

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“Amedeo Avogadro”



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica
Corso di Laurea Magistrale in Biologia

TITOLO PROPOSTO

Gestione e analisi retrospettiva dei dati clinici relativi ai casi di
spondilodiscite presso l'AOU di Alessandria

RELATORE:

Prof. Maurizio SABBATINI

CORRELATORE:

Dott.ssa Serena PENPA

CANDIDATO:

Mariachiara GRAPPIOLO

20038439

Anno accademico 2024/2025

INDICE

1 INTRODUZIONE	3
1.1 OSTEOMIELITI	3
1.2 ANATOMIA DELLA COLONNA VERTEBRALE	4
1.3 VASCOLARIZZAZIONE COLONNA VERTEBRALE	6
1.4 SPONDILODISCITI: CARATTERISTICHE GENERALI	7
1.5 EPIDEMIOLOGIA.....	11
1.6 PATOGENESI	12
1.7 SINTOMATOLOGIA.....	15
1.8 FATTORI DI RISCHIO / CONDIZIONI PREDISponentI	17
1.9 AREE INTERESSATE	17
1.10 EZIOLOGIA	19
1.11 DIAGNOSI	22
1.11.1 ANALISI DI LABORATORIO	22
1.11.2 ANALISI MICROBIOLOGICA	24
1.12 TRATTAMENTO CONSERVATIVO	27
1.13 OUTCOME.....	29
1.14 STUDI CLINICI	30
1.14.1 IL RUOLO DEL DATA MANAGER	33
1.14.2 IL CLINICAL TRIAL CENTER DEL DIPARTIMENTO ATTIVITA' INTEGRATE RICERCA E INNOVAZIONE (CTC-DAIRI)	34
2 SCOPO DEL LAVORO.....	36
3 MATERIALI E METODI.....	37
3.1 LO STUDIO Sp.Al	37
3.2 REDCap	37
3.3 DATI RACCOLTI.....	39
3.4 ANALISI STATISTICA.....	44
4 RISULTATI.....	45
4.1 DATI EPIDEMIOLOGICI.....	45
4.2 LOCALIZZAZIONE DELL'INFEZIONE	48
4.3 CONDIZIONI PREDISponentI E COMPLICANZE	49
4.4 IMAGING.....	50
4.5 ANALISI MICROBIOLOGICHE.....	53
4.6 TERAPIA	60
4.7 DURATA DEGENZA E OUTCOME.....	63

5 DISCUSSIONE	64
6 CONCLUSIONE.....	69
7 BIBLIOGRAFIA	71
8 SITOGRAFIA.....	81

1 INTRODUZIONE

1.1 OSTEOMIELITI

L'osteomielite è una patologia infiammatoria che riguarda osso e midollo osseo, che può essere secondaria ad una infiammazione sistemica o essere un focolaio primario di malattia. Questa patologia può essere causata da un vasto numero di microrganismi, tra cui batteri, virus, funghi e parassiti (Kumar et al., 2015).

L'osso è un tessuto molto resistente ai processi infettivi, ma si può verificare una colonizzazione e quindi una infezione a seguito di deficit di vascolarizzazione e necrosi dovuti a traumi, interventi chirurgici, difetti vascolari o presenza di un corpo estraneo. L'osso è un tessuto poco espandibile e questo complica il rischio di evoluzione necrotica.

Uno dei microrganismi maggiormente coinvolti nello sviluppo di questa patologia è appartenente al genere *Staphylococcus*, il quale viene fagocitato dagli osteoclasti ma non distrutto, viene così a ridursi la sua attività metabolica e assume le caratteristiche di batteri intracellulari. In questo modo riesce a sfuggire alla risposta messa in atto dal sistema immunitario e all'azione di numerosi antimicrobici.

Altri microorganismi invece, producono un biofilm, una matrice polisaccaridica, che li rende resistenti all'azione del sistema immunitario e ai farmaci, fornendo la base della cronicizzazione delle osteomieliti.

Nelle aree colpite si nota la presenza di essudato purulento contenente batteri o miceti e cellule infiammatorie.

L'osteomielite produce delle modificazioni nell'osso; queste variano a seconda dello stadio (acuto, subacuto o cronico) e della sede di infezione. Nella fase acuta i batteri provocano una reazione infiammatoria con abbondante infiltrato granulocitario e neutrofilo. Nelle prime 48 ore si ha la necrosi delle cellule dell'osso e del midollo; i batteri e i componenti dell'infiammazione si estendono fino al periostio (Kumar et al., 2015).

Le osteomieliti possono avere un andamento acuto o subacuto-cronico. Nel primo caso la malattia evolve nel giro di pochi giorni o settimane, nel secondo la durata è di settimane o addirittura anni con flogosi cronica e permanenza in loco dell'agente patogeno.

Secondo la classificazione di Lew e Waldvogel (Lew D.P., Waldvogel F.A., 1997) le osteomieliti possono essere suddivise in:

-ematogene: diffuse sia nell'età pediatrica sia nell'età adulta. Nei bambini sono coinvolte principalmente le metafisi delle ossa lunghe, soprattutto di femore, tibia e omero con un'evoluzione acuta. Negli adulti risultano essere colpiti principalmente i corpi vertebrali e si ha un andamento subacuto o cronico.

-secondarie ad un focolaio infettivo contiguo: si sviluppa soprattutto a seguito di fratture esposte, infezioni protesiche, interventi chirurgici o infezioni dei tessuti molli.

-associate ad insufficienza vascolare: la patologia si origina a partire da una infezione che si sviluppa su un'area di necrosi ossea (Kumar et al., 2021).

1.2 ANATOMIA DELLA COLONNA VERTEBRALE

La colonna vertebrale è una struttura ossea complessa che svolge diverse funzioni, come il sostegno del corpo, la protezione del midollo spinale e la facilitazione dei movimenti. La colonna vertebrale viene anche definita rachide ed è formata da 33-34 vertebre divise in 5 gruppi:

- 7 vertebre cervicali;
- 12 vertebre toraciche;
- 5 vertebre lombari;
- 5 vertebre sacrali;
- 3-4 vertebre coccigee.

Ogni vertebra è formata da un corpo vertebrale, anteriormente, e da un arco vertebrale, posteriormente (Fig 1).

Il corpo vertebrale è la parte della vertebra che serve per sopportare i carichi ed è collegato con i corpi vertebrali adiacenti tramite dischi e legamenti intervertebrali. Ha una forma cilindrica con una faccia inferiore ed una faccia superiore concave nella porzione centrale e leggermente rialzate ai bordi. (Anatomia Umana Fondamenti)

Man mano che si procede verso il basso aumentano le dimensioni del corpo delle vertebre a causa dell'aumento del peso che devono sostenere.

L'arco vertebrale va a delimitare posteriormente e lateralmente il forame vertebrale. I forami vertebrali di tutte le vertebre vanno a costituire il canale vertebrale che ha la funzione di contenere e di proteggere il midollo spinale. L'arco vertebrale è formato da peduncoli e lamine. I due peduncoli hanno una forma cilindrica e vanno ad unire l'arco vertebrale al corpo vertebrale.

Le due lamine sono elementi ossei appiattiti che partono da ciascun peduncolo e terminano posteriormente in corrispondenza della linea mediana.

Il processo spinoso si origina dalla fusione delle due lamine e sporge posteriormente ed è il punto di inserzione per muscoli e legamenti.

Il processo trasverso parte invece dall'arco neurale e sporge lateralmente.

Nel punto in cui i peduncoli si uniscono alle lamine si formano dei processi articolari superiori e inferiori che sporgendo si vanno ad articolare con i processi articolari inferiori e superiori delle vertebre adiacenti. Tra il corpo vertebrale e il punto di origine dei processi articolari in ogni peduncolo sono presenti due incisure, incisura vertebrale superiore e inferiore che vanno anche essi a formare i forami intervertebrali.

Tra i corpi vertebrali adiacenti è presente il disco intervertebrale che è delimitato superiormente e inferiormente da uno strato di cartilagine ialina presente su ciascun corpo vertebrale.

Il disco intervertebrale è formato da un anello fibroso esterno che circonda il nucleo polposo che si trova in posizione centrale.

- L'anello fibroso è formato da un anello esterno di tessuto connettivo fibrillare denso che circonda una zona più ampia di fibrocartilagine che ha una disposizione lamellare. Questa disposizione delle fibre limita la rotazione tra le vertebre.
- Il nucleo polposo occupa la zona centrale del disco intervertebrale; è gelatinoso poiché è formato da tessuti fibrillari e connettivo lasso ricco di sostanza amorfa. Ha la funzione di assorbire le forze di compressione tra le vertebre.

(Anatomia del Grey, I Fondamenti)

La funzione del disco intervertebrale è quella di ammortizzare le superfici articolari e ammortizzare le forze di carico, statiche e dinamiche, che si esercitano sulla colonna vertebrale. (Anatomia Umana Fondamenti)

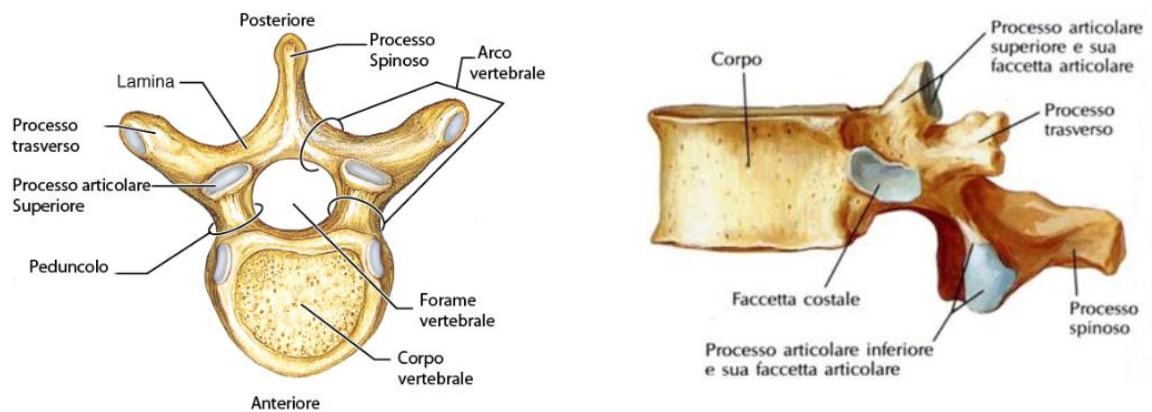


Figura 1: Rappresentazione corpo vertebrale

1.3 VASCOLARIZZAZIONE COLONNA VERTEBRALE

Per comprendere la diffusione della spondilodiscite è importante conoscere l'anatomia vascolare del corpo vertebrale. Anterolateralmente ai corpi vertebrali sono presenti delle arterie segmentali pari che nascono a livello dell'aorta e da cui hanno origine le arterie metafisarie pari. Entrambe sono interconnesse da numerose arterie periostali. Dalle arterie metafisarie originano un gran numero di arteriole, per questo motivo a livello dei piatti terminali è presente una grande rete anastomotica, simile a quella presente a livello delle metafisi delle ossa lunghe.

1.4 SPONDILODISCITI: CARATTERISTICHE GENERALI

Le spondilodisciti, che vengono anche denominate osteomieliti vertebrali, sono dei processi infettivi della colonna vertebrale (Fig.2). Questa infezione viene definita come spondilite se interessa solo le vertebre, come discite se coinvolge i dischi e spondilodiscite se coinvolge entrambi. Può esserci anche il coinvolgimento di altre strutture anatomiche vicine alla colonna vertebrale, le meningi, il midollo, i nervi e i muscoli paravertebrali. Questa condizione infiammatoria porta al deterioramento delle vertebre e dei dischi intervertebrali interessati.

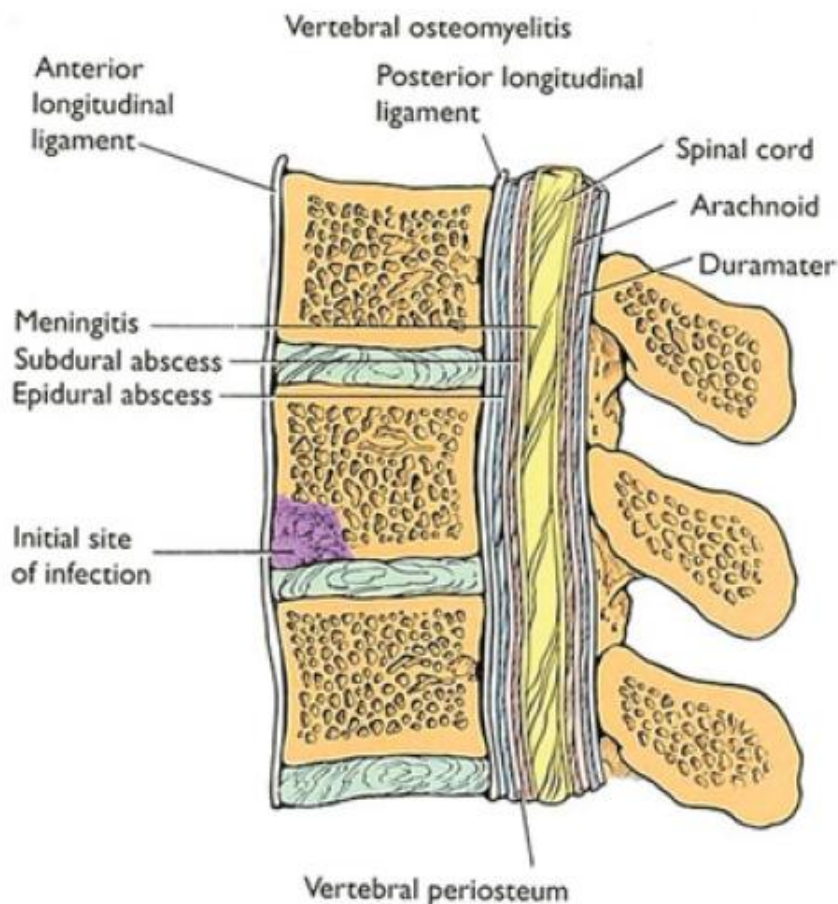


Figura 2: Sito iniziale di infezione della colonna vertebrale.
Infectious Spondylodiscitis – Amini et al., 2013

Nei bambini si ha una ricca vascolarizzazione del disco che è ancora immaturo, favorendo la comparsa di disciti. Dopo i 20 anni scompare la vascolarizzazione del disco, di conseguenza l'infezione si origina primariamente a livello della vertebra e solo in un secondo momento si estende fino al disco.

Sono state individuate diverse tipologie di spondilodisciti: piogeniche, granulomatoze che si dividono in tubercolari, brucellari, aspergillari e fungine e l'ultima forma è quella parassitaria (Rutges et al., 2015). L'origine della patologia è nella maggior parte dei casi batterica (Fig. 3,4), i microrganismi che sono coinvolti sono *Staphylococcus aureus*, gli streptococchi, enterobatteri e altri bacilli Gram-negativi; possono essere coinvolti anche micobatteri e *Brucella* spp anche se con minore frequenza. La prevalenza dei Gram-positivi varia dal 26 al 93%, con prevalenza assoluta di *S. aureus*, mentre i bacilli Gram-negativi sono isolati con minore frequenza (Maslen et al., 1993).

La patologia può manifestarsi tramite tre vie differenti:

- Contaminazione diretta conseguente a un trauma o a un intervento chirurgico sulla colonna vertebrale
- Contaminazione da parte di infezioni che riguardano i tessuti molli adiacenti
- Diffusione ematogena a seguito di altre infezioni (Amini et al., 2013)

Negli adulti le arterie intraossee sono terminali e gli emboli settici possono rimanere intrappolati causando una distruzione estesa che porta al collasso del corpo. Possono insorgere deformità conseguenti a una estesa distruzione vertebrale, compromettendo la stabilità e portando ad una compressione del midollo spinale. Un'infezione incontrollata può anche portare alla formazione di ascessi paravertebrali o può diffondersi anche nel canale spinale; questo può portare allo sviluppo di meningiti, ascessi epidurali o subdurali, compromissione neurologica e alti tassi di morbidità e mortalità (Mavrogenis et al., 2017).



Figura 3: Radiografia della zona toraco-lombare della colonna vertebrale in un paziente affetto da spondilodiscite piogenica. Viene evidenziato il collasso parziale dei corpi vertebrali T11 e T12 e la degenerazione del disco da T11 a T12. Spondylodiscitis revisited – Mavrogenis et al., 2017.

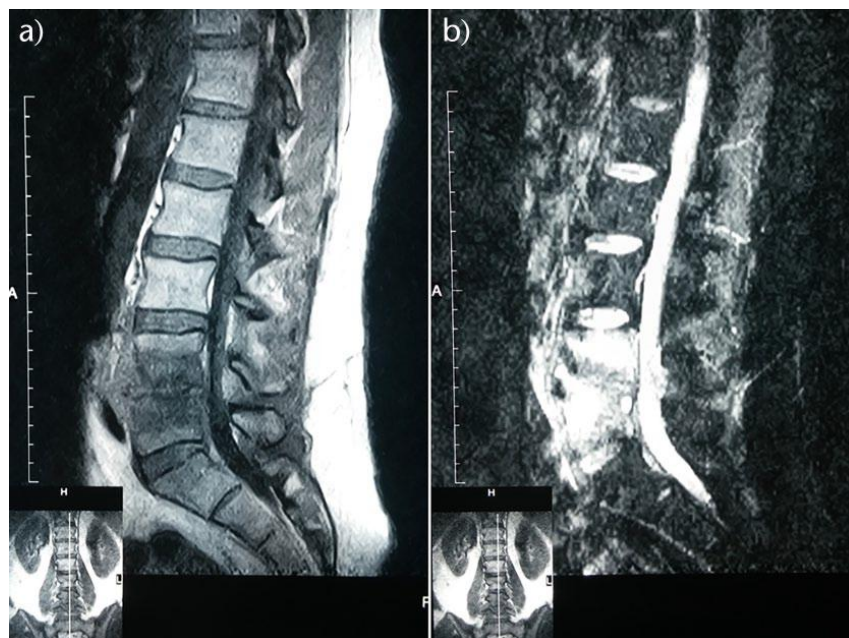


Figura 4: MRI della zona lombare della colonna vertebrale in un paziente con spondilodiscite piogenica. Viene mostrata una riduzione dell'altezza del disco vertebrale da L4 a L5 e l'erosione delle placche terminali vertebrali adiacenti. Spondylodiscitis revisited – Mavrogenis et al., 2017.

Nei bambini la spondilodiscite si sviluppa soprattutto a livello del disco, questo perché la rete arteriosa si estende fino al disco intervertebrale, mentre negli adulti l'infezione origina tipicamente a livello dei piatti terminali, sito in cui terminano le anastomosi.

I dischi avascolari vengono poi coinvolti successivamente nelle infezioni a causa dell'azione degli enzimi proteolitici dei batteri.

La spondilodiscite piogenica colpisce nel 95% dei casi il corpo vertebrale e solo il 5% coinvolge gli elementi posteriori e questo a causa della importante vascolarizzazione e alla presenza del midollo nel corpo vertebrale.

La diffusione dell'infezione può avvenire anche attraverso il plesso di Batson, un plesso venoso lombosacrale privo di valvole. Questo plesso drena le vene dai corpi vertebrali e dalle vene pelviche profonde, permettendo così a infezioni addominali o pelviche di raggiungere la colonna vertebrale (Raghavan et al., 2023).

1.5 EPIDEMIOLOGIA

Le spondilodisciti sono una patologia relativamente rara (Kimiaki et al., 2019), corrispondono circa al 3-5% di tutte le osteomieliti e rappresentano la terza forma più comune di osteomielite nei soggetti con età superiore ai 50 anni (Herren et al., 2017). Negli ultimi anni l'incidenza di questa patologia sembra essere in aumento, uno studio danese ha dimostrato come ci sia stato un aumento dell'incidenza dei casi, passando da 2,2 casi per 100.000 persone nel 1995 a 5,8 casi per 100.000 persone nel 2008 (Herren et al., 2017). Nonostante tutte le fasce di età possano essere colpite da spondilodiscite (SD), si è notato un andamento bimodale, nei bambini la maggiore incidenza si registra nella prima e seconda decade di vita, mentre il secondo picco di incidenza si ha nella quinta e sesta decade di vita per gli adulti (Kwaku et al., 2022). I soggetti maschili sembrano essere maggiormente colpiti rispetto ai soggetti femminili, con un rapporto di 1,5-3:1 (Kimiaki et al., 2019).

