

[TUTTO SU/2]

La gestione terapeutica dell'osteomielite acuta ematogena non complicata in età pediatrica: una consensus italiana

La forma acuta ematogena non complicata è quella di osteomielite più comunemente riscontrata in età pediatrica.

Un panel di esperti ha elaborato una consensus italiana per la gestione della terapia.

Andrzej Krzysztofiak¹, Elena Chiappini²,
Livia Gargiullo¹, Elena Bozzola¹,
Elisabetta Venturini², Davide Vecchio¹,
Sara Chiurchiù¹, Elio Castagnola³,
Paolo Tomà¹, Gian Maria Rossolini⁴,
Renato Maria Toniolo¹, Susanna Esposito⁵,
Marco Roversi¹, Marco Cirillo¹,
Fabio Cardinale⁶, Andrea Novelli⁷,
Giovanni Beltrami², Claudia Tagliabue⁸,
Silvio Boero³, Daniele Deriu¹,
Sonia Bianchini⁹, Annalisa Grandin¹,
Samantha Bosis⁸, Martina Ciarcià²,
Daniele Ciofi², Chiara Tersigni²,
Barbara Bortone², Giulia Trippella²,
Giangiacomo Nicolini¹⁰, Andrea Lo Vecchio¹¹,
Carlotta Montagnani²,
Antonella Giannattasio¹², Paola Musso¹³,
Alessandra Ferrari¹⁴, Elena Serrano²,
Paola Marchisio⁸, Daniele Donà¹⁵,
Silvia Garazzino¹⁶, Luca Pierantoni¹⁷,
Teresa Mazzone¹⁸, Paola Bernaschi¹,
Guido Castelli Gattinara¹, Luisa Gallì²,
Alberto Villani¹

¹ Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

² AOU Anna Meyer, Firenze

³ Ospedale Giannina Gaslini, Genova

⁴ AOU Careggi, Firenze

⁵ AOU, Parma

⁶ Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

⁷ Università degli Studi di Firenze

⁸ Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

⁹ Ospedale San Carlo Borromeo, Perugia

¹⁰ Ospedale San Martino, Belluno

¹¹ AOU Federico II, Napoli

¹² Pediatria, Caserta

¹³ Università degli Studi di Pavia

¹⁴ Università degli Studi di Brescia

¹⁵ AOU degli Studi di Padova

¹⁶ Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

¹⁷ Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

¹⁸ Pediatria, Roma

Società Scientifiche rappresentate:

Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP)

Introduzione

L'OSTEOMIELETTA (OM) È UN PROCESSO INFETTIVO, ACUTO O cronico, del tessuto osseo. Colpisce più frequentemente i bambini in età prescolare con rapporto maschio-femmine di 2:1. Sono più comunemente interessate le ossa lunghe degli arti inferiori e le vertebre. Leziologia è di tipo batterico nella maggioranza dei casi. La forma più comunemente riscontrata in età pediatrica è la osteomielite acuta ematogena (OMAE).¹

I patogeni responsabili di OMAE sono differenti in base all'età del bambino (Tabella 1).

La presentazione clinica dell'OMAE è estremamente variabile e dipende da molteplici fattori tra cui: l'età, l'agente patogeno responsabile, il sito anatomico coinvolto e la presenza di una patologia sottostante; l'esordio dei sintomi è spesso insidioso, soprattutto nei neonati e nei pazienti più piccoli. Le estremità inferiori sono più frequentemente coinvolte di quelle superiori. Il coinvolgimento di un singolo segmento osseo è più frequente rispetto all'infezione multifocale.^{1,2}

Dal punto di vista diagnostico, la misurazione degli indici di flogosi, quali conta dei globuli bianchi, velocità di eritrosedimentazione e proteina C-reattiva, può essere di aiuto sia nella fase diagnostica →

Tabella 1. Distribuzione per fasce d'età dei patogeni più frequentemente implicati nella genesi di osteomieliti acute ematogene in età pediatrica.

