

---

Quaderni di  
**INFEZIONI OSTEOARTICOLARI**

Fondati e diretti da Enzo Meani

Organo Ufficiale del GISTIO  
(Gruppo Italiano di Studio e Terapia delle Infezioni Osteoarticolari)

*affiliato* alla SIOT  
(Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia)

**Direttore Scientifico** Enzo Meani (*Milano*)

**Responsabile di Redazione** Jane C. Messina (*Milano*)

**Comitato di Redazione**

**Coordinatore** Ferdinando Da Rin (*Cortina*)

**Componenti** Mario Argazzi (*Cortina*), Giuseppe Cicero (*Torino*), Giovanni Gualdrini (*Bologna*), Giuseppe Mastrorillo (*Bari*), Luigi Molfetta (*Genova*), Giovanni Riccio (*Pietra Ligure*), Carlo L. Romanò (*Milano*), Antonio Pellegrini (*Milano*), Francesco Scaglione (*Milano*), Ernesto Valenti (*Palermo*)



ELSEVIER

---



## SOMMARIO

### Editoriale

<i>E. Meani</i> .....	1
-----------------------	---

### ARTICOLI ORIGINALI

#### Complicanze del trattamento di Ilizarov nelle pseudoartrosi infette di tibia: la nostra esperienza

<i>C. Di Paola, G. Santisi, M. Ciotti, M.A. Rosa</i> .....	3
--	---

#### Management of diaphyseal and metaphysal bone defects of the upper limb after ballistic trauma – The “Masquelet procedure”: cancellous bone grafting after cement spacer

<i>M. Levadoux, M.K. Nguyen, C. Butin, C. Gaillard, K. Guihem, P. Leguilloux, A. Fabre</i> .....	11
--	----

#### Immunoterapia batterica specifica (ITBS) nel trattamento dell'osteomielite cronica ematogena

<i>F. Da Rin, M. Ciotti</i> .....	19
-----------------------------------	----

### SELEZIONE DALLA LETTERATURA

#### Treatment of pyogenic (non-tuberculous) spondylodiscitis with tailored high-dose levofloxacin plus rifampicin

<i>P. Viale, M. Furlanuth, L. Scudellera, F. Pavan, C. Negri, M. Crapisa, E. Zamparini, C. Zuiani, F. Cristini, F. Pea</i> .....	31
--	----

#### Efficacy of teicoplanin for the prevention of surgical site infections after total hip or knee arthroplasty: a prospective, open-label study

<i>K. Kanellakopoulou, A. Papadopoulos, D. Varvaroussis, A. Varvaroussis, E.J. Giamarellou-Bourboulis, A. Pagonas, A. Stergiou, P. Papadelis, V. Nikolaidis, H. Giamarellou</i> .....	36
---	----

#### Physician compliance with guidelines for deep-vein thrombosis prevention in total hip and knee arthroplasty

<i>R.J. Friedman, A.S. Gallus, F.D. Cushner, G. Fitzgerald, F.A. Anderson Jr, Global Orthopaedic Registry Investigators</i> .....	40
---	----

#### Osteomyelitis and arthritis

<i>K.D.M. Stumpe, K. Strobel</i> .....	45
--	----

**[EBJIS]**  
**2009**  
VIENNA

European Bone & Joint Infection Society



# 28<sup>th</sup> Annual Meeting European Bone and Joint Infection Society



**September 17-19, 2009**  
**Vienna, Austria**  
**[www.ebjis2009.org](http://www.ebjis2009.org)**

Online abstract submission:  
[www.ebjis2009.org](http://www.ebjis2009.org)

**S**olo alcuni decenni fa, anche nel nostro Paese la problematica delle infezioni delle ossa lunghe era per lo più costituita dalle osteomieliti acute o cronicizzate di origine ematogena.

Laumentata incidenza dei gravi traumatismi ad alta energia (incidenti del traffico veicolare, infortuni sportivi ecc.), ma anche il ricorso sempre più frequente a soluzioni chirurgiche per le fratture degli arti, ha comportato un enorme incremento della complicità infettiva post-traumatica.

In particolare, nelle fratture esposte il rischio infettivo è ben noto ed è stato chiaramente definito e codificato dagli stadi di gravità della classificazione di Gustilo, conosciuta da tutti i chirurghi ortopedici e traumatologi. In taluni casi, purtroppo, la mancata progressione del callo osseo porta alla formazione di una pseudoartrosi, evenienza ancor più temibile e difficile da trattare.

Diversi tipi di trattamento delle fratture esposte sono possibili; mentre negli stadi iniziali di Gustilo il rischio di infezione è trascurabile e si può eseguire un'osteosintesi interna, negli stadi più avanzati l'osteosintesi interna può essere rischiosa e il trattamento con fissatori esterni è generalmente preferibile. In ogni caso, in presenza di una complicità settica è fondamentale definire se la consolidazione sia o meno avvenuta, al fine di definire la scelta terapeutica. In assenza di mezzi di sintesi la scelta contempla sia il trattamento più classico di resezione e innesto, sia l'uso di fissatori esterni con trasporto osseo al fine di colmare la perdita di sostanza, problema fondamentale per il chirurgo ortopedico.

In presenza di mezzi di sintesi stabili e buon allineamento dell'arto, invece, è possibile trattare il paziente con il mantenimento del mezzo di sintesi stesso e una terapia antibiotica adeguata, mentre in assenza di stabilità la rimozione dell'impianto risulta necessaria con attuazione dei trattamenti suddetti.

Dalla lettura di questo fascicolo si avrà la possibilità di approfondire le diverse tecniche, dall'esperienza della scuola di Messina diretta dal prof. Rosa e di quella di Cortina d'Ampezzo con i fissatori esterni di Ilizarov all'esperienza francese con la tecnica della "membrane induite", proposta inizialmente dal prof. Masquelet, utilizzata nella traumatologia da guerra.

Verranno analizzati in modo critico le diverse metodiche, non sempre scevre da possibili complicanze, le durate dei trattamenti, sempre piuttosto lunghe, e i loro esiti.

Un ruolo non trascurabile hanno le terapie adiuvanti quali le terapie antibiotiche e l'immunoterapia batterica specifica. A quest'ultima è dedicato un lavoro nell'ambito del quale viene esposta l'esperienza ormai decennale della scuola di Cortina con i risultati nel trattamento delle infezioni croniche degli arti.

A chiudere il fascicolo la selezione di articoli dalla letteratura a cura della redazione medica di Elsevier.

Infine, si ricorda a tutti l'appuntamento con il Congresso Europeo, che si terrà quest'anno a Vienna nel mese di settembre e sarà presieduto dall'amico Heinz Winkler.

Buona lettura!

**Enzo Meani**

*Direttore dell'UO Complicanze Ortopediche Settiche,  
Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano*

## COMPLICANZE DEL TRATTAMENTO DI ILIZAROV NELLE PSEUDOARTROSI INFETTE DI TIBIA: LA NOSTRA ESPERIENZA

**Riassunto** La pseudoartrosi infetta è il risultato delle due più gravi complicanze del trattamento chirurgico delle fratture: non consolidazione e infezione. La metodica di Ilizarov rappresenta uno dei trattamenti di scelta delle pseudoartrosi infette di tibia, specialmente nel caso in cui si debba supplire a grandi perdite di sostanza. Abbiamo valutato retrospettivamente i risultati a distanza del trattamento delle pseudoartrosi infette di tibia con apparato di Ilizarov presso l'Istituto Codivilla-Putti di Cortina D'Ampezzo, negli anni compresi tra il 2000 e il 2004, per verificarne la validità. La nostra esperienza ha evidenziato buoni risultati contestualmente però alla presenza di alcune complicanze talvolta significative: deviazioni assiali, residua ipometria, ginocchio flessa, piede-avampiede equino.

**Parole chiave** pseudoartrosi, osteomielite, apparato di Ilizarov

### *Complications of Ilizarov treatment in tibial infected pseudoarthrosis: our experience*

**Summary** *Infected pseudoarthrosis is the result of the worst complications in surgical treatment of fractures: nonunion and infection. Ilizarov technique is a selected treatment of tibial infected pseudoarthrosis, especially in the case of serious bone defects. We considered retrospectively the results of the treatment with Ilizarov fixator in tibial infected pseudoarthrosis at the Institute Codivilla-Putti in Cortina d'Ampezzo from 2000 to 2004, to evaluate its validity. Our experience proved good results but contemporaneously demonstrated some important complications as axial deviations, defective bone lengthening, knee flexion, equinus clubfoot.*

**Key words** *pseudoarthrosis, osteomyelitis, Ilizarov fixator*

## INTRODUZIONE

L'apparato di Ilizarov è un sistema di fissazione esterna circolare. Ideatore della fissazione esterna in senso moderno è considerato il belga Lambotte, che già nel 1902 dominava le fratture diafisarie con chiodi o viti infissi trasversalmente, montati con morsetti su aste metalliche parallele al segmento scheletrico. Dopo gli anni Quaranta, con il sorgere della terapia antibiotica, la metodica di fissazione esterna divenne oggetto di interesse e di ricerca in tutta Europa. Quasi contemporaneamente, in Russia, venne

CRISTINA  
DI PAOLA<sup>1</sup>

GIANFRANCO  
SANTISI<sup>1</sup>

MAURO  
CIOTTI<sup>2</sup>

MICHELE A.  
ROSA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento  
Specialità  
Chirurgiche, Sezione  
di Ortopedia e  
Traumatologia,  
Università degli Studi  
di Messina

<sup>2</sup>Istituto  
Codivilla-Putti,  
Cortina d'Ampezzo  
(BL)

maturando un nuovo tipo di fissatore esterno che si differenziava profondamente dagli altri, non tanto per le caratteristiche tecniche, quanto per la “filosofia” innovativa alla base della sua metodica: l'apparato di Ilizarov (1).

L'indicazione principale del sistema di Ilizarov è rappresentata dall'allungamento degli arti, che è consentito dalla formazione del “rigenerato” in trazione e dalla distrazione secondo un piano sagittale (2). La metodica ha avuto altre indicazioni nelle sue applicazioni in campo sia ortopedico sia traumatologico. Nella pratica ortopedica l'indicazione principale è costituita dalle osteotomie direzionali; in quella traumatologica dalle fratture ampiamente esposte e dalle pseudoartrosi, in particolare da quelle infette.

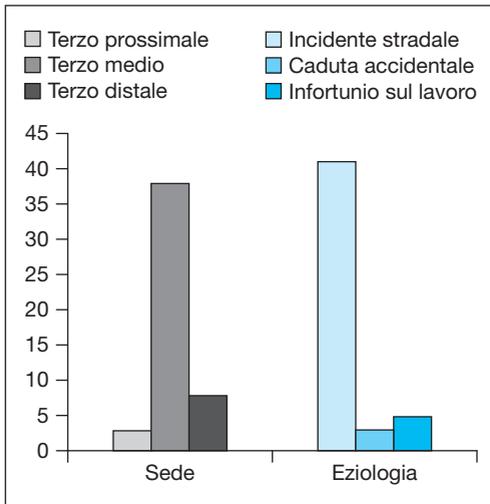
Scopo del presente studio è stato quello di valutare le complicanze del trattamento con metodica di Ilizarov nelle pseudoartrosi infette di tibia. Per pseudoartrosi infetta (PAI) s'intende una soluzione di continuo dell'osso complicata da un processo settico, non consolidata e non consolidabile. La PAI è il risultato delle due più gravi complicanze del trattamento chirurgico delle fratture: non consolidazione e infezione.

## MATERIALI E METODI

Nel corso dell'Anno Accademico 2006-2007, presso gli Istituti Codivilla-Putti di Cortina d'Ampezzo abbiamo valutato retrospettivamente 49 casi di PAI di tibia trattati con la metodica di Ilizarov tra gennaio 2000 e dicembre 2004; 1 paziente non collaborante, che ha rifiutato le indagini strumentali necessarie e le successive cure, è stato poi escluso dallo studio. L'età dei pazienti oscillava tra i 18 e i 78 anni, con una media di 38 anni; 43 erano di sesso maschile e 5 di sesso femminile. Leziologia contemplava una netta maggioranza di fratture traumatiche post-incidente stradale (n = 41); 3 casi erano dovuti a caduta accidentale, mentre 5 a infortuni sul lavoro (*figura 1*). Tutti i casi erano stati trattati presso le Unità Operative di Traumatologia delle città di provenienza. In tutti i casi si trattava di fratture esposte di tibia in origine trattate con: riduzione e osteosintesi con placca e viti (n = 22), osteosintesi con fissatore esterno assiale (FEA, n = 19), inchiodamento endomidollare (n = 4) e sintesi a minima (fili di Kirschner e apparecchio gessato, n = 3).

I pazienti sono giunti alla nostra osservazione mediamente a 11 mesi dal trauma con pseudoartrosi al terzo prossimale di tibia in 3 casi, al terzo medio in 38 casi e al terzo distale in 8 (*figura 1*); in tutti i pazienti erano presenti tramiti fistolosi secernenti (*figura 2*) dai quali, fatta eccezione per un caso, è sempre stato isolato l'agente patogeno responsabile.

In 15 pazienti l'infezione risultava polimicrobica (con associazione di *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas*, *S. aureus* e *S. epidermidis*, *S. aureus* e *Serratia marcescens*, *S. aureus* ed enterococchi). In 24 pazienti è stato isolato



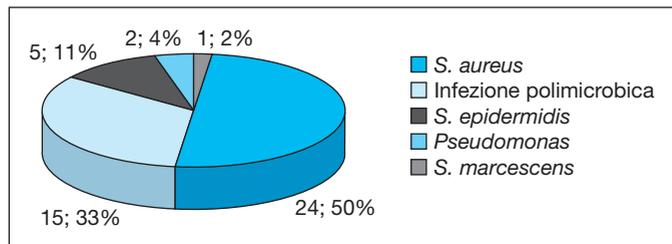
**Figura 1** - Eziologia e sede.



**Figura 2** - Fistelografia.

*S. aureus*, in 5 *S. epidermidis*, in 2 *Pseudomonas* e in 1 *Serratia marcescens* (figura 3).

I pazienti sono giunti alla nostra osservazione dopo essere stati sottoposti a pregressi interventi chirurgici (da 1 a 6; media 3 interventi). Il tempo intercorso fra il trauma e l'applicazione dell'apparato di Ilizarov è stato in media di 13,3 mesi (da un minimo di 2 mesi a un massimo di 96 mesi). Il tempo complessivo in fissatore è risultato in media di 10,3 mesi (da 6 a 19 mesi). Dei 48 pazienti, 16 erano stati sottoposti a immunoterapia batterica specifica (ITBS) prima dell'intervento chirurgico. In tutti i casi lo schema di montaggio dell'apparato è stato di resezione e trasporto (bi o trifocale).



**Figura 3** - Agente patogeno isolato.

## RISULTATI

Il follow-up dall'applicazione dell'apparato è stato in media di 32 mesi.

I risultati sono stati valutati relativamente ai due parametri della pseudoartrosi e dell'infezione; a tal fine sono stati presi in considerazione parametri



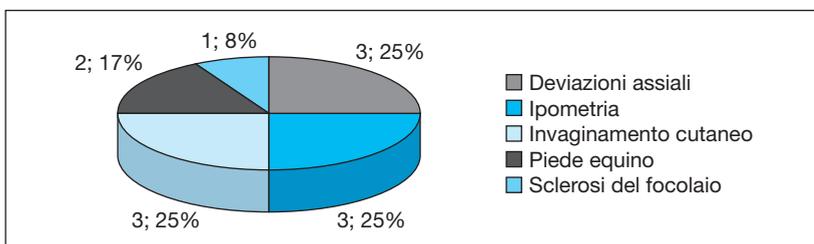
**Figura 4** - Consolidazione.

clinici (dolore, limitazione funzionale, tumefazione, rubor, calor, presenza o meno di fistola), quadro radiografico (focolai attivi, aree litiche, sequestri, mancata fusione ecc.) ed esami di laboratorio (VES, PCR, fibrinogeno).

