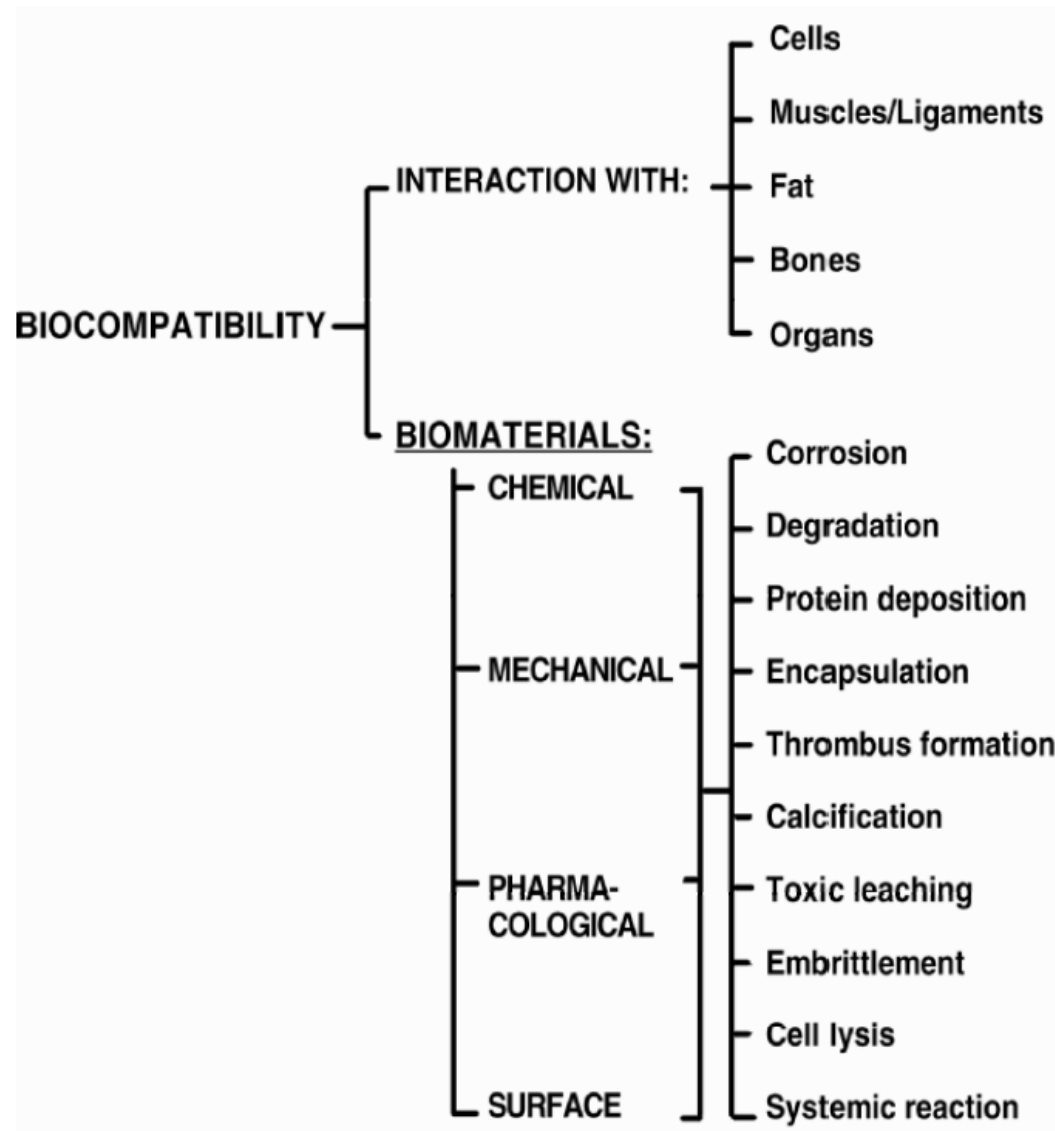


BIOCOMPATIBILITÀ



La caratterizzazione dei biomateriali e dei dispositivi destinati ad un contatto sul medio e sul lungo termine con l'organismo (fluidi biologici, tessuti e organi) non può essere completa senza una valutazione circa la loro **biocompatibilità**

Questa valutazione va condotta allo scopo di esaminare le prestazioni del biomateriale in condizioni simili a quelle dell'ambiente biologico

La biocompatibilità dei dispositivi, e quindi quella dei loro componenti, deve essere acquisita con certezza (testata e documentata) e poi approvata dagli organismi deputati (per esempio, FDA, marchio CE, etc.) prima della commercializzazione e dell'utilizzo in ambito clinico

Questo è quanto prescritto dalle leggi nazionali ed internazionali che, in generale, richiedono la prova della **sicurezza** ed **efficacia** nell'utilizzo dei dispositivi medici sotto le circostanze previste

La valutazione della biocompatibilità viene di norma condotta all'interno di centri di ricerca accreditati, seguendo ben precise **procedure** e **standard**, facendo ricorso a strumentazione particolare e a personale adeguatamente addestrato: di fatto, queste condizioni fanno sì che le valutazioni di biocompatibilità esulino dalle possibilità economiche e dalle priorità scientifiche dei gruppi di ricerca e delle imprese di medio-piccole dimensioni

Si fa spesso ricorso a laboratori autorizzati, che seguono scrupolosamente i protocolli previsti e sono a loro volta sottoposti a periodici controlli

Senza controlli, infatti, nessuna conclusione significativa ed attendibile può essere tracciata

Valutazione della biocompatibilità

Si tratta di un processo lungo e complesso che procede per step successivi: al termine di ogni step solo i materiali (dispositivi, farmaci) “promossi” entrano nello step successivo

È dunque un processo che implica una selezione sempre più stringente che riduce via via il numero dei materiali (dispositivi, farmaci) da valutare

Valutazione preliminare della biocompatibilità

La caratterizzazione *in vitro* dei materiali e delle prestazioni dei prototipi di dispositivi biomedici è necessariamente preliminare alla valutazione della loro biocompatibilità

