

# 102° CONGRESSO NAZIONALE SIOT 2017

Le infezioni in chirurgia ortopedica  
Le fratture complesse dell'arto superiore

[www.congressosiot.it](http://www.congressosiot.it)

## Atti

Palermo 20 - 23 ottobre  
Fiera del Mediterraneo

**Presidenti**

M. D'Arienzo, E. Valenti

**Vicepresidenti**

A. Pace, A. Sanfilippo

**Coordinamento scientifico**



S.I.O.T. Società Italiana di  
Ortopedia e Traumatologia  
Via Nicola Martelli, 3 - 00197 Roma  
tel. 06 80691593 fax 06 80687266  
Abstract: [abstract2017@congressosiot.it](mailto:abstract2017@congressosiot.it)  
Programma scientifico/Faculty:  
[scientifico2017@congressosiot.it](mailto:scientifico2017@congressosiot.it)

**Segreteria Organizzativa**



Viale Matteotti 7 - 50121 Firenze  
Tel. 055 50351 - Fax 055 5001912  
[info2017@oic.congressosiot.it](mailto:info2017@oic.congressosiot.it)  
[www.oic.it](http://www.oic.it)



Head Office:  
Via Emilia, 38 - 90144 Palermo  
Branch Office: Verona - Nuoro



R. Capanna<sup>1</sup>  
M. De Gori<sup>1</sup>  
S. Giannotti<sup>2</sup>  
D.A. Campanacci<sup>3</sup>  
G. Beltrami<sup>3</sup>  
F. Totti<sup>3</sup>  
F. Frenos<sup>3</sup>  
S. Colangeli<sup>3</sup>  
G. Scoccianti<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Clinica Ortopedica e Traumatologica, Dipartimento di Ricerca Traslationale e Nuove Tecnologie, Università degli Studi di Pisa; <sup>2</sup> Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Siena; <sup>3</sup> Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Firenze

# Superfici di rivestimento per ridurre il tasso d'infezione dopo impianto di megaprotesi

*On the role of surfaces and coatings in the reduction of perimegaprosthesis infection*

## Riassunto

Sono descritte le nuove tecnologie di trattamento delle superfici protesiche per contrastare la formazione del biofilm batterico. Sono suddivise in quattro classi: 1) rivestimenti antibiotici; 2) rivestimenti con sostanze anti settiche; 3) rivestimenti a dismissione di ioni metallici; 4) rivestimenti con adsorbimento sostanze organiche e non ad azione antibatterica. Vengono riportati i risultati delle prime sperimentazioni cliniche soprattutto incoraggianti nei rivestimenti con argento attivo e viene riportata l'incidenza delle complicazioni e delle possibili tossicità locali e generali.

**Parole chiave:** infezione periprotetica, megaprotesi, superfici di rivestimento, argento attivo

## Summary

The new technologies on prosthetic surfaces treatment to prevent the bacterial biofilm formation are discussed. Namely there are 4 major categories: 1) surfaces precharged with antibiotics; 2) surfaces precharged with antiseptic substances; 3) surfaces with metallic ions release; 4) surfaces precharged with organic and non organic compounds with antibacterial effect. Are reported the clinical results up to now obtained (with deeper analysis on silver coating) and is reported the incidence of complications, local and general toxicity.

**Key words:** periprosthetic infection, megaprotheses, coating surfaces, silver coating

## Introduzione

L'infezione del sito chirurgico ha un effetto devastante sull'impianto di una megaprotesi, causando difatti sino a un terzo dei fallimenti degli impianti<sup>1,2</sup>. Il tasso medio d'infezione dopo resezione e impianto di megaprotesi è pari al 10%<sup>3</sup>; tuttavia, in caso di complesse procedure di revisione, i valori attesi sono più elevati, sino al 43%<sup>4</sup>.

Recenti acquisizioni in ambito clinico e bioingegneristico hanno consentito la messa a punto e la validazione di nuove strategie chirurgiche e superfici di rivestimento delle megaprotesi per ridurre il tasso d'infezione postoperatoria: sono difatti già noti numerosi fattori di rischio per infezione dopo impianto di megaprotesi, inerenti alle caratteristiche del paziente, della patologia da trattare, nonché della procedura chirurgica da effettuare<sup>5</sup>. In quest'ottica, risultato principale di precedenti osservazioni scientifiche è stata l'identificazione della superficie di rivestimento delle megaprotesi quale importante fattore nell'instaurarsi di un'infezione postoperatoria, essendo difatti le leghe di cromo-cobalto difficilmente colonizzabili da cellule dell'ospite, e quindi più agevolmente da microrganismi<sup>6</sup>; è stato successivamente dimostrato che l'utilizzo di megaprotesi in leghe di titanio è gravato da un minor tasso d'infezione rispetto a quanto osservato con l'utilizzo di megaprotesi in cromo-cobalto, consentendo ciò l'adozione del titanio quale biomateriale di elezione per la realizzazione degli impianti ortopedici<sup>7</sup>.

