



La SidA prosegue il percorso della rubrica **frANCamente**, con un'intervista doppia al Professor Massimo Mariconda, Direttore Clinica Ortopedica Università Federico II di Napoli, ed alla dr.ssa Tiziana Ascione, Responsabile U.O.S. di Infezioni Osteoarticolari Ospedale Cotugno di Napoli.



“L’infezione periprotetica d’anca”

SidA: L’infezione periprotetica di anca è probabilmente la complicanza locale più temuta dal chirurgo. Qual è attualmente la dimensione del problema e quale il punto cardine della sua prevenzione?

MM: L’infezione periprotetica di anca è sicuramente una delle complicanze più disabilitanti per il paziente e temibili per il chirurgo ortopedico. La frequenza è ormai stabilizzata su valori compresi tra 1 e 2 % delle procedure primarie ma è prevedibile un notevole aumento dei casi nel futuro prossimo. Il trattamento di una artroprotesi infetta moltiplica i costi diretti ospedalieri di circa 4 volte rispetto ad una semplice procedura di sostituzione primaria e di circa 2 volte rispetto ad una procedura di revisione asettica. I risultati funzionali del trattamento chirurgico delle infezioni periprotetiche di anca sono spesso insoddisfacenti e comunque inferiori rispetto ai risultati delle procedure di revisione protesica asettica. Riveste quindi importanza fondamentale la prevenzione che, a mio avviso, deve basarsi innanzitutto sull’ottimizzazione preoperatoria del paziente. Infatti alcuni fattori di rischio sono potenzialmente controllabili quando si programma una procedura elettiva e tali fattori sono sia di carattere individuale, come l’obesità, l’alcoolismo ed il fumo di sigaretta, e sia legati a comorbidità, come il diabete scompensato. La profilassi antibiotica preoperatoria va praticata circa un’ora e mezzo prima della procedura con farmaci appropriati. Noi utilizziamo una cefalosporina e, solo in caso di allergia specifica o in presenza di molteplici fattori di rischio, un glicopeptide come la vancomicina o la teicoplanina. E’ evidente che l’ottimizzazione della gestione chirurgica del paziente rappresenta un altro aspetto fondamentale della profilassi. Il tempo di intervento e l’affollamento della sala operatoria vanno ridotti e l’adozione di una tecnica chirurgica rigorosa ed atraumatica contribuisce al controllo dell’infezione perioperatoria. Dopo l’intervento, l’eventuale catetere vescicale ed il drenaggio vanno rimossi in prima giornata, consentendo tra l’altro di mettere subito in piedi il paziente.



TA: Le infezioni protesiche rappresentano sicuramente per morbilità e mortalità una temibile complicanza in chirurgia ortopedica. Nonostante gli sforzi effettuati dalla comunità scientifica per prevenire le infezioni protesiche, l'incidenza è riportata stazionaria negli ultimi anni. Il trattamento delle infezioni protesiche richiede un complesso percorso multidisciplinare che necessita di essere ottimizzato per ridurre il tasso di recidiva. La prevenzione pertanto rimane un momento fondamentale per ridurre il rischio nel paziente che si sottopone a chirurgia protesica. La prevenzione è multifattoriale ed inizia dall'ottimizzazione del paziente con eventuali comorbidità, al corretto percorso sanitario, alla profilassi antibiotica da effettuare per tempi e dosaggi corretti considerando l'epidemiologia di reparto nella scelta della molecola e le variabili di dosaggio e farmacocinetica relative al paziente.

SIdA: Quali sono le tematiche aperte nella diagnosi delle infezioni?

TA: La diagnosi di infezione protesica ha sicuramente subito delle modifiche e delle rivalutazioni alla luce del nuovo Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection tenutosi nel Luglio 2018. Un ruolo fondamentale nel nuovo score diagnostico è stato confermato ai biomarcatori VES ed PCR, ma è stato anche introdotto un nuovo ruolo diagnostico del dosaggio del D-dimero nelle infezioni protesiche croniche alla luce di un largo studio comparativo recentemente pubblicato che ne dimostra la elevata sensibilità e specificità. La conta leucocitaria e la percentuale di neutrofili nel liquido sinoviale resta un esame di basso costo e di elevata specificità e sensibilità in associazione alla leucociti esterasi nella diagnostica di infezione protesica. Infine nei nuovi criteri di diagnosi ha trovato conferma anche l'utilizzo dell'alfadefensina come esame di alta specificità e sensibilità da utilizzare in presenza di sospetto clinico. Ridimensionato il ruolo delle metodiche scintigrafiche da utilizzare in casi selezionati.