La caratterizzazione chimico-fisica (in superficie e nel complesso) e delle altre proprietà specifiche (per esempio, elettriche, meccaniche, di trasporto, e – se del caso – di biodegradazione) va condotta sulle materie prime: questi dati vanno comparati con i risultati che si hanno al termine di ogni fase del processo produttivo (manifattura, sterilizzazione, confezionamento, stoccaggio) che può inficiare la stabilità del dispositivo e comprometterne la sicurezza e l'efficacia di impiego

La verifica della biocompatibilità viene eseguita sui soli dispositivi che abbiano superato queste prove preliminari

Metodi per testare e valutare la biocompatibilità

La valutazione della biocompatibilità di un materiale e/o di un dispositivo si realizza mediante una serie di prove che comprendono **test *in vitro*** (con cellule e tessuti), **test *in vivo*** (quando siano applicabili), test su **modello animale** e ***trials* clinici**

A questo scopo, sono già state sviluppate ed adottate specifiche linee guida e specifiche procedure; le informazioni relative sono conservate presso organizzazioni ed agenzie nazionali ed internazionali che si occupano di standardizzazione (ASTM*, ISO, FDA, NIH)

*American Society for Testing and Materials

Test *in vitro*

Questi test sono stati utilizzati con successo per lo screening dei materiali e dei dispositivi ai fini della valutazione della loro biocompatibilità

I principali vantaggi sono legati ai costi contenuti, alle piccole dimensioni delle apparecchiature richieste e alla relativa velocità di esecuzione che permette di valutare rapidamente, e confrontare, molti materiali e molti dispositivi

L'emocompatibilità di materiali e dispositivi viene determinata, ad esempio, verificando la formazione di coaguli sulla superficie e la conseguente attivazione della cascata coagulativa, l'adesione delle piastrine, la sintesi delle sostanze tipiche della coagulazione, l'attivazione del complemento e dei leucociti

A seconda della destinazione d'uso del materiale/dispositivo, i test di emocompatibilità vanno eseguiti in condizioni statiche o dinamiche (in flusso), sia in termini acuti che cronici

Devono essere preventivamente valutati gli eventuali danni ai globuli rossi con rilascio di emoglobina (emolisi) in condizioni dinamiche all'interno dei dispositivi protesici così come la possibile calcificazione legata alle parti meccaniche in movimento (come, ad esempio, i lembi delle valvole aortiche)

Purtroppo, questi eventi non possono essere del tutto eliminati quando il sangue entra in contatto con i materiali sintetici; l'obiettivo della progettazione dei materiali emocompatibili è quello di **controllare** e **minimizzare** questi aspetti

I progressi nelle colture cellulari hanno fornito modelli *in vitro* di eccezionale versatilità e utilità al fine di valutare i diversi aspetti connessi con la biocompatibilità dei materiali e dei dispositivi in relazione al processo di guarigione delle ferite

Si possono ad esempio utilizzare cellule di mammifero prelevate dai tessuti/organi con i quali i materiali e i dispositivi andranno posti a contatto: si possono così determinare le diverse funzioni cellulari (adesione, migrazione, proliferazione, sintesi e deposizione di matrice, etc.) sui materiali da testare

I test *in vitro* con cellule di mammifero sono anche utilizzati per verificare, in condizioni analoghe a quelle fisiologiche, gli **effetti del rilascio di sostanze chimiche**: ad esempio, il tipo e la concentrazione degli ioni che vengono rilasciati durante la corrosione di materiali metallici, o le macromolecole e i monomeri che si formano per degradazione di materiali polimerici

Ovviamente, i materiali che falliscono i test di citotossicità acuta non vengono presi in considerazione per i saggi ulteriori di biocompatibilità

In tutti i casi, anche i materiali che superano queste prove devono essere poi testati per valutare gli effetti del rilascio di alcune sostanze sulla morfologia cellulare (incluso l'eventuale accumulo intracellulare dei prodotti di degradazione), sulla proliferazione, e sulle funzioni cellulari coinvolte nelle fasi di utilizzo finale del materiale

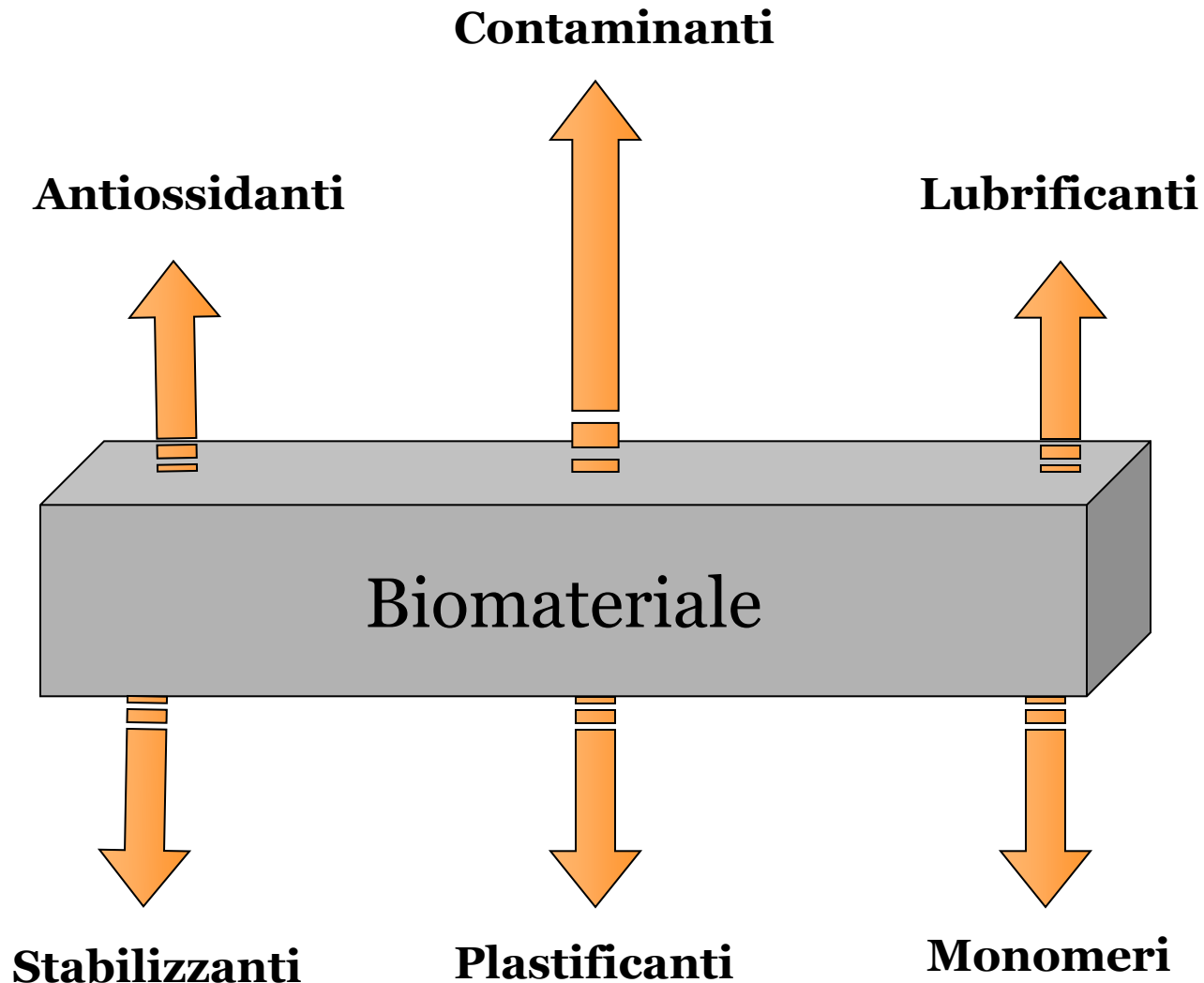
I test *in vitro* sono attualmente considerati efficaci per una **valutazione preliminare della biocompatibilità** dei materiali

