

Ruolo dell'ossigenoterapia iperbarica nel trattamento dell'osteomielite cronica refrattaria. È proponibile un protocollo terapeutico?

Emanuele Nasole, Giovanni Gualdrini*

Centro Iperbarico - GynePro Medical, Bologna

* 7^a Divisione - Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna

SUMMARY

Hyperbaric oxygenation (HBO) is used with surgery, antibiotic therapy (ABT) and specific bacteric immunotherapy (SBI) in chronic osteomyelitis (COM), but there is no prothocol that points where HBO is of best utility. There are many experimental works; in clinical reports, results are different, because the patients' COM stage and therapeutical prothocol are different. For this reason, it needs a commonly accepted therapeutical prothocol.

The proposed Authors' prothocol has 3 stage: in the first, a HBO/SBI stage for 6-8 weeks; later on, surgery for sequestrectomy; on end, a HBO/ABT stage.

The HBO/SBI stage prepare the surgical field with improving oxygenation and cellular immunity; after surgery, the HBO/ABT stage improve bone regeneration and avoid intraoperating infection.

Keywords: Chonic osteomyelitis a Hyperbaric oxygenation specific bacteric immunoterapy.

Il trattamento dell'osteomielite cronica refrattaria (OMCR) è attualmente costituito dalla stimolazione batterica attiva (ITSB), dal trattamento chirurgico, dall'antibioticoterapia (ABT) e dall'ossigenoterapia iperbarica (OTI).

Il trattamento chirurgico è il punto fondamentale della cura dell'OMCR e ha come obiettivo la rimozione delle cause che mantengono l'infezione. L'ABT è necessaria come profilassi nel peri e post operatorio dell'OMCR e per essere efficace deve essere protratta per almeno 4-6

settimane (1). La terapia antibiotica non ha una efficacia soddisfacente dell'OMCR né la chirurgia garantisce sempre risultati ottimali e definitivi. L'OTI ha effetto adiuvante e serve a migliorare le condizioni di ossigenazione per la funzionalità degli antibiotici, risolvendo o riducendo deficit ossigenativi locali e sistemici. La ITBS è un problema aperto. Non vi sono studi controllati che dimostrino l'efficacia della immunoterapia; esiste però un'ampia esperienza di colleghi ortopedici che dagli anni Sessanta verificano gli effetti della stimolazione immunitaria attiva sull'OMCR (2).

■ Stadiazione e terapia

La Classificazione di Cierny Mader (CCM) del 1985 rappresenta un sistema ben comprensibile di stadiazione e consente di definire l'indicazione chirurgica e la prognosi del paziente adulto con OMCR. La CCM valuta la gravità del danno anatomico in 4 stadi e i pazienti in 3 gruppi clinici, a seconda delle patologie sistemiche associate e/o delle condizioni cliniche locali (Tab. 1).

La classificazione anatomopatologica guida alla scelta dell'intervento chirurgico.

La classificazione clinica indica in modo preciso lo stato immunitario e le condizioni ossigenative locali e sistemiche del paziente con OMCR. Gli antibiotici, l'OTI e l'ITBS hanno un ruolo adiuvante nel caso di pazienti con stato immunitario e ossigenativo alterato, preparando il campo operatorio e migliorando la prognosi del post-operatorio con la diminuzione delle recidive. Le terapie adiuvanti (OTI, ABT, ITBS) agiscono sui fattori di compromissione generali e/o locali e possono migliorare la percentuale di successo con minori recidive nei pazienti di gruppo BS/L se riescono a trasformarli (dal punto di vista della stadiazione) rispettivamente in pazienti di gruppo BL e di gruppo A (4).

Indirizzo per la richiesta di estratti:

Giovanni Gualdrini

7^a Divisione - Istituti Ortopedici Rizzoli

Via di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna

giovanni.gualdrini@ior.it

Tab. 1. Classificazione di Cierny Mader (3).