Nei paesi industrializzati prevalgono le forme di spondilodiscite aspecifiche, causate da batteri comuni da miceti e da parassiti (Gasbarrini et al). In Asia e in Africa, aree geografiche in cui la tubercolosi è endemica, si sviluppano un maggior numero di spondilodisciti specifiche, causate dal microrganismo della tubercolosi (Trecarichi et al., 2012). Tuttavia, le forme tubercolari di spondilodisciti non sono scomparse nei paesi industrializzati, questo è dovuto ai flussi migratori dai paesi ad alta endemia e dall'associazione con l'HIV (Gasbarrini et al).

L'aumento dell'incidenza è attribuito all'incremento delle capacità diagnostiche, all'incremento delle infezioni correlate all'assistenza, all'emodialisi, al posizionamento di cateteri venosi, a materiali impiantabili spinali, all'immunocompromissione dell'ospite e all'invecchiamento della popolazione. (Berbari et al., 2015).

Il periodo di permanenza in ospedale può variare da 30 a 57 giorni e il tasso di mortalità può variare dal 2 al 17% (Zarghooni et al., 2012).

1.6 PATOGENESI

La genesi della patologia avviene attraverso meccanismi differenti:

- Diffusione ematogena
- Contaminazione diretta
- Contaminazione da una infezione a tessuti adiacenti (Nolla et al., 2002; Hopkinson et al., 2001; Sexton et al., 2008)

La spondilodiscite di origine ematogena è la forma più comune. I batteri che provengono da altri siti di infezioni che possono essere anche distanti dalla colonna vertebrale, tramite il flusso ematico riescono a raggiungere la colonna vertebrale e causare lo sviluppo della patologia. I batteri possono provenire da infezioni che hanno origine all'interno della cavità orale, a livello della pelle, dell'apparato respiratorio, urinario e gastrointestinale (Mavrogenis et al., 2017), cateteri endovenosi infetti, batteriemia, endocardite a livello di valvole cardiache native o protesiche, diverticolite (Perrone et al., 1994; Fisher et al., 1994).

Quando si ha la diffusione ematogena i batteri attraverso le arteriole riescono a depositarsi a livello dei dischi intervertebrali, che sono discretamente avascolari (Taylor et al., 2018).

Siccome il disco intervertebrale negli adulti non riceve praticamente un apporto diretto di sangue, la maggior parte delle infezioni di tipo ematogeno si sviluppano in seguito alla diffusione di infezioni dall'osso adiacente (Smith et al., 1989; Ghassan et al., 2010).

L'infezione può poi peggiorare a seguito dell'aumento della pressione intraossea e della riduzione del flusso sanguigno (Taylor et al., 2018).

I batteri rilasciano degli enzimi proteolitici che distruggono il disco intervertebrale, è un processo simile a quello che avviene a livello dell'artrite settica (Fig. 6).

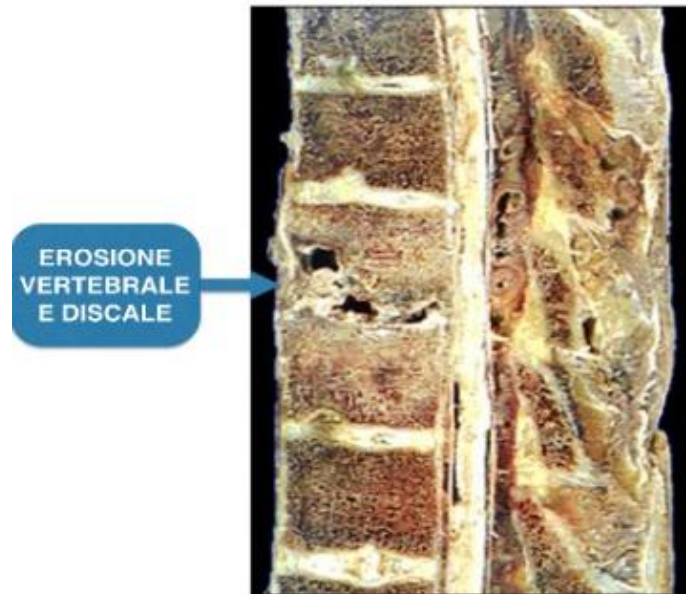


Figura 6: Erosione del disco intervertebrale da parte di enzimi proteolitici rilasciati dai batteri.
<https://ambrogioperetti.it/spondilodiscite/>

Nella spondilodiscite di tipo tubercolare invece i dischi vertebrali adiacenti vengono preservati fino alle fasi avanzate della patologia (Ivas-Garcia et al., 2013; Mavrogenis et al., 2017).

Nei bambini si ha una ampia vascolarizzazione del disco intervertebrale che in caso di batteriemia può portare all'inoculazione batterica; proprio per questo motivo il corpo vertebrale risulta essere maggiormente protetto nei bambini.

Negli adulti si può avere invece una distruzione estesa che porta al collasso del corpo vertebrale (Fig. 7); l'infezione può estendersi al disco adiacente portando alle lesioni tipiche delle spondilodisciti (Ratcliffe et al., 1982; Mavrogenis et al., 2017).

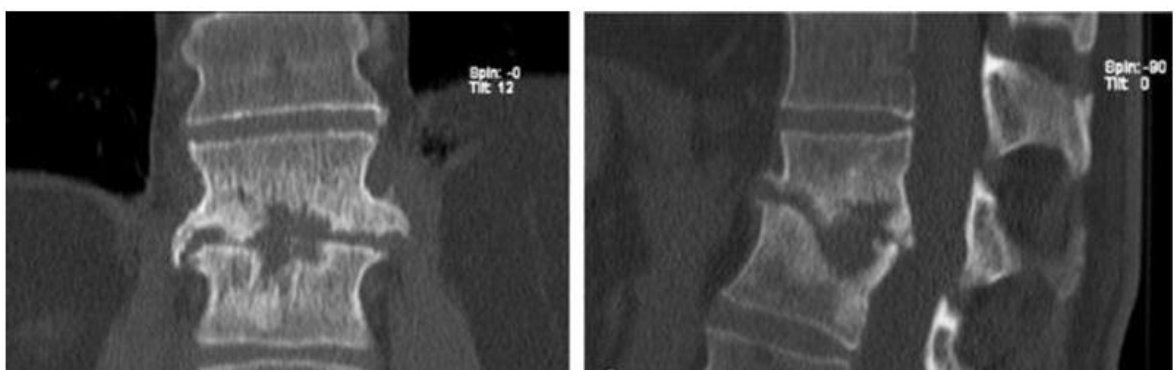


Figura 7: Erosione ossea e distruzione discale in presenza di spondilodiscite piogenica.
 Spondilodisciti spontanee: analisi comparativa dell'outcome tra pazienti operati e trattati conservativamente – Università Politecnica delle Marche

La spondilodiscite può anche derivare da una contaminazione diretta da parte del microrganismo patogeno (Ghassan et al., 2010 Kim et al., 2006).

Questo può avvenire in seguito a puntura lombare, discografia, iniezione di corticosteroidi, iniezione epidurale, cateterismo, vertebroplastica/cifoplastica e ad un intervento chirurgico alla colonna vertebrale (Amini et al.,2013; Sexton et al., 2008).

La malattia può anche svilupparsi per diffusione di infezioni nei tessuti contigui. Spesso clinicamente o radiograficamente sono riscontrabili infezioni dei tessuti molli, infezioni delle vie urinarie superiori, (Amini et al.,2013; Sexton et al., 2008), ascessi retrofaringei, rotture esofagee e infezioni di impianti (Babinchak et al.,1997; Lener et al., 2010).

1.7 SINTOMATOLOGIA

La spondilodiscite nelle sue fasi iniziali può manifestarsi con sintomi molto lievi e aspecifici, come febbre, malessere generale, perdita di peso, e debolezza. Questo può causare un ritardo nella diagnosi che può arrivare fino a 6 mesi (Homagk et al., 2019).

Questa patologia rientra nelle osteomieliti, ma la sua progressione è spesso più lenta di una osteomielite che origina in un altro sito (Amini et al., 2013).

Tra i sintomi più comuni che si possono riscontrare sono presenti febbre, dolore locale, limitazione del movimento, zone di sensibilità a livello dell'area interessata. Altri sintomi che si possono presentare possono essere nausea, vomito, anoressia, perdita di peso, letargia, confusione, ma si può anche andare incontro a complicanze di natura neurologica (Kimiaki et al., 2019).

La febbre è un sintomo che non è sempre presente, ma si riscontra solo in circa la metà dei pazienti che vanno incontro a spondilodiscite ed è meno comune nei pazienti che hanno una spondilodiscite di origine tubercolare (Mavrogenis et al., 2017). Solitamente la febbre si presenta tra i 38-38,5°C e può essere associata a sudorazione notturna (Trecarichi et al., 2012). Il sintomo più frequente è il dolore alla schiena e al collo che può andare incontro ad un peggioramento durante la notte. Nei pazienti che hanno sviluppato una spondilodiscite di origine tubercolare si manifesta tipicamente dolore alla schiena, zone di maggiore sensibilità nella regione toraco-lombare e deformità della colonna nell'area colpita (Mavrogenis et al., 2017).

Il dolore spinale si manifesta tipicamente a livello dell'area in cui si sviluppa l'infezione, con il passare del tempo aumenta di intensità e non risponde agli analgesici. Si può andare incontro allo sviluppo di maggiore sensibilità, una diminuzione della capacità di movimento e spasmi a livello dei muscoli paravertebrali (Marchionni et al., 2019).

Si può andare incontro a situazioni di degenerazione del segmento di movimento, causando alterazioni della struttura ossea e alterando l'integrità della struttura legamentosa che circonda il disco. Si possono produrre tre effetti, dolore, diffusione del patogeno a seguito della ipermobilità e compressione delle strutture neurologiche. Può essere presente un ascesso che si può trovare all'interno del canale comprimendo le strutture nervose (ascesso spinale epidurale) o può localizzarsi nella regione paravertebrale comprimendo il plesso lombare (Gentile et al., 2019).

Se la spondilodiscite colpisce l'area cervicale si può andare incontro a disfagia e torcicollo.

Nel 27% dei casi si possono riscontrare problematiche neurologiche quali paralisi, deficit sensoriali, debolezza muscolare, radiculopatia, e disfunzione dello sfintere a seguito di una compressione del midollo spinale o della cauda equina.

È molto importante eseguire l'ecocardiogramma nei pazienti con infezioni della colonna vertebrale ematogena; si possono riscontrare sintomi cardiaci non specifici come malessere, debolezza, sudorazione eccessiva e febbre, che potrebbero essere compatibili con una endocardite batterica subacuta.

Negli anziani molto spesso si ha un ritardo nella diagnosi di spondilodiscite a causa di una elevata presenza di comorbidità, come può essere il dolore alla schiena degenerativo. La valutazione clinica può anche essere resa difficile dalla presenza di deficit cognitivi o delirio intercorrente e sintomi atipici (Mavrogenis et al., 2017).

Le spondilodisciti infettive possono essere distinte in tre tipologie differenti in base alla gravità dei sintomi. La forma acuta si manifesta con sintomi severi, febbre elevata, forti dolori e malessere; la forma subacuta presenta febbre, dolore moderatamente intenso e un leggero malessere; la forma insidiosa si manifesta con febbre tra i 37,5 °C e i 38 °C e dolore localizzato (Kimiaki et al., 2019).

1.8 FATTORI DI RISCHIO / CONDIZIONI PREDISponentI

Sono stati riconosciuti diversi fattori di rischio che possono contribuire allo sviluppo di questa patologia, tra questi possiamo riconoscere situazioni di immunocompromissione dovute all'HIV, all'artrite reumatoide, al diabete, neoplasie maligne; trattamento a lungo termine con steroidi, cirrosi epatica, uso di droghe, patologie croniche renali, infezioni, setticemie (Kimiaky et al., 2019). Anche infezioni della pelle e dei tessuti molli, impianti intravascolari, infezioni intestinali, del tratto genitourinario, delle vie respiratorie e della cavità orale possono essere alla base dello sviluppo della patologia (Mavrogenis et al., 2017).

Un altro fattore predisponente allo sviluppo di spondilodiscite risultano essere i traumi, poiché a seguito di lesioni vertebrali si ha un aumento della vascolarizzazione che favorisce la distribuzione dell'infezione ai corpi vertebrali. Anche un intervento chirurgico può essere alla base dello sviluppo di questa patologia a seguito dello sviluppo di batteriemia (Amini et al., 2013).

È stato riscontrato che anche situazioni di povertà possono essere considerate un fattore di rischio, poiché in aree con servizi igienici inadeguati, un accesso limitato all'assistenza sanitaria, possono portare a una mancata diagnosi di infezioni spinali fino al picco dei sintomi (Sai Kiran et al., 2007).

1.9 AREE INTERESSATE

L'area che risulta essere maggiormente colpita risulta essere la zona lombare (Fig. 6), con il 60% dei casi, seguita dall'area toracica e dall'area cervicale (Fig. 7) con rispettivamente il 30 e il 10% dei casi (Homagk et al., 2019). Spesso sono coinvolte due vertebre continue, ma ci sono casi in cui si può avere il coinvolgimento di più di due vertebre e possono essere coinvolte anche aree distanti tra di loro. La spondilodiscite piogenica coinvolge principalmente l'area toracica, seguita da quella cervicale e quella sacrale. La spondilodiscite tubercolare riguarda principalmente la zona toracolombare, mentre la zona cervicale e lombosacrale sono meno coinvolte. Nei pazienti colpiti da spondilodiscite piogenica si ha nella maggior parte dei casi il coinvolgimento di una o due vertebre adiacenti, le lesioni sono più isolate; nei soggetti affetti da spondilodiscite di origine tubercolare si ha un maggior numero di vertebre coinvolte e nel 25% dei casi si sviluppano delle lesioni a salto (Mavrogenis et al., 2017).

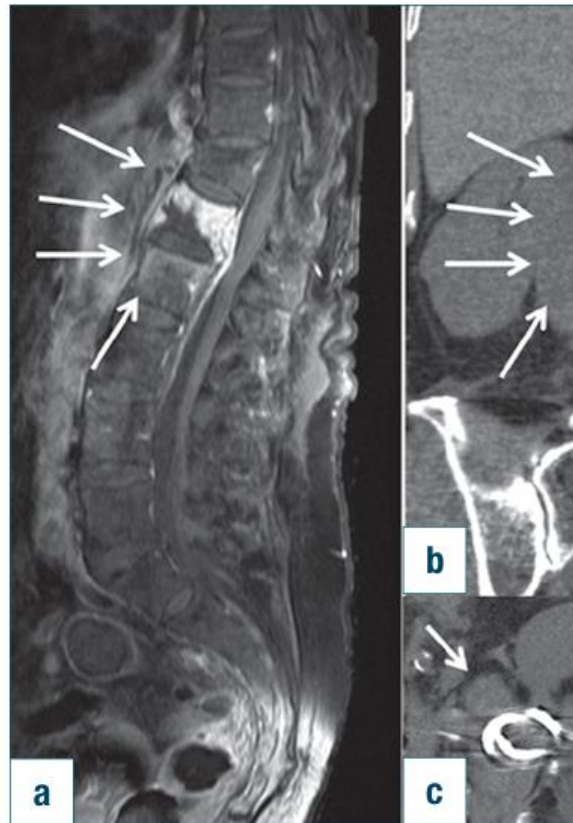


Figura 6: Spondilodiscite dorso lombare. Spondylodiscitis revisited – Mavrogenis et al., 2017.

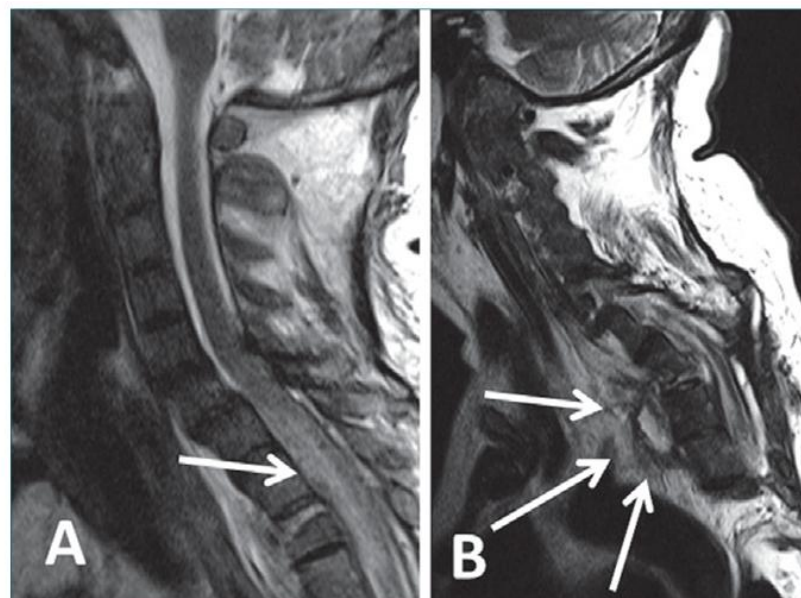


Figura 7: Spondilodiscite cervicale con ascesso epidurale A e paravertebrale B. Spondylodiscitis revisited – Mavrogenis et al., 2017.

1.10 EZIOLOGIA

La spondilodiscite è una infezione prevalentemente causata da un singolo batterio; più del 50% dei casi in Europa sembrano essere causati da *Staphylococcus aureus*, seguito da altri batteri Gram-negativi come l'*Escherichia coli*, che interessa tra l'11% e il 25% dei casi (Harren et al., 2017; Douchi et al., 2015; Jahre et al., 2017; Sobottke et al., 2008). L'*Escherichia coli* viene più frequentemente isolato nei soggetti immunocompromessi (Di Martino et al., 2015; Colmenero et al., 1997).

Le infezioni polimicrobiche non sono molto comuni, rappresentano circa il 2,5% del numero totale di casi e sono maggiormente diffuse nelle osteomieliti sacrali soprattutto correlate a una diffusione da tessuti circostanti in cui è presente una ulcerazione (Skaf et al., 2010; Mann et al., 2004).

L'infezione può essere dovuta sia a batteri Gram-positivi sia a batteri Gram-negativi.

La spondilodiscite ematogena dovuta a batteri Gram-negativi sembra svilupparsi maggiormente in pazienti più anziani, che hanno avuto un cancro e che hanno avuto di recente una infezione del tratto urinario.

Questa tipologia di batteri ha anche mostrato una minore tendenza a formare ascessi (Salaffi et al., 2021; Lee et al., 2016).

I batteri Gram-negativi si manifestano con sintomi sistemici, quali febbre e letargia, e può comparire o meno male alla schiena. Le infezioni dovute a batteri Gram-positivi mostrano frequentemente dolore alla schiena e ascessi epidurali (Marchionni et al., 2019; Park et al., 2014).

S. aureus, *Pseudomonas* e *S. epidermidis*, sono i microorganismi che si possono più facilmente trovare nei pazienti che utilizzano sostanze stupefacenti.

Possono verificarsi dei casi di infezione da Salmonella, ma sono molto rari e si riscontrano soprattutto nei bambini con anemia falciforme (Mavrogenis et al., 2017; Broner et al., 1996).

Una infezione da MRSA deve essere considerata in quei pazienti che vivono in paesi in cui c'è una elevata endemicità, come può essere negli Stati Uniti, o in tutti quei pazienti che sono stati precedentemente infettati o colonizzati da *S. aureus* meticillino resistente (Skaf et al., 2010; Priest et al., 2005).

Le infezioni da stafilococchi sono seguite dalle infezioni da parte di bacilli Gram-negativi, che rappresentano dal 4% al 30% delle infezioni piogeniche, e da streptococchi ed enterococchi che rappresentano dal 5% al 30% delle infezioni. I bacilli Gram-negativi come l'*Escherichia coli*,

Proteus spp. e *Pseudomonas spp.* sono spesso viste in associazione con l'immunodeficienza, il diabete, l'utilizzo di droghe intravena, e infezioni che riguardano il tratto genitourinario e gastrointestinale (Skaf et al., 2010; Cottle et al., 2008).

