



Tecnologia Per Problema

Lipogems

Rapporto redatto da:

- Dott.ssa Veronica Boero – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
- Dott. Massimiliano Badalamenti – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
- Dott. Paolo Capitani – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
- Dott.ssa Paola Colombo – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero
- Dott.ssa Arianna Dotti – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero
- Dott.ssa Paola Casati – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero
- Dott. Rocco Mantione – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero
- Ing. Greta Puleo – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero
- Dott.ssa Daniela Tedesco – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero
- Dott. Matteo Carbone – Università degli Studi di Pavia

Sommario

PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE	4
Descrizione del problema di salute	4
Intervento.....	5
Autorizzazioni e stato regolatorio	6
POTENZIALI IMPATTI	7
Rilevanza generale del problema di salute.....	8
C01 - Descrizione e gravità della malattia	8
C02 - Dimensioni della popolazione interessata	9
Rilevanza tecnica generale della tecnologia.....	10
C03 - Beneficio preventivo	11
C04 - Beneficio curativo.....	12
Sicurezza della tecnologia.....	13
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità.....	13
Efficacia teorica e pratica della tecnologia.....	14
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica	14
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti	15
C08 - Carenza di alternative (unmet needs).....	16
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio	16
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN	16
C11 - Impatto su altre spese sanitarie	17
C12 - Impatto su altre spese non sanitarie.....	17
Impatto organizzativo.....	17
C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore.....	17
C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali	17
C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario.....	18
Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale	18
C16 - Equa opportunità di accesso	18
C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse	18
C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN	18
C19 - Implicazioni strategiche per azienda.....	18
C20 - Implicazioni strategiche per SSN	18
RICERCA E ANALISI CRITICA DELLA DOCUMENTAZIONE	18
METODI.....	19

Alert HTA – Lipogems - 2025	
Tabella PICODAT	19
Tabella Esiti (outcome) sanitari	21
Ricerche bibliografiche	22
Selezione delle documentazioni	22
BIBLIOGRAFIA (studi inclusi nella revisione narrativa)	23

PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE

Descrizione del problema di salute

La tecnologia Lipogems può essere impiegata in diverse aree cliniche, tra cui l'ortopedia, la ginecologia, la vulnologia e unità spinale.

AREA CLINICA: GINECOLOGIA

Il lichen sclerosus è una dermatosi muco-cutanea cronica caratterizzata da alterazioni del trofismo, della maturazione epiteliale e del tessuto connettivo. L'eziologia viene considerata multifattoriale, ma numerosi studi recenti hanno evidenziato un ruolo determinante dell'autoimmunità nello sviluppo della malattia. È stato infatti dimostrato un coinvolgimento del sistema immunitario cutaneo nelle varie fasi evolutive, con presenza nel derma di linfociti T attivati e cellule dendritiche. A livello epidermico si osserva invece un aumento delle cellule di Langherans, coinvolte nella presentazione dei linfociti T CD4+ e riscontrabili anche in altre patologie immunomediate.

Dal punto di vista epidemiologico il lichen scleroso interessa prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto donne/uomini di circa 10 a 1. Nelle donne si registrano due picchi di incidenza principali: il primo in età prepubere, con un'età media di 7,6 anni, e il secondo in post-menopausa, con un'età media di 52,6 anni. La prevalenza stimata nella popolazione femminile generale è compresa tra l'1 e il 3%, ma il dato reale è probabilmente più elevato a causa della sotto diagnosi. In uno studio condotto su donne in età riproduttiva, l'età media alla diagnosi era di 32 anni, con esordio dei sintomi intorno ai 27 anni. Questo dato evidenzia un rilevante ritardo diagnostico, spiegabile con la scarsa conoscenza della patologia da parte delle pazienti e con il limitato riconoscimento clinico da parte dei medici, compresi i ginecologi.

Dal punto di vista clinico, il lichen sclerosus vulvare si manifesta prevalentemente con prurito e bruciore, frequentemente accompagnati da dispareunia e secchezza vulvovaginale. L'evoluzione naturale della malattia conduce progressivamente a un'atrofia di cute e mucose con riduzione dell'elasticità tissutale e peggioramento della secchezza. L'obiettività è polimorfa, ma l'aspetto più tipico consiste nella presenza di aree biancastre isolate o confluenti dall'aspetto madreperlaceo, conseguente all'assottigliamento dell'epitelio e alla sclerosi.

Il riconoscimento del lichen scleroso vulvare come dermatosi immunomediata giustifica il trattamento con corticosteroidi topici ad alta potenza. Il farmaco più utilizzato è il clobetasolo propionato 0,05%, associato a preparazioni ad azione emolliente e lenitiva come quelle a base di vitamina E.

Nonostante la terapia cortisonica si dimostri efficace nella riduzione della sintomatologia in circa il 70% delle pazienti, in alcuni casi non è sufficiente ad ottenere un adeguato compenso della patologia. In questo gruppo di pazienti possono instaurarsi importanti modificazioni dell'anatomia vulvare con conseguente notevole impatto sulla qualità di vita. Da qui nasce la necessità di identificare nuovi trattamenti di medicina rigenerativa.

Per superare i limiti della terapia steroidea, negli ultimi anni è stato proposto ed utilizzato l'impiego del lipofilling autologo come trattamento rigenerativo.

AREA CLINICA: ORTOPEDIA

L'osteoartrosi è una malattia degenerativa delle articolazioni, caratterizzata da progressive alterazioni della cartilagine articolare. La cartilagine articolare va incontro a degenerazione con fibrillazione, fissurazione, ulcerazione e perdita a tutto spessore della superficie articolare. La malattia interessa, primitivamente o secondariamente, tutti gli elementi dell'articolazione: cartilagine articolare, osso subcondrale, legamenti, capsula, membrana sinoviale e muscoli peri-articolari. Essa può avvenire per una normale usura articolare dovuta all'invecchiamento del soggetto. Ma può essere accelerata da traumi acuti o da reiterazioni di gesti /

azioni.

AREA CLINICA: VULNOLOGIA

Nel campo della Vulnologia (pazienti tipicamente con lesioni da pressione, ulcere vascolari, ulcere linfatiche, ulcere da deiscenza chirurgica...) la terapia con le cellule mesenchimali si è dimostrata indicata per il trattamento delle lesioni non healing per scarsa vascolarizzazione, infezione ed infiammazione che rallentano e bloccano i processi fisiologici di rigenerazione tissutale. Nel particolare, la tecnica Lipogems, prevedendo l'utilizzo del tessuto adiposo come carrier della cellula mesenchimale attivata (Pericita), è di particolare successo per il trattamento delle lesioni dei tessuti di copertura che necessitano di un riempimento della nicchia di tessuto lasciata vuota dalla necrosi determinata dalla patologia di base/trauma.

Intervento

AREA CLINICA: GINECOLOGIA

Il tessuto adiposo, costituito da adipociti maturi e immaturi, fibroblasti, cellule endoteliali, cellule pre-staminali e cellule staminali mesenchimali, viene utilizzato da oltre venticinque anni in chirurgia ricostruttiva per finalità sia volumetriche sia rigenerative, trovando applicazione in condizioni come radiodermatiti, ulcere, distrofie cutanee, cicatrici dolorose e lichen sclerosus vulvare.

Il razionale del suo utilizzo nel lichen scleroso vulvare risiede nella combinazione di effetti immunomodulanti, rigenerativi e volumetrici, favorendo la riduzione dell'infiammazione cronica e la rigenerazione dei tessuti.

Le cellule staminali mesenchimali contenute nella frazione stromale vascolare del tessuto adiposo esercitano un'azione antinfiammatoria, riducendo l'infiltrato linfocitario cronico e modulando l'attività delle cellule dendritiche, dei linfociti T e delle cellule natural killer. Parallelamente, la secrezione di citochine e fattori di crescita stimola processi di neoangiogenesi, la sintesi di elastina e il rimodellamento dermico, contrastando così l'atrofia e la fibrosi tipiche della malattia. A questi effetti si aggiunge l'incremento volumetrico dei tessuti vulvari, che consente un recupero del trofismo e dell'elasticità e si traduce in un miglioramento della sintomatologia, della funzione sessuale e della qualità di vita delle pazienti.

Il fat grafting (lipofilling) è una tecnica diffusamente adottata nell'ambito della chirurgia rigenerativa/ricostruttiva. Il Lipogems è una metodica di lipofilling.

L'intervento di lipofilling viene eseguito in regime di day surgery. Dopo anestesia loco-regionale, eventualmente associata a sedazione, si procede con l'infiltrazione della parete addominale o della coscia mediante soluzione fisiologica con lidocaina e adrenalina. Il tessuto adiposo viene quindi prelevato con una cannula multiforo, processato con kit sterili monouso o pluriuso certificati, come Lipogems, e successivamente iniettato nell'area genitale interessata. La quantità media iniettata per procedura è di circa 25 ml.

Il potenziale del lipofilling nel trattamento del lichen scleroso vulvare è stato documentato in diversi studi. Nel 2015 Boero e collaboratori hanno trattato 36 donne, osservando un miglioramento del calibro e dell'elasticità dell'introito vaginale nel 75% dei casi, un aumento del volume delle grandi e piccole labbra nell'83% e la scomparsa delle lesioni da grattamento nel 94% dei casi. La qualità della vita e la funzione sessuale sono risultate significativamente migliorate, e nel 94% delle pazienti è stato riscontrato un miglioramento istopatologico a due anni di follow-up. Almadori et al., in uno studio su 33 pazienti con follow-up medio di 13 mesi, hanno riportato una riduzione significativa della sintomatologia e un netto miglioramento della funzione sessuale, con benefici anche sulla sfera psicologica, in particolare per ansia e depressione.

Più recentemente, Boero et al. hanno pubblicato nel 2023 uno studio che ha valutato gli effetti del lipofilling in un gruppo di pazienti trattate tra il 2010 e il 2019, con follow-up fino a dieci anni. Complessivamente, l'88,7% delle donne si è dichiarata soddisfatta o molto soddisfatta della procedura. Tutti i sintomi principali, come prurito, bruciore e dispareunia, sono migliorati in modo statisticamente significativo, così come i sintomi ansiosi e depressivi. Anche la funzione sessuale è risultata migliorata, mentre l'architettura vulvare si è mantenuta stabile e la necessità di corticosteroidi topici si è drasticamente ridotta. Le biopsie

postoperatorie hanno mostrato una stabilità o una riduzione dell'infiltrato infiammatorio e un ripristino delle fibre elastiche nella maggior parte delle pazienti.

Lo studio ha inoltre evidenziato una quasi totale assenza di progressione delle alterazioni anatomiche anche nei follow-up più lunghi.

In conclusione, il lipofilling rappresenta una procedura innovativa, sicura ed efficace per il trattamento del lichen sclerosus vulvare. Le evidenze disponibili dimostrano un miglioramento significativo della sintomatologia, della funzione sessuale e della qualità di vita delle pazienti, con risultati documentati anche a lungo termine. In casi selezionati, soprattutto in pazienti refrattarie alla terapia cortisonica o caratterizzate da alterazioni anatomiche rilevanti, questa metodica può essere considerata una valida terapia adiuvante.