Come per qualsiasi altro modello, anche in questo caso va prestata parecchia attenzione nell'interpretare i risultati, evitando rischiose estrapolazioni

Senza dubbio, i modelli servono a studiare le funzioni e i meccanismi di una singola linea cellulare alla volta; questo comporta degli **evidenti limiti in considerazione della notevole complessità reale dell'ambiente biologico**

Per queste ragioni, i dati dei test *in vitro* vanno integrati con i risultati che si devono ottenere attraverso studi su modelli animali per fornire una spiegazione più adeguata dei meccanismi che dirigono, mediano e controllano le interazioni tra materiali e tessuti, in un ambiente che è di per sé estremamente **complesso, interattivo e dinamico**

Sostanze che possono essere cedute da un materiale impiantato

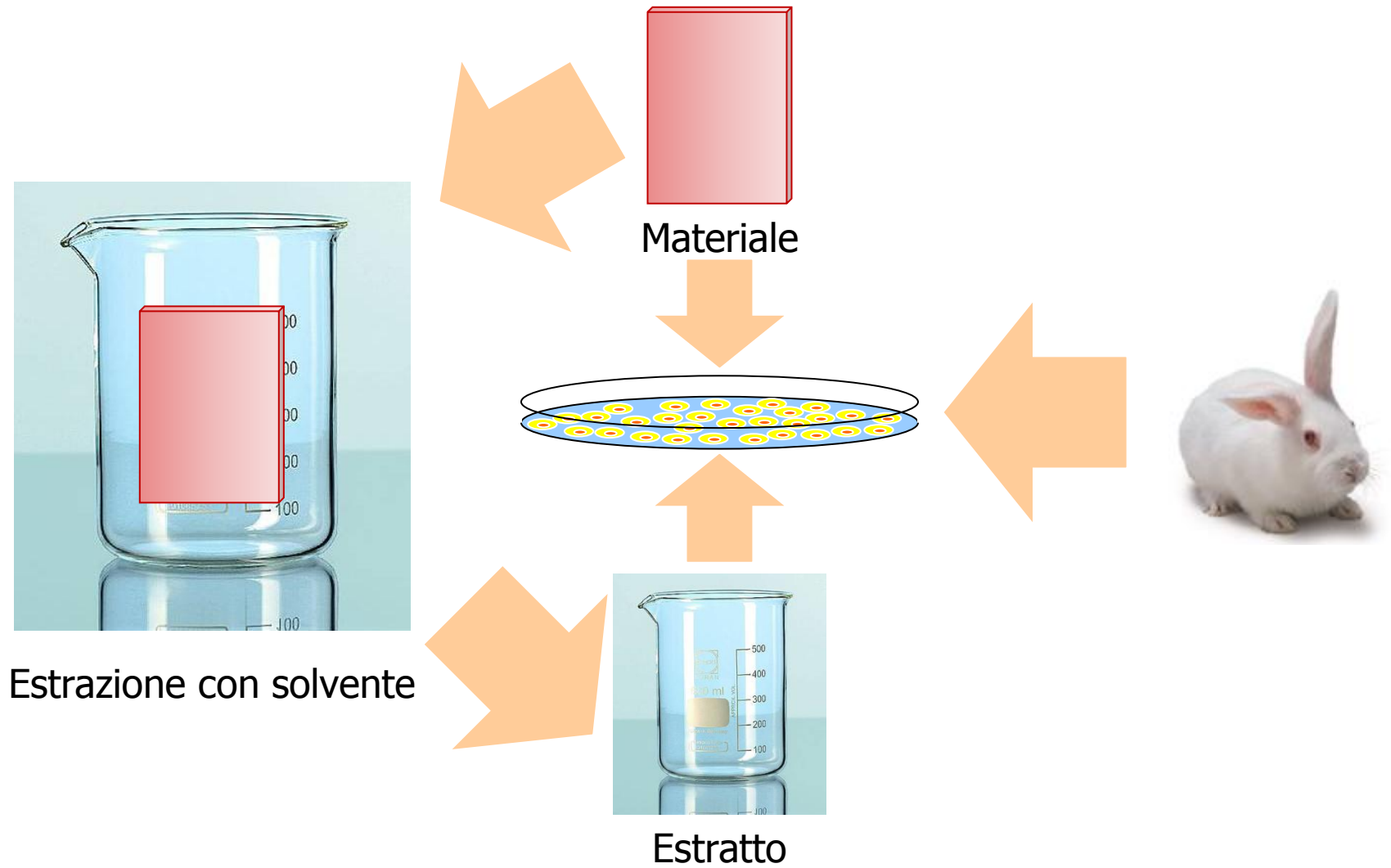


Test di citotossicità (standard ISO 10993-5)

Definizione: metodo di valutazione dei danni biologici acuti provocati dalle sostanze rilasciate dai dispositivi medici tramite l'osservazione degli effetti che queste producono su cellule di mammifero coltivate *in vitro* su un mezzo nutriente

Esistono due test di citotossicità alternativi basati:

- su un **estratto (metodo di eluizione)**
- sull'**utilizzo diretto del materiale**



Metodo di eluizione

Gli estratti ottenuti dal materiale da esaminare e da uno di riferimento, vengono utilizzati come nuovo nutriente delle colture cellulari

I monostrati cellulari vengono quindi osservati al microscopio per scoprire l'insorgere nel tempo di eventuali segnali di un'azione tossica (cambiamenti nelle dimensioni o nell'aspetto dei componenti cellulari, lisi cellulare, ecc.)