St. epidermidis può essere associato ad infezioni da impianto; *Staphylococci* e *Streptococcus viridans* possono causare infezioni indolenti in seguito alla loro bassa virulenza (Ulu-kilik et al., 2014; Mavrogenis et al., 2017). Lo *Streptococcus viridans* può essere associato a pazienti che hanno endocarditi infettive.

Circa il 3% delle infezioni scheletriche sono causate da batteri anaerobi, sono più comuni nei pazienti diabetici e i batteri che le causano principalmente sono i *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.* e *Propionibacterium acnes*.

P. acnes inizialmente era associato a interventi di fusione spinale, ma stanno aumentando i casi in associazione a forme primarie (Skaf et al., 2010; Kourbeti et al., 2008).

Il *Mycobacterium tuberculosis* e la Brucella sono la causa delle spondilodisciti granulomatoze (Salaffi et al., 2021). Essi sono maggiormente diffusi nei paesi in via di sviluppo, per questo motivo nei pazienti che provengono da viaggi in quelle regioni si dovrebbe sospettare di un'infezione causata da questi microorganismi (Kutlu et al., 2018; Baryeh et al., 2022).

La brucellosi viene trasmessa all'uomo tramite il contatto con animali infetti o con l'ingestione di prodotti caseari contaminati; è una patologia diffusa principalmente nel Mediterraneo e nei paesi del Medio Oriente (Di Martino et al., 2015; Geyic et al., 2002).

Lo sviluppo di infezioni spinali in seguito a brucellosi si verifica nel 6-12% dei casi e rappresenta una delle cause principali di spondilodiscite in questi territori (Mavrogenis et al., 2017; Ulu-Kilic et al., 2014).

La spondilodiscite da tubercolosi si riscontra in circa il 50% dei pazienti affetti da tubercolosi muscoloscheletrica. La tubercolosi è tipica del continente Indiano (Aithala et al., 2020; Baryeh et al., 2022), ma l'incidenza della tubercolosi sta aumentando anche nei paesi occidentali. Questo sembra essere dovuto proprio all'aumento dei flussi migratori dai paesi in via di sviluppo, ma anche all'immunosoppressione dovuta a malattie virali e terapie immunosoppressive (Di Martino et al., 2015).

Negli Stati Uniti è in aumento l'incidenza delle spondilodisciti dovute alla tubercolosi a causa del *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente (Di Martino et al., 2015; Bloch et al., 1994).

Nei pazienti immunocompromessi possono svilupparsi delle osteomieliti vertebrali causate da batteri quali *Mycobacterium avium* intracellulare e micobatteri atipici (Di Martino et al., 2015; Pirofsky et al., 1993).

Le spondilodisciti di origine virale e parassitarie sono rare e quelle fungine corrispondono allo 0,5% dei casi. Le vertebre sono il sito in cui si riscontrano maggiormente osteomieliti fungine, circa un terzo delle quali sono dovute ad *Aspergillus* e un altro terzo sono dovute a *Candida* (Piccolo et al., 2024;).

Funghi quali la *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* e *Cryptococcus neoformans* sono presenti in tutto il mondo, mentre il *Coccidioides immitis* e *Blastomyces dermatitidis* sono endemici sono in alcune aree geografiche (Salaffi et al., 2021; Simeone et al; 2020).

La *Candida spp.* è responsabile di infezioni che si sviluppano soprattutto nelle aree dorsali più basse e nelle regioni lombari (Salaffi et al., 2021; Miller et al., 2001).

L' *Aspergillus spp.* è responsabile soprattutto di infezioni a livello lombare (Salaffi et al., 2021).

Il *Cryptococcus neoformans* porta a infezioni nel sistema nervoso centrale nell'uomo e si ha un coinvolgimento della colonna vertebrale in circa il 10% dei pazienti, con caratteristiche simili alla spondilodiscite di origine tubercolare. La regione maggiormente colpita è l'area lombare seguita da quella cervicale (Salaffi et al., 2021).

Coccidioides immitis causa lo sviluppo di osteomieliti in circa il 50% dei pazienti che vanno incontro ad una patologia diffusa. Le zone maggiormente coinvolte sono la colonna vertebrale, le costole e il bacino. Le infezioni a livello vertebrale possono coinvolgere uno o più corpi vertebrali, i tessuti paraspinali e le costole circostanti (Salaffi et al., 2021; McGahan et al., 1980).

Le infezioni fungine scheletriche dovute a *Blastomyces* nel 14-60% dei casi di blastomicosi diffuse. La colonna vertebrale è l'area che risulta essere maggiormente colpita, in particolare la regione dorsale e lombare (Salaffi et al., 2021; Hadjipavlou et al., 1998).

Alcuni parassiti che colpiscono il midollo spinale possono colpire anche la colonna vertebrale (Salaffi et al., 2021). Solitamente le spondilodisciti da parassiti sono rare, ma si possono verificare soprattutto nei paesi in via di sviluppo e hanno generalmente un decorso molto lento (Di marino et al., 2015; Robson et al., 1999). Un esempio sono le infezioni da *Echinococcus*, che sono maggiormente diffuse in Sud Africa, nelle aree del Mediterraneo, nell'Unione Sovietica, in Asia centrale, in Cina e in Australia (Mavrogenis et al., 2017; Charles et al., 1976).

1.11 DIAGNOSI

Spesso nella diagnosi della spondilodiscite si riscontra un ritardo diagnostico di circa 30 giorni (Piccolo et al., 2024; Shanmuganathan et al., 2023; Sheikh et al., 2017) ed è difficile riuscire ad avere una diagnosi precoce in seguito a una presentazione aspecifica della sintomatologia. La diagnosi di spondilodiscite viene effettuata tramite riscontri clinici, analisi di laboratorio e di imaging (Piccolo et al., 2024; Lener et al., 2018).

Secondo le linee guida dell'Infectious Diseases Society of America, la diagnosi di spondilodiscite deve basarsi su fattori clinici (come dolore alla schiena o al collo, febbre, conta dei leucociti e marker infiammatori come la proteina C-reattiva e la procalcitonina), insieme all'identificazione del patogeno tramite emocolture e campioni tissutali intraoperatori, oltre all'esame istopatologico (Piccolo et al., 2024; Stangenberg et al., 2021).

1.11.1 ANALISI DI LABORATORIO

In presenza di spondilodisciti si riscontra un aumento della velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES) e dei valori di proteina C reattiva. Questi valori sono fondamentali sia per la diagnosi di spondilodiscite, sia per osservare la risposta del paziente alla terapia.

Vengono rilevati valori di VES che superano spesso i 40 mm/h, i valori di PCR (Proteina C reattiva) aumentano durante l'infezione (Di Martino et al., 2015; Hadjipavlou et al., 2000). Valori elevati di PCR, che è un marker per le infezioni batteriche, risultano essere presenti in oltre il 90% di spondilodiscite acuta (Piccolo et al., 2024; Lener et al., 2018).

Queste analisi possono essere utilizzate anche per diagnosticare l'insorgenza di disciti post-operatorie; in questi casi la VES supera i 45 mm/h e la PCR è superiore a 2.5 mg/dl durante la 5a-6a giornata postoperatoria (Di Martino et al., 2015; Rohde et al., 1998). I valori di PCR raggiungono il picco in 1a-3a giornata postoperatoria e diminuiscono rapidamente in 3a-5a giornata postoperatoria (Di Martino et al., 2015; Mok et al., 2008; Takahashi et al., 2001). I valori di VES raggiungono il picco in 5ª giornata postoperatoria, rimanendo elevati per settimane o mesi dopo l'intervento chirurgico: pertanto la VES è meno attendibile nelle fasi precoci dell'infezione (Di Martino et al., Patzakis., 1991). La velocità di eritrosedimentazione ha una bassa specificità e risulta ancora aumentata nel 50% dei pazienti anche dopo il trattamento.

L'analisi della PCR è quella più opportuna per osservare l'andamento della patologia e la risposta alla terapia perché, se il trattamento è risultato efficace, torna molto velocemente ai livelli normali (Piccolo et al., 2024; Lener et al., 2018).

Un test per la PCR positivo in 5° giornata postoperatoria richiede un esame più attento per potenziali complicanze infettive in atto, e giustifica la ripresa di terapia antibiotica (Di Martino et al., Patzakis., 1991).

L'analisi del numero dei globuli bianchi (WBC) è meno utile rispetto alle due analisi sopra citate poiché è possibile che si riscontri un valore di globuli bianchi nella norma anche se è presente l'infezione e livello spinale. Questo valore si rileva elevato in meno della metà dei pazienti; tuttavia, è bene indagare questo valore perché può dare informazioni sulla risposta al trattamento (Mavrogfenis et al., 2017; Dufour et al 2005).

La leucocitosi è frequente nei pazienti che hanno un ascesso che è stato confermato dalla risonanza magnetica (Amini et al., 2013).

Un altro valore che può essere valutato è la procalcitonina (PCT), che è però meno sensibile della proteina C reattiva nei casi di spondilodiscite, ma la sua sensibilità aumenta all'aumentare del numero di siti infetti (Piccolo et al., 2024; Lener et al., 2018).

In circa il 70% dei pazienti si nota la presenza di anemia e in circa il 50% dei pazienti si hanno livelli di fosfatasi alcalina elevati (Mavrogfenis et al., 2017; Gouliouris et al., 2010).

Nei pazienti che hanno una infezione acuta si nota un aumento significativo di VES e PCR, mentre nelle infezioni croniche, come nel caso delle infezioni da tubercolosi questi parametri possono essere normali o leggermente elevati (Mavrogfenis et al., 2017; Sobottke et al., 2008).

Nella spondilodiscite di origine brucellare, rispetto alla patologia di origine tubercolare o piogenica, il numero di WBC e anche i valori della VES tendono ad essere più bassi (Skaf et al., 2010; Colmenero et al., 1997).

1.11.2 ANALISI MICROBIOLOGICA

La diagnosi microbiologica è di fondamentale importanza per riuscire ad individuare il corretto trattamento antimicrobico contro il patogeno che ha causato la spondilodiscite ed è pertanto importante svolgere delle analisi per individuare il microrganismo che è alla base dello sviluppo della patologia.

Per svolgere queste analisi è necessario fare una emocoltura e una biopsia vertebrale.

È importante raccogliere campioni di sangue e di urine quando si ha il sospetto di una infezione spinale e prima di iniziare una terapia antibiotica (Lener et al., 2018).

Le emocolture possono dare dei risultati positivi precoci (Hijazi et al., 2023; Cunha., 2002), ma ridurre il rischio di contaminazione le emocolture devono essere prelevate da due o tre siti differenti (Hijazi et al., 2023; Nagashima et al., 2018), si devono avere tre coppie di emocolture utilizzando sia un terreno di coltura aerobico sia un terreno di coltura anaerobico per permettere la crescita dell'organismo (Hijazi et al., 2023; Nolla et al., 2002).

Le emocolture batteriche e fungine sono caratterizzate da una buona sensibilità nel caso di osteomielite vertebrale; si ha una maggiore sensibilità se il campione di sangue viene raccolto prima di intraprendere un trattamento antimicrobico empirico (Marchionni et al., 2019). Solitamente viene eseguita una biopsia percutanea guidata da TC, con una efficacia diagnostica che arriva fino al 75% (Mavrogenis et al., 2017; Hadjipavlou et al., 2000).

Questa tecnica può avere una efficacia inferiore se i pazienti sono stati sottoposti ad una terapia antibiotica prima di eseguire emocolture o biopsie, ottenendo così dei falsi negativi. Per questo motivo la biopsia dovrebbe essere eseguita 48 ore dopo l'ultima somministrazione di antibiotico (Mavrogenis et al., 2017; Zimmerli et al., 2010).

Può essere svolta una biopsia svolta con ago sottile o una biopsia chirurgica aperta se fallisce la biopsia con ago o nei casi in cui ci sia indicazione di intervento chirurgico come trattamento. La biopsia aspirativa nel 50-60% dei casi può portare ad una diagnosi microbiologica evitando così l'intervento chirurgico a cielo aperto (Marchionni et al., 2019; Yang et al., 2014).

Secondo le linee guida dell'IDSA, se è presente una emocoltura positiva per un microrganismo che è tipicamente associato alla osteomielite vertebrale nativa, come lo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis* e specie di *Brucella*, si può evitare di svolgere la biopsia guidata da imaging (Marchionni et al., 2019; Berbari et al., 2015) 4. Se è presente una infezione ematica persistente dovuta a stafilococchi coagulasi-negativi, in un paziente con sospetta osteomielite vertebrale e che è sottoposto a emodialisi cronica o sono presenti dispositivi

intravascolari infetti, anche in questo caso si può evitare di compiere una biopsia aspirativa guidata da imaging (Marchionni et al., 2019).

La biopsia permette di ottenere del materiale utile per gli studi istopatologici e microbiologici (Trecarichi et al., 2012; Mondal., 1994; Francis et al., 1999; Cheung et al., 2011).

L'esame istologico permette di rilevare la presenza di granulomi con cellule epitelioidi, un fondo necrotico granulare con infiltrazione linfocitaria e cellule di Langhans multinucleate (Trecarichi et al., 2012; Mondal., 1994; Francis et al., 1999).

Vengono utilizzate tecniche di colorazione e coltura per batteri, funghi e micobatteri.

Per verificare che la spondilodiscite sia causata dalla tubercolosi, si vanno a effettuare delle colture di *M. tuberculosis* da campioni patologici come ad esempio campioni bioptici, pus ottenuto dal drenaggio degli ascessi paravertebrali, espettorato nel caso in cui sia presente un'infezione polmonare).

Per riuscire ad ottenere una crescita visibile, le colture su terreni solidi impiegano dalla 3 alle 8 settimane, per questo motivo vengono utilizzate delle tecniche che consentono di ottenere dei risultati più rapidi. Può essere utilizzata una tecnica di colorazione acido-resistente dei campioni per ottenere dei risultati lo stesso giorno, ma è una tecnica meno sensibile rispetto alla coltura e non permette di distinguere il *M. tuberculosis* da altri micobatteri. Possono anche essere utilizzati dei test per amplificare gli acidi nucleici che hanno una sensibilità intermedia tra le due tecniche precedenti e possono indentificare il *M. tuberculosis* (Trecarichi et al., 2012; Mandell et al., 2010).

Quando si sospetta di essere in presenza di una spondilodiscite causata da *Brucella* per effettuare una diagnosi vengono fatti dei test sierologici, come il test di agglutinazione sierica standard (SAT), il test di Coombs e il test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Il test di ELIS sembra fornire dei risultati migliori rispetto agli altri test sierologici, soprattutto quando si hanno dei casi cronici di brucellosi (Ghassan et al., 2010; Araj et al., 1999; Araj et al., 2005). Questi test sierologici per la rilevazione degli antigeni hanno una grande importanza nelle infezioni fungine, sono molto utili per la diagnosi di infezioni da *Candida albicans* e *Aspergillus*.; in particolare con questi test si vanno a rilevare la presenza di antigeni della parete fungina (Ghassan et al., 2010; Bille et al., 2005).

Nei casi di sospetta infezione criptococcica, per effettuare una diagnosi viene utilizzato il test di agglutinazione al lattice (LA) per rilevare la presenza dell'antigene polisaccaridico.

Per rilevare la presenza dell'antigene criptococcico si usufruisce anche del test ELISA, che riesce a discriminare molto bene i risultati positivi da quelli negativi, riesce a dare anche precise informazioni quantitative (Ghassan et al., 2010; Dupont et al., 1992) ed è anche molto più sensibile nel rilevare la presenza dell'antigene criptococcico nei fluidi corporei (Ghassan et al., 2010; Lecouvet et al., 2004).

Nel caso si sospetti una infezione spinale dovuta a tubercolosi, i test sierologici che individuano gli anticorpi IgM ed IgG non sono raccomandati, questo perché non riescono a distinguere tra la fase acuta e la fase cronica della patologia o tra una infezione spontanea e la vaccinazione. Possono anche essere utilizzati dei test di rilascio dell'interferone-gamma (IFN- γ), con cui si va a misurare l'IFN- γ prodotto come risposta all'esposizione agli antigeni del *Mycobacterium tuberculosis*, e test ELISA su sangue intero che riescono a diagnosticare la tubercolosi latente. Sono dei test specifici che permettono la distinzione tra tubercolosi latente e tubercolosi attiva, ma non riescono a differenziare tra una infezione naturale e la vaccinazione (Piccolo et al., 2024).

Per la diagnosi microbiologica possono anche essere eseguiti dei test molecolari su campioni di tessuto (Marchionni et al., 2019; Navarro et al., 2006; Choi et al., 2014).

I test molecolari sono molto utili per avere una diagnosi precoce e per identificare un elevato numero di microrganismi; sono dei test altamente sensibili e specifici che possono essere utilizzati ad integrazione dei metodi microbiologici standard per identificare la causa di spondilodiscite infettiva in tutti quei pazienti che hanno emocolture negative (Ghassan et al., 2010; Lecouvet et al., 2004).

Le tecniche molecolari possono essere utilizzate anche per diagnosticare infezioni fungine, si utilizza principalmente la PCR per andare a rilevare la presenza di acidi nucleici specifici dei funghi nei campioni clinici. (Ghassan et al., 2010; Bille et al., 2005).

1.12 TRATTAMENTO CONSERVATIVO

Il primo trattamento utilizzato per la spondilodiscite è quello conservativo e consiste nella somministrazione di antibiotici e nell'immobilizzazione della colonna vertebrale (Baryeh et al., 2022; Mavrogenis et al, 2017 ; Petkova et al, 2017). I principali aspetti del trattamento conservativo comprendono:

- l'identificazione del microrganismo patogeno mediante una precisa diagnosi microbiologica;
- somministrazione di una terapia antibiotica mirata;
- immobilizzazione della colonna vertebrale;
- attenta analisi degli esami clinici e radiografici per rilevare segni di instabilità spinale, progressione dell'infezione o un eventuale peggioramento delle condizioni neurologiche (Skaf et al., 2010; Cherasse et al., 2003).

Nelle prime fasi della patologia sono molto importanti l'immobilizzazione spinale e il riposo a letto, soprattutto quando è presente una distruzione vertebrale. Questo trattamento deve durare dalle 10 alle 12 settimane o fino a quando non ci sono dei segni di guarigione che emergono dalla radiografia (Skaf et al., 2010). È importante però considerare le complicanze che sono associate all'immobilizzazione, in particolare negli anziani. Si può infatti andare incontro a ulcere da decubito, trombosi venosa profonda, embolia polmonare e polmonite, ma sono presenti anche elevati tassi di pseudoartrosi e instabilità, che possono portare all'insorgenza di deformità della colonna vertebrale e di dolore cronico (Mavrogenis et al., 2017; Tsiodras et al., 2006).

Prima di iniziare la terapia antibiotica è importante andare a ricercare, tramite tecniche colturali, il microrganismo responsabile dell'infezione, eccetto i casi in cui il paziente sia in condizioni di setticemia o in condizioni critiche (Sato et al., 2019; De la Torre et al., 2006).

Quando il microorganismo patogeno non viene identificato si ricorre all'utilizzo di antibiotici empirici come le cefalosporine o le penicilline, che vanno ad agire contro i principali microrganismi responsabili dell'infezione, quali stafilococchi e streptococchi. Quando il microrganismo è stato identificato devono essere somministrati degli antibiotici mirati per via endovenosa (Skaf et al., 2010; Sapico et al., 1979; Eismont et al., 1983).

Quando si procede con la somministrazione del farmaco per via orale bisogna utilizzare delle dosi elevate per riuscire a permettere una elevata concentrazione dell'agente antimicrobico a

livello dell'osso, normalmente vengono utilizzati farmaci che hanno una elevata biodisponibilità (Skaf et al., 2010).

Non è ancora stata stabilita con precisione la durata della terapia, secondo alcuni studi la durata della terapia dovrebbe essere di circa sei-otto settimane, mentre secondo altri studi la terapia dovrebbe avere una durata di circa 4 settimane (Sato et al., 2019; De la Torre et al., 2006).

