



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO

Policlinico
di Bari



Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso

U.O. ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Direttore: Prof. G. SOLARINO



TREDICESIMO CONVEGNO DI TRAUMATOLOGIA CLINICA E FORENSE

20° Corso di Ortopedia, Traumatologia e Medicina Legale

**LE LESIVITÀ IN ORTOPEDIA, COMPLESSITA' CLINICA IN
PATOLOGIE ORTOPEDICHE E IN RIABILITAZIONE:
DAL PLANNING PREOPERATORIO ALLA STABILIZZAZIONE.
IL COMPLESSO RAPPORTO
FRA RISARCIMENTO E INDENNIZZO.
LEGGE GELLI-BIANCO: RESPONSABILITÀ VECCHIE E
NUOVE NELL'ACCERTAMENTO DELLA COLPA MEDICA**



Presidenti

F.M. Donelli, M. Gabbrielli, G. Varacca

24-25 Novembre 2023

Palazzo dei Congressi - Salsomaggiore Terme (PR)



LA GUARIGIONE DELLA FRATTURA

NON SOLO MECCANICA

G. Solarino, G. Vicenti, **F. Rifino**, B. Moretti

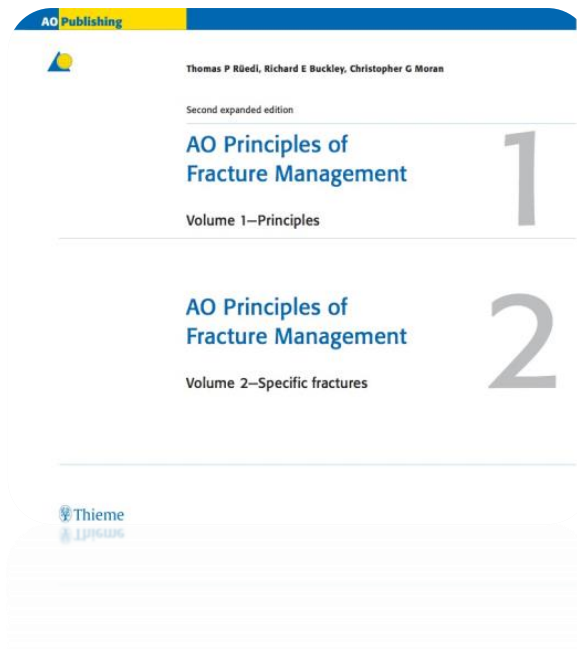


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO

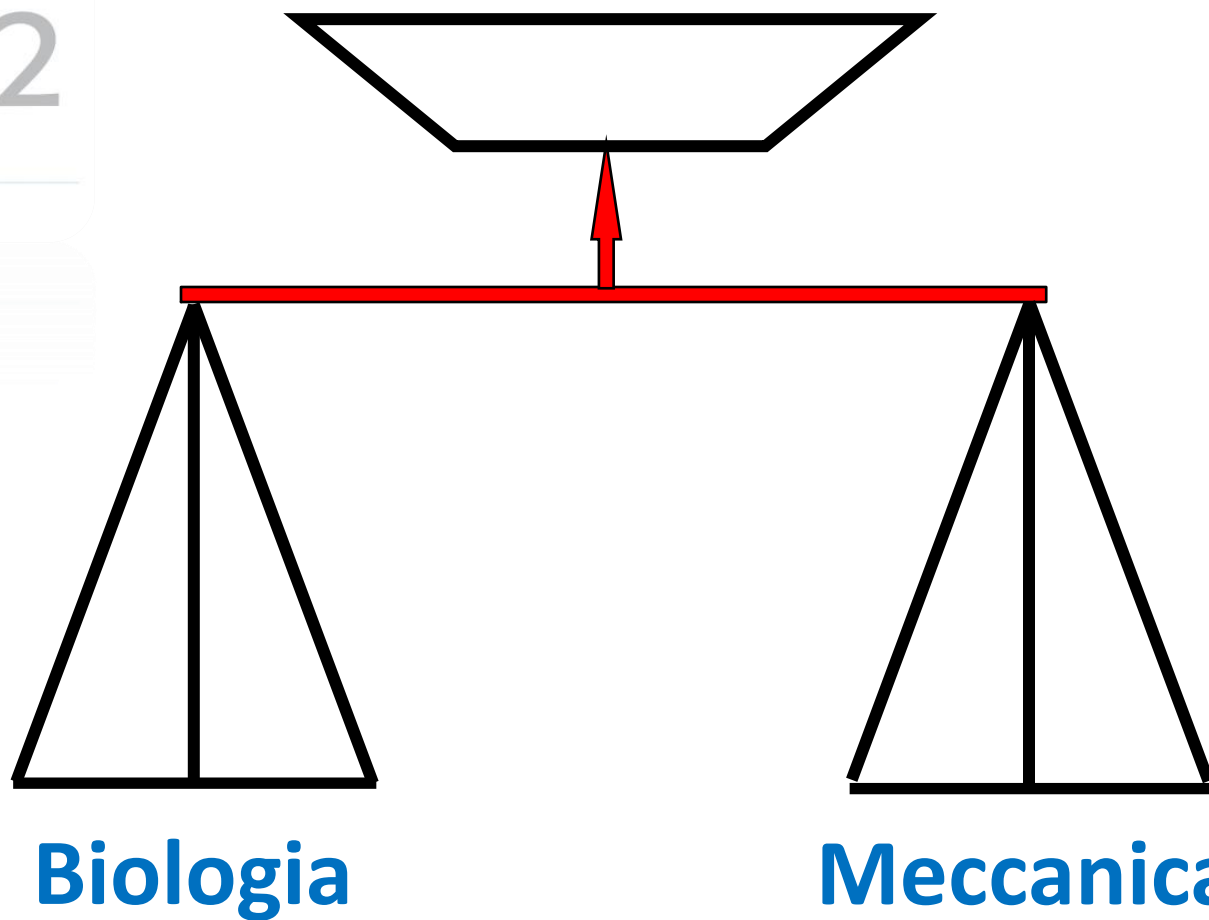
AGENDA

- MECCANISMI DI GUARIGIONE OSSEA
- RUOLO TERAPIA MEDICA
- RUOLO DELLE TERAPIE ADIUVANTI
 - STIMOLAZIONE BIOFISICA
 - BONE SCAFFOLDS
 - PRP
 - CELLULE MESENCHIMALI





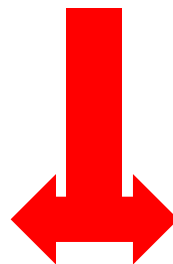
GUARIGIONE DELLA FRATTURA



GUARIGIONE DELLA FRATTURA

BIOLOGIA

- VIA DI ACCESSO
- TESSUTI MOLLI
- TECNICA DI RIDUZIONE
(diretta-indiretta)



MECCANICA

- CONDIZIONI DI MOVIMENTO
- FOCOLAIO DI FRATTURA
- STABILITA' ASSOLUTA
- STABILITA' RELATIVA

- PERSONALITA' DELLA FRATTURA

- PIANIFICAZIONE PREOPERATORIA

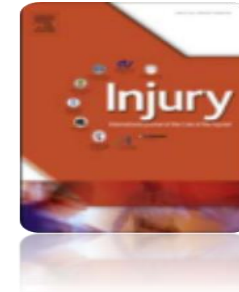


BIOLOGIA DELLA GUARIGIONE DELL'OSSO

Injury, Int. J. Care Injured 42 (2011) 551–555

The biology of fracture healing

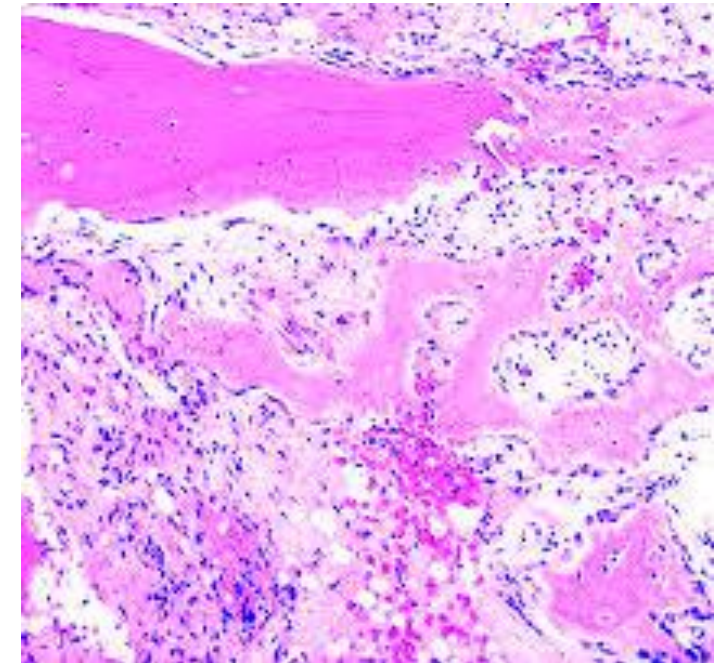
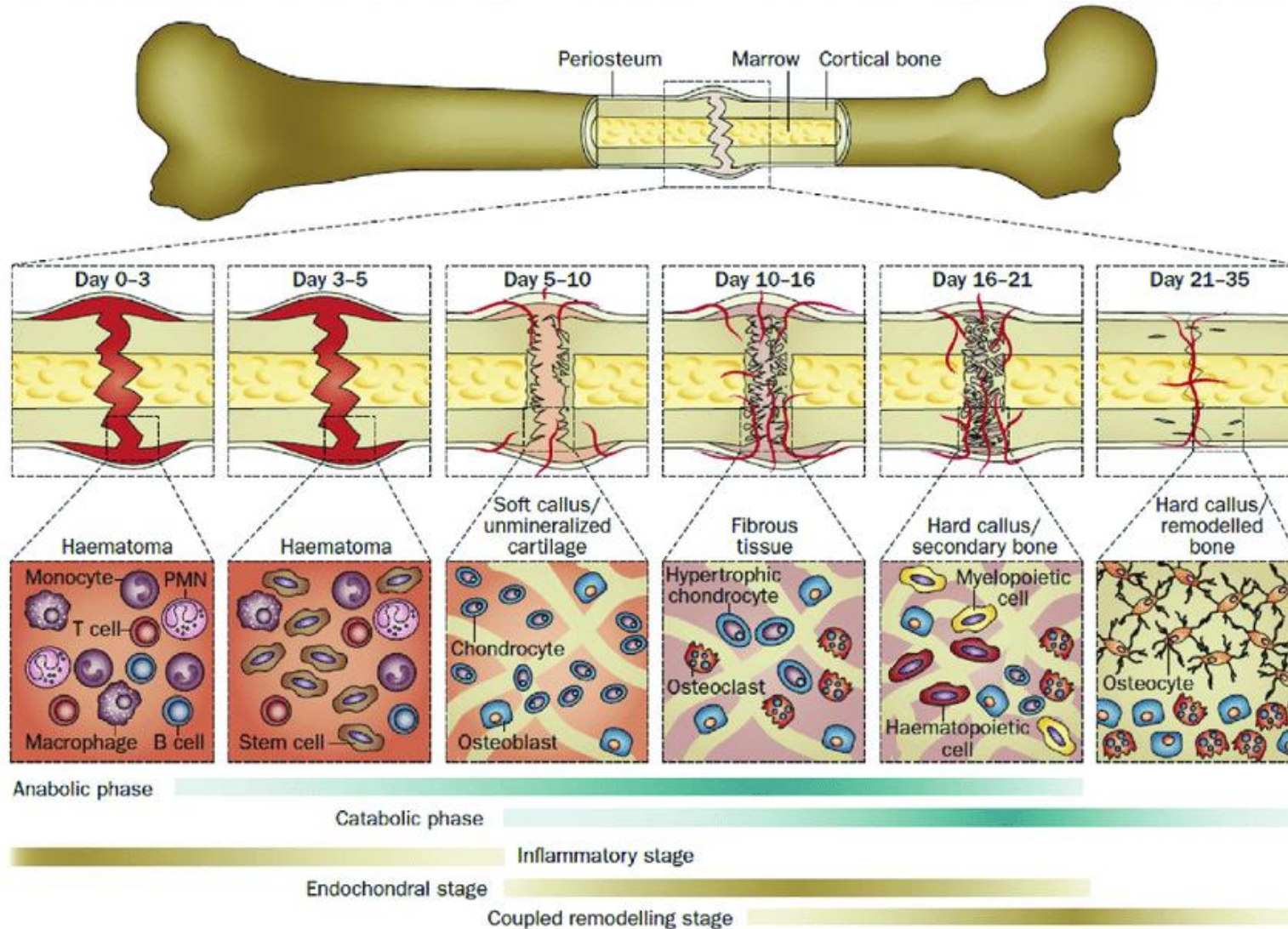
Richard Marsell^a, Thomas A. Einhorn^{b,*}



DUE MODALITA' DI GUARIGIONE DELLA FRATTURA

- **INDIRETTA** { FORMAZIONE DI CALLO OSSEO
STABILITA' RELATIVA
- **DIRETTA** { ASSENZA DI CALLO OSSEO
STABILITA' ASSOLUTA IN COMPRESSIONE

BONE HEALING



CALLO OSSEO (EE)

AGENDA

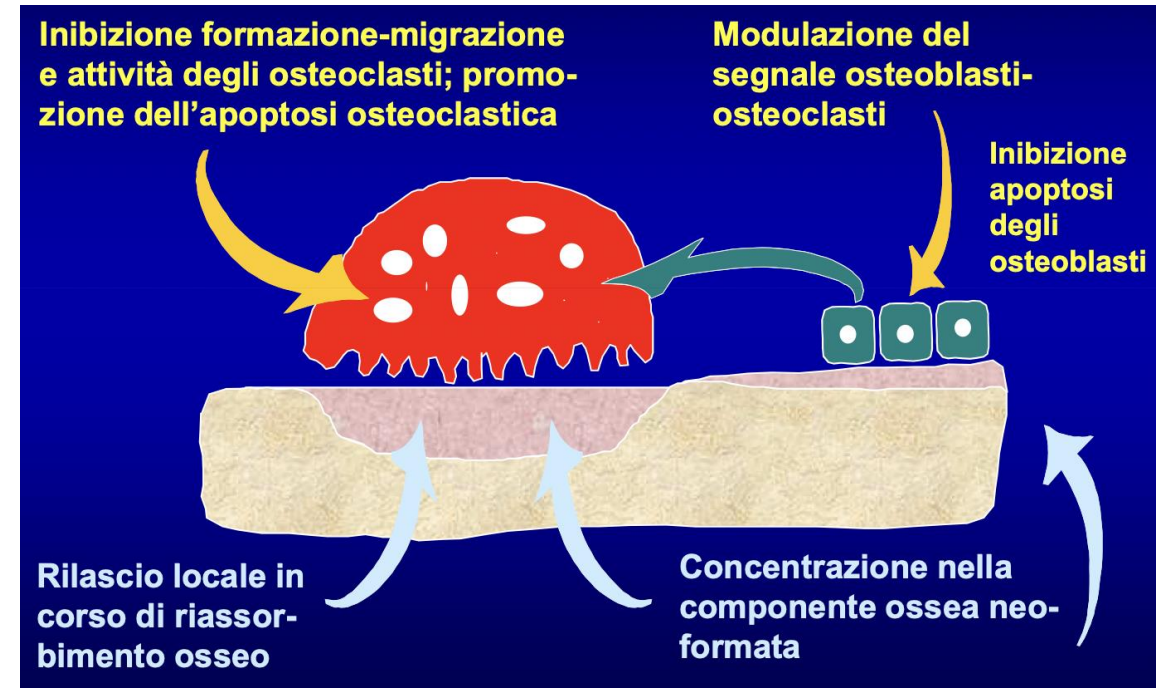
- MECCANISMI DI GUARIGIONE OSSEA
- **RUOLO TERAPIA MEDICA**
- RUOLO TERAPIA CHIRURGICA
- RUOLO DELLE TERAPIE ADIUVANTI
 - STIMOLAZIONE BIOFISICA
 - BONE SCAFFOLDS
 - PRP
 - CELLULE MESENCHIMALI

BISFOSFONATI - CLODRONATO

- Inibizione del riassorbimento osseo
- Modulazione attività osteoblastica
- Azione antinfiammatoria
- Durata del trattamento al massimo 5 anni

SVANTAGGI:

- Rischio osteonecrosi mandibola
- Disturbi gastrointestinali
- Patologie epatobiliari
- Fratture atipiche > se assunti per più di 5 anni consecutivi



BISFOSFONATI - CLODRONATO

FIGURA 2.
Riduzione percentuale dell'incidenza di nuove fratture vertebrali (A) e femorali (B) dopo trattamento con bisfosfonati (BF).

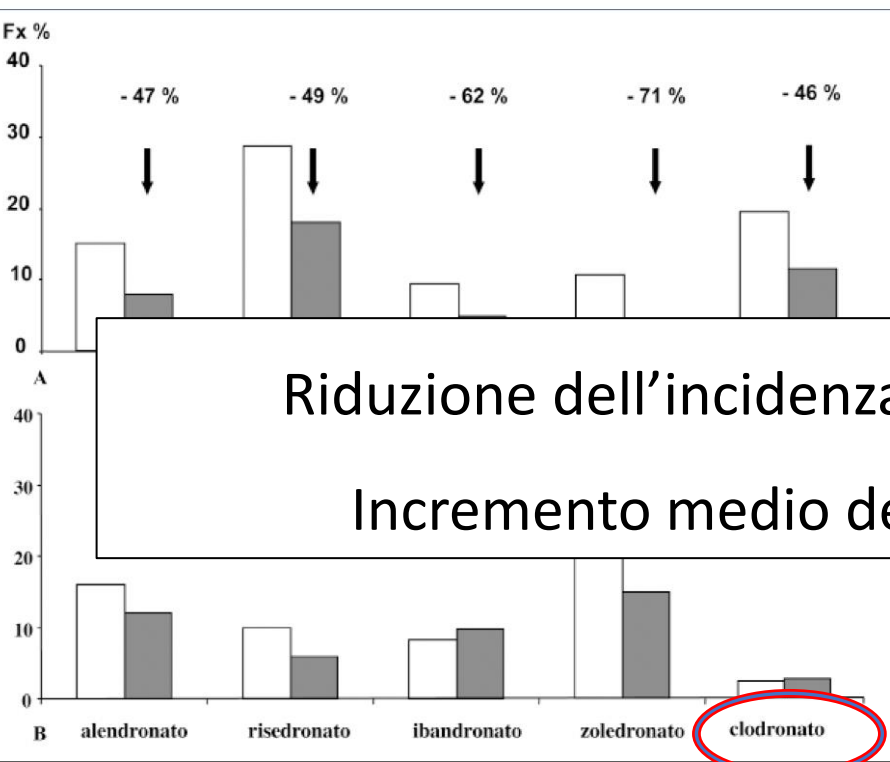


TABELLA. I.
Incremento percentuale medio della BMD lombare dopo trattamento con i diversi bisfosfonati (BF).

