

Utilizzo del dispositivo DAC® (*Defensive Antibacterial Coating*) gel  
nella prevenzione delle infezioni in pazienti sottoposti a  
osteosintesi per frattura

## **Centro**

**Az. Ospedaliero Universitaria Osp.le Civile SS. Annunziata Sassari**

Divisione di Ortopedia e Traumatologia

Dr. Francesco Cudoni

<p><b>Richiesta</b></p>	<p><b>Utilizzo del dispositivo DAC® (<i>Denfensive Antibacterial Coating</i>) gel nella prevenzione delle infezioni in pazienti sottoposti a osteosintesi per frattura</b></p>
<p><b>Introduzione e Razionale</b></p>	<p>Nonostante i miglioramenti delle tecniche chirurgiche ortopediche e l'uso di terapie antibiotiche, le infezioni profonde di ferite chirurgiche e l'osteomielite restano gravi complicanze in ambito traumatologico e possono portare a compromissione della guarigione, ridotta funzionalità dell'arto e a condizioni settiche in grado di mettere in pericolo la vita del paziente.</p> <p>I tassi di infezione dopo il trattamento chirurgico a livello osseo ed articolare variano a seconda della gravità della frattura, dello stato dei tessuti molli e delle condizioni generali del paziente. La percentuale generale di infezioni in ortopedia è di circa l'1-4%. I pazienti con fratture esposte di tibia vanno incontro ad un rischio maggiore di sviluppare un'infezione con tassi che variano da 6 a 33% [1-6].</p> <p>La profilassi antibiotica sistemica viene accettata come pratica standard per controllare la contaminazione batterica e prevenire l'infezione post-chirurgica. In una <i>review</i> di sette studi clinici condotti su 913 pazienti con frattura esposta degli arti, la somministrazione perioperatoria di antibiotici per via sistemica ha evidenziato una riduzione del 60% del rischio di infezione precoce della ferita rispetto a nessuna profilassi somministrata o a somministrazione di placebo [6]. Tuttavia, una revisione sistematica e una meta-analisi di 22 studi che coinvolgevano 927 pazienti, non ha dato indicazioni su quale antibiotico sistemico offre la migliore protezione contro le infezioni ossee e articolari [4,5].</p> <p>Gli antibiotici sistemici possono avere un'efficacia limitata nel ridurre il rischio d'infezione associata all'impiego di dispositivi quali protesi o mezzi di sintesi. I batteri possono colonizzare la superficie di un impianto, formando un biofilm di matrice extracellulare polisaccaridica (glicocalice) che li protegge dall'attività antimicrobica degli antibiotici sistemici. Inoltre, gli antibiotici somministrati per via sistemica potrebbero non raggiungere il canale midollare delle diafisi laddove il flusso ematico è stato interrotto da un trauma o da un chiodo endomidollare. Danni alla vascolarizzazione ed alterata diffusione nel lume a causa di alesatura e di chiodo endomidollare possono impedire agli antibiotici somministrati per via sistemica di raggiungere l'osso e i tessuti circostanti in concentrazioni sufficientemente alte per un'azione battericida efficace. Altre limitazioni includono la tossicità sistemica e la scarsa penetrazione nei tessuti ischemici o necrotici [7-11].</p> <p>Pertanto, l'infezione correlata ad un impianto spesso richiede un trattamento aggressivo compresa la rimozione dell'impianto stesso, revisioni multiple con sbrigliamento chirurgico e terapia antibiotica a lungo termine [12-17].</p> <p>Per migliorare la profilassi contro le infezioni correlate ad un impianto, sono stati sviluppati vari sistemi per il rilascio locale di antibiotico nell'interfaccia tessuto-impianto. L'obiettivo principale degli antibiotici rilasciati localmente è prevenire la colonizzazione batterica della superficie dell'impianto, riducendo così il rischio di formazione del biofilm e conseguentemente l'infezione persistente [14-18]. Un altro vantaggio dei sistemi a rilascio locale è che alte</p>

