

Pubblicazione 09/01/2022

Utilizzo di Vancomicina topica nella ricostruzione del legamento crociato anteriore: manuale d'uso nella realtà italiana

Alessandro Carozzo, Gruppo linee guida SIAGASCOT*

*Membri del Work-group Linee Guida sono: Riccardo Compagnoni, Raymond Klumpp, Francesco Rosa, Davide Cucchi, Fabio Sciancalepore, Chiara Formigoni, Alessandro Carozzo

Introduzione

L'artrite settica (AS) rappresenta una temibile complicanza della chirurgia ricostruttiva del legamento crociato anteriore (LCA), con un'incidenza nei pazienti in cui viene eseguita solo una profilassi antibiotica endovenosa pre-operatoria che oscilla tra lo 0.14% e il 2.6%.^{2,7,11,24} La complicanza infettiva successiva a ricostruzione dell'LCA può portare a significativi disagi per il paziente, con prolungate terapie antibiotiche e ricoveri. Nei casi più severi possono anche rendersi necessari ulteriori interventi chirurgici di *débridement* artroscopico, rimozione dei mezzi di sintesi o del *graft* stesso. Sebbene molti autori abbiano riportato una soddisfacente percentuale di eradicazione dell'infezione con le terapie mediche e chirurgiche, le conseguenze funzionali a medio/lungo termine possono essere molto invalidanti e predisporre ad artrofibrosi o evoluzione artrosica precoce.²¹

Viste le conseguenze significative di questa complicanza, molti autori hanno proposto svariate tecniche mirate a ridurre la frequenza. L'applicazione locale di antibiotici è apparsa essere una delle più promettenti, con Vertullo et al²⁵ che nel 2012 hanno pubblicato la prima serie clinica che dimostrava come l'applicazione topica di Vancomicina su *graft* di tendini flessori (in combinazione con la profilassi antibiotica endovenosa standard) possa ridurre il tasso di artrite settica post ricostruzione di LCA. La Vancomicina sembra avere delle caratteristiche ideali per pre-medicare il *graft* grazie alla sua bassa allergenicità, buona stabilità al

calore, sicurezza per l'uso locale e ha un'azione battericida contro la maggior parte dei patogeni comuni isolati nelle artriti settiche post chirurgiche, come *Stafilococcus aureus* e Stafilococchi coagulasi-negativi.^{9,17-20,22,23,26}

Numerosi ricercatori hanno successivamente svolto nuovi lavori mirati a valutare l'efficacia della Vancomicina nella prevenzione dell'AS nella ricostruzione dell'LCA.^{1,3,6,12-14,17-19,25} L'argomento ha suscitato tale interesse da permettere lo sviluppo di diverse meta-analisi, la più ampia e recente delle quali ha coinvolto 29659 pazienti e confermato le raccomandazioni riguardo questa tecnica.^{5,10,12,28}

Il work-group Linee Guida di SIAGASCOT ha stilato questo *white paper* che si prepone di illustrare il razionale, i risultati clinici e i protocolli di utilizzo che riguardano questo tipo di profilassi topica . In particolare l'intento è quello di fornire delle indicazioni pratiche, adattate alla realtà italiana, al fine di poterne facilitare l'introduzione nella pratica quotidiana dei chirurghi del ginocchio afferenti alla società.

Risultati Clinici

Incidenza di artrite settica

Una recente metanalisi⁵ condotta su 29659 pazienti evidenzia come il rischio relativo di artrite settica dopo ricostruzione di LCA (utilizzando qualsiasi tipo di *graft*) è aumentato nei pazienti che eseguono in maniera esclusiva una profilassi antibiotica endovenosa se comparato all'incidenza nei pazienti in cui viene applicato antibiotico localmente. L'analisi dei dati permette di evidenziare come l'efficacia della Vancomicina nella prevenzione dell'AS sia particolarmente ampia per quel che riguarda le ricostruzioni di LCA con tendini di semitendinoso e gracile autologhi (**OR=13.5**); l'effetto protettivo sembrerebbe meno evidente in caso di tendine rotuleo.

Funzionalità del ginocchio

La vancomicina non sembra incidere con i risultati funzionali e il rischio di ri-rottura del LCA.