Obiettivo del lavoro è la valutazione di differenti superfici di rivestimento ulteriormente proposte per ridurre il tasso d'infezione dopo impianto di megaprotesi.

## Indirizzo per la corrispondenza:

**Rodolfo Capanna**

Clinica Ortopedica e Traumatologica  
Dipartimento di Ricerca Traslationale  
e Nuove Tecnologie  
Università degli Studi di Pisa  
[rodolfo.capanna@unipi.it](mailto:rodolfo.capanna@unipi.it)

Per prevenire e/o combattere la formazione del biofilm batterico sulla superficie dell'impianto (protesi o device chirurgico) vi sono tre strategie principali che non sono antagoniste l'una con l'altra ma possono essere combinate fra loro:

1. Modificazione "passiva" (chimica o strutturale) della superficie dell'impianto atte a prevenire o ridurre le capacità di adesione batterica senza rilascio nei tessuti circostanti di mediatori batteriostatici o battericidi.
2. Modificazione della superficie dell'impianto capace di interagire attivamente nell'inibizione del biofilm. Questi rivestimenti hanno pre- incorporati agenti antibatterici (antibiotici, antisettici, ioni metallici, altri composti organici o inorganici).
3. Carrier (biodegradabili o non) da applicare durante l'intervento chirurgico spalmandolo sull'impianto e preventivamente caricato con agenti (antibiotici o non). Il cemento antibiotato è un esempio classico di tale famiglia. Tale metodo deve garantire un'alta concentrazione locale di tali agenti e per un tempo sufficientemente lungo (almeno per 48 h) spalmare intracapsularmente sulla superficie dell'impianto.

Questa analisi verte solo sulla classe 2 (superfici protesiche modificate con precaricamento di agentiantibatterici con interazione attiva). Tali superfici modificate possono essere suddivise in quattro tipi:

- a. precaricamento e rilascio antibiotico;
  - b. precaricamento con agenti antisettici (iodine, selenio, clorexidina);
  - c. modificazioni superficie e rilascio ioni metallici (argento, zinco, rame, oro);
  - d. precaricamento con agenti organici o inorganici diversi.
- Tali rivestimenti possono essere degradabili o non e possono agire per contatto ("contact killing") o mediante eluzione continua degli agenti antibatterici nei liquidi circostanti.

## Rivestimenti precaricati con rilascio di antibiotici

La somministrazione locale di antibiotici è, nel trattamento delle infezioni periprotetiche, un'allettante strategia di utilizzo farmaci ad alte dosi che, in forza di complicità e tossicità, non potrebbero essere somministrate per via sistemica<sup>8</sup>. Il veicolo oggi maggiormente impiegato per una vasta gamma di formulazioni antibiotiche è il polimetilmetacrilato, l'eluzione di farmaci dal quale, tralaltro, è ben studiata e soprattutto predicibile e controllabile da esatti modelli biomatematici<sup>9</sup>: l'attuale pratica clinica, di fatti, prevede l'uso di cemento acrilico antibiotato per il mantenimento di elevate concentrazioni locali di antibio-

tico durante le sostituzioni protesiche di primo impianto o di revisione, nonché per il trattamento chirurgico dell'osteomielite.

L'idrossiapatite è un efficace veicolo per la gentamicina<sup>10</sup>. In quest'ottica, precedenti studi *in vitro* hanno dimostrato come i rivestimenti protesici in idrossiapatite siano in grado di superare o almeno eguagliare le capacità antimicrobiche del cemento acrilico antibiotato, minimizzando al contempo lo sviluppo di ceppi microbici resistenti<sup>11 12</sup>. Su modello animale, Alt et al.<sup>13</sup> hanno ulteriormente dimostrato come l'aggiunta di gentamicina a una protesi articolare non cementata rivestita in idrossiapatite risulti in un annullamento del tasso d'infezione sostenute *Staphylococcus aureus*, rispetto all'88% atteso dopo il solo utilizzo di un rivestimento in idrossiapatite.

