

Profilassi antibiotica in chirurgia ortopedica: evidenze scientifiche e pratica clinica

Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: scientific evidence and clinical practice

G. Tucci
V. Amorese
M. Venditti¹

U.O.C. Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Specializzato Regionale "L. Spolverini", Ariccia, Roma;
¹ Professore Associato di Medicina Interna, Servizio Consulenze Internistico-Infettivologiche, Università di Roma "La Sapienza"

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Gabriele Tucci
Ospedale Specializzato Regionale "L. Spolverini",
Via delle Cerquette, 1, 00040 Ariccia (Roma).
Tel. +39 06 93273451
E-mail: spolveriniorto@yahoo.it

Ricevuto il 25 febbraio 2005
Accettato il 3 giugno 2005

RIASSUNTO

La prevenzione delle infezioni chirurgiche rappresenta un aspetto fondamentale per il successo dell'intervento. La profilassi antibiotica perioperatoria si è dimostrata in grado, nel corso degli anni, di ridurre in maniera significativa l'incidenza delle infezioni. Nella maggior parte dei casi gli interventi di chirurgia ortopedica rientrano nella categoria della chirurgia pulita e quindi non necessitano di profilassi antibiotica, tuttavia il posizionamento di corpi estranei all'interno dell'organismo rende l'ospite maggiormente suscettibile allo sviluppo dell'infezione, anche in presenza di inoculi relativamente modesti di microrganismi. Inoltre, le conseguenze spesso devastanti delle infezioni, in termini di morbidità e ospedalizzazione, nei pazienti portatori di protesi articolari, giustificano appieno l'impiego della profilassi antibiotica. Nonostante sia da tempo nota l'efficacia di un corretto protocollo di profilassi antibiotica in chirurgia, è sorprendente notare come, nella pratica clinica, la sua applicazione sia spesso gravata da un numero impressionante di errori per quanto concerne la scelta del farmaco, le modalità di somministrazione, i tempi e la durata della profilassi stessa. Questo lavoro passa in rassegna le evidenze attualmente disponibili circa il corretto impiego della profilassi antibiotica in chirurgia ortopedica, sottolineando soprattutto la necessità di un corretto tempismo e della breve durata della somministrazione.

Parole chiave: profilassi antibiotica, chirurgia ortopedica, infezioni, artroprotesi

SUMMARY

Surgical infection prevention is an essential issue in terms of outcome. Over the years perioperative antibiotic prophylaxis has significantly reduced surgical site infection rates. Most orthopaedic surgery operations involve clean surgery, and there is no need for antimicrobial prophylaxis. However, foreign body implantation in humans creates a favourable environment for infection, even only small inocula of bacteria. Infection of a joint prosthesis can be devastating and, while rarely causing death, infection is associated with increased morbidity and hospitalisation. This fully justifies antibiotic prophylaxis use. Although the efficacy of a correct antimicrobial prophylaxis protocol is well-known, it is astonishing that its application is subject to many mistakes as regards drug choice, administration timing and duration. We review the evidence available concerning the correct use of antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery, outlining the need for correct timing and a short duration of administration.

Key words: antimicrobial prophylaxis, orthopaedic surgery, infection, arthroplasty

PREMESSA

La prevenzione delle infezioni chirurgiche rappresenta uno dei presupposti fondamentali per garantire il successo della procedura intrapresa.

Le conseguenze economiche e sociali delle infezioni ospedaliere sono ben note e il loro impatto sulla salute pubblica sta ottenendo sempre maggiore attenzione da parte delle autorità sanitarie a tutti i livelli. In base a dati del 1995, negli Stati Uniti le infezioni contratte in Ospedale riguardavano più di 2 milioni di pazienti all'anno.

Le infezioni postoperatorie costituiscono all'incirca il 25% di tutte le infezioni ospedaliere, e rappresentano le più impegnative da debellare sia in termini di difficoltà sia di costi. La maggiore consapevolezza degli elevati livelli di mortalità e morbilità legati a queste infezioni e delle difficoltà legate al loro trattamento, in particolare per quanto riguarda la Chirurgia Ortopedica, hanno spinto a cercare di migliorare la prevenzione. Questa si basa su quattro principi: preparazione del paziente, tecnica chirurgica, profilassi antibiotica perioperatoria e gestione postoperatoria della ferita. Di questi diversi aspetti quello che ancora necessita di una standardizzazione e di un miglioramento è senz'altro il corretto impiego della profilassi antibiotica.

Il concetto di usare prima dell'intervento sostanze antimicrobiche allo scopo di prevenire l'infezione nei pazienti operati risale a ben prima dell'era moderna degli antibiotici¹. Tuttavia per molti anni l'impiego della profilassi antibiotica in chirurgia è stato considerato inefficace. Ciò si può ricondurre in larga parte alle errate modalità dei regimi di profilassi adottati, in particolare alla consuetudine di iniziare la somministrazione dell'antibiotico dopo l'intervento o comunque con dei tempi errati.

Per più di 30 anni, infatti, fino al 50% di tutte le prescrizioni ospedaliere di antibiotici è risultato inappropriato. In questo campo il progresso è stato sorprendentemente lento, nonostante i potenziali enormi benefici in termini di riduzione dei costi e i problemi legati alla pressione di selezione causata dall'uso improprio degli antibiotici, responsabile dell'aumento dei fenomeni di resistenza². Quest'ultimo aspetto, in particolare, ha dato un nuovo impulso ad affrontare il problema. Attualmente il corretto impiego della profilassi antibiotica rappresenta per molti Servizi Sanitari Nazionali un obiettivo da conseguire con urgenza, a causa dell'imminente crisi relativa alla comparsa e all'incremento dei microrganismi resistenti ad uno o più antibiotici. La condiscendenza nei

confronti di una condotta così superficiale, quale quella legata agli errori nella profilassi antibiotica in chirurgia, non è più accettabile, anche in considerazione dell'attuale clamore riservato alle possibili conseguenze dell'errore in medicina³.

