



La profilassi antibiotica nelle fratture esposte: la proposta per un nuovo PDTA

E. Zamparini^{1,a} (✉), E. Castiello², E. Marchionni¹, N. Rossi^{1,b}, G. Fornaro¹, C. Pungetti², D. Tigani², P. Viale¹

¹Infectious Diseases Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, Sant'Orsola Hospital, Alma Mater University of Bologna, Bologna, Italia

²Department of Orthopaedics, Maggiore Hospital, Bologna, Italia

^aeleonora.zamparini@aosp.bo.it; ^bnicorossi89@hotmail.it

ABSTRACT – ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN OPEN FRACTURES: OUR PROPOSAL FOR A NEW DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC PROTOCOL

As shown by the studies of Gustilo–Anderson, infections are one of the most frequent complications in open fractures, owing to the heavy contamination of tissue during the trauma. Therefore, an immediate antibiotic prophylaxis capable of covering the majority of microbes involved in this type of contamination is needed. In this paper we address this need by proposing a diagnostic-therapeutic protocol.

Publicato online: 12 febbraio 2019

© Società Italiana Ortopedici Traumatologi Ospedalieri d'Italia 2019

Introduzione

Le infezioni sono una delle complicanze più comuni delle fratture esposte. Secondo gli studi di Gustilo e Anderson [1], il rischio aumenta con la gravità della frattura; pertanto, la somministrazione di un'adeguata profilassi antibiotica è uno dei momenti fondamentali del percorso terapeutico.

Al Centro Ortopedico di Traumatologia dell'Ospedale Maggiore afferiscono gravi politraumi e solo di recente è stata introdotta la consulenza infettivologica strutturata per tutti i pazienti affetti da tale patologia, al fine di ottimizzarne la gestione.

Il Protocollo di profilassi in essere prevede, per fratture esposte di grado I e II, la somministrazione di cefazolina, mentre per quelle di grado III l'associazione gentamicina singole dose + clindamicina da proseguire per alcuni giorni. I dosaggi di tali molecole sono prestabiliti e non decisi sulla base di peso e/o funzionalità renale del paziente e non viene effettuato un vero work-up microbiologico sui focolai di frattura, né all'ingresso in Ospedale né nella fase di osteosintesi.

Il nostro gruppo di lavoro, composto dall'Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia dell'Ospedale Maggiore di Bologna e dal gruppo Infezioni Osteoarticolari della Clinica di Malattie Infettive dell'Ospedale Sant'Orsola-Malpighi di Bologna (che svolge ruolo di consultant presso il Trauma Center), ha deciso di effettuare una review della letteratu-

ra e “modernizzare” la gestione di questa patologia creando un percorso diagnostico terapeutico aziendale (PDTA), anche alla luce sia delle nuove conoscenze sulla farmacocinetica degli antibiotici, sia del cambiamento dei patogeni presenti nelle nostre realtà.

In questo articolo illustreremo il nostro nuovo PDTA e discuteremo il razionale delle scelte gestionali.

Materiali e metodi

La prima valutazione del paziente verrà effettuata al momento dell'accesso presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale Maggiore, dove il paziente verrà visitato dall'Ortopedico che effettuerà la classificazione del grado di frattura esposta secondo i criteri di Gustilo–Anderson [1]. Se il paziente dovesse accedere al Pronto Soccorso generale, sarà compito del medico di Medicina d'Urgenza allertare l'Ortopedico e richiederne la valutazione.

Eseguita la classificazione, entro mezz'ora dall'accesso andrà somministrata la terapia antibiotica che andrà scelta sulla base del tipo di frattura presente, valutato secondo la classificazione di Gustilo–Anderson:

- *Tipo I*: paziente con micro-esposizioni non richiedenti ricovero in una struttura per acuti; verrà dimesso al proprio domicilio, dopo il trattamento della frattura e la sutura dei tessuti, con amoxicillina/acido clavulanico per os

- *Tipo II–IIIA e IIIB* (e tipo I solamente nel caso in cui il paziente dovesse essere ricoverato): amoxicillina/acido clavulanico (2,2 g ogni 6 ore) + clindamicina (600 mg ogni 8 ore)
- *Tipo IIIC e/o* grosse perdite di sostanza come amputazioni e subamputazioni e/o severi deficit vascolari: meropenem ev (2 g come dose da carico in due ore e poi 1 g ogni 6 ore) + fosfomicina ev (8 g come dose da carico in due ore seguita da 16 g in infusione continua nelle 24 ore nella modalità di 4 somministrazioni da 4 g l'una da infondere in 6 ore ciascuna).

Le molecole andranno modificate qualora il paziente riferisca in anamnesi allergia/intolleranza a uno dei principi attivi implicati. Inoltre, i dosaggi sopra riportati saranno da modificare sulla base della funzionalità renale del paziente (calcolo della clearance con CDK-EPI) e del peso [2].

La durata di tale profilassi sarà di almeno 72 ore per le fratture esposte di tipo I e II, mentre per fratture di grado maggiore che presentino estesi lesioni cutanee e/o vascolari, la durata della terapia non sarà predefinita ma verrà stabilita dal consulente infettivologo alla luce dell'andamento clinico e biomorale. Nella gestione delle estese perdite di sostanza sarà necessaria anche la valutazione da parte del chirurgo plastico.