Molecola	Dosaggio	Via di somministrazione	Incremento della BMD lombare
Alendronato	10 mg (die) 70 mg (settimanale)	Orale	+ 8% (52)
Risedronato	5 mg (die) 35 mg (settimanale)	Orale	+ 6% (53)
Clodronato	800 mg (die) 200 mg (bi-settimanale)	Orale Intramuscolare	+ 4.35% (2) + 3,5% (20)

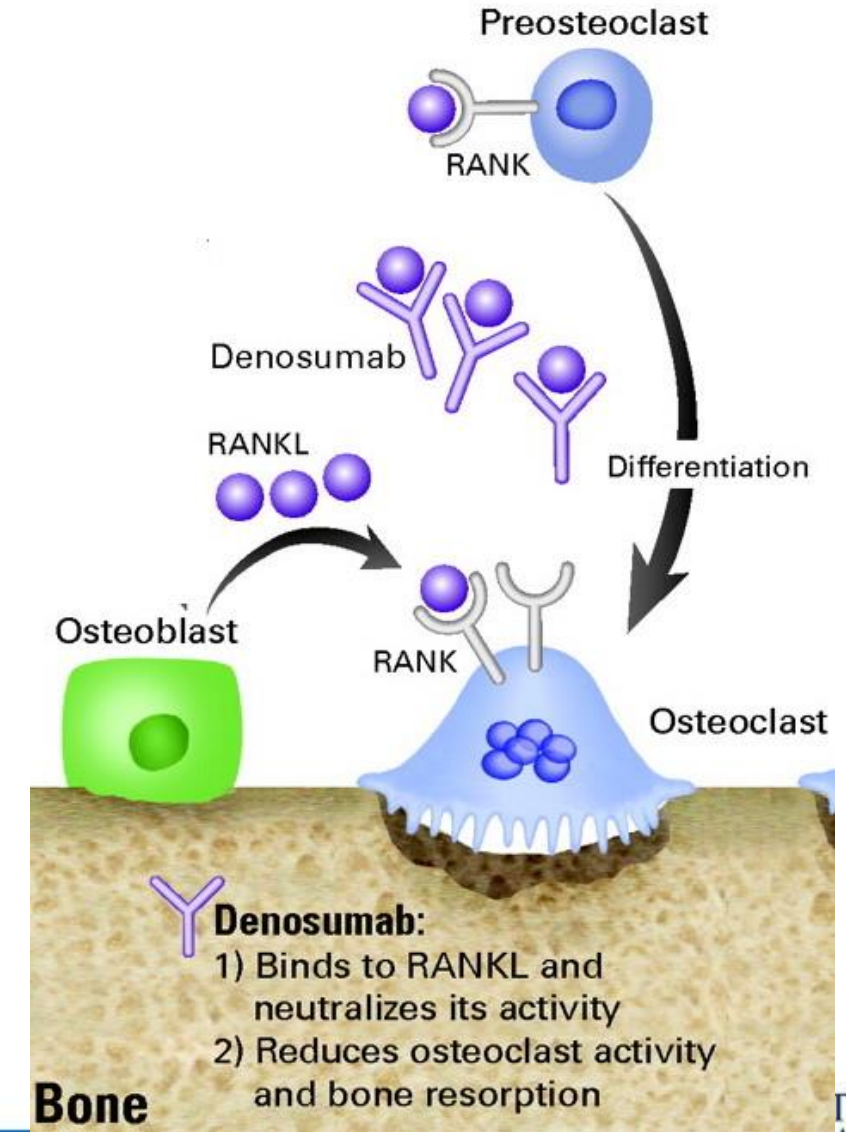
Riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali e femorali
Incremento medio della BMD lombare (sia per os che im)

DENOSUMAB

- Somministrazione sc, 1fl da 60mg ogni 6 mesi
- Attivo sia su osso corticale che midollare
- Aumento continuo della densità ossea fino a 10 aa di terapia (gli altri antirassorbitivi hanno un plateau a 3-4 anni)
- Riduce del 68% le fratture vertebrali, 40% femorali e 20% altre fratture osteoporotiche

SVANTAGGI:

- Costo (superiore alle tp di prima linea, inferiore al Teriparatide)
- Ipocalcemia
- Incremento patologie infettive
- Rebound riassorbitivo a fine tp (alla sospensione sostituire con BPs o altri farmaci)
- Fratture atipiche
- ONJ



DENOSUMAB

Una terapia continuativa di 10 anni con Denosumab ha dimostrato:

- Un aumento costante della BMD
- Una persistente riduzione del turnover osseo
- Una riduzione permanente durante la tp delle fratture
- Nessun incremento degli effetti collaterali del farmaco

Study Month

Study Month

Study Month

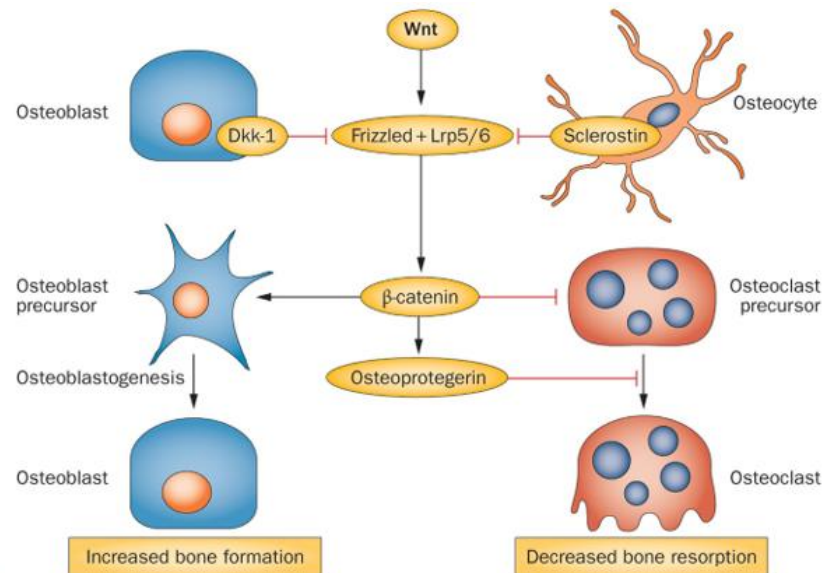
ROMOSOZUMAB

CARATTERISTICHE:

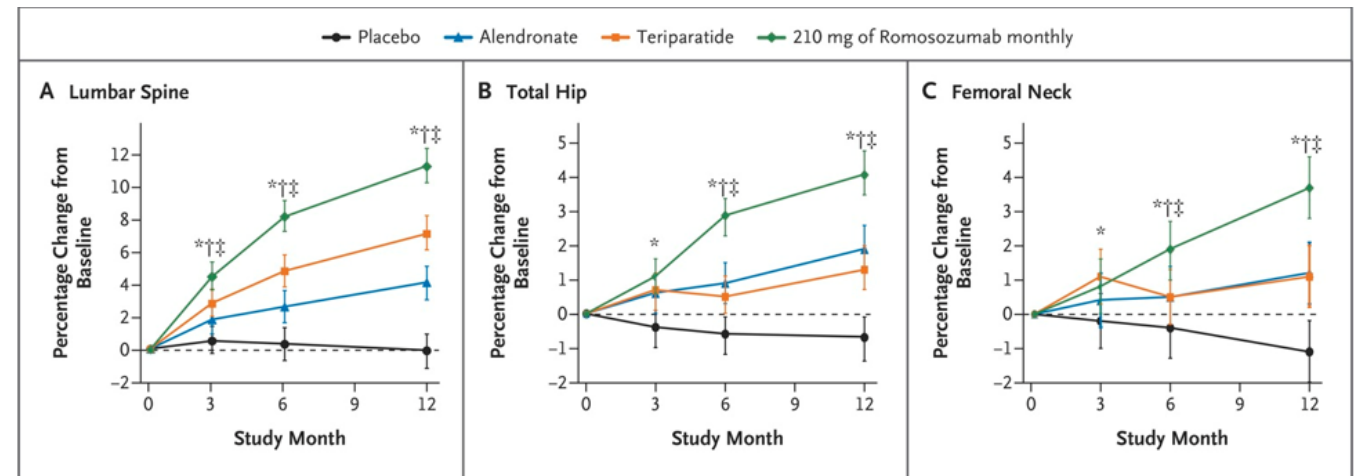
- Due iniezioni sc mensili
- Terapia della durata di 12 mesi
- Deve essere seguito da terapia antiriassorbitiva

SVANTAGGI:

- Costo molto elevato
- Fratture atipiche e ONJ



BMD



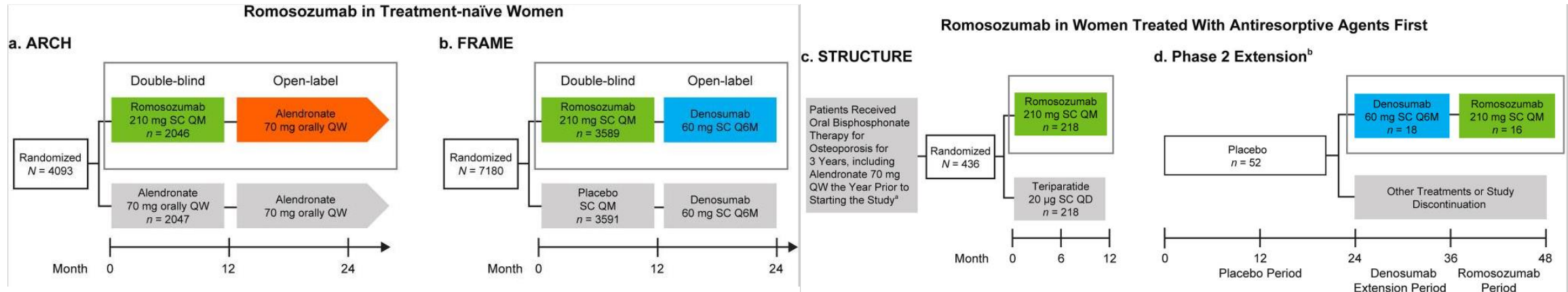
ROMOSUZUMAB

Romozozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence

Felicia Cosman¹, David L Kendler², Bente L Langdahl³, Benjamin Z Leder⁴, E Michael Lewiecki⁵, Akimitsu Miyauchi⁶, Maria Rojeski⁷, Michele McDermott⁷, Mary K Oates⁷, Cassandra E Milmont⁷, Cesar Libanati⁸, Serge Ferrari⁹

Affiliations + expand

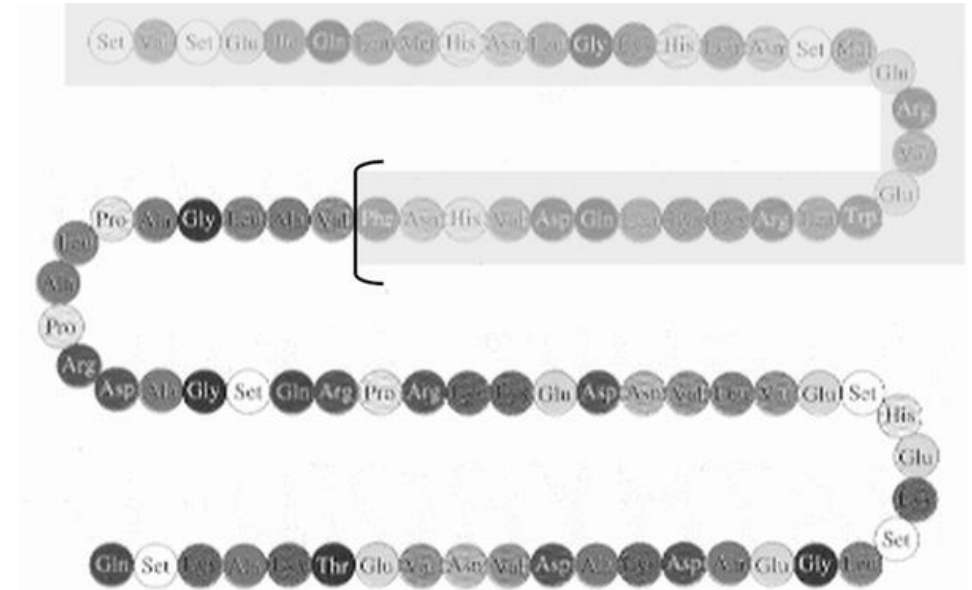
PMID: 35165774 PMCID: PMC9106644 DOI: 10.1007/s00198-021-06174-0



- Risultati migliori in termini di incremento della BMD e di soggetti responders vengono raggiunti quando il romozozumab è usato in prima linea piuttosto che dopo antiriassorbitivi
 - Periodo iniziale con romozozumab seguito da antiriassorbitivi mostra maggiore efficacia

TERIPARATIDE

- Estremità n-terminale (1-34) del PTH
- Somministrazione SC (20mcg die)
- Durata massima del trattamento 24 mesi
- Prevalente effetto di **NEOAPPOSIZIONE** ossea
- Aumento della BMD del 10% in 18 mesi
- Riduzione fr vertebrali del 65%, non vertebrali del 53%
- Non determina nè fratture atipiche nè ONJ



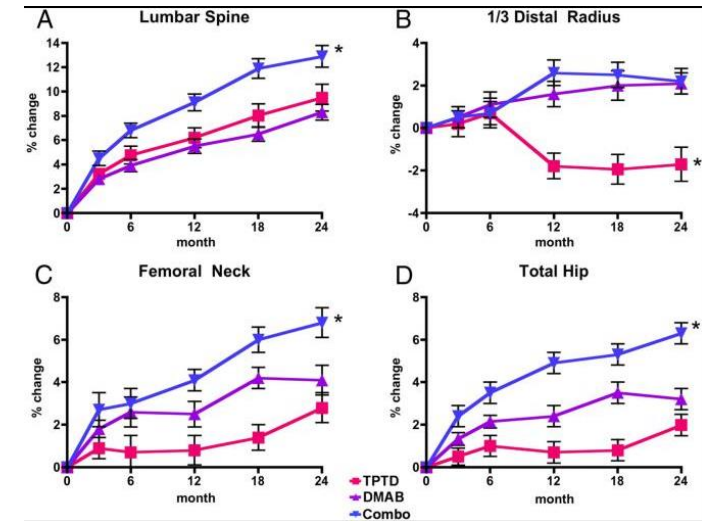
SVANTAGGI:

- Alla sospensione perdita di massa ossea in 12-24 mesi e ripresa del rischio fratturativo
- Costo elevato
- Non utilizzabile in pazienti oncologici

«DENOSUMAB+TERIPARATIDE» NELLE FRATTURE DA FRAGILITA'

Efficacy of the Combination of Teriparatide and Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-Analysis

Yang Sun¹, Yue Li², Jiangbi Li¹, Xiaoping Xie¹, Feng Gu¹, Zhenjiang Sui², Ke Zhang¹ and Tiecheng Yu^{1*}
Front. Pharmacol., 24 May 2022
Sec. Drugs Outcomes Research and Policies
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.888208>



La combinazione di teriparatide e denosumab è superiore rispetto alla monoterapia con uno dei due farmaci nell'aumentare la BMD lombare e femorale in donne con osteoporosi post menopausale

«DENOSUMAB+TERIPARATIDE» NELLE FRATTURE DI RADIO E TIBIA

20 vs 40 mcg die

Effects of Combination Denosumab and High-Dose Teriparatide Administration on Bone Microarchitecture and Estimated Strength: The DATA-HD HR-pQCT Study

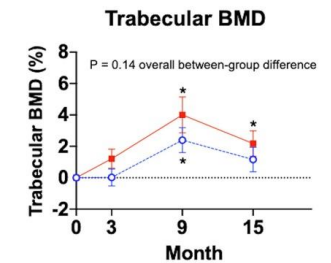
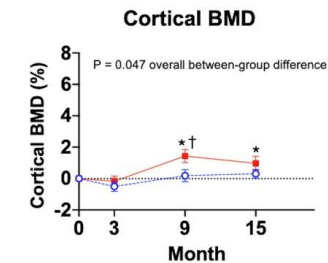
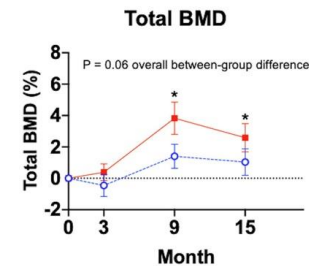
Sabashini K Ramchand✉, Natalie L David, Hang Lee, Michael Bruce, Mary L Bouxsein, Benjamin Z Leder, Joy N Tsai

First published: 13 August 2020 | <https://doi.org/10.1002/jbmr.4161> | Citations: 3

La combinazione di denosumab e alte dosi di teriparatide aumenta densità ossea periferica, la microarchitettura trabecolare, la struttura corticale e la forza dell'osso

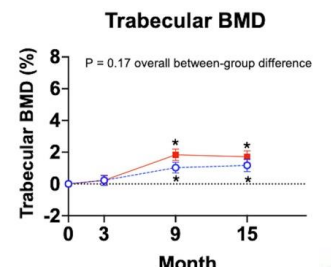
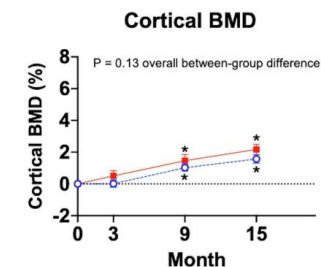
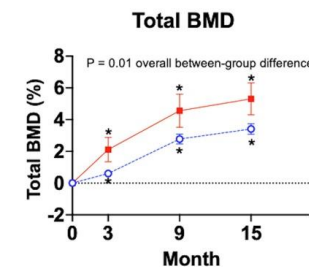
Distal Radius

○ TPTD 20ug + DMAB
■ TPTD 40ug + DMAB



Distal Tibia

○ TPTD 20ug + DMAB
■ TPTD 40ug + DMAB

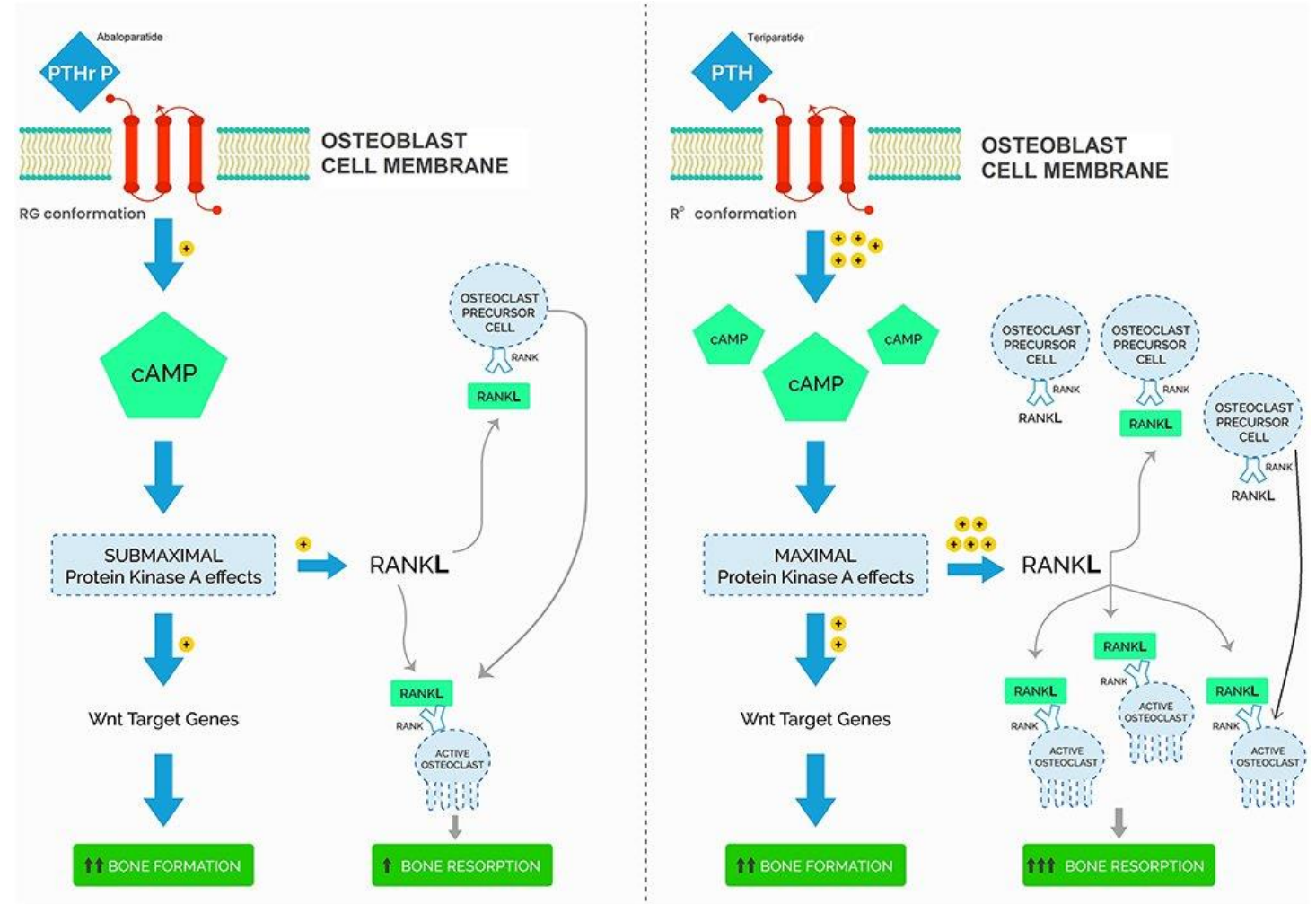


ABALOPARATIDE

- Nuovo farmaco derivato dal PTH
- Potente azione anabolica sul tessuto osseo
- Somministrazione giornaliera sottocutanea, 80mcg die
- Terapia limitata a due anni
- Sostituzione con altro farmaco alla sospensione