Utilizzo diretto del materiale

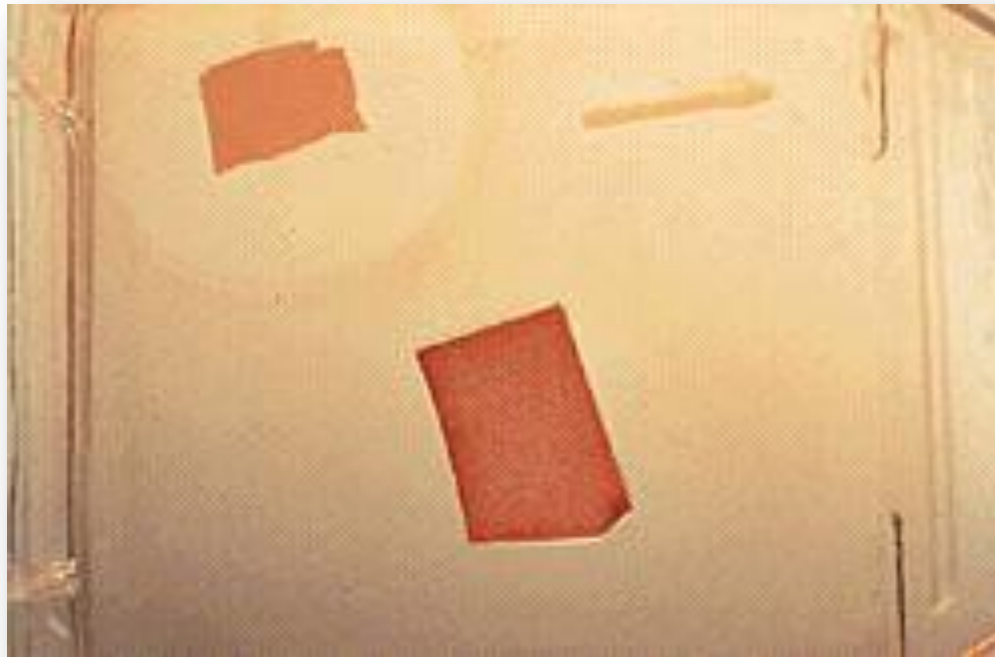
Il campione da esaminare e il confronto vengono direttamente posti nella coltura cellulare

Test di citotossicità mediante eluizione su monostrati di fibroblasti L929 di topo (100×)



Test di citotossicità diretto su un materiale

La decolorazione che si estende fuori del materiale indica la presenza di una sostanza che ha causato lisi cellulare



Modelli animali

Questi modelli sono ovviamente utilizzati per verificare la biocompatibilità dei materiali e dei dispositivi *in vivo*

Risultati negativi rendono del tutto inaccettabile il sistema testato

Risultati positivi non necessariamente provano la compatibilità sull'uomo: come è noto, differenze nelle specie animali compromettono l'estrapolazione degli esiti delle prove *in vivo* fra modelli diversi

In virtù della loro omologia con l'uomo, sono i primati non umani i modelli animali più attendibili

L'utilizzo di animali in laboratorio per la ricerca e per le prove di biocompatibilità implica una grande responsabilità e dovrebbe essere preso in considerazione solo dopo una completa caratterizzazione preliminare dei materiali/dispositivi, dopo adeguate simulazioni al computer ed esauriente verifica *in vitro*

Di fondamentale importanza è da un lato la necessità di provvedere alla salute umana, ma anche di evitare agli animali l'esposizione a sofferenze non necessarie

I ricercatori devono quindi identificare, di volta in volta, la specie animale più opportuna per il tipo di studio, selezionando il **minimo numero** di individui che possa condurre a risultati statisticamente significativi

Sia i ricercatori che le istituzioni competenti devono fare riferimento alle normative nazionali ed internazionali: in generale, la sperimentazione su animale richiede una approvazione caso per caso e volta per volta

Le 3-R

Il concetto di alternativa alla sperimentazione animale risale alla definizione elaborata da Russel e Burch nel 1959 e comunemente definita delle 3R: **Refinement** (Raffinamento), **Reduction** (Riduzione) **Replacement** (Rimpiazzamento)

Con **Raffinamento** si intende il miglioramento delle tecniche sperimentali, compiute pur sempre su animali, in modo da ridurre la loro sofferenza; in alcuni casi, si cerca di usare animali filogeneticamente meno evoluti; con **Riduzione** si intende la riduzione del numero di animali usati, o l'aumento di informazioni ottenute con lo stesso numero di animali; con **Rimpiazzamento** si intende la sostituzione dell'animale con l'utilizzo di metodi alternativi.

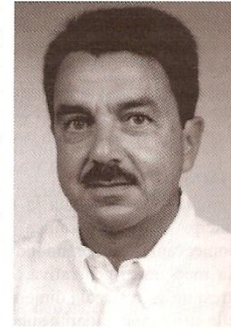
Ma quali sono i metodi alternativi?