Classificazione anatomopatologica	
Stadio 1	Infezione midollare ovvero monocompartimentale. Esempio: complicazione settica in esiti di sintesi con chiodo endomidollare
Stadio 2	Osteite corticale parziale, senza interessamento dello spazio midollare. Esempio: osteite tibiale in esito di Vollkamm della loggia muscolare anteriore tibiale
Stadio 3	Infezione della corticale e dello spazio midollare, con presenza di fistole e di sequestri
Stadio 4	Infezione diffusa midollare e corticale con sequestri multipli sul perimetro osseo e fistole
Classificazione clinica	
Paziente di gruppo A	I pazienti di questo gruppo sono affetti da una infezione cronica dell'osso, ma sono indenni da patologie croniche sistemiche o da grave compromissione locale
Paziente di gruppo BS	Il paziente ha una compromissione sistemica che riduce la percentuale di guarigione. La diapositiva elenca i fattori di compromissione sistemica
Paziente di gruppo BL	Il paziente è in buone condizioni generali, ma ha una situazione locale particolarmente compromessa. La diapositiva elenca i fattori di compromissione locale
Paziente di gruppo C	Il paziente è in una situazione generale compromessa, in relazione all'età. La gravità dell'osteomielite è valutata relativamente alle condizioni generali. Il paziente di gruppo C può non essere di per sé un candidato al trattamento chirurgico. Oppure presenta disturbi modesti che non giustificano un trattamento chirurgico impegnativo. Oppure si presenta più a rischio nel trattamento chirurgico che in quello conservativo

■ Sinergismo ABT/OTI (5)

Il sinergismo d'azione fra l'ossigeno e gli antibiotici è dimostrato da studi sperimentali sull'animale. A pressioni parziali di ossigeno analoghe a quelle dell'osso osteomielitico la teicoplanina, la rifampicina e la vancomicina sono inefficaci nel trattamento dell'osteomielite cronica sperimentale da *Stafilococco aureo* (6-7). La cefazolina è più efficace nel trattamento dell'osteomielite cronica sperimentale, se associata all'OTI (8). La tobramicina è più efficace nel trattamento dell'osteomielite cronica sperimentale da *Pseudomonas aeruginosa*, quando associata all'OTI (9).

La sinergia d'azione fra OTI e antibiotico dipende dalla struttura chimica, dalla sede d'azione e dal meccanismo d'azione del farmaco.

Struttura chimica del farmaco. Sono sinergizzati dall'ossigeno gli antibiotici che contengono un anello idrochinonico in grado di produrre radicali liberi dell'ossigeno (RLO) una volta che l'anello sia ossidato. Fra questi farmaci è interessante il ruolo della Rifamicina il cui meccanismo d'azione, per quanto noto, dovrebbe essere del tutto indipendente dalla pressione dell'ossigeno. In realtà Kono ha dimostrato una notevole riduzione del potere battericida dell'antibiotico nei confronti dell'*E. coli* quando l'azione del farmaco deve realizzarsi in anaerobiosi. È pertanto del tutto plausibile che la formazione dei RLO per ossidazione dell'anello chinonico sia un meccanismo fortemente sinergico per la rifamicina rendendo, almeno indirettamente, ossigenodipendente il suo meccanismo d'azione. Tuttavia non sempre è necessaria la presenza di un anello chinonico per giustificare l'azione dell'ossigeno molecolare sulla struttura dell'antibiotico. Infatti l'ampicillina può comportarsi come donatore di elettroni e/o generatore di superossido in presenza di ossigeno moleco-

lare; in tal caso la produzione di RLO è sufficiente per avere effetti biologici (10).

Sede d'azione del farmaco. L'interazione antibiotici/RLO è del tutto particolare all'interno dei fagociti. Soprattutto i polimorfonucleati (PMN) possono produrre, mediante il fenomeno dell'"oxydative burst", RLO e quindi realizzare una potente barriera battericida endocellulare (11). È ben assodato che tale fenomeno avvenga in stretta dipendenza delle pressioni di ossigeno a cui i PMN sono esposti. Poiché alcuni antibiotici agiscono all'interno dei fagociti, ci si pone il problema dell'eventuale sinergia endocellulare fra antibiotici e RLO, ricordando che l'azione battericida di Chinoloni, Macrolidi e Rifamicine è anche intrafagocitaria. È plausibile ritenere che la OTI, riportando verso la normalità o aumentando la PO_2 tissutale, agisca da potente stimolo alla sinergia antibiotico/RLO, almeno per gli antibiotici ricordati, favorendo il killing batterico intrafagocitico.