Nonostante questi incoraggianti risultati, la letteratura scientifica corrente non dispone di studi clinici specificamente inerenti all'impiego di protesi rivestite in idrossiapatite antibiotata nella prevenzione delle infezioni periprotetiche. L'idrossiapatite può essere caricata anche con vancocina o altri antibiotici. Restano comunque aperti vari problemi inerenti alla tecnologia di incorporazione degli antibiotici, la cinetica di rilascio e la resistenza meccanica di tale rivestimento. Tuttavia, quale dato confortante, un solo studio di Bus et al.<sup>14</sup> mostra come, 15 anni dopo resezione distale di femore, le megaprotesi rivestite in idrossiapatite siano gravate da un minor tasso di mobilitazione asettica rispetto agli impianti non rivestiti.

## Precaricamento con agenti antisettici (iodine, selenio, clorexidina)

Differentemente dai rivestimenti antibiotati, che per loro natura sono concepiti per il trattamento o la prevenzione d'infezioni sostenute da specifiche specie batteriche, i rivestimenti antisettici hanno l'obiettivo di contrastare una vasta gamma di microrganismi attraverso il ricorso a differenti formulazioni chimiche<sup>15</sup>.

Vari elementi non metallici sono stati studiati a questo scopo (idrogeno, ossigeno, cloro, composti iodati). In quest'ottica, è stato ipotizzato, per gli impianti ortopedici, un rivestimento in iodopovidone: esso, difatti, agisce come un elettrolita, e il suo caricamento su superfici di titanio risulta nella formazione di un ossido anodico poroso adesivo, che mantiene le proprietà antisettiche dello iodio<sup>16</sup>. Precedenti studi *in vitro* hanno dimostrato come il rivestimento in iodopovidone riduca la formazione di colonie di *Staphylococcus aureus* e di *Escherichia coli* rispetto all'acciaio o al titanio; su modello animale, inoltre, il trattamento con iodopovidone di pin in titanio è risultato in

un'eccellente apposizione osteoide sulla superficie, acclamando quindi le ulteriori potenzialità osteoconduttive di tale biomateriale composito<sup>16</sup>.

A oggi, due studi clinici<sup>17-8</sup> hanno valutato l'impiego del rivestimento in iodopovidone per ridurre il tasso d'infezione dopo impianto di megaprotesi. Tsuchiya et al.<sup>17</sup> hanno valutato prospetticamente 222 impianti rivestiti in iodopovidone (una miscellanea di protesi convenzionali, megaprotesi, placche e pin) di cui 158 eseguite per prevenzione e 64 per trattamento di infezione. A un follow-up di 18,4 mesi dopo chirurgia, è stato denotato un tasso d'infezione dell'1,3% dopo trattamento con impianti rivestiti (rispetto allo storico 2% delle protesi convenzionali, al 13% delle megaprotesi, e al 70% di infezioni dei pin dei fissatori esterni). Sono state riportate solo 2 casi di mobilitazione protesica; un *bone ingrowth* normale; non alterazioni della funzionalità tiroidea. Presenza di iodine in concentrazione efficace è stata riscontrata sulla superficie dei pin dei fissatori estratti dopo un anno.

In maniera simile, Shirai et al.<sup>18</sup> hanno valutato 47 megaprotesi rivestite in iodopovidone impiegate tanto per il trattamento di pregresse infezioni quanto come ricostruzione dopo resezione di tumori ossei; 30,1 mesi dopo chirurgia, è stato denotato un tasso d'infezione dello 0,5% dopo resezione ossea e ricostruzione; in aggiunta, non sono stati segnalati eventi avversi o episodi di citotossicità.

Un elemento interessante allo studio, per le sue proprietà antibatteriche sia su stafilococco aureo che epidermidis, è anche il selenio caricato su superfici di titanio o leghe in titanio: tramite la formazione di superossidi inibisce l'adesione batterica (ostacolando il biofilm), ma avrebbe anche un effetto battericida diretto (ostacolando la crescita batterica): tutto questo senza avere effetti negativi sugli osteoblasti.

Altre possibilità sono i derivati antisettici del cloro (clorexidina, cloroxilenolo) preventivamente adsorbiti su un rivestimento di ossido di titanio, da cui eluiscono in maniera graduale dapprima rapidamente, poi più lentamente per vari giorni. Sarebbe che tale metodo non induca resistenze batteriche.

## Modificazioni superficie e rilascio ioni metallici (argento, zinco, rame, oro)

Vari ioni possiedono capacità antibatteriche (oro, argento, rame, zinco).

Nella pratica clinica non vengono utilizzati l'oro (soprattutto costi, meno per tossicità) il rame e lo zinco (soprattutto per tossicità e allergie), mentre è iniziata nei casi a rischio (soprattutto oncologici o revisioni complesse) l'applicazione di megaprotesi in argento.