Età	Patogeni frequentemente causa di osteomieliti
<3 mesi	- <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Escherichia coli</i> - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> - <i>Streptococcus β haemolyticus</i> di gruppo B - <i>Candida albicans</i>
3 mesi-5 anni	- <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Kingella kingae</i> - <i>Streptococcus β haemolyticus</i> di gruppo A - <i>Streptococcus pneumoniae</i> (soprattutto sotto i 2 anni d'età) - <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B (raro in soggetti immunocompetenti)
>5 anni	- <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Streptococcus β haemolyticus</i> di gruppo A - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (in adolescenti sessualmente attivi)

→ della OMAE che in corso di terapia, al fine di valutare la risposta al trattamento.^{2,3}

La procalcitonina, a causa della sua bassa sensibilità e dell'elevato costo dell'analisi, non risulta utile nella diagnostica delle OMAE.²

La resa diagnostica degli esami colturali in corso di OMAE resta ancora oggi non ottimale e correlata all'età del bambino, alla localizzazione dell'infezione, alle tecniche utilizzate e all'esperienza laboratoristica. La coltura del materiale derivato dall'osso infetto è il *gold standard* diagnostico; poiché in età pediatrica la disseminazione ematogena in corso di OMAE è comune, l'emocoltura rappresenta uno strumento diagnostico prezioso per stabilire l'eziologia dell'infezione. Tuttavia, in una alta percentuale di bambini (30–50%), gli esami colturali non permettono di ottenere una diagnosi eziologica.^{1,2,4}

L'utilizzo delle nuove tecniche diagnostiche, come la spettrometria di massa con MALDI-TOF e i test molecolari, ha permesso in alcuni casi una rapida identificazione del patogeno.^{2,4}

L'esame di imaging di prima istanza nel sospetto di OMAE è la radiografia; il suo ruolo è innanzitutto quello di escludere altre possibili cause dei sintomi, come quelle di tipo traumatico o lesioni non infettive. Esso ha tuttavia una bassa sensibilità (43–75%) a fronte di una specificità (75–83%) abbastanza elevata.^{2,5}

La risonanza magnetica (RM) rappresenta il *gold standard* nella diagnosi di osteomielite.

Ha un'alta sensibilità e specificità (rispettivamente 82–100% e 75–99%), potendo documentare l'edema osseo, aspecifico primo segno dell'osteomielite, già dopo 24–48 ore.

La RM whole body è inoltre sempre più utilizzata nella valutazione di multifocalità, sostituendo l'esame scintigrafico, rispetto al quale è più sensibile e non implica l'esposizione a radiazioni ionizzanti.

L'ecografia può essere utile nell'individuare il versamento articolare, gli ascessi nei tessuti molli e le raccolte sottoperioste, reperti che possono essere associati alle osteomieliti.^{1,2,5}



Risultati

AL FINE DI ELABORARE UNA CONSENSUS ITALIANA sulla gestione terapeutica dell'osteomielite acuta ematogena non complicata in età pediatrica, è stato istituito un Panel multidisciplinare di esperti che ha preliminarmente discusso ed approvato i seguenti quesiti:

- tipo di molecola per la terapia antibiotica empirica endovenosa (ev);

- durata della terapia endovenosa;
- fattori che influenzano lo *switch* dalla terapia ev alla terapia per via orale (os);
- durata della terapia *per os*;
- durata totale della terapia.

È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura relativa al periodo 2009–2020; i criteri utilizzati per la selezione sono riportati in tabella 2.

Sono stati quindi selezionati in totale 4176 articoli, dei quali 139 sono stati accettati sulla base di titolo ed abstract; 53 articoli sono stati considerati attinenti e soddisfacenti i criteri di inclusione/esclusione stabiliti (Figura 1).



Terapia empirica endovenosa delle OMAE non complicate in età pediatrica

DALLA REVISIONE BIBLIOGRAFICA È EMERSA UNA eterogenea gestione della terapia antibiotica empirica delle OMAE.^{6–10}

Gli antibiotici prevalentemente somministrati sono le penicilline anti-stafilococciche (oxacillina, nafcillina, cloxacillina e flucloxacillina) e le cefalosporine.

Tra queste ultime in particolare sono usate quelle di prima generazione come cefazolina, cefalotina, cefradina, e di seconda generazione come cefuroxime. Le cefalosporine di terza generazione come ceftriaxone e cefotaxime sono invece utilizzate meno frequentemente.