È stata ottenuta una completa guarigione con la sola metodica di Ilizarov in 37 dei 48 casi trattati (*figura 4*).

In meno di un quarto dei pazienti (n = 11) non è stata ottenuta la guarigione per persistenza di pseudoartrosi. Per questi pazienti sono stati necessari ulteriori interventi, singoli per alcuni, seriatî per altri, consistenti in inchiodamento endomidollare in tutti i casi accompagnato, nei casi più gravi, da: innesti ossei in sede di focolaio (8 casi), pulizia chirurgica (1 caso), fissatore esterno di De Bastiani (1 caso), sintesi con viti e pulizia chirurgica (1 caso). In 5 degli 11 pazienti è stato altresì riapplicato l'apparato di Ilizarov.

La guarigione è avvenuta con esiti in 12 dei 48 pazienti. Tra i 12 pazienti guariti con esiti si sono riscontrati: 3 casi con invaginamento cutaneo, 3 con ipometria (in media di 4 cm), 3 con deviazioni assiali (2 con varismo e recurvato e 1 con valgismo), 2 con piede equino e 1 con sclerosi del focolaio a 2 anni dall'ultimo trattamento (*figura 5*).



**Figura 5** - Esiti.

## DISCUSSIONE

L'apparato di Ilizarov è un sistema di fissazione esterna circolare che consente di ottenere contemporaneamente: allungamento del segmento, correzione delle deviazioni assiali, correzione delle deviazioni rotatorie, trasporto osseo, copertura delle parti molli (3). La sua azione è fondamentale quando ci si trova di fronte a gravi perdite di sostanza, quali quelle che si

verificano dopo pulizia chirurgica di una pseudoartrosi infetta di tibia (4,5). Il principio di base è il seguente: “la sezione di un osso lungo limitata alla compatta diafisaria consente, tramite una continua distrazione delle due parti interrotte, la formazione di un tessuto (*rigenerato*) che prende origine sia dal periostio sia dalla circolazione diafisaria endostale mantenuta intatta” (6,7). In genere i fissatori esterni agiscono attraverso fiches metalliche che attraversano l'osso, generalmente impegnandosi sulle due corticali, in modo prevalentemente unidirezionale, e che solitamente sono solidarizzate al montaggio solo da un lato (8,9). Nell'apparato di Ilizarov la fissazione transossea è deputata ai fili di Kirschner, che hanno un diametro inferiore rispetto agli altri mezzi di fissazione ed elasticità assai maggiore (10). La metodica di Ilizarov consente il trasporto simultaneo di osso e parti molli senza la necessità di effettuare innesti ossei o trapianti muscolari (*figura 6*) (11).

In tal modo la metodica di Ilizarov ha permesso di uscire dal vicolo cieco del trattamento tradizionale articolato in tempi chirurgici successivi e non sempre definitivi (12).

I vantaggi della metodica, pertanto, risultano essere:

- atto chirurgico unico;
- spegnimento dell'infezione;
- risoluzione della pseudoartrosi e della perdita di sostanza;
- contemporanea copertura cutanea;
- correzione di eventuali dismetrie e deformità;
- carico precoce;
- ridotta invasività.

Gli svantaggi comprendono invece:

- tollerabilità non sempre buona;
- lungo periodo in apparato;
- edema frequente;
- gestione spesso laboriosa;
- notevole ingombro;
- collaborazione del paziente;
- talora limitazioni articolari.

I tempi in fissatore esterno risultano in totale di circa 1 mese per ogni centimetro di trasporto osseo effettuato, sia dopo pulizia sia senza di essa (13).



**Figura 6** - Trasporto osseo.

Per quanto riguarda il carico, esso viene concesso come tollerato dal paziente (14). L'appropriata attuazione della metodica di Ilizarov tende ad annullare la possibilità di complicanze maggiori quali la pseudoartrosi, l'infezione e la rifrattura. Inoltre, controlli radiografici seriati nelle prime settimane permettono di prevenire esiti invalidanti quali l'accorciamento e i disassamenti in varo-valgo o in procurvato-recurvato.

Seppur non molto frequenti, sono tuttavia possibili alcune complicanze minori: rottura da fatica dei fili, lesione da decubito e infezioni minori in corrispondenza dei punti di emergenza cutanea dei fili, edema e limitazione dell'estensione del piede. La rottura da fatica di un filo avviene in corrispondenza dei punti sottoposti a maggiore sforzo meccanico ed è favorita dall'insufficiente tensione del filo stesso. La lesione da decubito in corrispondenza dei punti di emergenza cutanea è legata anch'essa all'insufficiente tensione del filo o a una sua eccessiva forzatura. L'infezione in corrispondenza dei punti di emergenza dei fili va prevenuta mediante trattamento locale giornaliero con alcol puro. L'edema è molto frequente e si previene con una mobilizzazione attiva e passiva dell'arto. La limitazione all'estensione del piede è in genere modesta (10-15°) e si risolve spontaneamente al termine del trattamento (15).

Nonostante tutto, le più frequenti complicanze da noi riscontrate sono state:

- deviazioni assiali dei segmenti ossei;
- invaginamento cutaneo;
- sclerosi del focolaio;
- incompleto allungamento con residua ipometria;
- piede equino e ginocchio flessio.

Le deviazioni assiali dei segmenti ossei sono dovute principalmente alla tendenza del rigenerato alla procurvazione (ciò avveniva soprattutto nei primi casi trattati per insufficiente stabilizzazione del segmento metaepifisario prossimale) e al disassamento del moncone di discesa per l'emergenza di tensioni secondarie. Tali deviazioni possono pertanto rendere necessario l'utilizzo di un filo guida endomidollare durante la "discesa" del rigenerato.

L'invaginamento cutaneo è legato al fatto che la zona interessata dal processo presenta spesso atrofia muscolare e aderenze del mantello cutaneo al sottostante piano osseo; vanno pertanto effettuati spesso sbrigliamenti e/o rimozione di lembi cutanei esuberanti.

La sclerosi del focolaio è dovuta al prolungato "isolamento" dell'apice del moncone prima di essere raggiunto da quello traslato. Per tale motivo si preferisce resecare su un tessuto osseo ben irrorato, con canale midollare pervio. Se si verifica una sclerosi, si cerca di favorire la fusione cruentando i due capi al momento del contatto piuttosto che posizionando innesti (16).

Spesso si verifica un'atrofia ossea distale poiché il lungo periodo durante il quale si mantiene l'apparato, nonostante venga consentito il carico, induce una demineralizzazione del tratto tibiale distale e dei segmenti ossei del piede.

Sia per il dolore sia per un effetto "trigger" i fili di Kirschner inducono un'inibizione della capacità del paziente di contrarre la muscolatura e quindi di eseguire movimenti attivi; tale condizione porta a un rapido irrigidimento articolare (piede equino e ginocchio flessa) (17,18).

## CONCLUSIONI

Le tecniche convenzionali nel trattamento delle pseudoartrosi infette non sempre si sono dimostrate risolutive; ciascuna di esse comporta non di rado insuccessi, perdite ematiche notevoli, procedure indagine, tempi chirurgici successivi.

Nella nostra casistica la metodica di Ilizarov ha offerto numerosi vantaggi e in qualche caso è risultata essere l'unica via di uscita. Con un unico atto chirurgico ha consentito la risoluzione sia dell'infezione sia della pseudoartrosi (19). Essa è relativamente poco invasiva. Non trascurabile è, inoltre, l'immediata concessione del carico e la possibilità in corso di trattamento di correggere le eventuali deformità assiali e/o le dismetrie spesso presenti (20). Per contro, vanno sottolineati gli svantaggi del fissatore, di per sé ingombrante, in qualche caso mal tollerato, di gestione attenta e laboriosa: la sua tollerabilità è inversamente proporzionale al tempo trascorso in apparato (21). Ciò comporta la necessità, specie a fine trattamento, di interventi di ritocco da parte del chirurgo (sostituzione di fili, pliche cutanee da estrofflettere) (22).

Alla luce dei dati ottenuti riteniamo che la metodica di Ilizarov resti il trattamento più vantaggioso in casi di difficile risoluzione, anche se per ottenere il miglior esito è necessario un attento e periodico controllo delle condizioni cliniche e dei risultati conseguiti nell'immediato postoperatorio e per tutto il periodo in cui l'apparato viene mantenuto (23).

Resta fondamentale un'attenta valutazione del paziente, in quanto coinvolto in prima persona nel risultato finale (24).

## BIBLIOGRAFIA

1. Ilizarov GA. The principles of the Ilizarov method. Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst 1988;48(1):1-11.
2. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Clin Orthop Relat Res 1989;(238):249-81 e 1989;(239):263-85.
3. Gualdrini G, Galli G, Rollo G, Ponzo L. The Ilizarov method for the treatment of infected pseudoarthrosis of the tibia: our experience in cases with severe lesion of the soft tissues. Chir Organi Mov 1995;80(1):45-8.

4. Ilizarov GA. The replacement of long tubular bone defects by lengthening osteotomy of one of the fragments. *Clin Orthop Relat Res* 1992;(280):7-10.
5. Guarniero R, Montenegro NB, Guarnieri MV, Luzo CA. Treatment of pseudoarthrosis of the long bones using the Ilizarov method in children. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1994;49(3):112-5.
6. Torri G, Bagnoli G, Penna G, et al. Studio sperimentale dell'osteogenesi in distrazione: aspetti istologici. *Il Policlinico, sez. Chirurgica*, 1984;91(4):925-9.
7. Bagnolo G. *La metodica di Ilizarov*. Milano: Masson Italia Editore, 1986.
8. Catagni M, Cattaneo R, Johnson EE. The treatment of infected nonunions and segmental defects of the tibia by the method of Ilizarov. *Clin Orthop Relat Res* 1992;(280):143-52.
9. Ilizarov GA, Shved SI. [Transosseous osteosynthesis in the treatment of multiple fractures of long tubular bones]. *Sov Med* 1987;(7):43-7. Russian.
10. Confalonieri N, Penna G, Bagnoli G, et al. [Treatment of pseudoarthrosis with the external Ilizarov fixator: initial experiences]. *Arch Putti Chir Organi Mov* 1984;34:303-8. Italian
11. Schultz JH, Schmidt HG, Jürgens C, Kortmann HR. [Change in the treatment of infected pseudoarthrosis with bone loss of the tibia]. *Zentralbl Chir* 1994;119(10):714-21. German
12. Anipchenko AN. Surgical treatment of osteomyelitis defects of long bones. *Khirurgiia (Mosk)* 2007;(3):35-8.
13. Catagni M, Guerreschi F, Cattaneo R. Treatment of chronic osteomyelitis using the method of Ilizarov. *International Journal of Orthopaedic Trauma* 1993;3:92-5.
14. Khrupkin VI, Artemiev AA, Ivashkin AA, Varenik NN. External osteosynthesis according to G.A. Ilizarov in the treatment of lesions of the distal tibia. *Voen Med Zh* 2007;(4):328.
15. Wrzosek Z. Problems in the rehabilitation of patients treated with the Ilizarov method. *Ortop Traumatol Rehabil* 2002 30;4(4):469-72.
16. Rosenfield SR. The Ilizarov method. *West J Med* 1995;136(6):568.
17. Ulmann Y, Fodor L, Sondry M, Lemer A. The Ilizarov technique in joint contractures and dislocations. *Acta Orthop Belg* 2007;73(1):77-82.
18. Kwan MK, Penafort R, Saw A. Treatment for flexion contracture of the knee during Ilizarov reconstruction of tibia with passive knee extension split. *Med J Malaysia* 2004; 59 Suppl F:39-41.
19. Gershuni DH. Fracture non-union. *West J Med* 1989;150(6):69-90.
20. Kristiansen LP, Steen H, Terjesen T. Residual challenges after healing of congenital pseudarthrosis in the tibia. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(414):228-3.
21. Penna G, Bagnoli G, Milani C, et al. Validità della metodica di Ilizarov per il trattamento delle fratture recenti. *Atti Università del Sacro Cuore Roma*. 1983 maggio.
22. Gateley DR, Irby SJ, Martin DL, Simonis RB. Ilizarov bone transport for the treatment of chronic osteomyelitis: a rare complication. *J R Soc Med* 1996;89(6):348P-509.
23. Napiontek M, Koczewski P, Shandi M. Psychological aspects of Ilizarov method treatment. *Ortop Traumatol Rehabil* 2002;4(4):473-6.
24. Penna G, Bagnoli G, Pagani R, et al. Il trattamento delle fratture di gamba con il fissatore esterno di Ilizarov. *Orientamenti fisioterapici-riabilitativi. Europa Medicophysica* 1984;20:1-10.

**Corrispondenza** Michele Attilio Rosa, Largo Giorgio Maccagno 7 - 00136 Roma; rosa.ma@tiscali.it

## MANAGEMENT OF DIAPHYSEAL AND METAPHYSAL BONE DEFECTS OF THE UPPER LIMB AFTER BALLISTIC TRAUMA

### THE “MASQUELET PROCEDURE”: CANCELLOUS BONE GRAFTING AFTER CEMENT SPACER

**Summary** Upper limb gunshot injury constitutes a difficult surgical challenge. Diaphyseal bone reconstruction is one of the leading orthopedic problems. The use of a cement spacer in the emergency setting allows stabilization of the bone defect and facilitates a secondary surgical procedure using autologous cancellous bone grafting after 45 days. This method, known as “Masquelet procedure”, is very useful. Between 2000 and 2007, 16 ballistic upper limb injuries were treated at the Teaching Naval Hospital of Toulon and the Teaching Military Hospital of Bordeaux. There were 16 injuries in 15 patients (14 men, 1 woman; 1 man with bilateral injury on both upper limbs), 9 right upper limb, 7 left upper limbs; 5 military bullets, 6 hunting ammunition, and 5 shrapnel. All patients but one were treated in emergency. There were 3 shoulders, 2 elbow, 4 forearms, 2 wrists and a thumb and 4 hands with multiple digits. A bony defect was present in 9 cases. Operations performed included a shoulder reconstruction, an emergency “below the elbow” amputation, a distal elbow reconstruction, a delayed elbow arthrodeses, 2 “single-bone forearms”, a thumb reconstruction and 5 partial or total digit amputation. Cancellous bone grafting after cement spacer (the “Masquelet procedure”) was used in 4 cases. The “Masquelet procedure” produced good fusion without shortening in each of the 4 cases treated with this method. No cement spacer was used for the elbow fusion but the initial classical arthrodeses failed and necessitated a second autologous cancellous bone graft. Bone defects from ballistic injury are difficult to manage. The unfavorable local conditions (vascular injury, contamination, surrounding soft tissue loss, etc.) explain why it is so difficult to obtain bone fusion. The Masquelet technique simplifies the surgical procedure (easier secondary surgical approach) and leads to a favorable healing rate.

**Key words** diaphyseal bone defect, ballistic trauma, induced membrane

## INTRODUCTION

Ballistic lesions in the limbs make up a diversified number of multi-tissue damages. The loss of diaphyseal bone matter constitutes one of the difficulties encountered while treating these very serious lesions. The violence of traumatism associates bone pulverization with a periosteal stripping and a perilesional devascularization that leads to an increased frequency of pseudarthrosis. The “induced membrane” technique as proposed by Masquelet (1) facilitates the treatment of these lesions and reduces the risk of pseudarthrosis.

MICHEL  
LEVADOUX<sup>1</sup>

MINH K.  
NGUYEN<sup>1</sup>

CHRISTOPHE  
BUTIN<sup>1</sup>

CHRISTOPHE  
GAILLARD<sup>1</sup>

KEVIN  
GUIHEM<sup>1</sup>

PIERRE  
LEGUILLOUX<sup>1</sup>

ALAIN FABRE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Teaching Naval  
Hospital St Anne,  
Toulon, France

<sup>2</sup>Teaching Military  
Hospital, Bordeaux

## MATERIAL AND METHODS

Between 2000 and 2007, 16 ballistic bone lesions were treated at the Hôpital d'Instruction des Armées at St Anne in Toulon and at Robert Piqué in Bordeaux. These concerned 14 men and 1 woman (1 man had bilateral lesion): 9 injuries to right upper limb, 7 injuries to left upper limb. The average age of the patients was 40.6 years (range 20-70 years). From a topographical viewpoint, the lesions have the following distribution: 3 injuries to the shoulder girdle, 2 injuries of the elbow, 4 injuries of the forearm, 2 injuries of the wrist, one in the thumb (M1), 4 multi-digital injuries (14 fingers: 10 partial injuries). The distribution of the cause for the traumas was as follows: 5 blasts and splinters, 5 bullets from assault rifles, 6 hunting ammunitions (5 shotgun cartridges, 1 bullet for boar hunting).