L'applicazione dell'argento sulle protesi metalliche può essere ottenuta mediante bagno galvanico o mediante l'applicazione di rivestimenti di superficie con nanotecnologie. (PorAG; Agluna). La tecnica Agluna si basa su un processo elettrochimico con anodizzazione ad alto voltaggio dell'impianto in titanio in acido fosforico diluito che forma uno strato ossidato sulla superficie metallica. L'argento resta attaccato alla superficie sotto forma di ioni caricati positivamente: in realtà sarebbe più una modificazione di superficie anziché un "coating" di rivestimento.

Il PorAG si basa di un rivestimento nanotecnologico su un substrato di titanio costituito da uno strato basale di Argento (di 1 Micron) coperto da un sottilissimo strato microporoso di TiAgN.

Le proprietà battericide e batteriostatiche dell'argento sono ben note e documentate<sup>19</sup>: le particelle d'argento, difatti, sono capaci di legarsi ai gruppi solforici e fosforici presenti nelle membrane, negli enzimi e negli acidi nucleici dei microrganismi, causando l'inibizione della catena respiratoria, il danneggiamento degli acidi nucleici, dei ribosomi e delle membrane, nonché un'azione citotossica attraverso la formazione di radicali liberi<sup>20-21</sup>. Mediante un effetto oligodinamico di superficie vengono a crearsi localmente molti protoni di idrogeno (H+) e molecole di ossigeno (O<sub>2</sub>) che alterano il metabolismo delle cellule batteriche procaricate ma non delle cellule umane eucariote. Tutto ciò, in associazione al vantaggio dell'argento di non determinare resistenze batteriche rispetto alle formulazioni antibiotiche<sup>22</sup>, ha validato il vasto impiego dei rivestimenti in argento nelle valvole cardiache e nei cateteri venosi e urinari, con conseguente riduzione dei tassi d'infezione dopo loro impiego<sup>23</sup>.

Negli impianti protesici l'attività antibatterica è legata alla sua forma ionica o alla configurazione nanotecnologica piuttosto che al metallo in blocco.

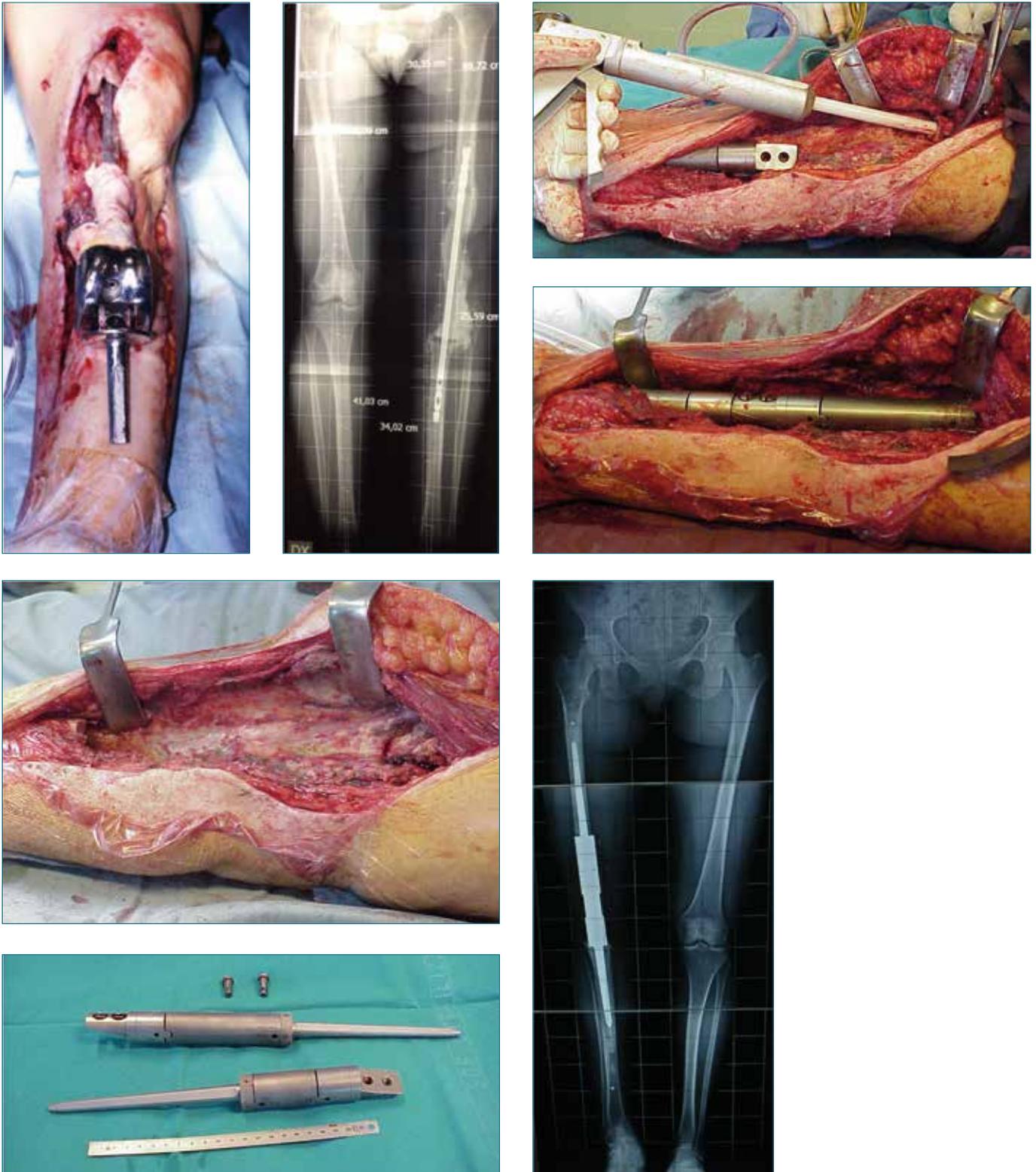
Sulla base di questi incoraggianti risultati, Gosheger et al.<sup>23</sup> hanno descritto per primi il ricorso all'argento per contrastare l'insorgenza d'infezioni dopo chirurgia ortopedica: su modello animale, infatti, essi hanno dimostrato come l'impiego di una megaprotesi intercalare di femore rivestita in argento non sia gravata da tossicità collaterale, e come, rispetto a un impianto in titanio, comporti minori variazioni della proteina C-reattiva, leucocitosi e temperatura rettale; contemporaneamente sempre in tale modello animale le protesi rivestite in argento erano gravate da un minor tasso d'infezione da *Staphylococcus aureus* (7% versus 47%). Va inoltre ricordato come le particelle d'argento esercitino la loro azione antibatterica anche verso *Staphylococcus epidermidis* ed *Escherichia coli*<sup>24-25</sup>.

