

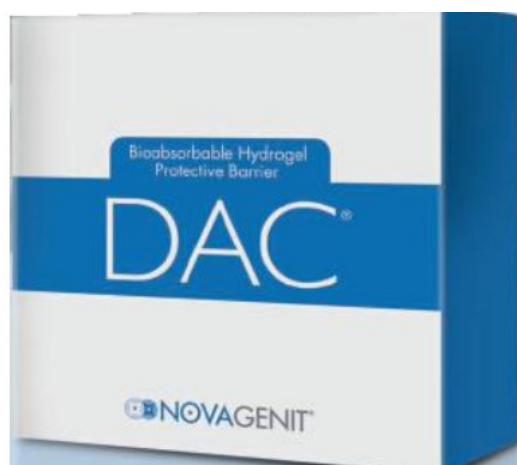


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

 Regione Emilia-Romagna

Commissione Regionale Dispositivi Medici
(Determinazione Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali n. 13141/2008)

Device impiantabile biodegradabile a base di acido ialuronico e acido polilattico Kit DAC[®]



Sintesi delle caratteristiche tecniche e delle evidenze

*Documento CRDM n.1_2016
Luglio 2016*

COMMISSIONE REGIONALE DISPOSITIVI MEDICI

Scheda di valutazione Dispositivo Medico

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Tipologia del DM	Kit per la preparazione di un idrogel bio-riassorbibile (a base di acido ialuronico e polilattico) di rivestimento delle superfici dei device impiantabili (es. protesi ortopediche e mezzi di sintesi)
Nome commerciale	DAC Disposable Antibacterial Coating
Fabbricante	Novagenit srl
Fornitore	Novagenit srl
Codice Identificativo catalogo	Kit base DAC00300, Kit doppio DAC003002, Kit triplo DAC003003
Codice CND	P9099 - DISPOSITIVI PROTESICI IMPIANTABILI - ALTRI
Codice GMDN	61057 – Implantable-device infection control barrier
Classe di rischio	Classe III
N. BD/Rep.Nazionale	1024146/R - 1191813/R - 1191814/R
Certificazione CE	132639-2013-CE-ITA-NA, scadenza 31/07/2018 rilasciato da DNV
Autorizzazione FDA	NO
Prezzo indicativo	Kit base 490€ + iva 4%

FABBRICANTE/ASSEMBLATORE			DM/ASSEMBLATO		
Denominazione	Codice attribuito da fabbricante/ assemblatore	Nome commerciale e modello	Identificativo di registrazione BD/RDM	CND	Descrizione CND
DAC	DAC003000	KIT DAC	1024146/R	P9099	DISPOSITIVI PROTESICI IMPIANTABILI - ALTRI
DAC	DAC003002	DOUBLE KIT DAC	1191813/R	P9099	DISPOSITIVI PROTESICI IMPIANTABILI - ALTRI
DAC	DAC003003	TRIPLE KIT DAC	1191814/R	P9099	DISPOSITIVI PROTESICI IMPIANTABILI - ALTRI

DESCRIZIONE DEL DM (estratto da scheda tecnica)

Kit per la preparazione di un idrogel bioassorbibile (a base di acido ialuronico e acido polilattico) di rivestimento da utilizzarsi, spalmato sugli impianti ortopedici non cementati o sui trauma devices, come barriera protettiva per la prevenzione delle infezioni peri-impianto e per la prevenzione delle infezioni dei mezzi di sintesi.

Ogni kit DAC® contiene la polvere e una serie di accessori necessari per il preparazione dell'idrogel e la sua applicazione. La polvere deve essere ricostituita con acqua sterile per preparazioni iniettabili (non fornito nel kit).

Nella scheda tecnica il fabbricante consiglia di idratare il prodotto con una soluzione bioattiva ad attività antibatterica (quale antibiotico)¹.

Il prodotto al momento della commercializzazione non contiene medicinali o derivati del sangue umano.