AREA CLINICA: ORTOPEDIA

La gestione dell'artrosi passa attraverso una serie di strade parallele. In primis rientra la gestione del peso corporeo, tramite un'alimentazione sana e un controllo dello stesso. Si aggiunge l'attività fisica che deve essere adattata al paziente in modo che sviluppi il tono muscolare senza sforzare l'articolazione o causare dolore.

Dal punto di vista interventistico intrarticolare esistono le infiltrazioni che possono essere di cortisonici (nelle fasi acute), acido ialuronico (per gestire la lubrificazione ed ammortizzazione articolare) e trattamenti di ortobiologica (a partire dal PRP). L'infiltrazione con tessuto adiposo processato si aggiunge a tutti questi trattamenti, sia associata ad un'altra procedura chirurgica che isolata come azione di trattamento. Tutto questo per evitare / rimandare un intervento chirurgico sostitutivo protesico.

Inoltre nella gestione anche di altre lesioni ortopediche come quelle tendinee si è alla ricerca di sistemi migliorativi e enfattizzanti la guarigione biologica. Spesso associato ad una sutura tendinea o a una riparazione l'infiltrazione con tessuto adiposo processato si aggiunge a tutti questi trattamenti.

AREA CLINICA: VULNOLOGIA

La gestione di una lesione dei tessuti di copertura passa attraverso una serie di passaggi obbligati.

Inizialmente viene valutato, con diagnostica per immagini, lo stato vitale del segmento osseo sottostante la lesione. Nel caso di segni di infezione dell'osso, si procede alla biopsia e conseguente esame colturale dal quale derivare antibiogramma e quindi eradicazione del germe. Nel frattempo, la gestione della lesione prevede la rimozione del tessuto necrotico, della successiva fibrina in eccesso e del mantenimento delle migliori condizioni locali da un punto di vista dell'ambiente della medicazione attraverso appunto le medicazioni avanzate.

Una volta stabilizzato il quadro generale della lesione, si procede al prelievo di tessuto adiposo autologo, sua processazione attraverso kit monouso Lipogems e infiltrazione nel contesto della lesione così, appunto, da creare le migliori condizioni possibili di rigenerazione. L'intervento viene eseguito in regime di DH, anestesia locale e ha una durata di circa 60'.

Autorizzazioni e stato regolatorio

Il sistema Lipogems per la processazione intraoperatoria del tessuto adiposo ha caratteristiche di unicità/esclusività rispetto ai sistemi disponibili sul mercato ed è coperto da brevetto internazionale n. GE2010A000057.

I regolamenti europei, secondo il "Reflection Paper" sulla classificazione dei medicinali per terapie avanzate dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), definiscono "minima manipolazione" una procedura che non modifica le caratteristiche biologiche e funzionali delle cellule. [Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004. Official Journal of the European Union. 2007; (L324): 121-131.].

Non trattandosi di un prodotto cellulare sottoposto a manipolazione sostanziale ed essendo la funzione esercitata dal tessuto trapiantato la stessa esercitata nel sito originale rientra a tutti gli effetti nella definizione di un trapianto di tessuti, come espresso dal parere del CNT e dell'ISS (Prot.2515 /CNT 2015 allegato 1 e 2) [1]

Inoltre, il prodotto ha subito approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA), l'ente

governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici – due successive estensioni del 3 maggio 2017 e dell’11 giugno 2017 (FDA Regulation Number: 21 CFR 878.5040). Se il tessuto è processato con una manipolazione minima, che prevede per esempio lo smembramento e la centrifugazione, eliminando solo la componente oleosa e le componenti ematiche, esso mantiene le caratteristiche di tessuto (tessuto adiposo mi- croframmentato M-FAT).

Il tessuto adiposo può essere utilizzato sullo stesso paziente (trapianto autologo).

Il trattamento con tessuto adiposo si può considerare omotopico quando il tessuto adiposo viene trasferito a una zona ricevente che contenga tessuto adiposo. Il trattamento delle lesioni in vulnologia, dal punto di vista esclusivamente normativo, viene considerato omotopico per il trapianto di tessuto adiposo, poiché il Lipogems viene infiltrato appunto dove prima era presente il tessuto adiposo del paziente, andato in necrosi in seguito all’evento scatenante.

POTENZIALI IMPATTI

Nel presente rapporto sono state esaminate le documentazioni pubblicate a sostegno dei potenziali impatti della introduzione della metodica tessuto adiposo processato nella pratica clinica. Gli impatti presi in considerazione, di seguito elencati nella Tabella 1: Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA., corrispondono ai Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie². Tali dimensioni sono state adottate, con modifiche, nella implementazione del modello EUnetHTA nell’ambito del programma regionale di valutazione delle tecnologie sanitarie di Regione Lombardia³.

Tabella 1: *Criteri (C)* definiti in Regione Lombardia e riferiti alle *Dimensioni (D)* necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA.

Dimensione: Rilevanza generale del problema di salute
C01 - Descrizione e gravità della malattia
C02 - Dimensioni della popolazione interessata
Dimensione: Rilevanza tecnica generale della tecnologia
C03 - Beneficio preventivo
C04 - Beneficio curativo
Dimensione: Sicurezza della tecnologia
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità
Dimensione: Efficacia teorica e pratica della tecnologia
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti
C08 - Carezza di alternative (<i>unmet needs</i>)
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio
Dimensione: Impatto economico e finanziario della tecnologia
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN
C11 - Impatto su altre spese sanitarie
C12 - Impatto su altre spese non sanitarie
Dimensione: Impatto organizzativo
C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore
C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali
C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario
Dimensioni: Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale
C16 - Equa opportunità di accesso
C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse
C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN

C19 - Implicazioni strategiche per la azienda
C20 - Implicazioni strategiche per SSN

Alcuni criteri, indicati in corsivo nella tabella, non sono stati esaminati per il presente rapporto, in quanto non pertinenti alla natura dell'intervento esaminato (perché ...), o per mancanza di informazioni reperibili nelle fonti selezionate, ovvero per mancata disponibilità di risorse (tempo, risorse di analisi) nel periodo di elaborazione allocato per il presente rapporto.

Esempi:

Non pertinente alla tecnologia in esame.

Non esaminato. Al momento l'intervento non ricade nell'elenco dei livelli essenziali delle prestazioni (LEP) del SSN.

Non esaminato per il presente rapporto.

² DGR XI/5671 del 11.10.2016 e atti conseguenti.

³ Radaelli G, Lettieri E, Masella C, Merlino L, Strada A, Tringali M.: Implementation of EUnetHTA core Model® in Lombardia: the VTS framework. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014 Jan;30(1):105-12. doi: 10.1017/S0266462313000639. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24451150.

Rilevanza generale del problema di salute

C01 - Descrizione e gravità della malattia

AREA CLINICA: GINECOLOGIA

L'impiego della tecnica Lipogems trova applicazione in diverse patologie ginecologiche, tra cui il lichen sclerosus vulvare, le cicatrici dolorose vulvovaginali post-chirurgiche e post-partum, l'atrofia vulvovaginale e la sindrome genitourinaria.

Si tratta di una metodica di grande rilevanza clinica, estremamente utile ed efficace nel trattamento della sintomatologia associata a tali condizioni.

Ad oggi, Lipogems è entrato nella pratica clinica soprattutto per il trattamento del lichen sclerosus vulvare e delle cicatrici dolorose post-chirurgia o post-partum, con risultati molto soddisfacenti. Si ritiene che questa tecnica rappresenti uno strumento fondamentale per affrontare specifici aspetti di tali patologie.

Nel caso del lichen sclerosus vulvare, il trattamento assume un'importanza ancora maggiore, alla luce dell'aumento dell'incidenza della patologia e del significativo impatto sulla qualità di vita delle pazienti.

L'atrofia vulvovaginale e la sindrome genitourinaria compromettono il benessere sessuale, psicologico e l'autostima delle donne, con conseguenze rilevanti sulla qualità di vita. Solo il 25% delle donne in menopausa ricorre alla terapia ormonale sostitutiva e/o alla terapia estrogenica topica, mentre il restante 75% non intraprende alcun trattamento o utilizza esclusivamente gel idratanti, lubrificanti o altri prodotti da banco. Questi ultimi offrono un sollievo temporaneo, ma non sono in grado di correggere la carenza ormonale, determinando una continua degenerazione tissutale. Di recente, sono stati introdotti trattamenti iniettivi come nuove opzioni terapeutiche, tra cui il lipofilling.

Le cicatrici dolorose che compaiono dopo il parto o dopo un intervento chirurgico rappresentano una condizione abbastanza comune e spesso sottostimata. Nel post-partum, le aree maggiormente interessate sono quelle legate a episiotomie o lacerazioni perineale. Anche nel contesto post-chirurgico generale il dolore cicatriziale cronico è frequente.

Le cause del dolore sono molteplici. Spesso il disturbo dipende dall'intrappolamento di terminazioni nervose o dalla formazione di neuromi. In altri casi sono coinvolte le aderenze tra i tessuti, la fibrosi o la presenza di cicatrici ipertrofiche o cheloidi. Fattori infiammatori, infezioni, alterazioni ormonali come nel periodo successivo alla gravidanza, e aspetti psicologici possono aumentare la percezione dolorosa. Anche la tecnica chirurgica o di sutura influisce sul risultato.

I trattamenti dipendono dalla causa e dall'intensità del disturbo. In genere si inizia con approcci conservativi

come tecniche di massaggio della cicatrice e riabilitazione del pavimento pelvico. Quando il dolore persiste nonostante le terapie e interferisce con la qualità di vita, si possono valutare terapie rigenerative, come il lipofilling.

AREA CLINICA: ORTOPEDIA

L'osteoartrite è una malattia degenerativa delle articolazioni, caratterizzata da progressive alterazioni della cartilagine articolare, in particolare da una degenerazione cronica e progressiva e da alterazioni della cartilagine ialina articolare, dell'osso sub condrale, dei legamenti, della capsula articolare, della sinovia e della muscolatura periarticolare [4]. L'epidemiologia della malattia è complessa e multifattoriale, con una componente eziopatogenetica che include fattori genetici, biologici e biomeccanici; inoltre, tali determinanti variano in maniera specifica in relazione all'articolazione interessata. La sostituzione protesica rappresenta un'opzione terapeutica efficace nelle forme sintomatiche allo stadio avanzato; tuttavia, gli esiti funzionali non sono sempre ottimali e la durata delle protesi è intrinsecamente limitata. Ciò ha favorito un crescente orientamento verso strategie di prevenzione e verso l'identificazione precoce della malattia. Questo obiettivo resta impegnativo, poiché le metodiche di imaging convenzionale intercettano modificazioni strutturali soltanto in fase evoluta e l'associazione tra dolore e degenerazione tissutale è modesta [2]. Nei casi gravi la degenerazione articolare ed il dolore possono portare all'impotenza funzionale completa nel cammino e nelle attività quotidiane.