In merito alle penicilline anti-stafilococciche il loro uso è parzialmente ostacolato dalle formulazioni disponibili che ne riducono la compliance.¹⁰



Terapia specifica delle OMAE non complicate in età pediatrica

STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILLINO-RESISTENTE
In occidente, negli ultimi anni la prevalenza generale di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) è aumentata; nello specifico, i dati italiani mostrano tassi elevati ma stabili di ceppi oxacillino-resistenti: risulta fondamentale la conoscenza dei tassi di antibiotico-resistenza locali per decidere la terapia empirica delle OMAE. Tali dati sono spesso difficili da reperire, non omogenei e frequentemente non discriminano tra popolazione adulta e pediatrica.^{1,2,10}

Vi è ampio dibattito sulla necessità di utilizzare empiricamente antibiotici attivi contro l'MRSA, in quanto, concordemente a quanto affermato nelle linee guida della

Società Europea di Malattie Infettive Pediatriche (*European Society of Pediatric Infectious Diseases*, ESPID) pubblicate nel 2017, tali farmaci dovrebbero essere riservati ad aree con tassi di prevalenza di MRSA >10%.²

Nei casi con forte sospetto clinico di osteomielite da MRSA o se la prevalenza locale di MRSA >10%, i farmaci di prima scelta sono la clindamicina, la vancomicina e il linezolid; l'uso della daptomicina è descritto in caso di fallimento terapeutico alla prima linea.^{2,10}

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

PRODUTTORE DI LEUCOCIDINA DI PANTON-VALENTINE

Negli ultimi anni è stato messo in evidenza il ruolo patogeno dello *Staphylococcus aureus* produttore di leucocidina di Pantone-Valentine (PVL-SA), con una prevalenza in Italia riportata fino al 10% dei casi di OMAE pediatrica. La PVL è una tossina in grado di determinare lisi dei leucociti mediante formazione di pori nella membrana con conseguente possibilità di determinare quadri severi di infezioni polmonari, ossee, cutanee e dei tessuti molli.²

La terapia antibiotica del PVL-SA deve mirare ad inibire la produzione della tossina. Sono quindi indicati antibiotici inibitori della sintesi proteica come clindamicina, linezolid o rifampicina.⁴⁹

Tuttavia, per le OMAE pediatriche non complicate attualmente non ci sono indicazioni condivise sulla somministrazione empirica di antibiotici anti-PVL.²

KINGELLA KINGAE

La *Kingella kingae* risulta tra i patogeni più frequentemente isolati nell'età compresa tra 3 mesi e 5 anni. In letteratura sono tuttavia presenti pochi studi con una diversificazione delle classi di antibiotici utilizzati empiricamente per fasce d'età. In tali studi viene suggerito nella fascia d'età a rischio l'uso empirico di una cefalosporina, o talvolta di ampicillina/ampicillina-sulbactam, per garantire una copertura verso la *Kingella kingae*, risultando invece inefficaci le penicilline anti-stafilococciche, la clindamicina e i glicopeptidi.⁶⁻¹⁰



Durata e via di somministrazione della terapia antibiotica

LA DURATA TOTALE (ENDOVENOSA E ORALE) DELLA terapia delle OMAE è ampiamente dibattuta in letteratura.^{1,2,6-10}

Dalla revisione in oggetto, la durata media totale della terapia della OMAE non complicate è di circa 4 settimane, con un range compreso tra 3 e 6 settimane.

Tabella 2. Criteri di inclusione ed esclusione	
Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Osteomieliti sub-acute o acute infettive ad eziologia batterica.	Osteomieliti subacute o croniche, non infettive o articoli riguardanti osteomieliti non batteriche (es. fungine o da micobatteri).
Osteomieliti in bambini di età compresa tra 28 giorni e 18 anni.	Osteomieliti in pazienti di età <28 giorni e >18 anni.
Osteomieliti non complicate.	Osteomieliti complicate.
Osteomieliti non conseguenti ad intervento chirurgico o a trauma.	Osteomieliti conseguenti ad intervento chirurgico o a trauma.
Osteomieliti in bambini altrimenti sani.	Osteomieliti in bambini con patologie sottostanti di tipo cronico, onco-ematologico o immunodeficit.
Studi di coorte o case report comprendenti numero di pazienti inclusi >10.	Linee Guida.