In sede di intervento di debridement dei tessuti molli, riduzione dell'esposizione e posizionamento di fissatore esterno temporaneo (nonché durante eventuali successivi interventi di pulizia), verranno effettuati prelievi di tessuto per esame colturale.

Risultati e discussione

Timing

In letteratura è presente un consenso unanime in merito alla necessità di iniziare una terapia antibiotica nel tempo più breve possibile—e comunque non oltre le tre ore—dall'evento traumatico [2, 3]. L'antibioticoterapia, pertanto, nel nostro Protocollo gestionale, andrà iniziata entro trenta minuti dall'accesso del paziente presso il Pronto Soccorso (somministrata su prescrizione del medico di Pronto Soccorso se l'accesso dovesse avvenire presso il PS Generale ovvero del chirurgo ortopedico di guardia se l'accesso dovesse avvenire direttamente presso il PS Ortopedico).

Tipo

Nonostante non vi sia un consenso unanime in merito al tipo di antibiotico da utilizzare nella gestione delle fratture esposte [3, 4], diversi studi clinici hanno documentato l'efficacia delle cefalosporine di prima generazione nel prevenire lo sviluppo sia di infezioni profonde a carico dei tessuti molli, sia di complicanze molto più invalidanti come le osteomieliti [2]; in letteratura vi sono tuttavia sempre più lavori

che sottolineano la necessità di ampliare lo spettro antibiotico sia verso i Gram-negativi sia verso MRSA, soprattutto nelle fratture di tipo III (secondo Gustilo–Anderson) [5, 6]. Nel nostro Protocollo gestionale la scelta delle molecole da utilizzare è stata stabilita tenendo conto dei lavori presenti in letteratura, dell'epidemiologia locale, delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche delle molecole e della clinica del paziente.

Partendo dalla microbiologia locale, in considerazione del fatto che i batteri normalmente implicati nella contaminazione delle fratture esposte sono ambientali e pertanto poco esposti a pressione antibiotica, sono state scelte due molecole (amoxicillina-acido clavulanico e clindamicina) con buono spettro d'azione sia verso Gram+ che verso Gram- di comunità [5]. Tali molecole rappresentano, di norma, una delle prime scelte terapeutiche nel trattamento delle infezioni complicate di cute e tessuti molli e sono generalmente ben tollerate; clindamicina, poi, possiede proprietà anti-tossigene, per cui risulta essere una buona scelta terapeutica soprattutto in presenza di ferite contaminate [7]. Entrambe le molecole scelte hanno un'ottima distribuzione nei tessuti molli e, ai dosaggi appropriati, anche a livello del tessuto osseo.

In caso di fratture esposte con grosso danno vascolare, subamputazioni e amputazioni traumatiche, l'approccio terapeutico sarà maggiormente aggressivo poiché trattasi di pazienti spesso gravi, che transitano tra reparti di degenza, sale operatorie e reparti di Terapia Intensiva che, quindi, non solo necessitano di una maggiore intensità di cure, ma sono a più alto rischio di colonizzazione da parte di patogeni nosocomiali [5]. Alla luce di ciò, la nostra scelta terapeutica ha favorito una terapia di associazione di massima performance che prevede l'utilizzo di meropenem e fosfomicina; questo anche alla luce del fatto che in questi pazienti vi è una maggiore probabilità di infezione da parte di *Pseudomonas aeruginosa* e di altri batteri Gram- [5]; tali patogeni, nel setting del paziente grave, possono avere pattern di resistenza tali per cui si rende necessario utilizzare una terapia con buona efficacia, basso rischio di resistenza ed elevata distribuzione anche in tessuti nei quali il circolo è danneggiato [8].

Durata

La durata del trattamento antibiotico resta controversa. Recentemente, alcune review hanno sottolineato come una durata breve (3 giorni) possa essere vantaggiosa e comunque non inferiore, in termini di outcome, rispetto a terapie protratte a lungo [3, 4].

Un possibile approccio può essere, come previsto dal nostro PDTA, quello di valutare evolutivamente l'andamento locale della ferita chirurgica, stabilendo la durata del trattamento alla luce di quadro locale e biomorale; pur mantenendo

una durata standard di terapia di circa 3–5 giorni sarà fondamentale, al termine di tale periodo, programmare una valutazione collegiale che preveda la presenza del consulente infettivologo, dell'ortopedico e, eventualmente, del chirurgo plastico [9].

Nel caso di esposizioni minori con buon andamento del quadro locale senza necessità di ulteriori interventi chirurgici a breve termine (quindi paziente dimissibile dopo pochi giorni), sarà possibile proseguire un'eventuale profilassi presso il domicilio con terapia per os, per un tempo totale prestabilito di 3 gg [3, 4].

Effettuare terapie “a misura di paziente” anziché stabilire durate di trattamento predefinite, può essere più efficace nel prevenire sia complicanze infettive che eventuali effetti collaterali farmaco-relati.