L'uso e l'abuso di antibiotici nel trattamento dei pazienti operati rispecchia il problema più ampio relativo all'impiego degli antimicrobici nei pazienti ospedalizzati. La differenza veramente importante consiste nel fatto che la profilassi, rispetto al trattamento delle infezioni, è più comune. In realtà infatti, almeno il 30% delle prescrizioni, in ambiente ospedaliero, riguarda la profilassi chirurgica.

Numerose revisioni critiche condotte negli ultimi anni in diversi paesi hanno preso in esame l'appropriatezza della somministrazione della profilassi antibiotica nelle varie specialità chirurgiche. Il quadro che ne deriva è a dir poco scoraggiante: la somministrazione perioperatoria di antibiotici risulta scorretta in percentuali molto elevate. Gli errori più importanti riguardano la scelta del farmaco, i tempi di somministrazione e la durata della somministrazione (Tab. I).

Da questo sguardo sommario all'appropriatezza della profilassi in chirurgia emerge il dato che ha stimolato questa pubblicazione. Numerose linee guida specifiche descrivono esaurientemente le modalità per un impiego corretto (per quanto riguarda inizio, tempi di somministrazione, durata e scelta dell'antibiotico) della profilassi antibiotica perioperatoria. Nonostante la disponibilità di queste informazioni e di apposite direttive (di livello nazionale, regionale e locale) volte ad orientare gli operatori sanitari sull'argomento, queste raccomandazioni sembrano avere un impatto limitato sulla linea di condotta seguita dalle équipes chirurgiche e troppo spesso l'impiego della profilassi antibiotica è in realtà lasciato all'improvvisazione. Poiché è dimostrato che essa rappresenta il metodo che, preso singolarmente, risulta più efficace nella prevenzione delle infezioni ortopediche, ci sembra importante sottolineare ancora una volta le basi per il suo corretto utilizzo.

INTRODUZIONE

Scopo principale della profilassi antibiotica è quello di ridurre l'incidenza di infezioni del sito chirurgico, senza nel contempo alterare le difese del paziente e con il minor numero di effetti collaterali, impiegando protocolli supportati da evidenze o efficacia clinica.

La profilassi antibiotica perioperatoria non rappresenta un tentativo di sterilizzare i tessuti, ma persegue lo scopo di ridurre la crescita batterica secondaria alla contaminazione intraoperatoria ad un livello che possa essere contenuto dalle difese immunitarie dell'ospite, in particolare dalla fagocitosi, mantenendo al minimo gli effetti sulla flora batterica endogena. La Chirurgia Ortopedica, ed in particolare gli interventi di sostituzione articolare protesica e l'osteosintesi di fratture non esposte, rappresenta un tipo di chirurgia per definizione pulita ed in quanto tale sulla carta non necessita di una profilassi antibiotica operatoria. D'altra parte, il posizionamento di biomateriali all'interno dei tessuti dell'ospite è in grado di favorire l'insorgenza ed il mantenimento di infezioni anche per cariche batteriche piuttosto modeste.

Nonostante sia stato in passato argomento controverso, è oramai accertato che l'impiego della profilassi antibiotica in chirurgia ortopedica maggiore rappresenta il metodo più efficace nella prevenzione delle infezioni chirurgiche postoperatorie. Già da molti anni esperienze di diversi autori e, in seguito, numerose evidenze provenienti da studi randomizzati controllati (RCT) hanno infatti dimostrato la validità della somministrazione di farmaci antibiotici nella prevenzione delle infezioni protesiche rispetto al placebo¹⁴⁻²¹. Fino a pochi anni or sono, l'impiego della profilassi antibiotica nel trattamento chirurgico delle fratture chiuse non veniva considerato importante²²⁻²⁵. Più di recente l'efficacia della profilassi antibiotica è stata dimostrata anche per quanto riguarda la prevenzione delle infezioni nell'inchiodamento endomidollare a cielo chiuso²⁶. Una recente revisione delle evidenze desunte dalla letteratura internazionale da parte della Cochrane Collaboration ha definitivamente legittimato questa certezza. Per di più è stato stabilito che, vista la dimostrata efficacia della profilassi antibiotica, eventuali studi antibiotico vs. placebo nelle osteosintesi, rappresentano addirittura una procedura non

Tab. I. Studi sull'appropriatezza della profilassi antibiotica in Chirurgia.