	<p>concentrazioni di antibiotico vengono raggiunte nell'area desiderata senza somministrare elevate dosi per via sistemica che potrebbero indurre effetti indesiderati.</p> <p>Perle di cemento polimetilmetacrilato(PMMA) con gentamicina e membrane di collagene caricate con gentamicina, possono ridurre il rischio di infezione direttamente sul sito dell'impianto e nel tessuto circostante. Tuttavia le perle di PMMA vanno rimosse dopo 4-8 settimane e le membrane di collagene non consentono il rilascio continuo e controllato dell'antibiotico [14,17].</p> <p>Rivestimenti particolari, originariamente progettati per migliorare l'osteointegrazione delle protesi, hanno dimostrato efficacia come matrici per il rilascio controllato di sostanze bioattive. Protesi ortopediche con questi rivestimenti possono essere vantaggiose rispetto ad altri sistemi di rilascio locale. Gli impianti rivestiti rilasciano l'antibiotico direttamente sulla superficie non rendendo necessario quindi l'utilizzo di altri dispositivi tipo membrane di collagene caricate. L'idrogel a differenza delle perle di PMMA è riassorbibile.</p> <p>In questa casistica osservazionale, sarà utilizzato un rivestimento in gel polimerico, DAC<sup>®</sup> gel, idratato con soluzione acquosa di antimicrobici che consentirà cinetiche di rilascio prolungato di antibiotico e andando incontro ad una degradazione. Studi pre-clinici e clinici hanno dimostrato l'efficacia del rivestimento DAC<sup>®</sup> su impianti ortopedici nella prevenzione di osteomieliti correlate a impianti.</p> <p>Obiettivo della casistica sarà dimostrare come questo approccio sia in grado di prevenire le infezioni peri-impianto in pazienti trattati con riduzione e fissazione interna di fratture.</p>
<b>Indicazioni</b>	Pazienti che necessitano di osteosintesi interna, o conversione da fissazione esterna a fissazione interna con l'utilizzo di placche e viti o chiodo endomidollare per frattura, senza modificare le procedure chirurgiche standard.
<b>Dispositivo</b>	DAC <sup>®</sup> ( <i>Defensive Antibacterial Coating</i> ) derivato dell'acido ialuronico in forma di gel, altamente viscoso a base di acido ialuronico. Il gel genera una barriera omogenea sulla superficie dell'impianto chirurgico impedendo l'adesione batterica (corsa alla superficie) e la conseguente formazione del biofilm. Il prodotto DAC gel è un dispositivo registrato CE (CE <sub>0426</sub> ), di classe III, in accordo con la normativa europea 93/42/CEE in materia di dispositivi medici.
<b>Obiettivo</b>	Riduzione dell'incidenza delle infezioni profonde a seguito di trattamento con DAC <sup>®</sup> gel, conseguente riduzione dei costi per la gestione delle infezioni.
<b>In quali pazienti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pazienti con fratture che richiedono riduzione chirurgica e fissazione interna con placche e viti o chiodi endomidollari affetti da comorbidità quindi con maggior rischio di sviluppare un'infezione.</li> <li>• <b>Comorbidità (fattori di rischio) generali:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obesità (è stato dimostrato che il rischio di infezione postoperatoria in soggetti con BMI&gt;35 aumenta di 6.7 volte);</li> <li>- età avanzata;</li> <li>- patologie dismetaboliche (in particolare diabete mellito);</li> <li>- artrite reumatoide;</li> <li>- malattie neoplastiche;</li> <li>- immunodeficienze (congenite o acquisite);</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alcolismo;</li> <li>- tabagismo.</li> <li>- tossicodipendenza</li> </ul> <p>• <b>Comorbidità (fattori di rischio) locali:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sepsi localizzate (ascessi dentali, bronchiectasie, endocarditi, prostatiti, cistiti croniche e altri focolai di infezione in grado di poter provocare batteriemia);</li> <li>- vasculopatie periferiche;</li> <li>- presenza di ematoma post-operatorio;</li> <li>- pregressi interventi chirurgici nella stessa sede.</li> </ul> <p>• <b>Pazienti con frattura esposta classe I – II – IIIa – IIIb Gustilo</b></p> <p>• <b>Pazienti sottoposti a conversione da fissazione esterna a fissazione interna con placche e viti o chiodo endomidollare</b></p> <p>• <b>Pazienti che necessitano una revisione di placche e viti o chiodi endomidollari per:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ritardo di consolidazione infetta (&lt; 6 mesi)</li> <li>- pseudoartrosi (&gt; 6 mesi dal trauma)</li> </ul> <p>• <b>Pazienti sottoposti ad intervento con:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durata prolungata della procedura chirurgica</li> <li>- Grado di contaminazione/esposizione pre-operatoria</li> </ul> <p><b>Pazienti con Host Type di tipo B e C secondo la classificazione di McPherson</b></p>
<b>End-point</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Primario: riduzione dell'incidenza di infezioni del sito chirurgico sotto l'intervallo riportato dai dati di letteratura (6-33%)</li> <li>– Secondario: consolidazione della frattura</li> </ul>
<b>Follow up</b>	<p>Tutti i pazienti arruolati nella casistica saranno gestiti in accordo con le procedure cliniche standard adottate in istituto</p> <p>La compilazione del database STUDIOR prevede :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Scheda pre-chirurgica</li> <li>– Scheda chirurgica</li> <li>– Scheda Visita post-chirurgica</li> <li>– Scheda follow up</li> <li>– Scheda follow up</li> <li>– Scheda follow up 12 mesi</li> </ul>
<b>Eventi Avversi</b>	<p>Tutti gli eventi avversi saranno registrati all'interno della scheda raccolta dati (SRD STUDIOR) e segnalati al fabbricante</p>

