

Infezioni peri-protetiche causate da germi difficili multi-resistenti

Periprosthetic infections by multi-drug resistant bacteria

A. Schiavone Panni

M. Vasso

M. Fantoni¹

S. Cerciello

G. Gasparini²

C. Fabbriani³

RIASSUNTO

L'incidenza di infezioni periprotetiche causate da germi "difficili" multi-resistenti è drammaticamente aumentata negli ultimi dieci anni. Si tratta di batteri intrinsecamente resistenti a numerosi agenti antimicrobici, capaci inoltre di sviluppare nuovi meccanismi di resistenza molto rapidamente durante il trattamento antibiotico. La crescente selezione all'interno degli ospedali di ceppi batterici resistenti alla maggior parte degli antibiotici convenzionali pone grandi problemi relativi ad una corretta profilassi ed al trattamento medico delle infezioni delle protesi articolari.

I batteri resistenti più frequentemente coinvolti nelle infezioni delle protesi articolari sono lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, gli stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-resistenti, gli Enterococchi vancomicina-resistenti, lo *Pseudomonas aeruginosa* e l'*Acinetobacter baumannii* multi-resistenti.

Il reimpianto in due tempi rappresenta sicuramente il protocollo chirurgico più affidabile ed efficace, anche in presenza quindi di organismi multi-resistenti. Purtroppo tali interventi sono gravati da un alto numero di recidive, e spesso il paziente è costretto a sottoporsi ad interventi chirurgici multipli.

Il trattamento antibiotico delle infezioni da germi nosocomiali, il cui spettro di sensibilità è spesso molto ristretto, risulta molto difficile e spesso gravoso per il paziente, per il curante e per la società. Nel caso delle infezioni periprotetiche, la necessità di protrarre a lungo la terapia antibiotica accentua ancor di più le difficoltà dell'approccio terapeutico ed alza conseguentemente il rischio di recidiva. Per tali ragioni, riteniamo che in tale scenario sia necessario concentrare gli sforzi sulla prevenzione, attraverso l'applicazione, la revisione e la verifica rigorosa delle procedure di asepsi operatoria e attraverso il continuo aggiornamento dei protocolli di profilassi perioperatoria. A tal proposito, riteniamo che, pur essendo le linee-guida universali un necessario punto di riferimento, il monitoraggio microbiologico in ogni singola struttura sia indispensabile per il continuo adattamento dei protocolli di profilassi.

Parole chiave: Germi multi-resistenti, Antibiotici, Infezioni periprotetiche

SUMMARY

The prevalence of high virulence and multi-drug resistant bacteria infecting orthopaedic implants has increased in the last 10 years, mainly due to the overconsumption of antibiotics in community and health care settings, improper strategies of antibiotic prophylaxis and treatment, and increased days of hospitalization in the intensive care units. Success rates in the treatment of deep total joint infections caused by these

Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Molise;

¹ Dipartimento di Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore;

² Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi "Magna Graecia";

³ Dipartimento di Scienze Ortopediche e Traumatologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. A. Schiavone Panni, via Guido D'Arezzo 6/a, 00198 Roma. Tel: +39 06 8552975. E-mail: a.schiavone@iol.it

Ricevuto il 22 giugno 2008

Accettato il 24 gennaio 2009

resistant organisms are certainly lower compared to the infections determined by low virulence organisms.

These typically nosocomial organisms are intrinsically resistant to many antibiotics. Moreover, these bacteria can develop further mechanisms of resistance during antibiotic treatment so causing severe infections that result very difficult to treat.

Two-stage reimplantation remains most reliable surgical solution for the treatment of periprosthetic infections caused by multi-drug resistant bacteria. However, recurrence of the infection may occur, so making the salvage of the prosthesis very difficult.

Most important and frequent resistant bacteria involved in infection of total joint replacements include: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, vancomycin-resistant enterococci, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*.

Treatment of a patient with periprosthetic knee infection by a resistant organism, requires costly and prolonged hospital stays, weeks or months of antibiotic therapy, and often multiple surgical procedures.

We believe that strict hygienic surgical measures and continue systemic antibiotic prophylaxis updating, may reduce periprosthetic infections by multi-drug resistant organisms.

Key words: Multi-drug resistant bacteria, Antibiotics, Periprosthetic infections

INTRODUZIONE

L'incidenza di infezioni periprotetiches causate da germi "difficili" multi-resistenti è drammaticamente aumentata negli ultimi dieci anni. Questo aumento è probabilmente dovuto all'eccessivo e spesso improprio utilizzo di antibiotici nelle comunità e negli ambienti sanitari (soprattutto ospedali), a schemi inadeguati di profilassi e trattamento antibiotico delle infezioni, e alla durata sempre maggiore dell'ospedalizzazione, soprattutto nelle unità di terapia intensiva¹⁻². I tassi di successo nel trattamento delle infezioni delle artroprotesi prodotte da batteri resistenti sono certamente inferiori a quelli ottenuti nelle infezioni da organismi sensibili³, con conseguente aumento della morbilità e dei costi.