Inoltre le lesioni tendinee, molto frequenti nella spalla con la cuffia dei rotatori, ma anche in altri distretti, o l'infiammazione degli stessi tendini, comporta una grave limitazione funzionale al paziente. Dopo un trattamento conservativo con terapie fisiche locali e percorso fisioterapico, il percorso porta alla terapia infiltrativa. Tutto questo per ottimizzare il percorso di recupero funzionale. Nei casi di lesione completa tendinea la chirurgia resta un'opzione concreta di gestione della patologia, dopo una corretta imaging. Il motivo di tale attenzione è che un'articolazione che continua a lavorare con un tendine lesionato può evolvere verso un'artrosi precoce e secondaria alla disfunzione.

AREA CLINICA: VULNOLOGIA

Le lesioni da pressione, vascolari, linfatiche, traumatiche, da deiscenza chirurgica, da infezione, sono un'entità nosocomiale di enorme impatto sulla popolazione e quindi sui costi a carico del SSN. Una corretta gestione delle lesioni in acuto può evitarne la cronicizzazione (anni di gestione) e l'aggravamento del quadro (amputazione di arti) e quindi può permettere al paziente di mantenere una qualità della vita normale e una normale attività lavorativa non aggravando il costo sulla comunità.

Le lesioni che evolvono verso la guarigione per seconda intenzione e che presentano una perdita tissutale superficiale, parziale o a tutto spessore sono le cosiddette ferite complesse, Ne sono esempi tipici le ulcere venose o diabetiche degli arti inferiori, le ulcere da pressione, le ferite traumatiche aperte e le ferite di origine chirurgica. [6]

Il trattamento delle ulcere da pressione è complesso: esso aumenta il dolore del paziente, prolunga la durata della degenza ospedaliera e determina un maggiore consumo di risorse sanitarie. Pertanto, una prevenzione e un trattamento standardizzati, scientificamente fondati ed efficaci risultano particolarmente importanti per ridurre l'incidenza delle ulcere da pressione. [5]

C02 - Dimensioni della popolazione interessata

AREA CLINICA: GINECOLOGIA

Per il lichen sclerosus vulvare, l'esigenza di approcci terapeutici innovativi è rafforzata dalla crescente incidenza e dall'impatto significativo sulla qualità di vita della patologia sulle pazienti.

La prevalenza stimata nella popolazione femminile generale varia tra l'1% e il 3%, ma il dato reale è probabilmente superiore a causa dell'elevata sotto-diagnosi. [38]

Presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano le pazienti vengono prese in carico e seguite tramite follow-up dedicati, con un'attività che comprende oltre 3.000 prestazioni ginecologiche ed in particolare vulvoscopie (di cui 250 in età pediatrica), biopsie ed escissioni vulvari ogni

anno.

Inoltre, vengono eseguite in media almeno 10 procedure di lipofilling al mese, pari a circa 100-120 interventi all'anno.

La sindrome genitourinaria della menopausa rappresenta un'ulteriore area di grande rilevanza clinica: interessa oltre il 20% delle donne in premenopausa e una percentuale compresa tra il 67% e il 98% delle donne in post-menopausa, con ripercussioni sul benessere sessuale, psicologico e relazionale.

Le cicatrici dolorose che compaiono dopo il parto o dopo un intervento chirurgico rappresentano una condizione abbastanza comune e spesso sottostimata. Nel post-partum circa il 10-20% delle donne riferisce fastidio o dolore a sei mesi dalla sutura perineale. La dispareunia, cioè il dolore durante i rapporti, può comparire temporaneamente e raggiungere percentuali del 30-40% nei primi mesi dopo il parto.

Anche nel contesto post-chirurgico il dolore cicatriziale cronico è frequente. L'incidenza media si colloca tra il 10-30% delle pazienti.

AREA CLINICA: ORTOPEDIA

La prevalenza in Europa è del 5%: a livello mondiale aumenta con l'età fino a raggiungere valori superiori al 20% dopo i 70 anni [3].

Negli stati uniti tra il 38 e 47% della popolazione con più di 60 anni è affetta da ostoartrosi del ginocchio [10]. Tassi di incidenza standardizzati per l'Osteoartrosi sintomatica dell'anca e del ginocchio sono pari a circa 181,2 per 100.000 persone. L'osteartrosi del ginocchio (KOA) rappresenta una delle principali determinanti del carico globale di disabilità; la sua incidenza è stimata in aumento del 74,9% entro il 2050 [3,4].

L'incidenza di riparazioni della cuffia dei rotatori della spalla sta aumentando esponenzialmente in tutto il mondo. [33].

AREA CLINICA: VULNOLOGIA

Tassi di incidenza standardizzati per le lesioni miste sono pari a circa il 5% della popolazione (dati istat 2024 riferiti a pazienti ricoverati in USU). Uno studio effettuato in UK identifica 14,7 lesioni complesse ogni 10.000 abitanti [6].

Rilevanza tecnica generale della tecnologia

La tecnologia LIPOGEMS si basa sulla preparazione di tessuto adiposo autologo microframmentato (microfragmented adipose tissue, MFAT) mediante un sistema chiuso e monouso, che consente una minima manipolazione del campione, preservando il microambiente stromale-vascolare e l'architettura tissutale originaria. Il prodotto finale contiene una elevata concentrazione di cellule stromali mesenchimali, periciti, matrice extracellulare e vescicole extracellulari, in grado di esercitare un'azione prevalentemente paracrina (immunomodulante, pro-angiogenetica e pro-riparativa) più che sostitutiva. [11, 12]

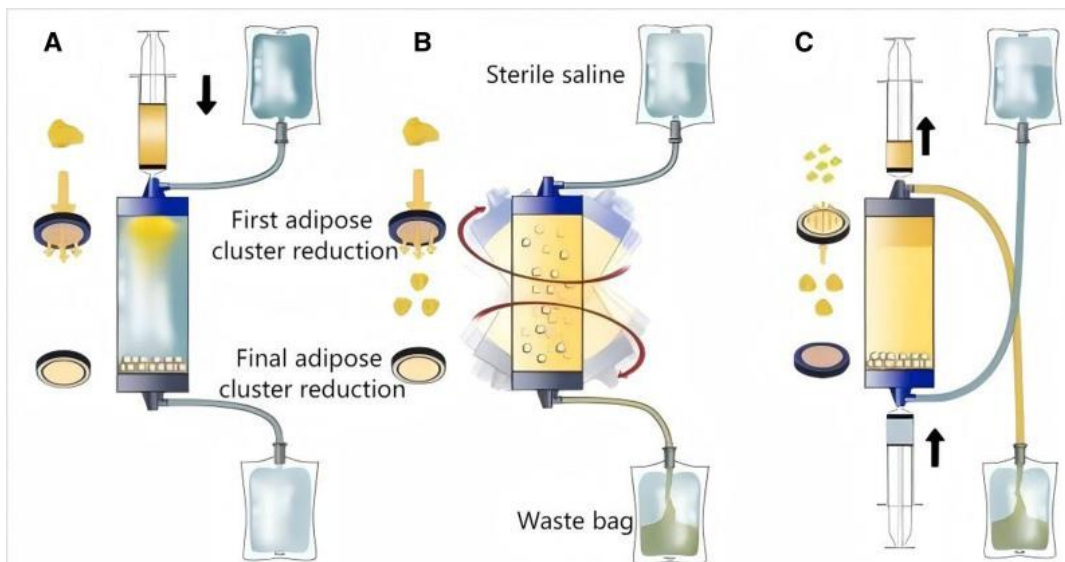


Figura 1. Schema di funzionamento di Lipogems [12]

Le revisioni recenti su MFAT confermano un crescente impiego clinico in ambito ortopedico, vulnologico e ginecologico, sottolineando la possibilità di integrare LIPOGEMS in percorsi terapeutici multimodali, con l'obiettivo non solo di trattare la sintomatologia, ma di modificare la storia naturale della malattia attraverso il controllo dell'infiammazione cronica e il supporto alla rigenerazione tissutale [12,13].

C03 - Beneficio preventivo

Obiettivo generale della terapia è quello di stabilizzare la lesione, evitando la cronicizzazione e la conseguente riduzione della capacità lavorativa, della qualità della vita e, nei casi più gravi, della perdita funzionale (fino all'amputazione). In ambito articolare, l'obiettivo primario è quello di rallentare la progressione dei processi degenerativi e posticipare il ricorso a interventi terapeutici più invasivi.

Nel trattamento dell'artrosi di ginocchio, l'infiltrazione intra-articolare di MFAT ottenuto con sistema LIPOGEMS si propone come opzione ortobiologica in grado di agire sulle fasi precoci e intermedie della malattia, modulando l'infiammazione sinoviale e supportando il trofismo cartilagineo. Studi prospettici su pazienti con gonartrosi lieve-moderata hanno documentato miglioramenti clinici significativi e sostenuti fino a 12–24 mesi (riduzione del dolore, aumento della funzione motoria), suggerendo un potenziale effetto di stabilizzazione della malattia rispetto al decorso degenerativo atteso. [14,15,16]

Un'analisi multicentrica con follow-up a 4 anni su pazienti con artrosi di ginocchio trattati con MFAT ha evidenziato un tasso di "responders" clinici pari al 68%, con mantenimento dei benefici nel tempo e riduzione della necessità di passare a procedure protesiche rispetto alle aspettative per classe di severità radiologica, indicando un possibile beneficio preventivo nel ritardare interventi maggiori. [17]

Dati analoghi emergono nelle lesioni condrali focali e nei difetti osteocondrali trattati con tecniche combinate (es. LIPO-AMIC), dove l'associazione tra matrici per la riparazione cartilaginea e cellule da tessuto adiposo microframmentato ha mostrato risultati clinici stabili e segni radiologici di rigenerazione cartilaginea a medio termine, con miglioramento sostanziale degli score funzionali e potenziale riduzione del rischio di evoluzione verso artrosi diffusa. [18]

In ambito ortopedico LIPOGEMS può essere interpretato come intervento "disease-modifying" potenzialmente in grado, nei pazienti selezionati, di rallentare il declino funzionale e differire il ricorso a chirurgia maggiore (artroprotesi), con conseguente beneficio preventivo in termini di disabilità e perdita di capacità lavorativa.

Vulnologia

Nel trattamento di ulcere croniche (in particolare piede diabetico e ulcere su moncone di amputazione) l'iniezione locale di MFAT rappresenta un approccio rigenerativo volto a "riavviare" il processo di guarigione in un tessuto altrimenti bloccato in infiammazione cronica e fibrosi. Una revisione recente sull'uso di prodotti adiposi nelle lesioni difficili documenta, per protocolli basati su Lipogems, tassi di guarigione significativi nelle ulcere diabetiche, con riduzione del tempo alla chiusura completa rispetto alle cure standard. [18,19]

Una revisione del 2025 su terapie cellulari e tissutali nelle ulcere del piede diabetico segnala il trial MiFrAADiF, nel quale l'iniezione di cellule derivate da tessuto adiposo preparate con sistema Lipogems nella linea di amputazione ha migliorato la probabilità di guarigione e ridotto il rischio di ulteriori resezioni, suggerendo un effetto preventivo sulla progressione verso amputazioni maggiori. [20,21]

In questo contesto, il beneficio preventivo si traduce in:

riduzione del rischio di cronicizzazione stabile della lesione;

minore probabilità di complicanze infettive severe e di amputazioni più estese;

contenimento della perdita funzionale e della disabilità correlata, con impatto diretto su autonomia e capacità lavorativa.