Prelievi microbiologici

Dai dati presenti in letteratura non emerge una chiara attendibilità dei prelievi microbiologici effettuati sul focolo di frattura esposta; spesso, però, non è nota la modalità di prelievo dei campioni; in particolare, non viene sempre specificato se trattasi di tamponi o biopsie di tessuto; non viene sempre specificato neppure il timing di esecuzione degli stessi (sala operatoria o all'ingresso in Pronto Soccorso?) [10].

Nel caso di fratture esposte di grave entità (Tipo II e III secondo GA) viene da noi consigliata l'esecuzione di almeno 3–5 prelievi di tessuto dalla sede di esposizione durante il primo intervento di debridement e riduzione della frattura. Collezionare questi prelievi fin dalla fase iniziale del trattamento chirurgico ci consente di:

- avere una base microbiologica che ci permetta sia di procedere con una eventuale de-escalation della terapia antibiotica impostata, sia di iniziare un eventuale trattamento mirato in caso di complicanze infettive
- dare avvio a un monitoraggio epidemiologico al fine di mappare la flora batterica locale, individuare eventuali modifiche subite da questa in termini di pressione antibiotica e descrivere l'eventuale insorgenza di farmacoresistenze.

I prelievi andranno ripetuti durante tutti i successivi eventuali interventi di pulizia.

Conclusioni

Le complicanze infettive a carico del tessuto osseo secondarie a fratture esposte rappresentano un grosso rischio di disabilita spesso permanente in pazienti quasi sempre molto giovani; non vi sono, ad oggi, protocolli standardizzati per la gestione di questo tipo di patologie e, pertanto, abbiamo pensato di creare un PDTA volto a cercare di ottimizzarne la gestione.

Punti centrali del nostro percorso gestionale sono:

- l'approccio multidisciplinare che prevede la collaborazione tra diverse figure professionali (infettivologo, ortopedico, chirurgo plastico, microbiologo, farmacologo clinico) [9]
- l'ottimizzazione delle scelte terapeutiche, dei dosaggi delle molecole utilizzate, della durata della terapia antibiotica [2]
- un corretto work-up microbiologico.

Prossimo passo sarà introdurre, all'interno del percorso diagnostico-terapeutico, la gestione dell'atto chirurgico nel momento in cui verrà eseguita l'osteosintesi interna (in termini sia di diagnosi microbiologica che di eventuale trattamento medico).

CONFLITTO DI INTERESSE Gli autori E. Zamparini, E. Castiello, E. Marchionni, N. Rossi, G. Fornaro, C. Pungetti, D. Tigani e P. Viale dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

CONSENSO INFORMATO E CONFORMITÀ AGLI STANDARD ETICI Tutte le procedure descritte nello studio e che hanno coinvolto esseri umani sono state attuate in conformità alle norme etiche stabilite dalla dichiarazione di Helsinki del 1975 e successive modifiche. Essendo uno studio puramente descrittivo, non è stato necessario acquisire il consenso informato dei pazienti.

HUMAN AND ANIMAL RIGHTS L'articolo non contiene alcuno studio eseguito su esseri umani e su animali da parte degli autori.

Bibliografia

1. Gustilo RB, Anderson JT (1976) Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Jt Surg, Am* 58(4):453–458
2. Carver DC, Kuehn SB, Weinlein JC (2017) Role of systemic and local antibiotics in the treatment of open fractures. *Orthop Clin N Am* 48(2):137–153
3. Isaac SM, Woods A, Danial IN, Mourkus H (2016) Antibiotic prophylaxis in adults with open tibial fractures: what is the evidence for duration of administration? A systematic review. *J Foot Ankle Surg* 55(1):146–150
4. Dunkel N, Pittet D, Tovmirzaeva L et al (2013) Short duration of antibiotic prophylaxis in open fractures does not enhance risk of subsequent infection. *Bone Jt J* 95-B(6):831–837
5. Giesecke MT, Schwabe P, Wichlas F et al (2014) Impact of high prevalence of pseudomonas and polymicrobial gram-negative infections in major sub-/total traumatic amputations on empiric antimicrobial therapy: a retrospective study. *World J Emerg Surg* 9:55
6. Chen AF, Schreiber VM, Washington W et al (2013) What is the rate of methicillin-resistant staphylococcus aureus and gram-negative infections in open fractures? *Clin Orthop Relat Res* 471(10):3135–3140
7. Andreoni F, Zürcher C, Tarnutzer A et al (2017) Clindamycin affects group A Streptococcus virulence factors and improves clinical outcome. *J Infect Dis* 215(2):269–277

8. Schintler MV, Traummüller F, Metzler J et al (2009) High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother* 64(3):574–578
9. Naique SB (2006) Management of severe open tibial fractures: the need for combined orthopaedic and plastic surgical treatment in specialist centres. *J Bone Jt Surg, Br* 88(3):351–357
10. Otchwemah R, Grams V, Tjardes T et al (2015) Bacterial contamination of open fractures—pathogens, antibiotic resistances and therapeutic regimes in four hospitals of the trauma network Cologne, Germany. *Injury* 46(Suppl 4):104–108