Gli stafilococchi meticillino-sensibili, gli streptococchi (gruppo B) ed i cocchi anaerobi sono considerati batteri a

bassa virulenza, mentre gli stafilococchi meticillino-resistenti, gli enterococchi e gli organismi gram-negativi rappresentano batteri ad alta virulenza, difficili da eradicare a causa della loro resistenza intrinseca a numerosi agenti antimicrobici, e alla loro capacità di sviluppare molto rapidamente nuove resistenze.

I batteri resistenti più frequentemente coinvolti nelle infezioni delle protesi articolari sono lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), gli stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-resistenti come lo *Staphylococcus epidermidis* meticillino-resistente (MRSE) e lo *Staphylococcus hominis* meticillino-resistente, gli Enterococchi vancomicina-resistenti (VRE) come l'*Enterococcus faecium*, lo *Pseudomonas aeruginosa* e l'*Acinetobacter baumannii* multi-resistenti.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILLINO-RESISTENTE

L'organismo resistente più comunemente isolato nelle infezioni delle protesi articolari è certamente lo MRSA. Negli ultimi dieci anni il numero di infezioni causate da MRSA è notevolmente aumentato, sia in numerosi paesi europei che negli Stati Uniti. Questo aumento è in parte associato allo sviluppo di numerosi ambienti sanitari, quali ospedali, case di cura, centri per la dialisi, centri di lungo-degenza, comunità, in cui si fa spesso un eccessivo ed improprio utilizzo di antibiotici, che favorisce la selezione e la diffusione di questo germe. L'eccessivo impiego delle cefalosporine e dei fluorochinoloni è stato associato alla selezione di ceppi meticillino-resistenti⁴.

L'ospedalizzazione o la degenza in case di cura, in cliniche, il contatto con pazienti portatori di MRSA, l'età superiore a 70 anni, il sesso maschile, il ricovero in unità di terapia intensiva, il precedente utilizzo di antibiotici (soprattutto se a largo spettro), rappresentano fattori di rischio accertati per lo sviluppo di infezioni da MRSA⁵⁻⁷. Il naso e la cute sono le sedi più frequentemente colonizzate dallo MRSA⁶.

Lo MRSA può essere responsabile di infezioni della cute e dei tessuti molli (comprese le infezioni del sito chirurgico), infezioni dell'apparato urinario, gravi setticemie, infezioni osteoarticolari, endocarditi, infezioni delle vie respiratorie, infezioni dell'occhio e del sistema nervoso centrale. Le infezioni nosocomiali da MRSA sono frequentemente associate ad aumentata morbilità e mortalità, prolungamento dei tempi di degenza e alti costi di gestione⁷⁻⁸.

Negli ultimi anni sono state proposte varie strategie per la prevenzione ed il controllo delle infezioni da MRSA. Le più importanti raccomandazioni proposte sono: tamponi in corrispondenza del naso, ascelle, inguine o qualsiasi ferita aperta e trattamento topico con mupirocina, iodio povidone o triclosan se qualcuna di queste sedi è contaminata da MRSA, applicazione di mupirocina nelle narici durante il periodo perioperatorio, doccia o bagno con triclosan o clorexidina la sera e la mattina prima dell'intervento, adeguata pulizia delle mani con prodotti antimicrobici, corretto utilizzo degli antibiotici per diminuire il rischio di sviluppo di resistenza batterica, educazione del personale sanitario circa l'utilizzo adeguato delle casacche, dei guanti, e la corretta permanenza nelle sale operatorie, evitando soprattutto l'entrata continua nelle sale operatorie durante gli interventi chirurgici⁵⁷.

Per quanto riguarda l'osso e le protesi articolari, i glicopeptidi sistemici come la vancomicina e la teicoplanina sono gli agenti antimicrobici più comunemente usati contro le infezioni da MRSA, eventualmente in combinazione con la rifampicina⁴; inoltre, la vancomicina e la tobramicina (o la gentamicina) sono comunemente utilizzati per confezionare gli spaziatori in cemento con antibiotico nel trattamento in due tempi delle artroprotesi infette⁹⁻¹³. Il largo utilizzo della vancomicina e della teicoplanina per la profilassi ed il trattamento delle infezioni periprotetiche (così come per le altre infezioni da MRSA) possono favorire lo sviluppo di MRSA resistenti a questi antibiotici. Sono stati già riportati casi di infezioni da *Staphylococcus aureus* resistente alla vancomicina (VRSA) e alla teicoplanina¹⁴.