MM: La PCR è un indicatore sensibile di infezione periprotetica, ma il suo limite è la scarsa specificità. Il dosaggio della PCR è imprescindibile per valutare l'efficacia della terapia antibiotica e la sospensione del trattamento. Il ruolo della medicina nucleare nella diagnosi di infezione precoce è di fatto inesistente, mentre a mio avviso la scintigrafia con leucociti marcati e la PET TC mantengono un'utilità nelle infezioni tardive. L'aspirazione del cavo articolare può garantire l'isolamento del germe responsabile e la valutazione delle cellule infiammatorie locali ma il suo ruolo è, a mio avviso, meno decisivo rispetto alle infezioni periprotetiche di ginocchio.

SIdA: Infezione periprotetica d'anca. Revisione sempre in due tempi?

MM: In letteratura non esiste una differenza significativa in termini di tasso di reinfezione tra revisione d'anca in singolo o doppio stadio, ma gli studi comparativi sull'argomento sono quasi sempre gravati dalle caratteristiche molto differenti dei pazienti sottoposti alle due procedure. Infatti la revisione diretta dell'impianto è quasi sempre praticata nei casi di infezione periprotetica meno "severi" e questo può sicuramente influire sui risultati. Il rationale della revisione in due tempi è garantire un miglior controllo dell'infezione in caso di isolamento di batteri "difficili" o in assenza di una diagnosi microbiologica. La procedura in due tempi è molto più gravosa per il paziente, ma anche



per il chirurgo ed il sistema sanitario, rispetto alla revisione in singolo stadio. Inoltre, la ripresa funzionale dopo revisione in due tempi è spesso meno rapida e completa. Credo infine che nella decisione tra le due opzioni debbono essere tenute presenti anche le implicazioni di tipo medico-legale.

TA: La corretta indicazione ad effettuare una procedura di rimozione impianto in uno o due tempi chirurgici è fondamentale per il successo terapeutico. La scelta deve tenere conto di fattori fondamentali come la presenza di danno dei tessuti molli, la qualità dell'osso, l'isolamento batterico e il suo profilo di resistenza e la sua risposta terapeutica a terapia antibiotica orale. Inoltre la scelta chirurgica deve considerare le comorbidità del paziente da sottoporre a una o due procedure. Spesso la errata valutazione del caso per indicazione chirurgica clinico è responsabile della recidiva di infezione nel tempo.

SidA: Nelle revisioni in un tempo, ci sono protocolli? Considerate utili gel anti-biofilm?

TA: Un paziente con comorbidità non associate alla immunodepressione, con storia recente di malattia e un batterio multi sensibile già noto prima dell'espianto protesico è un paziente ideale per il quale l'indicazione a revisione in un solo tempo chirurgico può essere valutata. Esistono sicuramente nuovi presidi medici che sono stati proposti per migliorare la procedura in un solo tempo chirurgico. Lo scopo dei questi presidi tipo gel antibatterici oppure ossalati di calcio addizionati ad antibiotici è di ridurre il rischio di contaminazione dell'impianto e di mantenere elevata la concentrazione di antibiotico nel sito chirurgico. La letteratura in merito non è ancora sufficiente comunque per porre un'indicazione di massa ed il loro utilizzo deve essere valutato in casi selezionati. Il successo di una procedura in un solo tempo chirurgico è comunque fondato anche sulla durata della terapia antibiotica mirata dopo la revisione.

MM: Come già detto, a mio avviso la revisione diretta di una protesi d'anca infetta va eseguita solo in casi selezionati. In tali casi sulla superficie della protesi da revisione può essere applicato un gel anti-biofilm a base di acido ialuronico e polilattico contenente antibiotici cui il batterio responsabile è sensibile. Qualche anno fa sono stati pubblicati risultati promettenti sull'utilizzo di questo gel, ma mancano dati a lungo termine sull'efficacia e sul rapporto costo-benefici del suo impiego.

SidA: Nelle revisioni in due tempi, quando considerate opportuno procedere col secondo intervento e come vi comportate nell'intervallo di tempo?

MM: Il secondo stadio della revisione in due tempi va eseguito solo alla completa normalizzazione del quadro clinico-laboratoristico. Nel periodo intervallare, la terapia antibiotica va continuata sotto supervisione infettivologica senza interromperla prima del reimpianto. Bisogna tener presente che periodi prolungati oltre 3 mesi di posizionamento di uno spacer in cemento antibiotato possono determinare un incremento nel tasso di insuccesso ed un aumento della possibilità di reinfezione.