Autore	Anno	N pazienti	% Errore	Tipo di errore
Evans ⁴	1985	1.621	21% 50% 40% 60%	Non somministrata Somministrata ma non indicata Durata eccessiva Inizio postoperatorio
Silver et al. ⁵	1996	2.651	40%	Inizio postoperatorio
Ronveaux ⁶	1996	44.728	11,4% 55,6%	Antibiotici non standard Indicata, non somministrata
Motola et al. ⁷	1998	660	100% 84% 90,5%	Somministrata, non indicata Durata eccessiva Antibiotici non standard (chirurgia pulita) Antibiotici non standard (chirurgia pulita-contaminata)
Gorecki et al. ⁸	1999	211	74%	Non appropriata per scelta, timing, durata o sospensione
Vaisbrud et al. ⁹	1999	1.631	31%	Indicata, non somministrata
Codina et al. ¹⁰	1999	Multicentrico	42% 7,4%	Durata eccessiva Antibiotico non appropriato
Zoutman et al. ^{11*}	1999	438	70% 79% 34%	Timing inappropriato Durata eccessiva Non somministrata
Bailey et al. ¹²	2001	513	58,3% solo chirurgia ortopedica: 39,4% 29,3%	non appropriata antibiotico non appropriato durata eccessiva
Dettenkofer et al. ¹³	2002	397	35,8% 26% 43% 16%	Durata eccessiva Timing inappropriato Dosi successive (non indicate) Profilassi non somministrata (quando indicata)

* = solo chirurgia ortopedica

più eticamente accettabile²⁷.

Dunque, mentre vi è accordo unanime sull'efficacia della profilassi antibiotica, tanto che essa costituisce oramai uno standard di trattamento, rimangono ancora delle controversie riguardo alcuni aspetti: la scelta del farmaco ideale, i tempi della somministrazione e la durata di somministrazione dell'antibiotico.

SCELTA DEL FARMACO

L'agente antimicrobico ideale da impiegare nella profilassi dovrebbe avere un'eccellente attività in vitro nei

confronti degli agenti più comuni di infezione, penetrare efficacemente nei tessuti, possedere un'emivita sierica relativamente lunga (in maniera da garantire un'azione antimicrobica adeguata per la durata dell'intervento), essere relativamente non tossico ed infine, fattore di notevole importanza in un periodo di grande attenzione al contenimento delle spese, costare poco.

Probabilmente un antibiotico che concentri in sé tutti questi aspetti positivi non esiste.

Grande importanza riveste l'identificazione del bersaglio della profilassi. Dalle casistiche relative all'eziologia delle infezioni post-chirurgiche si desume che i principali agenti di infezione in chirurgia ortopedica sono *Staphylococcus species coagulasi negative*, soprattutto *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*, che vengono isolati nella maggior parte delle infezioni postoperatorie²⁸.

In definitiva, quindi, la profilassi perioperatoria nei pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia ortopedica è essenzialmente una profilassi antistafilococcica. Le cefalosporine sono i farmaci antimicrobici più ampiamente studiati ed impiegati per questo tipo di profilassi. I farmaci più studiati in Ortopedia sono tre cefalosporine di I e II generazione: cefazolina, cefuroxime e cefamandolo. Esse sono infatti attive su molti batteri Gram positivi e possiedono discreta attività nei confronti dei Gram negativi aerobi. Nella scelta sono parametri di grande rilievo il costo e la facilità di somministrazione. Questi antibiotici hanno un costo ridotto e sono attivi su *Staphylococcus species oxacillina-sensibili*. La cefazolina, una cefalosporina di prima generazione che è stata impiegata a lungo in studi clinici, possiede una lunga emivita sierica, è relativamente non tossica e poco costosa in relazione ad altri farmaci, rappresenta pertanto la scelta standard per l'antibiotico profilassi negli interventi puliti in generale e quindi anche in Chirurgia Ortopedica. Tuttavia, non vi è ancora una dimostrazione della superiorità di un singolo farmaco sugli altri: studi comparativi su cefazolina, cefamandolo e cefuroxime non hanno individuato differenze statisticamente significative nella percentuale di infezione. A questo proposito va sottolineato come sia stata messa in dubbio perfino l'opportunità di condurre studi comparativi tra diversi antibiotici su modesti campioni di pazienti. Attualmente il tasso di infezione dopo chirurgia protesica dell'anca è infatti così basso (Tab. II) che rende virtualmente impossibile ottenere dati attendibili dagli studi clinici. Basta un esempio per chiarire questo aspetto. Con una percentuale d'infezione di circa l'1% nella chirurgia

protesica dell'anca un RCT che paragonasse due antibiotici con il 90% di probabilità di dimostrare una riduzione d'infezione del 25% in un gruppo (95% CI) dovrebbe arruolare 50.000 pazienti²⁹!

Non vi è dunque un accordo generale sul farmaco di scelta da impiegare in profilassi e da alcuni è stato raccomandato l'uso di agenti antimicrobici a più ampio spettro, quali cefamandolo e cefuroxime, per allargare la copertura nei confronti dei Gram negativi, ma soprattutto nel timore di microrganismi resistenti allo spettro di attività fornito dalle cefalosporine di prima generazione. Finora l'efficacia in termini di costo-beneficio di questo approccio non è stata dimostrata. Analogamente, l'associazione con aminoglicosidi potrebbe estendere lo spettro d'azione della profilassi ad un altro potenziale patogeno quale *Pseudomonas aeruginosa*.

Un'alternativa alle cefalosporine di I e II generazione è rappresentata da una profilassi con glicopeptidi (vancomicina o teicoplanina), o con clindamicina, indicate nei pazienti che presentano una ipersensibilità alle cefalosporine. La profilassi con glicopeptidi è inoltre raccomandata qualora sia accertata una prevalenza di stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA o MRSCN) all'interno dell'Ospedale³⁰. Tuttavia in letteratura non vi è accordo su quale sia la soglia oltre la quale sarebbe raccomandabile questo tipo di profilassi. Il valore soglia di isolamenti che giustificerebbe un tale tipo di approccio secondo alcuni Autori è $\geq 50\%$ su un'incidenza di infezioni su ferita chirurgica $> 2\%$. Effettivamente, secondo alcuni studi, la percentuale di isolamenti di stafilococchi MR nelle infezioni postoperatorie in chirurgia protesica ortopedica

Tab. II. Percentuale di infezione in grandi casistiche (chirurgia protesica).