Il linezolid è indicato per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli causate da batteri gram-positivi. Il linezolid non è attivo nelle infezioni causate da patogeni gram-negativi. Può essere somministrato sia per via endovenosa che orale, senza alcuna modifica della dose in quanto la biodisponibilità per via orale del linezolid è del 100%¹⁵. Il trattamento con linezolid in Italia deve essere iniziato solamente in ambito ospedaliero, e comunque soltanto dopo la consultazione con l'infettivologo.

Il linezolid è attivo contro lo MRSA e gli enterococchi vancomicina-resistenti. È stato dimostrato come il linezolid diffonda rapidamente ed in alte concentrazioni nell'osso peri-protetico. Può essere somministrato per via orale nei pazienti (spesso pluri-operati) con osteomielite o infezioni periprotetiche recidivanti causate dai suddetti microrganismi; la durata massima del trattamento è di

28 giorni. In Italia il linezolid può essere somministrato per periodi più prolungati solo sotto responsabilità del Curante, informando il paziente e monitorando i possibili effetti collaterali, che sono tra l'altro proporzionali alla durata del trattamento.

Il trattamento con linezolid può determinare mielosoppressione (anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia); è stato osservato che i parametri ematologici risalgono verso i valori precedenti il trattamento una volta che il farmaco viene sospeso¹⁶⁻¹⁷. Si raccomanda pertanto il monitoraggio completo, settimanale, della conta degli elementi del sangue (comprendente anche i livelli di emoglobina, le piastrine e il conteggio totale e differenziato dei leucociti) nei pazienti che ricevono linezolid, indipendentemente dai valori basali.

Con l'uso del linezolid sono stati segnalati anche casi di acidosi lattica, colite pseudomembranosa, diarrea, nausea, vomito, neuropatia periferica e ottica (che talvolta progredisce a perdita della vista), convulsioni, ipertensione, candidiasi, dermatite, rash, orticaria, poliuria.

Altri antibiotici che possono eventualmente essere utilizzati nelle infezioni da MRSA sono il trimetoprim-sulfametossazolo, i fluorochinoloni, gli aminoglicosidi e la clindamicina se i ceppi di MRSA risultano sensibili a questi agenti^{4,5,18}. Tuttavia, è stato dimostrato che i ceppi di MRSA coinvolti nelle infezioni ospedaliere sono meno sensibili agli antimicrobici rispetto a quelli coinvolti nelle infezioni delle comunità⁵.

STAFILOCOCCI COAGULASI-NEGATIVI METICILLINO-RESISTENTI

In molte casistiche gli stafilococchi coagulasi-negativi rappresentano gli organismi più comunemente implicati nelle infezioni delle protesi articolari. Le infezioni delle protesi di ginocchio e di anca causate dagli stafilococchi coagulasi-negativi, soprattutto *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus hominis* (meno frequentemente *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus warneri*), sono spesso nosocomiali. Gli stafilococchi coagulasi-negativi possono avere una sensibilità minore ai comuni antibiotici ed agenti antimicrobici rispetto a *Staphylococcus aureus*¹⁹. Inoltre, la maggior parte degli stafilococchi coagulasi-negativi sono resistenti agli antibiotici β -lattamici, e lo *Staphylococcus haemolyticus* può essere anche resistente alla vancomicina²⁰. Sono state riportate infezioni osteoarticolari da stafilococchi

coagulasi-negativi meticillino-resistenti, specialmente MRSE^{1 3 15 17}, che possono risultare molto difficili da trattare. I glicopeptidi quali la vancomicina e la teicoplanina rappresentano gli antibiotici più efficaci contro le infezioni da MRSE, ma già in alcuni ospedali sono stati isolati ceppi di MRSE vancomicina-resistenti.

ENTEROCOCCHI VANCOMICINO-RESISTENTI

Generalmente gli enterococchi risultano più resistenti agli antibiotici rispetto agli altri cocchi gram-positivi, e possono essere resistenti anche alle cefalosporine²⁰. In anni recenti si è verificata la selezione di enterococchi vancomicina-resistenti, che è stata attribuita al largo utilizzo della vancomicina negli ospedali e negli ambienti sanitari per trattare le infezioni causate da MRSA. L'*Enterococcus faecium* rappresenta l'enterococco più frequentemente resistente alla vancomicina²¹. L'immunodeficienza, l'assunzione di antibiotici a largo spettro, interventi chirurgici multipli, prolungate ospedalizzazioni, il precedente utilizzo di vancomicina, l'insufficienza renale cronica, neoplasie e trapianti d'organo, rappresentano i fattori di rischio più importanti per lo sviluppo di un'infezione ospedaliera da VRE^{22 23}. Il linezolid e il quinupristin/dalfopristin si sono dimostrati attivi contro le infezioni da VRE^{17 24}.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA E ACINETOBACTER BAUMANNII MULTI-RESISTENTI