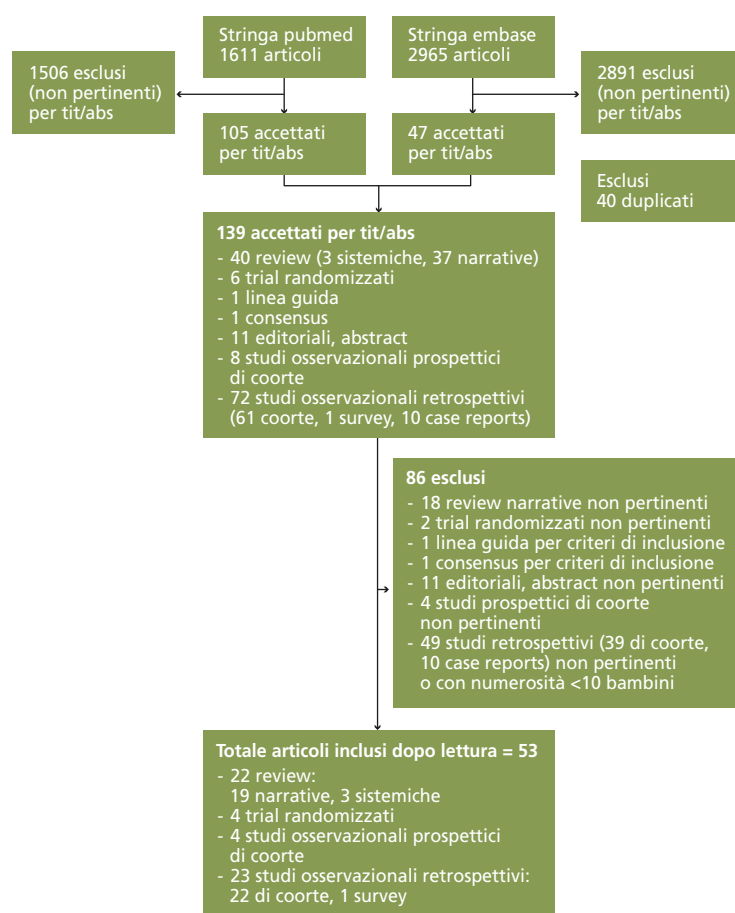


Figura 1. Albero della ricerca con selezione degli articoli.

I principali fattori per la scelta dello *switch* dalla terapia endovenosa a quella per os sono ancora dibattuti in letteratura.

Le linee guida ESPID 2017 raccomandano di effettuare lo *switch* alla terapia per os dopo 2-4 giorni di terapia antibiotica endovenosa nel caso in cui il paziente presenti: miglioramento delle condizioni cliniche (apiressia o diminuzione della temperatura corporea per 24-48 ore, miglio- →