Ginecologia

In ginecologia, LIPOGEMS è stato utilizzato in particolare per il trattamento della *genitourinary syndrome of menopause* (GSM), dell'atrofia vulvo-vaginale e del lichen sclerosus vulvare. Case series e studi osservazionali su innesti o iniezioni di MFAT in ambito vulvo-vaginale hanno mostrato un miglioramento persistente di secchezza, dolore, dispareunia e qualità dei tessuti, con follow-up fino a 36 mesi. [22,23,24]

Questi interventi, collocandosi in uno stadio relativamente precoce o intermedio dell'evoluzione delle patologie vulvo-vaginali croniche, mirano a prevenire:

l'evoluzione verso fibrosi marcata, stenosi e deformità anatomiche;

il peggioramento progressivo della qualità della vita sessuale e di relazione;

la necessità di interventi chirurgici correttivi più demolitivi.

Le revisioni recenti sulla medicina rigenerativa nella salute femminile confermano l'interesse crescente per l'uso della frazione stromale microframmentata del tessuto adiposo in patologie ginecologiche croniche, come componente di strategie mirate a preservare funzione e qualità di vita nel lungo termine. [25,26]

C04 - Beneficio curativo

La terapia tramite LIPOGEMS mira al miglioramento della capacità di movimento e riduzione del dolore; miglioramento delle condizioni locali della lesione, con riduzione del numero di medicazioni e dei giorni di gestione medica.

Ortopedia

Numerosi studi clinici documentano un beneficio curativo di LIPOGEMS in termini di riduzione del dolore e miglioramento funzionale. In pazienti con artrosi di ginocchio trattati con infiltrazione intra-articolare di MFAT, Russo et al. (2023) hanno osservato un miglioramento significativo di VAS, KOOS e altri score funzionali già nei primi mesi, mantenuto fino a 12 mesi. [14]

Uno studio con follow-up a 4 anni (Onorato et al., 2024) ha confermato l'efficacia clinica nel 68% dei pazienti con gonartrosi, con miglioramento stabile degli score di dolore e funzione e buona soddisfazione riferita, evidenziando un beneficio curativo duraturo. [17]

Nel contesto di trattamenti combinati, un trial ha mostrato che l'aggiunta di MFAT alla chirurgia artroscopica per artrosi di ginocchio produce esiti clinici migliori nel medio termine (dolore e funzione) rispetto alla sola artroscopia. [27]

Altri studi comparativi suggeriscono che MFAT offra un effetto terapeutico sostenuto, paragonabile ad altre formulazioni biologiche (PRP, SVF), pur con vantaggi procedurali legati alla standardizzazione del dispositivo. [28,29]

In artroscopia di spalla, l'uso di LIPOGEMS come augment biologico nella riparazione della cuffia dei rotatori si associa a un miglioramento dei risultati clinici a breve termine, con riduzione del dolore e recupero più rapido della funzione rispetto alla sola riparazione chirurgica. Studi prospettici (incluso un RCT recente) hanno documentato un miglioramento degli score funzionali e un profilo di sicurezza favorevole quando MFAT viene iniettato intraoperatoriamente nel sito di riparazione tendinea. [30,31,32,33]

Nel complesso, in ortopedia il beneficio curativo di LIPOGEMS si traduce in:

riduzione clinicamente significativa del dolore articolare;

incremento della mobilità e della funzione (cammino, attività quotidiane, sport);

miglioramento degli indici di qualità della vita rispetto al basale.

Vulnologia

Sul versante vulnologico, l'iniezione di tessuto adiposo microframmentato nelle ulcere croniche determina un miglioramento delle condizioni locali del letto di ferita, con stimolo alla granulazione, riduzione dell'essudato e più rapida contrazione dei margini. Le evidenze più recenti su terapie adipose e similari in ulcere complesse (inclusi protocolli che impiegano Lipogems) mostrano:

aumento delle percentuali di guarigione completa;

riduzione dei tempi di chiusura;

diminuzione del numero di medicazioni e della durata complessiva della presa in carico. [19,21,34]

Nelle ulcere del piede diabetico, l'impiego di MFAT preparato con sistema Lipogems dopo amputazioni minori ha portato a tassi di guarigione più elevati e a un minor ricorso a re-amputazioni rispetto alla sola terapia standard, con impatto diretto sulla durata della degenza e sui costi assistenziali. [20]

Questi risultati supportano il beneficio curativo di LIPOGEMS in vulnologia, inteso come:

miglioramento evidente delle condizioni locali di ferita;

riduzione del dolore locale e della sintomatologia associata;

netto decremento del numero di medicazioni e dei giorni di trattamento medico.

Ginecologia

In ambito ginecologico, studi osservazionali su donne con atrofia vulvo-vaginale post-menopausale trattate con iniezioni di tessuto adiposo microframmentato (metodo Lipogems) riportano un significativo miglioramento di sintomi quali secchezza, bruciore, prurito, dolore ai rapporti e incontinenza associata, con incremento della lubrificazione, della elasticità tissutale e del comfort nei rapporti sessuali. I benefici risultano mantenuti fino a 24–36 mesi nel follow-up disponibile. [22,24,35]

Nel lichen sclerosus vulvare, casi clinici e piccole serie documentano un miglioramento della sintomatologia (prurito, bruciore, dolore) e dell'aspetto trofico dei tessuti vulvari dopo innesto di tessuto adiposo autologo processato con LIPOGEMS, con miglioramento clinico significativo a 12 mesi e riduzione delle recidive rispetto alla sola terapia topica. [23,36]

La letteratura più recente sulla medicina rigenerativa in ginecologia conferma il potenziale di MFAT nel migliorare in modo significativo i sintomi e gli esiti riferiti dalle pazienti in condizioni croniche che rispondono solo parzialmente alle terapie ormonali o topiche convenzionali, configurando un chiaro beneficio curativo in termini di qualità di vita e funzione sessuale. [26,25]

Sicurezza della tecnologia

C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità

Le serie cliniche e gli studi controllati pubblicati dal 2023 in avanti, in diversi ambiti (ortopedia, vulnologia, ginecologia e altri distretti osteoarticolari), evidenziano un profilo di sicurezza favorevole, con eventi avversi prevalentemente lievi e transitori, per lo più correlati al sito di prelievo (ematomi, dolore locale) o al sito di iniezione (dolore transitorio, lieve edema). Non sono riportati episodi di rigetto né reazioni sistemiche immuno-mediate attribuibili al prodotto adiposo autologo. [20,36]

In ortopedia, gli studi su artrosi di ginocchio trattata con MFAT non evidenziano differenze significative nel tasso di eventi avversi rispetto ai controlli (salina o altre infiltrazioni), confermando la buona tollerabilità del trattamento. Anche nei trial più recenti, che hanno messo in discussione la superiorità clinica rispetto al placebo in alcuni contesti, il profilo di sicurezza di MFAT si è confermato sovrapponibile o migliore rispetto ai comparatori. [16,37]

Nella chirurgia della cuffia dei rotatori, l'uso intraoperatorio di LIPOGEMS non ha comportato un aumento delle complicanze perioperatorie o postoperatorie rispetto alla riparazione standard, mantenendo un tasso di eventi avversi minore e non richiedendo procedure aggiuntive per la gestione di complicanze legate al materiale iniettato. [33]

In ginecologia, studi osservazionali su MFAT in vaginite atrofica, vulvovaginal dystrophy e stress urinary incontinence riportano una buona tollerabilità, senza eventi avversi gravi e con alta accettabilità da parte

delle pazienti. La natura autologa del tessuto e i volumi relativamente contenuti di adiposo prelevato consentono di ripetere la procedura in caso di necessità, mantenendo un rischio cumulativo contenuto. [22,24]

Nei pazienti con ulcere croniche e piede diabetico, gli studi su MFAT preparato con sistema Lipogems riportano l'assenza di eventi avversi maggiori e nessun incremento di complicanze infettive locali rispetto alla cura standard, sostenendo l'uso di LIPOGEMS come opzione sicura anche in popolazioni fragili e ad alto rischio. [20,21,19]

Standardizzabilità e ripetibilità

La procedura LIPOGEMS prevede:

un protocollo di prelievo del tessuto adiposo relativamente semplice (es. 20–60 mL da addome o coscia);
un sistema chiuso per la microframmentazione e il lavaggio, con tempi di preparazione ridotti (circa 20–30 minuti);
un prodotto finale utilizzabile immediatamente nel sito target (articolare, cutaneo o vulvo-vaginale). [18,24,38]

Questi elementi rendono la tecnologia:

standardizzabile, grazie alle caratteristiche del kit (volume noto, tempi di processamento, assenza di passaggi manuali critici);
ripetibile, perché l'intero processo può essere replicato in sedute successive con la stessa procedura, in base alla risposta clinica e al profilo del paziente.

In sintesi, sulla base delle evidenze disponibili, LIPOGEMS può essere considerata una tecnologia:

sicura, con basso tasso di eventi avversi e assenza di episodi di rigetto;
ben tollerata, con effetti collaterali lievi e transitori;
proceduralmente robusta, grazie a un processo standardizzato che ne favorisce l'utilizzo in contesti diversi (ginecologia, vulnologia, ortopedia) e la potenziale integrazione in percorsi di cura ripetuti nel tempo.

Uno studio in cui è stato utilizzato MFAT (Microfragmented Adipose Tissue Injection), si evince un miglioramento statisticamente significativo della qualità della vita (EQ-5D) a 24 mesi in 220 pazienti con osteoartrosi del ginocchio

lieve (OKS < 39) o severa (OKS < 27), questi ultimi idonei per il trattamento di protesi. [9]

Nello stesso pool di pazienti la complicazione più comune è stata gonfiore articolare e dolore, riscontrata in 48 ginocchia (14%). Nella maggior parte dei casi, questa è stata risolta con analgesia postoperatoria standard, mentre solo 14 pazienti (4%) hanno richiesto una modifica dell'analgesia postoperatoria standard prescritta al momento della dimissione. Un paziente ha avuto una reazione grave all'iniezione, richiedendo un lavaggio artroscopico dell'articolazione. Non sono stati identificati microrganismi nelle colture prolungate e l'infezione come causa è stata esclusa. La causa esatta non è stata identificata poiché il paziente è stato perso al follow-up. [9]

In un altro studio che ha coinvolto 64 pazienti con osteoartrosi sintomatica del ginocchio trattati con MFAT il trattamento è considerato sicuro e senza episodi di rigetto, tuttavia sono stati evidenziati 119 eventi avversi in 53 soggetti: almeno un parametro della triade infiammatoria (dolore, gonfiore o rigidità) è stato riscontrato in 72 ginocchia iniettate (79%) come conseguenza del MFAT. Non sono stati osservati eventi avversi gravi correlati. Tre soggetti hanno avuto un evento avverso possibilmente correlato al MFAT sotto forma di instabilità soggettiva del ginocchio (2 soggetti) e dolore muscolare ai polpacci (1 soggetto). [10]

Efficacia teorica e pratica della tecnologia

C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica

AREA CLINICA: GINECOLOGIA

LIPOGEMS è una tecnologia di microframmentazione del tessuto adiposo (senza enzimi, in circuito chiuso sterile), che preserva cellule stromali vascolari (SVF), periciti e mesenchimali. È ricco di fattori angiogenici e citochine antinfiammatorie. Supporta rigenerazione tissutale e rimodellamento della matrice extracellulare. Il tessuto adiposo processato con il sistema Lipogems promuove la rigenerazione tissutale attraverso la

cooperazione di diversi meccanismi, tra cui il rilascio di fattori di crescita, la promozione di neo-angiogenesi, il richiamo di cellule progenitrici, il differenziamento cellulare ed introdotto in articolazione un importante effetto di visco-supplementazione.