I pazienti ad alto rischio, affetti da diabete mellito, immunodepressi o che fanno uso di droghe devono essere trattati per un periodo più lungo rispetto ad altri pazienti (Zarghooni et al., 2011; Eismont et al., 1983; Sapico et al., 1990).

Per il trattamento di stafilococchi meticillino-sensibili si utilizza principalmente la penicillina antistafilococcica e una cefalosporina di prima generazione. Nel caso in cui gli agenti causali dell'infezione siano microrganismi meticillino-resistenti, tra cui anche lo *Staphylococcus epidermidis*, viene somministrato principalmente un glicopeptide come la vancomicina, ma anche il Linezolid. La penicillina G viene somministrata nel caso in cui si riscontri la presenza di *Streptococcus spp.* Come trattamento per i batteri Gram-negativi si somministra una cefalosporina o un chinolone; se sono presenti microrganismi anaerobi si può utilizzare metronidazolo o clindamicina (Mavrogenis et al., 2017; Shi et al., 2016). Se è presente una spondilodiscite tubercolare vengono somministrati l'isoniazide, la rifampicina, l'etanbutolo e la pirazinamide, mentre nel caso di infezioni da Brucella si utilizza la doxicillina e la streptomina o la gentamicina (Mavrogenis et al., 2017; Tsiodras et al., 2006).

Il trattamento della tubercolosi prevede una durata di almeno nove-dodici mesi, ma può arrivare fino a 18-24 mesi, mentre il trattamento di spondilodiscite causata da Brucella generalmente ha una durata compresa tra tre e sei mesi (Mavrogenis et al., 2017; Tsiodras et al., 2006; Chelli Bouaziz et al., 2008).

Nel caso in cui la spondilodiscite sia di origine fungina il trattamento prevede l'utilizzo di antimicotici (Skaf et al., 2010; Frazier et al., 2001). Se l'agente eziologico è il *Cryptococcus* o la Candida viene utilizzato principalmente l'amfotericina B e il fluconazolo somministrato per via orale (Skaf et al., 2010; Rex et al., 2000). La spondilodiscite causata da *Aspergillus* viene generalmente trattata utilizzando amfotericina B (Skaf et al., 2010; Vazquez et al., 2005).

Per accertare la risposta al trattamento vengono eseguiti degli esami del sangue seriali per verificare il livello dei marcatori infiammatori, quali i globuli bianchi, la proteina C-reattiva e la velocità di eritrosedimentazione, mentre parallelamente vengono effettuati dei controlli anche

tramite le tecniche di imaging per valutare se sono presenti dei cambiamenti (Baryeh et al., 2022; Nickerson e Sinha, 2016; Mavrogenis et al, 2017; Shenoy et al, 2018).

Una terapia che può essere utilizzata per trattare i pazienti con spondilodiscite piogenica è la terapia con ossigeno iperbarico (HBO). Questa tecnica permette di aumentare la tensione assoluta di ossigeno a livello del sito di infezione permettendo di migliorare l'attività ossidativa dei neutrofili e permettendo la guarigione delle ferite e la neovascolarizzazione.

Circa il 50-75% dei pazienti rispondono positivamente al trattamento conservativo (Sato et al., 2019; McHenry et al., 2002).

1.13 OUTCOME

La spondilodiscite colpisce principalmente i pazienti anziani, soprattutto quelli che presentano condizioni di salute già alterate.

Spesso la malattia non viene riconosciuta nelle fasi iniziali e per questo motivo può essere potenzialmente letale.

La durata della degenza ospedaliera è di circa 30-49 giorni (Zarghooni et al., 2012).

Per l'infezione piogenica, la guarigione completa senza disabilità si verifica in oltre tre quarti dei casi.

Il tasso di mortalità è di circa 8% e il tasso di guarigione complessivo è del 91%, con un 24% che sperimenta disabilità residue ma meno del 10% dei pazienti presenta una problematica permanente. (Piccolo et al., 2024; Shanmuganathan et al., 2023; Sheikh et al., 2017). Spesso, infatti, si possono manifestare dei sintomi invalidanti come disabilità neurologiche e persistenza di una sintomatologia dolorosa che, nonostante la guarigione, perdurano anche dopo la fine del trattamento. Per questo motivo è molto importante effettuare una diagnosi precoce e corretta della spondilodiscite piogenica per gestirla tempestivamente e in modo efficace in modo da ridurre la probabilità di comparsa di deformità e disfunzione spinale. Se ci sono dei ritardi nella diagnosi o nel trattamento si rischia di peggiorare l'esito

Il tasso di recidiva corrisponde al 5% circa, ma potrebbe essere più alto se la causa della spondilodiscite è una patologia cronica, come insufficienza renale, diabete, artrite reumatoide (Baryeh et al., 2022).

Le recidive di solito si verificano entro i 6 mesi e raramente si arriva ad 1 anno dalla fine della terapia antibiotica (Sato et al., 2018).

1.14 STUDI CLINICI

La ricerca clinica rappresenta un pilastro fondamentale per il progresso della medicina moderna, poiché consente di valutare in modo sistematico e scientifico l'efficacia, la sicurezza e l'impatto di interventi terapeutici, diagnostici e preventivi.

Gli studi clinici costituiscono, infatti, il collegamento tra le evidenze generate in laboratorio o negli studi preclinici e la loro applicazione nella pratica clinica-assistenziale, garantendo che ogni nuovo trattamento destinato ai pazienti sia supportato da dati solidi, verificabili e affidabili.

Attraverso metodologie rigorose, gli studi clinici permettono di approfondire la conoscenza, delle patologie, comprenderne l'evoluzione, identificare nuovi fattori prognostici e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

In generale, gli studi clinici sono ricerche scientifiche che coinvolgono pazienti affetti da una determinata patologia e mirano alla cura della malattia, il prolungamento della sopravvivenza e il miglioramento della qualità della vita.

Lo scopo degli studi clinici può riguardare sia trattamenti terapeutici che procedure diagnostiche (Gli studi clinici per il malato oncologico – AIMAC).

Per introdurre un nuovo trattamento, come un farmaco, un dispositivo, un vaccino, una chirurgia o una tipologia di assistenza medica, è necessario dimostrarne la sicurezza e l'efficacia e deve esserci un rapporto favorevole tra il rischio e il beneficio di questo nuovo trattamento.

Gli studi clinici, in base agli obiettivi, vengono divisi in due grandi categorie:

- studi sperimentali/interventistici
- studi osservazionali (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri – IRCCS <http://marionegri.it/magazine/studio-clinico>)

Studi sperimentali/interventistici

Questi studi sono caratterizzati da interventi diretti da parte degli sperimentatori, i quali manipolano una o più variabili dipendenti (trattamento, intervento, esposizione) e osservano gli effetti sulle variabili di outcome. All'interno di questa categoria si distinguono tre tipologie principali:

- trial non controllati: in questi studi il trattamento viene somministrato a tutti i pazienti elegibili senza la presenza di un gruppo di controllo comparativo. L'efficacia è quindi valutata come beneficio assoluto rispetto a una baseline prestabilita (pre-trattamento) o a dati storici, rendendo questa tipologia particolarmente vulnerabile a bias di

selezione e di confondimento. I trial non controllati rappresentano frequentemente il primo stadio di valutazione di un nuovo intervento.

- trial controllati non randomizzati: questi studi includono un gruppo di controllo consentendo un confronto diretto dei risultati tra pazienti trattati e controlli. Tuttavia, l'assegnazione dei pazienti ai gruppi di studio non avviene in modo casuale.
- trial controllati randomizzati (RCT): Rappresentano lo standard di riferimento (gold standard) per la valutazione di efficacia e sicurezza. Caratterizzati dalla presenza di un gruppo di controllo e dall'assegnazione ai gruppi in modo casuale tramite procedure di randomizzazione (Cartabellotta; 2010). Gli RCT riducono sistematicamente il rischio di bias di selezione e di confondimento, garantendo comparabilità tra gruppi e permettendo inferenze causali robuste.

Studi osservazionali

Negli studi osservazionali i ricercatori si limitano ad una osservazione dei fenomeni in studio senza effettuare alcun intervento attivo (Cartabellotta; 2010).

Questa tipologia di studio è molto utile per osservare la frequenza di determinate malattie, condizioni e anche per esaminare l'associazione tra fattori di rischio ed esiti. (Disegni di studio – Ospedale Burlo – Trieste <http://www.burlo.trieste.it>)

Questi, a loro volta, sono suddivisibili in studi descrittivi e studi analitici. Negli studi descrittivi i ricercatori si limitano ad osservare senza effettuare delle analisi statistiche. Questi studi comprendono i case reports, case series, e anche alcuni studi trasversali.

Gli studi descrittivi sono importanti per il riconoscimento di nuove malattie, per l'identificazione di fattori di rischio e gli effetti avversi di farmaci e di interventi sanitari.

Negli studi analitici i ricercatori oltre ad osservare, ma vanno ad analizzare i dati relativi allo studio. Questi studi si dividono in studi di coorte e studi caso controllo.

Per quanto riguarda gli studi di coorte, questi possono essere suddivisi in studi con coorte parallela e studi senza coorte parallela.

Nel primo caso oltre al gruppo di persone esposte al trattamento o al fattore di rischio, si va ad osservare anche un gruppo di persone non esposte al trattamento (concurrent cohort). Solitamente questi studi sono prospettici, ma in alcuni casi possono anche essere retrospettivi (Cartabellotta; 2010). Gli studi di coorte vengono effettuati per valutare i fattori di rischio di

una malattia e valutarne la prognosi. Disegni di studio – Ospedale Burlo – Trieste
<http://www.burlo.trieste.it>

Nel secondo caso si ha una coorte di partenza in cui vengono arruolati pazienti che hanno lo stesso stadio di malattia. I pazienti in questo caso vengono analizzati in modo prospettico e i risultati che si ottengono vengono utilizzati per sviluppare modelli predittivi.

Gli studi caso controllo sono studi di tipo retrospettivo che vanno ad analizzare due gruppi: i “casi” che presentano dei risultati di interesse comune e i “controlli” (Cartabellotta; 2010). Questi studi sono utilizzati per andare a valutare i fattori di rischio di una determinata patologia, soprattutto se questa è rara. Disegni di studio – Ospedale Burlo – Trieste
<http://www.burlo.trieste.it>

Gli studi trasversali vengono invece impiegati per formulare delle ipotesi su cause e fattori di rischio e per studiare nuovi test diagnostici rispetto ai gold standard. Questi studi sono semplici e i costi sono contenuti, ma vanno a rilevare contemporaneamente l'esposizione e l'esito, non permettendo di andare a riscontrare un flusso causale. Disegni di studio – Ospedale Burlo – Trieste
<http://www.burlo.trieste.it>

Gli studi osservazionali possono essere divisi in studi prospettici e retrospettivi.

Si parla di studio osservazionale prospettico quando, a partire dall'esposizione ad un fattore di rischio, si va ad osservare l'outcome. Rientrano in questa tipologia di studio gli studi di coorte e gli studi longitudinali.

Quando, invece, si osserva prima l'outcome e poi si procede e ritroso per individuare i fattori di rischio che possono aver dato origine alla patologia, si parla di studio retrospettivo.

[\(https://www.mathsly.it/wordpress/studio-osservazionale-retrospettivo-prospettico-o-crossectional/\)](https://www.mathsly.it/wordpress/studio-osservazionale-retrospettivo-prospettico-o-crossectional/)

1.14.1 IL RUOLO DEL DATA MANAGER

Nell'ambito della ricerca clinica, uno dei ruoli fondamentali è rappresentato dal Data Manager (DM) che si occupa di gestire e coordinare le attività di uno studio clinico a livello del centro di ricerca. Il Data Manager è il principale punto di riferimento tra gli stakeholders coinvolti, quali sperimentatore principale, team di ricerca, comitati etici e i partecipanti allo studio, e deve assicurare che tutte le procedure siano conformi al protocollo di studio, alle Good Clinical Practice (GCP) e alle normative vigenti.

Il Data Manager si occupa della gestione del sito di studio, verifica che il centro di ricerca sia nelle condizioni ottimali per l'avvio e la conduzione dello studio ponendo particolare attenzione alla presenza delle risorse necessarie, delle strumentazioni appropriate e di personale adeguatamente formato.

Il Data Manager si occupa anche di collaborare con lo sperimentatore per identificare, arruolare e sottoporre a screening i partecipanti idonei, e fornire a loro tutte le informazioni necessarie e ottenere il consenso informato. Si occupa anche di raccogliere i dati dai partecipanti allo studio o dalle loro cartelle cliniche, raccogliendo tutto nei moduli di raccolta dati di (CRF) o nei sistemi elettronici (eCRF). Un altro compito del DM è anche quello di facilitare la comunicazione tra tutti gli attori coinvolti nello studio, inclusi lo sperimentatore, il team di ricerca, i partecipanti e il promotore dello studio.

Per gli studi che vengono promossi internamente al centro il DM si occupa di:

- Collaborare con i clinici e i biostatistici per progettare la struttura del database (electronic Case Report Form, eCRF) dello studio.
- Sviluppare e Implementare la eCRF sfruttando sistemi di gestione dei dati clinici che devono essere conformi alle normative vigenti.
- Estrarre i dati dal database per l'analisi statistica e generare report periodici sullo stato di avanzamento dello studio e sulla qualità dei dati
- Assicurare l'archiviazione sicura e a lungo termine dei dati dello studio, in conformità con le normative e le Good Clinical Practice (GCP), in modo tale da garantire la tracciabilità e la disponibilità dei dati per future verifiche.

Il Data Manager (DM) è una figura professionale fondamentale per coordinare e gestire gli aspetti non medici dello studio clinico, basandosi sulle Linee Guida di Buona Pratica Clinica (GCP), le Standard Operating Procedures (SOP) specifiche del centro e le normative vigenti.

Il Data Manager svolge quindi un ruolo chiave nel coordinare le interazioni tra i diversi soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica, tra cui lo Sperimentatore Principale, lo Sponsor o Promotore, i Comitati Etici e le Autorità Regolatorie. Si occupa di assicurare il rispetto degli standard qualitativi ed etici della ricerca, garantisce l'integrità, l'accuratezza e la sicurezza delle informazioni raccolte, in modo tale da garantire risultati scientifici validi e replicabili.

Garantire la qualità dei dati è un processo di fondamentale importanza poiché influisce direttamente sulla tempistica delle diverse fasi di sviluppo dei farmaci, contribuendo ad accelerare l'immissione di nuovi trattamenti sul mercato e nella pratica clinica.

<https://www.pagepress.org/journals/wpjh/article/view/9243>

1.14.2 IL CLINICAL TRIAL CENTER DEL DIPARTIMENTO ATTIVITA' INTEGRATE RICERCA E INNOVAZIONE (CTC-DAIRI)

Il Clinical Trial Center (CTC) dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "SS Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria (AOU AL) è stato istituito nel 2013 ed è stato il primo CTC centralizzato ad essere stato creato in Piemonte. Il CTC è inserito all'interno del Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione (DAIRI) afferente alla Struttura Complessa Infrastruttura Ricerca Formazione Innovazione (IRFI) (Fig 13A). Il DAIRI si sviluppa in forma interaziendale tra l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Alessandria e l'Azienda Sanitaria Locale di Alessandria, in stretta integrazione con l'Università del Piemonte Orientale.

Il DAIRI si occupa di coordinare tutte le attività di ricerca, articolandole in diverse tipologie: ricerca preclinica; clinica (dalla fase I alla fase IV); traslazionale; di popolazione; delle professioni sanitarie; e organizzativa. Il personale si interfaccia direttamente con i diversi dipartimenti delle strutture sanitarie interessate al fine di coordinare le attività di ricerca, formazione e comunicazione. Tali attività si svolgono attraverso gruppi di lavoro multidisciplinari, con un ruolo di riferimento anche a livello regionale.

Il DAIRI dispone di professionisti, strumenti, procedure, competenze e collaborazioni con enti di ricerca nazionali e internazionali.

Tra le facilities del DAIRI, il CTC in particolare riveste un ruolo strategico nel coordinamento e della governance della ricerca clinica. Il CTC si occupa dell'attivazione degli studi clinici nel pieno rispetto della normativa vigente e delle Good Clinical Practice (GCP), promuovendo la centralizzazione delle procedure, la qualità metodologica e la gestione efficiente del percorso di ricerca. Attraverso l'applicazione delle Good Clinical Practice (GPC), il CTC garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che prendono parte agli studi clinici, assicurando che i dati raccolti siano attendibili e accurati.

Inoltre, grazie all'expertise del personale dedicato, il CTC-DAIRI è qualificato e competente per supportare il clinico nelle diverse fasi dalla progettazione, alla conduzione, all'archiviazione degli studi clinici, dalla raccolta dei dati, all'analisi e infine alla pubblicazione. Il team del CTC è costituito da: Coordinatori di Ricerca (CRC), Study Coordinator (SC), Data Manager (DM), Auditor e Quality Assurance (QA) della Clinical Unit Phase 1.

Per il DAIRI l'innovazione rappresenta un motore fondamentale per la ricerca. Questo viene espresso anche attraverso lo slogan "chi ricerca, cura", che riflette l'approccio dei professionisti del CTC, orientato sia al paziente che al progresso scientifico.

RICOVERO E CURA

RICERCA



INFRASTRUTTURA (facilities)



PROCESSI AMMINISTRATIVI DAIRI FUNDRAISING

Figura 13A: Modello DAIRI

2 SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo di questo lavoro di tesi è approfondire la gestione dello studio osservazionale retrospettivo Sp.Al. e dei dati clinici ad esso associati, attraverso la raccolta, l'organizzazione e l'inserimento strutturato delle informazioni nel database REDCap dedicato ai pazienti con diagnosi di spondilodiscite ricoverati presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

L'obiettivo principale dello studio è quello di andare a descrivere le caratteristiche epidemiologiche, cliniche, microbiologiche, diagnostiche e terapeutiche dei pazienti ricoverati presso l'AOU di Alessandria che hanno ricevuto una diagnosi di spondilodiscite al fine di ottimizzare la gestione diagnostico-terapeutica sulla base delle evidenze cliniche e microbiologiche locali.

Gli obiettivi secondari riguardano l'andare a confrontare le caratteristiche dei pazienti ricoverati prima e dopo il 06/03/2020 in termini di durata del ricovero, ritardo diagnostico, strategie terapeutiche; valutare la durata del ricovero e di eventuali differenze di durata tra i pazienti con diagnosi microbiologica confermata e non; valutare l'outcome favorevole, inteso come mancato relapse fino a 180 giorni dalla fine della terapia antibiotica efficace; valutare la concordanza tra i risultati della PET e l'interruzione della terapia antibiotica in assenza di relapse a 6 mesi.

3 MATERIALI E METODI

3.1 LO STUDIO Sp.AI

Lo studio Sp.AI. è uno studio osservazionale retrospettivo di coorte monocentrico, il cui scopo è quello di migliorare la pratica clinica come parte integrante dell'assistenza sanitaria a fini non industriali.

Nello studio sono stati arruolati retrospettivamente tutti i pazienti che soddisfano i criteri di inclusione ricoverati presso la SC Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria" nel periodo compreso dal 01/01/2017 al 31/12/2024. I soggetti che sono stati arruolati nello studio sono soggetti adulti di sesso maschile o femminile a partire dai 18 anni. Devono avere avuto una diagnosi di spondilodiscite confermata radiologicamente e microbiologicamente e devono essere stati ricoverati presso la SC Malattie Infettive nel periodo compreso tra 01/01/2017 e 31/12/2024. I pazienti devono aver firmato il consenso informato.

3.2 REDCap

REDCap (Research Electronic Data Capture) è un'applicazione Web che è stata sviluppata dalla Vanderbilt University e viene utilizzata nella ricerca clinica per l'acquisizione di dati e per la creazione di database e progetti (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5764586/>).

Non si tratta di una piattaforma *open source*, ma di una piattaforma free, nel senso che resta di proprietà della Vanderbilt (che continua lo sviluppo software della piattaforma), ma è concesso in uso gratuito a tutti gli enti che ne fanno un uso esclusivamente di ricerca (<https://retecardiologica.it/lunicita-della-rete-cardiologica-la-piattaforma-dati/>).