A oggi, quattro studi clinici comparativi<sup>26-29</sup> hanno valutato l'impiego del rivestimento in argento per ridurre il tasso d'infezione dopo impianto di megaprotesi. Hardes et

al.<sup>26</sup> hanno comparato 51 megaprotesi rivestite in argento con 74 megaprotesi in titanio impiegate come ricostruzione dopo resezione di tumori ossei. A medio termine (19 mesi dopo chirurgia), è stato riportato un tasso d'infezione del 5,9% con impiego di rivestimento in argento e del 17,6% senza. Inoltre, è stato emerso come sebbene il 38,5% dei pazienti infetti dopo impianto di megaprotesi in titanio andasse incontro ad amputazione, tutti i pazienti infetti dopo impianto di megaprotesi con rivestimento in argento venissero trattati con successo con procedure di revisione. Allo stesso gruppo di ricerca si deve un recente studio comparativo<sup>27</sup> di 56 megaprotesi rivestite in argento con 42 megaprotesi in titanio, capace non soltanto di ribadire la riduzione del tasso d'infezione (8,9% versus 16,7%), ma soprattutto di dimostrare una sopravvivenza degli impianti rivestiti in argento del 90% a 5 anni (versus 84% per gli impianti in titanio): questo anche nei casi di resezione dell'estremità prossimale della tibia, procedura notoriamente esposta ad elevato rischio infettivo<sup>5</sup>. Hussmann et al.<sup>28</sup> hanno comparato 12 megaprotesi rivestite in argento con 8 megaprotesi in titanio impiegate come ricostruzione dopo resezione di tumori ossei o revisione protesica; 12 mesi dopo chirurgia, è stato denotato un tasso d'infezione del 5,6% con impiego di rivestimento in argento e del 22% senza. Inoltre, è stato riferito come l'impiego di megaprotesi con rivestimento in argento possa positivamente influire il decorso postoperatorio riducendo la durata dell'ospedalizzazione. In maniera simile, Wafa et al.<sup>29</sup> hanno comparato 85 megaprotesi rivestite in argento (tecnologia Agluna) con 85 megaprotesi in titanio impiegate come ricostruzione dopo resezione di tumori ossei o revisione protesica (60 impianti primari; 79 revisioni in tempo unico, 41 in due tempi). A un follow-up medio di 12 mesi di nuovo è stato notato un tasso d'infezione del 11,8% con impiego di rivestimento in argento e del 22,4% senza; un debridement successivo qualora richiesto per persistente infezione è stato coronato da successo nel 70% dei pazienti con rivestimento contro il 32% di quelli senza rivestimento; una infezione persistente finale è stata osservata nel 3,5% dei pazienti con protesi in argento contro il 15% delle convenzionali; la revisione in due tempi di impianti settici fu coronata da successo nell'85% dei pazienti con rivestimento Agluna e nel 57% di quelli non rivestiti: I possibili effetti collaterali derivanti dall'impiego dell'argento ne hanno in passato limitato l'uso. In realtà, il solo quadro clinico che consegue all'esposizione all'argento è rappresentato dall'argiria, caratterizzata dalla comparsa di una colorazione grigio-bluastro della cute e delle sclere, gastroenteriti ricorrenti e febbre<sup>30</sup>. Storicamente descritta quale manifestazione di malattie occupazionali da esposizione, l'argiria può raramente conseguire anche al ricorso a presidi medici contenenti argento<sup>31</sup>; tuttavia, non vi è