Sia Bohu et al³ che Brandl et al⁴ riportano come l'utilizzo della Vancomicina non influenzi gli outcomes clinici, oggettivi e soggettivi; non è stata evidenziata inoltre nessuna differenza per quanto riguarda il recupero delle performance sportive pre-infortunio.

Vertullo et al²⁵ hanno riportato un tasso di rottura del *graft* del 4.6% nei pazienti senza Vancomicina ad un follow-up di 5.8 anni e del 2.75% nel gruppo con Vancomicina ad un follow-up di 2.6 anni. Offerhaus et al¹³ hanno trovato un tasso di rirottura del 10% nel gruppo senza Vancomicina e del 3% nel gruppo con Vancomicina. Anche il gruppo di Perez-Prieto¹⁶ non ha trovato, in una serie comparativa, differenze nel tasso di rottura del *graft* tra pazienti che avevano e che non avevano ricevuto la profilassi topica.¹⁶

Sicurezza

Sono stati svolti diversi studi circa la sicurezza di questa sostanza a livello locale.

Tenotossicità

Xiao et al²⁷ hanno eseguito una coltura di tenociti di tendine rotuleo che, una volta espansi, sono stati esposti a concentrazioni crescenti di Vancomicina. In questo studio la Vancomicina non ha causato cambiamenti significativi nella vitalità dei tenociti dopo 2 e 6 ore di incubazione a qualsiasi concentrazione tra 0 e 12.8 mg/mL. Papalia et al.¹⁵, invece, svolgendo uno studio simile al precedente ma su tenociti originari dai tendini dei flessori, hanno riscontrato tenotossicità con concentrazioni superiori a 5 mg/mL. Concludono quindi che

l'uso di questo antibiotico sui tendini per prevenire le infezioni potrebbe essere utile e sicuro per se usato ad una concentrazione di 2.5 mg/mL per un massimo di 1 ora di trattamento.

Biomeccanica

Jacquet et al⁸ hanno svolto uno studio sulle proprietà biomeccaniche di tendini di semitendinoso immersi in soluzione di Vancomicina diluita a 5mg/mL con quelli immersi in soluzione fisiologica. Sono stati investigati il modulo di elasticità, il carico di rottura, l'allungamento percentuale e il limite elastico. Il loro lavoro conclude come non ci siano differenze circa queste proprietà tra i tendini esposti a una soluzione di vancomicina e quelli non esposti.

Protocolli di profilassi con Vancomicina

In letteratura, la tecnica di applicazione della Vancomicina al *graft* pro LCA più frequente è il “Vanco Wrap”: una garza laparotomica imbevuta in una soluzione di Vancomicina. Le concentrazioni della soluzione antibiotata variano in letteratura tra 1 e 5 mg/mL diluita .

In considerazione dei risultati pubblicati in letteratura e degli studi pre-clinici analizzati, il protocollo raccomandato è il seguente:

Applicazione di una garza laparotomica imbevuta di una soluzione di Vancomicina 2.5 mg/mL intorno al *graft*, includendo completamente i fili ed eventuali mezzi di sintesi ad esso collegato e manipolati durante la preparazione del trapianto (es. sistemi di sospensione).

Questa applicazione dovrà avere una durata compresa tra i 10 e i 15 minuti.

La più diffusa formulazione di Vancomicina in polvere in Italia è in ampolla da 500mg. Di conseguenza l'antibiotico dovrà essere addizionato di 200 mL di soluzione fisiologica per avere una concentrazione idonea.

Nella seguente tabella sono stati elencati i *Pearls and Pitfalls*, ossia i consigli su come implementare il protocollo nella propria pratica clinica e i rischi da evitare.