Il processo di micro-frammentazione simula all'interno del sistema lipogems un danno tissutale, innescando i naturali processi di reazione; in particolare, attiva la conversione da pericita a cellula menseschimale attivata che attraverso gli esosomi da loro secreti inducono o riprogrammano le cellule residenti del tessuto danneggiato a rientrare nel ciclo cellulare e quindi favorire la rigenerazione tissutale.

Nelle pazienti con lichen scleroso vulvare lipogems stimola un effetto antinfiammatorio, promuove neoangiogenesi e trofismo con miglioramento della vascolarizzazione e nutrizione tissutale, promuove la rigenerazione funzionale con miglioramento di trofismo cutaneo e mucoso e riduzione dei sintomi (prurito, bruciore, dispareunia). Anche nelle pazienti con atrofia vulvovaginale (sindrome genitourinaria) e cicatrici dolorose post chirurgia o post partum favorisce la rigenerazione dei tessuti, miglioramento del trofismo di cute e mucose e dunque miglioramento della sintomatologia.

AREA CLINICA: ORTOPEDIA

In uno studio effettuato su 17 pazienti e 32 ginocchia con osteoartrite, in seguito ad iniezioni intra-articolare di tessuto adiposo microframmentato autologo trattato Lipogems è stato evidenziato un aumento della sintesi di proteoglicani nella cartilagine [7].

Il valore clinico dell'approccio Lipogems, per il singolo paziente, consiste nella riduzione delle complicanze e nel favorire un recupero più agevole dopo l'intervento chirurgico. L'obiettivo primario rimane comunque il controllo del dolore e il miglioramento della funzionalità articolare, con un impatto favorevole sulla qualità di vita complessiva [4].

AREA CLINICA: VULNOLOGIA

L'iniezione di tessuto microframmentato favorisce la riparazione tissutale attraverso effetti pro-angiogenici. I risultati di questo trial randomizzato controllato indicano che l'iniezione locale di tessuto adiposo autologo microframmentato rappresenta un'opzione terapeutica sicura ed efficace nel migliorare il tasso di guarigione dopo amputazioni in pazienti con piede diabetico. Il controllo a 6 mesi ha evidenziato come l'80% dei piedi risultava guarito [8].

C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti

Per quanto riguarda l'esperienza percepita e riferita dai pazienti la letteratura scientifica non è particolarmente florida, soprattutto in alcune aree cliniche; L'area ortopedica risulta quella con maggiori evidenze scientifiche rispetto alla valutazione della qualità di vita dei pazienti.

Un recente trial randomizzato condotto da Gennai et al. (2021) [39] ha indagato l'impatto dell'utilizzo dell'iniezione di tessuto adiposo autologo micro frammentato (Lipogems) sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) in pazienti con ferite complesse (ulcere) da amputazione di piede diabetico, rispetto al percorso di cura standard. Il gruppo di lavoro dell'azienda ospedaliera di Modena ha messo a confronto due gruppi, nello specifico un gruppo sperimentale (trattato con MFAT) composto da 57 pazienti e un gruppo di controllo composto da 57 pazienti gestiti tramite terapia standard. L'obiettivo primario dello studio era l'indagine della HRQoL valutata tramite questionari clinici quali: Medical Outcomes Study e Short-Form Health Survey (36 items) che fornisce punteggi focalizzati su salute fisica e mentale. In generale si è osservata una relazione significativa tra il tipo di trattamento (MFAT), la durata della degenza e la dimensione di salute fisica per la quale si è osservato un miglioramento. Per quanto riguarda la dimensione della salute mentale si è osservata una correlazione significativa con netto miglioramento solo per il tempo trascorso dall'intervento. Per concludere è possibile affermare che l'utilizzo di MFAT in questa tipologia di pazienti può portare ad un miglioramento della percezione in termini fisici della HRQoL e ad una significativa riduzione della durata della degenza. Un ulteriore studio conferma ciò che è emerso nell'articolo sopra citato. Nello specifico, lo studio condotto da Robinson et al. (2020) [40] su 16 pazienti con diagnosi di osteoartrite glenomerale cronica e lesioni alla cuffia dei rotatori ha indagato l'impatto dell'utilizzo di Lipogems sulla sintomatologia dolorosa, la funzionalità e la qualità di vita. Per la valutazione degli outcomes sono stati utilizzati i seguenti questionari: VAS (Visual Analogical Scale) e PDI (Indice di disabilità del dolore), i quali valutano rispettivamente l'intensità del dolore e l'impatto del dolore cronico su attività come svago, cura di

sé e attività lavorativa. Ad un follow up di 6 mesi si sono osservati significativi miglioramenti rispetto al baseline nei punteggi di entrambi i questionari che suggeriscono un miglioramento nella gestione del dolore, nella funzionalità ed in generale nella qualità di vita.

Per concludere è possibile affermare che l'utilizzo di Lipogems può favorire un miglioramento nella percezione della qualità di vita nei pazienti soprattutto da un punto di vista fisico e funzionale, nonostante sia necessario incrementare la letteratura scientifica a supporto soprattutto in alcune aree quali la ginecologia e la vulnologia.

C08 - Carenza di alternative (unmet needs)

Attualmente non esiste altro Sistema che sia stato validato dal "Centro Nazionale Trapianti" e dal "Consiglio Superiore di Sanità" e che oltre alla Certificazione Europea CE, abbia ottenuto (unico device) la Certificazione FDA USA con una specifica "Clearance" per l'utilizzo in diverse specialità (wound healing, vascolare, ortopedia, ginecologia, urologia e colo proctologia). Altri due device di due ditte differenti sono stati testati presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano: HyTissue-Fidia e Nanofat-TULIP.

C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio

Per quanto riguarda la classificazione del prodotto cellulare finale il CNT (Centro Nazionale Trapianti) ritiene che si tratti di un trapianto ai sensi del D.Lgs. 191/2007 in quanto il tessuto di partenza non viene sottoposto ad una manipolazione sostanziale bensì la lavorazione (filtrazione e purificazione) rientra nelle manipolazioni minime elencate nel Regolamento (CE) 1394/2007, allegato 1.

I regolamenti europei, secondo il "Reflection Paper" sulla classificazione dei medicinali per terapie avanzate dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), definiscono "minima manipolazione" una procedura che non modifica le caratteristiche biologiche e funzionali delle cellule. [Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004. Official Journal of the European Union. 2007; (L324): 121-131.].

Non trattandosi di un prodotto cellulare sottoposto a manipolazione sostanziale ed essendo la funzione esercitata dal tessuto trapiantato la stessa esercitata nel sito originale rientra a tutti gli effetti nella definizione di un trapianto di tessuti, come espresso dal parere del CNT e dell'ISS (Prot.2515 /CNT 2015 allegato 1 e 2).

Inoltre, il prodotto ha subito approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA), l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici – due successive estensioni del 3 maggio 2017 e dell'11 giugno 2017 (FDA Regulation Number: 21 CFR 878.5040); Allo stato attuale oltre 120 studi in diverse discipline (ortopedia, colo proctologia, ginecologia, maxillo facciale plastica, vascolare e wound healing) di cui la maggior parte in ambito ortopedico dimostrano una comprovata sicurezza del prodotto tissutale (alcuni anche con follow-up a 4 anni) e una efficacia nel miglioramento della maggior parte delle scale di valutazione paziente ampiamente utilizzate in ortopedia.

C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN

Dall'analisi di letteratura è emersa una carenza di studi riguardanti l'analisi costo-efficacia, costo-utilità e costo beneficio relativi ai trattamenti rigenerativi con Lipogems.

Uno studio internazionale multicentrico, condotto da Gobbia et al. [15] ha incluso un'analisi economica comparativa tra il trattamento con tessuto adiposo autologo microframmentato (MFAT) e l'artroprotesi di ginocchio. Il costo medio stimato per una singola procedura di infiltrazione con MFAT è stato di circa 6.000 dollari, rispetto a 25.000 dollari per un intervento di artroprotesi di ginocchio.

L'analisi di costo efficacia (ICER) ha indicato che, per ottenere un punto aggiuntivo di miglioramento nel punteggio KOOS-Pain a due anni di follow-up, l'artroprotesi comporta un costo incrementale di 1.825 dollari in più rispetto al MFAT. Considerando eventuali iniezioni di revisione, le revisioni chirurgiche e i costi di riabilitazione entro due anni dal trattamento, il costo totale stimato è risultato pari a 16.300 dollari per MFAT e 50.000 dollari per artroprotesi, evidenziando un potenziale vantaggio economico per la prima procedura. L'ICER ha considerato il rischio e i costi aggiuntivi associati alle revisioni di trattamento e alla riabilitazione

post artroprotesi totale (TKR), assumendo un tasso di adesione del 70%. Il costo incrementale per paziente relativo ai trattamenti di revisione è stato aggiunto ai costi di base del trattamento primario.

I dati di costo efficacia indicano che una revisione MFAT entro 5 anni potrebbe essere più conveniente rispetto a un'artroprotesi totale nello stesso periodo, per un punto di miglioramento nel punteggio KOOS-Pain.

Dall'esperienza clinica del Dott. Badalamenti (800 casi dal 2018 in ortopedia, 90 in ginecologia, 10 in vulnologia) e da letteratura scientifica Lipogems permette di ridurre il numero di medicazioni, di giorni di ambulatorio, di presidi (calzature per piede diabetico, supporto vari), indicazione a amputazione e protesi, accesso a terapie fisiche e manuali per gestire il dolore. [39]

C11 - Impatto su altre spese sanitarie

Dall'esperienza clinica del Dott. Badalamenti (800 casi dal 2018 in ortopedia, 90 in ginecologia, 10 in vulnologia) e da letteratura scientifica l'utilizzo di Lipogems permette la riduzione della richiesta di accertamenti diagnostici per la persistenza del dolore o peggioramento dello stato clinico e della lesione (approfondimento su osso), in quanto Lipogems permette di ridurre il dolore e migliorare la funzionalità del distretto trattato. [41]

C12 - Impatto su altre spese non sanitarie

Dall'esperienza clinica del Dott. Badalamenti (800 casi dal 2018 in ortopedia, 90 in ginecologia, 10 in vulnologia) Lipogems permette una riduzione dei giorni di assenza dal lavoro per il dolore, per la gestione delle lesioni e per impotenza funzionale., in quanto Lipogems permette di ridurre il dolore e migliorare la funzionalità del distretto trattato.