allo stato attuale delle conoscenze scientifiche evidenza alcuna che l'impiego di megaprotesi rivestite in argento conduca al manifestarsi dell'argiria sistemica. Difatti, la quantità totale di argento presente in un sì fatto rivestimento è nettamente inferiore a quella necessaria a sostenere un'argirosi sistemica<sup>23</sup>. Hussmann et al.<sup>28</sup> hanno dimostrato come sebbene sia di comune riscontro un incremento dei livelli di argento nei tessuti molli periprotetici, questi non correlano con i livelli sierici; d'altronde, l'ottenimento di elevati livelli locali d'argento è quanto auspicato per contrastare l'insorgenza di un'infezione periprotetica. L'argiria localizzata al solo distretto di impianto può essere più frequente. Al "29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Bone and Joint Infection Society" nel 2010 venne presentata una serie di pazienti in cui il 33% (4/12) dei pazienti presentò una argiria localizzata sull'area di impianto con megaprotesi a rivestimento di argento. Glehr et al. su 32 megaprotesi montate fra il 2004 e il 2011 osservarono 7 casi di argiria locale con un controllo medio di 25,7 mesi (da 2 a 44,5). Sia i livelli sierici che quelli nei fluidi locali non erano diversi fra i pazienti che svilupparono o non tale complicazione. Il tempo di permanenza dell'impianto non sembrava avere effetti sulla comparsa della complicanza. Non si accompagnavano segni neurologici o, deficit funzione epatica o renale. Tale complicazione sembrerebbe più frequente nelle protesi a rivestimento galvanico rispetto a quelle eseguite con nanotecnologie di rivestimento (PorAg o Agluna) in cui la dismissione dell'argento è più controllata e continua senza picchi<sup>32</sup>.

Tuttavia, essendo nota la citotossicità esercitata dalle particelle d'argento in vitro nei confronti degli osteoblasti e degli osteoclasti<sup>33</sup>, nel dubbio che questa possa interferire con l'osteointegrazione dello stelo protesico (favorendone la mobilizzazione) o che il trattamento nano-tecnologico di superficie possa alterare le *performances* meccaniche e di frizione della stessa o che quest'ultima possa essere danneggiata durante l'inserzione a press fit, il trattamento nano tecnologico di rivestimento in argento viene applicato solo sulle zone intercalari delle megaprotesi ma non sugli steli o sulle superfici articolari. In tali zone può essere abbinata una diversa strategia (cemento antibiotato attorno agli steli convenzionali, polimeri precaricati con antibiotico nelle zone di *bone ingrowth* o superfici articolari). Recentemente è stata pubblicata la nostra esperienza preliminare sui rivestimenti in argento<sup>32</sup>, che riguardava 33 megaprotesi impiegate per ricostruzioni dopo resezione di tumori ossei, trattamento di complesse patologie di natura non oncologica e complesse revisioni protesiche (Fig. 1) Solo un paziente (3%) trattato è andato incontro a infezione persistente perimegaprotetica a 25 mesi dopo chirurgia. I risultati finali sono stati comparabili a quelli riportati da Wafa con protesi Agluna (ricidiva infezione 8% contro



**Figura 1.** a) Quadro clinico di grave infezione con esposizione protesi dopo 11 tentativi di salvataggio; b) rimozione protesi e applicazione chiodo e cemento antibiotato; c) sterilizzazione campo chirurgico; d) protesi artrodesizzante con rivestimento in argento; e) cementazione con antibiotico steli protesici; f) protesi in sede; g) controllo Rx dopo 9 anni. Non segni di infezione.