Tabella 3. Percentuali di penetrazione ossea dei principali antibiotici impiegati nelle OMAE.				
	Antibiotico	Boselli 1999	Landrsdorfer 2009	Thabit 2019
Beta lattamici	Amoxicillina	17–31%, Wildfeuer A, 1997	18–20%, Landrsdorfer 2004	10% (Amoxi-clav)
	Clavulanato	–	10–15%, Landrsdorfer 2004	–
	Ampicillina	16%, Wildfeuer A, 1997	11–71%	–
	Sulbactam	–	17–71%	–
	Piperacillina	18–23%, Incavo SJ, 1994	18–23%, Incavo SJ, 1994 15%, Al-Nawas	15% (piperacillina-tazobactam)
	Tazobactam	22–26%, Incavo SJ, 1994	22–26%, Incavo SJ, 1994	–
	Flucloxacillina	8–15%, Unsworth P, 1978	5–15%, Torkington	65%
	Oxacillina	–	11%	21%
Carbapenemi	Ertapenem	–	10–20%, Boselli 2007	35%
	Meropenem	–	–	50%
Cefalosporine	Ceftriaxone	–	7–17%, Lovering, 2001	–
	Cefazolina	18%, Polk R, 1983	18%, Polk R, 1983	25%
	Cefepime	–	46–76%, Breilh D, 2003	–
	Cefuroxime	14–23%, Leigh DA, 1986	–	–
	Cefotaxime	8,8%, Wittmann DH, 1980	–	–
	Ceftazidime	20–35%, Wittmann DH, 1981	54%, Adam, 1983	49%
Macrolidi	Eritromicina	28,5–39%, Sorensen TS, 1978	18–28%, Bystedt H, 1978	–
	Azitromicina	–	250–630%, Malizia T, 997	–
Glicopeptidi	Vancomicina	60,8%, Massias, 1992	5–67%	20–40%
	Teicoplanina	14–290%, Sirot J, 1986	50–64%, Nehrer S, 1998	–
Aminoglicosidi	Gentamicina	14–55%, Pechere JC, 1976	16–33%, Torkington	–
	Amikacina	15–30%, Quentin C, 1985	–	–
Altro	Metronidazolo	–	–	50%
	Linezolid	–	23–51%, Rana B, 2002	44%
	Daptomicina	–	12–55%, 108% , Traunmuller	20%
	TMP-SMX	11–60%, Saux MC, 1982	15–50%, Spellberg	25%
	Rifampicina	17–41%, Sirot, 1983	20–25%, Roth B, 1984	40%
	Tigeciclina	–	35–195%, Rodvold KA, 2006 47%, Bhattacharya	–
	Clindamicina	98,3%, Mader JT, 1993	21–45%, Schurman DJ, 1975	26%

→ ramento della sintomatologia, mancanza di segni riferibili a complicanze), decremento del 30–50% della PCR rispetto al valore massimo raggiunto, negatività degli esami colturali e assenza di patogeni come MRSA o PVL-SA.²

Nella maggior parte degli studi la terapia *per os* viene effettuata con una cefalosporina ad alto dosaggio, con clindamicina, o con amoxicillina-acido clavulanico in monoterapia o in associazione a rifampicina.

I trial hanno mostrato un tasso di fallimento terapeutico dopo lo *switch* nullo o di circa l'1% sia in fase precoce che durante il successivo follow-up.⁷



Antibiotici e penetrazione ossea

LA PENETRAZIONE OSSEA DELLE DIVERSE CLASSI DI antibiotici è stata valutata con studi di farmacocinetica utilizzando differenti metodologie di procedimento e di misurazione.

Nella tabella 3 sono riportati le percentuali di penetrazione ossea dei principali antibiotici impiegati nelle OMAE secondo i dati disponibili dalla letteratura.

Tuttavia, è da considerare che nella scelta dell'antibiotico la penetrazione ossea non è l'unico fattore determinante: i risultati di laboratorio devono essere confrontati con la concentrazione minima inibente (MIC) dei batteri isolati.⁴



Terapia chirurgica

SECONDO LE ULTIME LINEE GUIDA ESPID 2017, L'APPROCCIO iniziale alle infezioni osteoarticolari deve prevedere, laddove possibile, il drenaggio di eventuale materiale purulento e la raccolta di campioni colturali volti alla identificazione di un possibile germe causativo e allo studio della suscettibilità antimicrobica.²

Ciononostante, l'approccio comune è quello di trattare l'OMAEE con una terapia medica, poiché l'intervento

conservativo è efficace nel 90% dei casi, riservando la chirurgia a quei bambini per i quali la terapia antibiotica da sola non è sufficiente per il miglioramento clinico e laboratoristico.¹



Raccomandazioni del panel di esperti

DALLA REVISIONE EFFETTUATA DELLA LETTERATURA sulle OMAE non complicate in età pediatrica emerge che i dati riguardanti l'epidemiologia, la tipologia e la durata del trattamento antibiotico sono disomogenei e discordanti a seconda delle casistiche.