SVANTAGGI:

- Non utilizzabile in pazienti oncologici
- Costo molto elevato



ABALOPARATIDE

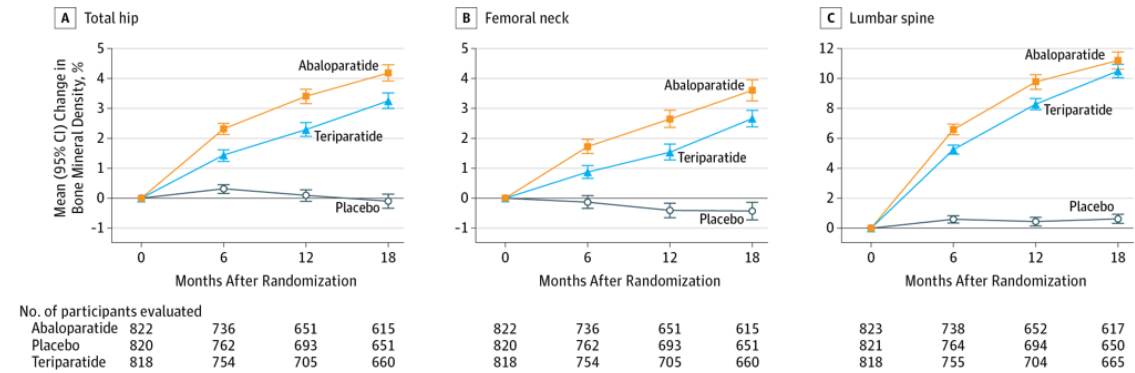
Clinical Trial > JAMA. 2016 Aug 16;316(7):722-33. doi: 10.1001/jama.2016.11136.

Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial

Paul D Miller¹, Gary Hattersley², Bente Juel Riis³, Gregory C Williams², Edith Lau⁴, Luis Augusto Russo⁵, Peter Alexandersen⁶, Cristiano A F Zerbini⁷, Ming-yi Hu², Alan G Harris², Lorraine A Fitzpatrick², Felicia Cosman⁸, Claus Christiansen³, ACTIVE Study Investigators

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 27533157 DOI: 10.1001/jama.2016.11136



- Minore incidenza di nuove fratture vertebrali in pazienti trattati con abaloparatide rispetto al placebo
- Maggiore incremento della BMD con abaloparatide rispetto al placebo

AGENDA

- MECCANISMI DI GUARIGIONE OSSEA
- RUOLO TERAPIA MEDICA
- RUOLO DELLE TERAPIE ADIUVANTI
 - STIMOLAZIONE BIOFISICA
 - BONE SCAFFOLDS
 - PRP
 - CELLULE MESENCHIMALI

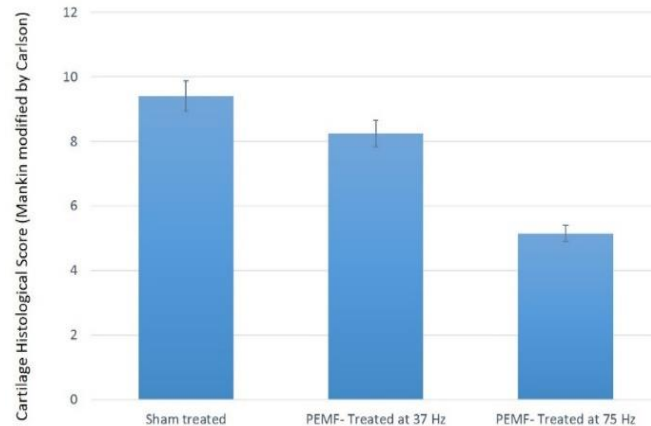
BIOFISICA CLINICA

Studia l'interazione tra le **energie fisiche non-ionizzanti** e **l'organismo**

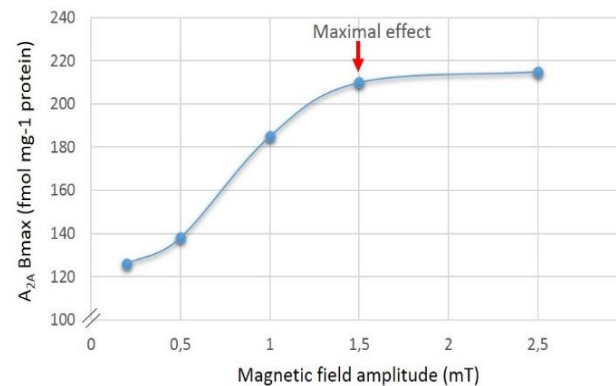
al fine di modificare le sue reazioni biologiche locali e generali

IL TESSUTO BIOLOGICO RISENTE DELLE CARATTERISTICHE SPECIFICHE DEL SEGNALE

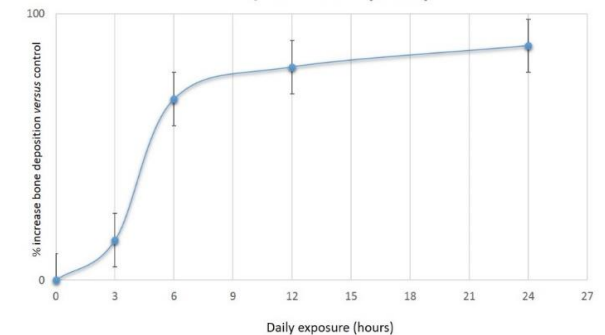
FREQUENZA



INTENSITÀ DI ENERGIA



ORE DI STIMOLAZIONE



BIOFISICA CLINICA: non si parla di MAGNETOTERAPIA!

5. Patologie trattate	6
5.1 Acne	8
5.2 Antidolorifico - Antiflogistico	8
5.3 Artrite reumatoide	8
5.4 Artropatia acuta e degenerativa	9
5.5 Artrosi cervicale	9
5.6 Artrosi colonna lombo sacrale	9
5.7 Artrosi tibio tarsica	10
5.8 Asma bronchiale	10
5.9 Astenia	11
5.10 Atrofia muscolare	11
5.11 Borsite	11
5.12 Brachialgia	11
5.13 Cefalea muscolo tensiva	12
5.14 Cellulite	12
5.15 Cicatrici - postumi recenti d'intervento chirurgico	13
5.16 Contusioni	13
5.17 Coxalgia artrosica	14
5.18 Dermatite atopica	14
5.19 Dismenorrea	14
5.20 Distorsioni	15
5.21 Dolori mascellari	15
5.22 Disturbi di circolo refluo ed edemi agli arti	15
5.23 Eczemi	15
5.24 Emicrania	16
5.25 Epicondilitis o gomito del tennista	16
5.26 Flebite	16
5.27 Fratture ossee	16
5.28 Fuoco di sant'Antonio o Herpes Zoster	17
5.29 Gengivite	17
5.30 Gonartrosi	17
5.31 Herpes Simplex	18
5.32 Impotenza / deficit erettile	18
5.33 Insonnia	18
5.34 Ittiosi volgare	18
5.35 Lacerazioni della pelle	18
5.36 Lombalgia artrosica	19

5.37 Lussazioni capi articolari	19
5.38 Morbo di Raynaud primitivo o secondario a sclerodermia	19
5.39 Nevralgia del trigemino	20
5.40 Osteoporosi localizzata	20
5.41 Otitis	20
5.42 Piaghe da decubito	20
5.43 Prostatiti	21
5.44 Prurigo	21
5.45 Pseudoartrosi	21
5.46 Psoriasi	21
5.47 Rachialgia artrosica	21
5.48 Reumatismi fibromiositici	22
5.48.1 Periartriti	22
5.48.2 Tendiniti - fibrositi - tenosinoviti	22
5.49 Rigenerazione tessuti cutanei	22
5.50 Rinite vasomotoria	22
5.51 Ritardi di consolidazione	22
5.52 Sciatalgia	23
5.53 Sindrome di Neri-Barré	23
5.54 Sinusite para-nasale	23
5.55 Spondilite	23
5.56 Stomatite	23
5.57 Strappo muscolare	23
5.58 Tendinite	23
5.59 Tonsillite	23
5.60 Torcicollo	23
5.61 Ulcere post-flebitiche	23
5.62 Ustioni	23
5.63 Vene varicose o varici degli arti inferiori	23
5.64 Vertigini	23
6 Effetti collaterali	23
7 Controindicazioni	23
8 Caratteristiche tecniche	23
9 Avvertenze	23
10 Bibliografia	23
11 Sommario	23



STIMOLAZIONE BIOFISICA vs MAGNETOTERAPIA

MAGNETOTERAPIA: nessuno studio

5. Patologie trattate _____	
5.1 Acne _____	
5.2 Antidolorifico - Antiflogistico _____	
5.3 Artrite reumatoide _____	5.37 Lesioni capi articolari _____
5.4 Artropatia acuta e degenerativa _____	5.38 Morbo di Raynaud primitivo e secondario _____
5.5 Artrosi cervicale _____	5.39 Nevralgia del trigemino _____
5.6 Artrosi colonna lombo sacrale _____	5.40 Osteoporosi localizzata _____
5.7 Artrosi tibio tarsica _____	5.41 Otite _____
5.8 Asma bronchiale _____	5.42 Piaghe da decubito _____
5.9 Astenia _____	5.43 Prostatiti _____
5.10 Atrofia muscolare _____	5.44 Prurigo _____
5.11 Borsite _____	5.45 Pseudoartrosi _____
5.12 Brachialgia _____	5.46 Psoriasi _____
5.13 Cefalea muscolo tensiva _____	5.47 Rachialgia cronica _____
5.14 Cellulite _____	5.48 Reumatismi fibromiotalici _____
5.15 Cicatrici - postumi recenti d'intervento chirurgico _____	5.48.1 Periartriti _____
5.16 Contusioni _____	5.48.2 Tendiniti - fibrositi - tenosinoviti _____
5.17 Coxalgia artrosica _____	5.49 Rigenerazione tessuti cutanei _____
5.18 Dermatite atopica _____	5.50 Rinite vasomotoria _____
5.19 Dismenorrea _____	5.51 Ritardi di consolidazione _____
5.20 Distorsioni _____	5.52 Sciatalgia _____
5.21 Dolori mascellari _____	
5.22 Disturbi di circolo refluo ed edemi agli arti _____	
5.23 Eczemi _____	
5.24 Emicrania _____	
5.25 Epicondilitis o gomito del tennista _____	
5.26 Flebite _____	
5.27 Fratture ossee _____	
5.28 Fuoco di sant'Antonio o Herpes Zoster _____	
5.29 Gengivite _____	
5.30 Gonartrosi _____	
5.31 Herpes Simplex _____	
5.32 Impotenza / deficit erettile _____	
5.33 Insonnia _____	
5.34 Ittiosi volgare _____	
5.35 Lacerazioni della pelle _____	
5.36 Lombalgia artrosica _____	



MAGNETOTERAPIA
codice CND: Z120606

STIMOLAZIONE BIOFISICA: ricerche traslazionali



**STIMOLATORE DELLA
CRESCITA OSSEA**
codice CND: Z12130301



STIMOLAZIONE BIOFISICA vs MAGNETOTERAPIA



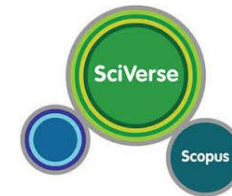
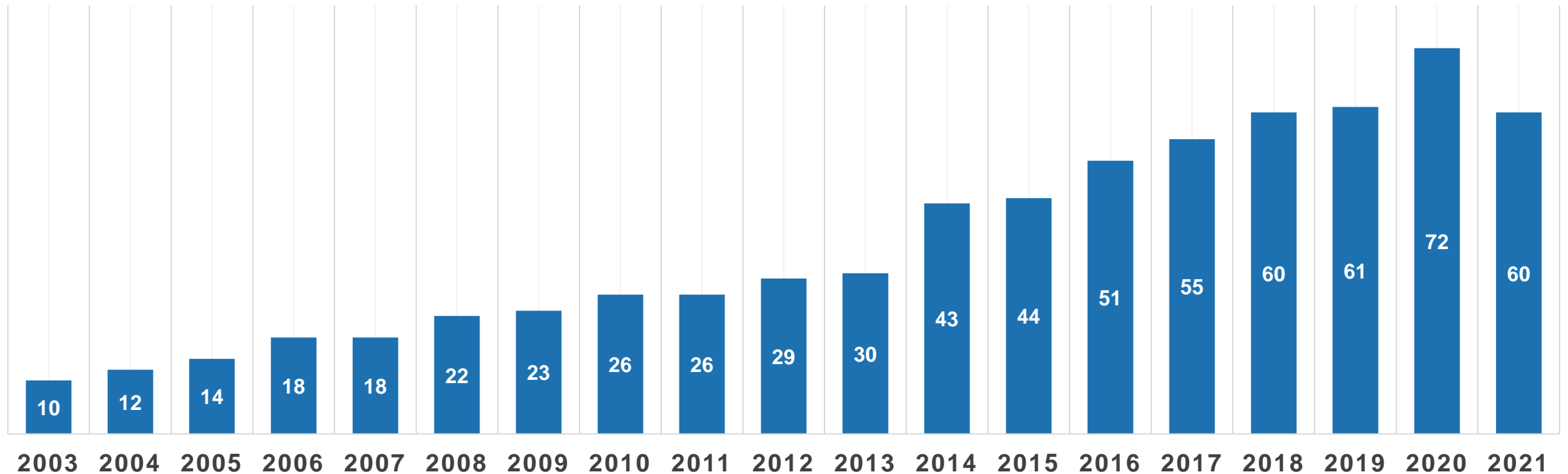
- normativa di riferimento
- norma collaterale **CEI EN 60601-1-11** che soddisfa i requisiti essenziali della direttiva 93/42/CE

i DM ad uso domiciliare devono essere **protetti dalla possibilità di attuare modifiche** che possono comprometterne la sicurezza di base o le prestazioni essenziali



LETTERATURA SPECIFICA DELLA BIOFISICA CLINICA

ARTICOLI PUBBLICATI (2003-2021)



BIOFISICA CLINICA



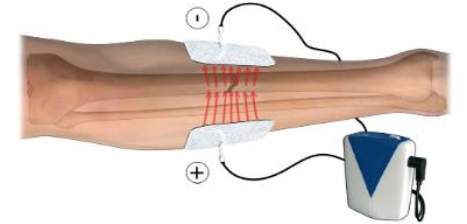
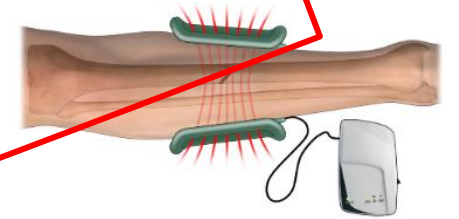
Campi Elettro-Magnetici Pulsati
(CEMP)

INDUTTIVA



Campi Elettrici ad
accoppiamento capacitivo
(CCEF)

CAPACITIVA



Vibrazione meccanica
(LIPUS)

AD ULTRASUONI



Onde d'urto focali

ESWT



FDA-APPROVED

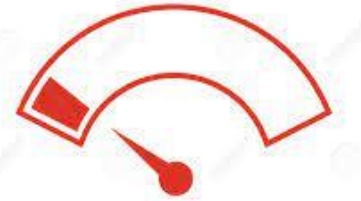
BIOFISICA CLINICA – TIPOLOGIA DELLO STIMOLO

INDUTTIVA → Campi Elettro-Magnetici Pulsati (CEMP)

CAPACITIVA → Campi Elettrici accoppiamento capacitivo (CCEF)

ULTRASUONI → Vibrazione meccanica (LIPUS)

ESWT → Onde d'urto focali



BIOFISICA CLINICA – TIPOLOGIA DELLO STIMOLO

INDUTTIVA → Campi Elettro-Magnetici Pulsati (CEMP)