INDICAZIONI D'USO (estratto da scheda tecnica)

Il dispositivo è indicato per la prevenzione della formazione di biofilm sulle superfici di protesi articolari o dei trauma devices, che è causa di infezioni batteriche in:

- Pazienti di ambo i sessi, di età adulta;
- Pazienti a rischio di sviluppare un'infezione;
- Pazienti candidati ad impianto protesico articolare non cementato;
- Pazienti sottoposti ad impianti di mezzi di osteosintesi/trauma/devices;
- Pazienti con sistema immunitario compromesso (artrite reumatoide, LES, immunodepressione, psoriasi, neoplasie), pazienti diabetici, pazienti con età maggiore di 75 anni.

CONTROINDICAZIONI (estratto da scheda tecnica)

Non esistono controindicazioni note. L'idrogel si riassorbe nel corso di alcuni giorni e pertanto non ostacola i processi di osteointegrazione. Non sono descritti fenomeni di tossicità a carico dei tessuti a contatto con l'idrogel.

Il prodotto non va utilizzato nei casi di ipersensibilità verso uno dei componenti (acido ialuronico o polilattico) o verso la sostanza bioattiva prescelta.

PRECAUZIONI D'USO (estratto da scheda tecnica)

- Prima di utilizzare DAC® assicurarsi che il paziente abbia sottoscritto un consenso informato, in accordo con le regole dell'Ente in cui avviene l'intervento.
- Non utilizzare DAC® su una zona infetta o infiammata.

ALTERNATIVE DISPONIBILI

Tecniche e strategie di prevenzione e trattamento delle infezioni periprotetiche articolari (cemento antibiotato, spaziatori antibiotati, ecc.); tecniche e strategie per il trattamento delle superfici degli impianti utilizzati in chirurgia ortopedica (vedere tabella 1).

PREZZO INDICATIVO

Kit base 490€ + iva 4%

¹ Si sottolinea che gli antibiotici iniettabili quali ad esempio vancomicina e gentamicina non hanno tra le indicazioni registrate l'uso locale del medicinale, nè per trattare nè per prevenire infezioni batteriche e tale modalità di impiego si configura come off label.

CONTESTO REGIONALE

I dati di consumo regionale derivati dal flusso DIME evidenziano un uso di 12 DAC® kit base nel 2014, in due Aziende sanitarie (IOR e Ausl Piacenza). Nel 2015 risultano utilizzati 2 DAC® kit base presso l'Ausl di Piacenza.

MOTIVAZIONE DELLA VALUTAZIONE

La richiesta alla CRDM di valutazione del dispositivo è stata effettuata dall'Agenzia Sanitaria e Sociale nell'ambito del **Gruppo regionale "Infezioni protesi articolari"**, a seguito della richiesta della CADM dell'AUSL ROMAGNA per l'acquisizione di nuovo DM.

La richiesta è motivata per un utilizzo del prodotto come carrier biologico di sostanze bioattive (antibiotici) applicabile sulla superficie di dispositivi ortopedici impiantati (protesi articolari, mezzi di osteosintesi) per la prevenzione delle infezioni causate da MRSA (germi meticillino-resistenti), per pazienti con aumentate condizioni di rischio clinico per infezioni, reimpianti di protesi di spalla, anca e ginocchio.

Fabbisogno presunto annuo (q.ta): n.10

Importo presunto di spesa annuo: 4.900 euro + IVA

POPOLAZIONE/CONDIZIONE CLINICA

Le infezioni batteriche associate con biomateriali impiantati rappresentano la più rilevante complicazione in ortopedia, e costituiscono la prima ragione per il fallimento nella protesi primaria di anca e di ginocchio. L'incidenza varia tra 0,5% e 4% e si può verificare anche in ottime condizioni a settiche con corretta procedura chirurgica e adeguata profilassi antibiotica sistemica.