All these lesions were treated on an emergency basis except for one case that was operated upon subsequently and another in the sequela stage. There were associated lesions in a large number of cases: 11 peripheral nerve injuries (5 ulnar, 3 radial, 3 median nerves including one selective impairment of the anterior interosseous nerve), 8 major vessel vascular injuries (4 sections of the ulnar artery, 4 injuries to the radial artery at the beginning of 4 complete ischemia). Four exposures of the sites of fracture and underlying elements necessitated pedicle grafts (one broad pedicle back, two Mac Grégor grafts and one Foucher's kite-flap). Only 9 patients exhibited a loss of osseous substance (1 proximal humerus, 1 distal humerus, 3 radius, 1 ulna (radius + cubitus impairment), 1 metacarpal, 11 digital bones). The extent of the loss of substance was variable depending on the location and the type of projectile: *proximal humerus*: lead shotgun pellets with the muzzle of the gun pressed to the body (figures 1A-B), loss of substance 6 cm; *distal humerus*: assault rifle bullet (figures 2A-B), loss of substance 3 cm, *forearm*: bilateral lesion by rocket, 1 traumatic amputation and an open fracture of the distal ulna with luxation of the DUR (distal ulnar radio), 1 lesion by a bullet for boar hunting with the muzzle of the gun pressed to the body: loss of substance of the radius 1 cm excision (figures 3A-B); *wrist*: lesion from shotgun pellets with the muzzle of the gun pressed to the body, loss of substance of 6 cm radius + ulna; *thumb*: lesion from small shotgun pellet with the muzzle of the gun pressed to the body, loss of substance 2 cm on M1; *other fingers*: 2 multiple digital amputations through explosion and hunting gun with traumatic amputation without the possibility of reattaching the areas affected by the loss of osseous substance.

Of the 7 patients exhibiting a loss of osseous substance, only 4 justified use of the two stage grafting procedure according to Masquelet: 1 proximal humerus, 1 distal humerus, 1 distal radius, 1 thumb (M1). Two procedures were carried out on an immediate emergency basis and two on deferred urgency (10 days, 1 month).



**Figure 1A** - Front radiography of a ballistic lesion of the upper extremity of the right humerus.



**Figure 1B** - Loss of substance in the shoulder on arrival at the emergency department.



**Figures 2A-B** - Front and side radiography of the left elbow of a patient attacked by an assault rifle in Africa on J3.



**Figures 3A-B** - Ballistic trauma with the gun pressed to the body by hunting rifle. Devascularized hand; 6 cm loss of radius and cubitus osseous substance



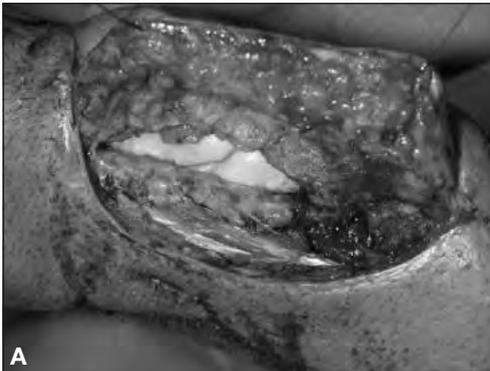
**Figure 4** - Use of epiphyso-diaphyseal pins for aligning the distal extremity of the humerus below the diaphysis.

## TECHNIQUE

This procedure has been well described by Masquelet (1) and comprises rigorous excision on an urgent basis, osseous stabilization through external fixation possibly associated with a relaxation through pins (figure 4) and the systematic placement of a cemented bracing exceeding the loss of osseous substance. Iterative excisions are often necessary with precocious covering when needed. After 6 weeks of healing, the bracing can be removed and replaced by an autologous spongy graft finely packed into the inter-osseous chamber left after ablation of the cement (figures 5A-B).

## RESULTS

All the patients benefited from this technique, having stabilized after the first graft without the necessity of repeating a new graft and without major shortening. The time for consolidation was shortened in comparison with the standard procedures (table I).



**Figure 5A** - Resumption at 6 weeks for the ablation of the spacer in cement (smooth green portion visible)



**Figure 5B** - Identical photo after the ablation of the spacer and the placing of the autologous graft.

There was no serious infection that necessitating the administration of a customized, long-duration antibiotic therapy. Some minor infections due to fixation inserts were treated through local antiseptics and oral antibiotic therapy for a period of less than 10 days. The subjective evaluation of patient functioning was very good in three cases and good in one case. The objective evaluation carried out with the average DASH score is 22 (39/3, 33/5/40) (2). This average does not have much significance considering the small case series. The score is more significant, when the injury is more severe and more proximal. The one patient who was active at the time of the trauma was able to resume his professional activity (physiotherapist) after

**Table I**

<i>Case</i>	<i>Size defect</i>	<i>Traditional procedure</i>	<i>Masquelet</i>	<i>Time of healing</i>
Prox-Hum	6 cm	No	Yes	12 weeks AG
Prox-Hum	4 cm	Yes	No	19 weeks AG
Dist-Hum	3 cm	No	Yes	14 weeks AG
F-arm	1 cm UI	Yes	No	12 weeks AG
F-arm	10 cm UI + R	Amputatio		
Wrist	6 cm	No	Yes	18 weeks AG
Thumb	2 cm	No	Yes	10 weeks AG

the graft. All the other patients have resumed their favorite “hobby”: hunting (the original reason for the trauma) without difficulty.

## DISCUSSION

Ballistic traumas belong to the so called “high velocity” lesioning mechanism (3). For that reason they are responsible for very serious multi-tissue lesions, whose treatment remains complex. The osseous comminuting, periosteal stripping, devascularization and the exposure of the site of fracture associated with a considerable initial contamination favor infection and evolution to septic pseudarthrosis. In addition, the osseous pulverization makes the site of fracture an unstable factor for stochastic consolidation. Shortening and vicious calluses (4) both lead to the functional prognosis of limb impairment. The proximity of an articulation quite often adds a dimension of joint stiffness, spoiling the final result (5). Thus ballistic traumas to the limbs are ill reputed to lead to serious and crippling sequelae after hospitalizations that are often of long duration and grueling both for the injured and for their families. The so called “Masquelet” technique has many advantages.

Initially, it permits a stabilization of the still unstable site of fracture after excision. It allows the initial placement of central medullar pins that are often necessary to facilitate optimal reduction of the underlying articulation. Further, the cemented spacer renders the mounting more rigid, combats the development of infection and permits a mounting through “lighter” and hence less aggressive external fixation. Thus re-education can be started earlier, the articular amplitudes kept up and muscular trophicity maintained at its best level.

In cases of very dirty fracture sites and of insufficient initial excision, the spacer can favor the early detection of infection by playing the role of “biological indicator”.

Secondly, the cemented bracing facilitates the second operating period by avoiding the development of a poorly vascularized fibrous tissue and by permitting an easier and quicker approach without risky dissection in full fibrosis. Lastly, the membrane surrounding the spacer is well vascularized and hence provides an environment to the spongy graft realized subsequently that is favorable for consolidation, being rich in blood vessels and BMP (6).

All these advantages explain the good results obtained in this short series. In fact, although it is not possible to draw reliable conclusions from only 4 cases, we can nevertheless make note of a 300% saving of time to consolidation with respect to the traditional treatment of the same type of patient by the same team (*table I*). It should however be mentioned that the osseous

defects treated in this series were less than or equal to 6 cm, which constitutes the smallest value studied by Masquelet. This author has reported consolidation rates of approximately 4 mm per month in lower limbs with less than 10 cm bone loss; we find here 12 mm per month. This considerable difference should however be weighted, because for a defect ranging from 10 to 15 cm the speed of consolidation as noted by Masquelet in the lower limb was 9 mm, which is nearer to our result.

The absence of infection of the fracture site is probably attributable to the systematic performance of iterative excisions on the operating table repeated every two days during the first ten days, followed if necessary by a covering through pedicle grafts between the 5<sup>th</sup> and the 10<sup>th</sup> days once the wound is clean.

In the 4 cases presented the consolidation was obtained with a single graft without having to make many cancellous grafts, which is common in cases of traditional grafts. Finally, the placement of a cemented bracing does not complicate the treatment of the lesions in the associated soft tissues; in fact, the opposite is true. By preventing extensive fibrosis it favors the maintenance of a free space for mobile parts such as tendons and nerves.

It is notable that the consolidation was carried out without shortening of the osseous skeleton, which is rare in diaphysal substance losses (4). In fact, the immediate placement of the spacer permits adapting of the bracing size to the loss of substance before the shortening muscular fibrosis can set in. Lastly, the spacer adds rigidity to the mounting, which, in association with an initial meticulous excision subsequently readjusted, permitted us to avoid the development of serious osseous infections.

The induced membrane method seems thus to be in a position to compete “without blushing” with the traditional techniques (autologous grafts, Ilizarov lift, free vascularized bone transfer) for repairing upper limb bone loss of ballistic origin. In comparison with the Ilizarov technique, it is simpler and exhibits perfect tolerance of the neighboring soft tissues and of the patient with a low rate of complication. Lastly, it does not necessitate any arm's length approach and any obligatory micro-anastomosis in case of free vascularized bone transfer (7). The realization of a single-bone forearm is absolutely not a contra-indication for the use of the induced membrane technique, when the preservation of the pronosupination turns out to be impossible.

For some authors, Masquelet technique is contraindicated in forearm defects exceeding 6 cm (8). The good results obtained in the lower limb by the promoter of the method for lengths exceeding 15 cm should moderate this remark. It is in fact probable that the loss of substances exceeding 6 cm could be treated by the same method. Our experience does not permit us to answer this question.

## CONCLUSION

The ballistic traumas of the limbs are the source of some of the most serious and most difficult lesions for “reconstructive surgeons” to treat. We have found that use of the so-called Masquelet technique can telescope the diverse therapeutic sequences and reduce complications. Consolidation seems to be more rapid than in the cases treated traditionally but these results have to be confirmed in a larger series.

## BIBLIOGRAPHY

1. Masquelet AC, Fitoussi F, Begue T, Muller GP. Reconstruction des os longs par membrane induite et autogreffe spongieuse. *Ann Chir Plast Esthét* 2000;45:346-53.
2. Dubert T, Voche P, Dumontier C, Dinh A. Le questionnaire DASH. Adaptation française d'un outil d'évaluation international. *Chir Main* 2001;20:294-302.
3. Volgas DA, Stannard JP, Alonso JE. Current orthopaedic treatment of ballistic injuries. *Injury* 2005;36(3):380-6.
4. Hinsley DE, Phillips SL, Clasper JS. Ballistic fractures during the 2003 Gulf conflict-early prognosis and high complication rate. *J R Army Med Corps* 2006;152(2):96-101.
5. Moyikoua A, Dolama F, Pena-Pitra B, et al. Open fractures caused by gunshot in civilian practice. Apropos of 31 cases. *Ann Chir* 1994;48(11):1020-4.
6. Pelissier P, Masquelet AC, Bareille R, et al. Induced membranes secrete growth factors including vascular and osteoinductive factors and could stimulate bone regeneration. *J Orthop Res* 2004;22:73-9.
7. Le Nen D, Dubrana F, Hu W, Prud'homme M, Lefèvre C. Fibula vascularisée. Techniques, indication en orthopédie et traumatologie. *Techniques Chirurgicales-Orthopédie-Traumatologie* 2002;44-040.
8. Georgiadis GM, DeSilva SP. Reconstruction of skeletal defects in forearm after trauma: treatment with cement spacer and delayed cancellous bone grafting. *J Trauma* 1995;38(6):910-4.

**Corrispondenza** Michel Levadoux, mlevadoux@free.fr

## IMMUNOTERAPIA BATTERICA SPECIFICA (ITBS) NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOMIELEITE CRONICA EMATOGENA

**Riassunto** Si analizza l'esperienza dell'Istituto Codivilla-Putti nel trattamento delle infezioni croniche dell'osso con l'uso dell'immunoterapia batterica specifica (ITBS). La terapia consiste in una serie di iniezioni sottocutanee di un pool di stafilococchi appartenenti a ceppi (ceppi 5 e 8) isolati da pazienti con infezioni ossee causate dallo stesso germe, che vengono poi inattivati in una sospensione acquosa. Questo protocollo è cominciato presso l'Istituto nel 1963 ed è andato sviluppandosi seguendo le varie scoperte immunologiche che riguardano *Staphylococcus aureus*; inoltre la resistenza agli antibiotici ha portato a utilizzare una terapia alternativa. In questa sede si sottolineano le caratteristiche immunologiche dell'infezione da stafilococco e il rapporto che intercorre tra germe e paziente. In questo tipo di relazione vengono valutate l'attività dell'opsonizzazione e la stimolazione del complemento (C3), prima e dopo l'uso dell'ITBS. Vengono riportati 50 casi di osteomielite ematogena, nei quali sono stati ottenuti i risultati migliori con questo tipo di trattamento. L'ITBS, una terapia immunologica aspecifica, deve essere considerata un'importante difesa che non esclude, ma che al contrario deve essere associata alla terapia antibiotica e, sovente, alla chirurgia.

FERDINANDO  
DA RIN

MAURO  
CIOTTI

Istituto Codivilla-Putti,  
Cortina d'Ampezzo  
(BL)

**Parole chiave** osteomielite cronica, immunoterapia, opsonizzazione

### *Specific bacterial immunotherapy in treating hematogenic chronic osteomyelitis*

**Summary** *The Authors analyze the experience in the treatment of the chronic infections of the bone with the use of the SBIT (specific bacterial immunotherapy). The therapy consists in subcutaneous injection of a staphylococci pool (type 5 and 8), that had been collected from some patients with bone infections caused by the same germ and then inactivated in an aqueous solution suspension, according with a protocol started in our hospital in 1963. The treatment has gone developing following the various immunological discoveries especially those concerning the Staphylococcus aureus, beside that the antibiotics resistance induced us to use an alternative therapy. In this work we underline the immunological characteristics of the staphylococcal infection concerning both the germ and the patient. In the relationship guest-host, we evaluated the opsonisation activity and the stimulation of the complement (C3), before and after the use of the SBIT. We evaluated therefore about 50 cases of hematogenic osteomyelitis. We had the best results in these young patients with hematogenous infection. This therapy (SBIT) has to be considered an important defence, wich does not exclude, but has to be combined with antibiotic therapy and, even more, with surgery.*

**Key words** *chronic osteomyelitis, immunotherapy, opsonisation*

PREMESSA

L'Istituto Codivilla-Putti è stato fortemente voluto dal prof. Vittorio Putti proprio per il trattamento delle infezioni croniche ed è in attività dal 1930.

Attualmente, nella moderna pratica terapeutica dell'osteomielite cronica, ci si trova di fronte a delle difficoltà – che vanno via via ampliandosi – nell'uso degli antibiotici, in quanto spesso insorgono delle resistenze specie contro lo stafilococco, il maggior responsabile delle infezioni ossee. Al clinico, quindi, non vengono oggi richieste solo delle conoscenze chirurgiche, ma anche un'approfondita conoscenza di tutti i più recenti progressi in tema di terapia antibiotica, nonché una certa familiarità con le risposte immunitarie che l'organismo mette in atto in circostanze particolari; infatti, l'insuccesso della terapia basata sul binomio chirurgia-antibiotico ha indotto molti ricercatori a rivalutare il sistema immunologico ipotizzandone un deficit. Una compromissione immunitaria può manifestarsi sul piano clinico con un'aumentata tendenza alla cronicizzazione, una ridotta reazione flogistica, una maggior frequenza di processi multifocali (1).