Autore	N interventi	N infezioni	%
Brady et al.	300	3	1
Fitzgerald et al.	3.215	42	1,3
Salvati et al.	765	12	1,6
Lidwell et al.	4.133	63	1,5
Fitzgerald	1.739	4	0,23
Charnley Eftekhari	2.152	12	0,6
Hill et al.	951	10	1,05
Lidwell et al.	3.922	23	0,60
Salvati et al.	1.524	19	1,25
Schutzer e Harris	489	5	1,02
Fitzgerald	1.628	1	0,06

• = Camera operatoria convenzionale • = Ultraclean air

in Italia sfiorerebbe il 50-60% di tutti gli isolamenti ³¹. Per quanto riguarda la vancomicina va ricordato che la sua somministrazione può essere accompagnata da effetti collaterali a volte importanti, per lo più legati al rilascio di istamina che essa provoca, soprattutto ipotensione e la cosiddetta “*red man syndrome*”, un'eruzione eritematosa del volto e del corpo con prurito e talvolta ipotensione. Per evitare queste situazioni la somministrazione deve essere estremamente lenta: la soluzione contenente non più di 5 ml/L (in pratica 500 mg in 250 ml o 1.000 mg in 500 ml) deve essere infusa, possibilmente tramite pompa, in 60-90 minuti, comunque non meno di 60 minuti, pretrattando con farmaci anti H inibitori, in accordo con gli anestesisti ³². Vale la pena infine di ricordare la possibilità di eseguire, nella chirurgia protesica del ginocchio effettuata in ischemia, la profilassi antibiotica per via loco-regionale, somministrata cioè in una vena dell'arto operato, dopo aver gonfiato la fascia ischemica. Questa metodica è eseguibile solo con farmaci che si possono somministrare in bolo per via e.v. (teicoplanina, cefamandolo, cefuroxime). In alcuni studi clinici si è dimostrata la presenza di concentrazioni di teicoplanina nei tessuti del campo operatorio dopo somministrazione locale di 200 mg superiori a quelle ottenibili con somministrazioni di dosi doppie (800 mg) per via sistemica ³³. La Tabella III riassume l'efficacia di azione dei vari antibiotici nei confronti dei comuni patogeni in ambito ortopedico.

TEMPI DI SOMMINISTRAZIONE

Un protocollo corretto di profilassi deve tenere in considerazione le caratteristiche di farmacocinetica del farmaco impiegato, la diffusione di quest'ultimo nei tessuti dell'ospite e il tipo e la durata dell'intervento chirurgico che ci si appresta ad eseguire. Il dosaggio dell'antibiotico scelto, qualunque esso sia, va adattato alle sue caratteristiche farmacocinetiche in maniera tale da garantire il mantenimento di livelli di antibiotico sierici e tissutali in grado di inibire la contaminazione microbica per tutta la durata dell'intervento chirurgico.

Basi biologiche delle infezioni su artroprotesi

Un livello elevato di farmaco nei fluidi corporei è di particolare importanza nei casi di impianto di mezzi di sintesi o di artroprotesi.

Infatti il posizionamento di biomateriali all'interno dei tessuti dell'ospite è in grado di favorire l'insorgenza ed il

Tab. III.

Farmaco	Attività antibatterica (spettro)		
	Stafilo	Gram -	Anaerobi
Cefazolina	+++	+	-
Cefamandolo	+++	++	-
Cefuroxime	+++	++	-
Ceftriaxone	+	+++	-
Ceftazidime	-	++++	-
Amoxicillina/Ac. Clavulanico	+++	++	+++
Ampicillina/Sulbactam	+++	++	+++
Piperacillina/Tazobactam	+++	+++	++++
Imipenem/Cilastatina	+++	++++	++++
Vancomicina	+++	-	-
Teicoplanina	+++	-	-
Gentamicina	+	++	-

- = scarsa o assente
+ = appena sufficiente
++ = discreta
+++ = buona
++++ = ottima

mantenimento di infezioni anche per cariche batteriche piuttosto modeste. È stato infatti dimostrato che sono sufficienti 10 cellule batteriche per provocare un'infezione profonda negli interventi di chirurgia protesica ^{34 35}.

Il motivo di questa peculiarità nella patogenesi delle infezioni protesiche è stato chiarito grazie anche agli studi condotti da Anthony Gristina et al. fin dal 1984 ^{36 37}. In seguito all'impianto di protesi ortopediche o vascolari si instaura quella che è stata definita con un termine suggestivo “*race for the surface*” (competizione per la superficie) tra macromolecole, batteri e cellule tissutali. Se il tessuto sano colonizza questa superficie, i batteri si confrontano con cellule vive e ben integrate. Ma se sono i batteri a vincere questa gara, essi riescono a proliferare in un ambiente particolare (*biofilm*) sulla superficie degli impianti, al di sotto di un involucro glicoproteico da essi stessi creato (*slime*), che li protegge dall'aggressione del sistema immunitario dell'ospite e perfino dagli agenti antibatterici impiegati contro di essi. Gli agenti infettanti risultano pertanto essere da 50 a 5.000 volte più resistenti agli antibiotici degli stessi microrganismi in forma planctonica. È quindi importante sottolineare ancora una volta la necessità di ottenere precocemente (e mantenere) livelli di antibiotico idonei ad impedire le prime fasi della contaminazione microbica.