In traumatologia, le complicanze infettive dopo osteosintesi si verificano in una percentuale che varia tra 0,5% e 25% dei casi secondo la tipologia e il sito di frattura, il livello di esposizione dell'osso e il grado di contusione dei tessuti molli.

La patogenesi delle infezioni da impianti o dispositivi di fissaggio interni, generalmente ma non causata esclusivamente da stafilococco, è caratterizzata dalla capacità batterica, di colonizzare le superfici dei dispositivi di impianto e differenti biomateriali, formando un biofilm.

Quando l'impianto o il tessuto circostante è contaminato, una "race to the surface" ("corsa alla superficie") si verifica tra le cellule dell'ospite e i batteri. Rispetto alle cellule del sistema immunitario, i batteri hanno il vantaggio di possedere processi riproduttivi più veloci e una capacità di adattamento estremo per l'ambiente; la colonizzazione batterica può formare un biofilm protettivo poche ore dopo la prima adesione a qualsiasi dispositivo impiantato. La prevenzione di infezioni associate ai biomateriali impiantati devono essere contemporaneamente focalizzati su almeno due obiettivi: inibizione della formazione di biofilm e minimizzazione della soppressione della risposta immunitaria locale.

È stato proposto un ampio spettro di sostanze e approcci tecnologici per il trattamento delle superfici in chirurgia ortopedica e testati per caratteristiche antibatteriche (**Tabella 1**).

Un cambiamento nella chimica e/o struttura della superficie protesica può essere raggiunta sia chimicamente o fisicamente alterando lo strato superficiale del biomateriale esistente (per esempio, con ossidazione o modifiche meccaniche come irruvidimento/lucidatura/texturing). Un altro metodo consiste sovra-rivestendo la superficie esistente con un nuovo strato sottile di materiale avente una composizione differente (ad esempio, rivestimento di idrossiapatite, antibiotici legato covalentemente ad un substrato, fissaggio di altri composti antimicrobici). In termini di durata, possiamo distinguere tra biomateriali degradabili e non degradabili.

Tabella 1. Esempi di strategie anti-infettive proposte per il trattamento antibatterico delle superfici impiantabili utilizzate in chirurgia ortopedica (da: Gallo J, Holinka M, Moucha CS. Antibacterial Surface Treatment for Orthopaedic Implants. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 13849-13880).

Strategy	Features	Examples
Prevention in adhesion and adsorption		Anti-adhesive polymers
		Albumin
		Super-hydrophobic surfaces
		Nano-patterned surface
Methods to kill bacteria		Hydrogels
	Inorganic	Silver nanoparticles
		Titanium dioxide
		Selenium ion
		Copper ion
	Organic	Zinc ion
		Coated or covalently linked antibiotics
		Chitosan derivatives
		Signaling, inhibiting and antimicrobial peptides
	Other	Cytokines
Enzymes		
Combined	Non-antibiotic bactericidal substances	
	Multilayer coating	
	Synergy material intensification	
Multi-functional and smart coating	Positively charged polymers	
	Passive	Nanostructured “smart” material
Alternative approach	Active	Concept: sensors conjoined to nanocontainers
		Lytic bacteriophages

CONOSCENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI

La revisione della letteratura è stata effettuata in agosto 2015 consultando le principali banche dati biomediche di letteratura secondaria e primaria, di trial clinici registrati in corso, di linee guida e siti web di agenzie di HTA e di *horizon scanning*, utilizzando come parole chiave la descrizione del device (*DAC®*, *hydrogel*, *hyaluronic acid*, *polylactic acid*) e della condizione patologica (*infection*, *orthopedic*, *implant**).