<b>Aspetti regolatori</b>	Questa raccolta dati relative ad una serie consecutiva di arruolamenti sarà condotta in accordo con le GCP (Good Clinical Practice - ICH-CGP) e ISO14155 DAC gel ottempera alla normativa europea in materia di Dispositivi medici di classe III (93/42/CEE - 2007/47/CE).
---------------------------	---

## Bibliografia

1. Willenegger H, Roth B (1986) [Treatment tactics and late results in early infection following osteosynthesis]. *Unfallchirurgie*; 12 (5):241–246.
2. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. (1998) Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *Jama*; 279 (19):1537–1541.
3. Cierny G, Mader JT, Penninck JJ (1985) A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Contemp Orthop*; 10:17–37.
4. Burri C (1975) *Post-traumatic osteomyelitis*. Bern Stuttgart Vienna: Hans Huber Publisher.
5. Ochsner PE (1992) [Prognosis and complications of open fractures]. *Helv Chir Acta*; 59 (1):129–141.
6. Gustilo RB, Gruninger RP, Davis T (1987) Classification of type III (severe) open fractures relative to treatment and results. *Orthopedics*; 10 (12):1781–1788.
7. Klein MP, Rahn BA, Frigg R, et al. (1990) Reaming versus non-reaming in medullary nailing: interference with cortical circulation of the canine tibia. *Arch Orthop Trauma Surg*; 109 (6):314–316.
8. Ochsner PE, Baumgart F, Kohler G (1998) Heat-induced segmental necrosis after reaming of one humeral and two tibial fractures with a narrow medullary canal. *Injury*; 29 (Suppl 2):B1–10.
9. Baumgart F, Kohler G, Ochsner PE (1998) The physics of heat generation during reaming of the medullary cavity. *Injury*; 29 (Suppl 2):B11–25.
10. Mader JT, Ortiz M, Calhoun JH (1996) Update on the diagnosis and management of osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg*; 13 (4):701–724.
11. Kaim A, Maurer T, Ochsner PE, et al. (1997) Chronic complicated osteomyelitis of the appendicular skeleton: diagnosis with technetium-99m labelled monoclonal antigranulocyte antibody-immunoscintigraphy. *Eur J Nucl Med*; 24 (7):732–738.
12. Böhm E (1986) *Chronische posttraumatische Osteomyelitis, Morphologie und Pathogenese*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
13. Pfister A, Ochsner PE (1993) [Experiences with closed irrigation suction drainage and simultaneous administration of an antiseptic]. *Unfallchirurg*; 96 (6):332–340.
14. Klemm KW (1993) Antibiotic bead chains. *Clin Orthop*; (295):63–76.
15. Perry CR (1996) Bone and joint infections. London: Martin Dunitz.
16. Ochsner PE, Gösele A, Buess P (1990) The value of intramedullary reaming in the treatment of chronic osteomyelitis of long bones. *Arch Orthop Trauma Surg*; 109 (6):341–347.
17. Hunger T, Gösele A, Ochsner PE (1993) Implantierbares Venenkathetersystem zur ambulanten Langzeit-Antibiotikatherapie bei chronischer Osteomyelitis. *Hefte Unfallchir*; 230:1032–1035.
18. Willenegger H, Roth B, Ochsner PE (1995) The return of local antiseptics in surgery. *Injury*; 26 (Suppl): 29–33.