Abbiamo dimostrato che col tempo lo spacer può essere colonizzato dai batteri determinando il mantenimento dell'infezione.

TA: Non esiste in letteratura nessuno studio scientifico che definisca i tempi e le modalità del reimpianto protesico nei pazienti sottoposti a revisione in due tempi. La mancanza di marcatori sierici di certezza rende necessaria la valutazione multifattoriale del reimpianto. Molti studi hanno dimostrato che la negativizzazione di VES e PCR prima del reimpianto non è un criterio di certezza poiché la recidiva è stata ugualmente osservata nei pazienti con marcatori sierici normali. Per la conta leucocitaria e la percentuale di neutrofili nel liquido sinoviale pre-reimpianto non esiste nessuno studio clinico che stabilisca un cut-off al di sotto del quale è possibile reimpiantare senza rischi. Infine la microbiologia al reimpianto è di bassa sensibilità per isolamento batterico dopo terapia antibiotica. Alla luce di questi elementi la stessa Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection di Luglio 2018 ha concluso che non ci sono abbastanza elementi nel raccomandare un "Holiday Period" prima del reimpianto. Pertanto la scelta di proseguire la terapia antibiotica fino al reimpianto rappresenta una possibile alternativa terapeutica per ridurre l'incidenza di recidiva di infezione dopo il reimpianto.

SidA: Che ruolo hanno i "nuovi" biomarker nella gestione clinica, pratica, sul territorio?

TA: La scelta di utilizzo dei biomarcatori di infezione è basata sulla necessità di identificare il paziente con dubbio diagnostico infettivo. L'introduzione dell'alfadefensina nei nuovi criteri di diagnosi è basata sull'ampia letteratura scientifica che ne dimostra la sensibilità e specificità. Nuove citochine sono allo studio clinico ma la loro applicazione resta ancora da dimostrare.

MM: Credo che i nuovi biomarkers come l'alfa-defensina nel liquido sinoviale debbano essere riservati ad un impiego ristretto a centri di secondo livello che si occupano specificamente di gestione delle infezioni protesiche. Questo soprattutto in considerazione dell'elevato costo.

SidA: Sono in sviluppo tecnologie che miglioreranno l'outcome clinico? Quali potrebbero essere gli sviluppi futuri nella gestione di queste patologie?

MM: Sono abbastanza convinto che il futuro sia rappresentato dall'utilizzo di protesi con materiali di superficie attiva contro il biofilm batterico, sia dal punto di vista della struttura submicroscopica e sia dal punto di vista dei materiali.

TA: La biologia molecolare potrebbe trovare in futuro una migliore applicazione nella pratica clinica per l'identificazione batterica nelle infezioni protesiche. Al momento le metodiche a disposizione per l'isolamento batterico non sono ancora sufficienti ad identificare l'eziologia batterica in tutti i casi. Infatti, esiste ancora una fetta di infezioni a coltura negativa nelle quali la mancanza di isolamento batterico impatta negativamente sulla risoluzione di infezione con aumento della recidiva. E' in fase di studio la NGS che rappresenta una metodica sequenziale genetica che ha riportato in fase di studi preliminari un elevato tasso di isolamento batterico.



SIdA: Le PJI nel 2018: sono un problema a prognosi favorevole o il peggio deve ancora venire?

TA: La multi-resistenza batterica che è stata osservata negli ultimi anni in presenza di complicanze infettive e l'aumento di infezioni sostenute anche da batteri Gram negativi hanno reso più difficile l'approccio anche alle infezioni protesiche. L'utilizzo di farmaci immunosoppressivi in molte patologie dell'anziano e l'aumento delle vita media con presenza di pazienti ad elevata complessità potrebbe aumentare il tasso di fallimento nel trattamento dei pazienti con infezione protesica. L'approccio multidisciplinare e l'aderenza alle linee guida e ai protocolli scientifici prestabiliti è necessario per ottimizzare il percorso di trattamento nelle infezioni protesiche.

MM: Gli aspetti positivi sono rappresentati dall'accresciuta consapevolezza del problema da parte della comunità ortopedica e dalla più stretta collaborazione interdisciplinare con infettivologi e microbiologi nell'ultimo decennio. Gli aspetti migliorabili sono rappresentati dalla necessità di implementare la profilassi e dal miglior uso degli antibiotici, soprattutto alla luce dell'emergere di specie batteriche sempre più difficili da trattare e del ridotto numero di nuove molecole antibiotiche disponibili.

SIdA: grazie Professor Mariconda, grazie dottoressa Ascione!