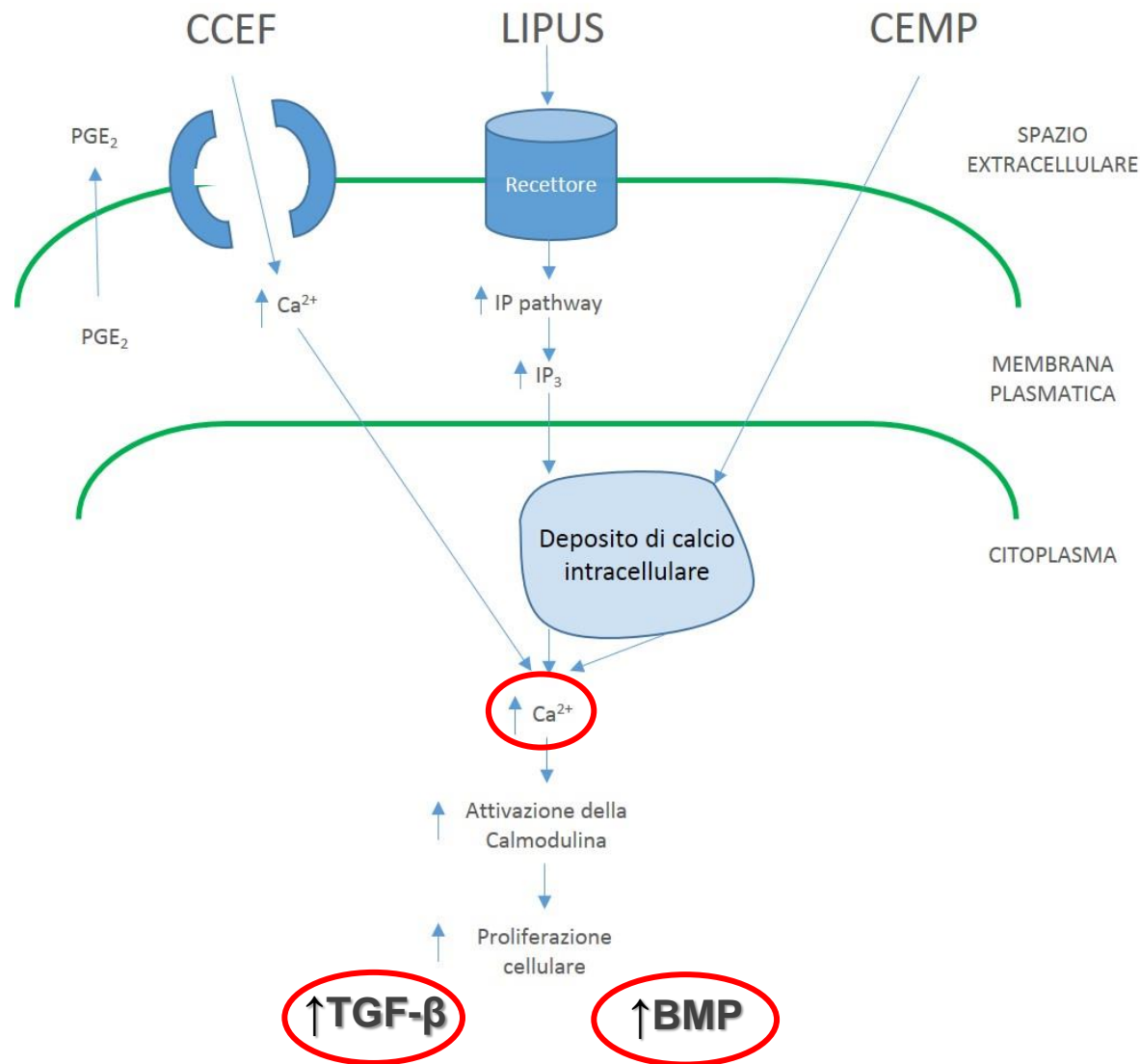
CAPACITIVA → Campi Elettrici accoppiamento capacitivo (CCEF)

ULTRASUONI → Vibrazione meccanica (LIPUS)

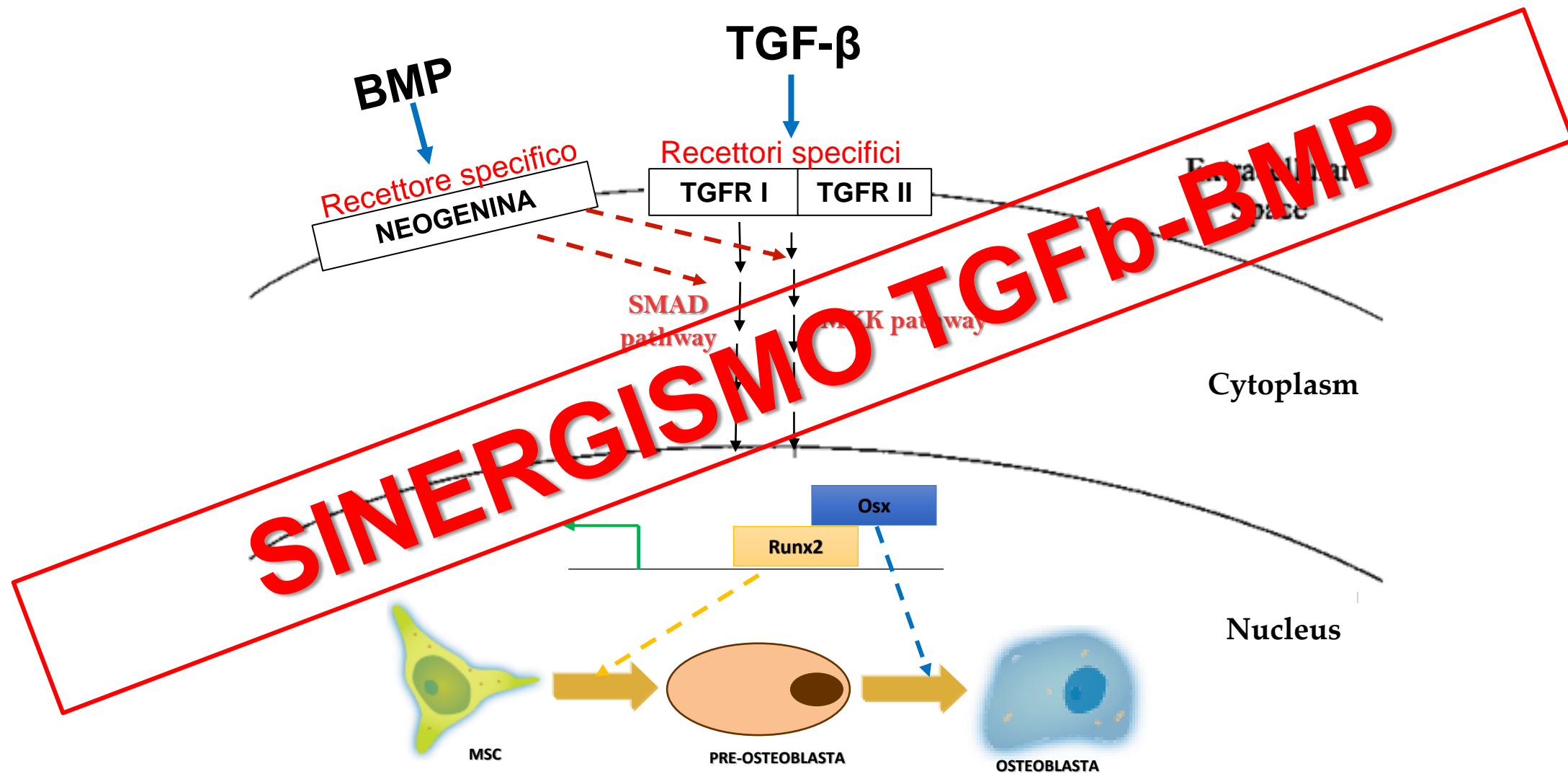
ESWT → Onde d'urto focali



STIMOLAZIONE BIOFISICA: meccanismo d'azione



STIMOLAZIONE BIOFISICA ED OSTEOGENESI RIPARATIVA



STIMOLAZIONE BIOFISICA: meccanismo d'azione

Adenosine Receptors as a Biological Pathway for the Anti-Inflammatory and Beneficial Effects of Low Frequency Low Energy Pulsed Electromagnetic Fields

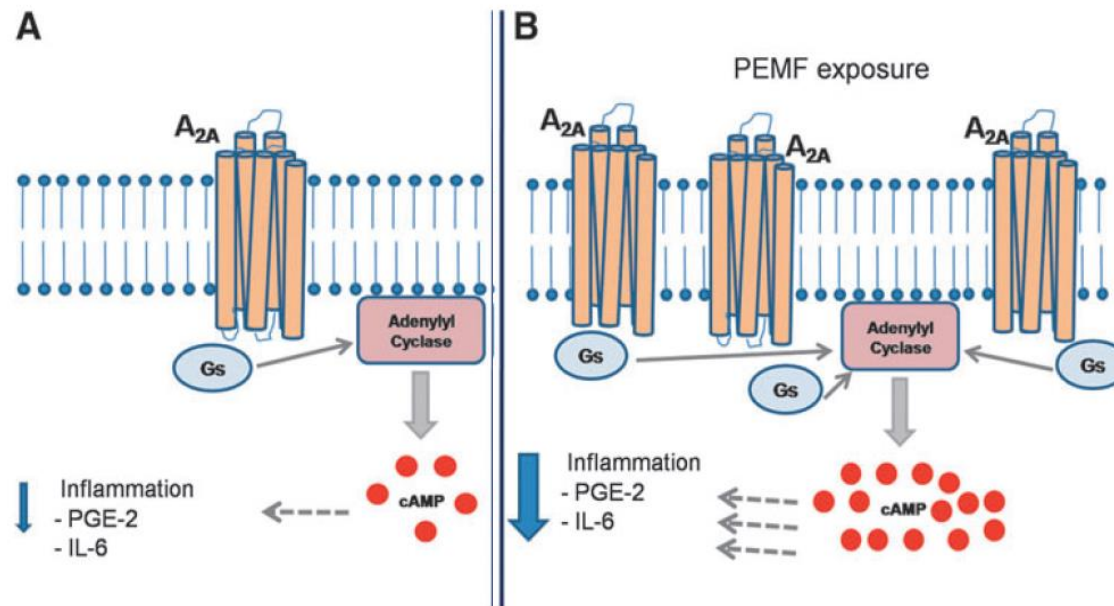
Katia Varani,¹ Fabrizio Vincenzi,¹ Annalisa Ravani,¹ Silvia Pasquini,¹ Stefania Merighi,¹
Stefania Gessi,¹ Stefania Setti,² Matteo Cadossi,² Pier Andrea Borea,¹ and Ruggero Cadossi²

¹Department of Medical Sciences, Pharmacology Unit, University of Ferrara, Via Fossato di Mortara 17-19, 44121 Ferrara, Italy

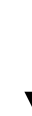
²IGEA Biophysics Laboratory, Carpi, Italy

Correspondence should be addressed to Katia Varani; vrk@unife.it

Received 20 October 2016; Accepted 12 January 2017; Published 1 February 2017



UPREGULATION DEI RECETTORI A2-A3R



↓ Citochine proinfiammatorie

↓ Sintesi di radicali liberi

× Inibizione sintesi COX2

↑ Citochine antinfiammatorie

Effetto adenosina agonista → effetto antinfiammatorio

BIOFISICA CLINICA: new soft pharmacology

1521-0081/67/1/74-102\$25.00

PHARMACOLOGICAL REVIEWS

Copyright © 2014 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

<http://dx.doi.org/10.1124/pr.113.008540>

Pharmacol Rev 67:74-102, January 2015

ASSOCIATE EDITOR: DAVID R. SIBLEY

The A₃ Adenosine Receptor: History and Perspectives

Pier Andrea Borea, Katia Varani, Fabrizio Vincenzi, Pier Giovanni Baraldi, Mojgan Aghazadeh Tabrizi, Stefania Merighi, and Stefania Gessi

Department of Medical Sciences, Pharmacology Section (P.A.B., K.V., F.V., S.M., S.G.), and Department of Pharmaceutical Sciences, University of Ferrara, Italy (P.G.B., M.A.T.)

2013). Therefore, PEMFs could be an innovative physiologic alternative to the use of agonists as they can mediate the tissue-specific agonist effects without any desensitization and downregulation. All the above indicates that PEMFs could be a very interesting example of “soft pharmacology.”

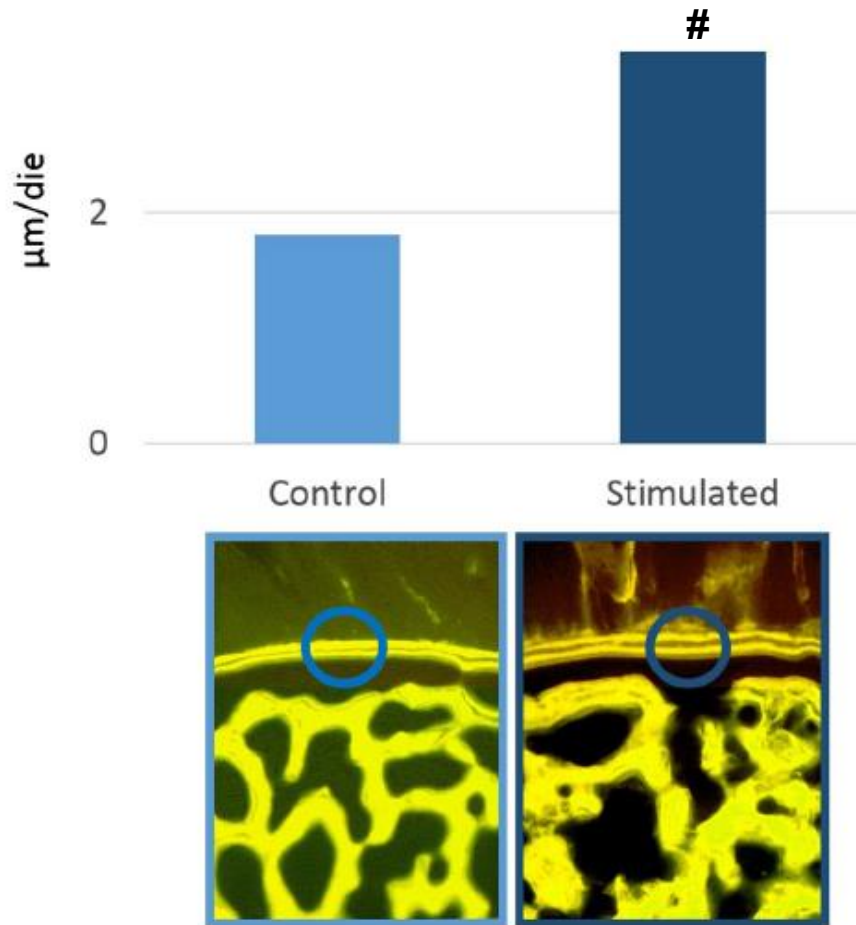
STIMOLAZIONE BIOFISICA: risultati in vitro

Biophysical stimulation on the regulation of bone matrix and growth factors

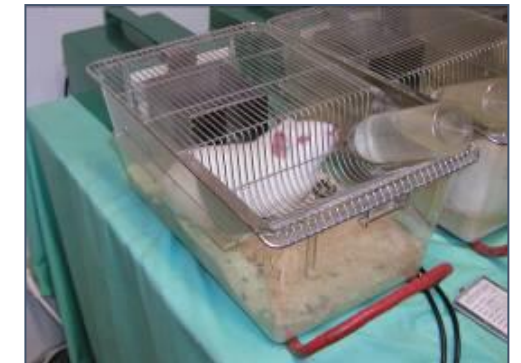
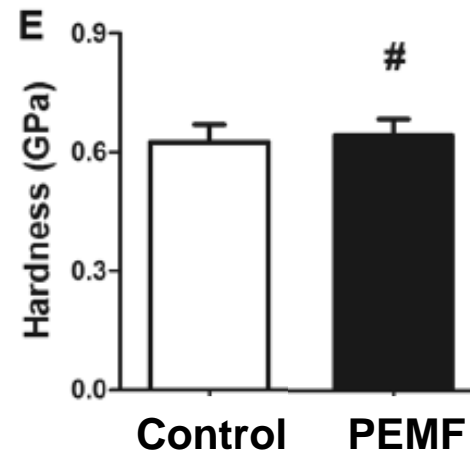
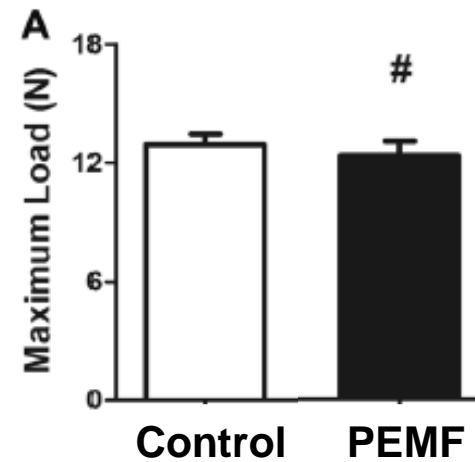
Author	Physical method	In vitro models	Results
Jansen JH, <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2010	PEMFs	hBMSCs	↑ TGF- β 1 ↑ BMP-2mRNA ↑ Differentiation
Esposito M, <i>In Vivo.</i> 2012	PEMFs	hBMSCs	↑ Proliferation ↑ Differentiation
Ceccarelli G, <i>Biores Open Access.</i> 2013	PEMFs	hBMSCs	↑ Proliferation ↑ ECM deposition
Zhou J, <i>Bioelectromagnetics.</i> 2013	PEMFs	Rat calvarial osteoblasts	↑ Proliferation
Hartig M, <i>Eur Biophys J.</i> 2000	CCEF	Osteoblast from periosteum explants	↑ Proliferation ↑ Differentiation
Wang Z, <i>J Bone Joint Surg Am.</i> 2006	CCEF	Osteoblastic cells (MC3T3-E1)	↑ BMP-2,4,5,6,7 mRNA
Bisceglia B, <i>Bioelectromagnetics.</i> 2011	CCEF	Osteoblast-like cell lines (SAOS-2)	↑ Proliferation
Clark CC, <i>J Orthop Res.</i> 2014	CCEF	Human calvarial osteoblasts	↑ BMP-2,4 mRNA ↑ TGF- β 1, β 2, β 3 mRNA ↑ FGF-2
Hauser J, <i>J Orthop Res.</i> 2009	LIPUS	Osteoblast-like cell lines (SAOS-2)	↑ Proliferation
Fassina L, <i>Bioinorg Chem Appl.</i> 2010	LIPUS	SAOS-2 human osteoblasts	↑ Proliferation ↑ ECM deposition
Xue H, <i>PLoS One.</i> 2013	LIPUS	Alveolar bone in vivo	↑ BMP-2 mRNA
Carina V, <i>J Appl Biomater Funct Mater.</i> 2017	LIPUS	Human mesenchymal stem cells	↑ Proliferation ↑ MgHA/coll hybrid composite scaffold ↑ VEGF gene expression

STIMOLAZIONE BIOFISICA: risultati in vitro

MINERAL APPPOSITION RATE ($\mu\text{m}/\text{die}$)