L'impiego della cosiddetta "immunoterapia" risale all'inizio del secolo ed è tuttora fonte di ricerca. La *tabella I* riporta una sintesi cronologica dei vari Autori che l'hanno studiata/applicata.

**Tabella I** - Immunoterapia nel tempo

<i>Anno</i>	<i>Immunoterapia</i>	<i>Autore</i>
1884	Leucotossina	Van de Velde
1901	Anti-stafilolisina	Neisser, Wechsberg
1925	Siero anti-stafilococco	Baker, Shands
1936	Terapia con tossoide	Ramon
1938	Osteomielite allergica sperimentale	Derizanov
1939	Autovaccinazione	Schoolfield
1953	Sensibilizzazione e osteomielite	Grundmann
1968	Attività delle opsonine	Williams
1971	Immunizzazione profilattica	Weber
1972	Titolo anti-stafilolisinico	Queneau, Bertoye
1973	Fattori anti-nucleo	Hierholzer
1973	Anticorpi ferita-specifici	Ring, Seifert
1976	Stafilococchi	Cohen

## IMMUNOTERAPIA BATTERICA SPECIFICA (ITBS)

L'esperienza immunologica effettuata presso l'Istituto Putti di Cortina nel trattamento delle forme croniche di osteomielite ha avuto inizio nell'anno 1963 (2-4) con l'introduzione dell'immunoterapia, la quale si basava sulla somministrazione progressiva di dosi crescenti di un pool di stafilococchi inattivati in una sospensione di soluzione acquosa, prelevati da alcuni donatori che presentavano un'infezione ossea causata dal medesimo germe. In quel periodo veniva anche utilizzata un'immunostimolazione autologa, preparata cioè isolando il germe responsabile direttamente dall'essudato del paziente stesso. È stata inoltre portata a termine un'esperienza isolando *Pseudomonas aeruginosa* e creando un'immunoterapia autologa; tale metodica è stata tuttavia abbandonata quando ci si è resi conto che non era questo l'agente patogeno principale responsabile delle infezioni dell'osso.

Il tutto oggi avviene solamente tramite isolamento di stafilococchi aurei dei ceppi capsulari 5 e 8 (5-7), in quanto questi sono responsabili del 98% delle infezioni ossee, ciò evidenziato grazie a una ricerca effettuata congiuntamente con l'Istituto Pasteur di Parigi; quindi, si stanno attualmente allestendo solo preparati con questi due tipi di stafilococchi aurei, che hanno consentito di migliorarne le qualità generali. La somministrazione avviene, come già detto, a dosi crescenti, secondo uno schema ormai da tempo collaudato e atto anche a evitare che stimolazioni troppo ravvicinate possano esaurire le capacità di risposta attraverso uno stress troppo prolungato. Il preparato viene inoculato in sede sottocutanea e la durata è di circa 3 mesi; l'inoculazione può essere ripetuta dopo interruzione di almeno un mese.

## MECCANISMO D'AZIONE

L'argomento viene preceduto da alcune nozioni generali di immunologia, intendendo con questo termine (la cui portata è molto più vasta) fare riferimento soltanto alla resistenza verso le infezioni.

La difesa opposta dall'organismo a un'infezione batterica si concretizza attraverso due vie classiche:

- via della resistenza immunitaria naturale, *aspecifica* (fattori umorali e cellulari connessi essenzialmente a reazioni fagocitiche);
- via dell'immunità acquisita, *specificata* (produzione di anticorpi specifici e reazione antigene [Ag]-anticorpo [Ac]).

Nei paragrafi che seguono ci si occuperà maggiormente della prima, in quanto: (i) una sua carenza viene ritenuta la maggiore responsabile delle forme settiche croniche; (ii) è questa più rapida e si realizza attraverso fattori

umorali e cellulari (per brevità ci limiteremo a distinzioni molto schematiche) (8,9). I *fattori umorali* si suddividono essenzialmente in tre specie:

- *sistema del complemento (C)*: entità biologica risultante dalla cooperazione di vari costituenti, alcuni dei quali termolabili, il C raccoglie un gruppo di sostanze conosciute, presenti nel siero fresco e capaci di interagire, in una sequenza ben definita, con qualsiasi tipo di combinazione tra Ag e Ac. Il C non possiede attività anticorpale e i suoi livelli ematici non sembrano aumentare in seguito a processi di immunizzazione. Tuttavia, è stato dimostrato (Lopow, Beker) come almeno alcuni dei componenti del C siano dotati di un'attività enzimatica nei confronti delle pareti cellulari batteriche, che vengono opsonizzate e rese più labili di fronte al processo di fagocitosi;
- *gruppo delle batteriocidine*: si tratta di sostanze prodotte in larga parte dai leucociti, in maggioranza termostabili, attive essenzialmente contro germi Gram-positivi.
- *lisozima*: enzima scoperto da Fleming nel 1922 (10), è stato rinvenuto in molti liquidi e tessuti dell'organismo, nonché all'interno dei granulociti neutrofili. È costituito da una proteina, che avrebbe la capacità di depolimerizzare alcuni polisaccaridi presenti in molte specie batteriche; esso stimolerebbe inoltre la fagocitosi, l'agglutinazione delle sospensioni batteriche (Ferrina) (10), l'inibizione dei processi flogistici (Matracia) (10);
- *opsonine*: sono sostanze che rendono i microrganismi più facilmente fagocitabili. In genere i neutrofili sono capaci di fagocitare microrganismi virulenti solo se questi sono prima ricoperti di un'opsonina specifica (opsonizzazione). Questa operazione aiuta anche l'eliminazione dei microrganismi dal sangue a opera del sistema reticoloendoteliale.

Per quanto riguarda l'*immunità aspecifica cellulare*, essa è legata essenzialmente alla fagocitosi, cioè alla capacità che alcune cellule possiedono di inglobare materiale corpuscolato di varia natura e provenienza, cellule che fanno parte del cosiddetto sistema reticoloistocitario (SRI). Per Metchnikoff, le cellule capaci di fagocitare sono essenzialmente:

- i *macrofagi*: distinti in fissi e mobili, sono rappresentati dalle cellule reticolari della milza e dei linfonodi, dalle cellule di Kupfer del fegato, dagli osteoclasti (?) (fissi) e dagli istiociti che dai tessuti passano in circolo (mobili);
- i *microfagi*: sono rappresentati dai leucociti polimorfonucleati del sangue, specialmente i neutrofili.

Per quel che riguarda invece l'*attività specifica* data dalla produzione di Ac per lo più permanenti, non sembra che le infezioni stafilococciche abbiano questa caratteristica; infatti, uno studio di Ring (10) ha evidenziato come solo 26 di 112 casi avessero un titolo anti-stafilolisinico aumentato.

Si è pertanto notato come la patogenicità di questo batterio si esplicita da un lato attraverso un'aumentata resistenza ai poteri difensivi dell'organismo, dall'altro attraverso la capacità di promuovere una forma di allergia, che intacca ulteriormente la capacità difensiva dell'organismo. La produzione di tossine avrebbe soltanto un ruolo secondario nella patogenesi (11); infatti, non vi è alcun parallelismo tra virulenza del germe e gravità della forma morbosa. È stato notato come i due fattori dell'allergia (l'ipersensibilità verso il germe o i suoi prodotti e l'aumentata capacità di reazione) non scorrono sempre parallelamente, ma possano comportarsi in modo diverso. Si può difatti avere un'aumentata sensibilità verso il germe e i suoi antigeni senza che si modifichi la reattività dell'ospite, meccanismo che crea quella condizione assai pericolosa che viene definita dagli immunologi "iperrecettività specifica"; tale meccanismo può venir invocato per spiegare come si possa aumentare questo stato tramite l'uso inappropriato degli antibiotici:

Sistema immunitario insufficiente → predisposizione all'ingresso del germe  
 → inadeguata sterilizzazione microbica (antibiotici inappropriati: dose, tipo)  
 → persistenza batterica, seppur latente → stimolo ripetuto nel tempo →  
 iperrecettività

Sulla base di quanto sopra esposto, in collaborazione con l'Istituto "Immuno" di Vienna abbiamo cercato di individuare se nell'ambito degli ammalati cronici di osteomielite vi fosse qualche deficit immunologico. Non abbiamo ritenuto opportuno effettuare tale valutazione sulle forme acute in quanto presentano caratteristiche diverse e reattività dell'ospite ancora nella norma. Così, abbiamo valutato circa 150 casi di età variabile con osteomielite da diverse cause (ematogena, post-traumatica e iatrogena) e abbiamo considerato i seguenti parametri: titolo anticorpale, complementemia (frazione 3), attività fagocitaria, capacità opsonizzante, reazione di batteriocidia, presenza di agglutinine batteriche e conta dei linfociti T.

Lo studio ha evidenziato come, in tali casi, fosse effettivamente presente una compromissione dell'attività fagocitaria nel suo complesso e di quella opsonizzante in particolare:

- deficit della capacità opsonizzante: 62%;
- deficit dell'attività anticorpale: 34%;
- diminuzione dei linfociti T: 4%.

Quindi, con l'uso dell'immunoterapia abbiamo ritenuto di intervenire su diversi fattori che hanno la proprietà principale di ridurre l'effetto allergizzante, creando una desensibilizzazione verso le proteine del germe e

aumentando l'attività fagocitaria. Questa condizione, della quale non si riesce a valutare il grado né la durata nel tempo, pare non essere illimitata.

La desensibilizzazione può ovviamente avere luogo anche a seguito dell'uso appropriato di antibiotici che, grazie alla loro attività battericida, soprattutto – come già detto – nelle forme acute, sterilizzano il focolaio. Nelle forme croniche questa azione viene a manifestarsi quando si esegue una pulizia chirurgica, ricreando le condizioni di vascolarizzazione e stimolazione ideali all'azione antibiotica.

Controlli eseguiti a fine trattamento immunostimolante hanno evidenziato come vi fosse un corrispondente risultato tra deficit di laboratorio → miglioramento delle condizioni cliniche → miglioramento dei parametri di laboratorio (*tabella II*).

**Tabella II** - ITBS: correlazione tra laboratorio e clinica

Laboratorio	Normalizzazione dei parametri: 35% Discreto aumento: 34% Nessuna variazione: 25%
Clinica	Buoni: 50% Discreti: 28% Cattivi: 22%

## CLINICA

Abbiamo valutato ciò che si verifica all'utilizzo dell'immunoterapia dal punto di vista clinico e abbiamo potuto notare come i fenomeni registrati in questi anni su circa 7500 casi trattati dal 1963 a oggi siano diversi:

- eliminazione spontanea di sequestri;
- demarcazione o riassorbimento di sequestri;
- viraggio della secrezione;
- tendenza alla chiusura delle fistole;
- riduzione dei fenomeni congestizi;
- riacutizzazioni meno frequenti;
- ridotta rigidità articolare;
- stimolo alla riparazione ossea;
- riduzione delle calcificazioni delle parti molli.

Alcuni di questi effetti (demarcazione o riassorbimento dei sequestri, ridotta rigidità articolare, aumentata capacità riparativa) sono spiegabili solo ipotizzando un'azione di stimolo sulle cellule del sistema reticoloendoteliale capaci di differenziarsi in diverse direzioni (12).

Abbiamo voluto inoltre considerare le eventuali differenze tra i bambini, noti per la loro potenzialità evolutiva-recettiva, e gli adulti, prescindendo dal tipo di infezione che avevano contratto. A tal fine abbiamo confrontato i risultati tra 100 adulti e 100 bambini secondo i parametri riportati nella *tabella III*.

**Tabella III** - Adulti (n = 100; 90 M/10 F) e bambini (n = 100; 80 M/20 F) valutati: caratteristiche di base e risultati

<i>Caratteristica</i>	<i>Bambini</i>	<i>Adulti</i>
Forma		
Ematogena	66	19
Post-traumatica	30	40
Iatrogena	4	41
Stabilizzazione (tempo)		
1 → 6 mesi	36	15
6 → 12 mesi	30	26
> 1 anno	31	37
non raggiunta	3	22
Guarigione		
Ottenuta	90	73
Non ottenuta	10	27

Va considerato che per *stabilizzazione* si è intesa l'assenza di qualsiasi segno clinico, radiografico e bioumorale di flogosi, mentre per *guarigione* si è intesa l'assenza di riaccensioni ad almeno un anno dalla stabilizzazione; va tuttavia considerato come l'infezione cronica possa presentare delle riaccensioni anche a diversi anni dalla stabilizzazione, pertanto il termine guarigione è stato usato solo per dare una quantificazione e un risultato alla ricerca, evidenziando come ciò corrisponda più a un termine che a una realtà, e chi cura queste patologie ne è sicuramente a conoscenza (13).

## OSTEOMIELETTA EMATOGENA: RISULTATI DI 50 CASI

La casistica si basa su 50 soggetti con osteomielite ematogena, tutti di età inferiore a 16 anni, epoca in cui si saldano le cartilagini di accrescimento. Abbiamo volutamente distinto tra forme ematogene e post-traumatiche in quanto esiste un diverso rapporto tra carica batterica e risposta dell'ospite. Tutti i pazienti presentavano un'infezione da stafilococco aureo coagulasi-

positivo. Il sesso più colpito era quello maschile (78%), l'età più frequentemente interessata quella tra 10 e 16 anni. L'interessamento dell'arto inferiore era 3 volte più frequente rispetto a quello dell'arto superiore, mentre non è stata rilevata alcuna differenza numerica tra localizzazioni diafisarie prossimali e localizzazioni diafisarie distali. Nel 30% dei casi la lesione interessava tutto il segmento osseo (panostite), mentre nel restante 70% era localizzata alla metà della diafisi (42%) o alla diafisi (28%). Nel sesso maschile predominavano le forme diffuse, in quello femminile le forme localizzate.

I pazienti sono stati ricontrollati a un follow-up da 1 a 10 anni dopo la guarigione (si veda la definizione di guarigione soprariportata).

Abbiamo ottenuto la guarigione nell'86% dei casi (88,5% se si considera il numero delle localizzazioni): nel 74% di essi la guarigione è stata ottenuta sin dal primo trattamento, mentre nel restante 12% dopo eventuale recidiva. La recidiva si è manifestata a spese di un osso solo nella metà dei casi, mentre nei restanti casi come un'apertura periodica di ascessi o fistole senza recidiva a livello dell'osso.

Tutti i pazienti sono stati trattati con immunoterapia più antibioticotera- pia mirata associata in alcuni casi a intervento chirurgico. Il 50% dei pazienti è guarito con la sola immunoterapia e il 38% con immunoterapia comple- mentare a intervento chirurgico, mentre l'11,5% non è guarito.

Per quanto riguarda il tempo intercorso dall'inizio del trattamento alla guarigione, il 46% delle guarigioni ha avuto luogo entro 6 mesi, il 30% fra 6 mesi e un anno, e il 24% tra 1 e 5 anni, con un tempo medio di 9,6 mesi.

Per quanto riguarda i postumi radiografici, in 20 casi il segmento osseo interessato è ritornato normale, in 33 casi presentava nei controlli a distanza segni di rimaneggiamento osseo (residue aree di osteosclerosi senza però reazione periostale o aree osteolitiche). In 7 casi erano ancora presenti segni di infezione in atto.

In 3 casi erano presenti, nei controlli a distanza, disturbi di crescita supe- riori a 2,5 cm (in 2 casi accorciamento per lesione della cartilagine di accre- scimento, in 1 caso allungamento). In altri 5 casi, nei quali inizialmente era presente un allungamento dell'arto, tale dismetria è andata scomparendo nel tempo.

In 5 casi era presente, nei controlli a distanza, una limitazione del movi- mento a livello dell'articolazione vicina al focolaio: in 4 di questi tale limi- tazione era già presente al momento del primo controllo e imputabile al trattamento con apparecchio gessato. In nessun caso la limitazione articola- re è risultata imputabile a interessamento articolare da parte del processo flogistico (osteoartrite).

In 3 casi erano presenti deformità del segmento scheletrico (coxa vara, procurvazione del femore).