Prima somministrazione

Il razionale della profilassi antibiotica è che il farmaco raggiunga la massima concentrazione nei tessuti al momento dell'intervento chirurgico.

È fin dagli anni '50, con i classici esperimenti di Miles sui porcellini d'India, che è nota l'importanza di un tempismo corretto nella somministrazione dell'antibiotico quando si voglia prevenire l'infezione batterica. Egli dimostrò che il "periodo decisivo" per il determinarsi dell'infezione termina entro 3 ore dopo la contaminazione batterica³⁸. Burke aggiunse³⁹ che il fallimento della profilassi antibiotica in chirurgia (sostenuto da diversi Autori⁴⁰⁻⁴² negli anni '60 e '70) era dovuto alla pratica comune di iniziare la somministrazione del farmaco dopo l'intervento. Nei tessuti sani, concentrazioni antibatteriche simili a quelle del plasma vengono ottenute 30 minuti dopo la somministrazione endovenosa⁴³. L'individuazione del momento corretto per eseguire la prima dose è particolarmente importante quando si impiegano in profilassi degli antibiotici che vengono eliminati rapidamente (ad esempio la maggior parte delle penicilline e delle cefalosporine). Se, ad esempio, un antibiotico con un'emivita sierica di 1 ora viene somministrato 2 ore prima dell'incisione, solo basse concentrazioni di antibiotico rimarranno nei tessuti quando può verificarsi la contaminazione intraoperatoria. È quindi fondamentale adattare i protocolli di profilassi tenendo conto delle caratteristiche di farmacocinetica dell'antibiotico scelto, ponendo particolare attenzione anche alle modalità di somministrazione, ai tempi delle dosi successive e alla durata degli interventi. Il momento appropriato per somministrare antibiotici a scopo profilattico è quindi immediatamente prima dell'incisione chirurgica poiché è durante l'intervento che avviene la contaminazione ed è in questo periodo che gli antibiotici devono trovarsi nei tessuti⁴⁴. Per garantire il corretto raggiungimento e mantenimento dei livelli terapeutici durante l'intervento *il farmaco va dunque somministrato per via endovenosa* entro i 60 minuti che precedono l'incisione cutanea* ed almeno cinque o dieci minuti prima di gonfiare un'eventuale fascia ischemica, con modeste differenze tra molecole diverse in relazione alla farmacocinetica. Ciò allo scopo di permettere un'adeguata diffusione del farmaco nei tessuti.

* La via endovenosa consente di ottenere livelli adeguati di farmaco in circolo indipendentemente da variabili legate all'assorbimento da parte del paziente. Inoltre, i dati sulla biodisponibilità e sulla caratteristiche farmacocinetiche dei singoli farmaci sono stati desunti da studi che prevedevano la somministrazione endovenosa degli agenti batterici.

Dosi successive

Le dosi successive andranno stabilite sulla base della farmacocinetica del farmaco scelto. In caso di impiego della cefazolina ogni 8 ore, per il cefamandolo ogni 2 ore e per il cefuroxime ogni 6 ore. Nella Tabella IV sono riportati alcuni possibili protocolli di profilassi antibiotica a breve termine per la Chirurgia Ortopedica.

È ancora controversa la questione riguardante le eventuali dosi successive intraoperatorie da somministrare in caso di prolungamento dell'intervento chirurgico. Nonostante non vi siano evidenze certe a favore di questa pratica, solitamente viene raccomandata un'ulteriore dose di antibiotico nel caso che l'intervento superi le 3-4 ore, e comunque una volta trascorso un tempo pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato (Tab. V). Un altro aspetto da tenere in considerazione è rappresentato dai casi in cui durante l'intervento si verifichi una considerevole perdita di sangue. Pur non essendo disponibili anche per questa evenienza orientamenti definitivi, vi sono indicazioni attendibili per consigliare una dose ulteriore di antibiotico, naturalmente dopo aver provveduto al riequilibrio delle condizioni circolatorie.

DURATA DELLA PROFILASSI

L'idea della somministrazione a breve termine di un antibiotico nella profilassi delle infezioni chirurgiche non è affatto recente. Come già esposto in precedenza, circa 40

Tab. IV. Protocollo di profilassi antibiotica a breve termine (24 h).

Farmaco	Dose preoperatoria	Dosi successive
Amoxicillina/Ac. Clavulanico	2,2 g	3 dosi (2,2 g) ogni 8 ore
Ampicillina/Sulbactam	3 g	3 dosi (1,5 g) ogni 6 ore
Cefazolina	1-2 g	3 dosi (1 g) ogni 8 ore
Cefamandolo	2 g	3 dosi (1-2 g) ogni 2 ore
Cefuroxime	2 g	3 dosi (1g) ogni 6 ore
Vancomicina	1 g	-
Teicoplanina	400-800 mg	-
Gentamicina*	80 mg	Nessuna o 80 mg dopo 8 ore

* = solo in associazione con cefalosporine o teicoplanina

anni fa Burke aveva chiarito, in seguito a classici studi condotti in laboratorio con infezioni sperimentali da *Staphylococcus aureus*, che “il periodo decisivo inizia nel momento in cui il batterio accede ai tessuti e termina entro tre ore”. In seguito, diversi studi condotti in altri laboratori hanno confermato i rilievi effettuati da Burke^{45 46}.