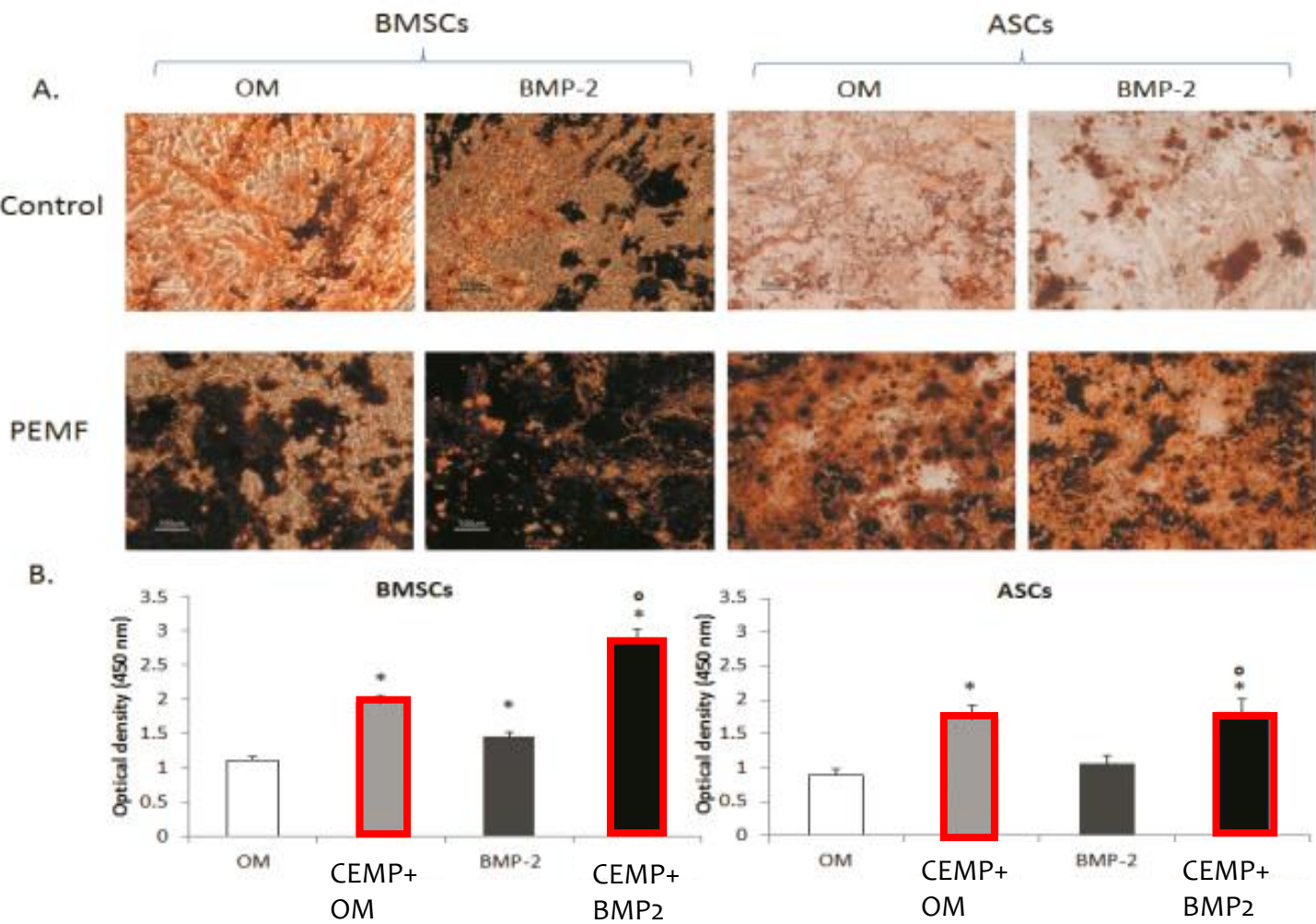


PROPRIETÀ BIOMECCANICHE



STIMOLAZIONE BIOFISICA: Effetti *in vitro* sul tessuto osseo

Favorisce
Differenziamento
osteogenetico



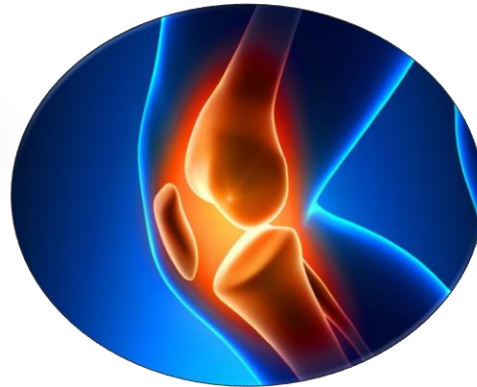
BIOFISICA CLINICA



BIOFISICA ORTOPEDICA



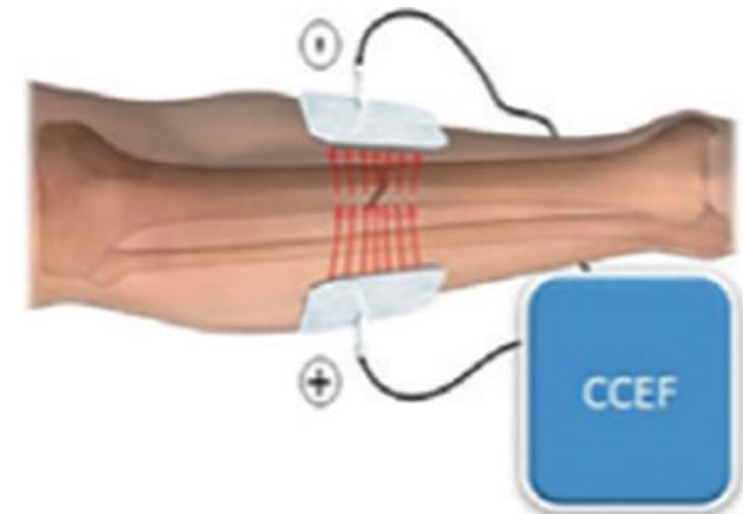
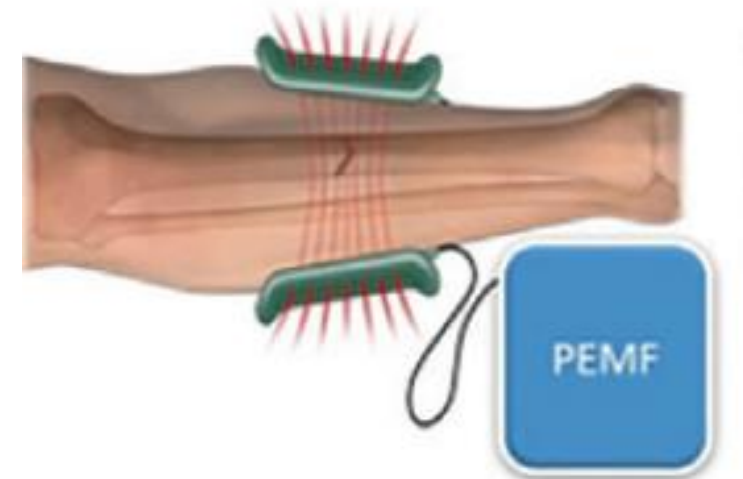
BIOFISICA TRAUMATOLOGICA



BIOFISICA ARTICOLARE

OSTEOGENESI RIPARATIVA: evidenze cliniche

Autore	Tipo di studio	Livello evidenza	Patologia	Numero pazienti	Risultato
Marcer et al. 1984 ¹³	Serie di casi	IV	Non union	147	73% consolidazione
Traina et al. 1986 ¹⁴	Serie di casi	IV	Non union	248	84% consolidazione
Fontanesi et al. 1986 ¹⁵	Prospettico, trattato vs controllo	II	Frattura di tibia	20 vs 20	85,7 vs 109,2 giorni ($p < 0,01$)
Borsalino et al. 1988 ¹⁶	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Osteotomia intertrocanterica femorale	15 vs 16	Accorciamento tempi consolidazione ($p < 0,05$)
Savini et al. 1990 ¹⁷	Serie di casi	IV	Fusione posterolaterale lombosacrale	20	95% consolidazione
Traina et al. 1991 ¹⁸	Retrospektivo, trattato vs controllo	III	Non union	41 vs 26	5,7 vs 7,8 mesi ($p < 0,01$)
Mammi et al. 1993 ¹⁹	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Osteotomia tibiale	18 vs 19	Accorciamento tempi consolidazione ($p < 0,05$)
Capanna et al. 1994 ²⁰	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Osteotomia in innesti massivi	24 vs 23	6,7 vs 9,4 mesi ($p < 0,05$)
Benazzo et al. 1995 ²¹	Serie di casi	IV	Fratture da stress	25	88% consolidazione
Impagliazzo et al. 2006 ²²	Serie di casi	IV	Non union	30	84% consolidazione
Dallari et al. 2009 ²³	Prospettico, randomizzato, in doppio cieco	I	Revisione di protesi d'anca	14 vs 13	Recupero funzionale e densità minerale ossea ($p < 0,05$)
Faldini et al. 2010 ²⁴	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Frattura collo di femore	30 vs 35	94% vs 69% ($p < 0,01$)
Rossini et al. 2010 ²⁵	Prospettico randomizzato in doppio cieco	I	Fratture osteoporotiche vertebrali	20 vs 21	Diminuzione dolore ($p < 0,001$)
Martinelli et al. 2015 ²⁶	Serie di casi	IV	Edema osseo piede	6	80% guarigione
Piazzolla et al. 2015 ²⁷	Prospettico, trattato vs controllo	II	Fratture vertebrali da compressione	12 vs 12	Guarigione ($p < 0,001$)



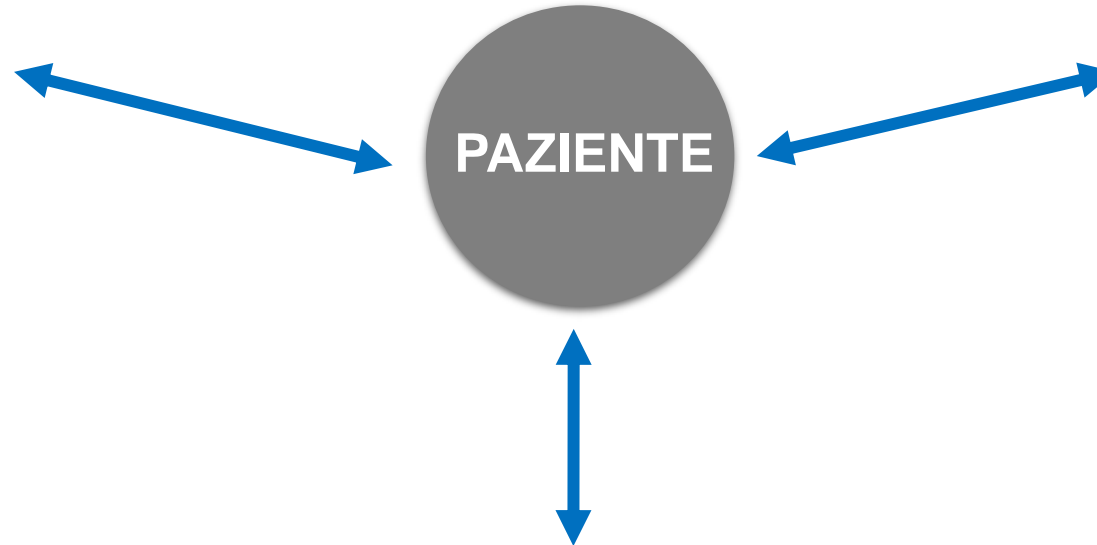
QUALE METODICA UTILIZZARE?

TESSUTO

- ☐ osso
- ☐ cartilagine

SEDE e LESIONE

- ☐ accessibilità cute
- ☐ estensione della lesione
- ☐ tipologia della lesione



PAZIENTE

CARATTERISTICHE PAZIENTE:

- ☐ compliance
- ☐ età-BMI-fattori rischio
- ☐ disponibilità giornaliera alla terapia
- ☐ attività lavorativa

QUALE METODICA UTILIZZARE?

METODICA INDUTTIVA (CEMP)

- ❑ PRESENZA DI GESSO
- ❑ ESTESO RAGGIO DI AZIONE DELLO STIMOLO FISICO
- ❑ MAGGIORE NUMERO DI INDICAZIONI CLINICHE



METODICA CAPACITIVA (CCEF)

- ❑ PORTATILE
- ❑ OTTIMA COMPLIANCE
- ❑ CONTATTO DIRETTO CON LA CUTE (rachide, mano, piede)



METODICA AD ULTRASUONI (LIPUS)

- ❑ DURATA GIORNALIERA DELLA TERAPIA: 20 minuti
- ❑ LESIONE NEL RAGGIO D'AZIONE DEL FASCIO ULTRASONORO
- ❑ ACCORCIAMENTO DEI TEMPI DI GUARIGIONE PER FRATTURE RECENTI



PER QUANTO TEMPO? physicaldynamics



- posologia giornaliera: 8 h/die (4h + 4h) **CEMP**



- posologia giornaliera: 8 h/die **CCEF**



- posologia giornaliera: 20 min/die **LIPUS**

Fratture recenti
Fratture da stress

Ritardi di consolidazione
Fratture vertebrali

pseudoartrosi

Impianti protesici dolorosi
Revisioni di protesi d'anca
Necrosi avascolari della testa del femore

45 giorni

60 giorni

90 giorni

120-180 giorni

OSTEOGENESI RIPARATIVA: indicazioni

1. delayed-unions & aseptic/septic non-unions
2. fratture a rischio di pseudoartrosi (fratture esposte, danno dei tessuti molli)
3. esiti di osteotomie e rifratture
4. fratture da stress
5. fratture vertebrali da fragilità (VCF)
6. osteonecrosi

NON-UNIONS: septic & aseptic

Table 3 Summary of main clinical studies using pulsed electromagnetic field therapy in non-unions

Author	Design of the study	Non-union, treatment	Groups	Number	Results: success rate and healing time
De Haas WG, <i>J Bone Joint Surg Br.</i> 1980	Case series	Tibial non-union, cast	Stimulated	17 patients	88.2% in 5.9 months
Bassett CA, <i>J Bone Joint Surg Am.</i> 1981	Case series	Tibial non-union	Stimulated	125 patients	87%
Simonis RB, <i>Injury</i> 1984	Case series	Non-union of long bone, external fixator	Stimulated	15 non-unions	87% in 4 months
Södel L, <i>Rev. Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.</i> 1981	Case series	Non-union, different treatment	Stimulated	37 patients	83%
Bassett CA, <i>JAMA.</i> 1982	Case series (cross-sectional international study)	Non-union and failed arthrodesis	Stimulated	1007 non-unions, 71 failed arthrodesis	85%
Sharrard WJ, <i>J Bone Joint Surg Br.</i> 1982	Case series	Non-union of tibia, femur, ulna, radius, humerus, capitulum, knee, ankle	Stimulated	53 non-unions	71.7% (86.7% tibia) in 6 months
Marcer M, <i>Clin Orthop Relat Res.</i> 1984	Case series	Non-union of tibia, femur, humerus, external fixator	Stimulated	147 patients	73%
Hinsenkamp M, <i>Reconstr Surg Traumatol.</i> 1985	Case series	Non union	Stimulated	308 patients	70%
Frykman GK, <i>J Hand Surg [Am].</i> 1986	Case series	Non-united scaphoid fracture, cast	Stimulated	44 non-unions	79%
Traina GC, <i>Giornale Italiano di Ortopedia.</i> 1986	Case series	Non-union, cast, external fixator, other	Stimulated	248 patients	84% in 4.3 months
Garland DE, <i>Contemp Orthop.</i> 1991	Case series	Non-union, external and fixator	Stimulated	139 non-unions	80% (> 3 h/die) vs 35.7% (< 3 h/die) in 12 weeks
Gupta AK, <i>Indian J Orthop.</i> 2009	Case series	Tibial non-union, cast	Stimulated	45 fractures	85%, in 4 months
Assiotis A, <i>J Orthop Surg Res.</i> 2012	Case series	Tibial non-union, plates, nail, plaster of Paris	Stimulated	44 patients	77.3%
Punt BJ, <i>Eur J Orthop Surg Traumatol.</i> 2008	Prospective comparative study	Non-union of long bone, non-long bone cast, external fixator, other	Stimulated (long bone vs non-long bone)	93 patients	76 vs 79%
Cebrian JL, <i>International Orthopaedics.</i> 2010	Prospective comparative study	Tibial non-union, intramedullary nailing	Stimulated vs stimulated + surgery	22 vs 35 patients	91 vs 83%, in 3.3 vs 4.9 months
Poli G, <i>J Bioelectricity.</i> 1985	Randomised controlled double-blind study	Congenital non-union, endomedullary nail fixation	Stimulated vs surgery	6 vs 6 patients	Lengthening of the limb, stop imbalance between legs
Sharrard WJ, <i>J Bone Joint Surg Br.</i> 1990	Randomised controlled double-blind study	Tibial non-union, cast	Active vs placebo	20 vs 25 fractures	45 vs 12% at 12 weeks
Simonis RB [44], <i>Injury.</i> 2003	Randomised controlled double-blind study	Tibial non-union, osteotomy, and external fixator	Active vs placebo	18 vs 16 patients	89 vs 50%
Shi HF, <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2013	Randomised controlled double-blind study	Non-union of long bone, nail, plate	Active vs placebo	31 vs 27 non-unions	77.4 vs 48.1% in 4.8 months
Traina GC [45], <i>J Bioelectricity.</i> 1991	Retrospective controlled	Non-union leg, femur, forearm, humerus, metatarsal, clavicle different treatment	Stimulated vs surgery	41 vs 26 patients	87.8 vs 69% in 5.7 vs 7.8 months
Vaquero DH, <i>Revista de ortopedia y Traumatologia.</i> 2000	Retrospective cohort	Non-union tibia, femur, humerus, radio, other	Stimulated	137 non-unions	74.5%

LIVELLO IV

LIVELLO III

LIVELLO I

LIVELLO III

NON-UNIONS: septic & aseptic

Table 3 Summary of main clinical studies using pulsed electromagnetic field therapy in non-unions

Author	Design of the study	Non-union, treatment	Groups	Number	Results: success rate and healing time
De Haas WG, <i>J Bone Joint Surg Br.</i> 1980	Case series	Tibial non-union, cast	Stimulated	17 patients	88.2% in 5.9 months
Bassett CA, <i>J Bone Joint Surg Am.</i> 1981	Case series	Tibial non-union	Stimulated	125 patients	87%
Simonis RB, <i>Injury</i> 1984	Case series	Non-union of long bone, external fixator	Stimulated	15 non-unions	87% in 4 months
Sedel L, <i>Rev. Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.</i> 1981	Case series	Non-union, different treatment	Stimulated	37 patients	83%
Bassett CA, <i>JAMA.</i> 1982	Case series (cross-sectional international study)	Non-union and failed arthrodesis	Stimulated	1007 non-unions, 71 failed arthrodesis	85%
Sharrard WJ, <i>J Bone Joint Surg Br.</i> 1982	Case series	Non-union of tibia, femur, ulna, radius, humerus, capitulum, knee, ankle	Stimulated	53 non-unions	71.7% (86.7% in 6 months)
Marcer M, <i>Clin Orthop Relat Res.</i> 1984	Case series	Non-union of tibia, femur, humerus, external fixator	Stimulated	147 patients	
Hinsenkamp M, <i>Reconstr Surg Traumatol.</i> 1985	Case series	Non union	Stimulated		
Frykman GK, <i>J Hand Surg [Am].</i> 1986	Case series	Non-united scaphoid fracture, cast	Stimulated		
Traina GC, <i>Giornale Italiano di Ortopedia.</i> 1986	Case series	Non-union, cast, external fixator, other			
Garland DE, <i>Contemp Orthop.</i> 1991	Case series	Non-union, external			
Gupta AK, <i>Indian J Orthop.</i> 2009	Case series				80% in 12 weeks
Assiotis A, <i>J Orthop Surg Res.</i> 2012	Case series				77.3% in 4 months
Punt BJ, <i>Eur J Orthop Surg Traumatol.</i> 2008	Case series			15 patients	76 vs 79%
Cebrian JL, <i>International Orthop.</i>			Stimulated vs surgery	22 vs 35 patients	91 vs 83%, in 3.3 vs 4.9 months
Poli G, <i>Chir Organi Mov.</i>		auxiliary nail	Stimulated vs surgery	6 vs 6 patients	Lengthening of the limb, stop imbalance between legs
		Non-union, cast	Active vs placebo	20 vs 25 fractures	45 vs 12% at 12 weeks
Strobel M, <i>Arch Orthop Traumat Surg.</i>	Randomised controlled double-blind study	Tibial non-union, osteotomy, and external fixator	Active vs placebo	18 vs 16 patients	89 vs 50%
Shi J, <i>Arch Orthop Traumat Surg.</i>	Randomised controlled double-blind study	Non-union of long bone, nail, plate	Active vs placebo	31 vs 27 non-unions	77.4 vs 48.1% in 4.8 months
Traina GC, <i>Chir Organi Mov.</i> 1991	Retrospective controlled	Non-union leg, femur, forearm, humerus, metatarsal, clavicle different treatment	Stimulated vs surgery	41 vs 26 patients	87.8 vs 69% in 5.7 vs 7.8 months
Vaquero DH, <i>Revista de ortopedia y Traumatologia.</i> 2000	Retrospective cohort	Non-union tibia, femur, humerus, radio, other	Stimulated	137 non-unions	74.5%

percentuale di successo dal 70% al 90%

LIVELLO III

LIVELLO I

LIVELLO III

FRATTURE, RITARDI DI CONSOLIDAZIONE E PEUDOARTROSI

CEMP

LIVELLO DI EVIDENZA: Ib

- ❑ **meccanismo d'azione** e razionale di applicazione:
attività osteogenetica e neo-angiogenetica
- ❑ **indicazioni:**
fratture recenti (a rischio, fredde), ritardi di consolidazione,
pseudo-artrosi (anche in presenza di mds)

timing:

- entro 72 h. dall' intervento chirurgico
- dopo 10 gg. dal trauma, per le fratture trattate in modo da conservare la reazione infiammatoria fisiologica nel contesto dell'ematoma iniziale

PROTOCOLLO:

CCEF: terapia per 9 h/die, per 30-90 giorni, con cute accessibile, comunque fino al controllo RX

CEMP : terapia per 6-8 h/die, per un minimo di 30-90 giorni, anche in presenza di app gessato/tutore, comunque fino al controllo RX

ORIGINAL RESEARCH

Electromagnetic bone growth stimulation in patients
with femoral neck fractures treated with screws:
prospective randomized double-blind study

Cesare Faldini^a, Matteo Cadossi^a, Deianira Luciani^a, Emanuele Betti^b, Eugenio Chiarello^a and Sandro Giannini^a

percentuale di successo
del 70-80%

RITARDO DI CONSOLIDAZIONE DI OSSA LUNGHE

CEMP

LIVELLO DI EVIDENZA: Ib

- ❑ 58 fratture (16 settimane-6 mesi)
- ❑ randomizzate: CEMP vs placebo

	Treatment group	Control group	P Value
No. of patients	31	27	
Age (Yr.)*	41.1 ± 14.5 (range 19 to 68)	38.4 ± 11.6 (range 20 to 62)	0.450
Fracture Site (No. of patients)			0.439
Femur	10	14	
Tibia	16	9	
Humerus	3	2	
Radius and/or Ulna	2	2	
Methods of Fixation			0.430
Plate	18	12	
Intramedullary Nail	13	15	
Elapsed Time before Treatment (Mo.)*	4.8 ± 0.9 (range 4 to 6)	5.1 ± 0.8 (range 4 to 6)	0.238
Duration of Treatment (Mo.)*	4.8 ± 2.3 (range 2 to 12)	4.4 ± 1.6 (range 2 to 7)	0.489
Rate of fracture union (3 Mo.)	38.7%	22.2%	0.256
Rate of fracture union (Endpoint)	77.4%	48.1%	0.029
Total Time from Operation to Endpoint (Mo.)*	9.6 ± 2.3 (range 7 to 17)	9.5 ± 1.5 (range 7 to 12)	0.849

* presented as mean ± SD.