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'effetto dell'immunoterapia è decisamente maggiore nel bambino, come dimostrato da un minor ricorso agli interventi chirurgici nonché dai risultati ottenuti in termini di stabilizzazione e guarigione (14,15).

In un'analisi condotta su *50 casi di osteomielite ematogena* abbiamo valutato quali fattori avessero potuto influenzare la prognosi: l'età non è risultata esercitare influenze negative; idem dicasi per il sesso, anche se in quello maschile le lesioni erano di maggiore entità. Daoud e Martini (13) considerano elemento prognostico favorevole il sesso femminile. La prognosi è risultata più grave nei casi con lesioni localizzate al femore (21% di non guarigioni contro il 5-6% nelle altre sedi). Anche l'estensione (pandiafisite) e la localizzazione profonda (diafisi) dell'infezione hanno esercitato un'influenza negativa sul decorso della malattia.

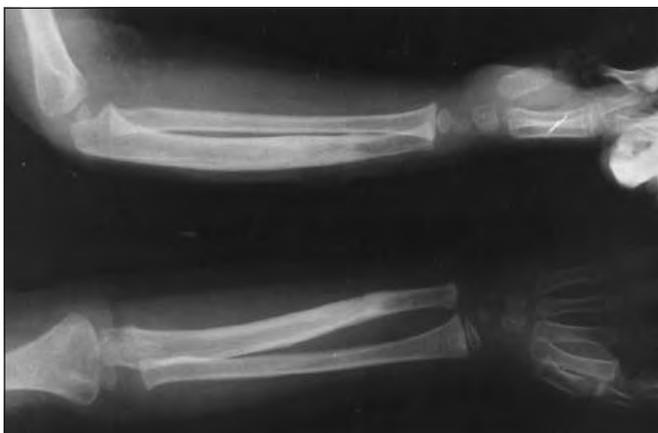
La prognosi, infine, è risultata essere molto sensibile alla cronicità della lesione; infatti, la frequenza di guarigione è stata inversamente proporzionale alla durata della lesione (94% entro 6 mesi, 77% entro 1 anno, 56% entro 1-2 anni, 5% entro 3-5 anni) e gli insuccessi sono stati registrati solo in casi con durata dei sintomi superiore a 1 anno. Occorre quindi iniziare l'immunoterapia il più precocemente possibile.

Confrontando i risultati ottenuti nel trattamento dell'osteomielite cronica, presi in esame prima dell'introduzione dell'immunoterapia e riconsiderati dopo una lunga esperienza con l'uso della stessa, possiamo trarre alcune conclusioni:

- l'immunoterapia (associata eventualmente alla terapia chirurgica) garantisce un'elevata percentuale di guarigioni (tra le più alte riportate in letteratura);
- potenziando a lungo termine le difese naturali, tale terapia riduce notevolmente la frequenza di recidive (12% contro il 40% riportato in letteratura);
- la terapia immunologica è alquanto più efficace (oltre che meno tossica) dell'antibioticoterapia, alla quale va peraltro associata e non sostituita (solo il 15% dei pazienti affetti da osteomielite cronica riesce a guarire con la sola terapia antibiotica);
- l'immunoterapia ha ridotto notevolmente il numero degli interventi.

Per concludere si può pertanto asserire che l'immunoterapia batterica specifica (ITBS) deve essere considerata un importante presidio che non esclude ma va associato all'antibioticoterapia, e soprattutto alla chirurgia, e che i risultati positivi sinora ottenuti dovranno essere posti sotto osservazione secondo metodi di ricerca complessi, poiché il concetto di "informatore dell'immunità" apre orizzonti terapeutici ancora difficilmente valutabili.

### ILLUSTRAZIONE DI UN CASO



Bambino di 11 anni affetto da pandiafisite cronica dell'ulna da stafilococco aureo, trattato con due cicli di ITBS e antibiotico terapia.



Controllo radiografico dopo un anno dall'inizio del trattamento, con risoluzione dell'infezione e presenza di una ricostruzione completa dell'ulna.

### BIBLIOGRAFIA

1. Eisen H. Immunologia. Padova: Piccin Editore, 1977.
2. Savoini E. Lautovaccino antistafilococcico nella cura dell'osteomielite ematogena cronica. Clin Ortop 1965;XVII(III) maggio-giugno.

3. Savoini E. Moderne Richtungen in der Behandlung der Chronischen Osteomyelitis. *Z Orthop* 1975;113:344-56.
4. Savoini E, Capanna R, Gherlinzoni F. Immunità umorale e osteomielite cronica. *COM* 1980;66(4):511-5.
5. Fournier JM, Hannon K, Moreau M, et al. Isolation of type 5 capsular polysaccharide from *Staphylococcus aureus*. *Ann Inst Pasteur Microbiol* 1987;138:561-7.
6. Ciotti M, Argazzi M, Bergami PL. La vaccinoterapia nell'osteomielite cronica. *Atti SERTOT*, 1992;XXXIV(2).
7. Fattom A, Schneerson R, Szu SC, et al. Synthesis and immunologic properties in mice of vaccines composed of *Staphylococcus aureus* type 5 and type 8 capsular polysaccharides conjugated to *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Infect Immun* 1990;58(7):2367-74.
8. Tager M, Drummond MC. Staphylocoagulase. *Ann N Y Acad Sci* 1965;128:92.
9. Sorice F, Ortona L. L'infezione stafilococcica. Napoli: Ed Scient It, 1955.
10. Meloni CA. Nozioni di microbiologia. Padova: Libreria Cortina Ed, 1970.
11. Zironi A. L'allergia nelle malattie infettive. Milano: Istituto Sieroterapico Milanese, 1951.
12. Snyderman R, Mergenhagen S. Chemotaxis of macrophages. In: Nelson DS (ed). *Immunobiology of the macrophage*. New York: Academic Press, 1976:323.
13. Morrey BF. Hematogenous osteomyelitis at uncommon sites in children. *Mayo Clin Proc* 1978;53:707.
14. Savoini E, Capanna R, Mercuri M, Stilli S. Risultati nel trattamento immunoterapico e chirurgico nelle osteomieliti croniche dell'infanzia. *COM* 1981;67(4):397-404.
15. Hałasa J, Giedrys-Galant S, Podkowińska I, et al. Evaluation of certain immunological parameters in the course of autovaccine treatment in patients with chronic osteitis and carbunculosis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1978;26(1-6):589-93.

**Corrispondenza** Ferdinando Da Rin, [darin.ferdinando@iol.it](mailto:darin.ferdinando@iol.it)



## TREATMENT OF PYOGENIC (NON-TUBERCULOUS) SPONDYLODISCITIS WITH TAILORED HIGH-DOSE LEVOFLOXACIN PLUS RIFAMPICIN

**ABSTRACT** Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia clinica di un'associazione a base di levofloxacina ad alto dosaggio e di rifampicina nel trattamento empirico della spondilodiscite non tubercolare in un contesto epidemiologico di elevata sensibilità ai fluorochinoloni da parte dello stafilococco. Tutti i pazienti adulti affetti da spondilodiscite, giunti consecutivamente all'osservazione nel periodo compreso tra gennaio 2003 e dicembre 2006, sono stati trattati in maniera empirica con levofloxacina ad alto dosaggio (dosi da 500 mg ogni 12 ore adattate alla funzionalità renale e ottimizzate mediante monitoraggio terapeutico del farmaco quando possibile) e rifampicina 600 mg ogni 24 ore. Le concentrazioni plasmatiche target di valle e di picco erano rispettivamente di 1-3 mg/l e di 6-9 mg/l, per massimizzare l'attività concentrazione-dipendente di levofloxacina nel tessuto osseo. I pazienti sono stati seguiti con un follow-up fino a 9 mesi dopo la fine della terapia. Sono stati inclusi nello studio 48 pazienti, di cui 11 sottoposti a intervento chirurgico di stabilizzazione della colonna vertebrale. Tra i 29 patogeni isolati, *Staphylococcus aureus* era il più frequente (65,5%, tutti i ceppi meticillino-sensibili). L'esposizione plasmatica di levofloxacina è stata assicurata nella maggior parte dei casi. La durata mediana del trattamento è stata di 15,1 settimane. Le percentuali di risposta globale erano le seguenti: 77,1% nell'analisi intent-to-treat, 84,1% nella popolazione di pazienti che hanno completato la terapia (n = 44) e 96,3% nei soggetti in trattamento con una targeted therapy nei confronti di ceppi con sensibilità documentata a levofloxacina (n = 27). In nessun caso è stata osservata una recidiva di malattia durante il periodo di follow-up. I nostri risultati dimostrano che schemi terapeutici a base di levofloxacina ad alto dosaggio possono essere estremamente efficaci nel trattamento della spondilodiscite non tubercolare e supportano il suo ruolo primario in associazione a rifampicina nei confronti di *S. aureus*.

P. VIALE  
M. FURLANUT  
L. SCUDELLER  
F. PAVAN  
C. NEGRI  
M. CRAPIS  
E. ZAMPARINI  
C. ZUIANI  
F. CRISTINI  
F. PEA

*Int J Antimicrob Agents*  
2009;33(4):379-82

### SINTESI DELLO STUDIO

Nell'ambito eterogeneo dell'osteomielite cronica non è stata ancora definita la terapia antibiotica ottimale, in termini sia di molecola e di dosaggio da utilizzare sia di durata del trattamento, per diversi motivi: penetrazione ossea di diversi antibiotici alterata dalle caratteristiche fisiologiche e anatomiche dell'osso, frequente presenza di dispositivi e di biofilm e difficoltà di confrontare le diverse strategie terapeutiche (mediche e chirurgiche) disponibili.

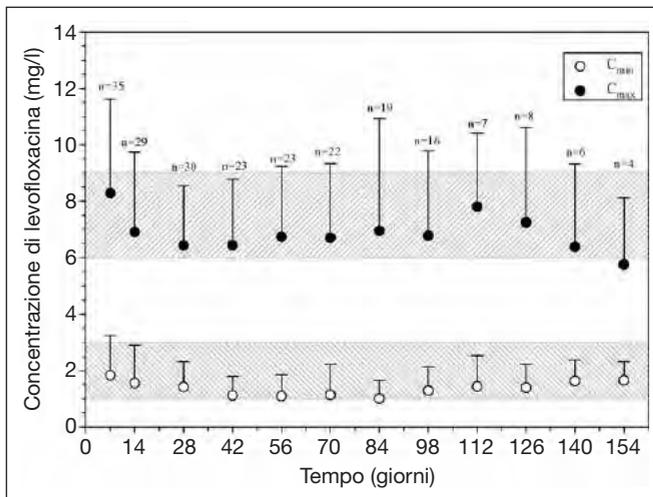
L'associazione fluorochinolone più rifampicina può essere considerata una valida scelta terapeutica in un contesto epidemiologico caratterizzato da una bassa incidenza di resistenza ai fluorochinoloni, in virtù della loro eccellente biodisponibilità per via orale, della buona penetrazione a livello osseo, dell'attività microbiologica nei confronti degli stafilococchi intracellulari e produttori di biofilm e di un'accettabile tollerabilità a lungo termine.

Poiché la spondilodiscite piogenica rappresenta il modello di infezione ossea più idoneo per la valutazione dell'efficacia di una terapia antibiotica (la patogenesi, l'eziologia, le caratteristiche del paziente e la presentazione clinica sono abbastanza omogenee), il presente studio ha scelto questo tipo di infezione per valutare l'associazione tra levofloxacina ad alte dosi e rifampicina.

La diagnosi di spondilodiscite era basata sulla presenza di dolore alla colonna vertebrale, coinvolgimento neurologico, febbre e alterazione della proteina C-reattiva (PCR), nonché su esami radiografici (risonanza magnetica) e microbiologici (in base a questi ultimi, la diagnosi veniva considerata "definitiva" in caso di isolamento di un patogeno dal materiale [campione biotico o operatorio], "probabile" in caso di 2 o più emocolture positive e "possibile" in assenza di isolamento microbiologico). Tutti i pazienti adulti (età > 18 anni) con una diagnosi di spondilodiscite ematogena o post-chirurgica, afferenti all'Università di Udine tra gennaio 2003 e dicembre 2006, sono stati trattati in maniera empirica con l'associazione di levofloxacina ad alte dosi (500 mg ogni 12 ore) e rifampicina (600 mg ogni 24 ore); questo tipo di strategia terapeutica è stato possibile grazie alla bassa incidenza locale di resistenza ai fluorochinoloni da parte di *S. aureus* meticillino-sensibile, il patogeno più frequente in caso di spondilodiscite. La terapia antibiotica è stata somministrata per via orale a tutti i pazienti, fatta eccezione per quelli in condizioni critiche o incapaci di deglutire; in questi casi è stata utilizzata inizialmente la forma endovenosa, mentre lo switch alla terapia orale è stato effettuato non appena possibile. Il dosaggio iniziale di levofloxacina è stato adattato in base ai valori di clearance della creatinina del paziente; inoltre, quando possibile è stato eseguito il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) ogni 14 giorni, allo scopo di massimizzare l'attività concentrazione-dipendente di levofloxacina nel tessuto osseo, mantenendo concentrazioni plasmatiche target di valle e di picco rispettivamente tra 1 e 3 mg/l e tra 6 e 9 mg/l. Le condizioni cliniche dei pazienti, la comparsa di eventi avversi e i parametri bioumorali sono stati valutati settimanalmente. Il trattamento antibiotico è stato proseguito per almeno 8 settimane e interrotto dopo normalizzazione dei valori di PCR per 2 settimane consecutive. I pazienti sono stati valutati al follow-up fino a 9 mesi dopo il termine della terapia.

Sono stati inclusi nello studio 48 pazienti (36 uomini, età  $60,2 \pm 12,9$  anni; 37 con spondilodiscite ematogena e 11 con spondilodiscite post-chirurgica).

Sintomi clinici erano presenti nel 97,9% dei pazienti, mentre febbre solo nel 37,5% e sintomi neurologici nel 18,8% dei casi. La sede più frequente di infezione era quella lombare (60,4%), seguita da quella toracica/toracolombare (18,8%) e da quella cervicale (12,5%); 11 pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico di stabilizzazione della colonna durante la fase acuta di infezione. Sono stati isolati 29 patogeni da 27 pazienti: i più frequenti erano *S. aureus* (19; 65,5%, tutti sensibili a meticillina e ai fluorochinoloni), stafilococchi coagulasi-negativi (2; 6,9%), *E. coli* (2; 6,9%) e *K. pneumoniae* (2; 6,9%). Una volta avvenuto l'isolamento del germe causale, rifampicina è stata sospesa nel 10,4% dei pazienti. Il TDM è stato eseguito nel 72,9% dei casi: questo ha permesso di mantenere le concentrazioni ematiche di valle e di picco di levofloxacin nei range stabiliti (figura 1).



**Figura 1** - Andamento temporale delle concentrazioni plasmatiche di valle ( $C_{min}$ ) e di picco ( $C_{max}$ ) di levofloxacin in pazienti con spondilodiscite sottoposti a periodici monitoraggi terapeutici del farmaco.

La durata media del trattamento è stata di 15,1 settimane (range 7,7-26,6), mentre quella dell'ospedalizzazione di 26 giorni (range 1-67) nei 29 pazienti (60,4%) che hanno richiesto un ricovero iniziale a causa delle condizioni cliniche scadenti, delle comorbidità e della necessità di esami particolari; 23 di questi pazienti hanno iniziato la terapia per via endovenosa, durata una mediana di 6 giorni.