Pseudomonas aeruginosa e *Acinetobacter baumannii* sono batteri gram-negativi aerobi che stanno emergendo come causa frequente di infezioni ospedaliere, come nel caso della polmonite nosocomiale che è associata ad un alto tasso di mortalità^{25 26}. Questi organismi sono responsabili principalmente di setticemie, infezioni correlate all'impiego dei cateteri venosi centrali, infezioni intestinali e dell'apparato urinario, polmoniti, endocarditi e meningiti, ma possono anche determinare osteomielite, artrite settica, infezioni periprotesiche, infezioni della cute e dei tessuti molli (e come tale infezioni della ferita chirurgica)^{2 27 28}.

Questi organismi sono intrinsecamente resistenti a molti antibiotici a causa delle particolari caratteristiche strutturali della loro membrana esterna. Inoltre, possono rapidamente sviluppare ulteriori meccanismi di resi-

stenza durante il trattamento antibiotico, causando così gravi infezioni che risultano molto difficili da trattare²⁹. *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* sono germi ubiquitari, grazie alla loro capacità di crescere e moltiplicarsi in condizioni chimico-fisiche molto avverse³⁰. *Pseudomonas aeruginosa* può crescere nell'acqua distillata: negli ospedali e negli ambienti sanitari i rubinetti contaminati rappresentano un importante serbatoio d'infezione per pazienti sensibili³¹. Infine, *Pseudomonas aeruginosa* è stato anche isolato dal pavimento e dalle piante, dall'orecchio, dall'ascella, e dal perineo²⁷.

L'impiego indiscriminato di antibiotici negli ambienti sanitari rappresenta il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di ceppi multi-resistenti. Infatti, l'utilizzo dei β -lattamici e dei fluorochinoloni è stato associato allo sviluppo di ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistenti, mentre i β -lattamici e le cefalosporine di terza generazione sono associati allo sviluppo di *Acinetobacter baumannii* multi-resistente²⁷. Le infezioni ospedaliere da *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* multi-resistenti possono essere inoltre favorite da degenze prolungate in ospedale e nelle unità di terapia intensiva, da malattie croniche gravi, precedente utilizzo di antibiotici, esposizione a dispositivi invasivi quali cateteri venosi o arteriosi, ventilazione meccanica, tracheotomie^{27 30 32}.

I carbapenemi rappresentano spesso gli unici antibiotici attivi contro *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* multi-resistenti; questi farmaci risultano più efficaci se associati ad un aminoglicoside e talvolta ad un fluorochinolone^{25 30}. Il trattamento combinato può ridurre il rischio di sviluppare ulteriori resistenze e può avere un'attività sinergica^{25 33}. Il sulbactam è stato indicato come una molecola efficace contro i ceppi di *Acinetobacter baumannii* che presentano resistenza ai carbapenemi³⁰.

Il recente sviluppo di ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* multi-resistenti ha portato infine all'aumento dell'utilizzo della colistina (polimixina E)³⁴. La colistina, attualmente disponibile in Italia, ha proprietà batteriostatiche a basse concentrazioni, attività battericida ad alte concentrazioni. È largamente utilizzata, per aerosol, per il trattamento di pazienti con fibrosi cistica. Per via endovenosa, viene impiegata nelle infezioni causate da batteri gram-negativi resistenti agli altri antibiotici. La colistina è stata anche utilizzata per il confezionamento di spaziatori e biglie in cemento antibiotato in caso di infezioni periprotesiche di ginocchio causate da *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente².

Possibili reazioni avverse secondarie all'utilizzo di questo farmaco sono rappresentate dalla nefrotossicità e dalla neurotossicità. La tossicità renale si manifesta principalmente con necrosi tubulare acuta. La neurotossicità può presentarsi con vertigini, debolezza, parestesie, disturbi della vista, confusione, atassia, paralisi con insufficienza respiratoria o apnea. Altri effetti collaterali possono essere reazioni allergiche, dermatite, rash, orticaria, febbre, disturbi gastro-intestinali².

Sebbene la maggior parte dei germi gram-negativi sia sensibile alla colistina, quest'ultima non è mai stata considerata un'alternativa agli antibiotici convenzionalmente impiegati in questo tipo di infezioni, per la sua scarsa diffusione all'interno di quasi tutti i tessuti e per la sua elevata nefrotossicità. Purtroppo, la diffusione di ceppi multi-resistenti che si è verificata negli ultimi anni, ha portato al riutilizzo forzato di questo farmaco, che rappresenta un trattamento di salvataggio (*salvage therapy*) per questo tipo di infezioni.