DIABETE E BIOINGEGNERIA: DAI MODELLI PER CAPIRE/MISURARE AI MODELLI PER TRIAL IN SILICO

Claudio Cobelli

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università degli Studi di Padova, Padova

Claudio Cobelli è Professore di Ingegneria Biomedica presso l'Università di Padova e Affiliate Professor of Bioengineering presso l'University of Washington, Seattle, WA. La sua attività di ricerca riguarda principalmente la modellistica e il controllo di sistemi endocrino-metabolici ed è finanziata da NIH, JDRF, Comunità Europea e MIUR. È autore di circa 280 lavori su riviste internazionali e coautore di 8 libri, incluso il recente *Introduction to Modeling in Physiology and Medicine*, San Diego: Academic Press, 2008. È Coordinatore dell'indirizzo di Bioingegneria della Scuola di Dottorato di Ingegneria dell'Informazione e Presidente dei Corsi di Laurea in Ingegneria Biomedica dell'Università di Padova. È Associate Editor di IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Diabetes, Mathematical Biosciences, e membro dell'Editorial Board di American Journal of Physiology: Endocrinology&Metabolism e Journal of Diabetes Science & Technology. È membro IEEE EMBS AdCom. È Fellow IEEE e BMES.



SOMMARIO

Diabete e obesità sono una pandemia. La modellistica del metabolismo del glucosio consente di migliorare la conoscenza quantitativa di questi stati fisiopatologici. In questa lettura discuto alcuni recenti sviluppi della modellistica sia a livello whole-body che organo e cellula. Nella prima parte presento modelli per capire/misurare il sistema di controllo glucosio-insulina da dati whole-body (senza e con traccianti), di organo (PET) e di espressione genica. Accanto a questi modelli parsimoniosi per capire/misurare giocano un ruolo importante i modelli a larga scala per simulare: discuto un modello recentemente approvato dalla FDA come sostituto della sperimentazione pre-clinica (animale). I recenti sviluppi della tecnologia, in particolare sensori del glucosio e pompe di infusione di insulina, hanno visto lo sviluppo di modelli per la predizione della concentrazione futura di glicemia e la rinascita di entusiasmo sulla possibilità di poter arrivare ad un pancreas artificiale: discuto alcuni progetti internazionali, in particolare il progetto JDRF Artificial Pancreas che vede coinvolti sette centri nel mondo.

I test su animali utilizzati per la valutazione della biocompatibilità dei materiali possono essere suddivisi in tre principali categorie:

- ✓ **test non funzionali**
- ✓ **test ex vivo**
- ✓ **test funzionali**

Test non funzionali

In questo caso, campioni di forma arbitraria sono impiantati nei tessuti molli (per esempio, per sotto cute, nel muscolo, nella cavità peritoneale) mediante interventi chirurgici poco invasivi

Hanno breve durata (giorni-mesi) ma forniscono significative informazioni circa le interazioni locali tra materiale e tessuto e le eventuali complicanze sistemiche

I dati sono raccolti in assenza di carichi meccanici e mancano di ogni valutazione circa la funzionalità della protesi

Test ex vivo

Derivazioni arteria-vena e vena-vena permettono al sangue dell'animale di fluire attraverso i materiali da testare in un circuito esterno

In questo caso si valutano l'accumulo di proteine, l'adesione delle piastrine, la formazione di coaguli, allo scopo di verificare la compatibilità del materiale con il sangue

Test funzionali

In questo caso si inserisce nell'animale il dispositivo, in scala appropriata, da testare: ad esempio, una protesi d'anca o una valvola cardiaca opportunamente dimensionate, per svolgere la funzione prevista nell'animale in condizioni analoghe a quelle previste per l'impiego nell'uomo

Si tratta di studi a lungo termine che richiedono speciali progettazioni e risultano pertanto assai costosi e complessi

Risposte locali e sistemiche

L'impianto di materiali/dispositivi negli animali permette di ottenere informazioni importanti circa le interazioni con il sangue, l'infiammazione acuta e cronica a livello locale e sistemico, gli effetti della sensibilizzazione e il generale processo di guarigione della ferita

Si possono inoltre valutare gli effetti pirogenici, immunologici, tossici e carcinogenici associati alla presenza del materiale/dispositivo implantare

Metodologie e procedure dettagliate per l'esecuzione dei test sono disponibili nelle pubblicazioni di ASTM e NIH, ad esempio

Un utile riferimento sono le tabelle basate sulle linee guida FDA/ISO: queste tabelle permettono di identificare le tipologie di test da adottare in funzione dell'uso previsto (esterno, comunicante con l'esterno, interno), del tipo di tessuto a contatto con il materiale, della durata del contatto (temporaneo, breve termine, lungo termine)

Evidentemente, quanto più prolungato è il contatto con l'organismo, tanto maggiore è il numero dei test prescritti

DEVICE CATEGORIES			BIOLOGICAL EFFECT											
BODY CONTACT	CONTACT DURATION		Cytotoxicity	Sensitization	Irritation/Intracutaneous	Acute Systemic Toxicity	Subchronic Toxicity	Genotoxicity	Implantation	Hemocompatibility	Chronic Toxicity	Carcinogenicity	Reproductive/Developmental	Biodegradation
SURFACE DEVICES	Skin	A	x	x	x									
		B	x	x	x									
		C	x	x	x									
	Mucosal Membrane	A	x	x	x									
		B	x	x	x	o	o		o					
		C	x	x	x	o	x	x	o		o			
	Breached or Compromised Surfaces	A	x	x	x	o								
		B	x	x	x	o	o		o					
		C	x	x	x	o	x	x	o		o			

X = Tests per ISO 10993-1

O = Additional tests that may be applicable in the U.S.

Note¹ - Tissue includes tissue fluid and subcutaneous spaces

Note² - For all devices used in extracorporeal circuits

DEVICE CATEGORIES			BIOLOGICAL EFFECT											
BODY CONTACT		CONTACT DURATION A = Limited (≤24 Hours) B = Prolonged (24 Hours - 30 Days) C = Permanent (>30 Days)	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation/Intracutaneous	Acute Systemic Toxicity	Subchronic Toxicity	Genotoxicity	Implantation	Hemocompatibility	Chronic Toxicity	Carcinogenicity	Reproductive/Developmental	Biodegradation
EXTERNALLY COMMUNICATING DEVICES	Blood Path, Indirect	A	x	x	x	x				x				
		B	x	x	x	x	o			x				
		C	x	x	o	x	x	x	o	x	x	x		
	Tissue/Bone/Dentin Communicating ¹	A	x	x	x	o								
		B	x	x	x	x	x	x	x					
		C	x	x	x	x	x	x	x		x	x		
	Circulating Blood	A	x	x	x	x		o ²		x				
		B	x	x	x	x	x	x	x	x				
		C	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		

X = Tests per ISO 10993-1

O = Additional tests that may be applicable in the U.S.