	<i>Pearls</i>	<i>Pitfalls</i>
Con il paziente	Renderlo edotto che riceverà un trattamento aggiuntivo che diminuirà sensibilmente il suo rischio di artrite settica	Non investigare eventuali allergie ai Glicopeptidi
Introduzione della nuova procedura in sala operatoria	Spiegare al personale di sala e ai colleghi la funzione e la comprovata efficacia di questa profilassi	Spiegare sommariamente ai nostri collaboratori questo protocollo può portare a grossolani errori nell'esecuzione dello stesso. Tra questi la formulazione di concentrazioni sbagliate, il posizionamento dei tendini direttamente a bagno nella soluzione, il non reperire vancomicina in polvere prima dell'inizio dell'intervento.
Avvolgimento dei tendini: quando	Iniziare il “ <i>wrap</i> ” dei tendini una poco prima dell'esecuzione dei tunnel	Esporre per un tempo eccessivo il trapianto durante l'esecuzione dell'intervento

Avvolgimento dei tendini: come	Strizzare un poco la garza dopo averla imbevuta nella soluzione	Applicare la laparotomica impregnata in maniera eccessiva di soluzione più portare a un rigonfiamento dei tendini, quindi ad una discrepanza con i tunnel creati in base alla precedente misurazione del <i>graft</i>
Antibiotico resistenza	Una volta finita la procedura, mettere da parte laparotomica imbevuta e ciotola contenente la soluzione ed evitare il contatto	Non smaltire adeguatamente la soluzione antibiotata

Conclusioni

La profilassi antibiotica topica con Vancomicina sui tendini utilizzati per la ricostruzione di legamento crociato anteriore ha dimostrato essere un metodo efficace e sicuro per ridurre il tasso di artriti settiche post-operatorie. I suggerimenti di tecnica presentati in questo lavoro hanno il fine di agevolarne l'introduzione in sicurezza nella pratica clinica dei chirurghi membri di SIAGASCOT.

Bibliografia

1. Banios K, Komnos GA, Raoulis V, Bareka M, Chalatsis G, Hantes ME. Soaking of autografts with vancomycin is highly effective on preventing postoperative septic arthritis in patients undergoing ACL reconstruction with hamstrings autografts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021 Mar;29(3):876-880.
2. Bansal A, Lamplot JD, VandenBerg J, Brophy RH. Meta-analysis of the Risk of Infections After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction by Graft Type. *Am J Sports Med.* 2018 May;46(6):1500-1508.
3. Bohu Y, Klouche S, Sezer HB, et al. Vancomycin-soaked autografts during ACL reconstruction

reduce the risk of post-operative infection without affecting return to sport or knee function. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Aug;28(8):2578-2585.

4. Brandl G, Pauzenberger L, Laky B, Anderl W. Vancomycin in ACL reconstruction: a retrospective analysis of clinical outcome and occurrence of postoperative deep infection with or without graft-pres soaking. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(5):126.
5. Carrozzo A, Saithna A, Ferreira A, et al. Vancomycin Pre-Soaking of Anterior Cruciate Ligament Grafts Decreases the Frequency of Post-Operative Septic Arthritis. A Cohort study, Systematic Review and Meta-Analysis of 29659 Patients From The SANTI Study Group. *Orthop J Sport Med.* 2022, In Press.
6. Figueroa D, Figueroa F, Calvo R, Lopez M, Goñi I. Presoaking of Hamstring Autografts in Vancomycin Decreases the Occurrence of Infection Following Primary Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop J Sports Med.* 2019;7(9):2325967119871038.
7. Indelli PF, Dillingham M, Fanton G, Schurman DJ. Septic arthritis in postoperative anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 May;(398):182-8.
8. Jacquet C, Jaubert M, Pioger C, et al. Presoaking of Semitendinosus Graft With Vancomycin Does Not Alter Its Biomechanical Properties: A Biomechanical In Vitro–Controlled Study Using Graft From Living Donors. *Arthroscopy.* 2020;36(8):2231-2236.
9. Jefferies JG, Aithie JMS, Spencer SJ. Vancomycin-soaked wrapping of harvested hamstring tendons during anterior cruciate ligament reconstruction. A review of the ‘vancomycin wrap.’ *Knee.* 2019 Jun;26(3):524-529.
10. Kuršumović K, Charalambous CP. Relationship of Graft Type and Vancomycin Presoaking to Rate of Infection in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Meta-Analysis of 198 Studies with 68,453 Grafts. *JBJS Rev.* 2020;8(7):e1900156.
11. Maletis GB, Inacio MC, Reynolds S, Desmond JL, Maletis MM, Funahashi TT. Incidence of postoperative anterior cruciate ligament reconstruction infections: graft choice makes a difference. *Am J Sports Med.* 2013;41(8):1780-1785.
12. Naendrup JH, Marche B, de Sa D, et al. Vancomycin-soaking of the graft reduces the incidence of septic arthritis following ACL reconstruction: results of a systematic review and meta-analysis. *Knee*

Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2020;28(4):1005-1013.

