

Ferrara 12-13 marzo 2004

Linee guida nella diagnosi delle infezioni osteoarticolari

**L'ossigenoterapia iperbarica
nel trattamento della osteomielite
cronica refrattaria (OCR)**

G. Vezzani ASL Parma

La ossigenoterapia iperbarica, OTI, è la somministrazione di ossigeno per via inalatoria a pressioni più elevate di quella atmosferica.



Per osteomielite cronica refrattaria si intende una osteomielite cronica persistente o ricorrente, che si mantiene tale anche dopo la applicazione di terapie appropriate.

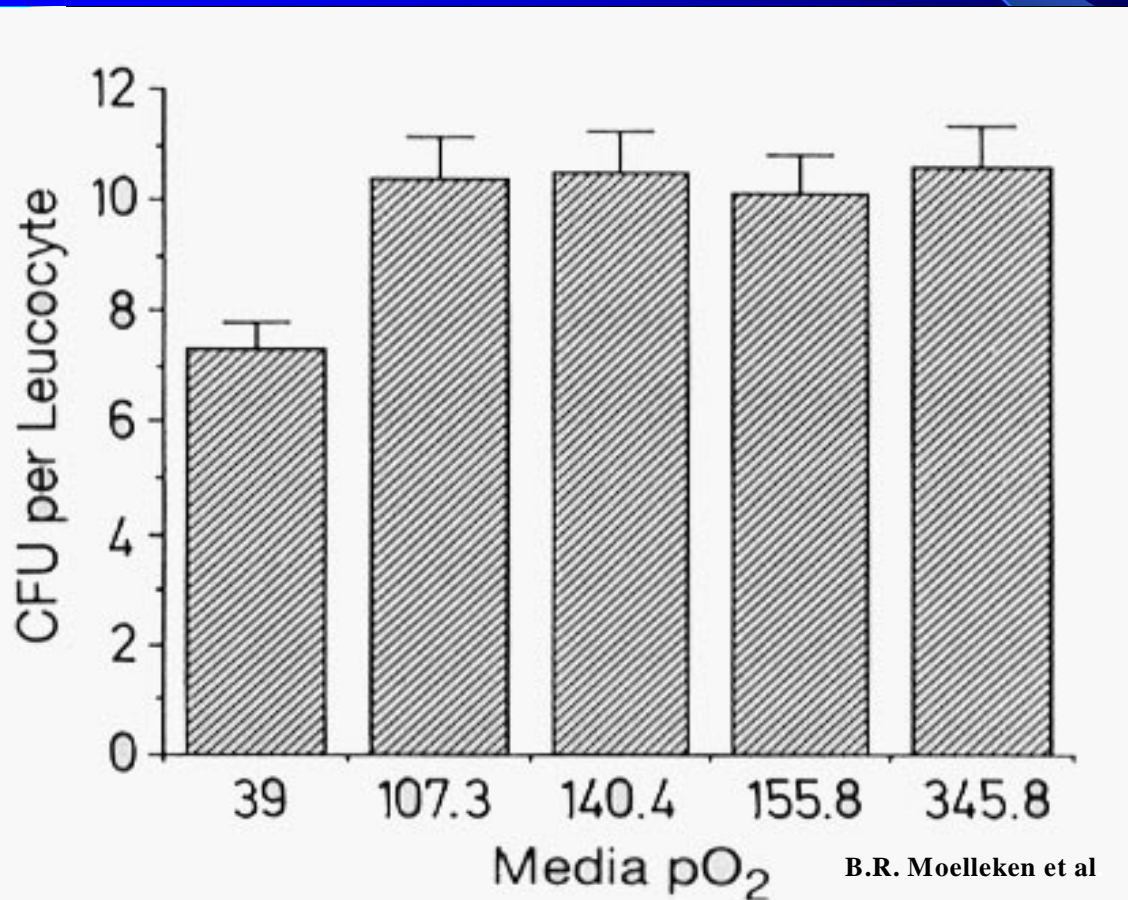
**•Strauss MB. Refractory osteomyelitis
J Hyper Med, 1987. 2:1039-1051.**

Nell'osso osteomielitico, durante l'esposizione a OTI (pressione di trattamento non inferiore a 2.5 ATA per un tempo di esposizione di almeno 60'), la pressione parziale di ossigeno torna a valori normali o al disopra della norma.