Note¹ - Tissue includes tissue fluid and subcutaneous spaces

Note² - For all devices used in extracorporeal circuits

DEVICE CATEGORIES			BIOLOGICAL EFFECT											
BODY CONTACT		CONTACT DURATION	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation/Intracutaneous	Acute Systemic Toxicity	Subchronic Toxicity	Genotoxicity	Implantation	Hemocompatibility	Chronic Toxicity	Carcinogenicity	Reproductive/Developmental	Biodegradation
		A = Limited (≤24 Hours)												
		B = Prolonged (24 Hours - 30 Days)												
		C = Permanent (>30 Days)												
IMPLANT DEVICES	Tissue/Bone	A	x	x	x	o								
		B	x	x	x	x	x	x	x					
		C	x	x	x	x	x	x	x		x	x		
	Blood	A	x	x	x	x	x		x	x				
		B	x	x	x	x	x	x	x	x				
		C	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

X = Tests per ISO 10993-1

O = Additional tests that may be applicable in the U.S.

Note¹ - Tissue includes tissue fluid and subcutaneous spaces

Note² - For all devices used in extracorporeal circuits

Test di sensibilizzazione (standard ISO 10993-10)

Descrizione: metodo di osservazione su cavie dell'insorgere di reazioni di sensibilizzazione in conseguenza dell'azione ripetuta e prolungata di sostanze rilasciate capaci di interagire con il sistema immunitario

Il test viene effettuato sulla pelle di cavie (porcellino d'India)

La reazione di sensibilizzazione si manifesta come arrossamento e rigonfiamento dei tessuti

Vi sono due modi alternativi di condurre il test di sensibilizzazione: **Test di Buehler** e **Test massimizzazione o di Magnuson-Kligman**

Test di Buehler

Il test prevede una fase di “**induzione**”: il materiale da saggiare viene posto direttamente a contatto con la pelle rasata del dorso di porcellini d’India (operazione è ripetuta almeno tre volte a settimana per tre settimane). Segue un periodo di riposo di due settimane per permettere il manifestarsi di una risposta nella cavia

Quindi avviene l’esposizione finale al biomateriale

Test massimizzazione o di Magnuson-Kligman

Prevede l'applicazione ripetuta a gruppi separati di porcellini d'India di estratti con soluzioni saline o con olii

Questo metodo è più sensibile del precedente

Trova applicazione al caso di dispositivi che entreranno in contatto con aree diverse dalla pelle

I test di sensibilizzazione con porcellino d'India sono utili per stabilire se un dispositivo medico è in grado di cedere sostanze chimiche con alta capacità di indurre reazioni di sensibilizzazione

Essi presentano molti limiti nel caso di sostanze chimiche che sono:

- solo debolmente sensibilizzanti;
- o che agiscono come adiuvanti, sono cioè capaci di aumentare la risposta immunitaria di altre sostanze alle quali il paziente può essere esposto

Test di sensibilizzazione



Risposta positiva al test di Magnuson-Kligman eseguito su pelle di porcellino d'India

Test di irritazione (standard ISO 10993-10)

Definizione di irritazione: *“risposta infiammatoria locale ad applicazioni singole, ripetute e continue della sostanza in prova, senza che sia coinvolto un meccanismo immunitario”*

Sintomi tipici dell'irritazione sono arrossamento, gonfiore e riscaldamento e dolore.

Il test utilizza estratti fluidi salini o in olio vegetale o direttamente il materiale in esame

L'applicazione del campione avviene generalmente a livello intracutaneo, o della pelle primaria o oculare

Test di irritazione



Test d'irritazione intracutaneo su un coniglio albino

Test di impianto effettuato su una cavia (standard 10993-6)

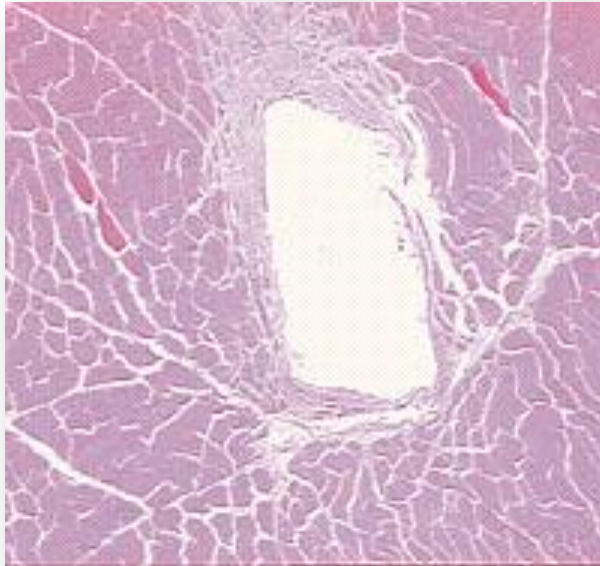
Fornisce indicazioni:

- sulla specie animale da impiegare come cavia;
- sul tipo di tessuto più adatto all'impianto;
- su quanto tempo il materiale deve rimanere impiantato;
- sul metodo d'impianto;
- sulla valutazione della risposta biologica.

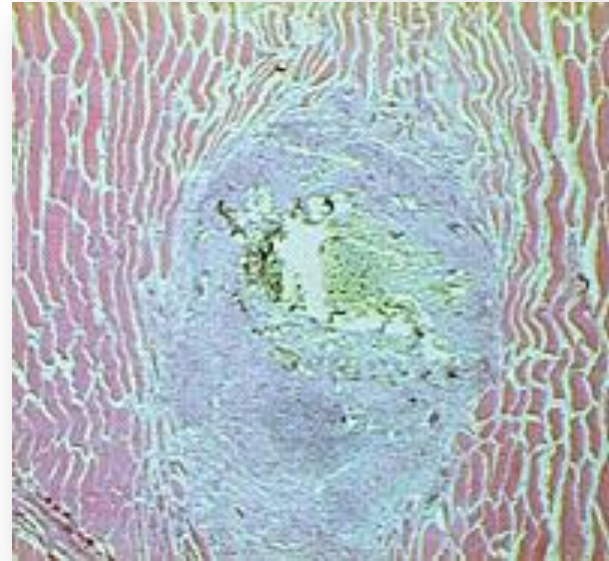
L'applicazione generale di questi test prevede:

- il taglio del materiale in un campione della forma desiderata;
- la sterilizzazione di tale campione;
- il suo impianto in condizioni asettiche;
- l'esame finale dei tessuti circostanti il luogo dell'impianto dopo un periodo variabile tra una settimana e alcuni mesi.