Meccanismo d'azione dell'antibiotico. Il meccanismo d'azione dell'antibiotico rimane uno dei punti fondamentali dell'interazione con l'ossigeno. È opportuno richiamarsi alla distinzione fra antibiotici inibenti la sintesi proteica e antimicrobici inibenti il rimaneggiamento della membrana batterica. Il primo gruppo comprende Aminoglicosidi, Chinoloni, Macrolidi, Lincosamidi. Per questi antibiotici è sostanziale la penetrazione all'interno del batterio per poter inibire la sintesi proteica. È noto da tempo che il meccanismo di penetrazione degli aminoglicosidi è ossigenodipendente e tale meccanismo non è presente nei batteri anaerobi, che infatti sono regolarmente resistenti agli aminoglicosidi. Per gli altri antibiotici che inibiscono il rimaneggiamento della membrana batterica (beta-lattamici e glicopeptidi), è assolutamente lecito supporre che durante il trattamento OTI vi sia un danno della

membrana batterica da parte dei RLO che favorisce la penetrazione degli antibiotici.

Da molti anni è noto come l'allontanamento di un antibiotico da una coltura batterica sia seguito da un periodo di stasi nella moltiplicazione. Questo periodo di tempo, che precede la ripresa della moltiplicazione batterica è definito Post-Antibiotic Effect (PAE), varia da specie a specie batterica e, secondo il tipo di antibiotico usato, può essere prolungato dall'esposizione iperossica. Park ha dimostrato un incremento del PAE quando la coltura subisce una esposizione iperossica anche normobarica (12). Soprattutto gli antibiotici inibenti la sintesi proteica presentano PAE più spiccato nei confronti dei batteri Gram negativi. Gli antibiotici inibenti il rimaneggiamento della membrana batterica non hanno PAE nei confronti dei Gram negativi, con eccezione dell'Imipenem per *Pseudomonas aeruginosa*, mentre PAE è presente con valori variabili nei confronti dei germi Gram positivi. Pertanto il PAE, la cui esistenza è stata dimostrata anche in vivo, rappresenta una via di sinergizzazione fra antibiotici e OTI. Attualmente si può ritenere che la sinergia fra OTI e betalattamici può essere ammessa qualora esista PAE per il batterio considerato. La variazione del PAE negli antibiotici betalattamici e anche nell'ambito della stessa specie batterica può dipendere dalla diversa velocità di scissione del legame covalente fra betalattamico e proteina legante (Penicillin Binding Proteins), quindi dall'emivita del complesso betalattamico/PBP, considerando che tale emivita dipende soprattutto dal peso molecolare delle PBPs (13). Esiste una notevole sinergia d'azione fra OTI e vancomicina. La vancomicina presenta PAE, ad es., nei confronti di *S. aureus*, pur non legandosi notoriamente alle PBPs, quindi il suo sinergismo con OTI è piuttosto misterioso, anche se è stato dimostrato in vitro una penetrazione dell'antibiotico nel batterio e un'inibizione della sintesi dell'acido ribonucleico. In tal caso l'alterazione della permeabilità della membrana batterica dovuta ai RLO potrebbe provocare l'ingresso dell'antibiotico nel corpo batterico (14). Per alcuni antibiotici, come i sulfamidici, l'azione antibatterica si esplica come azione antimetabolica nei confronti del batterio. Pakman ha dimostrato sinergismo fra ossigeno e alcuni sulfamidici (Sulfisoxazolo, Sulfometoxazolo-trimetoprin) nei confronti di *C. difteriae*, *S. aureo* e *P. aeruginosa*. Si ritiene che la sinergia OTI/sulfamidici sia dovuta all'ossidazione di enzimi o più probabilmente di substrati intermedi nella via metabolica dei folati (15).