Si tratta di uno strumento altamente sicuro, conforme agli standard HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) che stabilisce standard federali che proteggono le informazioni sanitarie sensibili dalla divulgazione senza il consenso del paziente. È inoltre conforme alle normative vigenti in materia di:

- studi clinici GCP E6 (R3) – IHC, recepita in Italia mediante il Decreto Ministeriale n.162 del 15 luglio 1997 (Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali);
- privacy (Regolamento Europeo 2016/679 – GDPR; normativa nazionale in vigore).

Inoltre, è una piattaforma tecnologica web convalidata, così come è previsto dalla sezione 5.5.3 GCP-IHC-, ossia:

- Il sistema include una traccia di controllo (logging) che registra in modo automatico e dettagliato tutte le modifiche effettuate, garantendo la completa tracciabilità delle operazioni.
- È dotato di elevati standard di sicurezza contro accessi non autorizzati, grazie alla possibilità di definire profili utente con permessi personalizzati, come l'accesso in sola lettura o in modalità di modifica.
- Viene effettuato un backup automatico e regolare dei dati, che vengono copiati e archiviati su dispositivi o server alternativi, assicurando l'accessibilità e la protezione delle informazioni per l'intera durata del progetto.

(<https://www.pagepress.org/journals/wpjh/article/download/9232/8624/66385>)

All'interno di REDCap, i progetti si configurano come database autonomi e protetti, Gli utenti possono raccogliere dati attraverso moduli strutturati e sondaggi, anche distribuiti in momenti temporali diversi. Il sistema si basa su flussi di lavoro strutturati, finalizzati alla raccolta, gestione ed esportazione dei dati verso software statistici e di analisi.

La piattaforma utilizza strumenti come moduli e questionari per facilitare l'acquisizione dei dati e garantire un'organizzazione efficiente delle informazioni raccolte.

Grazie alla sua flessibilità e sicurezza, REDCap è sempre più adottato anche da biblioteche mediche, che lo impiegano per attività di valutazione e gestione dei dati nei loro progetti di ricerca.

L'utente per creare un nuovo progetto può utilizzare la funzione "Configurazione Progetto" che offre una guida passo-passo per la creazione di un nuovo progetto REDCap.

I passaggi per creare il nuovo progetto comprendono:

- Definire le impostazioni generali del progetto
- Progettare gli strumenti per la raccolta dei dati e attivare i sondaggi
- Configurare gli eventi e assegnare a ciascuno gli strumenti appropriati
- Abilitare moduli opzionali e personalizzazioni
- Impostare segnalibri di progetto
- Gestire i diritti di accesso e le autorizzazioni per gli utenti

- Passare il progetto dallo stato di sviluppo a quello di produzione

Quando viene creato un nuovo progetto questo viene impostato in stato di sviluppo, in questo modo l'utente può ancora modificarlo e testarlo prima di raccogliere i dati reali. Successivamente il progetto passa in stato di produzione e non è più possibile modificarlo.

Possono anche essere creati dei sondaggi ed è presente anche la possibilità di acquisire firme elettroniche, creare domande a matrice e creare domande utilizzando la logica di ramificazione e le azioni di stop. La logica di ramificazione consente di mostrare o nascondere determinate domande in base alle risposte fornite.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5764586/>

3.3 DATI RACCOLTI

È di fondamentale importanza considerare l'integrità dei dati. Secondo l'organizzazione mondiale della Sanità (WHO) con integrità si intende il grado con cui un insieme di dati è completo, coerente e preciso per tutto il ciclo di vita. I dati raccolti dovrebbero essere attribuibili, leggibili, registrati contestualmente alle attività svolte, originali (o una copia conforme) e accurati.

Il data integrity si basa sul principio dell'ALCOA, secondo il quale un dato deve essere: Attribuibile, Leggibile, Contemporaneo, Originale, Accurato.

Attribuibile: tutti i dati devono essere attribuibili a una persona o a un sistema informatico.

Leggibile: i dati devono essere leggibili, permanenti e accessibili facilmente durante tutto il ciclo di vita.

Corrente: il dato deve essere registrato nel momento stesso in cui viene svolta l'attività.

Originali: i dati dovrebbero essere originali piuttosto che copie o trascrizioni.

Accurato: i dati devono riflettere ciò che è avvenuto, devono essere corretti, senza errori o manipolazioni.

Oltre a questi principi negli ultimi anni sono stati aggiunti altri principi, secondo i quali un dato deve essere anche completo, coerente, duraturo e disponibile.

Completo: il dato deve contenere tutte le informazioni disponibili.

Coerente: il dato deve essere coerente con l'uso che ne facciamo e con le caratteristiche specifiche che deve avere.

Duratura: il dato deve essere duraturo nel tempo e quindi deve essere adeguatamente conservato.

Disponibile: il dato deve essere facilmente accessibile.

<https://www.s4bt.it/principi-alcoa-data-integrity/>

Tutti i dati sono stati raccolti in un database elettronico protetto da password. I dati non sono riconducibili al singolo paziente arruolato: attraverso le procedure di codifica, gli sperimentatori hanno assegnato a ciascun paziente un codice identificativo alfanumerico univoco. Il personale coinvolto nello studio può identificare il paziente attraverso una lista ad uso esclusivo del centro sede dello studio, che consente di associare ai codici i nominativi dei pazienti. La raccolta dei dati viene effettuata secondo quanto previsto dal D.lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali") e dal Regolamento generale per la protezione dei dati personali n. 2016/679 (General Data Protection Regulation o GDPR). Le variabili richieste dallo studio sono quelle contenute nella Cartella Clinica dei soggetti e gli esami di laboratorio del paziente.

- **Dati epidemiologici:** per ogni paziente selezionato sono stati raccolti il sesso e l'età del paziente al momento della diagnosi di spondilodiscite per descrivere le caratteristiche demografiche della coorte in studio.
- **Degenza ospedaliera:** è stata presa in considerazione la durata della degenza ospedaliera, a partire dalla data dell'inizio del ricovero fino alla data della dimissione.
- **Fattori predisponenti:** Per misurare in modo oggettivo la presenza di comorbidità nei pazienti affetti da spondilodiscite, è stato adottato il Charlson Comorbidity Index (CCI) (Tabella n.1). Il CCI è una metodica che serve per predire l'aspettativa di vita di un paziente in presenza di diverse condizioni patologiche coesistenti. Questa metodica assegna ad ogni condizione patologica un punteggio che va da 1 a 6 a seconda della gravità della patologia. Oltre al punteggio che deriva dalle condizioni cliniche si deve tenere in considerazione anche quello legato all'età del paziente, in particolare a partire

dai 50 anni. La somma dei punti delle diverse comorbidità consente di valutare il loro impatto sulla malattia presente, determinare l'aspettativa di vita e aiuta anche i sanitari nell'adottare il trattamento più adatto al paziente. Generalmente uno score superiore a 5 è indice di un importante impegno clinico.

È stata valutata anche la presenza o l'assenza di ulteriori condizioni cliniche associate alla spondilodiscite, in particolare è stata osservata la presenza di HCV, HIV, endocardite, ascesso psoas, coinvolgimento paravertebrale, raccolte endocanalari o empiemi spinali, raccolte periaortiche, artrite settica, presenza di ascessi cerebrali, paraplegia e polmonite.

Comorbidità/età	Punti
Infarto miocardico	1
Scompenso cardiaco congestizio	1
Vasculopatia periferica	1
Ictus o TIA	1
Demenza	1
BPCO	1
Connettivite/reumatopatia	1
Ulcera peptica	1
Patologia epatica cronica lieve	1
Diabete mellito senza complicanze	1
Diabete mellito con complicanze	2
Emiplegia	2
Malattia renale cronica moderata-grave	2
Neoplasia solida senza metastasi	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Patologia epatica moderata grave	3
Neoplasia solida metastatica	6
AIDS	6
Età 50-59 anni	1
Età 60-69 anni	2
Età 70-79 anni	3
Età ≥ 80 anni	4

Tabella n. 1: Charlson Comorbidity Index (CCI): Comorbidità ed età

- **Sede di malattia:** Le aree coinvolte nel caso di infezione vertebrale sono state suddivise nei seguenti tratti:
 - cervicale
 - cervico-dorsale
 - dorsale
 - dorso-lombare
 - lombare
 - lombo-sacrale
 - cervico-dorso-sacrale
 - cervico-lombo-dorsale

- **Imaging:** le tecniche di Imaging che sono state impiegate per questo studio includono la risonanza magnetica (RM), la tomografia computerizzata (TC) e la tomografia ad emissione di positroni (PET). È stata osservata la positività e la negatività a ciascun esame e nei pazienti che sono stati sottoposti a più indagini strumentali si è andati a osservare la concordanza tra i risultati ottenuti, in particolare sono state prese in considerazione le combinazioni RMN-TC, RMN-PET, TC-PET e i casi in cui venivano fatte tutte e tre le indagini strumentali.

- **Isolamento microbiologico:** per individuare l'agente responsabile dell'infezione sono state raccolte delle informazioni sulle modalità diagnostiche che sono state adottate, ponendo particolare attenzione alle emocolture e alle biopsie vertebrali. È stato anche osservato il tempo medio intercorso tra l'ingresso in ospedale e l'effettuazione della biopsia. È stato registrato anche l'esito dell'esame diagnostico effettuato (positivo o negativo), e nel caso in cui fossero presenti microrganismi, sono stati identificati e segnalati.

- **Terapia:** per ciascun paziente è stato valutato l'approccio terapeutico utilizzato, se è stato impiegato un approccio empirico o mirato e se sono stati utilizzati entrambi. Sono stati presi in analisi la classe farmacologica di appartenenza e la durata della terapia.

Sono anche stati valutati i casi in cui si è utilizzato un approccio chirurgico, specificando la data e il tipo di intervento che è stato effettuato.

- **Outcome:** la risposta al trattamento dei pazienti è stata valutata attraverso un follow-up ambulatoriale a 30, 90 e 180 giorni dalla dimissione. Gli outcome sono stati suddivisi nelle seguenti categorie:
 - Guarigione completa: risoluzione completa della sintomatologia da un punto di vista clinico e la diagnostica per immagini non rileva segni di infezione attiva; non è necessaria alcuna terapia o monitoraggio aggiuntivo.
 - Miglioramento clinico: si verifica una significativa risoluzione della sintomatologia, anche se dagli esami di imaging si evidenziano ancora dei segni di patologia in evoluzione o una necessità di proseguire il trattamento o di follow-up clinico più prolungato.
 - Condizioni cliniche invariate: non si verifica né un miglioramento né un peggioramento rispetto al momento delle dimissioni del paziente.
 - Recidiva: ricomparsa di segni e sintomi della spondilodiscite osservati sia clinicamente sia radiologicamente, dopo una iniziale risoluzione della patologia.
 - Decesso: morte del paziente, indipendentemente dalla causa, durante il follow-up.
 - Perso al follow-up: i pazienti non sono più stati rintracciati ai controlli ambulatoriali successivi e per questo motivo non è stato possibile stabilire l'outcome clinico a distanza.

3.4 ANALISI STATISTICA

I dati di questo studio sono stati elaborati in forma anonima ed aggregata dal personale afferente alla SS Epidemiologia Clinica e Biostatistica del Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione (DAIRI). Le informazioni riguardanti gli aspetti clinici, patologici e socio-demografici relativi ai pazienti arruolati nello studio verranno analizzati mediante statistica descrittiva. Le variabili continue sono state espresse sotto forma di media ($\pm$ deviazione standard) o mediana (range interquartile), mentre le variabili categoriche saranno espresse sotto forma di frequenze (percentuali).

Dopo selezione delle co-variate mediante analisi univariata (effettuata attraverso test del chi-quadro, il test estratto di Fisher o l'analisi della varianza, laddove indicato), sono stati sviluppati appositi modelli di regressione per l'analisi multivariata.

Tutte le analisi statistiche saranno condotte utilizzando appositi software statistici e la significatività sarà accettata per valori di $p \leq 0,05$.

4 RISULTATI

4.1 DATI EPIDEMIOLOGICI

La presente analisi eseguita presso l'Azienda Ospedaliera-Universitaria di Alessandria si riferisce al periodo compreso tra il 2017 e il 2024. In questo range temporale è stato raccolto un totale di 137 casi di spondilodiscite.

Distribuzione temporale dei casi

Dal grafico rappresentato in figura 14 si evidenzia una tendenza crescente con due picchi di frequenza negli anni 2019 e 2023 con rispettivamente 22 e 26 casi.

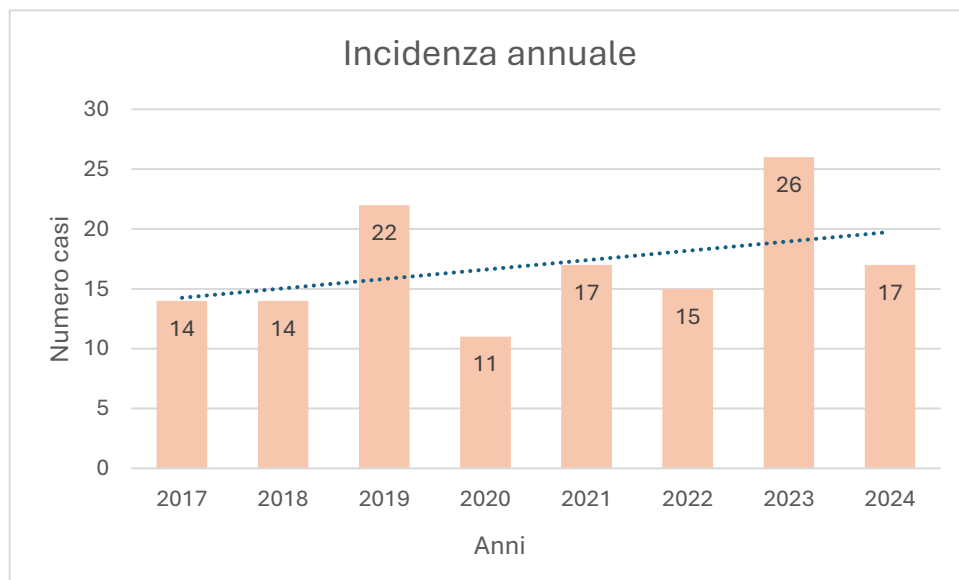


Figura 14: Incidenza annuale dei casi di spondilodiscite

Se esplicitiamo i casi raccolti suddivisi tra maschi e femmine (Fig 15 e 16) si evidenzia che si ha una maggiore incidenza dei casi nei maschi rispetto alle femmine. Dal grafico si evidenzia infatti che si ha un picco di incidenza nei maschi nel 2023 con un numero di 20 casi nei maschi mentre nelle femmine si raggiunge un numero massimo di 10 casi nel 2019. .0

Fa eccezione l'anno 2022 in cui si verifica un'inversione del rapporto di casi, in cui i casi riferiti alle femmine (8), supera quello dei maschi (7). La variabilità interannuale dei casi potrebbe essere dovuta a fattori epidemiologici, clinici e organizzativi. ra

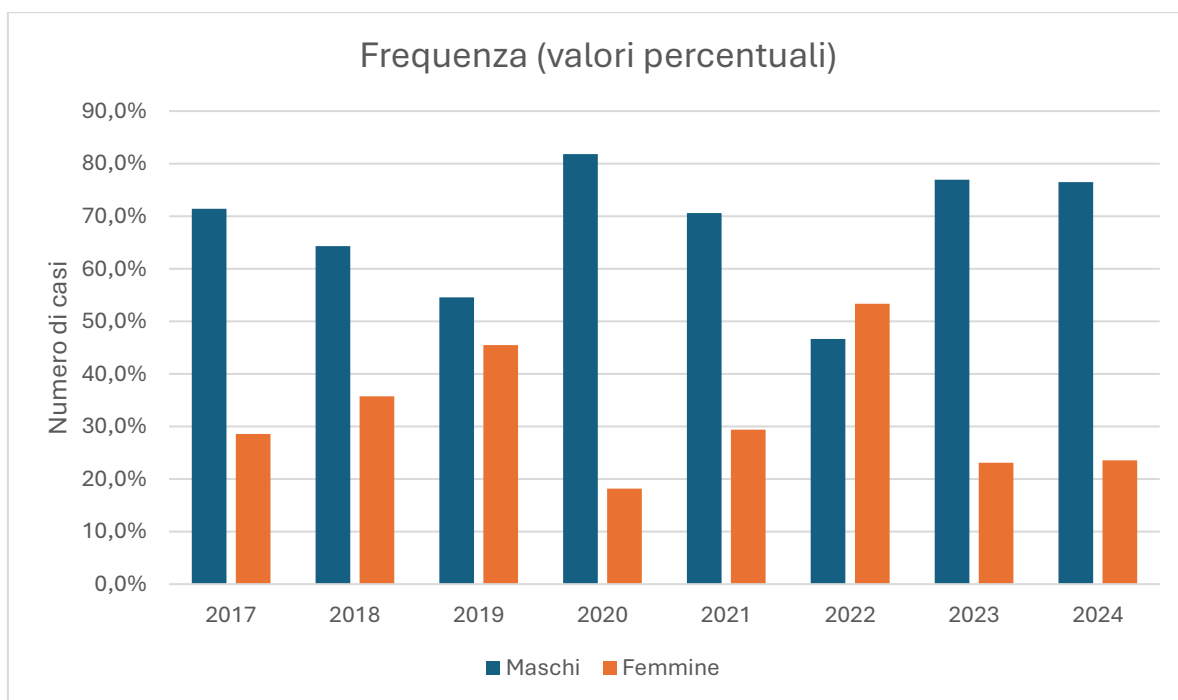


Figura 15: Incidenza dei casi di spondilodiscite suddivisi in maschi e femmine espressa in valori percentuali

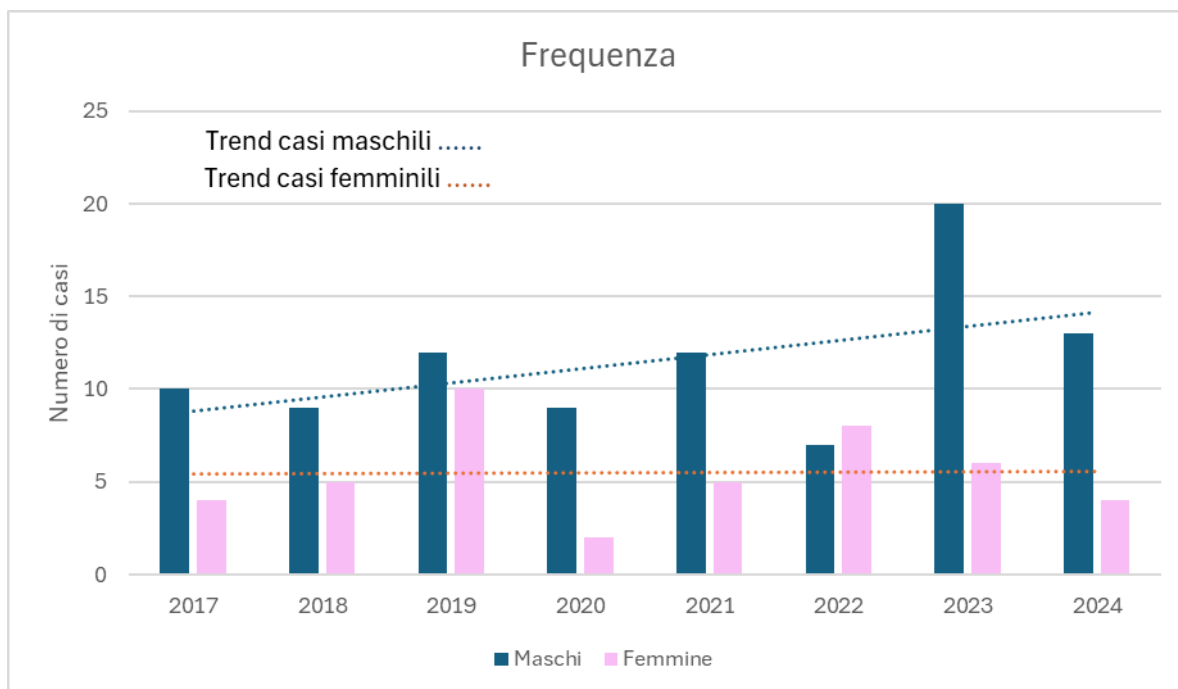


Figura 16: Incidenza dei casi di spondilodiscite suddivisi in maschi e femmine espressa in valori assoluti

Un'altra informazione che si evince dalla rappresentazione grafica dei casi è un'altra informazione relativa al dato tendenziale, che dimostra che il trend di crescita è legato solo ai casi riferiti ai maschi, mentre il trend dei casi riferiti alle femmine nel periodo di osservazione rimane praticamente costante.