La ricerca sulle banche dati ha prodotto i seguenti risultati:

PubMed

12 documenti

COCHRANE

0 Documenti

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

0 Documenti

Clearinghouse

0 Documenti

Google Scholar

60 Documenti

[Clinical Trials.gov](#)

0 Documenti

[Horizon Scanning Research & Intelligence Centre \(NHS\)](#)

0 Documenti

[Euroscan International Network](#)

0 Documenti

E' stata inoltre effettuata una ricerca manuale sulla rivista medica *The Journal of Bone & Joint Surgery* specializzata in ortopedia e traumatologia.

CRITERI DI RICERCA

Per la scarsità di studi presenti in letteratura non sono stati inseriti filtri restrittivi relativamente alla popolazione (considerati *humans e animals*) inclusa negli studi, a limiti temporali di pubblicazione e alla lingua utilizzata.

Sono stati inclusi nella ricerca: 1 revisione narrativa sulle strategie e tecniche innovative per il trattamento antibatterico delle superfici degli impianti ortopedici, 1 studio *in vitro* sull'utilizzo dell'acido polilattico, 1 studio *in vitro* sull'utilizzo dell'acido ialuronico, 4 studi (2 *in vitro* e 2 *in vivo*) sull'utilizzo del prodotto DAC® come *carrier* per rilasciare sostanze antibiotiche.

Non risultano pubblicati su riviste indicizzate studi clinici condotti su pazienti.

Non risultano registrati trial clinici in corso.

Non risultano pubblicati rapporti di *HTA* e di *horizon scanning*.

SINTESI DELLE EVIDENZE

Al fine di inquadrare in modo più approfondito l'argomento è stata selezionata 1 revisione narrativa (Gallo et al, 2014) sulle strategie e tecniche innovative proposte per il trattamento antibatterico delle superfici impiantabili utilizzate in chirurgia ortopedica. Nello studio vengono presentate le attuali conoscenze sui trattamenti superficiali antimicrobici finalizzati alla prevenzione delle infezioni protesiche.

Gli autori concludono che la ricerca nel campo del trattamento antibatterico superficiale degli impianti ortopedici ha dimostrato *in vitro* e *in vivo* l'efficacia di diverse tecnologie potenzialmente promettenti; alcune interferiscono con l'adesione batterica e con le fasi iniziali della formazione del biofilm, altri mostrano proprietà antibatteriche dirette. I problemi relativi alle proprietà meccaniche di tali tecnologie ed i potenziali effetti dannosi, quali la tossicità e l'interferenza con la osteointegrazione richiedono ulteriori indagini.

Alcune delle tecnologie proposte hanno già dato prova abbastanza forte di efficacia antibatterica, di sicurezza e di resistenza. I tempi sono maturi per un maggiore sviluppo e sperimentazione di queste tecnologie in ambito clinico..

Negli studi selezionati di valutazione delle singole sostanze che compongono il prodotto DAC® (acido ialuronico e acido polilattico) sono stati testati *in vitro* i singoli componenti in associazione ad antibiotici.

Nello studio *in vitro* di Aviv (2007), l'acido polilattico, in idrogel associato alla gentamicina, rilascia concentrazioni dell'antibiotico che sono efficaci nel tempo contro le specie batteriche note per essere coinvolte nelle infezioni ortopediche.

Nello studio *in vitro* di HU (2010), le superfici di titanio (Ti) sono state funzionalizzate con carbossimetil-chitosano (CMCS) o acido ialuronico-catecolo (HAC); Il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) è stato poi coniugato alle superfici dei polisaccaridi innestati. Il test

antibatterico con *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ha mostrato che i substrati polisaccaridi modificati con VEGF riducono significativamente l'adesione batterica.

Per quanto riguarda il prodotto DAC[®] sono stati condotti 3 studi in *vitro* e 2 in *vivo* su modello animale.

Gli studi in *vitro* (Romanò, 2011; Pittaresi, 2013; Drago 2014) sono stati condotti ricoprendo con DAC[®] differenti biomateriali, tra cui titanio, cromo-cobalto e dischi di polietilene. E' stato testato in laboratorio, mediante gascromatografia e metodi microbiologici, il rilascio di diversi agenti antibatterici miscelati con l'idrogel, tra cui vancomicina, ciprofloxacina, meropenem, gentamicina, amikacina, tobramicina, clindamicina, doxiciclina, Linezolid, NASalicylate e N-acetilcisteina.