Shi et al. BMC Musculoskeletal Disorders 2013, 14:35
<http://www.biomedcentral.com/1471-2474/14/35>

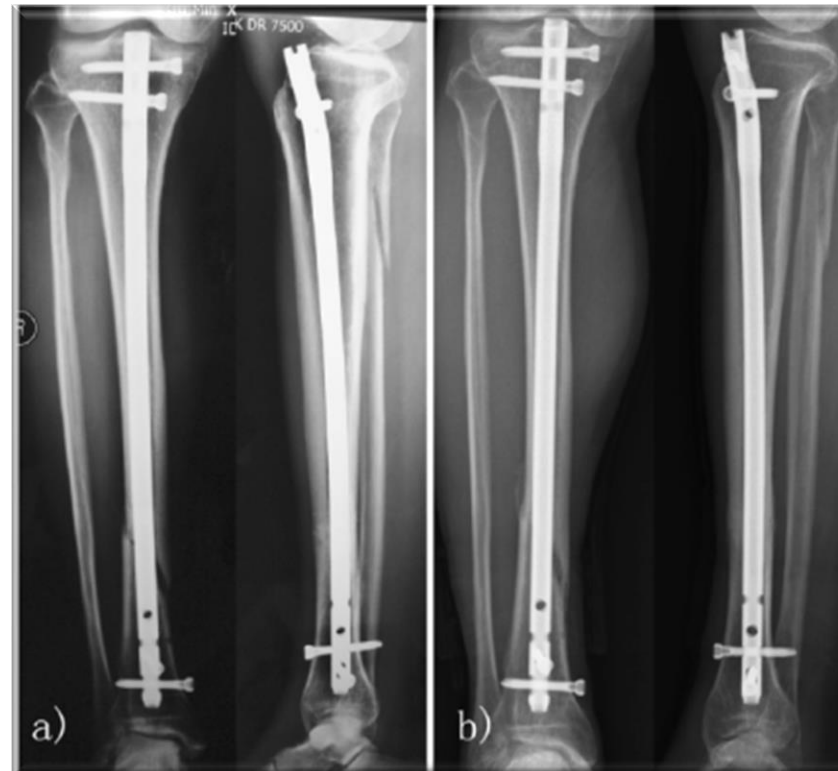
BMC
Musculoskeletal Disorders

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Early application of pulsed electromagnetic field in the treatment of postoperative delayed union of long-bone fractures: a prospective randomized controlled study

Hong-fei Shi, Jin Xiong*, Yi-xin Chen*, Jun-fei Wang, Xu-sheng Qiu, Yin-he Wang and Yong Qiu



RITARDO DI CONSOLIDAZIONE DI OSSA LUNGHE

CEMP

LIVELLO DI EVIDENZA: Ib

- ❑ 58 fratture (16 settimane-6 mesi)
- ❑ randomizzate: CEMP vs placebo

	Treatment group	Control group	P Value
No. of patients	31	27	

tasso di guarigione nei pazienti stimolati: 77.4%
(vs 48% nel gruppo controllo)

Plate	18	12	
Intramedullary Nail	13	15	
Elapsed Time before Treatment (Mo.)*	4.8 ± 0.9 (range 4 to 6)	5.1 ± 0.8 (range 4 to 6)	0.238
Duration of Treatment (Mo.)*	4.8 ± 2.3 (range 2 to 12)	4.4 ± 1.6 (range 2 to 7)	0.489
Rate of fracture union (3 Mo.)	38.7%	22.2%	0.256
Rate of fracture union (Endpoint)	77.4%	48.1%	0.029
Total Time from Operation to Endpoint (Mo.)*	9.6 ± 2.3 (range 7 to 17)	9.5 ± 1.5 (range 7 to 12)	0.849

* presented as mean ± SD.

Shi et al. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2013, **14**:35
<http://www.biomedcentral.com/1471-2474/14/35>

BMC
Musculoskeletal Disorders

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Early application of pulsed electromagnetic field in the treatment of postoperative delayed union of long-bone fractures: a prospective randomized controlled study

Hong-fei Shi, Jin Xiong*, Yi-xin Chen*, Jun-fei Wang, Xu-sheng Qiu, Yin-he Wang and Yong Qiu



FRATTURE DI RADIO DISTALE

CEMP

LIVELLO DI EVIDENZA: Ib

J Rehabil Med 2005; 37: 372-377

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ICE AND PULSED ELECTROMAGNETIC FIELD TO REDUCE PAIN AND
SWELLING AFTER DISTAL RADIUS FRACTURES

Gladys L. Y. Cheing,¹ Jolly W. H. Wan² and Sing Kai Lo³

- ❑ 83 fratture di radio distale trattate con immobilizzazione per 6 settimane randomizzate come segue:
 - CEMP (30 min per 5 giorni) + ghiaccio
 - CEMP placebo + ghiaccio
 - CEMP
 - CEMP placebo
- ❑ + riabilitazione standard

Risultati migliori nel gruppo trattato con **CEMP + ghiaccio**: remissione del dolore (VAS) e recupero funzionale (ROM di pronazione)

Visual analogue score	(n = 22)	(n = 22)	(n = 22)	(n = 18)	p-value	Post hoc comparison
Day 1	4.4 (1.3)	3.4 (0.80)	4.3 (1.2)	3.8 (0.77)	0.008	
Day 3	3.8 (1.3)	3.0 (0.87)	3.8 (1.1)	3.7 (1.2)	0.071	
(reduction from day 1)	0.61 (0.66)	0.41 (0.50)	0.45 (0.67)	0.06 (0.68)		
Day 5	2.6 (1.5)	2.2 (0.87)	3.3 (1.2)	3.1 (1.1)		
(reduction from day 1)	1.8 (0.8)	1.2 (0.8)	1.0 (0.8)	0.7 (0.6)	0.001	Group (A ≠ [B = C = D])

RITARDO DI CONSOLIDAZIONE E PSEUDOARTROSI TIBIA

CEMP

LIVELLO DI EVIDENZA: IIa

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions. A prospective clinical study and review of the literature

Aggelos Assiotis¹, Nick P. Sachinis² and Byron E. Chalidis^{2*}

❑ 44 fratture di tibia in ritardo di consolidazione o pseudoartrosi (gap < 1 cm, non infetti, no perdita di sostanza di tessuti molli), tutte trattate con CEMP per 3 h/die per max 36 settimane

❑ revisione della letteratura:

Guarigione nel 77.3%, in relazione a età, lato, tipo di frattura (semplice/comminuta; chiusa/aperta), fumo, diabete, trattamento chirurgico (tissue sparing)

Simonis (20)	2003	Prospective randomized, double-blind	34	6 months	ND	70.6%
Gupta (21)	2009	Prospective, non-randomized	45	8.35 weeks	ND	85%
Current study	2011	Prospective, non-randomized	44	29.5 weeks	3	77.3%

ND: Not Defined.

- efficace di dosaggio > 3 h/die (66.7%)
- vite nel sito di frattura
 - inadeguata immobilizzazione

PSEUDOARTROSI INFETTA

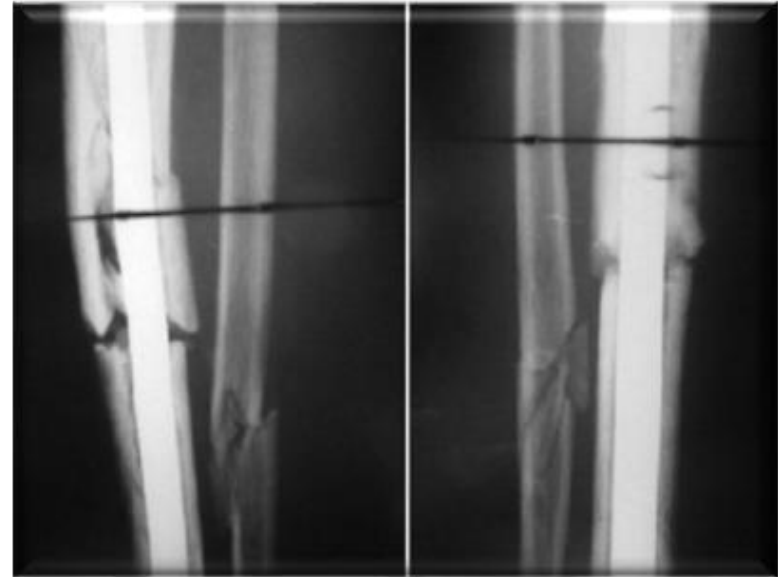
CCEF

LIVELLO DI EVIDENZA: Ib

Scott G, King JB. A prospective double blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of non union of long bones. J Bone Joint Surg. 1994; 76; 820-6



Impagliazzo A, Mattei A, Spurio Pompili GF et al. Treatment of nonunited fractures with capacitively coupled electric field. J Ortopodaed Traumatol. 2006; 7:16-22



Percentuali di **successo tra il 60% e l'84%**

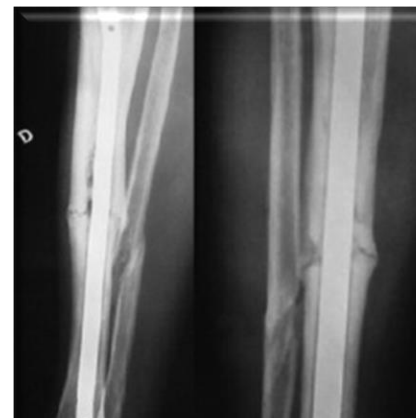
PSEUDOARTROSI (ANCHE INFETTA)

LIPUS

LIVELLO DI EVIDENZA: IIb

❑ effetto positivo degli **ultrasuoni** in alcune esperienze

❑ **efficacia anche nelle forme infette**



Dopo 100 giorni di LIPUS: guarigione compresa tra **88% (ritardi di consolidazione)** e **93% (pseudoartrosi)**

Mayr E, Wagner S, Ecker M, et al. Treatment of non unions by means of low-intensity ultrasound. Unfallchirurg. 1997; 268:958-62

Romanò GC et al. Low-intensity pulsed ultrasound for the treatment of bone delayed union or non union: a review. Ultrasound in Medicine and Biology 2008



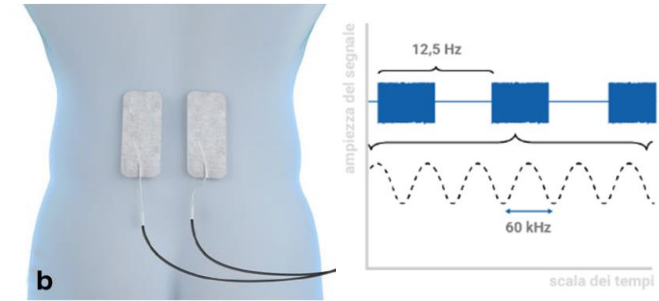
TRATTAMENTO VCF ACUTE

CCEF

CAPACITIVE COUPLING ELECTRIC FIELDS IN THE TREATMENT OF VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURES

A. PIAZZOLLA¹, G. SOLARINO¹, D. BIZZOCA¹, N. GAROFALO¹, F. DICUONZO²,
S. SETTI³ and B. MORETTI¹

JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS & HOMEOSTATIC AGENTS Vol. 29, no. 3, 637-646 (2015)



studio caso-controllo (LIVELLO III)

FU: 3 mesi

CCEF 8h/die per 3 mesi

24 pazienti (età media: 66.5aa)

12 pazienti stimolati

VS

12 pazienti controllo

- **risoluzione precoce del VBME** nel gruppo stimolato (↓ tempo 50%)
- **miglioramento clinico precoce** nei pazienti stimolati (ODI)

AGENDA

- MECCANISMI DI GUARIGIONE OSSEA
- RUOLO TERAPIA MEDICA
- RUOLO TERAPIA CHIRURGICA
- RUOLO DELLE TERAPIE ADIUVANTI
 - STIMOLAZIONE BIOFISICA
 - BONE SCAFFOLDS
 - PRP
 - CELLULE MESENCHIMALI

BONE SCAFFOLD: definizione

BONE SCAFFOLD

the masterpiece of bone
tissue engineering

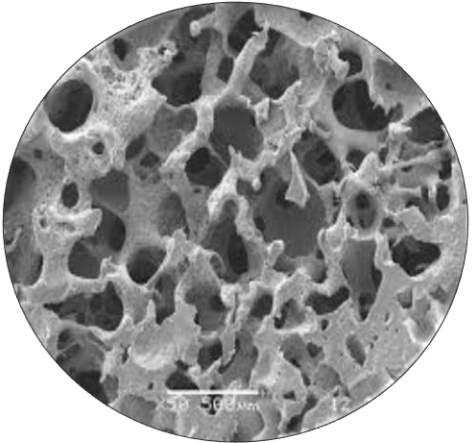


matrice 3D che consente e promuove
l'attecchimento e la proliferazione di cellule
osteoinducibili sulla propria superficie



Bone scaffold ideale:

1. **Biocompatibile**
2. **Biodegradabile:** sostituzione programmata dello scaffold con osteoide
3. **Proprietà meccaniche** tali da consentire il carico
4. **Porosità adeguata** (migrazione cellulare, nutrienti, angiogenesi)
5. **Sterile**
6. **Rilascio controllato di molecole bio-attive o farmaci** (antibiotici, chemioterapici)



BONE SCAFFOLD: tipologie

➤ AUTOLOGHI

- Cresta iliaca;
 - Coste;
 - Mandibola;
 - Tibia
-

- Dolore dal sito donatore
- Gap dai 2/3 cm in su
- Osteoconduttivo
- Osteoinduttivo
- Vascolarizzato (perone)
- Limitazione delle sedi di prelievo

➤ ALLOGENICI

- Da altro donatore (testa femore durante THA)
 - Cadavere
-

- Indebolimento meccanico (per trattamenti)
- ↓ Osteoinduzione
- ↓ Osteoconduzione
- Illimitato uso (valutare i costi)
- Rischi infezioni

BONE SCAFFOLD: in ortopedia

TIPOLOGIA DI SCAFFOLD	Nome
Polimerici naturali	Chitosan, Collagen, Gelatin, Silk, Fibrin, Alginate, Chitosan, HyaluronanCoral (hydroxyapatite)
Polimerici sintetici biodegradabili	Polylactic acid, Polyglycolic acid (vicryl), Poly (lactic-co-glycolicacid), Polycaprolactone, Polyhydroxyalkanoate, Polyurethane
Bioceramica	Hydroxyapatite, β -TCP, BCP, Calcium sulfate (plaster of Paris), Octacalcium phosphate, Bioglass
Derivati MEC	Demineralized bone matrix (DBM), Small intestine sub-mucosa (SIS), Skin, Dermis, Fascia, Pericardium
Altri	Collagen-glycosaminoglycan, Collagen-hydroxyapatite, Gelatin –hyaluronan, Hyaluronan–polycaprolactone, Polycaprolactone-polyurethane

INGEGNERIA TISSUTALE: CELLULE MESENCHIMALI

VANTAGGI

- ✓ **Capacità di differenziazione in diversi fenotipi**
- ✓ **Elevata capacità proliferativa** rispetto a PRP
- ✓ Plasticità e modellabilità alla sede di applicazione
- ✓ Sicurezza microbiologica
- ✓ **Prelevate senza invasività per il donatore**
- ✓ **Multiple sedi di prelievo:** cordone, sangue, midollo