■ Sistema immunitario e tessuto osseo

È dimostrato che nel paziente immunocompromesso vi è di base una alterazione morfologica ossea per deficit di citochine (16); si rileva, inoltre, diminuita attività fagocitaria per deficit di opsonizzazione, diminuzione del titolo anticorpale e del complemento (17), compromissione del

killing intrafagocitario e alterazione delle sottopopolazioni linfocitarie T (18).

L'ITSB stimola in modo evidente il sistema immunitario aspecifico; consiste nell'inoculazione, sottocutanea e a dosi crescenti, di un estratto purificato della parete batterica di pool di stafilococchi aurei inattivati in formalina e mantenuti stabili in soluzione acquosa. Già in uso da circa 40 anni nel trattamento dell'OMCR (2) mancano tuttavia lavori scientifici randomizzati controllati sull'efficacia di tale terapia, al momento documentata con case report, esperienze personali o studi osservazionali su vaste casistiche descritte da vari Autori a partire dagli anni Sessanta (19).

■ Ossigenazione tissutale e tessuto osseo

Molti lavori dimostrano il ruolo dell'ossigeno nella prognosi dell'osteomielite cronica. Il tabagismo, ad es., crea una situazione ipossica sistemica e rallenta del 30% i tempi di formazione del callo osseo riparativo nel trattamento della pseudoartrosi settica (20-21). L'OTI ha azione neoangiogenetica (22), osteoblastica, antibatterica (23) e antinfiammatoria (24).

In letteratura studi sperimentali e lavori clinici che dimostrano che OTI e ABT associati al tempo chirurgico migliorano la prognosi dell'OMCR. In tali lavori la fistolizzazione è assente, al follow-up, nel 71-89,5% (25-28) dei casi; in casistiche (29) in cui non si cita l'uso della OTI il successo terapeutico (assenza di fistola) risulta inferiore (40-80% dei casi trattati).

■ Protocollo di trattamento dell'OMCR: proposta operativa

Non esiste alcun protocollo condiviso che attesti quando o in che stadio clinico della CCM, l'OTI possa essere di maggiore efficacia nell'OMCR. Nel 2004, durante il XVI congresso Società Italiana di Medicina Subacquea e Iperbarica (SIMSI) di Capri (NA) e l'89° Congresso della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia di Napoli, è stato proposto un protocollo di trattamento della OMCR con lo scopo di migliorare le percentuali di successo della chirurgia, associando immunostimolazione (ITSB) e iperossigenazione tissutale (OTI).

■ Criteri di ammissione

A tale protocollo possono essere ammessi pazienti con OMCR stabilizzata e assenza di controindicazioni assolute e relative all'OTI e all'ITBS (Tab. 2). L'OMCR stabilizzata è la fase della malattia in cui è inutile praticare l'ABT, in quanto le condizioni cliniche del paziente non sono modificate da tale trattamento; in tale situazione la sospensione dell'ABT non è mai seguita da iperpiressia o segni di compromissione generale o locali importanti

(sepsi, formazione di ascesso) pur persistendo segni di sepsi locale (fistola, ulcera fistolizzata).

Tab. 2. Controindicazioni alla ITSB.

Malattie immunitarie
Neoplasie in atto
Insufficienza renale
Terapia immunosoppressiva in corso
Terapia corticosteroidica in corso
Chemioterapia in corso
Osteomielite non stabilizzata

Fasi operative del protocollo

Il protocollo prevede 3 fasi, seguite dal follow up: la 1^a fase è attuata in preparazione all'intervento; la 2^a fase è costituita dall'intervento; la 3^a fase è quella peri- e post-operatoria, quindi strettamente collegata alla precedente. La valutazione finale del paziente (follow up) deve essere attuata per almeno 2 anni (30).