12%; debridement successivo con successo 68% contro 70%, infezione persistente 2,5% contro 3,5%; revisioni in due tempi con successo 92% contro 85%) Sebbene, inoltre, l'argento risultasse tracciabile tanto nel siero quanto nelle urine dei pazienti per ben 3 anni dopo chirurgia, ciò non ha comportato l'insorgenza di effetto collaterale alcuno. La dismissione dell'argento ha avuto una modalità più lenta ma continua rispetto alle protesi a bagno galvanico

## Pre caricamento con agenti organici o inorganici diversi

Molteplici sostanze coinvolte nella risposta naturale antibatterica (citochine, peptidi antimicrobici) sono allo studio per l'adsorbimento su superfici protesiche o impianti: ma tutte finora sono limitate a studi di fattibilità in vitro o su animale. L'effetto antibatterico è comprovato su vari patogeni, si basa sul danneggiamento della parete cellulare e inibizione sintesi proteica (come alcuni antibiotici) ma di nuovo la comparsa di resistenze batteriche sarebbe eccezionale.

Analogamente il Chitosano, che si lega fermamente sulla superficie in titanio sembrerebbe avere un effetto protettivo antibatterico e antifungino anche se con meccanismi ancora non ben chiariti

## Conclusioni

Sono disponibili differenti strategie volte a contrastare l'insorgenza d'infezione dopo resezione e impianto di megaprotesi. In particolar modo, differenti biomateriali si sono dimostrati efficaci e sicuri tanto nel curare quanto nel prevenire l'infezione, con indubbe vantaggiose ripercussioni anche sulla longevità dell'impianto protesico, sul risultato clinico globale dei pazienti e sulla loro qualità di vita.

Sebbene alle megaprotesi con rivestimento in argento sia stata dedicata una vasta letteratura scientifica, il loro impiego clinico è tuttora limitato al trattamento di casi complessi e/o a particolare rischio d'infezione. Il progredire delle conoscenze e, principalmente, delle applicazioni cliniche, potrà contribuire a far sì che le ricostruzioni con impianto di megaprotesi, seppur complesse e in quanto tali da eseguire in centri dedicati, perdano il triste primato di procedure ad elevato rischio d'infezione.

Tutte queste possibilità di rivestimenti (con antibiotici, con sostanze antisettiche, ioni metallici o peptidi organici e non – da soli o combinati fra loro) pur essendo estremamente interessanti nelle loro applicazione a breve termine devono ancora essere studiati nel lungo periodo nei seguenti aspetti: 1) comparsa di resistenze batteriche; 2) tossicità locale e/o generale 3) interferenze con le proprie-

tà osteogenetiche e di *bone ingrowth*; 4) effetti sulle performances biomeccaniche degli impianti.

## Note

Marco De Gori è stato supportato dalla Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia con una borsa di studio SIOT 2016 di I livello.

## Bibliografia

- Henderson ER, Groundland JS, Pala E, et al. *Failure mode classification for tumor endoprostheses: retrospective review of five institutions and a literature review*. J Bone Joint Surg Am 2011;93:418-29.
- Henderson ER, O'Connor MI, Ruggieri P, et al. *Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: a modified system including biological and expandable reconstructions*. Bone Joint J 2014;96:1436-40.
- Racano A, Pazonis T, Farrokhyar F, et al. *High infection rate outcomes in long-bone tumor surgery with endoprosthetic reconstruction in adults: a systematic review*. Clin Orthop Relat Res 2013;471:2017-27.
- Capanna R, Morris HG, Campanacci D, et al. *Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection of tumours of the distal femur*. J Bone Joint Surg Br 1994;76:178-86.
- De Gori M, Gasparini G, Capanna R. *Risk factors for perimegaprothetic infections after tumor resection*. Orthopedics 2017;40:e11-6.
- Gristina AG, Costerton JW. *Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis*. J Bone Joint Surg Am 1985;67:264-73.
- Gosheger G, Goetze C, Harges J, et al. *The influence of the alloy of megaprostheses on infection rate*. J Arthroplasty 2008;23:916-20.
- Stevens CM, Tetsworth KD, Calhoun JH, et al. *An articulated antibiotic spacer used for infected total knee arthroplasty: a comparative in vitro elution study of Simplex and Palacos bone cements*. J Orthop Res 2005;23:27-33.
- Gasparini G, De Gori M, Calonego G, et al. *Drug elution from high-dose antibiotic-loaded acrylic cement: a comparative, in vitro study*. Orthopedics 2014;37:e999-1005.
- Avés EP, Estévez GF, Sader MS, et al. *Hydroxyapatite coating by sol-gel on Ti-6Al-4V alloy as drug carrier*. J Mater Sci Mater Med 2009;20:543-7.
- Neut D, Dijkstra RJ, Thompson JL, et al. *Antibacterial efficacy of a new gentamicin-coating for cementless prostheses compared to gentamicin-loaded bone cement*. J Orthop Res 2011;29:1654-61.
- Neut D, Dijkstra RJ, Thompson JL, et al. *A biodegradable gentamicin-hydroxyapatite-coating for infection prophylaxis in cementless hip prostheses*. Eur Cell Mater 2015;29:42-56.