- Mader JT. et al. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *Journal of Infectious Diseases* 1980;142:915-922

Il killing batterico più efficace dei leucociti neutrofili è ossigeno dipendente e richiede una pressione di ossigeno non inferiore a 40 mmHg.

•Hohn, D.C. Oxygen and leukocyte microbial killing, in Hyperbaric Oxygen therapy, J.C. Davis and T.K. Hunt, Editors. 1977, Undersea Medical Society: Bethesda. p. 101-110



OTI ha inoltre dimostrato la sua efficacia nelle OCR non ematogene da batteri anaerobi che rappresentano circa il 15% di tutti gli isolamenti delle OCR.

- **Slick WK. Hyperbaric oxygen therapy in anaerobic infections. Med Times, 1978. 106(10):15d(82) 16d(82),21d(82).**
- **Park MK, RA Myers and L Marzella. Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunologic responses. Clin Infect Dis 1992; 14(3):720-40.**

Gli osteoclasti hanno un'attività metabolica 100 volte più elevata di quella degli osteociti, ma strettamente legata alla pressione parziale di ossigeno tissutale. Poiché spesso la demarcazione fra osso sano e infetto non è ben chiara, l'incremento di attività degli osteoclasti, dovuta ad OTI, facilita conseguentemente la toilette chirurgica. La somministrazione a lungo termine di OTI, viene stimolata la produzione di collagene e l'angiogenesi nell'osso infetto.

- **Niinikoski J, R Penttinen, and E Kulonen. Effect of hyperbaric oxygenation on fracture healing in the rat: a biochemical study. Calcif Tissue Res 1970; Suppl:115-6.**
- **Hunt TK, MP Pai. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. Surg Gynecol Obstet 1972; 135:561-567.**
- **Strauss MB, et al. Effect of hyperbaric oxygen on bone resorption in rabbits. 1982, Seventh Annual Conference on the Clinical Applications of Hyperbaric Oxygen: Anaheim, CA**

Il trasporto degli antibiotici aminoglicosidici attraverso la parete batterica, coinvolge un meccanismo di membrana strettamente ossigeno dipendente che richiede una pressione parziale di almeno 20 mmHg. OTI è in grado di incrementare il trasporto degli antibiotici aminoglicosidici.