Sorprendentemente, l'efficacia di una profilassi a breve termine era stata sostenuta anche in campo ortopedico fin dal 1986, ma senza dubbio era rimasta una voce inascoltata⁴⁷. Negli ultimi 25 anni una mole di evidenze cliniche si è andata accumulando a favore dell'impiego di una profilassi antibiotica a breve termine nella prevenzione delle infezioni chirurgiche. Recentemente, una revisione sistematica commissionata dal servizio sanitario nazionale britannico e condotta da un comitato di esperti del settore ha preso in esame tutti gli RCT pubblicati tra il 1966 e il 1998, ricercati attraverso il Cochrane Controlled Trial Register, MEDLINE ed EMBASE, che valutavano la profilassi antimicrobica nella prevenzione delle infezioni dopo artroprotesi totale d'anca⁴⁸. In questo notevole studio sono state inoltre esaminate tutte le bibliografie delle revisioni esistenti e contattati personalmente esperti del settore per individuare lavori sfuggiti alla prima ricerca. Sono stati presi in considerazione studi pubblicati in ogni lingua. Questo enorme lavoro di “scrematura” ha consentito di selezionare 25 RCT condotti in maniera rigorosa e privi di sostanziali errori di forma o metodo, in grado di fornire informazioni attendibili. Nei lavori esaminati la durata della somministrazione variava da una dose singola a 14 giorni dopo l'intervento. *Non vi era alcuna evidenza che prolungare la terapia antibiotica oltre le 24 ore post-operatorie riducesse la percentuale di infezioni.*

Diverse altre linee guida e direttive basate sulla raccolta di simili evidenze hanno confermato l'indicazione ad eseguire una profilassi a breve termine, con dose singola o con un massimo di tre dosi post-operatorie, e comunque limitata alla prima giornata post-operatoria⁴⁹⁻⁵².

Una successiva revisione sistematica effettuata su quasi 10.000 pazienti di chirurgia generale ha effettuato un'analisi comparativa tra un regime di profilassi a singola dose rispetto a dosi multiple a breve termine⁵³. L'esame dei risultati depone addirittura in favore di un regime di profilassi antibiotica “extra short-term”, cioè a dose singola, in quanto non sono state rilevate differenze significative nella percentuale di infezione nei due gruppi. Una recente metanalisi relativa questa volta alla sola chirurgia ortopedica ed in particolare riguardante gli interventi per fratture di collo del femore ha confermato l'efficacia di

Tab. V. Dose intraoperatoria aggiuntiva.

Farmaco	Emivita (ore)	Intervallo dosi intraoperatorie (ore)
Cefazolina	1,9	4
Cefuroxime	1,8	4
Cefamandolo	1	1-2
Clindamicina	2,4	5-6
Metronidazolo	6-14	-
Vancomicina	4-9	-
Teicoplanina	48-72	-
Gentamicina	2,5	8

una dose singola⁵⁴. Dunque un prolungamento della profilassi antibiotica peri-operatoria se da un lato si dimostra inutile in quanto tende ad aumentare i costi in assenza di una maggiore efficacia nella prevenzione delle infezioni, d'altro canto contiene in sé elementi di pericolosità per i pazienti, sia nell'immediato, sia in una visione più globale della questione. Tra i possibili effetti negativi diretti va ricordata una patologia importante quale la colite da *C. difficile*. Fino al 16% dei casi di colite da *C. difficile* nei pazienti chirurgici sono conseguenza diretta della sola somministrazione della profilassi antibiotica⁵⁵. Tuttavia l'impiego inappropriato della profilassi antibiotica costituisce, in prospettiva, un problema molto più grave, in quanto potenzialmente capace di selezionare microrganismi patogeni resistenti alla terapia antibiotica.

Secondo dati dei Centers for Disease Control di Atlanta, ogni anno circa 2 milioni di persone negli Stati Uniti contraggono infezioni in ambiente ospedaliero. Il 70% dei batteri responsabili di queste infezioni sono resistenti almeno ad uno degli antibiotici impiegati per debellarle. Il costo annuale dell'antibioticoresistenza di un solo patogeno, lo *Staphylococcus aureus* (noto per le infezioni anche in ambito ortopedico) ammonta a circa 122 milioni di dollari. E i dati che emergono sulla situazione italiana non sono affatto rassicuranti. Pur non disponendo di una stima attendibile per quanto concerne l'aspetto economico, anche in Italia la resistenza agli antibiotici rappresenta un fenomeno in costante aumento.

La resistenza agli antibiotici non è un problema legato al singolo caso. Nel 2000, in occasione della quarantesima Conferenza interdisciplinare sugli agenti antimicrobici e sulla chemioterapia, organizzata annualmente dalla Società Americana di Microbiologia a Toronto, è stato tenuto un simposio dal titolo “Global Resistance Day”. In

questa riunione è stato sottolineato come gli antibiotici siano farmaci “sociali” nel senso che la maniera in cui un antibiotico viene impiegato determinerà delle conseguenze non solo nella risposta di quel singolo paziente, ma anche nella risposta dei pazienti futuri⁵⁶. Affrontando il tema preoccupante della crescente resistenza dei microrganismi a tutti i tipi di antibiotici, qualche autorità del settore si è spinta persino a presagire un’apocalittica era post-antibiotica⁵⁷. Anche se un tale scenario sembra troppo pessimistico, almeno nel breve periodo, è indubbio che tutti i membri della comunità medica condividono la pesante responsabilità di dover usare questi farmaci nella maniera più opportuna, per il bene di tutti i pazienti e, in definitiva, di tutta la comunità.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

A nostro parere la raccomandazione più importante che emerge da questa revisione e che più di ogni altra, se accolta, potrebbe migliorare l’efficacia della profilassi antibiotica in Chirurgia Ortopedica riguarda la durata della profilassi stessa.