STRATEGIE TERAPEUTICHE E RISULTATI NELLE INFEZIONI DA GERMI MULTI-RESISTENTI

Fulkerson et al. hanno riportato che le infezioni post-operatorie acute (che vengono acquisite in ospedale nel periodo peri-operatorio) sono generalmente causate da germi che presentano una farmaco-resistenza ed un grado di virulenza maggiore rispetto agli organismi isolati nelle infezioni croniche tardive e nelle infezioni ematogene acute²².

Kilgus et al. hanno trattato 70 pazienti con infezione peri-protetica, 35 con artroprotesi totali di ginocchio (ATG) e 35 con artroprotesi totali di anca (ATA). Tali pazienti presentavano infezioni da stafilococchi meticillino-sensibili o da stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA e MRSE). Inizialmente, in tutti i malati, sono stati eseguiti un accurato debridement chirurgico ed una terapia antibiotica endovenosa. Relativamente al decorso dell'infezione di ogni singolo caso, gli autori hanno eseguito successivamente: un nuovo debridement con sostituzione solo dell'inserto, rimozione delle componenti e reimpianto, o artrodesi o amputazione qualora indicati. I pazienti con infezione da stafilococchi meticillino-resistenti hanno ricevuto vancomicina endovena e rifampicina per via orale.

I pazienti, come detto, sono stati suddivisi in due gruppi relativamente alla meticillino-resistenza dei germi infettanti. Questi due gruppi sono stati ulteriormente

suddivisi in tre sottogruppi relativamente al tipo di trattamento ricevuto ed al risultato del trattamento stesso. Il gruppo A comprendeva pazienti trattati, con successo, mediante debridement, sostituzione dell'inserto e antibiotici. Il gruppo B includeva pazienti trattati, con successo, mediante antibiotici e reimpianto, in due o più tempi, della protesi. Il gruppo C includeva i fallimenti, cioè malati in cui si erano rese necessarie l'artrodesi o l'amputazione e, quindi, non era stato possibile "salvare" la protesi. Ebbene, sono state trattate con successo l'89% delle infezioni peri-protetiche di ginocchio causate da stafilococchi meticillino-sensibili, e soltanto il 18% delle infezioni causate da stafilococchi meticillino-resistenti. Nei casi di ATA infette, sono state trattate con successo l'81% di quelle che presentavano batteri sensibili, e soltanto il 48% dei casi che presentavano microrganismi resistenti³.

Mittal et al. hanno condotto uno studio retrospettivo multicentrico sui risultati di 37 casi di infezioni peri-protetiche di ginocchio causate da MRSA (25 casi) e da MRSE (12 casi). I pazienti sono stati trattati con il reimpianto in due tempi, per valutare l'efficacia di questo protocollo terapeutico in caso di infezioni da germi difficili multi-resistenti. Sono state considerate le variabili che avrebbero potuto influenzare il tasso di re-infezione: eventuali comorbidità, precedenti interventi chirurgici, durata e tipo della terapia antibiotica (endovenosa e/o orale), timing del reimpianto. Gli autori hanno riportato la re-infezione con lo stesso organismo in 4 pazienti (11%), MRSE in tre pazienti e MRSA in un paziente. Nessuna delle variabili suddette è stata associata significativamente alla re-infezione.

Il tasso di re-infezione trovato in questo studio (11%) è molto simile a quello riportato in letteratura riguardo il trattamento delle ATG infette in cui gli organismi infettanti non sono stati discriminati relativamente al loro grado di farmaco-resistenza. Gli autori concludono che il reimpianto in due tempi rappresenta il protocollo terapeutico più efficace anche nel trattamento delle infezioni peri-protetiche causate da batteri difficili multi-resistenti¹.

Rao et al. hanno effettuato uno studio prospettico non randomizzato in 11 pazienti trattati con il linezolid per osteomielite cronica (9 pazienti) o per protesi articolare infetta (2 pazienti). Le infezioni erano causate da MRSA (5 casi), da stafilococchi coagulasi negativi meticillino-resistenti (4), dall'*Enterococcus faecium* vancomicina-resistente (1) e dall'*Enterococcus faecalis* vancomicina-sensibile (1). La vancomicina non è stata utilizzata per i seguenti motivi: allergia, precedente insuccesso,

Enterococcus faecium vancomicina-resistente, e in caso di rifiuto da parte del paziente all'assunzione della vancomicina per via endovenosa. Il linezolid è stato somministrato oralmente (600 mg due volte al giorno) per una media di 10 settimane (tra 6 e 19). Qualora necessario, il linezolid è stato somministrato anche per via endovenosa soltanto durante il periodo peri-operatorio.