Impatto organizzativo

C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore

Dall'analisi di letteratura è emersa una carenza di studi riguardanti le conseguenze organizzativo nell'utilizzo di Lipogems.

Il trial ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della durata della degenza (LOS) nel gruppo trattato con Lipogems rispetto al gruppo sottoposto a terapia standard (16,2 vs 24,4 giorni; $P < 0,001$). La degenza media è risultata pari a 16,2 giorni (IC 95%: 13,8–18,7) nel gruppo Lipogems e 24,4 giorni (IC 95%: 17,4–31,3) nel gruppo di controllo.

L'analisi della LOS mediante curva di Kaplan-Meier ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi (log-rank test: $P = 0,025$).

Nel gruppo trattato, la probabilità di essere ancora ricoverati in ospedale a 10, 20, 30 e 40 giorni era rispettivamente 71,9% (SE = 6,0; IC 95%: 58,3–81,8), 26,3% (SE = 6,0; IC 95%: 15,8–38,1), 10,5% (SE = 4,1; IC 95%: 4,3–20,0) e 1,8% (SE = 1,7; IC 95%: 0,1–8,2).

Nel gruppo di controllo le probabilità agli stessi tempi erano rispettivamente 64,9% (SE = 6,3; IC 95%: 51,1–75,7), 38,6% (SE = 6,5; IC 95%: 26,1–50,9), 21,1% (SE = 5,4; IC 95%: 11,6–32,4) e 12,3% (SE = 4,3; IC 95%: 5,4–22,2).

Tali risultati indicano una riduzione clinicamente rilevante della durata della degenza nei pazienti trattati con Lipogems, coerente con quanto riportato in un ampio studio longitudinale su oltre 27.000 pazienti diabetici, che ha evidenziato una degenza media di 21,6 giorni dopo amputazione. [39]

C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali

Dall'esperienza dei clinici dell'ASST Niguarda è emerso che in alcuni casi risulta necessario organizzare un intervento congiunto fra i vari specialisti.

C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario

NA

Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale

C16 - Equa opportunità di accesso

NA

C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse

NA

C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN

NA

C19 - Implicazioni strategiche per azienda

NA

C20 - Implicazioni strategiche per SSN

NA

RICERCA E ANALISI CRITICA DELLA DOCUMENTAZIONE

Il presente ALERT HTA non è una revisione sistematica ed è stato redatto in coerenza con le indicazioni regionali nel programma regionale di valutazioni HTA⁴ e tenendo presente le raccomandazioni della collaborazione europea EUnetHTA⁵:

Documentalista scientifico nel gruppo di lavoro?

La ricerca di documentazioni non pubblicate (letteratura grigia)?

Le ricerche sono state effettuate nei servizi informativi ?

Per le ricerche su database bibliografici e su Google la strategia di ricerca è stata definita all'avvio del lavoro?

E' riportata, datata, in appendice?

Le strategie di ricerca sui database bibliografici sono state riviste da un clinico esperto e validate dal coordinatore della Commissione Dispositivi Medici della azienda?

In appendice sono riportate:

le ricerche bibliografiche ...;

la procedura di selezione delle documentazioni reperite (sintetizzata nel diagramma PRISMA);

l'elenco degli studi esclusi, con indicazione della motivazione di esclusione;

note circa la presenza della tecnologia su media nazionali / internazionali rilevanti.

L'elenco degli studi inclusi e citati nel testo è riportato nella sezione Bibliografia.

Nel testo sono inoltre riportate, come note a piè di pagina, le citazioni indirette (studi citati da uno degli studi inclusi) o le citazioni di altre fonti documentali reperite da D.G. Welfare in aggiunta alle ricerche documentali (ad es. Delibere di Giunta Regionale, pubblicazioni inerenti al programma regionale di HTA della Lombardia) e necessarie per la comprensione del contesto valutativo.

⁴ DGR XI/1046 del 18.12.2018, sezione 7.1.18. HTA (Health Technology Assessment) e Allegato G (schemi operativi).

⁵ Estratto da linea guida "Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness" disponibile all'indirizzo: <http://www.eunetha.eu/outputs/process-information-retrieval-systematic-reviews-and-health-technology-assessments-clinica-0>

METODI

Tabella PICODAT

Componente	Domande rilevanti
Popolazione	<p>AREA CLINICA: GINECOLOGIA</p> <p>Il lichen scleroso interessa prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto donne/uomini di circa 10 a 1. Nelle donne si registrano due picchi di incidenza principali: il primo in età prepubere, con un'età media di 7,6 anni, e il secondo in post-menopausa, con un'età media di 52,6 anni. La prevalenza stimata nella popolazione femminile generale è compresa tra l'1 e il 3%, ma il dato reale è probabilmente più elevato a causa della sotto diagnosi.</p> <p>Dal punto di vista clinico, il lichen sclerosus vulvare si manifesta prevalentemente con prurito e bruciore, frequentemente accompagnati da dispareunia e secchezza vulvovaginale. L'evoluzione naturale della malattia conduce progressivamente a un'atrofia di cute e mucose con riduzione dell'elasticità tissutale e peggioramento della secchezza. L'obiettività è polimorfa, ma l'aspetto più tipico consiste nella presenza di aree biancastre isolate o confluenti dall'aspetto madreperlaceo, conseguente all'assottigliamento dell'epitelio e alla sclerosi.</p> <p>La sindrome genitourinaria della menopausa rappresenta un'ulteriore area di grande rilevanza clinica: interessa oltre il 20% delle donne in premenopausa e una percentuale compresa tra il 67% e il 98% delle donne in post-menopausa, con ripercussioni sul benessere sessuale, psicologico e relazionale.</p> <p>Le cicatrici dolorose che compaiono dopo il parto o dopo un intervento chirurgico rappresentano una condizione abbastanza comune e spesso sottostimata. Nel post-partum circa il 10-20% delle donne riferisce fastidio o dolore a sei mesi dalla sutura perineale. La dispareunia, cioè il dolore durante i rapporti, può comparire temporaneamente e raggiungere percentuali del 30-40% nei primi mesi dopo il parto. Anche nel contesto post-chirurgico il dolore cicatriziale cronico è frequente. L'incidenza media si colloca tra il 10-30% delle pazienti.</p> <p>AREA CLINICA: VULNOLOGIA</p> <p>Tutta la popolazione che rispetti le caratteristiche e le indicazioni date da uno specialista del campo e non da un generico medico chirurgo, anche plurispecialista. L'età non rappresenta un limite. Sicuramente una chirurgia di basso impatto in pazienti anziani, fragili è da preferire ad altra chirurgia tradizionale demolitiva/ricostruttiva. Genere indifferente. Diagnosi inizialmente quelle di cui discusso in presente HTA plus tutto ciò che il miglioramento della tecnica e l'esperienza porteranno in dote. Livello di severità: da uno stato precoce (e così arginabile) di malattia a uno avanzato (e così evitabile di chirurgia demolitiva/terapie mediche ad aeternum).</p> <p>Effetti Omogenei se popolazione standardizzata da un unico protocollo previsto e gestito in appropriatezza di termini e condizioni. La Medicina Rigenerativa necessita di essere inquadrata come entità a sé così da non disperdere risorse e risultati positivi per altra (aspecifica) gestione e quindi frammentazione della popolazione.</p> <p>AREA CLINICA: ORTOPEDIA</p> <p>Dai 18 anni in su, con patologia cartilagine sintomatica e diagnosticata con imaging clinico o con lesione tendinea riparata con intervento chirurgico o in trattamento conservativo.</p>
Intervento	AREA CLINICA: GINECOLOGIA

	<p>Il fat grafting (lipofilling) è una tecnica diffusamente adottata nell'ambito della chirurgia rigenerativa/ricostruttiva. Il Lipogems è una metodica di lipofilling.</p> <p>La tecnologia LIPOGEMS si basa sulla preparazione di tessuto adiposo autologo microframmentato (microfragmented adipose tissue, MFAT) mediante un sistema chiuso e monouso, che consente una minima manipolazione del campione, preservando il microambiente stromale-vascolare e l'architettura tissutale originaria. Il prodotto finale contiene una elevata concentrazione di cellule stromali mesenchimali, periciti, matrice extracellulare e vescicole extracellulari, in grado di esercitare un'azione prevalentemente paracrina (immunomodulante, pro-angiogenetica e pro-riparativa) più che sostitutiva.</p> <p>Ad oggi, Lipogems è entrato nella pratica clinica soprattutto per il trattamento del lichen sclerosus vulvare e delle cicatrici dolorose post-chirurgia o post-partum, con risultati molto soddisfacenti. Si ritiene che questa tecnica rappresenti uno strumento fondamentale per affrontare specifici aspetti di tali patologie.</p> <p>AREA CLINICA: VULNOLOGIA La Medicina Rigenerativa (di cui Lipogems ne è esempio di tecnica) potrebbe sostituire (in meglio) infiltrazione di acido ialuronico, potrebbe ritardare e magari in un breve futuro evitare la protesizzazione di articolazioni, un numero indefinibile di medicazioni, presidi, trattamenti, altra chirurgia ricostruttiva, evitare l'uso massivo di antidolorifici steroidei, l'assunzione di cortisonici nei pazienti con malattie autoinfiammatorie come il lichen sclerosus.</p> <p>AREA CLINICA: ORTOPEDIA Infiltrazione con tessuto adiposo processato. In sala operatoria.</p>
Comparatore	<p>AREA CLINICA: GINECOLOGIA</p> <p>Il riconoscimento del lichen scleroso vulvare come dermatosi immunomediata giustifica il trattamento con corticosteroidi topici ad alta potenza. Il farmaco più utilizzato è il clobetasolo propionato 0,05%, associato a preparazioni ad azione emolliente e lenitiva come quelle a base di vitamina E.</p> <p>Nonostante la terapia cortisonica si dimostri efficace nella riduzione della sintomatologia in circa il 70% delle pazienti, in alcuni casi non è sufficiente ad ottenere un adeguato compenso della patologia. In questo gruppo di pazienti possono instaurarsi importanti modificazioni dell'anatomia vulvare con conseguente notevole impatto sulla qualità di vita. Da qui nasce la necessità di identificare nuovi trattamenti di medicina rigenerativa.</p> <p>Per quanto riguarda l'atrofia vulvovaginale e la sindrome genitourinaria, solo il 25% delle donne in menopausa ricorre alla terapia ormonale sostitutiva e/o alla terapia estrogenica topica, mentre il restante 75% non intraprende alcun trattamento o utilizza esclusivamente gel idratanti, lubrificanti o altri prodotti da banco. Questi ultimi offrono un sollievo temporaneo, ma non sono in grado di correggere la carenza ormonale, determinando una continua degenerazione tissutale. Di recente, sono stati introdotti trattamenti iniettivi come nuove opzioni terapeutiche, tra cui il lipofilling.</p> <p>Per quanto riguarda le cicatrici dolorose che compaiono dopo il parto o dopo un intervento chirurgico, i trattamenti dipendono dalla causa e dall'intensità del disturbo. In genere si inizia con approcci conservativi come tecniche di massaggio della cicatrice e riabilitazione del pavimento pelvico. Quando il dolore persiste nonostante le terapie e interferisce con la qualità di vita, si possono valutare terapie rigenerative, come il lipofilling.</p>