1^a fase (durata: 4-5 mesi). Prevede un ciclo di OTI associato all'ITBS (terapia standard della durata di 4 mesi). L'OTI è effettuata dal 3^o mese dall'inizio della ITBS per un periodo di 6-8 settimane per cercare la sinergia OTI-ITSB, nel periodo in cui è presumibile che l'ITBS abbia raggiunto il suo massimo effetto. Il ciclo OTI prevede 30-40 sedute alla pressione di 2,4-2,6 ATA e della durata di 90-120 minuti.

Non vi sono studi che documentano sinergismo ITSB-OTI, tuttavia l'OTI aumenta la produzione e il rilascio di citochine dei macrofagi stimolati da lipopolisaccaridi (31). Scopo di tale fase iniziale è demarcare i sequestri ossei e delimitare i volumi settici; iperossigenare il campo operatorio; rigenerare l'osso (Figg. 1-4). Durante la 1^a fase non si attua ABT, poiché inefficace nei pazienti con OMCR. A tale proposito, è dimostrato che i batteri aderiscono alla superficie ossea necrotica e producono una fine barriera protettiva (glicocalice) che permette loro di eludere l'immunosorveglianza e di resistere all'azione dell'ABT (32). Nel 78% dei casi (in pazienti trattati solo con ITSB) si può avere l'eliminazione spontanea o riassorbimento del sequestro osseo (Figg. 5-10) e l'assenza di flogosi profonda attiva (paziente stabilizzato); in questo caso il paziente viene solo sottoposto a controlli clinici seriati per valutare eventuali riacutizzazioni e recidive (follow-up).

2^a fase. Ha lo scopo di eliminare le cause (30) che mantengono l'infezione (Figg. 11-12).

3^a fase (durata: 4-6 settimane). Prevede un ciclo di OTI associato all'ABT mirata. Il ciclo OTI prevede 20-30 sedute alla pressione di 2,4-2,6 ATA e della durata di 90-120 minuti. L'ABT, dopo consulto infettivologico, è attuata per almeno 6 settimane sulla base dell'antibio-



Figg. 1 e 2. Lisi ossea.



Figg. 3 e 4. Rigenerazione.



Fig. 5. Ulcera fistolizzata al piano osseo.



Fig. 7. Sequestro osseo.

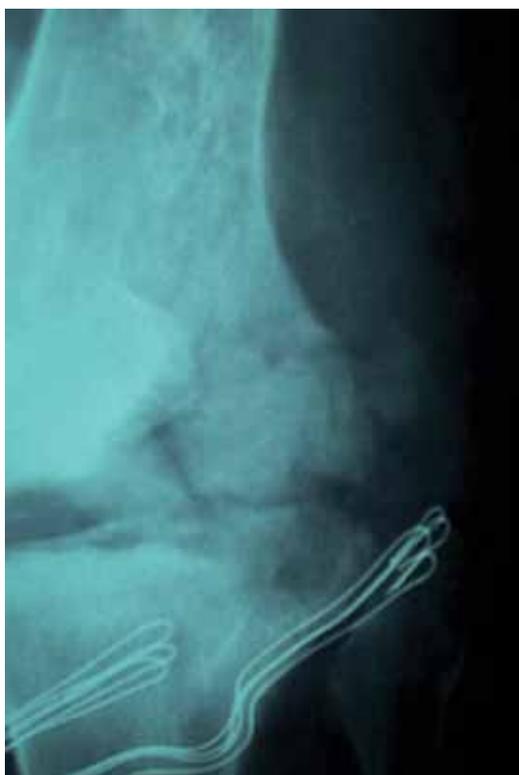


Fig. 6. Sequestro osseo.



Fig. 8. Risoluzione della lesione.



Fig. 9. Rigenerazione ossea.



Fig. 10. Rigenerazione ossea.