13. Offerhaus C, Balke M, Hente J, Gehling M, Blendl S, Höher J. Vancomycin pre-soaking of the graft reduces postoperative infection rate without increasing risk of graft failure and arthrofibrosis in ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(9):3014-3021.
14. Offerhaus C, Höher J, Balke M. Pre-soaking of hamstring grafts reduces risk of infection after ACL-reconstruction. A prospective study including 1000 patients. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(4 suppl2):2325967118S00036.
15. Papalia R, Cicione C, Russo F, et al. Does Vancomycin Wrapping in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Affect Tenocyte Activity In Vitro? *Antibiot (Basel, Switzerland).* 2021 Sep 8;10(9):1087.
16. Pérez-Prieto D, Perelli S, Corcoll F, Rojas G, Montiel V, Monllau JC. The vancomycin soaking technique: no differences in autograft re-rupture rate. A comparative study. *Int Orthop.* 2021;45(6):1407-1411.
17. Pérez-Prieto D, Portillo ME, Torres-Claramunt R, Pelfort X, Hinarejos P, Monllau JC. Contamination occurs during ACL graft harvesting and manipulation, but it can be easily eradicated. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(2):558-562.
18. Pérez-Prieto D, Torres-Claramunt R, Gelber PE, Shehata TMA, Pelfort X, Monllau JC. Autograft soaking in vancomycin reduces the risk of infection after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(9):2724-2728.
19. Phegan M, Grayson JE, Vertullo CJ. No infections in 1300 anterior cruciate ligament reconstructions with vancomycin pre-soaking of hamstring grafts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(9):2729-2735.
20. Plante MJ, Li X, Scully G, Brown MA, Busconi BD, DeAngelis NA. Evaluation of sterilization methods following contamination of hamstring autograft during anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(3):696-701.
21. Lo Presti M, Costa GG, Grassi A, et al. Graft-Preserving Arthroscopic Debridement With Hardware Removal Is Effective for Septic Arthritis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Clinical, Arthrometric, and Magnetic Resonance Imaging Evaluation. *Am J Sports Med.*

2020;48(8):1907-1915.

22. Schollin-Borg M, Michaëlsson K, Rahme H. Presentation, outcome, and cause of septic arthritis after anterior cruciate ligament reconstruction: a case control study. *Arthroscopy*. 2003;19(9):941-947.
23. Schuster P, Schulz M, Immendoerfer M, Mayer P, Schlumberger M, Richter J. Septic Arthritis After Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Evaluation of an Arthroscopic Graft-Retaining Treatment Protocol. *Am J Sports Med*. 2015;43(12):3005-3012.
24. Sonnery-Cottet B, Archbold P, Zayni R, et al. Prevalence of septic arthritis after anterior cruciate ligament reconstruction among professional athletes. *Am J Sports Med*. 2011;39(11):2371-2376.
25. Vertullo CJ, Quick M, Jones A, Grayson JE. A surgical technique using presoaked vancomycin hamstring grafts to decrease the risk of infection after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*. 2012;28(3):337-342.
26. Wang C, Lee YH, Siebold R. Recommendations for the management of septic arthritis after ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(9):2136-2144.
27. Xiao M, Leonardi EA, Sharpe O, et al. Soaking of Autologous Tendon Grafts in Vancomycin Before Implantation Does Not Lead to Tenocyte Cytotoxicity. *Am J Sports Med*. 2020;48(12):3081-3086.
28. Xiao M, Sherman SL, Safran MR, Abrams GD. Surgeon practice patterns for pre-soaking ACL tendon grafts in vancomycin: a survey of the ACL study group. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021 Jun;29(6):1920-1926.