Il test di impianto più diffusamente impiegato è quello che utilizza come cavie conigli e interessa il muscolo paralombare.



Risposta d'irritazione
minima a un materiale di
riferimento negativo



Severa risposta d'irritazione
evidenziata da morte cellulare e
dalla presenza di numerose cellule
da processo infiammatorio



Microfotografia a di un impianto dentale nell'osso

Trials clinici

A prescindere dal successo dei precedenti test *in vitro* e su modello animale, non è possibile prevedere le prestazioni di materiali e dispositivi sull'uomo senza trials clinici

La sperimentazione clinica è necessaria prima di rendere disponibile al pubblico il materiale/dispositivo

Inoltre, in aggiunta alle valutazioni legate alle procedure e ai metodi di ordine scientifico, la sperimentazione clinica deve sottostare a limitazioni di ordine normativo

Per richiedere alle agenzie nazionali ed internazionali (per esempio, FDA o Ministero della Salute) l'autorizzazione alla sperimentazione clinica, è necessario documentare con precisione e chiarezza gli esiti positivi della precedente sperimentazione (*in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*)

Va poi data prova dei benefici per i riceventi e dell'assenza di rischi

Inoltre, devono essere descritti nel dettaglio: il materiale/dispositivo, la procedura chirurgica, il trattamento post-operatorio, e il tipo di valutazione attesa

La valutazione può riguardare il confronto tra le condizioni del paziente prima e dopo l'applicazione del materiale/dispositivo, oppure il confronto con altri soggetti sani di un gruppo di controllo scelto adeguatamente per sesso, età, salute

I protocolli sperimentali sono sottoposti al giudizio degli organismi deputati la cui approvazione assicura il rispetto non solo delle leggi vigenti, ma anche dei diritti e della dignità dei pazienti che si sottopongono alla sperimentazione fornendo il loro consenso informato

Una volta approvata, la sperimentazione prevede di inserire il materiale/dispositivo in un certo numero di soggetti come parte di uno studio, limitato ma ben controllato e monitorato, finalizzato allo svolgimento di una sequenza di tre fasi (I, II e III)

È evidente che non si possono trascurare alcune considerazioni di ordine etico, legate ai criteri con i quali scegliere se un paziente potrà o no ricevere un materiale/dispositivo che potrebbe salvare, migliorare e/o prolungare la sua vita

L'identità dei paziente sottoposti alla sperimentazione clinica rimarrà per sempre riservata

Nei trial clinici di **fase I**, i ricercatori sperimentano per la prima volta un nuovo farmaco o una nuova terapia su un ristretto gruppo di persone (20-80) allo scopo di valutarne la **sicurezza**, determinare un range sicuro di **dosaggio** e identificare eventuali **effetti collaterali**

Nei trial clinici di **fase II**, il farmaco (o la terapia) viene somministrato a un gruppo di persone più esteso (100-300) per valutarne ulteriormente la **sicurezza** e l'**efficacia**

Negli studi di **fase III**, il farmaco (o la terapia) viene somministrato ad un numero alto di soggetti (1000-3000) per confermarne l'efficacia, monitorare gli effetti collaterali, paragonarlo con i trattamenti comunemente impiegati e per raccogliere dati che permettano di usare il farmaco o la terapia in modo sicuro

Gli studi di **fase IV** vengono effettuati quando il farmaco o la terapia ha ricevuto l'autorizzazione alla prescrizione medica ed è stato messo in commercio.

Questi studi continuano a sperimentare il farmaco o la terapia per raccogliere dati relativi all'effetto su varie popolazioni, ed eventuali effetti collaterali associati all'uso prolungato

I pazienti vengono assegnati "a caso" (random) al gruppo che riceverà il nuovo trattamento (gruppo di trattamento) o a quello standard (gruppo di controllo) assicurando in tal modo l'obiettività dello studio

In alcuni studi (**studi ciechi**), i ricercatori non dicono al paziente a quale gruppo sia stato assegnato; questo è un metodo per eliminare il rischio di errori di interpretazione dei dati, garantendo la valutazione oggettiva degli stessi

A volte, conoscere il farmaco che si sta assumendo, può influenzare la reazione a questo