Le percentuali di risposta globale sono risultate pari a: 77,1% (37/48) nell'analisi intent-to-treat, 84,1% (37/44) nella popolazione di pazienti che hanno completato la terapia e 96,3% (26/27) nei soggetti in trattamento con una targeted therapy nei confronti di patogeni isolati con sensibilità documentata a levofloxacin. Dei 7 fallimenti terapeutici, 5 sono risultati

**Tabella I** - Esito clinico dei pazienti valutabili con spondilodiscite trattati con levofloxacina ad alto dosaggio  $\pm$  rifampicina

<i>Tempo di valutazione</i>	<i>Popolazione clinicamente valutabile</i>	<i>Esito clinico</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Fine del trattamento	48	Guarigione completa	37	77,1
		Fallimento	7	14,6
		Perso al follow-up	2	4,2
		Passato alla targeted therapy	1	2,1
		Deceduto	1	2,1
1 mese di follow-up	37	Guarigione	36	97,3
		Recidiva	0	0,0
		Drop-out	1	2,7
3 mesi di follow-up	36	Guarigione	36	100,0
		Recidiva	0	0
		Drop-out	0	0
6 mesi di follow-up	36	Guarigione	36	100,0
		Recidiva	0	0
		Drop-out	0	0
9 mesi di follow-up	36	Guarigione	36	100,0
		Recidiva	0	0
		Drop-out	0	0

dovuti a mancanza di efficacia clinica e 2 alla comparsa di artralgie. In nessun caso è stata osservata una recidiva di malattia durante il periodo di follow-up (*tabella I*).

La somministrazione di levofloxacina ad alte dosi in associazione a rifampicina ha consentito di ottenere un notevole risultato clinico nel trattamento empirico di pazienti con spondilodiscite piogenica in un contesto di bassa resistenza degli stafilococchi ai fluorochinoloni. Il fatto che concentrazioni plasmatiche ottimali di levofloxacina siano state ottenute sin dall'inizio della terapia e mantenute nel tempo mediante l'utilizzo del TDM potrebbe spiegare le elevate percentuali di guarigione osservate nello studio, soprattutto nei pazienti con infezione documentata dal punto di vista microbiologico. Questo approccio controllato, insieme al buon profilo di tollerabilità di levofloxacina, ha permesso di evitare l'insorgenza di eventi avversi rilevanti correlati al trattamento.

Esistono altre motivazioni a supporto dell'utilizzo di levofloxacina nel trattamento delle osteomieliti: ampio spettro d'azione (superiore a quello di ciprofloxacina per quanto riguarda i Gram-positivi e di moxifloxacina per

quanto riguarda i Gram-negativi) e favorevoli caratteristiche farmacocinetiche (buona penetrazione ossea, biodisponibilità orale completa e rapido assorbimento intestinale che consentono un'efficace terapia orale). L'aggiunta di rifampicina potrebbe essere utile sia nel migliorare l'attività anti-stafilococcica sia nel prevenire l'insorgenza di resistenze batteriche.

I risultati di questo studio rafforzano il concetto di appropriatezza terapeutica, suggerendo che, oltre all'adeguata terapia antibatterica, l'ottimizzazione del dosaggio e uno schema di somministrazione adeguato ai principi farmacodinamici sono elementi essenziali per il trattamento ottimale di infezioni profonde problematiche come quelle ossee, e in particolare delle spondilodisciti.

## EFFICACY OF TEICOPLANIN FOR THE PREVENTION OF SURGICAL SITE INFECTIONS AFTER TOTAL HIP OR KNEE ARTHROPLASTY: A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL STUDY

K. KANELAKOPOULOU  
A. PAPADOPOULOS  
D. VARVAROUSSIS  
A. VARVAROUSSIS  
E.J. GIAMARELLOS-  
BOURBOULIS  
A. PAGONAS  
A. STERGIUO  
P. PAPADELIS  
V. NIKOLAIDIS  
H. GIAMARELLOU

*Int J Antimicrob  
Agents 2009;33(5):  
437-40*

**ABSTRACT** È stato condotto uno studio prospettico randomizzato presso 3 Centri allo scopo di valutare l'efficacia antimicrobica di teicoplanina somministrata in profilassi per interventi di artroplastica. Di un totale di 616 pazienti sottoposti a intervento di artroplastica completa d'anca o di ginocchio, 278 soggetti operati presso un Centro hanno ricevuto una profilassi a base di teicoplanina in singola dose da 10 mg/kg all'induzione dell'anestesia, mentre ai rimanenti 338 soggetti operati presso gli altri 2 Centri sono state somministrate dosi multiple di antibiotico di confronto, scelto dal medico curante, per 4-6 giorni. I pazienti sono stati seguiti per 24 mesi. Non sono state rilevate differenze tra i due gruppi in termini di sesso, patologie concomitanti e durata dell'intervento chirurgico. Infezioni del sito chirurgico (SSI) sono state osservate in 2 pazienti del braccio teicoplanina (0,78%) e in 11 pazienti del braccio di confronto (3,53%) ( $p = 0,025$  tra i gruppi). Le SSI erano di tipo profondo in 4 pazienti (2 in ciascun braccio). Si sono verificati due casi di reazione allergica grave, uno nel braccio teicoplanina e l'altro nel braccio di confronto. È stato pertanto concluso che una singola dose di teicoplanina, somministrata nella profilassi degli interventi di artroplastica totale d'anca o di ginocchio, è più efficace di dosi multiple di antibiotici a largo spettro.

### SINTESI DELLO STUDIO

■ Gli interventi di artroplastica totale d'anca e di ginocchio sono molto comuni ma a elevato rischio di infezione, che causa un prolungamento dell'ospedalizzazione, la necessità di terapie antibiotiche di lunga durata, la frequente revisione chirurgica dell'artroplastica e un peggioramento della qualità di vita del paziente. Le percentuali di complicanza infettiva sono diminuite rispetto al passato grazie a speciali accorgimenti quali i sistemi di filtrazione dell'aria nell'ambiente operatorio, il miglioramento delle tecniche chirurgiche e la profilassi antibiotica perioperatoria. A questo proposito, si ritiene che una singola dose di una cefalosporina iniettiva di seconda generazione, somministrata prima dell'incisione chirurgica, sia adeguata per una corretta profilassi negli interventi di artroplastica totale d'anca e di ginocchio (anche se nella pratica clinica molti chirurghi preferiscono somministrare dosi multiple di antibiotico).

Il patogeno causale predominante è *Staphylococcus aureus*, coinvolto in circa il 75-80% dei casi di infezione e spesso resistente a meticillina; questa

situazione crea un dilemma sull'utilizzo dei glicopeptidi in profilassi in chirurgia ortopedica.

Questo studio prospettico randomizzato in aperto è stato pianificato per valutare l'efficacia della profilassi in ortopedia con un glicopeptide, nel caso specifico teicoplanina, in un ambiente con elevati livelli di resistenza a meticillina da parte di *S. aureus* (superiore all'86%). Lo studio, durato 17 mesi, è stato condotto presso 3 Dipartimenti di Ortopedia dell'Ospedale KAT di Atene e ha coinvolto tutti i pazienti ortopedici giunti all'osservazione. La randomizzazione è avvenuta come segue: i pazienti ospedalizzati e operati presso uno dei Dipartimenti di Ortopedia hanno ricevuto una profilassi chirurgica con una singola dose da 10 mg/kg di teicoplanina, somministrata per via endovenosa lenta (15 minuti), mentre i pazienti afferenti agli altri due Dipartimenti sono stati profilassati secondo la pratica abituale di reparto e il giudizio del medico curante, continuando l'assunzione dell'antibiotico per 4-6 giorni. Sono stati raccolti e analizzati i principali parametri demografici e clinici, e i pazienti sono stati valutati fino alla fine del ricovero e quindi periodicamente fino a 24 mesi.

Endpoint primario dello studio era il confronto dell'efficacia clinica di teicoplanina in dose singola e degli altri antibiotici nel prevenire la comparsa di infezioni del sito chirurgico (SSI), caratterizzate da uno qualsiasi dei seguenti criteri: (1) secrezione purulenta profonda dal sito chirurgico; (2) o febbre > 38 °C per più di 5 giorni con dolore alla palpazione o segni locali di infiammazione; (3) segni radiologici compatibili con SSI; oppure (4) un nuovo intervento che abbia confermato la presenza di una SSI.

Sono stati arruolati complessivamente 616 pazienti; di questi, 278 sono stati sottoposti a profilassi con teicoplanina e 338 con i farmaci di confronto. Le caratteristiche demografiche e cliniche basali dei due gruppi erano sovrapponibili tranne che per l'età media, significativamente più bassa nel gruppo trattato con teicoplanina, e per il tipo di intervento (nel gruppo teicoplanina sono stati praticati più interventi di artroplastica d'anca, mentre nel gruppo di confronto prevalevano le artroplastiche di ginocchio) (tabella 1).

Hanno completato il follow-up di 24 mesi 256 pazienti del gruppo teicoplanina e 312 di quelli del gruppo di confronto. La comparsa di SSI è stata osservata in 2 pazienti (0,78%) del gruppo in profilassi con teicoplanina e in 11 pazienti (3,53%) del gruppo in profilassi con i farmaci di confronto ( $p = 0,025$  tra i gruppi). I due pazienti del gruppo teicoplanina avevano SSI profonde insorte 3 e 6 mesi dopo la fine del trattamento e causate da MRSA e *Pseudomonas aeruginosa*. Nel gruppo di confronto si sono verificate 2 infezioni profonde (dopo 1 e 2 mesi dal termine del trattamento, causate da stafilococchi meticillino-resistenti) e 9 SSI superficiali. Tutte le infezioni profonde hanno richiesto la revisione chirurgica dell'impianto. Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati: in ciascun gruppo si

**Tabella I** - Caratteristiche demografiche basali dei pazienti arruolati nello studio

Caratteristica	Braccio teicoplanina	Braccio di confronto	p
Pazienti (n)	278	338	
Uomini/donne (n)	70/208	73/265	0,334
Età (media ± DS, anni)	67,40 ± 10,74	70,69 ± 8,01	< 0,001
Patologie concomitanti (n, %)			
DM2	33 (11,9)	40 (11,8)	1,000
BPCO	14 (5,0)	7 (2,1)	0,047
MC	47 (16,9)	51 (15,1)	0,581
AR	10 (3,6)	8 (2,4)	0,472
Tipo di intervento (n, %)			
THA	161 (57,9)	104 (30,8)	< 0,001
TKA	117 (42,1)	234 (69,2)	
Durata dell'intervento (media ± DS, ore)	2,0 ± 0,9	2,0 ± 1,1	0,45
Tipo di farmaco di confronto (n, %)	–	2GC: 163 (48,2); beta-lattamico/inibitore della beta-lattamasi: 153 (45,3); ciprofloxacina: 22 (6,5)	

AR = artrite reumatoide; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; DM2 = diabete mellito di tipo 2; DS = deviazione standard; 2GC = cefalosporine di seconda generazione; MC = malattia coronarica; THA = artroplastica totale d'anca; TKA = artroplastica totale di ginocchio.

è manifestato un solo evento avverso grave (reazione allergica grave), che si è risolto senza sequele.

Questo studio è uno dei pochi negli ultimi 10 anni ad aver analizzato la profilassi antibiotica in interventi di artroplastica; inoltre, è stato condotto su un numero elevato di pazienti (oltre 600) e in un ambiente caratterizzato da elevata prevalenza di ceppi di *S. aureus* meticillino-resistenti. I risultati hanno evidenziato i seguenti aspetti:

- la profilassi con una singola dose di teicoplanina è sicura e molto efficace nel prevenire la comparsa di SSI dopo interventi di artroplastica totale d'anca e di ginocchio;
- l'efficacia di teicoplanina è significativamente superiore a quella dei farmaci di confronto ( $p = 0,025$ ), somministrati però in dosi multiple e per un periodo di tempo prolungato (fino a 6 giorni);
- dosi multiple di antibiotici a largo spettro, come quelli utilizzati nello studio, sono più costose e potrebbero provocare maggiori danni ecologici sulla flora batterica commensale;

- l'efficacia clinica di teicoplanina osservata in questo studio può essere attribuita alla sua favorevole penetrazione nell'osso dopo una dose da 10 mg/kg, come dimostrato da numerose evidenze scientifiche;
- il profilo di tollerabilità di teicoplanina è migliore di quello di vancomicina.

Questi risultati sono molto promettenti per una prevenzione efficace delle SSI dopo intervento di artroplastica, soprattutto in un periodo nel quale si assiste a un aumento di resistenza dello stafilococco nei confronti della maggior parte dei farmaci antimicrobici a disposizione.

## PHYSICIAN COMPLIANCE WITH GUIDELINES FOR DEEP-VEIN THROMBOSIS PREVENTION IN TOTAL HIP AND KNEE ARTHROPLASTY

R.J. FRIEDMAN  
A.S. GALLUS  
F.D. CUSHNER  
G. FITZGERALD  
F.A. ANDERSON  
JR

GLOBAL  
ORTHOPAEDIC  
REGISTRY  
INVESTIGATORS

*Curr Med Res Opin*  
2008;24(1):87-97

**ABSTRACT** Nonostante siano disponibili linee guida basate sull'evidenza per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) dopo interventi di artroplastica d'anca o di ginocchio (THA/TKA), in molti pazienti non viene praticata una profilassi efficace. Obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare i dati del database internazionale Global Orthopaedic Registry (GLORY) allo scopo di valutare l'aderenza dei chirurghi alle linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) per la prevenzione dei TEV. Sono stati analizzati i dati di 8160 pazienti sottoposti a intervento primario, unilaterale ed elettivo di THA (n = 3950) o di TKA (n = 4210) e con almeno 3 mesi di follow-up. A quasi tutti i pazienti è stata somministrata una delle forme di profilassi raccomandate. L'aderenza alle linee guida in termini di tipo, dosaggio, momento di inizio e durata della profilassi è risultata del 47% nei soggetti sottoposti a THA e del 61% in quelli sottoposti a TKA negli USA, e del 62% per la THA e del 69% per la TKA negli altri Paesi. L'utilizzo di warfarin, molto frequente soprattutto negli USA, è risultato pienamente in linea con le linee guida nel 33% dei casi di THA e nel 48% dei casi di TKA. L'utilizzo di eparine a basso peso molecolare è risultato pienamente in linea con le linee guida nel 63% dei pazienti con THA e nel 72% di quelli con TKA negli USA, e nel 67% dei casi di THA e nel 73% di quelli di TKA negli altri Paesi. In conclusione, sebbene la maggior parte dei pazienti sottoposti a intervento di THA e di TKA sia negli USA sia negli altri Paesi abbia ricevuto una forma di profilassi, in un'elevata percentuale di casi questo intervento terapeutico non è stato eseguito secondo le linee guida dell'ACCP. Lo studio potrebbe aver sovrastimato l'uso della profilassi raccomandata dalle linee guida, poiché alcuni ricercatori possono aver avuto un interesse specifico nella profilassi dei TEV. Inoltre, sebbene le analisi siano state circoscritte a circa tre quarti dei pazienti con follow-up ambulatoriale, le loro caratteristiche erano simili a quelle della popolazione generale.

### SINTESI DELLO STUDIO

■ Più che nel passato, al momento attuale è indispensabile seguire le linee guida terapeutiche e gestionali che periodicamente vengono elaborate da esperti del settore. Per implementare le linee guida nella pratica clinica è necessario mettere in opera interventi attivi di tipo culturale ed educativo e azioni di verifica.

Nel database internazionale Global Orthopaedic Registry (GLORY), al quale partecipano 100 Centri universitari o ospedalieri distribuiti in

13 Paesi, vengono registrati retrospettivamente i dati sui trattamenti effettuati in ospedale (tra cui la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi, TEV) e sull'esito clinico dei pazienti sottoposti a intervento di artroplastica totale d'anca (THA) o di ginocchio (TKA) arruolati consecutivamente; tale archivio rappresenta un sistema ideale per la valutazione della pratica clinica e dell'aderenza dei clinici alle linee guida.

In letteratura è riportato che il 41-85% dei pazienti sottoposti a THA/TKA sviluppa, in assenza di profilassi, una forma subclinica di trombosi venosa profonda, il 5-36% una trombosi delle vene prossimali della gamba e lo 0,9-28% un'embolia polmonare (con decesso nello 0,1-2,0% dei casi). La profilassi con eparine a basso peso molecolare (EBPM) o con antagonisti della vitamina K è in grado di ridurre gli eventi trombotici del 60-70% e viene fortemente raccomandata. Ciò nonostante, in circa il 4,3% dei casi si sviluppa ancora tromboembolia venosa sintomatica entro 3 mesi dall'intervento. Questo potrebbe essere dovuto all'utilizzo subottimale della profilassi.