Indipendentemente dal materiale esaminato, gli studi in *vitro* hanno dimostrato la capacità dell'idrogel di caricare e sostenere il rilascio dei composti/antibiofilm antibatterici fino a 96 ore.

Nello studio di Drago (2014) è stata testata l'attività antibiofilm su ceppi di *Staphylococcus aureus* o di *S. epidermidis* di diverse formulazioni dell'idrogel DAC[®], addizionato con vancomicina, gentamicina o N-acetilcisteina (NAC); l'associazione presenta maggiore attività antibiofilm rispetto a vancomicina o gentamicina usati da soli ($p < 0,05$).

Gli studi in *vivo* sono stati condotti su un modello animale (coniglio) di infezione post-chirurgica correlata a materiale impiantabile, presso il Laboratorio Studi Preclinici e Chirurgici dell'IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna e l'University Medical Center di Utrecht (Paesi Bassi).

Nello studio italiano (Giavaresi, 2014), condotto su 30 conigli suddivisi in 6 gruppi sono stati impiantati uno stelo intramidollare di titanio nel femore, con inoculo di un volume di sospensione batterica (200 microlitri di soluzione contenente 10^4 o 10^6 CFU). Si è osservato, pur in presenza di profilassi sistemica con vancomicina, che i gruppi di conigli trattati con rivestimento DAC[®] e vancomicina al 2% o al 5% hanno avuto colture ematiche negative in tutti i casi (mentre le colture erano positive in tutti i controlli con solo rivestimento DAC[®]) e conta batterica endomidollare, ossea e del chiodo significativamente inferiore ($p < 0,05$) rispetto ai gruppi di controllo non trattati con il rivestimento antibiotato, con una riduzione della carica locale in tutti i siti di indagine variabile tra il 72% e il 99%.

Nello studio olandese citato da Romanò (2013), 18 conigli sono stati divisi in tre gruppi sperimentali: no idrogel (N=6), solo idrogel (N=6), idrogel + vancomicina 5% (n=6).

In nessun gruppo è stata utilizzata profilassi antibiotica sistemica. Tutti i conigli hanno ricevuto un chiodo in titanio sabbiato endomidollare di tibia. La cavità tibiale è stata contaminata con un inoculo di 100 microlitri di soluzione contenente 10^5 CFU di *S. aureus* appena prima dell'impianto. Dopo 28 giorni, si è osservato che il gruppo "idrogel + vancomicina" non mostrava alterazione dei parametri siero-ematici (conta dei neutrofili, velocità di eritrosedimentazione, VES) o perdita di peso a differenza degli altri due gruppi ($p < 0,05$). Nessuno dei conigli del gruppo "idrogel + vancomicina" avevano colture batteriche positive. La differenza tra il gruppo "idrogel + vancomicina" e i gruppi "solo idrogel" o "chiodo senza idrogel" è risultata statisticamente significativa ($p = 0,002$ e $p = 0,01$, rispettivamente).

Nel settembre 2014, al *33rd Annual Meeting of the European Bone & Joint Infection Society, Utrecht - The Netherlands*, da Malizos et al. sono stati presentati i primi risultati di uno studio clinico randomizzato in singolo cieco², condotto presso l'IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di

² Lo studio clinico presentato con un poster al *33rd Annual Meeting of the European Bone & Joint Infection Society*, dal titolo "*Is vancomycin-loaded DAC hydrogel coating of orthopedic implants safe for human use? Short-term clinical results in two european centers*" non è stato riportato in bibliografia in quanto ad oggi non risulta pubblicato su riviste scientifiche indicizzate e non registrato sulle banche dati dei trial on-going.