In caso di osteomielite, sono stati eseguiti accurati debridement con l'asportazione di tutti i tessuti necrotici ed infetti fino al sanguinamento dei tessuti sani circostanti, cercando di preservare il più possibile la stabilità ossea e la vitalità dei tessuti molli circostanti necessari per la chiusura della ferita. Eventuali mezzi di sintesi presenti, sono stati rimossi. Nei pazienti con osteomielite post-traumatica, sono state posizionate, durante il debridement, perle di cemento contenenti tobramicina. I pazienti con infezione peri-protetica sono stati sottoposti a reimpianto in due tempi con spaziatore in cemento contenente vancomicina e terapia antibiotica endovenosa per 6 settimane, fino cioè al reimpianto. Per tutti i malati, durante il trattamento, è stato effettuato il monitoraggio settimanale delle cellule del sangue per la valutazione di eventuali alterazioni dei parametri ematologici.

Tutti gli 11 pazienti, all'ultimo controllo, hanno mostrato i segni clinici, laboratoristici e radiografici di eradicazione dell'infezione; il follow-up medio è stato di 27 mesi. Durante l'ottava settimana di trattamento con linezolid, un paziente ha sviluppato una sovra-infezione da gram-negativo, che è stata risolta con idonea terapia antibiotica. Durante la sesta settimana, un paziente ha presentato una lieve trombocitopenia, mentre un altro paziente ha sviluppato una lieve anemia, entrambe reversibili con la sospensione del linezolid¹⁶.

Bassetti et al. hanno riportato i risultati relativi al trattamento con linezolid di 20 infezioni peri-protetiche¹⁷. Tutti i pazienti avevano già subito un debridement chirurgico o la sostituzione della protesi; in questo studio, i malati avevano rifiutato un ulteriore intervento, o la rimozione della protesi non era stata possibile. Quindici pazienti erano stati già trattati con terapia antibiotica, 11 con la combinazione di rifampicina e ciprofloxacina, in quattro casi erano stati utilizzati i glicopeptidi. I germi infettanti isolati erano: MRSA (14 casi), stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-resistenti (5 casi), Enterococco (1 caso). Tutti i microrganismi isolati erano sensibili al linezolid. Sono stati somministrati 600 mg di linezolid due volte al giorno, prima per via endovenosa (per i primi 3-7 giorni), poi oralmente per le successive

6-10 settimane. Il follow-up è stato di 12 mesi. All'ultimo controllo ad un anno, gli autori osservavano 4 fallimenti, intesi come recidiva dell'infezione; 3 di questi erano avvenuti in pazienti con infezione da MRSA, 1 in un paziente con stafilococco coagulasi-negativo meticillino-resistente. Gli altri 16 (80%) pazienti trattati con linezolid non presentavano segni clinici e laboratoristici di infezione all'ultimo follow-up, tale per cui non si era reso necessario nessun'altro trattamento chirurgico. Inoltre, non è stato osservato nessun caso di alterazione dei parametri ematologici; sono stati riportati solo 3 pazienti rispettivamente con diarrea, vomito, e diminuzione dell'appetito.

Ries ha presentato due pazienti sottoposti ad intervento di ATG che hanno sviluppato un'infezione nosocomiale da enterococco vancomicina-resistente. Questi pazienti sono stati trattati con cloramfenicolo endovenoso e interventi chirurgici multipli, compreso anche l'utilizzo di spaziatori in cemento contenente tobramicina. Le infezioni venivano controllate con interventi di debridement a cielo aperto, ma il salvataggio della protesi non è stato possibile: in un paziente si è dovuto ricorrere all'artrodesi, l'altro ha subito un'artroplastica di resezione. Entrambi i pazienti hanno rifiutato l'amputazione suggerita dall'Autore²³.

Papagelopoulos et al. hanno trattato una donna diabetica di 75 anni con un'infezione acuta postoperatoria di ATG prodotta da *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente. Tale paziente è stata sottoposta, con successo, ad un reimpianto in due tempi utilizzando la colistina sia per la terapia antibiotica endovenosa che per il confezionamento dello spaziatore in cemento antibiotato².

CONCLUSIONI

L'incidenza di infezioni periprotetiche determinate da germi multi-resistenti è drammaticamente aumentata negli ultimi anni. Si tratta di batteri intrinsecamente resistenti a numerosi agenti antimicrobici, capaci inoltre di sviluppare nuovi meccanismi di resistenza molto rapidamente durante il trattamento antibiotico, causando quindi processi infettivi potenzialmente gravi ed estremamente difficili da eradicare.