Questo studio internazionale multicentrico osservazionale ha utilizzato i dati del database GLORY per valutare l'aderenza dei chirurghi ortopedici alle linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) del 2001 per la prevenzione dei TEV. In particolare sono stati valutati il tipo di profilassi, la dose, il timing di inizio e la durata. Allo studio hanno partecipato gli USA e altri 12 Paesi, ivi compresa l'Italia.

La valutazione dell'aderenza alle linee guida ACCP è stata eseguita sui pazienti con un follow-up di almeno 3 mesi dopo l'intervento chirurgico. Sono stati raccolti dati relativi alle caratteristiche demografiche dei pazienti, alla diagnosi primaria, alle patologie concomitanti, alla durata della degenza, al tipo di anestesia, al tipo e alla durata della profilassi tromboembolica venosa, alle complicanze intraospedaliere, alle disposizioni alla dimissione e alla qualità di vita riferita dal paziente. L'aderenza è stata valutata in base al confronto della pratica clinica con quanto riportato nelle raccomandazioni ACCP 2001 (tipo, dose, timing di inizio e durata).

Dei 15.020 pazienti inseriti nel database GLORY tra giugno 2001 e dicembre 2004, sono stati analizzati 8160 casi sottoposti a intervento primario, unilaterale ed elettivo di THA (n = 3950) o di TKA (n = 4210), e con almeno 3 mesi di follow-up. Il 31% degli interventi di THA e il 49% di quelli di TKA erano stati eseguiti negli USA.

Analizzando le caratteristiche demografiche dei pazienti, è possibile osservare che:

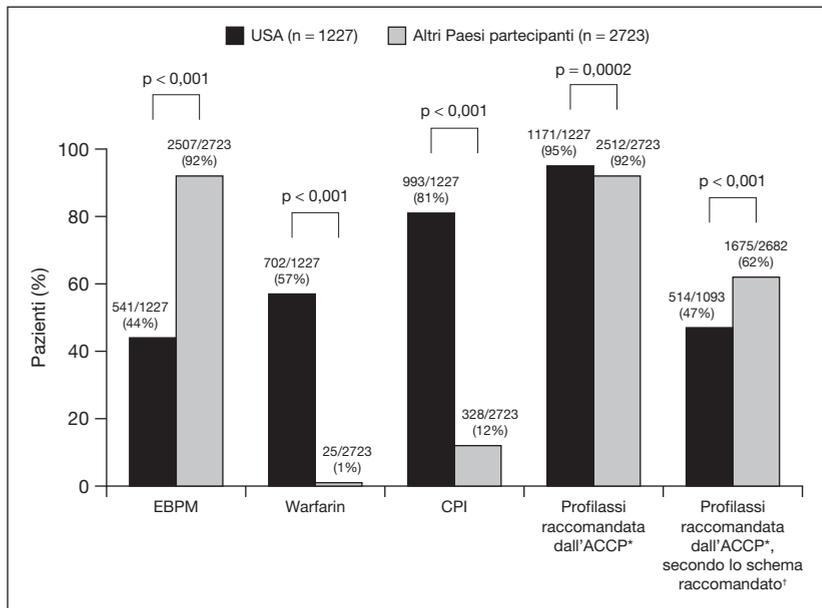
- i pazienti con TKA erano più anziani di quelli con THA;
- l'indice di massa corporea (BMI) mediano dei pazienti USA era superiore a quello dei pazienti arruolati negli altri Paesi;
- una quota superiore di donne era sottoposta a TKA rispetto a THA;
- l'anestesia neurassiale era più praticata negli altri Paesi rispetto agli USA;

- la durata mediana dell'ospedalizzazione era più breve negli USA;
- una quota maggiore di pazienti USA veniva inviata ai Centri di riabilitazione dopo la dimissione.

### Artroplastica totale d'anca (THA)

Negli USA e negli altri Paesi, rispettivamente il 95% e il 92% dei pazienti sottoposti a intervento di THA hanno ricevuto un qualche tipo di profilassi raccomandata dall'ACCP (figura 1).

L'uso di warfarin era quasi esclusivo dei Centri USA (57% vs 1% negli altri Paesi,  $p < 0,001$ ), mentre le EBPM erano il trattamento profilattico preferito negli altri Paesi (92% vs 44% negli USA,  $p < 0,001$ ). Il timing di



**Figura 1** - Uso della profilassi in pazienti sottoposti a intervento di artroplastica d'anca (THA).

\*Aderenza determinata sulla base delle raccomandazioni della Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy del 2001. I numeri al denominatore sono più bassi poiché non tutte le variabili sono state registrate nelle schede dei pazienti (pazienti USA  $n = 1093$ ; pazienti non USA  $n = 2682$ ). L'applicazione della profilassi secondo le raccomandazioni dell'ACCP non può essere valutata in tutti i pazienti a causa di informazioni mancanti su alcune schede. †Secondo le raccomandazioni dell'ACCP in termini di dose, timing di inizio e durata. ACCP = American College of Chest Physicians; CPI = compressione pneumatica intermittente; EBPM = eparina a basso peso molecolare.

inizio della somministrazione delle EBPM era corretto nel 91% dei pazienti USA e nell'80% dei pazienti arruolati negli altri Paesi ( $p < 0,001$ ). La durata mediana della profilassi con EBPM era di 10 giorni (3 in regime di ricovero e 7 dopo le dimissioni) negli USA e di 34 giorni (10 in regime di ricovero e 20 dopo le dimissioni) negli altri Paesi ( $p < 0,001$ ). Nei Paesi non USA, l'80% dei chirurghi era in accordo con il timing di inizio della profilassi indicato dalle linee guida e l'85% con la durata complessiva; l'aderenza complessiva per le EBPM era del 67% ( $p = 0,06$ ). Globalmente, nei pazienti con intervento di THA, il 47% di quelli arruolati negli USA e il 62% di quelli arruolati negli altri Paesi hanno ricevuto una profilassi in pieno accordo (per dose, inizio, durata) con le raccomandazioni ACCP 2001 ( $p < 0,001$ ) (figura 1).

### Artroplastica totale di ginocchio (TKA)

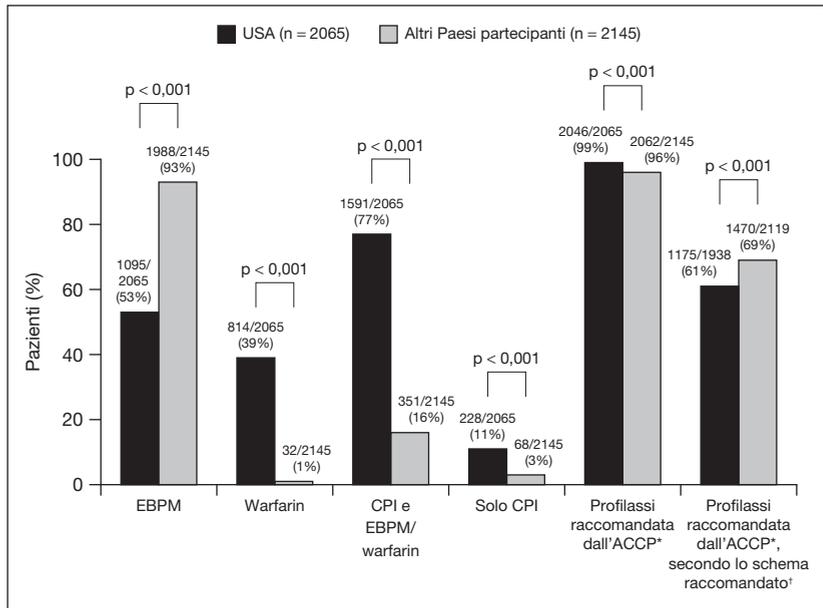
Quasi tutti i pazienti con TKA hanno ricevuto una qualche forma di profilassi raccomandata dall'ACCP (99% negli USA vs 96% negli altri Paesi, figura 2).

Le EBPM erano il tipo di profilassi preferito negli altri Paesi (93%), mentre il 53% dei pazienti USA è stato profilassato con EBPM e il 39% con warfarin ( $p < 0,001$ ). Il timing di inizio della somministrazione delle EBPM era corretto nel 90% dei pazienti USA e nell'85% di quelli degli altri Paesi ( $p < 0,001$ ). La durata mediana della profilassi con EBPM era di 12 giorni (3 in regime di ricovero e 8 dopo le dimissioni) negli USA e di 38 giorni (10 in regime di ricovero e 30 dopo la dimissione) negli altri Paesi ( $p < 0,001$ ). La compliance globale (inizio del trattamento e durata appropriati) era sovrapponibile nei due gruppi (rispettivamente 72% negli USA vs 73% nei Paesi non USA). L'utilizzo della compressione pneumatica intermittente era più frequente negli USA (77 vs 16%,  $p < 0,001$ , figura 2). Globalmente, nei pazienti con intervento di TKA, il 61% di quelli arruolati negli USA e il 69% di quelli arruolati negli altri Paesi hanno ricevuto una profilassi in pieno accordo (per dose, inizio, durata) con le raccomandazioni ACCP 2001 ( $p < 0,001$ , figura 2).

### Conclusioni

Questo studio evidenzia che, mentre la maggior parte dei pazienti sottoposti a intervento di THA (95% negli USA e 92% negli altri Paesi) e di TKA (rispettivamente 99% e 96%) riceve un tipo di profilassi antitrombotica raccomandata dalle linee guida ACCP, solo il 47% e il 62% di quelli con THA e il 61% e il 67% di quelli con TKA soddisfano totalmente le indicazioni dell'ACCP in termini di dose, inizio della profilassi e durata.

In particolare, l'aderenza globale era maggiore nei pazienti trattati con EBPM rispetto a quelli che ricevevano una profilassi con warfarin, pratica relativamente comune negli USA ma rara negli altri Paesi (inferiore al 10%). In effetti, il profilo farmacologico e clinico imprevedibile di warfarin rispetto alle EBPM, nonché le sue numerose interazioni con altri farmaci e con alcuni



**Figura 2** - Uso della profilassi in pazienti sottoposti a intervento di artroplastica di ginocchio (TKA).

\*Aderenza determinata sulla base delle raccomandazioni della Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy del 2001. I numeri al denominatore sono più bassi poiché non tutte le variabili sono state registrate nelle schede dei pazienti (pazienti USA n = 1938; pazienti non USA n = 2119). L'applicazione della profilassi secondo le raccomandazioni dell'ACCP non può essere valutata in tutti i pazienti a causa di informazioni mancanti su alcune schede. †Secondo le raccomandazioni dell'ACCP in termini di dose, timing di inizio e durata. ACCP = American College of Chest Physicians; CPI = compressione pneumatica intermittente; EBPM = eparina a basso peso molecolare.

alimenti, la variazione della risposta interindividuale e la necessità di controlli di laboratorio ripetuti possono spiegare perché i chirurghi ortopedici europei abbiano abbandonato il suo uso in favore delle EBPM, più maneggevoli e sicure. Secondo gli Autori, la differenza di aderenza tra USA e gli altri Paesi è dovuta in gran parte alla percentuale differente di utilizzo di warfarin.

L'aderenza globale alle linee guida ACCP del 2001 in questo studio era buona ma non ottimale, facendo intravedere margini di miglioramento attraverso il monitoraggio continuo della pratica clinica, l'analisi dei motivi per cui gli schemi profilattici raccomandati non sono completamente seguiti nonché l'individuazione delle migliori modalità di diffusione e di applicazione delle linee guida basate sull'evidenza.

## OSTEOMYELITIS AND ARTHRITIS

**ABSTRACT** Le infezioni ossee e delle articolazioni rappresentano un notevole problema di tipo diagnostico e terapeutico per il clinico. Le osteomieliti e le artriti settiche possono essere associate a infezioni dei tessuti molli come le celluliti/fasciiti e gli ascessi, che devono essere adeguatamente trattate. La scintigrafia ossea è una metodica sensibile, che può essere utilizzata per la diagnosi delle infezioni ossee e delle articolazioni. I leucociti marcati sono considerati il gold standard per identificare i foci infettivi nel sistema muscoloscheletrico, ma il principale inconveniente di questa tecnica è la definizione delle immagini delle infezioni croniche e dello scheletro assiale. Come la scintigrafia con leucociti marcati con  $^{111}\text{In}$ , quella che utilizza anticorpi antigranulociti marcati con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ha un ruolo nella diagnostica per immagini delle osteomieliti nello scheletro periferico. La risonanza magnetica viene spesso impiegata per valutare le infezioni muscoloscheletriche ed è una metodica eccellente nell'identificare la formazione di ascessi, ma l'estensione e la diffusione dell'infezione è talvolta difficile da delineare poiché iperemia e infezione non sempre sono coesistenti.

K.D.M.  
STUMPE

K. STROBEL

*Semin Nucl Med*  
2009;39(1):27-35

### SINTESI DELLO STUDIO

Recenti evidenze scientifiche indicano che la tomografia a emissione di positroni (PET) con fluorodesossiglucosio  $^{18}\text{F}$  (FDG) è una valida opzione nella diagnosi di patologie infiammatorie e infettive dello scheletro assiale e periferico; il razionale è rappresentato dal fatto che il FDG si accumula nei globuli bianchi effettivamente impegnati nel combattere un'infezione. La PET associata alla tomografia computerizzata (TC) sembra essere più accurata di altre indagini di medicina nucleare nel confermare o nell'escludere infezioni a basso grado di attività o osteomieliti croniche. Rispetto alla sola PET, la PET/TC offre informazioni anatomiche aggiuntive e più precise e consente la caratterizzazione della lesione infettiva, fattori importanti per la pianificazione dell'intervento chirurgico.

### Osteomieliti

Sono disponibili diverse metodiche di diagnostica per immagini per le lesioni infiammatorie e infettive ossee, il cui scopo è quello di confermare il sospetto clinico, caratterizzare la lesione e la sua estensione, e rilevare complicanze come gli ascessi e la formazione di fistole. La radiografia convenzionale è utile per fornire una panoramica anatomica della regione interessata e per selezionare le ulteriori indagini più appropriate da eseguire. La risonanza magnetica (RM) viene estesamente utilizzata poiché consente

di osservare in maniera eccellente i tessuti molli e per la sua sensibilità alla presenza di edema e di iperemia; il suo valore diagnostico è tuttavia limitato nella diagnosi precoce, quando le alterazioni morfologiche sono assenti, nelle infezioni croniche, specialmente in presenza di danni preesistenti di tipo traumatico, chirurgico o infettivo, e nelle infezioni protesiche a causa di artefatti. Pertanto, le metodiche di medicina nucleare possono essere un importante complemento alle tecniche di immagini morfologiche.

La scelta della procedura migliore in quest'ambito dipende dal grado di infiammazione, dalla durata dell'infezione, dalla disponibilità, dai costi e dall'esposizione alle radiazioni. La scintigrafia ossea a 3 fasi possiede un elevato valore predittivo negativo nell'osso integro, ma non è specifica in presenza di osso danneggiato o di protesi; in questo caso è preferibile la scintigrafia con  $^{67}\text{Ga}$ . Tra le varie tecniche, la scintigrafia con leucociti marcati con  $^{111}\text{In}$  è una delle più utili nelle infezioni acute e nell'osteomielite del piede diabetico, ed è la metodica di scelta, associata alla scintigrafia del midollo osseo, per le infezioni delle protesi articolari. Lo sviluppo di apparecchiature di tomografia computerizzata (TC) a emissione di fotone singolo (SPECT) ha consentito di supplire alla mancanza di risoluzione spaziale della medicina nucleare convenzionale. La FDG-PET ha il vantaggio di rilevare le cellule mononucleari e i granulociti neutrofilo nel momento in cui vengono attivati e contrastano l'infezione.