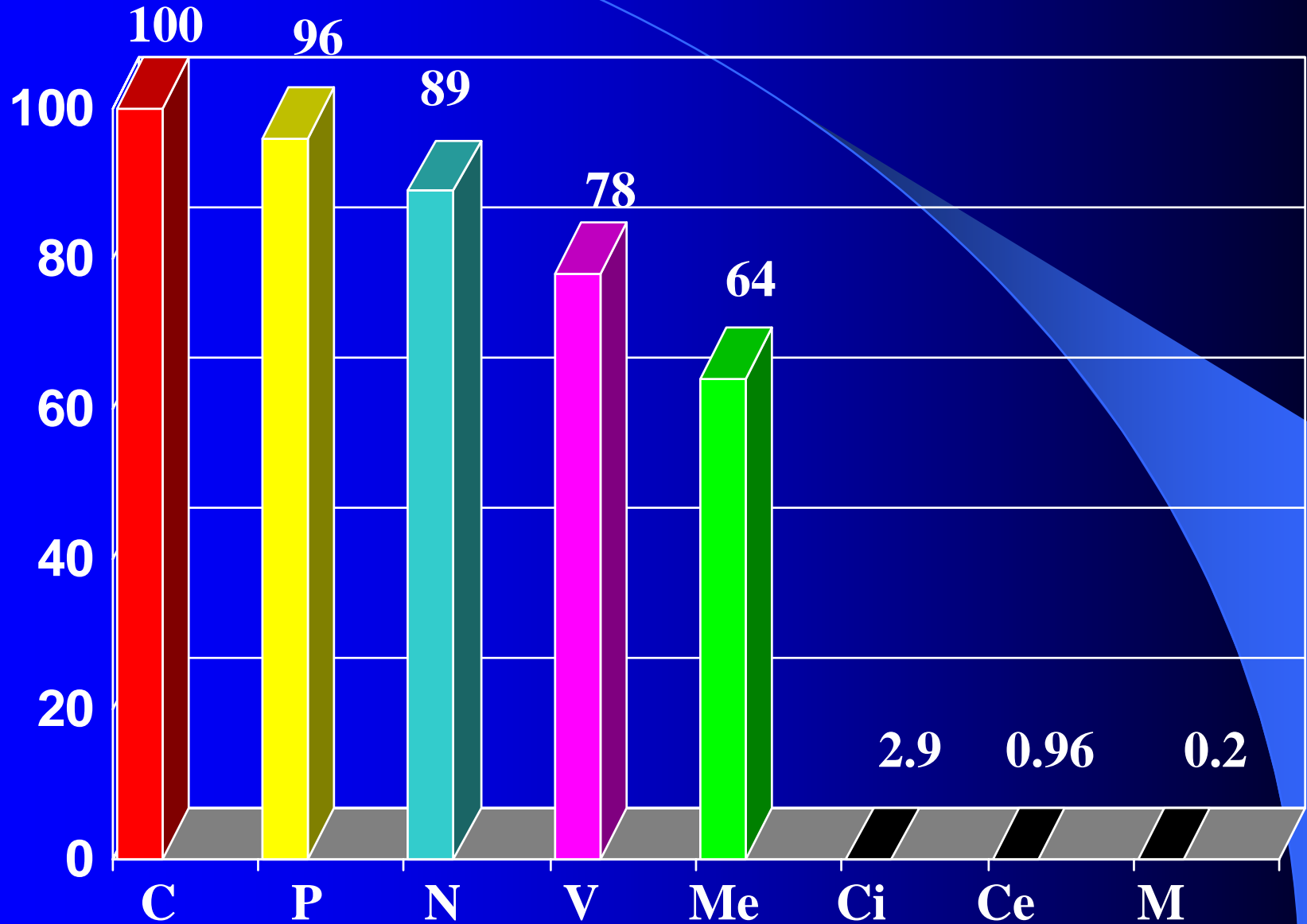
L'effetto sinergico fra OTI e antibiotici in corso di OCR è documentato per Cefazolina che, in osteomieliti sperimentali, quando associate, producono una riduzione della carica microbica maggiore di 100 volte che se somministrate separatamente.

•Verklin RN, G.L. Mandell. Alteration of effectiveness of antibiotics by anaerobiosis. J Lab Clin Med 1977; 89:65-71.

•Mader JT, et al. Potentiation of tobramycin by hyperbaric oxygen in experimental Pseudomonas aeruginosa osteomyelitis. 1987, 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy

• Mendel V, et al. Therapy with hyperbaric oxygen and cefazolin for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rats. Undersea Hyperb Med 1999;26(3):169-74.

Increase AST after 5 days



Classificazione di Cierny-Mader

	Classi anatomiche
Stadio 1	Osteomielite midollare
Stadio 2	Osteomielite superficiale
Stadio 3	Osteomielite localizzata
Stadio 4	Osteomielite diffusa
	Classi fisiologiche
A ospite	Normale
B ospite	Compromissione sistemica (Bs)
	Compromissione locale (Bl)
C ospite	Il trattamento può essere peggiore della malattia

Usualmente si raccomanda l'impiego della OTI negli stadi 3B e 4B, soddisfatto il seguente criterio di OCR "persistenza di segni di osteomielite 4-6 settimane dopo toilette chirurgica e terapia antibiotica parenterale".

•Mader JT, et al. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. Clin Ort 1999; 360:47.

Il protocollo più consueto consiste di un ciclo di 30 sedute a 2.5 ATA di almeno 80' con sedute quotidiane, quindi toilette chirurgica e ripresa immediata di altre 30 sedute almeno, con concomitante terapia antibiotica. Si può prevedere ulteriore ciclo di 30 sedute se clinicamente se ne avvede la necessità.