Il trattamento delle infezioni periprotetiche causate da questi germi definiti "difficili" risulta molto complesso, nonché molto costoso per le strutture sanitarie.

Il reimpianto in due tempi rappresenta sicuramente il protocollo terapeutico più affidabile ed efficace, anche in presenza quindi di organismi multi-resistenti. Purtroppo

tali interventi sono gravati da un alto numero di recidive, e spesso il paziente è costretto a sottoporsi ad interventi chirurgici multipli. Non sempre il chirurgo ortopedico riesce ad ottenere il salvataggio della protesi e, in alcuni casi, l'artrodesi o l'amputazione risultano addirittura indispensabili per salvare la vita al paziente.

L'elevata incidenza di germi multi-resistenti nei grandi ospedali è certamente legata ai particolari luoghi di cura: nosocomi con casistica complessa ed alto numero di posti letto di medicina specialistica, chirurgia specialistica e terapia intensiva/rianimazione.

Il trattamento antibiotico delle infezioni da germi ospedalieri (il cui spettro di sensibilità è spesso molto ristretto) risulta, come detto, molto difficile e spesso gravoso per il paziente, per il curante e per la società. Nel caso delle infezioni periprotetichiche la necessità di protrarre a lungo la terapia antibiotica accentua ancor di più le difficoltà dell'approccio terapeutico ed alza conseguentemente il rischio di recidiva.

Per tali ragioni, riteniamo che in tale scenario sia necessario concentrare gli sforzi sulla prevenzione, attraverso l'applicazione, la revisione e la verifica rigorosa delle procedure di asepsi operatoria e attraverso il continuo aggiornamento dei protocolli di profilassi antibiotica pre-operatoria. A tal proposito, riteniamo che, pur essendo le linee-guida universali un necessario punto di riferimento, il monitoraggio microbiologico in ogni singola struttura sia indispensabile per il continuo adattamento dei protocolli di profilassi.

È ben noto come gli agenti eziologici riscontrati nella maggior parte delle infezioni protesiche sono lo *Staphylococcus aureus* e gli stafilococchi coagulasi-negativi (*epidermidis*, *capitis*, *hominis*, *haemolyticus*); pertanto cefazolina, cefamandolo, e cefuroxima sono i farmaci attualmente più utilizzati nella profilassi antibiotica in chirurgia protesica^{35 36}. Il riscontro di una significativa prevalenza di stafilococchi meticillino-resistenti all'interno di una struttura ospedaliera (ed, in particolare, all'interno del reparto di Ortopedia) può, anzi dovrebbe, indurre ad impiegare i glicopeptidi (vancomicina o teicoplanina, a volte in associazione con un aminoglicoside) come farmaci di scelta per la profilassi degli interventi di protesi³⁵. Riteniamo, al contrario, che l'utilizzo di questi farmaci dovrebbe essere assolutamente evitato (se non vietato!) per la profilassi degli impianti di protesi qualora il monitoraggio epidemiologico escludesse la presenza di ceppi resistenti, e magari limitato soltanto al trattamento dei casi di infezione conclamata.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Mittal Y, Fehring TK, Hanssen A, Marculescu C, Odum SM, Osmon D. *Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms*. J Bone Joint Surg Am 2007;89A:1227-31.
- ² Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Giannitsioti E, Kikilas A, Kanellakopoulou K, Soucacos PN. *Management of a multidrug-resistant Pseudomonas Aeruginosa infected total knee arthroplasty using colistin*. A case report and review of the literature. J Arthroplasty 2007;22:457-63.
- ³ Kilgus DJ, Howe DJ, Strang A. *Results of periprosthetic hip and knee infections caused by resistant bacteria*. Clin Orthop 2002;404:116-24.
- ⁴ Gemmel CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould K, Ridgway GL, Warren RE. *Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) infections in the UK*. J Antimicrob Chemother 2006;57:589-608.
- ⁵ Kourbatova EV, Halvosa JS, King MD, Ray SM, White N, Blumberg HM. *Emergence of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA 300 clone as a cause of health care-associated infections among patients with prosthetic joint infections*. Am J Infect Control 2005;33:385-91.
- ⁶ Samad A, Banerjee D, Carbarns N, Ghosh S. *Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in surgical patients, on admission to a Welsh hospital*. J Hosp Infect 2002;51:43-6.
- ⁷ Sankar B, Hopgood P, Bell KM. *The role of MRSA screening in joint-replacement surgery*. Int Orthop 2005;29:160-3.
- ⁸ Kaye KS, Anderson DJ, Choi Y, Link K, Thacker P, Sexton DJ. *The deadly toll of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in community hospitals*. Clin Infect Dis 2008;46:1568-77.
- ⁹ Cuckler JM. *The infected total knee: management options*. J Arthroplasty 2005;20(Suppl.2):33-6.
- ¹⁰ Durbhakula S, Czaika J, Fuchs MD, Uhl RL. *Antibiotic-loaded articulating cement spacer in the 2-stage exchange of infected total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2004;19:768-74.
- ¹¹ Hofmann AA, Goldberg T, Tanner AM, Kurtin SM. *Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer. 2- to 12-year experience*. Clin Orthop 2005;430:125-31.
- ¹² Jones RE, Huo MH. *The infected knee: all my troubles now*. J Arthroplasty 2006;21(Suppl.1):50-3.
- ¹³ Nazarian DG, de Jesus D, McGuigan F, Booth Jr RE. *A two-stage approach to primary knee arthroplasty in the infected arthritic knee*. J Arthroplasty 2003;18(Suppl.1):16-21.
- ¹⁴ Harris LG, Richards RG. *Staphylococci and implant surfaces: a review*. Injury 2006;37:S3-14.
- ¹⁵ Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Köller M. *Linezolid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant staphylococci*. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3964-6.
- ¹⁶ Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER. *Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid*. Clin Orthop 2004;427:67-71.