Milano (Italia) e l'University Hospital of Larissa & Cereteth di Larissa (Grecia) su 58 pazienti, sottoposti a protesi totale dell'anca o del ginocchio o osteosintesi che sono stati assegnati in maniera casuale a ricevere il rivestimento DAC® con vancomicina o ad un gruppo di controllo, senza rivestimento DAC®.

La guarigione delle ferite, i punteggi degli outcome clinici, i test di laboratorio e i referti radiografici non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra i due gruppi ad un follow-up medio di 6 mesi (min: 3 mesi, max: 12 mesi). Nessuna preliminare infezione del sito chirurgico è stata osservata in entrambi i gruppi e nessuno effetto collaterale locale o sistemico, che potrebbero essere correlati a rivestimento idrogel DAC®, è stato rilevato.

Aspetti clinici

Gli unici studi pubblicati si riferiscono a studi in *vitro* e in *vivo* (di piccole dimensioni) su animali in cui è stato testato il prodotto DAC® associato ad altre sostanze anti-microbiche (es. antibiotici).

L'unico studio clinico su pazienti (condotto presso l'IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano non risulta fino ad ora pubblicato su riviste indicizzate e lo stesso studio non è stato registrato come trial clinico controllato) i primi risultati dello studio non dimostrano al momento evidenze dell'effetto di prevenzione delle infezioni, quando viene associato all'antibiotico.

Non vi sono pertanto evidenze che il prodotto DAC® sia efficace per prevenire la colonizzazione batterica e la formazione del biofilm sulle superfici degli impianti (protesi articolari e mezzi di osteosintesi) utilizzati in chirurgia ortopedica.

Aspetti economici

L'impatto economico potrebbe risultare presumibilmente elevato e variabile a seconda della ampiezza delle indicazioni di utilizzo (es. applicare il dispositivo da solo o come *carrier* in associazione con antibiotici in tutti i soggetti sottoposti ad intervento chirurgico di artroprotesi primaria e di revisione, o di osteosintesi di fratture, o solo ad una frazione di essi, es. pazienti selezionati a rischio di infezioni, soggetti sottoposti a reimpianti di protesi, osteosintesi di fratture esposte traumatiche, ecc.).

E' totalmente da valutare se il device abbia un qualche effetto sui profili di utilizzo dei percorsi da parte dei pazienti (ad es. rispetto alla necessità di trattamenti medici o chirurgici successivi in caso di infezioni protesiche o dei mezzi di sintesi).

Aspetti organizzativi

La preparazione sterile del prodotto sul campo operatorio durante la seduta chirurgica deve essere effettuato da medici chirurghi specialisti e da personale infermieristico di sala operatoria, addestrato all'utilizzo di materiali sterili con tecnica asettica. Non si evidenziano ulteriori implicazioni organizzative.

Aspetti etico-sociali

Il prodotto, essendo stato essendo registrato nelle Banche dati dei DM nazionale e europea come dispositivo impiantabile, il fabbricante nelle precauzioni d'uso raccomanda agli utilizzatori di assicurarsi che il paziente abbia sottoscritto un consenso informato prima di utilizzare il prodotto DAC®.

PARERE DELLA CRDM (parere espresso in accordo con il Gruppo regionale dell'ASSR "Infezioni protesi articolari")

Il prodotto DAC® (a base di acido ialuronico e acido polilattico) è un idrogel riassorbibile commercializzato come dispositivo medico impiantabile, con proprietà antibatteriche per rivestire le superfici degli impianti protesici.

Per il dispositivo risultano pubblicati studi in *vitro* e in *vivo* su modello animale, relativi al suo utilizzo come *carrier* biologico in associazione a sostanze bioattive antibatteriche (es. antibiotici).