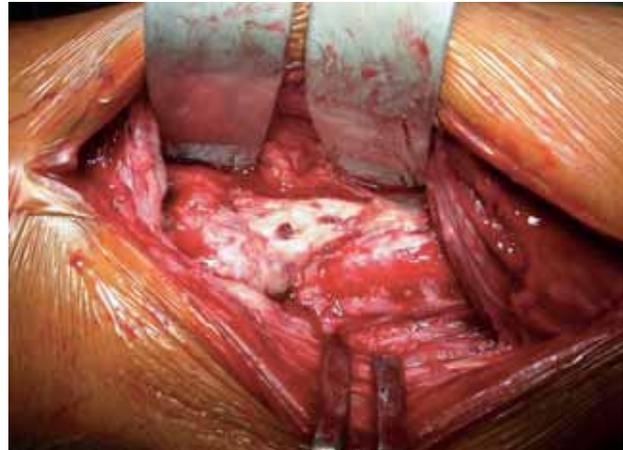


Fig. 11. Demarcazione del sequestro.

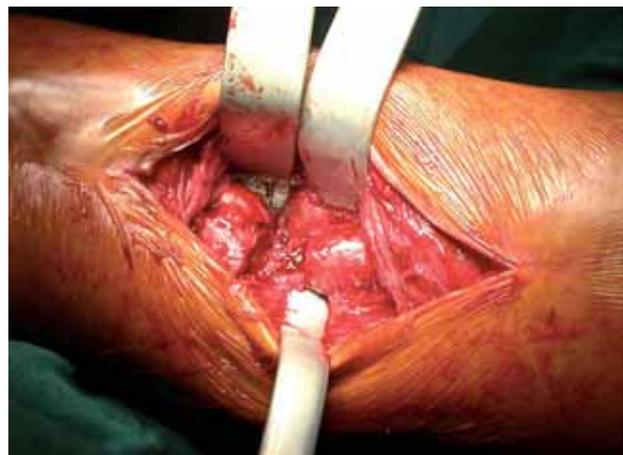


Fig. 12. Eliminazione di sequestro.

gramma (1). Il ciclo OTI/ABT ha lo scopo di combattere il rischio di recidiva dell'infezione in considerazione del fatto che la OTI potenzia l'azione dell'ABT, oltre a stimolare la neoangiogenesi e la rigenerazione ossea (33).

Valutazione del paziente (Follow up). Ogni valutazione deve essere attuata clinicamente, strumentalmente e con esami di laboratorio. La valutazione deve essere protratta per almeno 2 anni; se dopo 1 anno i segni di flogosi profonda (tumor, rubor, calor) sono assenti, i segni clinici (fistola, raccolte asessuali, ulcere fistolizzate) risolti e gli indici sierici (VES, PCR, TAS, Fibrinogeno) normali, il paziente può essere considerato stabilizzato (successo terapeutico).

■ Discussione e conclusioni

Gli Autori hanno già da 2 anni stabilito una collaborazione che ha reso operativo il protocollo proposto. I dati

preliminari disponibili devono essere analizzati in modo oggettivo, ma dall'osservazione diretta si può asserire che il trattamento preoperatorio OTI/ITBS può avere una reale efficacia nel migliorare le condizioni generali e locali di un paziente affetto da OMCR. Pertanto, l'osservazione teorica dei pazienti di classe C, che possono diventare di classe B, e di pazienti di classe B, che possono diventare di classe A, da un'osservazione puramente teorica può assumere connotati di realtà.

Pur non avendo dati definitivi, possiamo affermare che il trattamento dell'OMCR è imprescindibile dal considerare le condizioni immunitarie e di ossigenazione generali e locali del paziente. Per tale ragione, pur essendo la chirurgia il gold standard terapeutico, altre terapie come l'ABT, l'ITBS e soprattutto l'OTI, possono e/o devono essere attuate per garantire una maggiore possibilità di successo nel caso di pazienti con prognosi peggiore, per condizioni generali e locali compromesse o per età.