- ¹⁷ Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molfetta L, et al. *Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections*. J Antimicrob Chemother 2005;55:387-90.
- ¹⁸ Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. *Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection*. JAMA 2003;290:2976-84.
- ¹⁹ Johnson AP, Henwood C, Mushtaq S, James D, Warner M, Livermore DM. *Susceptibility of Gram-positive bacteria from ICU patients in UK hospitals to antimicrobial agents*. J Hosp Infect 2003;54:179-87.
- ²⁰ Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. *Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg 2003;85A(Suppl.1):S75-80.
- ²¹ Lundstrom TS, Sobel JD. *Antibiotics for gram-positive bacterial infections. Vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid*. Infect Dis Clin North Am 2000;14:463-74.
- ²² Fulkerson E, Della Valle DJ, Wise B, Walsh M, Preston C, Di Cesare PE. *Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites*. J Bone Joint Surg 2006;88A:1231-7.
- ²³ Ries MD. *Vancomycin-resistant Enterococcus infected total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2001;16:802-5.
- ²⁴ Drew RH, Perfect JR, Srinath L, Kurkimilis E, Dowzicky M, Talbot GH. *Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus Aureus infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of or failing prior therapy*. For the Synercid Emergency-Use Study Group. J Antimicrob Chemother 2000;46:775-84.
- ²⁵ Drago L, De Vecchi E, Nicola L, Tocalli L, Gismondo MR. *In vitro selection of resistance in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp. by levofloxacin and ciprofloxacin alone and in combination with β -lactams and amikacin*. J Antimicrob Chemother 2005;56:353-9.
- ²⁶ Jain R, Danziger LH. *Multidrug resistant Acinetobacter infections: an emerging challenge to clinicians*. Ann Pharmacother. 2004;38:1449-59.
- ²⁷ Falagas ME, Kopterides P. *Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa: a systematic review of the literature*. J Hosp Infect 2006;64:7-15.
- ²⁸ Gaynes R, Edwards JR, National Infections Surveillance System. *Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli*. Clin Infect Dis 2005;41:848-54.
- ²⁹ Okamoto K, Gotoh N, Nishino T. *Extrusion of penems antibiotics by multicomponent efflux system MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM of Pseudomonas Aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2696-9.
- ³⁰ Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. *Update on Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii infections in the healthcare setting*. Curr Opin Infect Dis 2005;18:306-13.
- ³¹ Blanc DS, Nahimana I, Petignat C, Wenger A, Bille J, Francioli P. *Faucets as a reservoir of endemic Pseudomonas aeruginosa colonization/infections in intensive care units*. Intensive Care Med 2004;30:1964-8.
- ³² Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, Daures JP, et al. *Risk factors for multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa nosocomial infection*. J Hosp Infect 2004;57:209-16.
- ³³ Burgess D. *Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimize antimicrobial treatment of Pseudomonas aeruginosa infections*. Clin Infect Dis 2005;40:S99-104.
- ³⁴ Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. *Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2003;37:e154-60.
- ³⁵ De Lalla F. *Antibiotic prophylaxis in orthopedic prosthetic surgery*. J Chemoter 2001;13:48-53.
- ³⁶ Bedouch P, Labarere J, Chirpaz E, Allenet B, Lepape A, Fourny M, et al. *Compliance with guidelines on antibiotic prophylaxis in total hip replacement surgery: results of a retrospective study of 416 patients in a teaching hospital*. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:302-7.