- <sup>13</sup> Alt V, Bitschnau A, Osterling J, et al. *The effects of combined gentamicin-hydroxyapatite coating for cementless joint prostheses on the reduction of infection rates in a rabbit infection prophylaxis model.* *Biomaterials* 2006;27:4627-34.
- <sup>14</sup> Bus MP, van de Sande MA, Fiocco M, et al. *What are the long-term results of MUTARS® modular endoprotheses for reconstruction of tumor resection of the distal femur and proximal tibia?* *Clin Orthop Relat Res* 2017;475:708-18.
- <sup>15</sup> Eltorai AEM, Haglin J, Perera S, et al. *Antimicrobial technology in orthopedic and spinal implants.* *World J Orthop* 2016;7:361-9.
- <sup>16</sup> Shirai T, Shimizu T, Ohtani K, et al. *Antibacterial iodine-supported titanium implants.* *Acta Biomater* 2011;7:1928-33.
- <sup>17</sup> Tsuchiya H, Shirai T, Nishida H, et al. *Innovative antimicrobial coating of titanium implants with iodine.* *J Orthop Sci* 2012;17:595-604.
- <sup>18</sup> Shirai T, Tsuchiya H, Nishida H, et al. *Antimicrobial megaprotheses supported with iodine.* *J Biomater Appl* 2014;29:617-23.
- <sup>19</sup> Brennan SA, Ní Fhoghlú C, Devitt BM, et al. *Silver nanoparticles and their orthopaedic applications.* *Bone Joint J* 2015;975:582-9.
- <sup>20</sup> Bragg PD, Rainnie DJ. *The effect of silver ions on the respiratory chain of Escherichia coli.* *Can J Microbiol* 1974;20:883-9.
- <sup>21</sup> Jung WK, Koo HC, Kim KW, et al. *Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in Staphylococcus aureus and Escherichia coli.* *Appl Environ Microbiol* 2008;74:2171-8.
- <sup>22</sup> Cordero J, Munuera L, Folgueira MD. *Influence of metal implants on infection. An experimental study in rabbits.* *J Bone Joint Surg Br* 1994;76:717-20.
- <sup>23</sup> Gosheger G, Harges J, Ahrens H, et al. *Silver-coated megaprotheses in a rabbit model - an analysis of the infection rate and toxicological side effects.* *Biomaterials* 2004;25:5547-56.
- <sup>24</sup> Feng QL, Wu J, Chen GQ, et al. *A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on Escherichia coli and Staphylococcus aureus.* *J Biomed Mater Res* 2000;52:662-8.
- <sup>25</sup> Tran N, Kelley MN, Tran PA, et al. *Silver doped titanium oxide-PDMS hybrid coating inhibits Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis growth on PEEK.* *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2015;49:201-9.
- <sup>26</sup> Harges J, von Eiff C, Streitbuerger A, et al. *Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma.* *J Surg Oncol* 2010;101:389-95.
- <sup>27</sup> Harges J, Henrichs MP, Huschild G, et al. *Silver-coated megaprosthesis of the proximal tibia in patients with sarcoma.* *J Arthroplasty* 2017;32:2208-13.
- <sup>28</sup> Hussmann B, Johann I, Kautner MD, et al. *Measurement of the silver ion concentration in wound fluids after implantation of silver-coated megaprotheses: correlation with the clinical outcome.* *Biomed Res Int* 2013;2013:763096.
- <sup>29</sup> Wafa H, Grimer RJ, Reddy K, et al. *Retrospective evaluation of the incidence of early periprosthetic infection with silver-treated endoprotheses in high-risk patients: case-control study.* *Bone Joint J* 2015;97:252-7.
- <sup>30</sup> Hollinger MA. *Toxicological aspects of topical silver pharmaceuticals.* *Crit Rev Toxicol* 1996;26:255-60.
- <sup>31</sup> Fisher NM, Marsh E, Lazova R. *Scar-localized argyria secondary to silver sulfadiazine cream.* *J Am Acad Dermatol* 2003;49:730-2.
- <sup>32</sup> Scoccianti G, Frenos F, Beltrami G, et al. *Levels of silver ions in body fluids and clinical results in silver-coated megaprotheses after tumour, trauma or failed arthroplasty.* *Injury* 2016;47:S11-6.
- <sup>33</sup> Albers CE, Hofstetter W, Sieberneck KA, et al. *In vitro cytotoxicity of silver nanoparticles on osteoblasts and osteoclasts at antibacterial concentrations.* *Nanotoxicology* 2013;7:30-6.