Come si intuiva dai grafici sopra riportati considerando tutti i dati raccolti nella coorte analizzata si osserva una netta predominanza dei casi maschili 93 (67,88%) rispetto ai casi femminili 44 (32,12%) (Fig 17).

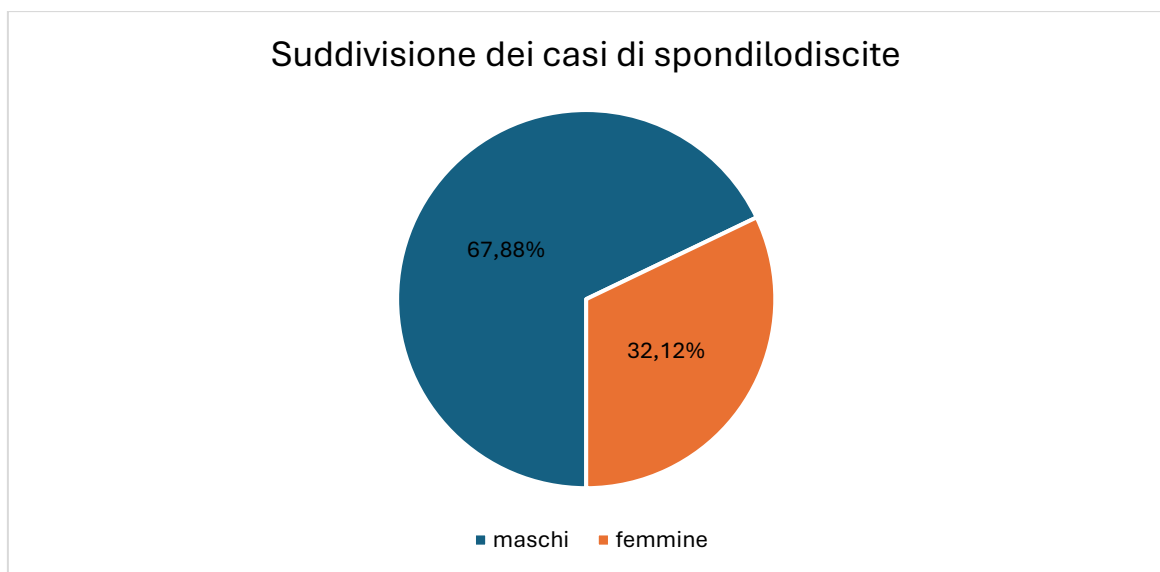


Figura 17: Distribuzione percentuale per genere della patologia

Analizzando i dati suddivisi per le seguenti fasce di età (Fig 18):

- pazienti con età inferiore a 65 anni
- pazienti con età compresa tra 65 e 80 anni
- pazienti con età superiore a 80 anni

La maggioranza dei casi, 68, si riscontra nei pazienti di età compresa tra 65 e 80 anni con un'incidenza del 49,64%.

Nella fascia di età minore di 65 anni si osservano 43 casi, con un'incidenza del 31,39%. Nella fascia di età superiore a 80 anni si riscontrano 26 casi, con un'incidenza del 18,97%. I dati dimostrano quindi che la spondilodiscite è una patologia che colpisce con netta prevalenza i soggetti anziani.

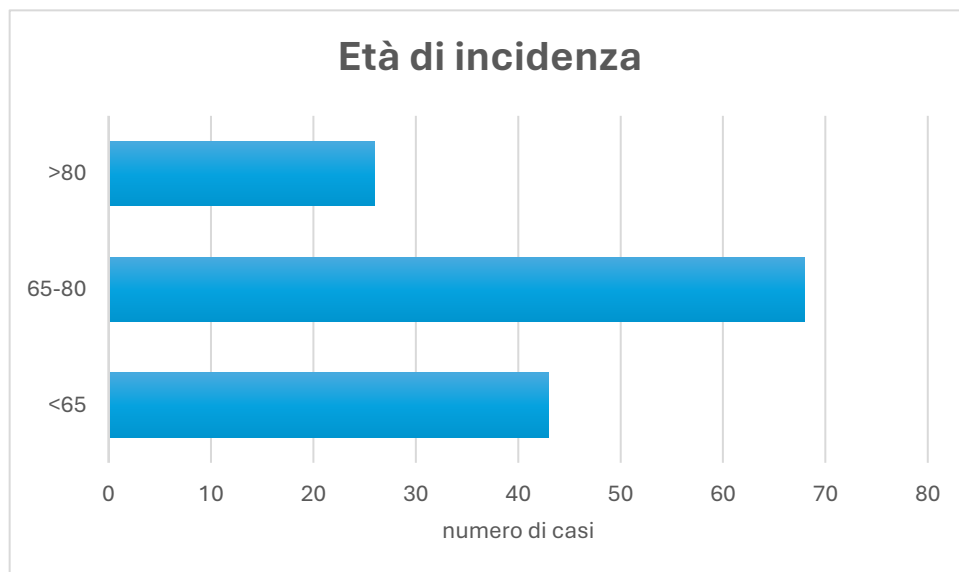


Figura 18: Distribuzione per età delle spondilodisciti

4.2 LOCALIZZAZIONE DELL'INFEZIONE

Dall'analisi dei dati relativi alla localizzazione della patologia (Fig 19) l'area maggiormente colpita risulta essere il rachide lombare, area in cui si riscontrano 59 casi (43,06%).

Altre sedi coinvolte sono il segmento lombare-sacrale con 23 casi (16,79%) e il tratto dorsale con 22 casi (16,06%). Spesso l'area lombare si trova in associazione con aree contigue, come l'area dorsale-lombare con 17 casi (12,41%).

In misura minore si riscontrano casi anche nelle aree cervicali con 6 casi (4,38%) e sacrali con 2 casi (1,46%). Si osservano anche 4 casi (2,92%) di coinvolgimento cervicale-lombare, 2 casi (1,46%) di interessamento dorsale-lombare-sacrale, 1 caso (0,73%) con localizzazione cervicale-lombare sacrale e 1 caso (0,73%) con estensione a tutta la colonna, cervicale-dorsale-lombare.

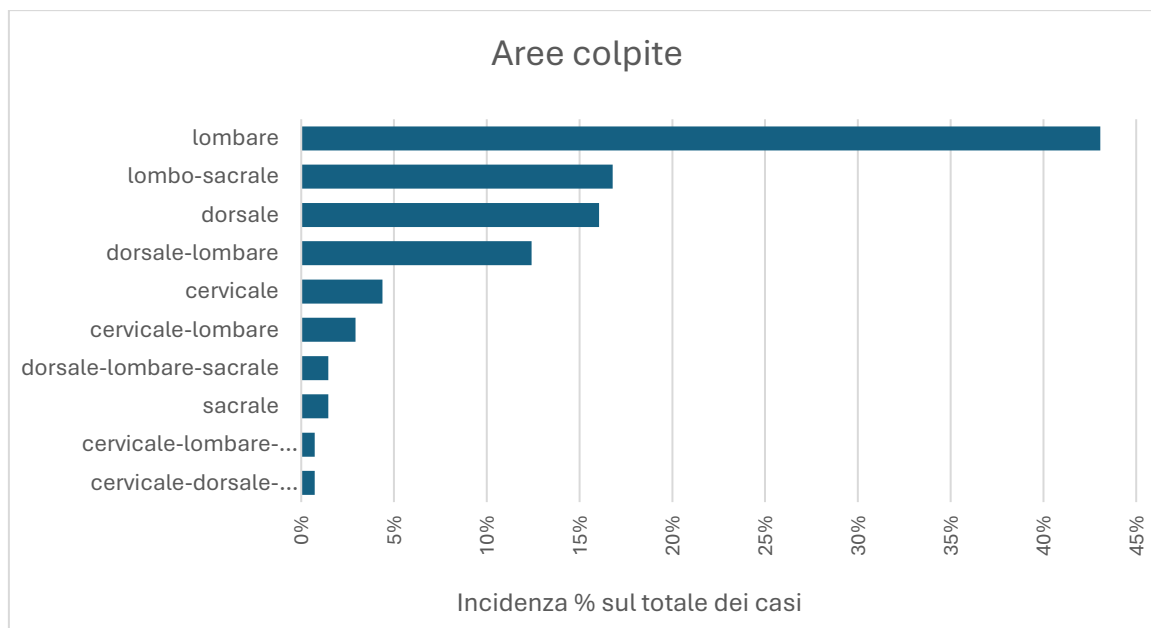


Figura 19: Localizzazione infezione nei pazienti affetti da spondilodiscite

4.3 CONDIZIONI PREDISPONENTI E COMPLICANZE

La spondilodiscite si è manifestata in pazienti che presentavano patologie pregresse, in particolare (Fig 20):

- Coinvolgimento paravertebrale (43,07%)
- Raccolte endocanalari o empiemi spinali (22,63%)
- Ascessi del muscolo psoas (21,17%)
- Endocardite (18,25%)
- Polmonite (10,22%)
- Infezione da HCV (10,22%)
- Paraplegia (5,84%)
- Artrite settica (5,11%)
- Raccolte periaortiche (5,11%)
- Ascessi cerebrali (0,73%)
- Infezione da HIV (0,73%)

Il valore medio del Charlson Comorbidity Index presenta un valore medio di 4,50 ($\pm 2,36$).

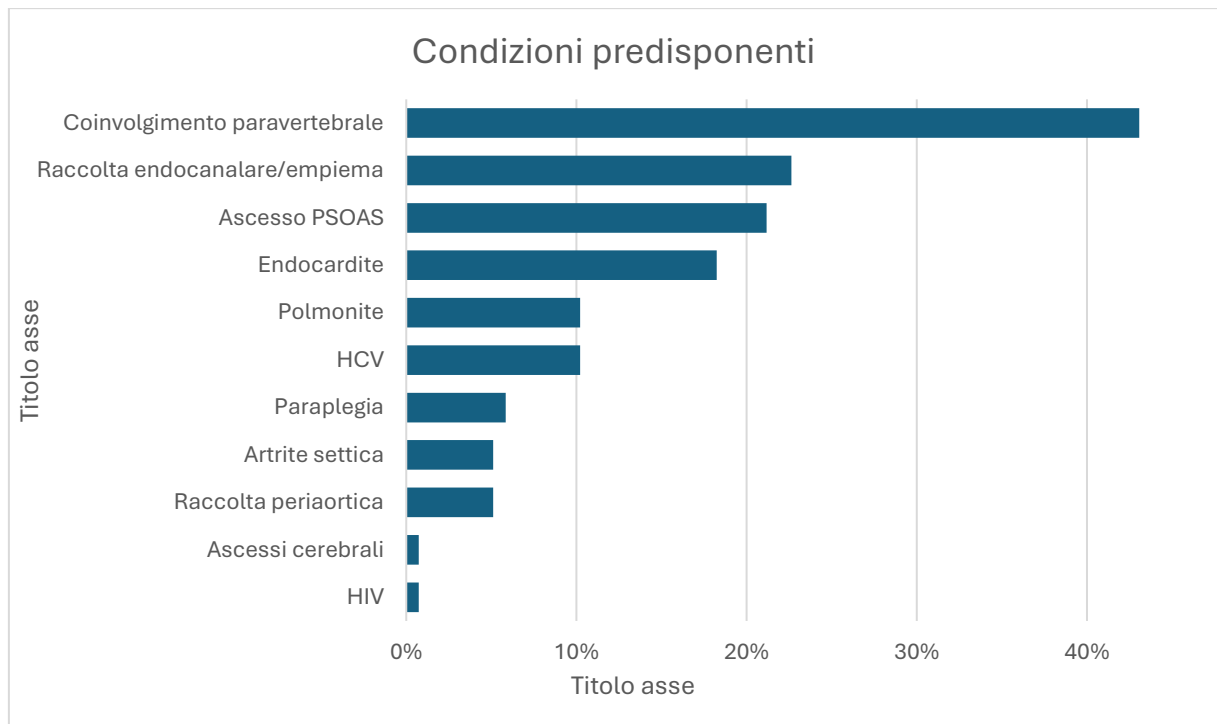


Figura 20: Condizioni predisponenti allo sviluppo delle spondilodisciti

4.4 IMAGING

Per la diagnosi della spondilodiscite e per la valutazione dello stato di avanzamento della malattia è risultato di grande importanza l'utilizzo della risonanza magnetica (RMN), della tomografia ad emissione di positroni (PET) e della tomografia computerizzata (TC).

In ordine di frequenza sono stati utilizzati (Fig 21):

- Risonanza magnetica (RMN): 86,9% dei pazienti
- Tomografia ad emissione di positroni (PET): 70,8% dei pazienti
- Tomografia computerizzata (TC): 37,9% dei pazienti

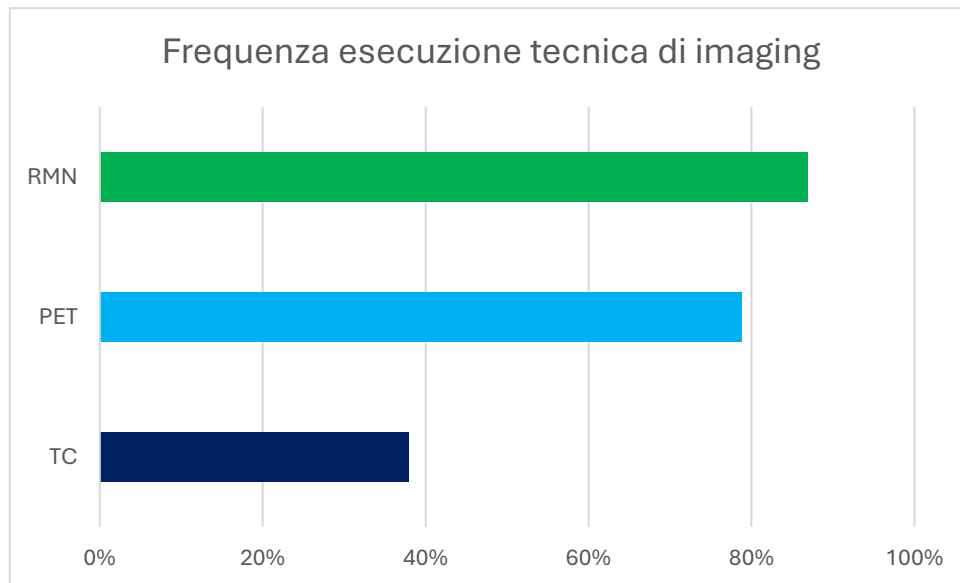


Figura 21: Tecniche di imaging utilizzate nei pazienti affetti da spondilodiscite

La RMN si è rivelata estremamente accurata, con una sensibilità del 100%, al punto da diventare il gold standard nella diagnosi di spondilodiscite. In tutti i casi in cui è stata utilizzata questa tecnica è stata confermata la diagnosi della malattia.

È stata osservata una sensibilità del 100% anche nel caso della tomografia ad emissione di positroni (PET). Questo esame si è rivelato particolarmente utile nei casi dubbi, nei pazienti con infezioni multifocali o quando si ottenevano dei risultati ambigui con l'utilizzo delle altre metodiche.

L'esame che risulta avere una sensibilità inferiore è la tomografia computerizzata (TC), con un valore dell'88%. La minore sensibilità si è osservata soprattutto nelle fasi iniziali della patologia o nei casi in cui ci sia un coinvolgimento discale sottile (Fig 22).

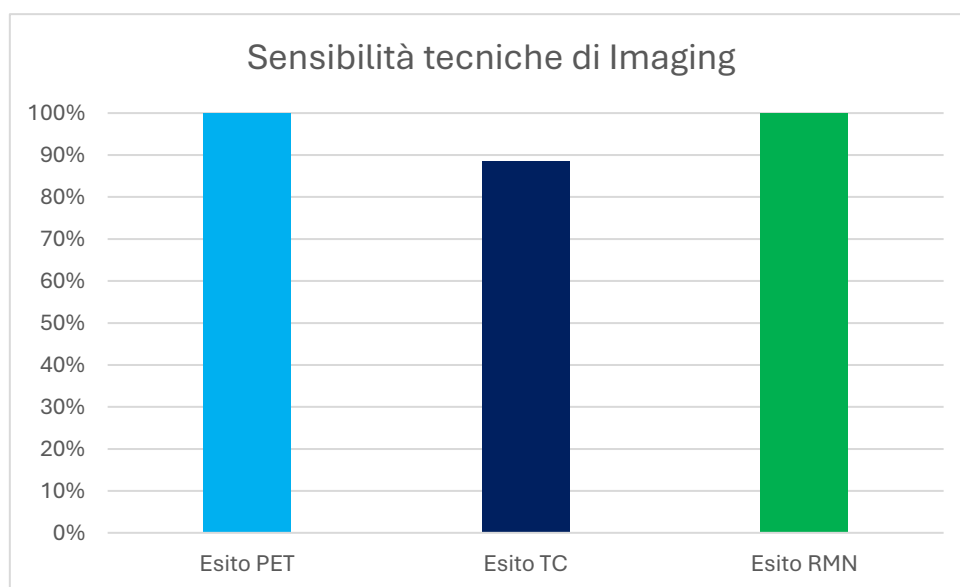


Figura 22: Sensibilità tecniche di imaging

Nella tabella n. 2 è riportata la frequenza di impiego delle tecnologie di imaging per la diagnosi di spondilodiscite nei casi analizzati.

Tecnologia di imaging	Frequenza di impiego
RMN+PET	84
RMN+TC	35
TC+PET	32
TC+RMN+PET	20

Tabella n. 2: Frequenza di impiego delle tecnologie di imaging

La combinazione che è stata più frequentemente utilizzata è quella tra RMN e PET che è stata applicata in 84 casi. La concordanza in questo caso risulta essere del 100%. La combinazione tra RMN e TC è stata eseguita in 35 pazienti, e la concordanza nell'esito tra i due esami è stata osservata in 30 pazienti (85,7%). La TC insieme alla PET è stata eseguita su 32 pazienti, ma la concordanza tra i risultati è risultata positiva solo in 28 pazienti, l'87,5% dei casi. In 20 pazienti sono state eseguite tutte e tre le indagini diagnostiche (RMN, TC e PET) e si è osservata una concordanza dei risultati nell'85% dei casi (Fig 23).

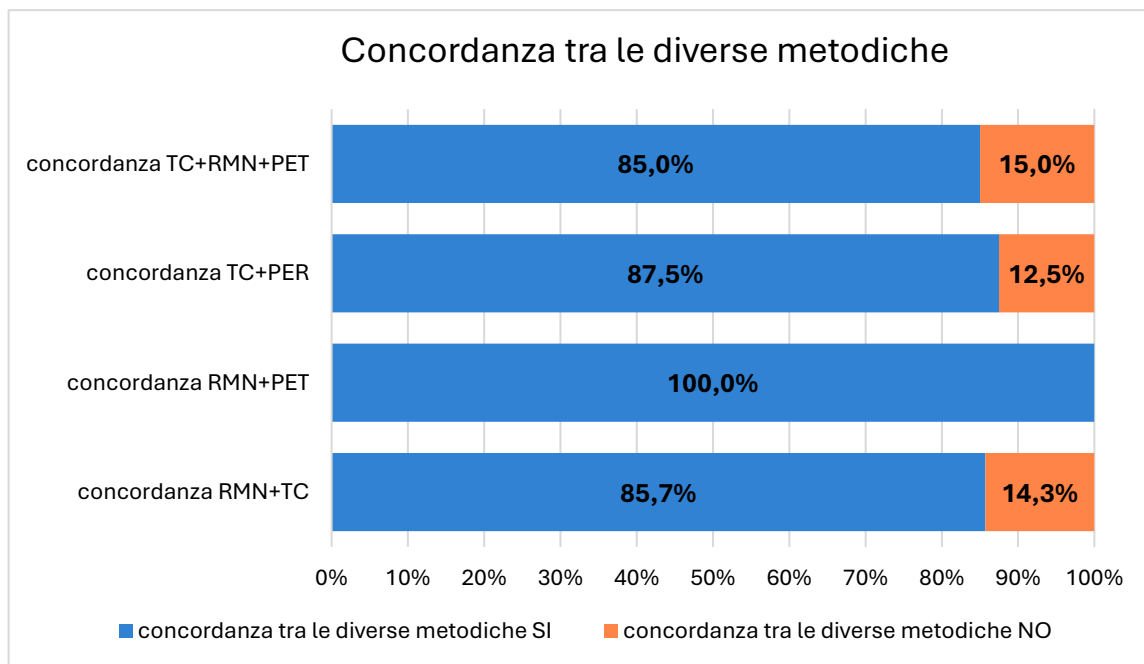


Figura 23: Concordanza tra le diverse tecniche di imaging impiegate

4.5 ANALISI MICROBIOLOGICHE

Nella diagnosi di spondilodiscite è di fondamentale importanza andare a individuare il patogeno responsabile dell'insorgenza della patologia in modo da poter trattare il paziente con la terapia più adeguata. Le emocolture e le biopsie vertebrali sono le analisi microbiologiche che sono state eseguite al fine di individuare il microrganismo coinvolto nell'insorgenza della spondilodiscite.