Dai risultati dei due studi effettuati in *vivo* (in Italia e in Olanda) l'efficacia sulla riduzione della carica batterica inoculata negli animali risulta significativa quando il prodotto DAC® viene utilizzato in associazione con una sostanza antibiotica (es. vancomicina in concentrazione al 2% e 5%), rispetto ai gruppi di controllo con solo DAC®.

Non vi sono evidenze della sua efficacia quando è utilizzato da solo e non associato ad altre sostanze antibatteriche.

Non risultano pubblicate su riviste scientifiche indicizzate studi clinici già ultimati e non sono registrati studi clinici in corso che sperimentano il prodotto DAC® (da solo o in associazione con sostanze antibatteriche) su pazienti.

Laddove è stato utilizzato in ambito clinico, i primi risultati non dimostrano evidenze dell'effetto di prevenzione delle infezioni, quando viene associato all'antibiotico.

Sulla base delle evidenze risultanti dalla letteratura scientifica, a parere della CRDM non esistono prove sufficienti per raccomandare l'utilizzo del prodotto come barriera protettiva per la prevenzione delle infezioni peri-impianto e delle infezioni dei mezzi di sintesi. In attesa di risultati di efficacia e sicurezza nell'utilizzo clinico, si ritiene opportuno che il dispositivo sia utilizzato solo nell'ambito di studi controllati.

BIBLIOGRAFIA

Elenco degli studi inclusi

1. Aviv M, Berdicevsky I, Zilberman M. Gentamicin-loaded bioresorbable films for prevention of bacterial infections associated with orthopedic implants J Biomed Mater Res A. 2007 Oct;83(1):10-9. (studio in *vitro* su acido polilattico)
2. Drago L, Boot W, Dimas K, Malizos K, Hañnsch GM, Stuyck J, Gawlitta D, Romano` CL. Does Implant Coating With Antibacterial-Loaded Hydrogel Reduce Bacterial Colonization and Biofilm Formation in Vitro? Clin Orthop Relat Res (2014) 472:3311–3323. (studio in *vitro* su DAC®)
3. Gallo J, Holinka M, Moucha CS. Antibacterial Surface Treatment for Orthopaedic Implants. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 13849-13880. (revisione narrativa su trattamenti antibatterici superfici impianti ortopedici)
4. Giavaresi G, Meani E, Sartori M, Ferrari A, Bellini D, Sacchetta AC, Meraner J, Sambri A, Vocale C, Sambri V, Fini M, Romanò CL. Efficacy of antibacterial-loaded coating in an in vivo model of acutely highly contaminated implant. Int Orthop. 2014;38(7):1505-12. (studio in *vivo* su DAC®)
5. Hu X, Neoh KG, Shi Z, Kang ET, Poh C, Wang W. An in vitro assessment of titanium functionalized with polysaccharides conjugated with vascular endothelial growth factor for enhanced osseointegration and inhibition of bacterial adhesion. Biomaterials. 2010 Dec;31(34):8854-63. (studio in *vitro* su acido ialuronico)
6. Pitarresi G, Palumbo FS, Calascibetta F, Fiorica C, Di Stefano M, Giammona G. Medicated hydrogels of hyaluronic acid derivatives for use in orthopedic field Int J Pharm. 2013 Jun 5;449(1-2):84-94. (studio in *vitro* su DAC®)
7. Romanò CL, Giammona G, Giardino R, Meani E. Antibiotic-loaded resorbable hydrogel coating for infection prophylaxis of orthopaedics implants: preliminary studies. J Bone Joint Surg Br 2011 vol. 93-B SUPP III: 337-338. Abstract presentato a: *30th Annual meeting of the European Bone and Joint Infection Society, 15 - 17 September 2011, Copenhagen, Denmark* (studio in *vitro* su DAC®)
8. Romanò CL, Drago L, Giavaresi G et al. Prevenzione delle infezioni peri-protesiche mediante rivestimento riassorbibile anti-batterico: un nuovo approccio? Lo Scalpello 2013; 27: 88-94. (studio in *vivo* su DAC®)