Lo scopo della somministrazione di antibiotici in occasione di un intervento chirurgico è quello di ottenere dei valori sierici e tissutali di antibiotico, al momento dell’incisione e per tutta la durata dell’intervento chirurgico, idonei a inibire/uccidere i microrganismi che possono contaminare il campo operatorio. Le evidenze attualmente in nostro possesso impongono di eseguire una profilassi antibiotica peri-operatoria di durata non superiore alle 24 ore.

Non vi sono altresì evidenze sufficienti a supportare la pratica di continuare la somministrazione di antibiotici fino alla rimozione di drenaggi o cateteri. Continuare a lungo gli antibiotici dopo la sutura della ferita non riduce l’incidenza d’infezione, tuttavia, nel caso che questa si verifichi, sarà provocata con maggiore probabilità da un microrganismo resistente.

La somministrazione prolungata della profilassi antibiotica in chirurgia ortopedica è dunque una pratica irragionevolmente costosa, favorisce i fenomeni di resistenza antibiotica ed espone i pazienti ad un aumento della morbilità legata agli antibiotici.

BIBLIOGRAFIA

¹ Garlock JH, Seley JP. *The use of sulfanilamide in surgery of the*

colon and rectum: preliminary report. Surgery 1939;5:787-90.

² Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al. *Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals.* JAMA 1996;275:234-40.

³ Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To err is human: building a safer health system.* Washington DC: Institute of Medicine 1999.

⁴ Burke JP. *Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients: an update from LDS Hospital, Salt Lake City.* Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 2):S78-83.

⁵ Silver A, Eichorn A, Kral J, Pickett G, Barie P, Pryor V, et al. *The antibiotic prophylaxis study group. Timeliness and use of antibiotic prophylaxis in selected inpatient surgical procedures.* Am J Surg 1996;171:548-52.

⁶ Ronveaux O, Mertens R, Jans B, Dupont Y. *Methods in surgical antibacterial prophylaxis in Belgium, 1992-1995.* Acta Clin Belg 1996;51:386-94.

⁷ Motola G, Russo F, Mangrella M, Vacca C, Mazzeo F, Rossi F. *Antibiotic prophylaxis for surgical procedures: a survey from an Italian university hospital.* J Chemother 1998;10:375-80.

⁸ Gorecki P, Schein M, Rucinski JC, Wise L. *Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues.* World J Surg 1999;23:429-32.

⁹ Vaisbrud V, Raveh D, Schlesinger Y, Amos MY. *Surveillance of antimicrobial prophylaxis for surgical procedures.* Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:610-3.

¹⁰ Codina C, Trilla A, Riera N, Tuset M, Carne X, Ribas J, et al. *Perioperative antibiotic prophylaxis in spanish hospitals: results of a questionnaire survey.* Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:436-9.

¹¹ Zoutman D, Chau L, Watterson J, Mackenzie T, Djurfeldt M. *A canadian survey of prophylactic antibiotic use among hip-fracture patients.* Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:752-5.

¹² Bailly P, Lallemand M, Thouverez M, Talon D. *Multicentre study on the appropriateness of surgical antibiotic prophylaxis.* J Hosp Infect 2001;49:135-8.

¹³ Dettkenkofer M, Forster DH, Ebner W, Gastmeier P, Ruden H, et al. *The practice of perioperative antibiotic prophylaxis in eight german hospitals.* Infection 2002;30:164-7.

¹⁴ Carlsson AK, Lidgren L, Lindberg L. *Prophylactic antibiotics against early and late deep infections after total hip replacement.* Acta Orthop Scand 1977;48:405-10.

¹⁵ Hill C, Flamant R, Mazas F, Evrard J. *Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomized trial.* Lancet 1981;159:194-200.

¹⁶ Doyon F, Evrard J, Mazas F. *Long-term results of prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement.* Lancet 1987;1:8573-80.

¹⁷ Schulitz K, Winkelmann W, Schoening B. *The prophylactic use of antibiotics in alloarthroplasty of the hip joint for coxarthrosis.* Arch Orthop Trauma Surg 1980;96:79-82.

¹⁸ Fitzgerald R, Thompson R. *Cephalosporin antibiotics in the prevention and treatment of musculo-skeletal sepsis.* J Bone Joint Surg 1983;65A:1201-5.

¹⁹ Doyon F, Evrard J, Mazas F. *An assessment of published trials on antibiotic prophylaxis in orthopaedic surgery.* French J