	<p>AREA CLINICA: VULNOLOGIA Attualmente, non sono presenti alternative con le medesime caratteristiche tecniche e Medico_chirurgiche. Il capitolo della Medicina Rigenerativa (di cui Lipogems rappresenta un fornitore di servizio specifico), appunto, non rappresenta una alternativa quanto un percorso a sé che necessita di indicazioni precise, percorso unico ben tratteggiato e minima quantità di bias, al fine di evitare spreco di risorse (tempo, denaro), mezzi (Medici, Sale operatorie) e fallimento della tecnica pur se corretta indicazione (outcome paziente).</p> <p>AREA CLINICA: ORTOPEDIA Fisioterapia, infiltrazioni con acido ialuronico o prp o cortisonici, interventi chirurgici senza infiltrazione con tessuto adiposo processato.</p>
Outcome	<p>AREA CLINICA: GINECOLOGIA L’outcome primario previsto è la soddisfazione della paziente, gli outcome secondari sono la valutazione dell’efficacia rigenerativa in termini di variazioni della sintomatologia, della funzionalità sessuale, della qualità della vita e infine la valutazione dell’architettura e del trofismo tissutale rispetto al baseline.</p> <p>AREA CLINICA: VULNOLOGIA L’outcome previsto è un miglioramento della qualità della vita nel breve (1 mese), una riduzione degli accessi ospedalieri nel medio (2-4 mesi) e una restitutio della functio lesa nel lungo tempo (5-8 mesi).</p>

Outcome clinici

Gli outcome vengono classificati in una gerarchia di 4 aree principali in ordine decrescente di importanza:

- A) Mortalità – B) outcome fisiologico o clinico – C) impatto vitale – D) prestazione di cura**

Tabella Esiti (outcome) sanitari

A. Mortalità
1. riduzione degli accessi in Pronto Soccorso
2. riduzione degli accertamenti radiologici e dell’uso di farmaci
3. Riduzione delle recidive di patologia
B. Outcome fisiologico/clinico
riduzione dolore, miglioramento outcome funzionale
C. Impatto vitale
NA
D. Prestazione di cura
Misure di esito riferite dai pazienti (PREMs-PROMs) sia in termini di outcome clinici che di esperienza soggettiva

Legenda: α Mortalità complessiva: per qualsiasi causa.

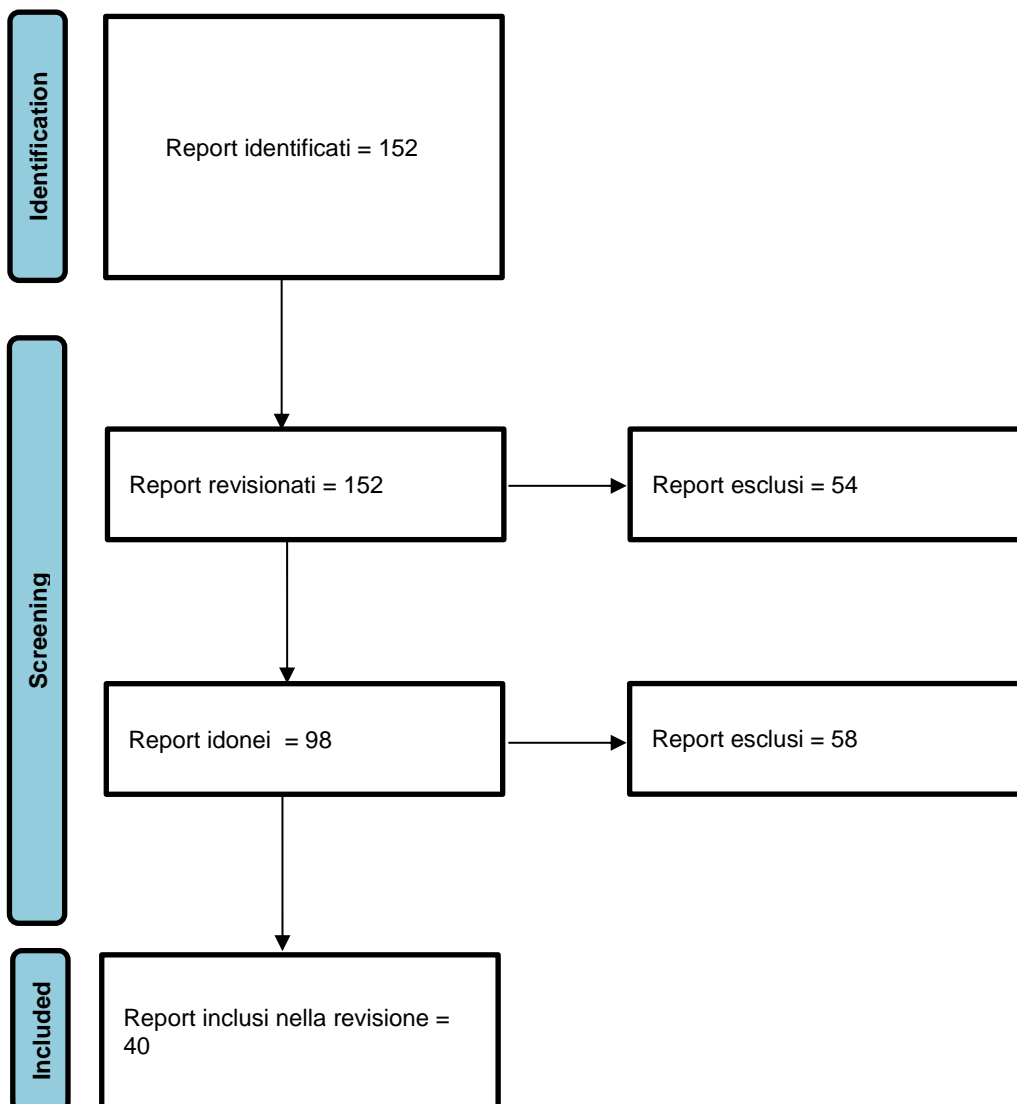
β Outcome composito: outcome composito che include la mortalità, ad esempio disease-free survival, progression-free survival.

γ Soddisfazione emotiva, finanziaria, altro.

Ricerche eseguite nel 12.2025. Revisione finale delle ricerche: 01.2026.

Ricerche bibliografiche

Selezione delle documentazioni



D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Nella fase di identificazione sono stati rilevati un totale di 152 report. Nei report revisionati, sono stati rimossi 54 elementi a causa di una mancata rilevanza rispetto l'obiettivo di ricerca. Nei report ritenuti idonei sono stati rimossi 58 elementi a causa di duplicati già inclusi in altre fonti e ritenuti meno approfonditi.

BIBLIOGRAFIA (studi inclusi nella revisione narrativa)

1. Ferracini R, Roato I, Maccari L, et al. L'uso di cellule staminali di derivazione adiposa in Ortopedia. Indicazioni e limiti normativi. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2020;46:1-6; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-188>
2. Osteoarthritis Glyn-Jones, S et al. *The Lancet*, Volume 386, Issue 9991, 376 – 387
3. Fan Z, Yan L, Liu H, Li X, Fan K, Liu Q, Li JJ, Wang B. The prevalence of hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2023 Mar 29;25(1):51. doi: 10.1186/s13075-023-03033-7. PMID: 36991481; PMCID: PMC10053484.
4. Heidari N, Noorani A, Slevin M, Cullen A, Stark L, Olgiati S, Zerbi A, Wilson A. Patient-Centered Outcomes of Microfragmented Adipose Tissue Treatments of Knee Osteoarthritis: An Observational, Intention-to-Treat Study at Twelve Months. *Stem Cells Int.* 2020 Aug 4;2020:8881405. doi: 10.1155/2020/8881405. PMID: 32831853; PMCID: PMC7424507.
5. Huang L, Yan Y, Huang Y, Liao Y, Li W, Gu C, Lu X, Li Y, Li C. Summary of best evidence for prevention and control of pressure ulcer on support surfaces. *Int Wound J.* 2023 Aug;20(6):2276-2285. doi: 10.1111/iwj.14109. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36891753; PMCID: PMC10332999.
6. Gray TA, Rhodes S, Atkinson RA, Rothwell K, Wilson P, Dumville JC, Cullum NA. Opportunities for better value wound care: a multiservice, cross-sectional survey of complex wounds and their care in a UK community population. *BMJ Open.* 2018 Mar 22;8(3):e019440. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019440. PMID: 29572395; PMCID: PMC5875675.
7. Hudetz D, Borić I, Rod E, Jeleč Ž, Radić A, Vrdoljak T, Skelin A, Lauc G, Trbojević-Akmačić I, Plečko M, Polašek O, Primorac D. The Effect of Intra-articular Injection of Autologous Microfragmented Fat Tissue on Proteoglycan Synthesis in Patients with Knee Osteoarthritis. *Genes (Basel).* 2017 Oct 13;8(10):270. doi: 10.3390/genes8100270. PMID: 29027984; PMCID: PMC5664120.
8. Lonardi R, Leone N, Gennai S, Trevisi Borsari G, Covic T, Silingardi R. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diabetic foot minor amputations: a randomized controlled single-center clinical trial (MiFrAADiF). *Stem Cell Res Ther.* 2019 Jul 29;10(1):223. doi: 10.1186/s13287-019-1328-4. PMID: 31358046; PMCID: PMC6664586.
9. HEIDARI, N., et al. *Stem Cells International*, 2021, 2021.
10. Van Genechten W, Vuylsteke K, Martinez PR, Swinnen L, Sas K, Verdonk P. Autologous Micro-Fragmented Adipose Tissue (MFAT) to Treat Symptomatic Knee Osteoarthritis: Early Outcomes of a Consecutive Case Series. *J Clin Med.* 2021 May 21;10(11):2231. doi: 10.3390/jcm10112231. PMID: 34064010; PMCID: PMC8196751.
11. Cicione C, Vadalà G, Di Giacomo G, Tilotta V, Ambrosio L, Russo F, Zampogna B, Cannata F, Papalia R, Denaro V. Micro-fragmented and nanofat adipose tissue derivatives: In vitro qualitative and quantitative analysis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Jan 17;11:911600. doi: 10.3389/fbioe.2023.911600. PMID: 36733959; PMCID: PMC9887143.
12. Fu H, Wang C. Micro-fragmented adipose tissue-An innovative therapeutic approach: A narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2025 Feb 28;104(9):e41724. doi: 10.1097/MD.00000000000041724. PMID: 40020111; PMCID: PMC11875617.
13. Yi Qin, Gaoran Ge, Peng Yang, Liangliang Wang, Yusen Qiao, Guoqing Pan, Huilin Yang, Jiaxiang Bai, Wenguo Cui, Dechun Geng, An Update on Adipose-Derived Stem Cells for Regenerative Medicine: Where Challenge Meets Opportunity, First published: 10 May 2023 <https://doi.org/10.1002/adv.202207334>
14. Russo A, Cortina G, Condello V, Collarile M, Orlandi R, Gianoli R, Giuliani E, Madonna V. Autologous micro-fragmented adipose tissue injection provides significant and prolonged clinical improvement in patients

with knee osteoarthritis: a case-series study. *J Exp Orthop*. 2023 Nov 16;10(1):116. doi: 10.1186/s40634-023-00668-y. PMID: 37968496; PMCID: PMC10651566.