Alla luce della revisione della letteratura, le indicazioni che possono essere suggerite dal Panel per la terapia empirica nelle OMAE non complicate, nei bambini tra i 28 giorni e i 18 anni sono le seguenti:

- l'utilizzo empirico iniziale di una penicillina o di una cefalosporina di prima o seconda generazione ev nei contesti in cui la prevalenza di CA-MRSA risulti inferiore al 10%;
- il passaggio, in caso di fallimento terapeutico (clinico e/o dei parametri laboratoristici), ad una terapia antibiotica di seconda linea, utilizzando una cefalosporina di terza generazione o una penicillina anti-MRSA;
- la possibilità, nelle forme che non presentino segni di complicanze, di effettuare dopo circa 7 giorni di terapia ev *switch* a terapia *per os*, dopo aver verificato la compliance da parte del bambino e dei familiari all'assunzione di tale terapia;
- nello *switch* dalla terapia ev a terapia *per os*, prediligere l'utilizzo come prima scelta di amoxicillina-acido clavulanico eventualmente associata alla rifampicina; tra le penicilline anti-stafilococciche favorire l'utilizzo di flucloxacillina, ben tollerata e con elevata penetrazione ossea, anche se di difficile impiego per il tipo di formulazione che ne riduce la compliance;
- il monitoraggio dei segni clinici e degli indici di flogosi dopo 48–72 ore dall'inizio della terapia ev, da ripetere al settimo giorno prima di effettuare lo *switch* terapeutico (evitare il passaggio alla terapia *per os* in caso di peggioramento dei segni clinici o degli indici di flogosi, nel qual caso modificare la terapia ev per assicurare un'efficace copertura contro patogeni resistenti);
- la possibilità di valorizzare il ruolo terapeutico di rifampicina e trimetoprim-sulfametossazolo, data la buona penetrazione nel tessuto osseo e l'ottimo

rapporto costo/beneficio, raccomandando l'uso di rifampicina in 2 somministrazioni giornaliere per non indurre lo sviluppo di resistenze e garantendone sempre l'associazione con un altro antibiotico;

- la cautela nell'uso della clindamicina per la alta percentuale di resistenza in Italia (>25%), per il tipo di formulazione in capsule e per i frequenti effetti collaterali gastrointestinali che causano problemi di compliance nell'assunzione;
- l'interruzione della terapia *per os* dopo 3–5 settimane dallo *switch* se non vi è insorgenza di complicanze;
- la necessità di impostare un programma di stretto follow-up clinico, laboratoristico e strumentale durante la somministrazione della terapia orale e nelle settimane successive alla completa sospensione della terapia possibilmente avvalendosi di un team multidisciplinare composto da pediatra, infettivologo, radiologo e ortopedico.
- al momento non vi sono evidenze sufficienti per differenziare la terapia antibiotica empirica nelle diverse fasce di età, pertanto è raccomandata l'identificazione della *Kingella kingae* tramite l'utilizzo della PCR, soprattutto nella fascia d'età tra 3 mesi e 5 anni ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Peltola H, Pääkkönen M. Acute Osteomyelitis in Children. *N Engl J Med* 2014; 370:352-60.
2. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, et al. Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:788-99.
3. Pääkkönen M, Kallio MJT, Kallio PEK, et al. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468:861-6.
4. Yagupsky P. Microbiological diagnosis of skeletal system infections in children. *Curr Pediatr Rev* 2019;15:154-63.
5. Jaramillo D, Dormans JP, Delgado J, et al. Hematogenous Osteomyelitis in Infants and Children: Imaging of a Changing Disease. *Radiology* 2017;283:629-43.
6. Pääkkönen M, Peltola H. Antibiotic treatment for acute haematogenous osteomyelitis of childhood: moving towards shorter courses and oral administration. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:273-80.
7. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, et al. Osteomyelitis-Septic Arthritis Study Group. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1123-8.
8. Pääkkönen M, Peltola H. Bone and joint infections. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:425-36.
9. Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotic therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. *J Pediatr Child Health* 2013;49:760-8.
10. McNeil JC, Kaplan SL, Vallejo JG. The influence of the route antibiotic administration, methicillin-susceptibility, vancomycin duration and serum trough concentration on outcome of pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremic osteoarticular infection. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:572-7.