essere eseguita nelle donne con testa femorale di piccole dimensioni. Tuttavia, in pazienti giovani attentamente selezionati, di sesso maschile, attivi, con testa femorale di grandi dimensioni e rapporto testa-collo favorevole, l'HRA può rappresentare un'alternativa alla THA convenzionale. La scelta del tipo di impianto dovrebbe basarsi su una valutazione dettagliata caso per caso che tenga conto di tutti i rischi e i benefici. Infine, l'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito da chirurghi di notevole esperienza al fine di ridurre al minimo il rischio di posizionamento scorretto.

L'esperienza acquisita con impianti MoM evidenzia che l'introduzione di nuovi tipi di impianti, pure se simili a quelli reperibili sul mercato, dovrebbe essere attuata per passi successivi e accompagnata da studi pre-clinici e clinici. L'approvazione normativa da parte degli organi incaricati della valutazione della conformità non dovrebbe basarsi sulla semplice accettazione di minime modifiche di progettazione.

Sono necessarie ulteriori ricerche nei seguenti ambiti: 1) Ai fini di un'ulteriore valutazione della sicurezza, è necessario ottenere dati riguardo all'esposizione interna in studi tossicologici condotti su animali, in vista di poterli comparare con dati ottenuti esposizioni in pazienti sottoposti ad artroplastica MoM. 2) È necessario chiarire quali componenti dei residui metallici sono responsabili delle reazioni locali e/o sistemiche avverse. 3) È necessario analizzare il contributo dell'accoppiamento e dell'interfaccia conica alla formazione di residui metallici, nonché concentrarsi sull'interfaccia conica che include altre articolazioni portanti. 4) Sono necessari studi prospettici finalizzati a determinare il rapporto tra livelli di concentrazione dei metalli nei pazienti ed esito clinico, e definire una metodologia affidabile standardizzata per il dosaggio dei metalli. 5) È opportuno analizzare le reazioni locali e sistemiche in campioni post-mortem, ivi inclusa la determinazione dei metalli e delle loro varie combinazioni. 6) È necessario determinare l'eventuale ruolo di metalli diversi da Co e Cr, quali Ti e V, a causa del rapporto incoerente tra l'esito clinico e i livelli di ioni metallici di Co/Cr. Inoltre, sono necessarie ricerche volte a sostituire i metalli con altri materiali "duri", stabili e a bassa pericolosità. 7) Determinare l'incidenza e la prevalenza di effetti locali e sistemici avversi sulla salute nei pazienti con artroplastiche dell'anca di tipo MoM tramite la creazione di registri nazionali obbligatori, da applicarsi a tutti gli impianti permanenti.

MoM 20150123\_IT

---

*La presente traduzione non costituisce una traduzione ufficiale e non è stata approvata dal punto di vista giuridico.*

MoM 20150123\_IT

---

Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Institut suisse des produits thérapeutiques  
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic · Hallerstrasse 7 · Postfach · CH-3000 Bern 9 · [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) · Tel. +41 58 462 02 11 · Fax +41 58 462 02 12