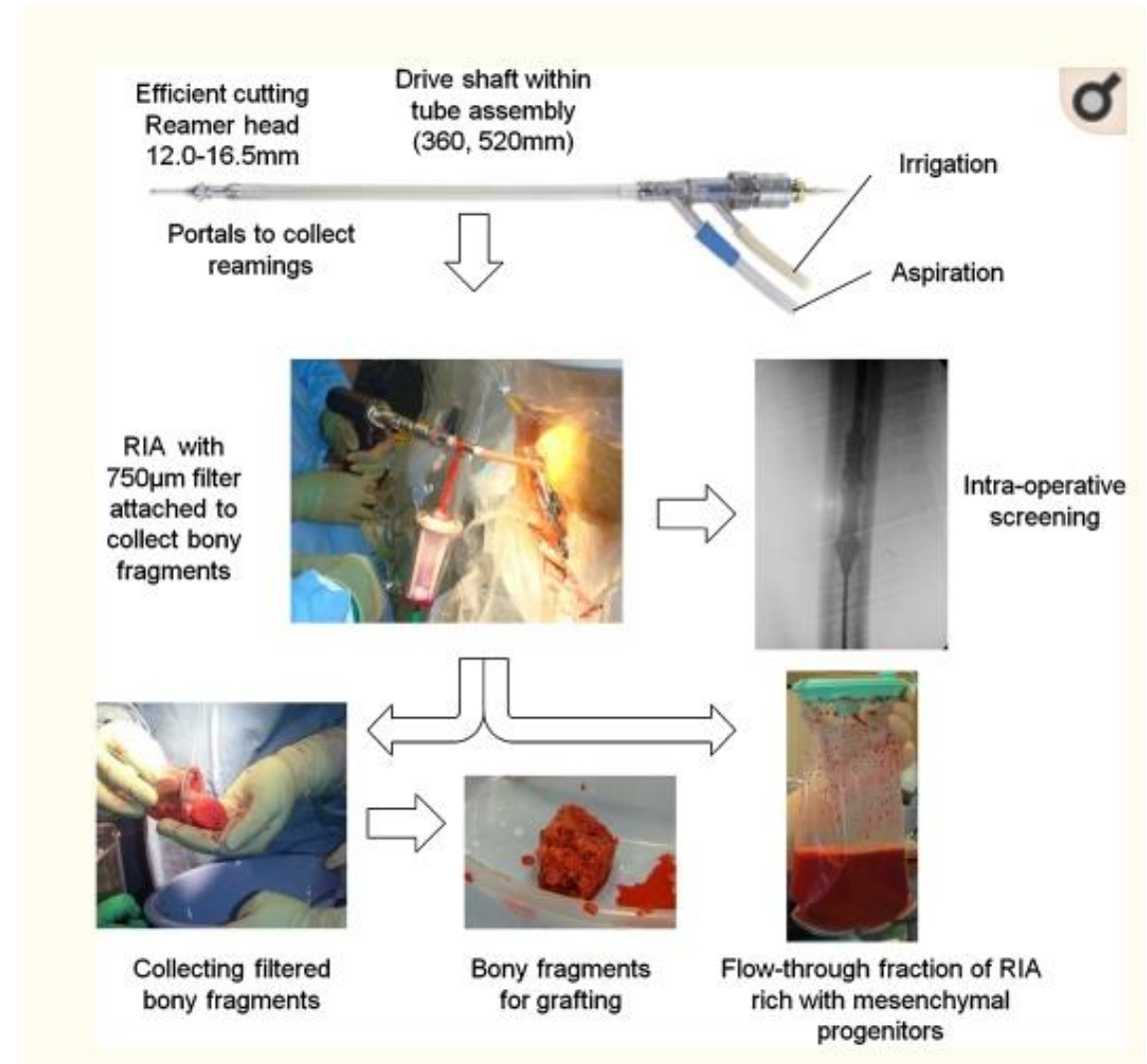
INDICAZIONI

- ✓ Trattamento delle **lesioni capsulo legamentose** (CDR, tendine d'Achille, LCA, epicondilite, fascite)
- ✓ Trattamento della **pseudoartrosi e perdite di sostanza ossea** in traumatologia e oncologia
- ✓ Trattamento della degenerazione dei **dischi intervertebrali**
- ✓ Trattamento delle lesioni **cartilaginee**
- ✓ Trattamento **ferite difficili**
- ✓ Trattamento **artrite psoriasica**

INGEGNERIA TISSUTALE: RIA (Reamer-Irrigator-Aspirator)

➤ RAZIONALE

- Aumento della differenziazione in senso osteogenico delle cellule mesenchimali prelevate dal canale
- Stimolazione di neoangiogenesi, formazione ossea e azione chemiotattica
- Non causa un significativo aumento della pressione intramidollare



INGEGNERIA TISSUTALE: RIA (Reamer-Irrigator-Aspirator)



Challenges of bone tissue engineering in orthopaedic patients

> [Injury](#). 2020 Aug;51 Suppl 3:S86-S91. doi: 10.1016/j.injury.2019.09.024. Epub 2019 Sep 20.

The use of a gentamicin-coated titanium nail, combined with RIA system, in the management of non-unions of open tibial fractures: A single centre prospective study

Giovanni Vicenti ¹, Davide Bizzoca ¹, Domenico Cotugno ¹, Massimiliano Carrozzo ², Flavia Riefoli ¹, Francesco Rifino ¹, Vito Belviso ¹, Rossella Elia ³, Giuseppe Solarino ¹, Biagio Moretti ¹

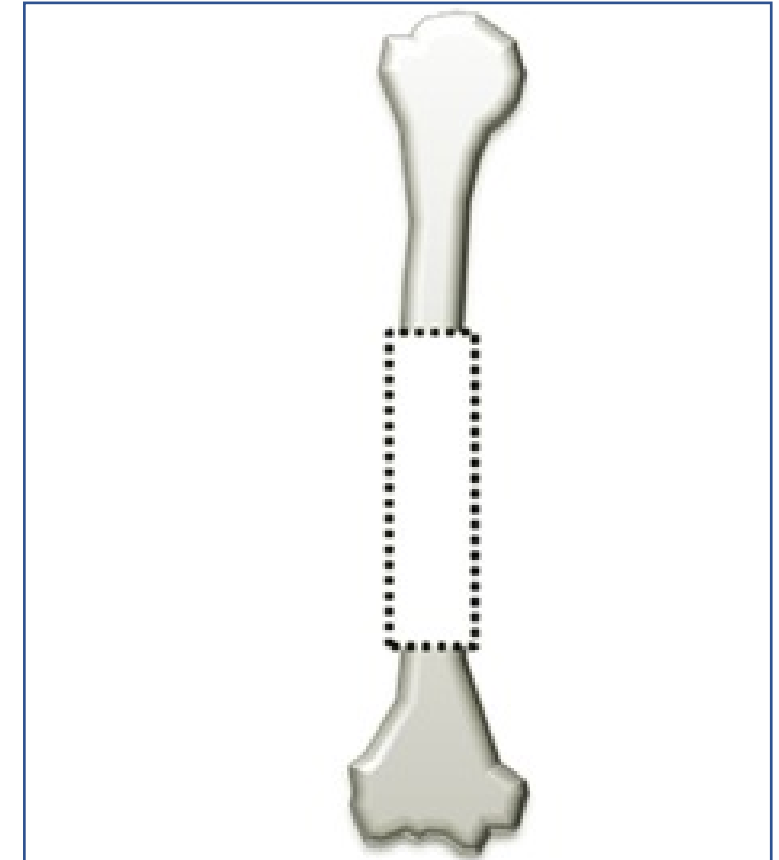
➤ LETTERATURA

- **Evidenze scientifiche** di efficacia nel trattamento delle non union

PROTOCOLLI COMBINATI DI RIGENERAZIONE OSSEA



BONE SCAFFOLD



MAJOR BONE DEFECT

PROTOCOLLI COMBINATI DI RIGENERAZIONE OSSEA

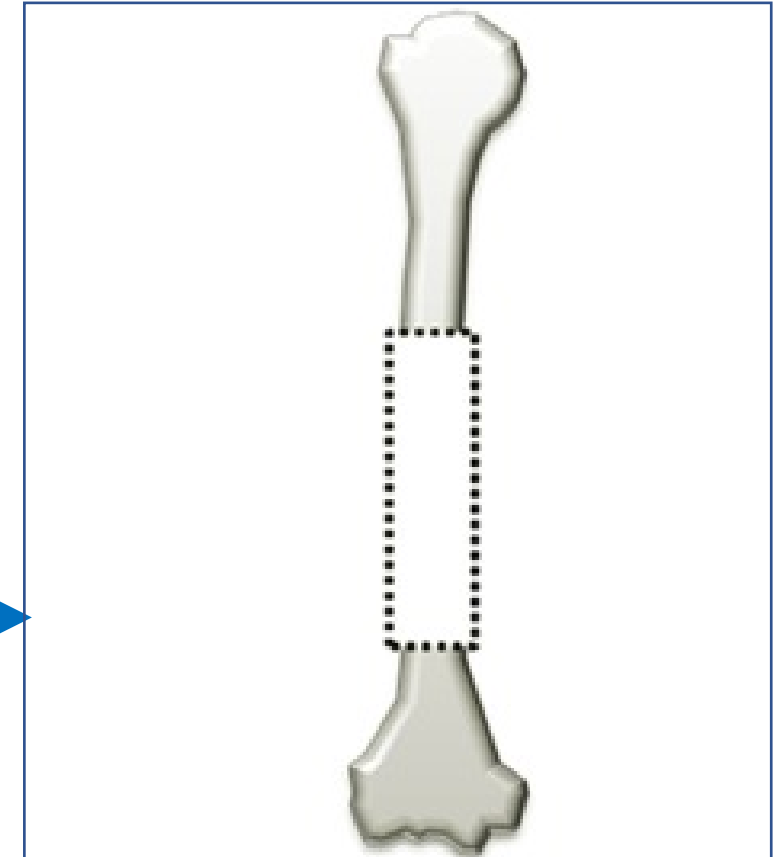


BONE SCAFFOLD

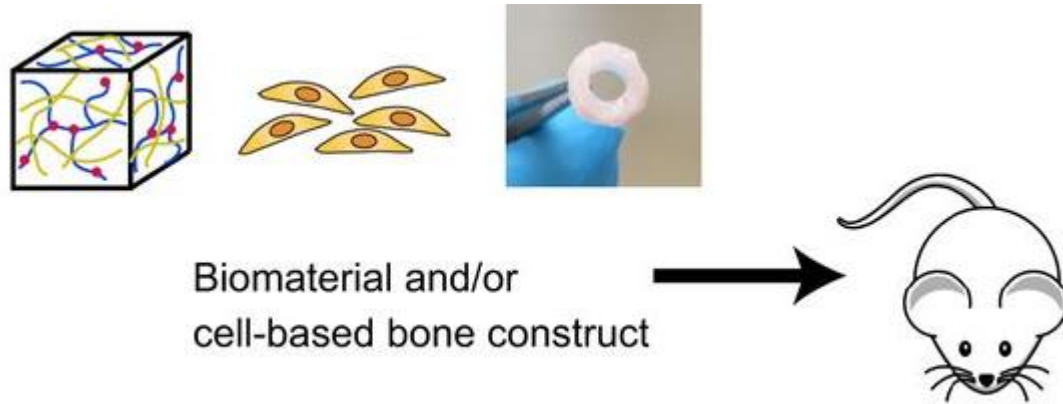
**STIMOLAZIONE
BIOFISICA**



promuove la capacità osteoinduttiva
dello scaffold



MAJOR BONE DEFECT



EVIDENZE PRE-CLINICHE

PROTOCOLLI COMBINATI: studi preclinici

Mindavei
International Journal of Biomaterials
Volume 2018, Article ID 8935750, 15 pages
<https://doi.org/10.1155/2018/8935750>

Review Article

The Use of Pulsed Electromagnetic Fields to Promote Bone Responses to Biomaterials *In Vitro* and *In Vivo*

Carlo Galli¹,^{*} Giuseppe Pedrazzi,¹ Monica Mattioli-Belmonte²,^{*} and Stefano Guizzardi¹

¹Dep. of Medicine and Surgery, University of Parma, Italy

²DISCLIMO, Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy

Correspondence should be addressed to Carlo Galli; carlo.galli@unipr.it

Received 23 May 2018; Accepted 9 August 2018; Published 3 September 2018

Academic Editor: Esmail Jabbari

Copyright © 2018 Carlo Galli et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Implantable biomaterials are extensively used to promote bone regeneration or support endosseous prosthesis in orthopedics and dentistry. Their use, however, would benefit from additional strategies to improve bone responses. Pulsed Electromagnetic Fields (PEMFs) have long been known to act on osteoblasts and bone, affecting their metabolism, in spite of our poor understanding of the underlying mechanisms. Hence, we have the hypothesis that PEMFs may also ameliorate cell responses to biomaterials, improving their growth, differentiation, and the expression of a mature phenotype and therefore increasing the tissue integration of the implanted devices and their clinical success. A broad range of settings used for PEMFs stimulation still represents a hurdle to better define treatment protocols and extensive research is needed to overcome this issue. The present review includes studies that investigated the effects of PEMFs on the response of bone cells to different classes of biomaterials and the reports that focused on *in vivo* investigations of biomaterials implanted in bone.

1. Biomaterials and Bone Regeneration

Biomaterials play an important role in bone regenerative strategies [1] in both orthopedics and dentistry as scaffolds [2] or as a support for prosthesis, e.g., hip or dental implants [3]. In all these clinical situations the challenge biomaterials must face is to integrate in the host and promote bone healing along its surfaces [4], albeit with noticeable differences. Most scaffolds are made of resorbable materials, because common opinion dictates that scaffolds should progressively be replaced by native tissue [5], whereas prostheses are mostly permanent implants and their purpose is to last and function as long as possible in patients, usually while withstanding relevant mechanical forces in the process [6]. Thus, most scaffolds currently used in bone are made of bioceramics, predominantly calcium phosphates, because of their chemical similarity to the inorganic matrix of bone [7], which makes them osteoconductive [8, 9]. Furthermore, bioceramics are rigid and their mechanical properties have been shown to positively affect cell differentiation along the osteoblastic lineage [10, 11]. Last but not least, this class of biomaterials

is usually very biocompatible and resorbable within a time span that appears to quite closely meet the requirements for implantation into natural bone [8]. Although bioceramics can be loaded with biologically active ions [12] or biomolecules [13] to improve bone formation, they are not as versatile and customizable as polymers, whose structure can be modified almost *ad libitum*, enabling researchers to add functional groups and control their polymerization, their chemical behavior, their mechanical properties, and resorbability [14–16]. Polymers have opened up hitherto unexplored possibilities, such as injection of photopolymerizable compounds [17] or easy 3D printing [18].

In contrast, implantable prostheses are still mostly made of titanium and its alloys, although novel and highly resistant ceramics, i.e., zirconia, could represent a viable alternative [19, 20]. Titanium is a very biocompatible metal, which has been shown to represent an efficient material for orthopedic and dental implants [21]. A lot of effort has gone into investigating optimal surface treatments to optimize bone response and speed up tissue healing after surgery [4, 22]. What bioceramics, most polymers, and metals still

Experimental model	Biomaterial	PEMF	Field intensity (mT unless otherwise specified)	PEMF waveform	Exposure	PEMF Generator	Reference
Defects in proximal tibia of rabbits	Porous hydroxyapatite (HA) or tricalcium phosphate (TCP) nails	1.5 Hz, 26 ms-long PEMF bursts of 3.8 kHz pulses	0.18	Quasi square	8 hours/day for up to 6 weeks	American Medical Electronics (Dallas, TX, U.S.A.)	(Shimizu et al., 1988)
Defects in rabbit tibia	Natural or synthetic hydroxyapatite granules	50 Hz	8	Triangular	30 min/12 hours for up to 4 weeks	In-house built generator	(Ottani et al., 2002)
Defects in rabbit femur (condyles)	Synthetic HA rods obtained by granule sintering	1.3 ms-long, 75 Hz	1.6	Trapezoidal	6 hours/day for 3 weeks	BIOSTIM, Igea, Carpi, Italy	(Milena Fini et al., 2002)
Defects in rabbit femurs (cortical bone, mid-diaphysis)	Synthetic HA rods obtained by granule sintering	1.3 ms-long, 75 Hz	1.6	Trapezoidal	6 hours/day for 3 weeks	BIOSTIM, Igea, Carpi, Italy	(M. Fini, Giavaresi, Giardino, Cavani, & Cadossi, 2006)
Commercially available human mesenchymal stem cells	Commercially available calcium phosphate discs	4.5 ms-long, 15 Hz bursts of 4.4 kHz, 225 μ s-long pulses	1.6	Quasi-square (with trapezoidal pulses)	8 hours/day	Electro-Biology Inc., Parsippany, NJ	(Z. Schwartz et al., 2008)
Commercially available mesenchymal stem cells, normal human osteoblasts, MG-63 or Saos-2	Commercially available calcium phosphate discs	4.5 ms-long, 15 Hz bursts of 4.4 kHz, 225 μ s-long pulses	1.6	Quasi-square (with trapezoidal pulses)	8 hours/day	Electro-Biology Inc., Parsippany, NJ	(Zvi Schwartz, Fisher, Lohmann, Simon, & Boyan, 2009)
Human osteosarcoma Saos-2 cells	Commercially available discs of porous bovine natural apatite	1.3 ms pulses at 75 Hz	2	Trapezoidal	24 hours/day for 22 days	BIOSTIM, Igea, Carpi, Italy	(Lorenzo Fassina et al., 2010)

PROTOCOLLI COMBINATI: studi *in vitro*



NIH Public Access

Author Manuscript

J Biomed Mater Res A. Author manuscript; available in PMC 2011 June 15.

Published in final edited form as:

J Biomed Mater Res A. 2010 June 15; 93(4): 1272–1279. doi:10.1002/jbm.a.32620.

In vitro electromagnetically stimulated SAOS-2 osteoblasts inside porous hydroxyapatite

Lorenzo Fassina^{1,5}, Enrica Saino^{2,5}, Maria Sonia Sbarra^{2,5}, Livia Visai^{2,5}, Maria Gabriella Cusella De Angelis^{3,5}, Giovanni Magenes^{1,5}, and Francesco Benazzo^{4,5}



Osteoblasts
(SAOS-2 cell line)

Porous Orthoss®
bovine hydroxyapatite disks
(diameter, 8 mm; height, 4 mm)

Well-plates, 3% (w/v) agarose

A cell suspension of 10×10^6 cells
in 400 μ l was added

PROTOCOLLI COMBINATI: studi *in vitro*



NIH Public Access

Author Manuscript

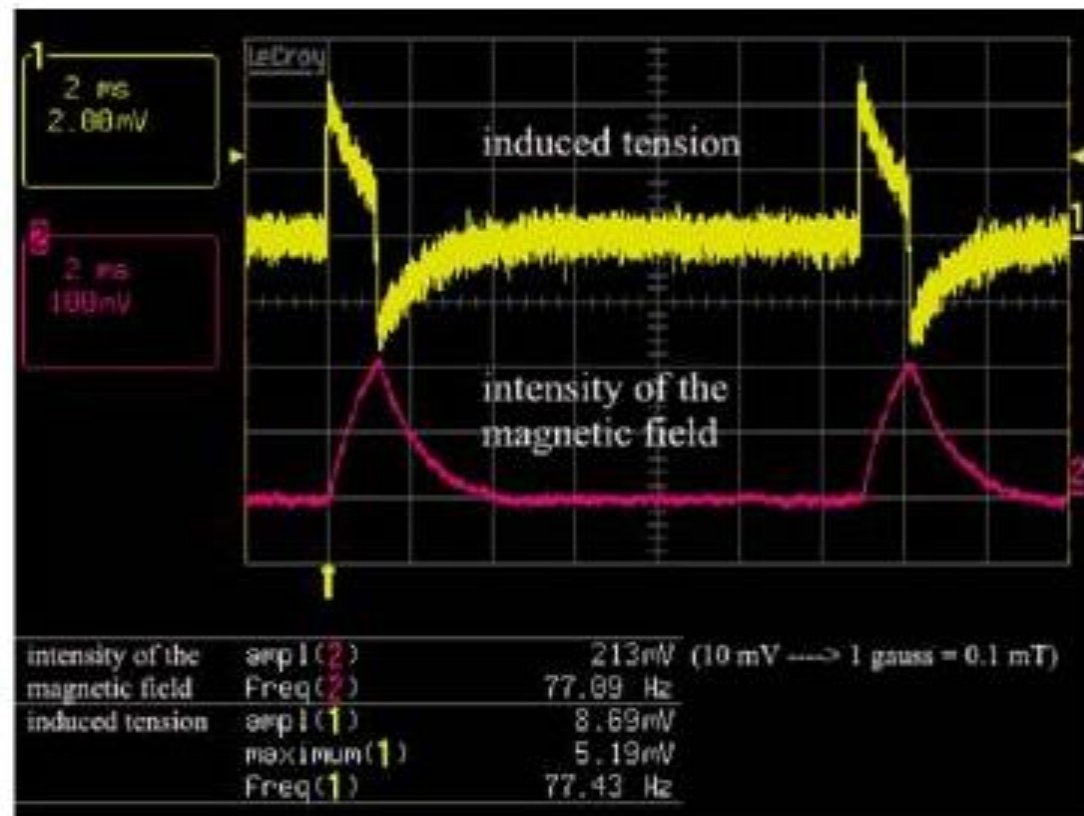
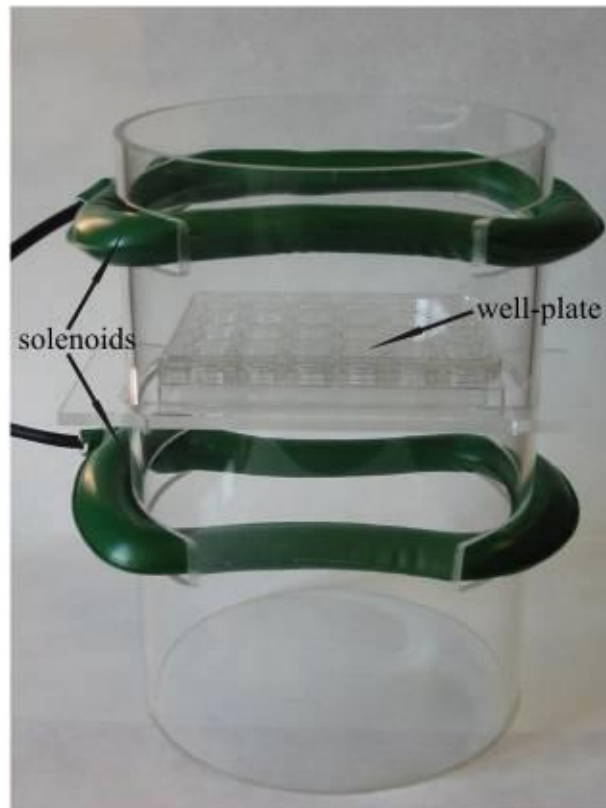
J Biomed Mater Res A. Author manuscript; available in PMC 2011 June 15.