15. Gobbi A, Dallo I, Rogers C, Striano RD, Mautner K, Bowers R, Rozak M, Bilbool N, Murrell WD. Two-year clinical outcomes of autologous microfragmented adipose tissue in elderly patients with knee osteoarthritis: a multi-centric, international study. *Int Orthop*. 2021 May;45(5):1179-1188. doi: 10.1007/s00264-021-04947-0. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33649891.

16. Valentino I, Legittimo T, Rizza A, Alfonso C. Intraarticular injection of autologous microfragmented adipose tissue in knee osteoarthritis (preliminary results). DOI: 10.36149/0390-5276-331 Published: 2025-09-24. *Arthroscopic surgery, sports medicine and biotechnology*

17. Onorato, F., Rucci, M., Alessio-Mazzola, M. et al. Autologous microfragmented adipose tissue treatment of knee osteoarthritis demonstrates effectiveness in 68% of patients at 4-year follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg* 144, 3925–3935 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00402-023-05143-y>

18. Tremolada C, Rocheteau P, Bisognano C, Zeira O, Alessandri G. (2023) Micro fractured Adipose Tissue Graft (Lipogems), Regenerative Surgery and Potential Outcomes for Infectious and Cancer Diseases. *J Stem Cell Res*. 4(2):1-15.

19. Xiao Y, Nie M, Xu W, Zhang J, Lei S, Wu D. The efficiency of human fat products in wound healing: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2024 Sep;21(9):e70016. doi: 10.1111/iwj.70016. PMID: 39216014; PMCID: PMC11365526.

20. Niroomand B, Mohammadzadeh I, Tabarzad M, Mohit E. A Narrative Review on Efficacy of Cell- and Tissue-Based Therapies for Diabetic Foot Ulcer. 19 May 2025. <https://doi.org/10.1002/adtp.202400335>. *Advanced Therapeutics* Volume 8, Issue 7 e00335.

21. Moldovan, C.-A.-D.; Salagean, A.-A.; Slevin, M. Multiplexing 3D Natural Scaffolds to Optimize the Repair and Regeneration of Chronic Diabetic Wounds. *Gels* 2025, 11, 430. <https://doi.org/10.3390/gels11060430>

22. Casarotti G, Tremolada C. A new treatment of genito-urinary post-menopausal atrophy with autologous micro-fragmented fat tissue: a thirty-six months follow up case series. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Jul;24(13):7420-7426. doi: 10.26355/eurrev_202007_21910. PMID: 32706081

23. Studio sull'efficacia dell'innesto autologo di cellule staminali mesenchimali nelle lesioni degenerative vulvari. D. De Vita, A. Russo, C Lubrano Lobianco, M. Marino, V. Stefanelli, M. Scotti, M. Di Stefano, E. Coppola, M. Giglio, P. Carbone, P. Cifone, V. Giacoia, M. Piro. *UOC Ostetricia-Ginecologia PO A. Rizzoli di Ischia ASL NAPOLI 2 NORD*

24. Laura Stark, Mira Razzaque, Jeannie Yoon, Mehrnoosh Aref-Adib, Miles Banwell, Shohreh Beski. Safety and Feasibility of Autologous Micro-Fragmented Adipose Tissue Injections for the Treatment of Vaginal Atrophy, Vulvovaginal Dystrophy, and Stress Urinary Incontinence: An Observational Case Series. 11 May 2020. *EMJ Urol*. 2020;8[1]:29-37. <https://doi.org/10.33590/emjurol/19-00181>.

25. Moccia F, Pentangelo P, Ceccaroni A, Raffone A, Losco L, Alfano C. Injection Treatments for Vulvovaginal Atrophy of Menopause: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2023 Dec;47(6):2788-2799. doi: 10.1007/s00266-023-03550-5. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37580562.

26. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Kiseleva M.V., Dolgov E.D. Regenerative medicine at the equator of women's health and quality of life: the role of microfragmented stromal-vascular fraction of adipose tissue in modern regenerative medicine. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (3): 68–73. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00382

27. Wu CZ, Shi ZY, Wu Z, Lin WJ, Chen WB, Jia XW, Xiang SC, Xu HH, Ge QW, Zou KA, Wang X, Chen JL, Wang PE, Yuan WH, Jin HT, Tong PJ. Mid-term outcomes of microfragmented adipose tissue plus arthroscopic surgery for knee osteoarthritis: A randomized, active-control, multicenter clinical trial. *World J*

Stem Cells. 2023 Dec 26;15(12):1063-1076. doi: 10.4252/wjsc.v15.i12.1063. PMID: 38179213; PMCID: PMC10762526.

28. Maeda T, Sobajima S, Matsumoto T, Tsubosaka M, Matsushita T, Iwaguro H, Kuroda R. Comparison of short-term clinical outcomes of intra-articular injection of micro-fragmented adipose tissue and stromal vascular fraction cells for knee osteoarthritis treatment: A retrospective single-center cohort study. *Regen Ther.* 2025 Mar 12;29:91-99. doi: 10.1016/j.reth.2025.02.013. PMID: 40129683; PMCID: PMC11932757.

29. Wang J, Liu X, Peng H, et al. Effects of injecting micro-fragmented adipose tissue (MFAT) in the tendon-bone junction region during anterior cruciate ligament reconstruction on postoperative tendon-bone healing: a protocol for a randomised controlled trial in China. *BMJ Open* 2025;15:e104249. doi: 10.1136/bmjopen-2025-104249

30. Cartuliales, M.B., Hejbøl, E.K., Schrøder, H.D. et al. Stem cell treatment for regeneration of the rotator cuff: study protocol for a prospective single-center randomized controlled trial (Lipo-cuff). *Trials* 25, 696 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08557-0>

31. Ferrell JL, Dodson A, Martin J. Microfragmented adipose tissue in the treatment of a full-thickness supraspinatus tear: a case report. *Regen Med.* 2023 Oct;18(10):773-780. doi: 10.2217/rme-2023-0086. Epub 2023 Sep 20. PMID: 37727974.

32. Viganò, M., Lugano, G., Perucca Orfei, C. et al. Autologous microfragmented adipose tissue reduces inflammatory and catabolic markers in supraspinatus tendon cells derived from patients affected by rotator cuff tears. *International Orthopaedics (SICOT)* 45, 419–426 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04693-9>

33. Randelli PS, Cucchi D, Fossati C, et al. Arthroscopic Rotator Cuff Repair Augmentation With Autologous Microfragmented Lipoaspirate Tissue Is Safe and Effectively Improves Short-term Clinical and Functional Results: A Prospective Randomized Controlled Trial With 24-Month Follow-up. *The American Journal of Sports Medicine.* 2022;50(5):1344-1357. doi:10.1177/03635465221083324

34. Matsumura, R.; Matsumura, H.; Kawai, Y.; Kim, J.; Lee, M.-C.; Yu, Y.; Fujii, M.; Shimada, K.; Komiya, T. Three-Dimensional Bioprinted Autologous Minimally Manipulated Homologous Adipose Tissue for Skin Defects After Wide Excision of Skin Cancer Provides Early Wound Closure and Good Esthetic Patient Satisfaction. *J. Clin. Med.* 2025, 14, 1795. <https://doi.org/10.3390/jcm14061795>

35. Cordeiro, M. R., Laranjeiro, B., & Figueiredo-Dias, M. (2024). The Concept behind the Suitability of Menstrual Blood-Derived Stem Cells for the Management of Vaginal Atrophy among BRCA Mutation Carriers after RRSO. *International Journal of Molecular Sciences.* <https://doi.org/10.3390/ijms25021025>

36. Autologous adipose tissue graft in the vulva in severe vulvar lichen sclerosus atrophicus: clinical case. Davide De Vita¹, Carmen Sciorio², Serena Spartano³. 1 UOC Ostetricia-Ginecologia PO [Obstetrics-Gynaecology Department] S. Santa Maria della Speranza, Battipaglia, SA. 2 UOC Ostetricia-Ginecologia Ospedale S. Maria delle Grazie, Pozzuoli, NA. 3 Haematology Department, Università Cattolica del Sacro Cuore [Catholic University of the Sacred Heart], Rome

37. Barfod KW, Blønd L, Mikkelsen RK, et al. Treatment of knee osteoarthritis with a single injection of autologous micro-fragmented adipose tissue is not superior to a placebo saline injection: a blinded randomised controlled trial with 2-year follow-up. *British Journal of Sports Medicine* 2025;59:1219-1227.

38. Kirtschig G. Lichen Sclerosus-Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 May 13;113(19):337-43. doi: 10.3238/arztebl.2016.0337. PMID: 27232363; PMCID: PMC4904529.

38. Autologous Microfragmented Adipose Tissue Injection Combined With Core Decompression for Treatment of Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head. Deng, Zhenhan et al. *Arthroscopy Techniques*, Volume 14, Issue 6, 103548.

39. Gennai S, Leone N, Covic T, Migliari M, Lonardi R, Silingardi R. Health-related quality of life outcomes and hospitalization length of stay after micro-fragmented autologous adipose tissue injection in minor amputations for diabetic foot ulceration (MiFrAADiF Trial): results from a randomized controlled single-center

clinical trial. *Int Angiol.* 2021 Dec;40(6):512-519. doi: 10.23736/S0392-9590.21.04570-3. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34515448.

40. Robinson D.M. Outcomes after Micronized Fat Adipose Transfer for Glenohumeral Joint Arthritis and Rotator Cuff Pathology: a Case Series of 18 Shoulders. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal* 2020;10(3). 2020. 10.32098/mltj.03.2020.06

41. Randelli P, Menon A, Ragone V, Creo P, Bergante S, Randelli F, De Girolamo L, Alfieri Montrasio U, Banfi G, Cabitza P, Tettamanti G, Anastasia L. Lipogems Product Treatment Increases the Proliferation Rate of Human Tendon Stem Cells without Affecting Their Stemness and Differentiation Capability. *Stem Cells Int.* 2016;2016:4373410. doi: 10.1155/2016/4373410. Epub 2016 Jan 6. PMID: 27057170; PMCID: PMC4736573.