È auspicabile che il protocollo terapeutico proposto trovi approvazione e sia condiviso dai centri ortopedici italiani specializzati nel trattamento delle patologie settiche dell'osso. Il nostro obiettivo, infatti, è l'attuazione di uno studio prospettico multicentrico nazionale con controllo storico al fine di verificare se e quanto l'OTI (in associazione a ABT e ITBS) possa dare vantaggio nel trattamento dell'OMCR in termini di maggiori e più precoci successi, valutando anche il numero di ricoveri ripetuti e di interventi necessari con un indubbio vantaggio sui costi sostenuti dalla struttura pubblica, se verificata l'efficacia della nostra proposta operativa.

■ Riassunto

L'Ossigenoterapia iperbarica (OTI) fino ad oggi è stata impiegata assieme alla chirurgia, antibioticotera (ABT) e immunoterapia batterica specifica (ITBS) nell'osteomielite cronica refrattaria (OMCR), ma non esiste alcun protocollo condiviso che ne attesti sia il momento che lo stadio clinico dove possa essere di maggiore efficacia. Diversi e numerosi lavori scientifici dimostrano l'efficacia dell'OTI nell'OMCR sperimentale dell'animale; nei lavori clinici le percentuali di guarigione sono molto diverse fra loro, poiché lo stadio di gravità dei pazienti trattati è diverso come il protocollo terapeutico attuato.

Per tale ragione, è necessario adottare un protocollo terapeutico uniforme.

Il protocollo proposto dagli Autori prevede 3 fasi: inizialmente un ciclo di OTI associato a ITBS per un periodo di 6-8 settimane; di seguito la chirurgia (che è il fulcro del trattamento dell'OMCR) con bonifica del focolaio osteomielitico (sequestrectomia); per ultimo un ulteriore ciclo di OTI (20-30 sedute) associato ad ABT mirata.

L'iniziale associazione OTI/ITBS prepara il terreno operatorio attraverso una buona ossigenazione tissutale e lo

stimolo dell'immunità cellulare; dopo l'atto chirurgico, il ciclo OTI/ABT ha lo scopo di stimolare la rigenerazione ossea e prevenire la sovrainfezione nel periodo peri- e postoperatorio.

Parole chiave: osteomielite cronica, ossigenoterapia iperbarica, immunoterapia batterica specifica.

■ Bibliografia

- 1) Mader JT et al. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop*, 1999.
- 2) Argazzi M. Progressi e prospettive nel trattamento dell'osteomielite cronica con immunoterapia batterica. *Notiziario allergologico*, 1993, XII (2-3): 82-3.
- 3) Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging for adult osteomyelitis. *Cont orthop*, 1985; 10:5.
- 4) Gualdrini G, Giunti A. Valutazione prognostica e ruolo dell'ossigenazione tissutale nel trattamento dell'Osteomielite Cronica Refrattaria. *Atti XVI Congresso SIMSI, Capri (NA)*, 16/10/2004.
- 5) Vezzani G. Interaction between antimicrobial associations and HBO in experimental sepsis. *Undersea Hyperb Med*, 1996.
- 6) Norden CW et al. Treatment of experimental chronic osteomyelitis due to *S. aureus* with teicoplanin. *Infection*, 1986.
- 7) Norden CW et al. Treatment of experimental chronic osteomyelitis due to *S. aureus* with teicoplanin. *J Infect Disease*, 1983.
- 8) Mendel V et al. Therapy with hyperbaric oxygen and cefazolin for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rats. *Undersea Hyperb Med* 1999.
- 9) Mader JT et al. Potentiation of tobramycin by hyperbaric oxygen in experimental *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis. *27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1987.
- 10) Umeki S. Ampicillin serves as an electron donor. *Int J Biochem*, 1990.
- 11) Moelleken B. An adverse wound environment activates Leukocytes prematurely. *Arch Surg*, 1991.
- 12) Park MK. Hyperoxia prolongs the aminoglycoside-induced post antibiotic effect in *Ps. Aeruginosa*. *Antimicrob agents chemoter*, 1991.
- 13) Fuad N. Mode of interaction between betalactam antibiotics and the exocellular DD-Carboxypeptidase-transpeptidase from *Streptomyces R39*. *Biochem J*, 1976.
- 14) Grassi GG. Vancomicina e Teicoplanina. In: *Chemoantibiototerapia*, 1989.
- 15) Pakman LM et al. Inhibition of *P. Aeruginosa* by Hyperbaric oxygen: Sulfonamide activity enhancement and reversal. *Infect Immun*, 1971.
- 16) Niedarth C, Miltner O, Zilkens KW, Niedarth FU.