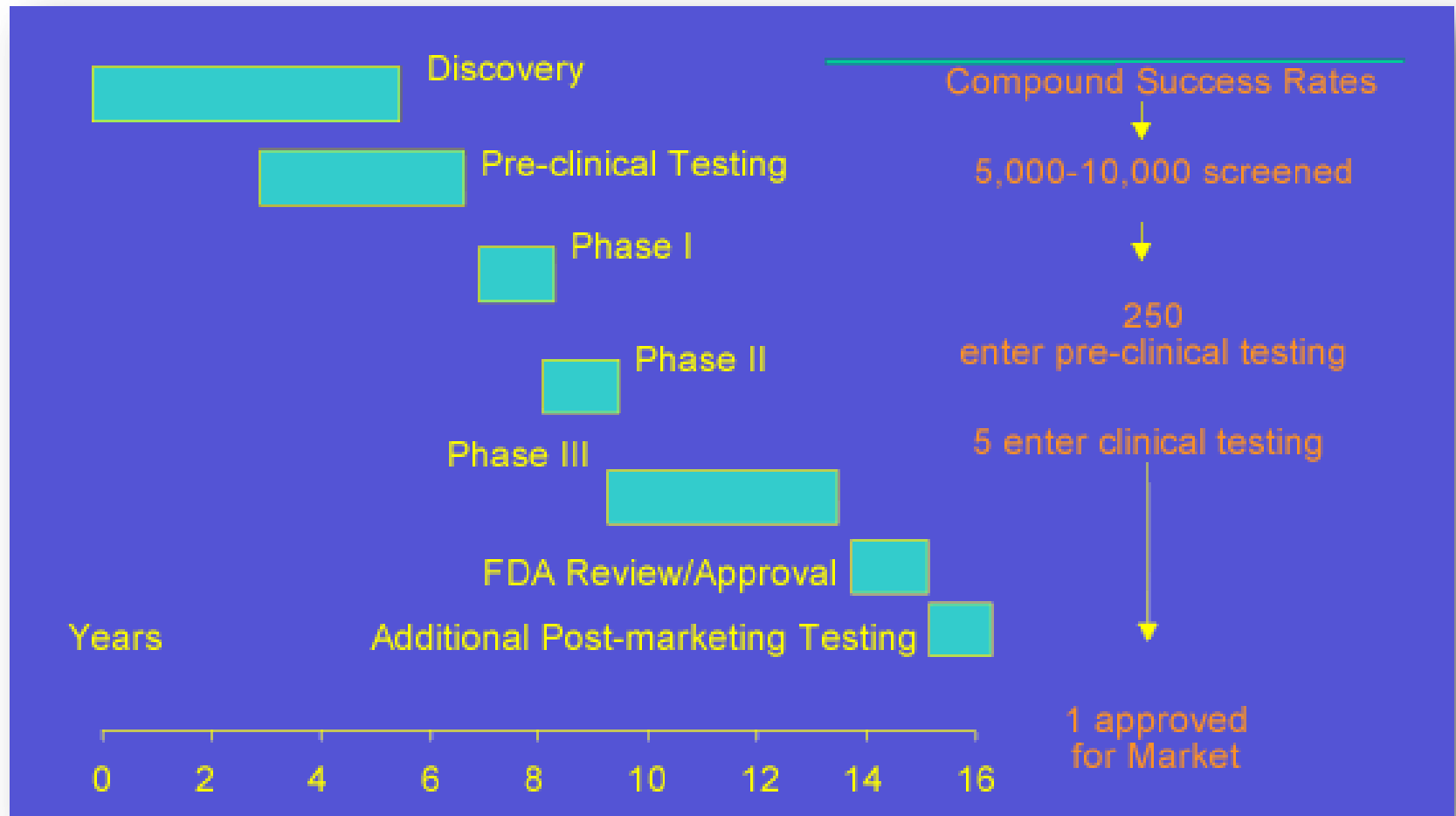
Per esempio, i pazienti che sanno di ricevere il nuovo trattamento potrebbero aspettarsi determinati effetti positivi e riportare segni promettenti perché vogliono credere di stare meglio

In tal modo, l'obiettività dello studio verrebbe compromessa e i risultati descritti apparirebbero migliori di quanto in realtà essi siano

In altri studi (**doppio cieco**), nemmeno i ricercatori sono a conoscenza di quali pazienti abbiano ricevuto il farmaco e quali no: questo garantisce una maggiore oggettività nella valutazione dei dati clinici

Gli esiti della sperimentazione con l'indicazione dei risultati (sia positivi che negativi), dei dati di *follow-up*, dei dati quantitativi e delle discussioni circa il significato delle conclusioni, devono essere presentati all'organismo notificato che avrà la responsabilità della approvazione finale prima della commercializzazione

È fuori discussione che gli inventori e le imprese che vogliano condurre questi studi così complessi e costosi devono programmare ingenti investimenti prima di arrivare al termine del processo di sviluppo di prodotti biomedici commerciali



Fallimento, recupero e valutazione di un impianto

Informazioni importanti possono essere ricavate anche dal recupero degli impianti e delle protesi, e dei tessuti circostanti, dai pazienti al termine della loro vita

Va ricordato che la progettazione dei materiali e dei dispositivi è basata su dati fisiologici di individui sani e normali, mentre nella maggior parte dei casi coloro che li ricevono sono persone anziane e/o malate

È impossibile prevedere le prestazioni di materiali e dispositivi nella enorme varietà di possibili condizioni di impiego reale

In alcuni casi, le complicazioni che insorgono possono condurre al **fallimento dell'impianto**, con conseguente dolore e disagio oltre alla eventuale comparsa di infezione e di sintomi che minacciano complessivamente lo stato di salute del paziente

A questo punto, si rende necessaria la rimozione del materiale o del dispositivo mediante un nuovo intervento chirurgico

L'esame dei materiali espantati fornisce utili evidenze circa la loro sicurezza ed efficacia

Non solo, ma lo studio degli impianti falliti permette di determinare le **cause del fallimento**

Questa informazione potrebbe essere cruciale per migliorare la progettazione e la fabbricazione, per stabilire criteri di selezione, per sviluppare protocolli e tecniche per le diverse fasi della valutazione degli impianti

L'esame dei materiali espantati può anche permettere di aumentare la conoscenza dei meccanismi di interazione tra materiali e tessuti biologici

Definire la biocompatibilità ...

Il termine “biocompatibilità” è stato, nel tempo, definito in modi molto diversi; storicamente, sono stati indicati come “biocompatibili” i materiali che causano minime risposte biologiche

Di conseguenza, è stato considerato accettabile per le procedure di impianto quel materiale che non avesse provocato reazioni avverse nell'organismo ospite, che avesse evocato una minima infiammazione e che non si fosse rivelato immunogenico

Questa definizione tiene prevalentemente conto della risposta dell'organismo alla presenza del materiale

Con l'eccezione dei materiali che subiscono una drastica degradazione e quindi rilasciano sostanze pericolose che evocano risposte biologiche avverse, il comportamento dei materiali non è stato tenuto in considerazione al momento di definirne la biocompatibilità

La biocompatibilità deve però essere un concetto mediato sulle reciproche interazioni tra materiali e tessuti biologici

Non è solo il materiale che evoca una risposta nell'organismo, ma è anche l'ambiente biologico che provoca una reazione nel materiale

Il fatto che un materiale sia biocompatibile dipende quindi dal tipo di organismo che lo ospita e da come il materiale stesso reagisce nella specifica applicazione, fornendo le prestazioni attese