Al contrario delle forme acute, le infezioni a basso grado di attività e croniche sono più difficili da diagnosticare con le attuali metodiche. In questo ambito, il FDG viene avidamente inglobato dai macrofagi nella fase cronica dell'infezione, e la FDG-PET possiede la maggiore accuratezza diagnostica nel confermare o nell'escludere l'osteomielite cronica rispetto alle altre metodiche. L'accumulo di FDG è presente anche in altre patologie, come l'artrite di origine infiammatoria, le alterazioni di tipo degenerativo, le fratture e la cicatrizzazione ossea; in queste ultime due condizioni, la FDG-PET si normalizza rapidamente, poiché prevalgono i fibroblasti normali. Inoltre, la FDG-PET è in grado di fornire informazioni anatomiche e una risoluzione spaziale adeguata per distinguere i tessuti molli dal processo infettivo osseo, nonostante la presenza di impianti metallici. Infine, la FDG-PET e la FDG-PET/TC presentano ulteriori vantaggi rispetto alle tecniche di medicina nucleare convenzionali: breve durata dell'esame (1 ora), elevata sensibilità, elevato contrasto tra lesione e contorno ed elevata risoluzione dell'immagine tomografica.

### ***Infezione dello spazio discale***

- Diagnosi problematica.
- La radiografia convenzionale è normale nelle prime 8 settimane di malattia.

- RM con contrasto: tecnica diagnostica di scelta (accuratezza del 90%) che consente la diagnosi precoce. Rileva anomalie epidurali, subdurali, intramidollari e dei tessuti molli paraspinali. Difficile la differenziazione tra patologia degenerativa e infettiva del disco.
- Scintigrafia ossea a 3 fasi: valore limitato nella differenziazione tra patologia degenerativa e infettiva del disco.
- SPECT + scintigrafia ossea con  $^{67}\text{Ga}$ : metodica di scelta per l'osteomielite spinale; identifica più facilmente l'estensione locale dell'infezione spinale, più utile nel monitorare la risposta alla terapia e riflette in maniera più accurata il grado di attività del processo infettivo.
- Leucociti marcati con  $^{111}\text{In}$ : valore limitato per difetti fotogenici.
- FDG-PET: sembra essere superiore all'imaging con  $^{67}\text{Ga}$ -citrato nel valutare l'osteomielite spinale, con sensibilità e specificità più elevate. L'uso di questa metodica è utile per escludere le infezioni dello spazio discale nei casi equivoci alla RM.

### ***Infezioni associate a impianti metallici nei pazienti traumatizzati (eccetto infezioni protesiche)***

- Radiografia standard nei pazienti traumatizzati: può evidenziare mancata saldatura ossea, sequestri ossei, ascessi intraossei e riassorbimento osseo nell'interfaccia osso-impianto in corso di infezione; non è utile per la diagnosi precoce.
- RM: mostra anomalie del midollo osseo e dei tessuti molli se non ostacolata da artefatti causati dagli impianti metallici.
- TC: più precisa della radiografia nell'evidenziare frammenti e sequestri ossei, ma inferiore alla RM nella valutazione dei tessuti molli e del midollo osseo.
- Scintigrafia ossea a 3 fasi: usata nella valutazione iniziale dell'osteomielite, ma i risultati sono spesso aspecifici. Più specifica se associata al gallio.
- Leucociti marcati con  $^{111}\text{In}$  + scintigrafia del midollo con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ : altamente accurata e specifica per la diagnosi di diverse infezioni muscoloscheletriche; procedura radioisotopica di scelta per l'osteomielite complicata, come nei pazienti traumatizzati con impianti metallici.
- FDG-PET: tecnica promettente, sensibile (100%) e specifica (88-93%) per la diagnosi di infezioni croniche muscoloscheletriche associate a impianti nei traumatizzati. Al contrario di RM e di TC e della PET usata nelle infezioni di protesi articolari, le immagini della FDG-PET non vengono sostanzialmente alterate dagli impianti metallici utilizzati per la fissazione delle fratture. La FDG-PET è superiore alle tecniche con leucociti marcati nella diagnosi di osteomielite cronica localizzata nello scheletro assiale. La PET/TC permette la localizzazione precisa del focus infettivo e evidenzia l'estensione dell'osteomielite cronica con un elevato grado di accuratezza.

### Artriti settiche

Le artriti di origine batterica sono causate da ferite penetranti o da ulcere cutanee (come quelle che si verificano nel paziente diabetico), o da impianto diretto dopo iniezioni o intervento chirurgico, mentre la via ematogena è frequente nei pazienti immunocompromessi. Le metodiche di medicina nucleare hanno un ruolo limitato nella gestione dell'artrite settica, poiché l'ecografia e l'aspirazione del liquido con esame colturale sono più semplici da eseguire e disponibili ovunque; possono essere utili nel distinguere l'artrite settica dall'osteomielite e dall'infezione dei tessuti molli, nonché nell'identificare le infezioni articolari multifocali. Se la scintigrafia ossea è negativa ma il sospetto clinico è alto, l'aggiunta del  $^{67}\text{Ga}$ , di leucociti marcati o di anticorpi monoclonali aumenta la specificità della metodica. SPECT e SPECT/TC sono utili esami complementari, soprattutto nei casi dubbi e nella differenziazione tra infezione ossea e dei tessuti molli; possono essere prese in considerazione anche nei pazienti con artrite in regioni complesse come la colonna vertebrale. La RM con contrasto rileva la presenza di versamenti articolari, iperemia e proliferazione sinoviale, edema reattivo del midollo e dei tessuti molli, osteomielite secondaria, anomalie tendinee e ascessi dei tessuti molli. Rispetto alla RM, la scintigrafia ossea valuta però tutte le articolazioni in un solo esame.

Anche se il suo ruolo non è stato ancora definito, la FDG-PET/TC è particolarmente utile nei casi clinicamente difficili e nell'identificazione dei foci infettivi all'esterno dell'osso, come nel polmone o in altri organi.

In conclusione, la metodica diagnostica FDG-PET possiede alcune caratteristiche peculiari:

- valore superiore alle altre tecniche di diagnostica per immagini, più sensibile e specifica nella rilevazione delle diverse forme infettive;
- maggiore accuratezza nella diagnosi delle osteomieliti croniche, soprattutto per quanto riguarda le lesioni localizzate nello scheletro assiale;
- ruolo importante nella diagnosi differenziale tra malattia infettiva e malattia erosiva/degenerativa dello spazio discale;
- può sostituire altre tecniche nella valutazione delle infezioni associate a impianti metallici nei pazienti traumatici (tranne le protesi articolari);
- migliore differenziazione tra osteomielite e infezione dei tessuti molli rispetto alla RM e alla TC (migliore contrasto, meno artefatti);
- descrizione e caratterizzazione più precise della sede di infezione per una migliore gestione delle diverse patologie infettive.

# DOMANDA DI ISCRIZIONE

## Gruppo Italiano di Studio e Terapia delle Infezioni Osteoarticolari (G.I.S.T.I.O.)

C/O Segreteria Delegata - Entofyt delegazione Milano  
Via F. Brunelleschi, 5 - 20146 Milano  
tel.: 02 48958688 fax: 02 42294217 e-mail: entofytdelegazionemilano@tin.it  
tel.: 02 42290401 e-mail: giulianoastolfi@tin.it

**Il sottoscritto** Cognome e nome \_\_\_\_\_

C.F. \_\_\_\_\_ Nato a \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_ ) il \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_

Residente a \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_ ) Cap \_\_\_\_\_

Via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_

Domicilio (se diverso) \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_ ) Via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_

Sede di lavoro \_\_\_\_\_

Via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ Città \_\_\_\_\_ Cap \_\_\_\_\_

**Chiede** di essere iscritto al GISTIO come Nuovo Socio Aggregato.

La presentazione di questa domanda comporta l'accettazione di Statuto e Regolamento del GISTIO.

La quota di prima iscrizione è gratuita.

La quota di rinnovo è di Euro 25,82 (venticinque/82).

Il non pagamento della quota annuale dopo tre solleciti equivale a richiesta di recessione.

L'iscrizione si intenderà tacitamente rinnovata ogni anno salvo comunicazione scritta.

L'iscrizione effettiva al GISTIO avverrà alla comunicazione dell'accettazione della domanda da parte del Consiglio Direttivo.

Tutti i documenti presentati dai Soci non saranno resi.

Data \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

### Breve curriculum vitae

Cognome e nome \_\_\_\_\_

Sede di laurea \_\_\_\_\_ Anno \_\_\_\_\_

Specialità \_\_\_\_\_ Anno \_\_\_\_\_

Sede di lavoro \_\_\_\_\_

Ruolo \_\_\_\_\_ Area funzionale \_\_\_\_\_

Membro delle seguenti società scientifiche \_\_\_\_\_

Interessato agli eventi congressuali e culturali riguardanti le specialità \_\_\_\_\_

Interessato a partecipare a corsi concernenti \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_





**Quaderni di infezioni osteoarticolari** pubblica contributi redatti in forma di:

- EDITORIALI
- ARTICOLI ORIGINALI (solitamente sono suddivisi in capitoli i cui titoli sono: introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni, eventuali ringraziamenti e segnalazioni di fonti di finanziamento, bibliografia); per articoli lunghi possono essere necessari dei sottotitoli nell'ambito di taluni capitoli al fine di chiarirne il contenuto.
- CASI CLINICI (vale quanto già segnalato per gli articoli originali con la differenza che al posto dei materiali e metodi sarà inserito il capitolo: casi clinici)
- RASSEGNE SINTETICHE e RASSEGNE DELLO STATO DELL'ARTE
- REPORT CONGRESSUALI
- LETTURE

I lavori presentati devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica del Comitato di redazione scientifica che potrà rinviare il lavoro agli autori per eventuali modifiche e correzioni.

**La Redazione accetta solo i testi conformi alle norme editoriali** generali e specifiche per le singole rubriche.

Gli Autori, inoltre, sono responsabili della garanzia che il manoscritto sia accuratamente dattiloscritto prima della presentazione finale.

I lavori pubblicati rimangono di proprietà della Rivista e possono essere riprodotti solo previa autorizzazione dell'Editore, citandone la fonte. I lavori non pubblicati restano a disposizione degli Autori.

## **NORME PER GLI AUTORI**

I testi e le relative illustrazioni possono essere inviati in redazione per posta o trasmessi via mail ai seguenti indirizzi:

**dr Enzo Meani**

*Direttore Scientifico di Quaderni di Infezioni Osteoarticolari*

UO per il Trattamento delle Complicanze Ortopediche Settiche (COS)

Istituto Ortopedico Gaetano Pini

via Gaetano Pini 5 - 20122 Milano

meani@gpini.it

**ELSEVIER Srl**

*Quaderni di Infezioni Osteoarticolari*

via Paleocapa 7 - 20121 Milano

m.verona@elsevier.com

## **NORME GENERALI PER L'INVIO DEI TESTI**

I testi inviati per posta dovranno essere forniti in tre copie dattiloscritte e corredati dal relativo floppy disk o CD-Room su cui sarà registrato il lavoro. I testi dovranno essere elaborati esclusivamente con il programma Word (per PC o Mac); l'uso del programma Excel è consentito solo per l'eventuale elaborazione di tabelle.

Le eventuali illustrazioni, a corredo del testo, devono essere fornite su supporto cartaceo (in tre copie), nel caso siano registrate su floppy disk o CD-Room si ricorda di salvarle sempre (indipendentemente dal programma di gestione immagini utilizzato) in formato JPEG ad alta risoluzione (300 dpi). Non sono consentiti formati diversi da quelli indicati.

Si ricorda, inoltre, che l'uso del programma Power Point è consentito solo per la costruzioni di eventuali flow-chart. L'invio di immagini per e-mail è sempre sconsigliato, anche nel caso il testo arrivi per posta elettronica, anche in questo caso è preferibile fornire le immagini su floppy disk o CD-Room; valgono le stesse indicazioni riportate sopra.

**Il dattiloscritto** La prima pagina deve sempre riportare:

- Titolo del lavoro in italiano e inglese;
- Nome di battesimo per esteso e cognome di tutti gli autori;
- Indicazione del Reparto o Divisione e dell'Istituto di appartenenza di ogni autore;
- Indirizzo, completo di recapiti telefonici e dell'eventuale e-mail, dell'autore (per i contatti con la redazione durante la lavorazione).

La seconda pagina deve contenere:

- Tre o cinque parole chiave in italiano e inglese
- Due riassunti: uno in italiano e uno in inglese (ognuno di circa 700 battute).

Le abbreviazioni (acronimi) nel testo sono accettate se definite la prima volta che compaiono nel testo inoltre, devono essere proposte in tutto il lavoro o in italiano o in inglese.

Qualora nel testo venga fatta menzione di un medicamento citare sempre la molecola, il nome commerciale può essere ricordato come nota al piede.

**Illustrazioni** Le tabelle e le figure a corredo del testo devono essere sempre citate nel testo in ordine progressivo. Ogni tabella deve riportare una didascalia precisa ed esaustiva di quanto rappresentato, così come le illustrazione devono portare sul retro, il numero progressivo e il nome dell'autore.

Le didascalie delle singole illustrazioni possono essere raccolte su un'unica cartella in ordine progressivo, inoltre devono contenere dettagli sufficienti per consentire l'interpretazione delle illustrazioni senza doversi rifare al testo. Per la documentazione anatomopatologica, o le fotografie in microscopia elettronica, devono essere precisate le tecniche utilizzate, il metodo di preparazione e il rapporto di ingrandimento. L'autore che propone la pubblicazione di volti, indubbiamente riconoscibili nonostante la mascheratura degli occhi o di cartelle personalizzate, deve allegare l'autorizzazione con firma autografa del soggetto riprodotto.

**Bibliografia** I riferimenti bibliografici, ridotti all'essenziale, devono essere citati nel testo con numeri tra parentesi come segue: (1) se solo un autore, oppure (1,5) se gli autori sono due, oppure (1-8) per più di due autori in sequenza ordinata. La lista della bibliografia va redatta su fogli separati, collocando gli autori secondo l'ordine di apparizione. La bibliografia deve essere redatta secondo le norme dell'Index Medicus:

- *Articoli da rivista* Cognome e iniziale del nome, senza punteggiatura fino a un massimo di quattro autori, se superiori a quattro citare i primi tre seguiti da et al.; segue il titolo del lavoro in lingua originale; il nome della rivista senza punteggiatura (utilizzando le abbreviazioni standard dell'Index Medicus); l'anno di pubblicazione; il numero del volume: il numero di pagina iniziale e finale dell'articolo.  
(Esempio: Buttarò M, Gonzales Della Valle A, Piccaluga F Psoas abscess associated with infected total hip arthroplasty. J Arthroplasty 2002;17(2):230-4.)
- *Libri* Nomi degli autori (stesse norme indicate sopra); titolo originale del libro; edizione (indicare il numero dalla II edizione in poi); città di pubblicazione; nome dell'Editore; anno di pubblicazione.  
(Esempio: Ruggeri F, Zinghi GF, Lanfranchi R. Le pseudoartrosi diafisarie. Bologna: Aulo Gaggi Ed., 1977)
- *Capitoli di libro* Nomi degli autori del capitolo (stesse norme indicate sopra); titolo completo del capitolo; seguito da In e da due punti; autori del libro; edizione (indicare il numero dalla II edizione in poi); titolo completo del libro; città di pubblicazione; nome dell'Editore; anno di pubblicazione: numero di pagina iniziale e finale del capitolo del libro.  
(Esempio: Kilon LG, McComas AJ, Osselson JW, et al. Anatomy and physiology of the cerebral cortex. In: Stewart ET, Vennes JA (eds). Clinical electroencephalography. London: Butterworths, 1974:1-20)

**Bozze** La redazione editoriale trasmetterà via mail, all'indirizzo segnalato sul dattiloscritto originale, la bozza impaginata in formato PDF (Acrobat Reader) accompagnata da eventuali richieste di integrazioni o chiarimenti. Sono ammesse solo correzioni tipografiche, non modifiche del testo. Le correzioni possono essere trasmesse per fax (02 88184.303) o evidenziate in dettaglio su un file a parte; non si accettano correzioni effettuate direttamente sul dattiloscritto originale a meno che queste non siano messe in evidenza.