- Orthop Surg 1989;3:49-53.
- ²⁰ Heath AF. *Antimicrobial prophylaxis for arthroplasty and total joint replacement: discussion and review of published clinical trials*. Pharmacotherapy 1991;11:157-63.
- ²¹ Norden CW. *Antibiotic prophylaxis in orthopaedic surgery*. Rev Infect Dis 1991;13(Suppl 10):842-6.
- ²² Hughes SP, Miles RS, Littlejohn M, Brown E. *Is antibiotic prophylaxis necessary for internal fixation of low-energy fractures?* Injury 1991;22:111-3.
- ²³ Paiement GD, Renaud E, Dagenais G, Gosselin RA. *Double-blind randomized prospective study of the efficacy of antibiotic prophylaxis for open reduction and internal fixation of closed ankle fractures*. J Orthop Trauma 1994;8:64-6.
- ²⁴ Hjortrup A, Sorensen C, Mejdahl S, Horsnaes M, Kjersgaard P. *Antibiotic prophylaxis in surgery for hip fractures*. Acta Orthop Scand 1990;61:152-3.
- ²⁵ Kaukonen JP, Kemppainen E, Makijarvi J, Tuominen T. *One dose cefuroxime prophylaxis in hip fracture surgery*. Ann Chir Gynaecol 1995;84:417-9.
- ²⁶ Boxma H, Brohekuizen T, Patka P, Oosting H. *Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial*. Lancet 1996;347:1133-7.
- ²⁷ Gillespie WJ, Walenkamp G. *Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software 2002, issue 3.
- ²⁸ Nafziger DA, Saravolatz LD. *Infection in implantable prosthetic devices*. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and control of nosocomial infections. Third Edition*. Baltimore, USA: Williams & Wilkins 1997, pp. 889-923.
- ²⁹ Brown AR, Vicca AF, Taylor GJS. *A comparison of prophylactic antibiotic regimens against airborne orthopaedic wound contamination*. J Hosp Infect 2001;48:117-21.
- ³⁰ Periti P, Mini E, Mosconi G. *Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: the role of teicoplanin*. J Antimicrob Chemother 1998;41:329-40.
- ³¹ De Lalla F. *L'infezione postoperatoria in chirurgia protesica ortopedica*. In: De Lalla, ed. *L'infezione postoperatoria. Clinica, Terapia, Profilassi*. Pavia: Edizioni Medico Scientifiche 2003.
- ³² Venditti M. *Vancomicina: uso in profilassi*. Padova: Piccin 1994.
- ³³ Lazzarini L, Novelli A, Marzano N, Timillero L, Fallani S, Viola R, et al. *Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in total knee arthroplasty: a tissue penetration study*. J Arthroplasty 2003;18:342-6.
- ³⁴ Charnley J, Eftekhari N. *Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip joint*. Br J Surg 1969;56:641-9.
- ³⁵ Lidwell OM. *Air, antibiotics and sepsis in replacement joints*. J Hosp Infect 1988;11(Suppl C):18-40.
- ³⁶ Gristina AG, Giridhar G, Gabriel BL, Naylor PT, Myrvik QN. *Cell biology and molecular mechanisms in artificial device infections*. Int J Artif Organs 1993;16:755-64.
- ³⁷ Costerton JW, Khoury AE, Ward KH, Anwar H. *Practical measures to control device-related bacterial infections*. Int J Artif Organs 1993;16:765-70.
- ³⁸ Miles AA, Miles EM, Burke J. *The value and duration of defense reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria*. Br J Exp Pathol 1957;5:787-90.
- ³⁹ Burke JR. *The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions*. Surgery 1961;50:161-8.
- ⁴⁰ Olix ML, Klug TJ, Coleman CR, Smith WS. *Prophylactic penicillin and streptomycin in elective operations on bones, joints and tendons*. Surg Forum 1960;10:818-9.
- ⁴¹ Schonoltz GJ, Borgia CA, Blair JD. *Wound sepsis in orthopedic surgery*. J Bone Joint Surg 1962;44A:1548-52.
- ⁴² Finland M, McGowan JE Jr. *Nosocomial infections in surgical patients: observations on effects of prophylactic antibiotics*. Arch Surg 1976;184:443-52.
- ⁴³ Wiggins CE, Nelson CL, Clarke R, Thompson CH. *Concentration of antibiotics in normal bone after intravenous injection*. J Bone Joint Surg 1978;60A:93-6.
- ⁴⁴ Whyte W, Hodgson R, Tinkler J. *The importance of airborne bacterial contamination of wounds*. J Hosp Infect 1982;3:123-35.
- ⁴⁵ Scher KA, Wroczynski AF, Jones CW. *Duration of antibiotic prophylaxis: an experimental study*. Am J Surg 1986;151:209.
- ⁴⁶ Waldvogel FA, Vaudaux PE, Pittet D, Lew PD. *Perioperative antibiotic prophylaxis of wound and foreign body infections: microbial factors affecting efficacy*. Rev Infect Dis 1991;13(Suppl 10):782-9.
- ⁴⁷ Heydemann JS, Nelson CL. *Short-term preventive antibiotics*. Clin Orthop 1986;205:184-7.
- ⁴⁸ Glenn AM, Song F. *Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review*. Health Technol Assess 1999;3.
- ⁴⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline*. July 2000. (Disponibile all'indirizzo: www.sign.uk).
- ⁵⁰ Krause PJ, Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. *Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures*. Clin Infect Dis 1994;18:422-7.
- ⁵¹ ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm 1999;56:1839-88.
- ⁵² Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR, the Hospital Infection Control Practice Advisory Committee. *Guideline for the prevention of surgical site infection, 1999*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:247-80. (disponibile all'indirizzo: www.cdc.gov/ncidod/hip/SSI/SSI.pdf).
- ⁵³ McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A. *Single- vs. multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review*. Aust N Z J Surg 1998;68:388-96.
- ⁵⁴ Southwell-Keely JP, Russo RR, March L, Cumming R, Cameron I, Brnabic AJM. *Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a metaanalysis*. Clin Orthop 2004;419:179-84.
- ⁵⁵ Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. *Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with Clostridium difficile-associated diarrhea*. Am Surg 1999;65:507-11.
- ⁵⁶ Levy S. *Resistance. The magnitude of the problem*. Global Resistance Day, Toronto, Canada, 16 settembre 2000.
- ⁵⁷ Cohen ML. *Epidemiology of drug resistance: implications for a postantibiotic era*. Science 1991;257:1050-5.