Tutti i pazienti (100%) sono stati sottoposti a emocolture mentre solo in 83 pazienti (60,6%) sono state eseguite le biopsie vertebrali. Da questi dati si osserva che entrambi gli esami (emocolture e biopsie vertebrali) sono stati eseguiti nel 60,6% dei pazienti, mentre solo nel 39,4% dei casi è stato effettuato solo l'esame emoculturale (Fig 24).

Il timing medio tra l'ingresso in ospedale e l'esecuzione della biopsia corrisponde a 8,20 giorni (DS 18,2), con una variabilità nella tempistica di approfondimento diagnostico che è influenzata dalla stabilità clinica, dalla disponibilità operatoria, e dall'effettiva necessità di conferma microbiologica in fase precoce.

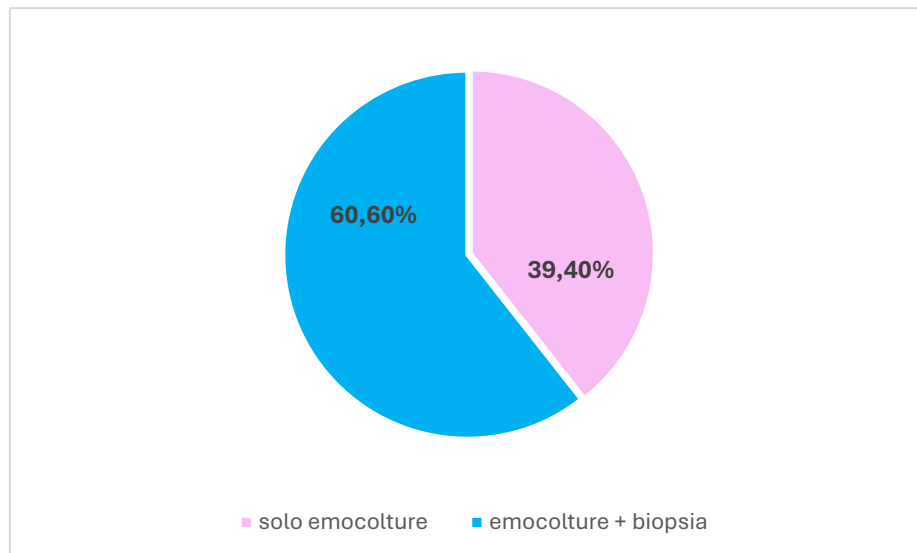


Figura 24: Esami microbiologici eseguiti sui pazienti

Le emocolture sono risultate positive nel 52,55% dei casi mentre il 47,5% dei pazienti sono risultati negativi (Fig 25). Il numero di pazienti che sono risultati negativi è abbastanza elevato e questo risultato rappresenta il limite di questa metodica nei casi di infezioni a livello della colonna vertebrale, soprattutto in assenza di batteriemia franca.

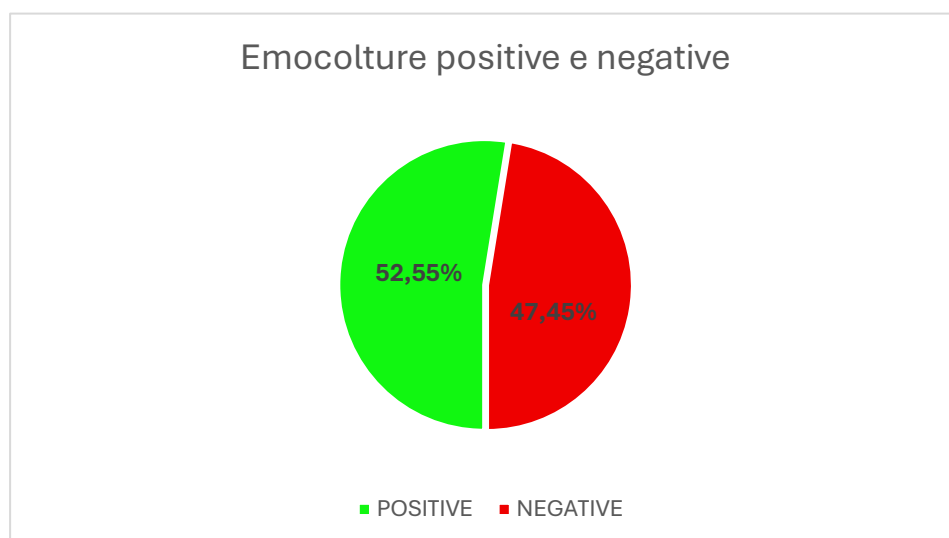


Figura 25: Percentuale degli esami emocolturali risultati positivi o negativi

Le biopsie vertebrali sono state eseguite su 83 pazienti e sono risultate positive nel 49,4% dei casi. Questo dato (Fig. 26) evidenzia una stabilità diagnostica moderata nella rilevazione a livello osseo o discale. I risultati negativi corrispondono al 50,6%; questo dato potrebbe evidenziare i limiti tecnici del prelievo, la presenza di infezioni a bassa carica batterica e pregressi trattamenti antibiotici.

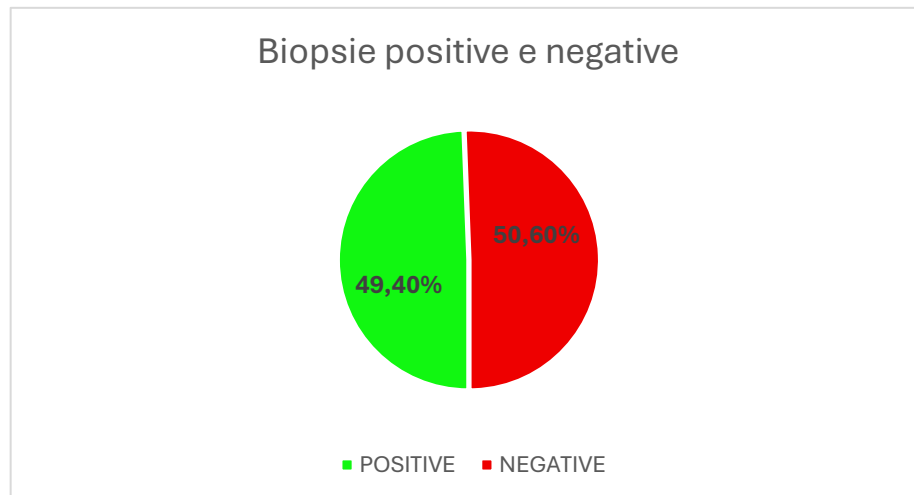


Figura 26: Percentuale delle biopsie risultate positive o negative

Considerando contemporaneamente gli esami emocolturali e di biopsia vertebrale, si è ottenuto un risultato positivo relativo all'isolamento microbiologico solo su 15 pazienti, e questo dimostra la scarsa sovrapposizione tra le due metodiche e la necessità di un approccio diagnostico integrato.

L'isolamento microbiologico è stato effettuato in una percentuale significativa di pazienti, questo proprio perché è di fondamentale importanza riuscire a identificare il microrganismo che causa la spondilodiscite. In 98 pazienti (71,5%) l'isolamento microbiologico è risultato positivo, mentre in 39 pazienti (28,5%) non è stato possibile identificare alcun microrganismo patogeno mediante emocolture o biopsie vertebrali (Fig 27).

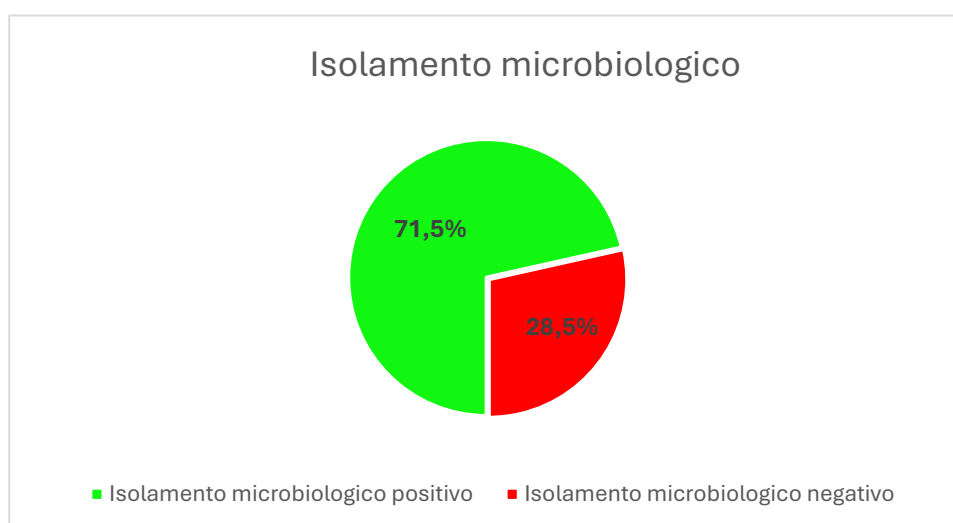


Figura 27: Percentuale dell'isolamento microbiologico risultato positivo o negativo

Osservando l'isolamento microbiologico ottenuto tramite emocoltura (Fig 28) si nota che i microrganismi patogeni maggiormente riscontrati nei pazienti che sono affetti da spondilodiscite sono:

- *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile (MSSA), 25 casi (34,72%);
- *Staphylococcus aureus* meticillino resistente (MRSA), 6 casi (8,33%);
- Infezioni polimicrobiche, 6 casi (8,33%).

Sono stati isolati anche altri agenti patogeni in minore quantità, in particolare possiamo riscontrare:

- *Enterococcus faecalis* 4 pazienti (5,56%);
- *Staphylococcus epidermidis* meticillino-resistente (MRSE) 4 pazienti (5,56%);
- *Streptococcus agalactiae* 3 casi (4,17%);
- *Klebsiella pneumoniae* 3 casi (4,17%);
- *Escherichia coli* 3 casi (4,17%);
- *Staphylococcus epidermidis* meticillino-sensibile (MSSE) 2 casi (2,78%);
- *Streptococcus anginosus* 2 casi (2,78%);
- *Pseudomonas aeruginosa* 2 casi (2,78%);
- *Staphylococcus gallolyticus* 2 casi (2,78%);
- *Streptococcus pneumoniae* 1 caso (1,39%);
- *Bacillus spp* 1 caso (1,39%);
- *Streptococcus mitis* 1 caso (1,39%);
- *Enterobacter cloacae* 1 caso (1,39%);
- *Candida albicans* 1 caso (1,39%);
- *Brucella spp* 1 caso (1,39%);
- *Enterococcus gallinarum* 1 caso (1,39%);
- *Salmonella infantarium* 1 caso (1,39%).

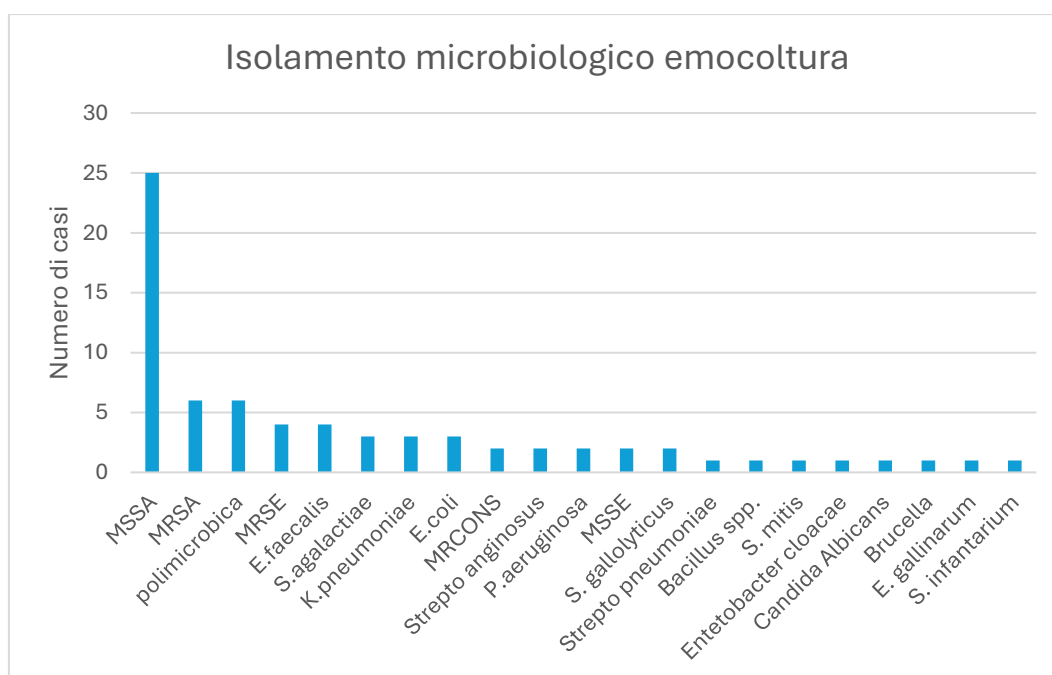


Figura 28: Microrganismi isolati da emocoltura

Osservando la distribuzione dei microrganismi che sono stati isolati nei pazienti che hanno avuto esito positivo alla biopsia vertebrale (Fig 29), si può notare che i microrganismi che sono stati più frequentemente riscontrati sono:

- *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile (MSSA) 9 casi (10,84%);
- *Pseudomonas aeruginosa* 5 casi (6,02%);
- *Escherichia coli* 4 casi (4,82%);
- Infezioni polimicrobiche 3 casi (3,61%);
- *Staphylococcus epidermidis* meticillino resistente 3 casi (3,61%);
- *Staphylococcus aureus* meticillino resistente 2 casi (2,41%);
- *Staphylococcus lugdunensis* 2 casi (2,41%).

Altri microrganismi sono stati identificati in un caso ciascuno (1,20%):

Streptococcus viridans, *Streptococcus anginosus*, *Candida albicans*, *Streptococcus constellatus*, *Staphylococcus capitis*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium striatum*, *Staphylococcus epidermidis* meticillino-sensibile (MSSE), *Staphylococcus haemolyticus*

(MRCONS), *Streptococcus mitis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus simulans* e *Corynebacterium amicolatum*.

In 42 pazienti (50,60%) la biopsia vertebrale ha dato esito negativo.

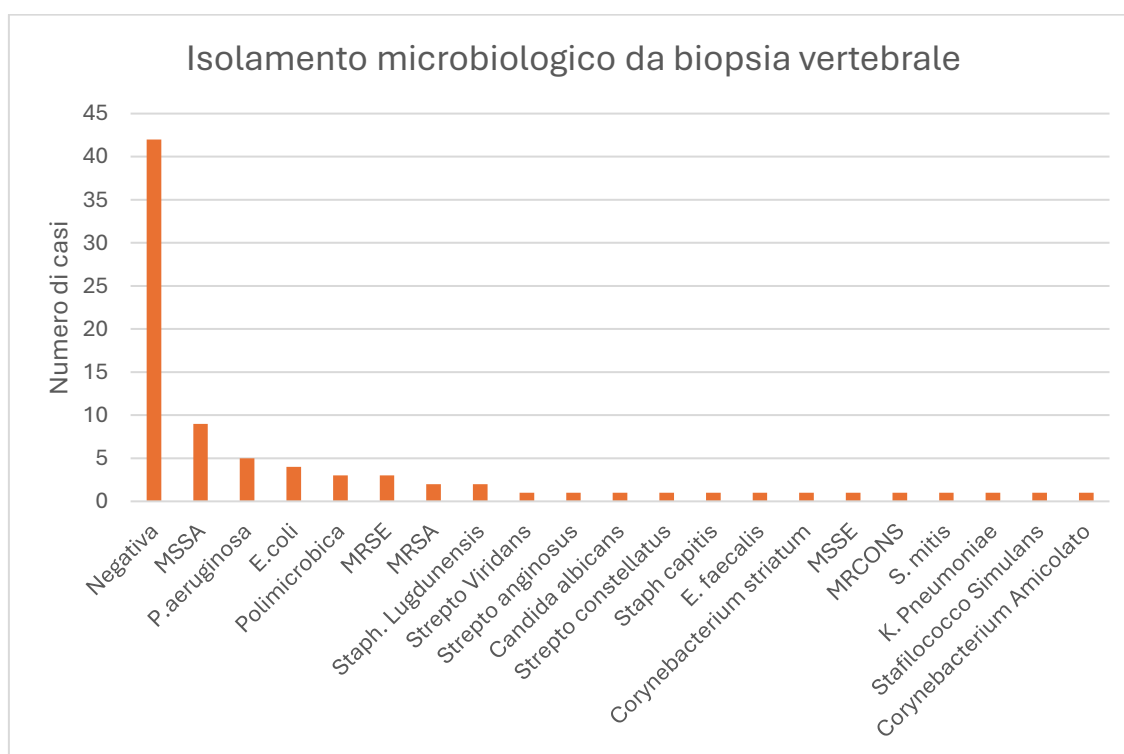


Figura 29: Microrganismi isolati a seguito di biopsia vertebrale

Effettuando un confronto tra gli isolamenti microbiologici ottenuti tramite emocoltura e tramite biopsia vertebrale (Fig 30) si può notare come in entrambi i casi il batterio patogeno maggiormente coinvolto sia lo *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile (MSSA).

P. aeruginosa e *E. coli* risultano essere presenti maggiormente nelle biopsie vertebrali rispetto alle emocolture. Questo dimostra l'importanza delle due metodiche nella diagnosi di spondilodiscite; l'emocoltura è utile nei casi di batteriemia mentre la biopsia vertebrale serve per avere una identificazione più accurata del microrganismo coinvolto nelle forme più localizzate e nei casi in cui l'emocoltura risulti negativa.