- Bacterial osteitis. Special consideration in immunocompromised patients. Orthopade, 2004.
- 17) Da Rin F, Ciotti M. L'immunoterapia batterica aspecifica (ITBS) nel trattamento dell'osteomielite cronica, 1990.
 - 18) Gruber HE. Bone and immune system. Proc Soc Exp Biol Med, 1991.
 - 19) Savoini E. L'autovaccino antistafilococcico nella cura dell'osteomielite ematogena cronica. Clinica ortopedica, 1965, 18(3).
 - 20) Gualdrini G et al. Effetti del fumo di sigaretta sull'evoluzione della pseudoartrosi settica di tibia trattata con fissatore esterno di Ilizarov. Chir Organi Mov, LXXXI, 395-400, 1996.
 - 21) Gualdrini G et al. Effetti del fumo di sigaretta nel trattamento della pseudoartrosi infetta di femore. Giorn Ital Ort Traumatol, 2004.
 - 22) Knighton DR, Hunt TK. Regulation of wound angiogenesis-effect on oxygen gradient and inspired oxygen concentration. Presented to Society of University Surgeons, Hershey, PA, February 12-14, 1981.
 - 23) Mader JT et al. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbit. J Infect Dis 1980; 142: 915-922.
 - 24) Thom SR et al. Inhibition of human neutrophil beta2-integrin-dependent adherence by hyperbaric O₂. Am J Physiol 272 (Cell Physiol 41): C770-C777, 1997.
 - 25) Depenbush FL Thompson RE, Hart GB. Use of hyperbaric oxygen in the treatment of refractory osteomyelitis: a preliminary report. J Trauma. 1972 Sep;12(9):807-12.
 - 26) Morrey BF Dunn JM, Heimbach RD, Davis J. Hyperbaric oxygen and chronic osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res. 1979 Oct;(144):121-7.
 - 27) Davis JC Heckman JD, DeLee JC, Buckwold FJ. Chronic non-hematogenous osteomyelitis treated with adjuvant hyperbaric oxygen. J Bone Joint Surg Am. 1986 Oct;68(8):1210-7.
 - 28) Chen CE, Shih ST, Fu TH, Wang JW, Wang CJ. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis: a preliminary report. Chang Gung Med J. 2003 Feb;26(2):114-21.
 - 29) Hall BB Fitzgerald RH Jr, Rosenblatt JE. Anaerobic osteomyelitis. J Bone Joint Surg Am. 1983 Jan;65(1):30-5.
 - 30) Bergami PL, Gualdrini G, Ciotti M. Attualità nel trattamento dell'osteomielite cronica. Suppl Arch Ortop Reumatol 1986, 99.
 - 31) Van den Blink B et al. Immunomodulatory effect of oxygen and pressure. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2002.
 - 32) Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? Postgrad Med J, 2000.
 - 33) Knighton DR, Hunt TK. Regulation of wound angiogenesis-effect on oxygen gradient and inspired oxygen concentration. Presented to the Society of University surgeons, Hershey, PA; February 12-14 1981.

Avviso per i soci e per i lettori di Medicina Subacquea e Iperbarica

Si avvisa che non sarà più possibile accedere liberamente alla Rivista e al Bollettino sul sito della società (www.simsi.org), né sarà possibile ricevere la Rivista e il Bollettino in formato cartaceo, qualora non in regola con la quota sociale dell'anno in corso. Si invitano, pertanto, i Soci a seguire le istruzioni per il rinnovo della quota annuale nella copertina della Rivista ("per iscriversi basta...").

Per accedere alla Rivista e al Bollettino del sito, ogni socio in regola riceverà una password di accesso.

Il Direttore Editoriale
Dr Emanuele Nasole