Published in final edited form as:

J Biomed Mater Res A. 2010 June 15; 93(4): 1272–1279. doi:10.1002/jbm.a.32620.

In vitro electromagnetically stimulated SAOS-2 osteoblasts inside porous hydroxyapatite

Lorenzo Fassina^{1,5}, Enrica Saino^{2,5}, Maria Sonia Sbarra^{2,5}, Livia Visai^{2,5}, Maria Gabriella Cusella De Angelis^{3,5}, Giovanni Magenes^{1,5}, and Francesco Benazzo^{4,5}



The electromagnetic culture was stimulated **24 h per day** for a total of **22 days**

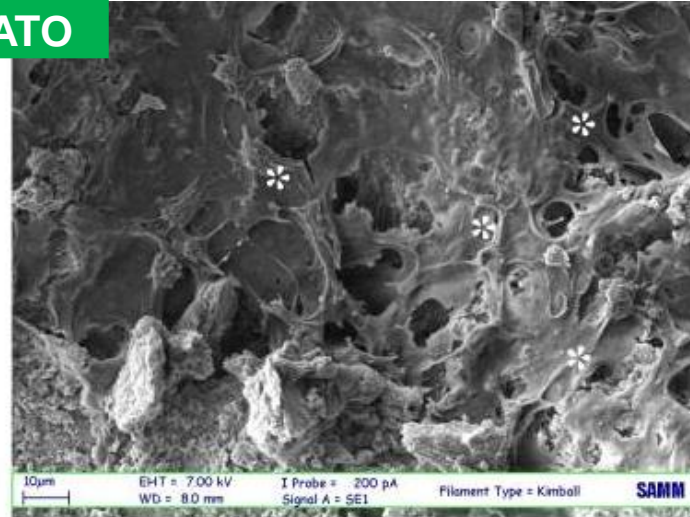
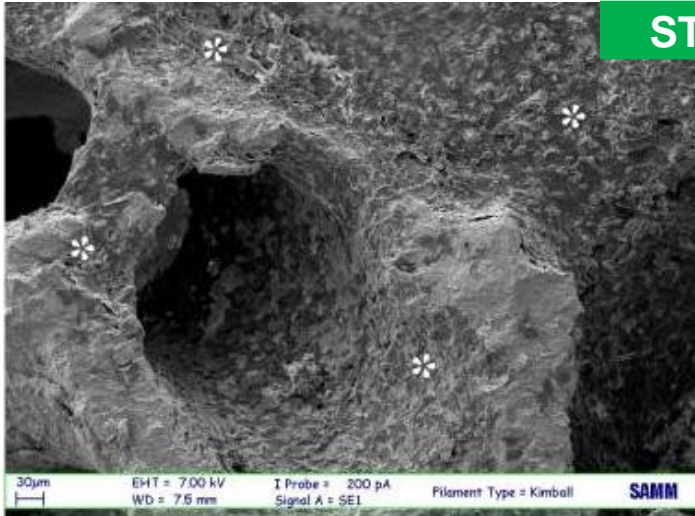
PROTOCOLLI COMBINATI: studi *in vitro*

MICROSCOPIA ELETTRONICA

CONTROLLO



STIMOLATO



The physical stimulus caused a **wide-ranging coat of the internal surface of the biomaterial**: several osteoblasts proliferated and **the biomaterial was** tending to be **hidden by cell-matrix layers** (asterisks)

NEOAPPOSIZIONE MATRICE OSSEA

PROTOCOLLI COMBINATI: studi *in vitro*

CONTROLLO

MICROSCOPIA A FLUORESCENZA

Col 1

Nuclei

STIMOLATO

Col 1

Nuclei

Amount of extracellular matrix constituents inside hydroxyapatite.

	Matrix protein total coating after 22 days of culture in fg/(cell×disk)		
	Static culture	Electromagnetic culture	Electromagnetic/Static
Decorin	6.38 ± 0.12	13.28 ± 0.22	2.08-fold
Osteocalcin	1.47 ± 0.35	4.26 ± 0.37	2.89-fold
Osteopontin	1.23 ± 0.43	2.95 ± 0.53	2.39-fold
Type-I collagen	2.22 ± 0.54	14.76 ± 0.71	6.64-fold
Type-III collagen	3.47 ± 0.17	10.99 ± 0.65	3.16-fold

In stimulated scaffolds, **the osteoblasts built a wide amount of extracellular matrix.**

The immunolocalization of decorin, osteocalcin, osteopontin, and type-III collagen revealed similar results.

PROTOCOLLI COMBINATI: studi *in vivo*



Protesi +
Particelle in Polietilene

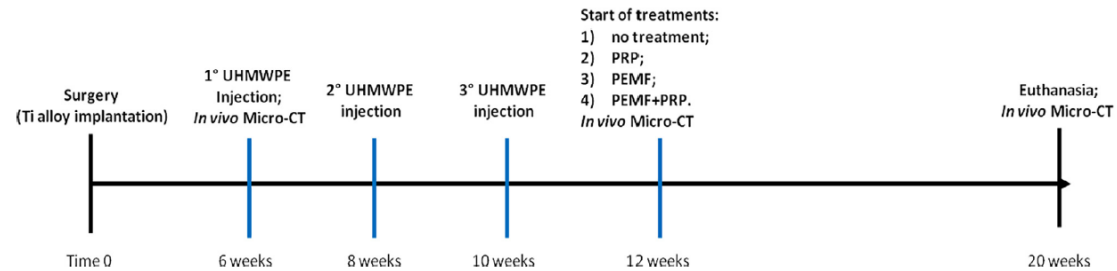
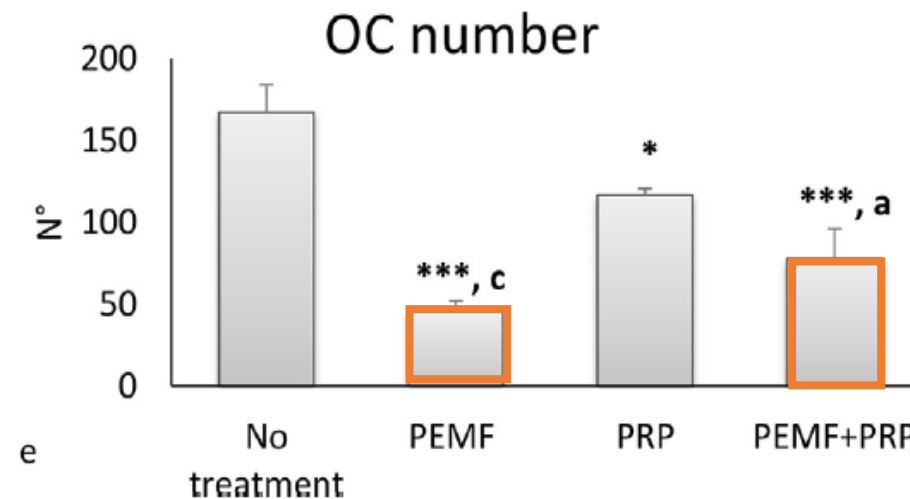


Fig. 1. Schematic representation of the experimental design.



Veronesi F et al. Acta Biomaterialia 2018

PROTOCOLLI COMBINATI: studi *in vivo*

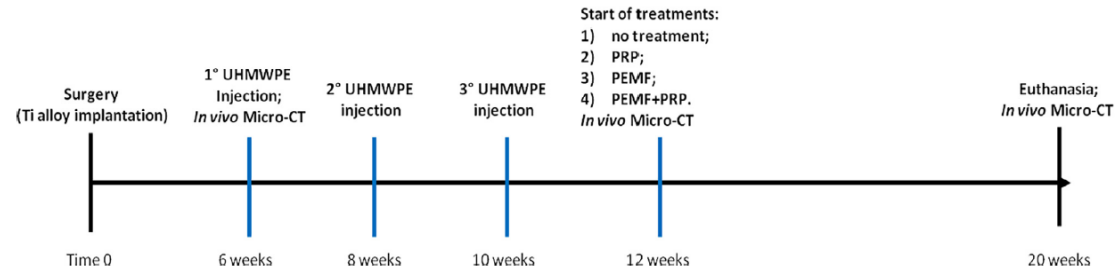
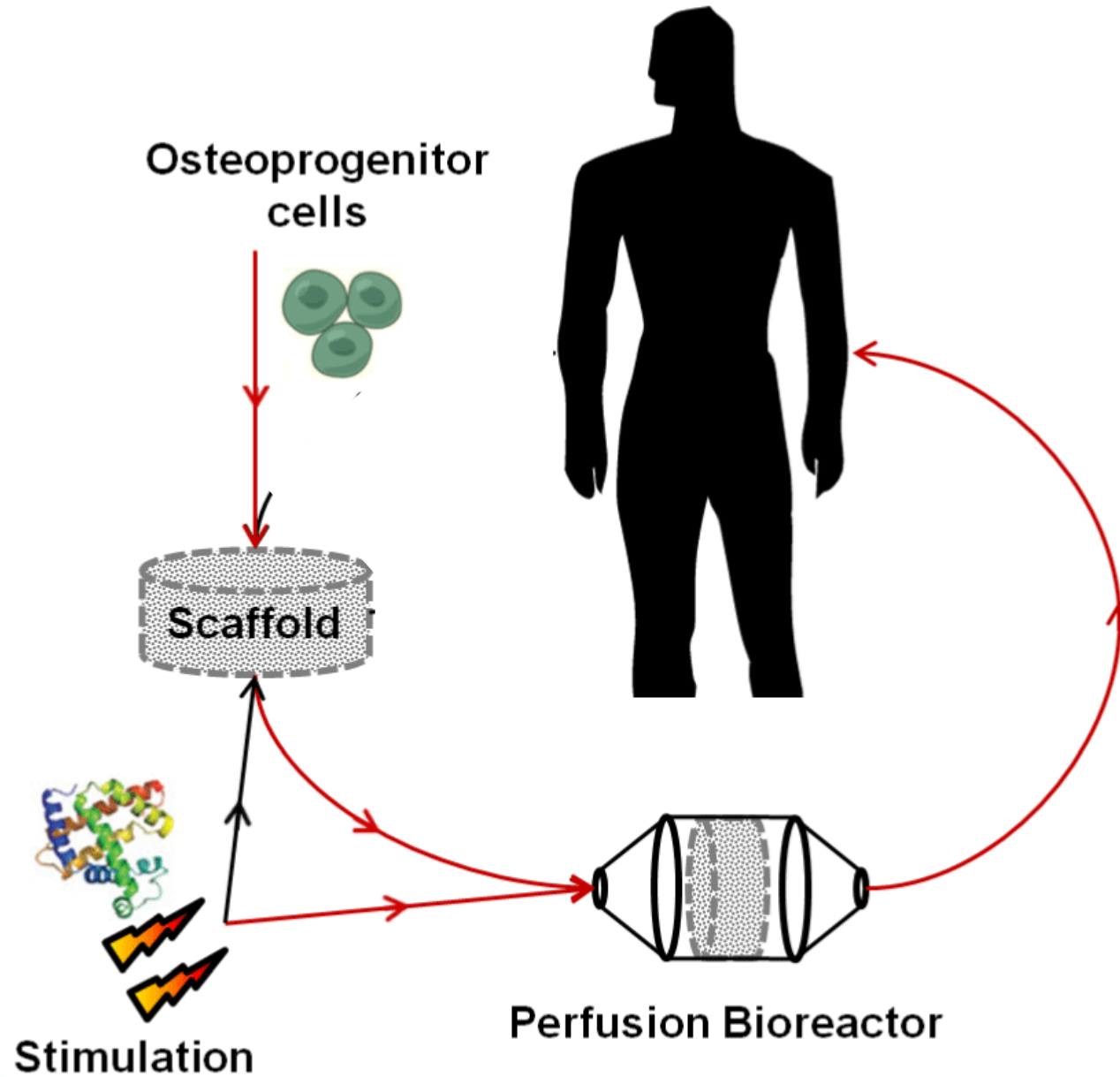


Fig. 1. Schematic representation of the experimental design.

200
OC number

LE CELLULE OSTEOCLASTICHE NEL GRUPPO STIMOLATO SONO SIGNIFICATIVAMENTE MINORI RISPETTO AL GRUPPO CONTROLLO → INIBIZIONE OSTEOLISI PERIPOTEISCA

PROTOCOLLI COMBINATI DI RIGENERAZIONE OSSEA



TAKE-HOME MESSAGES

La **stimolazione biofisica e la farmacologia:**

- favoriscono **l'osteogenesi** a livello del focolaio di frattura con **guarigione più rapida** in presenza di un **TRATTAMENTO ORTOPEDICO BIOMECCANICAMENTE VALIDO**
- va utilizzata indicando sempre: **metodica, posologia giornaliera e durata del trattamento**
- dovrebbe essere **adottata** in presenza di:
 - fratture a rischio di non-union
 - delayed-unions
 - fratture vertebrali da fragilità, fratture da stress, osteotomie, rifrattura

TAKE-HOME MESSAGES

Utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

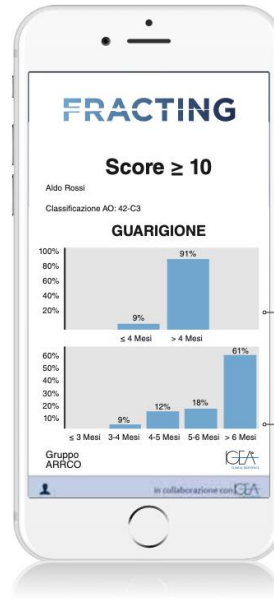
► App disponibile per il calcolo immediato del Fracting Score



FRACTING

Nome	Aldo
Cognome	Rossi
Data Intervento	14/12/2018
Età	45
Fumatore	Sì
Diabetico	No
Malnutrito	No
Assume FANS	No
Frattura di sola tibia	No
Localizzazione della frattura	Diafisi
Tipo di frattura	Esposta <5 cm
Perdita di sostanza ossea	No
Perdita ematica prima dell'intervento (10-15 g/g)	No
Durata intervento chirurgico > di 200 minuti	Sì
Perdita ematica durante l'intervento (10-15 g/g)	Sì
Mezzo di fissazione	Fissatore esterno
La frattura è stabile	No
La frattura è allineata	No
Distassi minima tra i monconi > di 2mm	No
Innesto con osso di sintesi	No
Immobilizzazione con gesso	No

in collaborazione con ICEA



FRACTING

Algoritmo decisionale per la gestione del paziente nel post-chirurgico



TAKE-HOME MESSAGES

FRACTING

Strumento per individuare il paziente a rischio di ritardo di consolidazione.

- FRACTING è uno studio italiano prospettico multicentrico che ha permesso di stimare il tempo di guarigione di una frattura di gamba dopo l'intervento chirurgico.

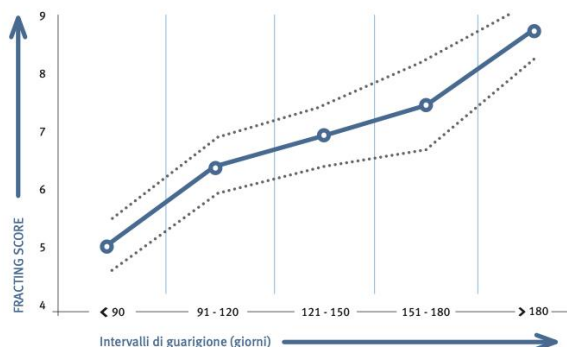



519
pazienti arruolati


41
centri di traumatologia coinvolti

FRACTING SCORE

Il Fracting Score stima la **probabilità di guarigione** nelle diverse finestre temporali, individuando il paziente a rischio di ritardo consolidazione ossea e permettendo di **intervenire precocemente**, accorciandone il tempo di consolidazione.

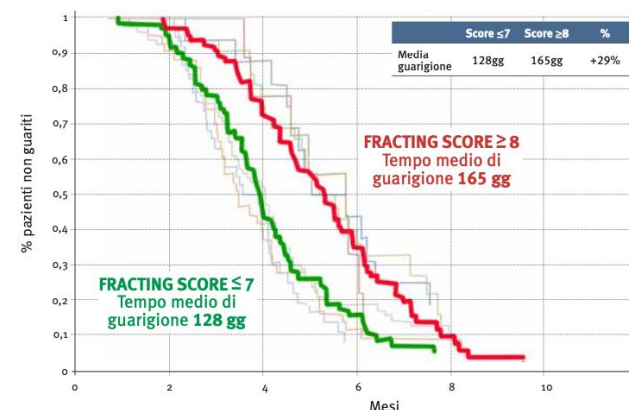


TERAPIA IGEA

Gestione post-chirurgica del paziente a rischio di ritardo di consolidazione.

La terapia IGEA è in grado di accorciare del 30% i tempi di guarigione di una frattura di gamba.

Fontanesi, 1986 / Cebrian, 2010



+ 36%
di aumento della
percentuale di
consolidazione

Mammi, 1993



**Accelera il tempo di
guarigione clinica**
in pazienti con fratture
diafisarie

Hannemann, 2014



87%
di **successo** nelle
mancate consolidazioni
di tibia

Yuan, 2018

Quale terapia IGEA



BIOSTIM

Utilizzabile in presenza di gesso o in area di frattura estesa.
Terapia: 6-8 ore fino a guarigione.



FASTerapia

Esclusivamente a diretto contatto con la cute.
Terapia: 20 minuti al giorno fino a guarigione.

COMPLETAMENTO DELL'INTERVENTO CHIRURGICO



GRAZIE