Le linee guida della American Heart Association 1999, riportano che OTI è classificata nella Classe II di evidenza (probabilmente utile e efficace, con rapporto rischio/beneficio favorevole) nel trattamento della OCR.

OTI ha dimostrato un rapporto costo/efficacia 5 volte più favorevole rispetto alla terapia con soli antibiotici e toilette chirurgica.

•Strauss MB. Economic considerations in chronic refractory osteomyelitis 1980. Long Beach, CA: Fifth Annual Conference on clinical Applications of Hyperbaric Oxygen.

Chen CY, et al. Chronic refractory tibia osteomyelitis treated with adjuvant hyperbaric oxygen a preliminary report [In Process Citation]. Chang Keng I Hsueh Tsa Chih 1998; 21(2):165-71.

Chen et al hanno ottenuto la guarigione clinica nel 86% dei casi con OTI aggiuntiva, in una piccola serie di 17 pazienti, con un follow-up di 17.2 mesi.

Maynor ML et al. Chronic osteomyelitis of the tibia: treatment with hyperbaric oxygen and autogenous microsurgical muscle transplantation J South Orthop Assoc 1998;7(1):43-57.

Maynor et al hanno trattato una serie di pazienti con OTI dopo una mediana di 12.5 mesi dalla diagnosi di OCR. La risoluzione dei casi è stata raggiunta in 21 su 26 pazienti (86%), 12 su 15 (80%) e 5 su 8 (63%), rispettivamente al follow-up di 24, 60 e 84 mesi.

Il monitoraggio microbiologico della osteomielite di tibia fistolizzata di classe C della classificazione di Cierny-Mader in corso di trattamento OTI.

Materiali e metodi:

- Tutte le OCR di tibia erano fistolizzate**
- Erano state eseguite almeno due toilette chirurgiche**
- Le colture batteriche eseguite sul secreto fistoloso erano positive prima di iniziare il trattamento iperbarico e su queste era eseguito antibiogramma.**
- Doveva essere portato a termine il primo ciclo di trattamento OTI**
- Doveva essere eseguito trattamento antibiotico mirato per tutto il periodo di OTI**
- Al 15° e 30° giorno di trattamento sono state ricontrollate le colture batteriche.**

Risultati:

Sono stati trattati con OTI (2.5 ATA 60") dal 1998 al 2003, 73 casi di OCR fistolizzate di tibia della classe C della classificazione di Cierny-Mader.

50 maschi e 23 femmine. Età 16-78 anni. Durata della OCR da 8 mesi a 18 anni.

Nessun paziente ammesso allo studio era diabetico.

1° controllo: (15 trattamenti OTI) 13 colture (18%)

era negativo

2° controllo: (30 trattamenti OTI) 50 su 56 colture (89%)

era negativo

In 4 casi (5.4%) non fu possibile eseguire il secondo controllo perché la fistola era pressoché chiusa.

Risultati:

a due mesi dal 1° ciclo, nessuna fistola era chiusa, e al controllo colturale eseguito prima di intraprendere il 2° ciclo, su 64 pazienti che si sono presentati (5 hanno rinunciato al 2° trattamento) ben 32 (50%), aveva colture nuovamente positive.

A metà del 2° ciclo (dopo 15 trattamenti) nessuna coltura batterica divenne negativa.

Alla fine del 2° ciclo solo 4 colture su 32 (12.5%) divennero negative.

Conclusione:

Nella OCR fistolizzata di gamba, la OTI è risolutiva in pochi casi, indubbiamente potenzia l'attività degli antibiotici e riduce le secrezioni della fistola, migliorando la qualità di vita del paziente.

Nei quattro pazienti guariti (5.4%) la OCR era iniziata mediamente da 13 mesi e l'età media era di 31 anni.

Può essere di notevole utilità programmare 3/4 cicli all'anno di OTI di 20 sedute a 2.5 ATA per 60' con contemporanea terapia antibiotica mirata al fine di rendere più tollerabile la presenza della fistola.