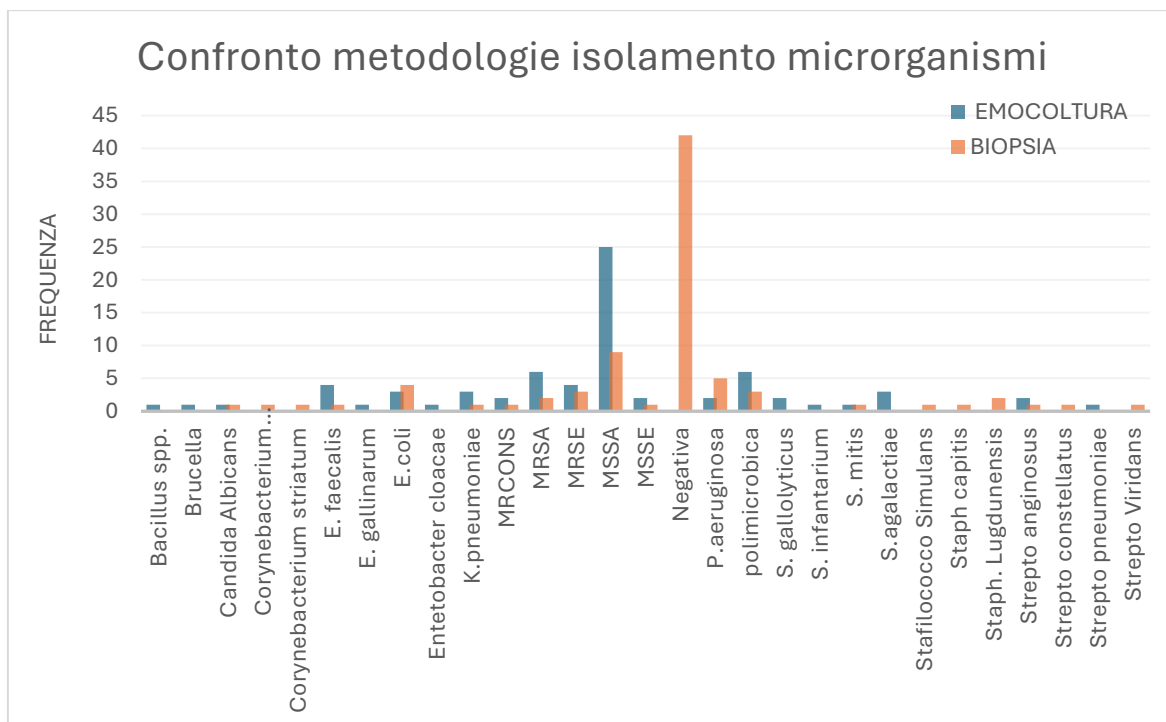


Figura 30: Confronto frequenza microrganismi isolati da emocoltura e biopsia

Nelle emocolture i microrganismi che sono stati maggiormente identificati appartengono ai Gram positivi (88,9%), seguiti dai Gram negativi (11,1%), mentre non sono stati riscontrati casi di *Candida albicans* (Fig 31). Questo dimostra come i patogeni maggiormente coinvolti appartengano agli stafilococchi e agli streptococchi.

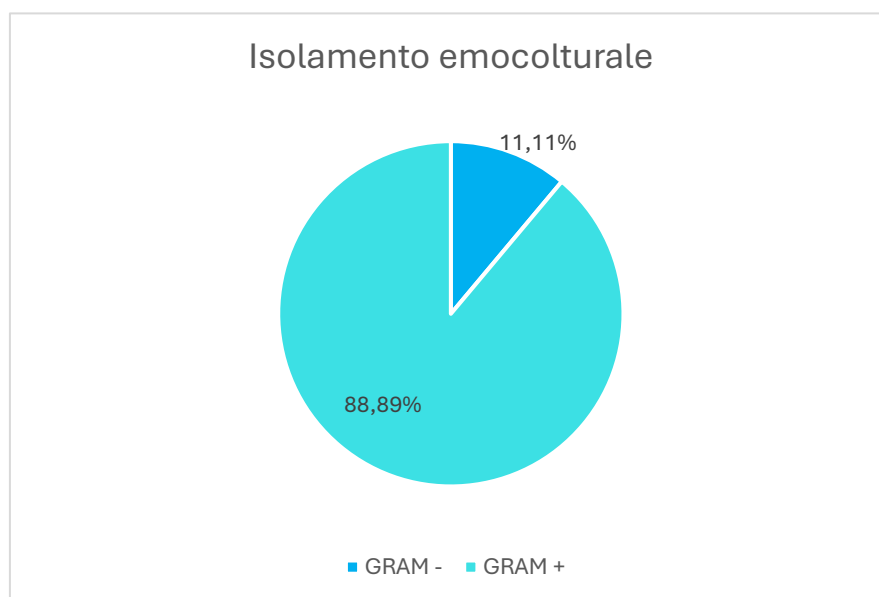


Figura 31: Distribuzione dei microrganismi isolati tramite emocoltura

Anche nelle biopsie vertebrali si riscontra una predominanza di Gram positivi (73,2%), seguiti dai Gram negativi (24,4%) che risultano essere in una quota più alta rispetto alle emocolture. Sono stati evidenziati anche casi di infezione da *Candida albicans* (2,4%) (Fig 32).

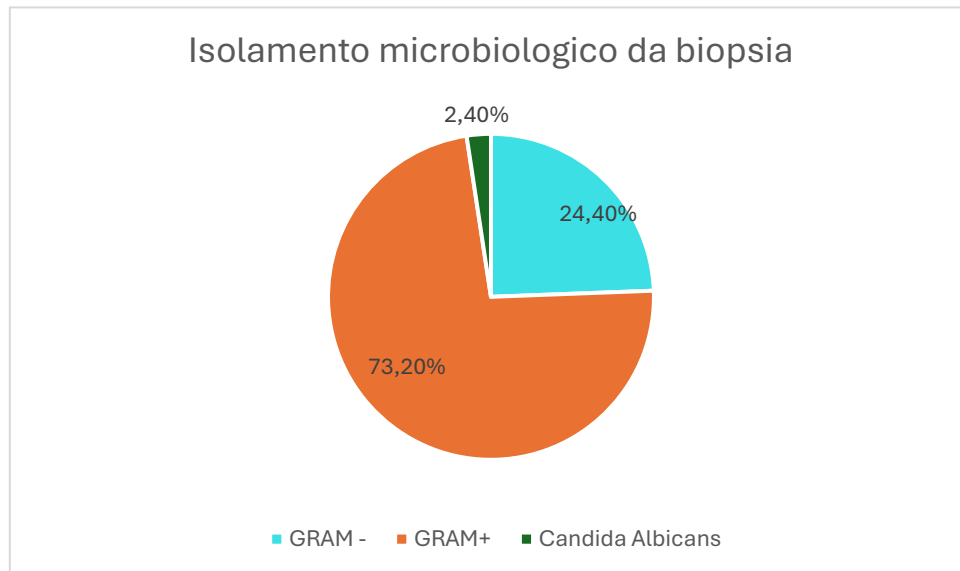


Figura 32: Distribuzione dei microrganismi isolati tramite biopsia vertebrale

4.6 TERAPIA

Per il trattamento dei pazienti affetti da spondilodiscite è stata utilizzata una terapia antibiotica empirica, mirata o una combinazione di entrambe (Fig 33).

I pazienti che sono stati trattati con una terapia empirica sono il 68,6%, mentre i pazienti che hanno ricevuto una terapia mirata sono il 69,3%. Questi valori superiori al 65% mettono in evidenza l'approccio utilizzato per il trattamento dei pazienti. Inizialmente viene somministrata una terapia empirica tempestiva per poi passare ad un trattamento più mirato dopo l'ottenimento dei risultati microbiologici e sulla base della risposta clinica.

In alcuni casi sono state somministrate entrambe le terapie, empirica e mirata, contemporaneamente. I pazienti che sono stati trattati con entrambe le terapie sono il 38,7%.

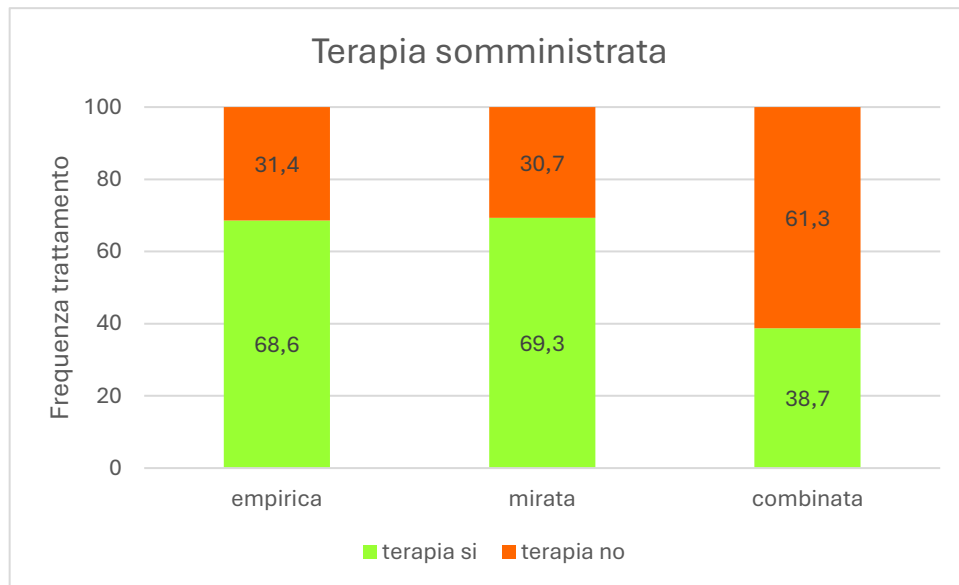


Figura 33: Frequenza della tipologia di terapia antibiotica somministrata

Le molecole antibiotiche che sono state più frequentemente utilizzate nella terapia empirica sono:

- Glicopeptidi e lipopeptidi nel 50,36% dei casi (69 pazienti)
- Cefalosporine nel 31,39% dei casi (43 pazienti)
- Penicilline nel 19,71% dei casi (27 pazienti)

Dopo l'identificazione microbiologica dell'agente eziologico della spondilodiscite in alcuni pazienti si è passati all'utilizzo di una terapia mirata.

Le classi di antibiotico principalmente utilizzate nella terapia mirata sono:

- Penicilline nel 37,23% dei casi (51 pazienti)
- Cefalosporine nel 32,85% dei casi (45 pazienti)
- Glicopeptidi e lipopeptidi nel 29,20% dei casi (40 pazienti)

Dopo l'identificazione microbiologica dei patogeni coinvolti, è stato possibile adattare la terapia in modo più mirato. I risultati microbiologici hanno mostrato la presenza prevalente di microrganismi sensibili ad antibiotici a spettro ristretto, in particolare *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA) ed *Enterococcus faecalis*, isolati da emocolture e colture biotiche.

Effettuando un'analisi sui tempi di somministrazione della terapia antibiotica nei pazienti con diagnosi di spondilodiscite, si è osservata una variazione nella durata del trattamento effettuato con la terapia empirica e quella mirata.

In totale la durata media del percorso terapeutico è di 94,35 giorni. La terapia empirica, somministrata prima dell'identificazione dell'agente patogeno, ha avuto una terapia media di 31,32 giorni, mentre la terapia mirata ha avuto una durata media di 63,03 giorni (Fig 34).

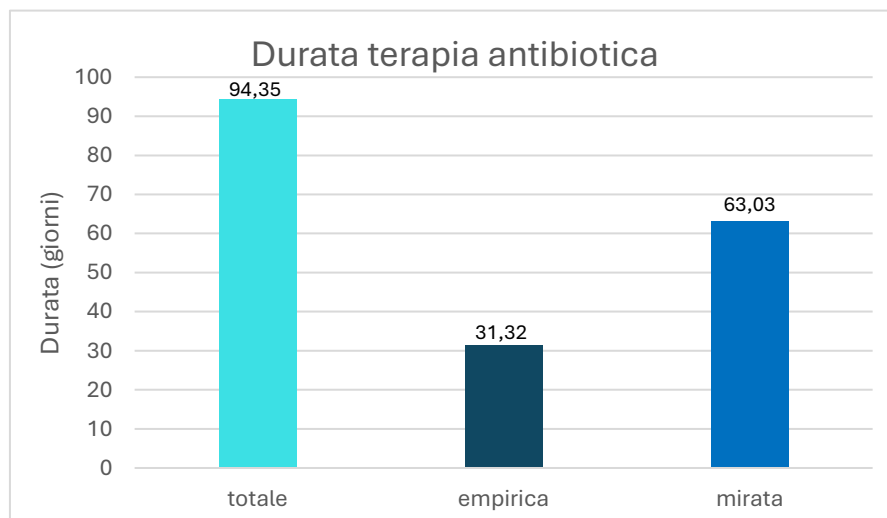


Figura 34: Durata media della terapia antibiotica

Osservando i dati relativi al trattamento chirurgico nei pazienti affetti da spondilodiscite, si nota che predomina il trattamento conservativo. Il 91,2% dei casi sono stati trattati con la sola terapia medica, mentre nell'8,8% dei pazienti si è fatto ricorso all'utilizzo dell'intervento chirurgico (Fig 35).



Figura 35: Distribuzione percentuale dei pazienti che sono stati sottoposti ad intervento chirurgicoquest

4.7 DURATA DEGENZA E OUTCOME

La permanenza media in ospedale per i soggetti affetti da spondilodiscite è stata di 21,77 giorni (DS±13,42).

Gli outcome clinici sono stati analizzati a tre intervalli di tempo differenti, in particolare a 30, 90 e 180 giorni. Da queste analisi si osserva un'evoluzione graduale degli esiti clinici nel corso del tempo (Fig 36).

L'esito più frequente che si riscontra a 30 giorni è il miglioramento clinico che si riscontra nel 72,99% dei casi. Nel 14,6% dei casi si osserva uno stato invariato, mentre i decessi rappresentano il 6,57% dei pazienti. Il 3,65% corrisponde ai pazienti persi al follow-up mentre le recidive sono il 2,19%. Dopo 30 giorni nessun paziente risulta essere guarito.

Dopo 90 giorni, la percentuale dei pazienti in cui è presente un miglioramento scende al 46,46%, ma si riscontrano soggetti guariti, 37,01%. I pazienti persi al follow up si attestano al 6,3%, mentre le percentuali dei pazienti invariati e dei decessi sono rispettivamente del 4,72% e del 3,94%. Le recidive si sono sviluppate nel 1,57% dei casi.

Dopo 180 giorni, la guarigione clinica si riscontra nel 63,2% dei casi mentre il miglioramento corrisponde al 22,95%. I pazienti persi al follow up sono l'11,48% mentre le recidive il 2,46%. I casi di decesso sono diminuiti allo 0,82% e non si registrano pazienti con uno stato clinico invariato.

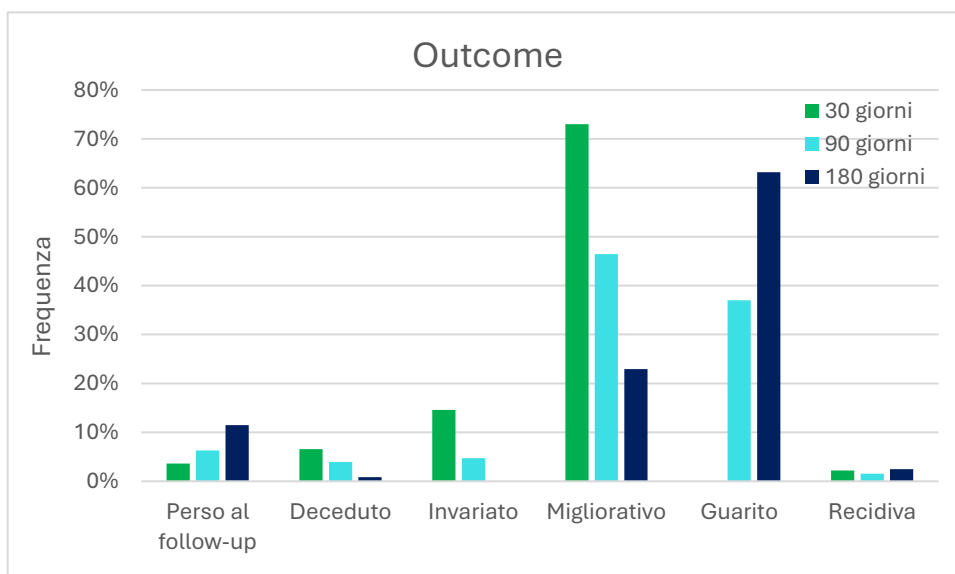


Figura 36: Rappresentazione degli outcome a 30, 90 e 180 giorni

5 DISCUSSIONE

Lo studio Sp.Al. rappresenta, ad oggi la prima raccolta sistematica e gestione e analisi dei dati clinici relativi ai casi di spondilodiscite presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria. Lo studio ha raccolto 137 casi di spondilodiscite nel periodo 2017-2024, evidenziando un trend crescente dell'incidenza con picchi nel 2019 (22 casi) e nel 2023 (26 casi). Si nota anche una leggera diminuzione dei casi nel 2024, anno in cui si riscontrano 17 casi. Questo andamento riflette la tendenza epidemiologica globale riportata in letteratura, secondo cui l'incidenza della spondilodiscite nei Paesi industrializzati è in aumento e variabile da 2,2 a 5,8 casi per 100.000 abitanti. Tale incremento è attribuibile a diversi fattori concomitanti: miglioramento delle tecniche diagnostiche, maggiore accesso alla risonanza magnetica, crescente prevalenza di condizioni di fragilità e immunodepressione, incremento delle procedure invasive e delle infezioni correlate all'assistenza.

La distribuzione dei pazienti per sesso ed età nella coorte di Alessandria rispecchia pienamente i profili epidemiologici descritti nelle principali casistiche internazionali. In particolare, la predominanza maschile (67,88%) è coerente con il rapporto maschi:femmine di 1,5–3:1 riportato negli studi osservazionali. Solo nel 2022 si riscontra un maggior numero di casi nei soggetti femminili rispetto ai soggetti maschili, che potrebbe essere dovuto ad una variabilità casuale. L'età mediana dei pazienti arruolati e la maggiore incidenza nella fascia 65-80 anni (49,64%) sono in linea con l'andamento bimodale descritto in letteratura, con il secondo picco nella quinta-sesta decade di vita (Akiyama T., et al; 2013).

La maggior diffusione della patologia nei pazienti più anziani è dovuta principalmente alla presenza in questi pazienti di patologie concomitanti, come il diabete mellito, l'insufficienza renale cronica, neoplasie, malattie reumatiche e immunodepressione. Queste condizioni predispongono ad un maggior rischio di diffusione ematogena e di attecchimento dell'infezione a livello vertebrale (Mavrogenis et al., 2017).

Analogamente, la localizzazione lombare costituisce la sede più rappresentata (43,06%), seguita dal tratto lombo-sacrale e dorsale: un pattern spiegabile con la fisiologica biomeccanica del rachide lombare, caratterizzato da elevata mobilità, maggior carico

meccanico e ricca vascolarizzazione, fattori che lo rendono più suscettibile alla disseminazione ematogena (Zadran S. et al., 2019).

Il dato relativo alle complicanze conferma la natura sistemica e potenzialmente severa della spondilodiscite. Il coinvolgimento paravertebrale (43,07%), le raccolte endocanalari (22,63%), gli ascessi dello psoas (21,17%) e l'endocardite (18,25%) rappresentano complicanze ben documentate in letteratura e associate a maggiore mortalità e rischio di deficit neurologici. Il Charlson Comorbidity Index medio pari a $4,50 \pm 2,36$ indica un'elevata fragilità clinica dei pazienti, tra cui risultano frequenti diabete mellito, insufficienza renale, cardiopatie e condizioni di immunosoppressione, tutti noti fattori predisponenti (McHenry M.C. et al., 2002). Nel campione analizzato tramite questo studio si nota anche la presenza di infezioni concomitanti da HCV, che si osserva nel 10,22% dei pazienti, e quella da HIV, che si riscontra nello 0,37% dei casi. Il decorso clinico sembra essere complicato anche dalla presenza di polmonite (10,22%), raccolte periaortiche (5,11%), artrite settica (5,11%), ascessi cerebrali (0,73%) e paraplegia (5,84%). Queste condizioni indicano un coinvolgimento sistemico articolato associato alle spondilodisciti che può incidere sfavorevolmente sulla prognosi.

Per effettuare la diagnosi di spondilodiscite la tecnica di imaging più frequentemente utilizzata è la risonanza magnetica (RMN), che ha evidenziato una sensibilità del 100%, risultando la tecnica gold standard per effettuare la diagnosi. Questo dato concorda con i dati presenti in letteratura, in cui si evidenzia una sensibilità del 97%, una specificità del 93% e una accuratezza del 94% nella diagnosi di spondilodiscite. Questa tecnica consente di individuare l'estensione dell'infezione, anche se le immagini potrebbero risultare normali nei primi 2-4 giorni (Crombè A. et al., 2024).

Anche la PET risulta avere una sensibilità del 100% in questo studio ed è risultata particolarmente utile nei casi dubbi, nei pazienti con infezioni multifocali o quando si ottenevano dei risultati ambigui con l'utilizzo delle altre metodiche. Questo concorda con quanto riportato in letteratura, in cui si riscontra una sensibilità del 96% e una specificità del 95% (Smids C. et al., 2017).

La tecnica della tomografia computerizzata nello studio Sp.Al. evidenzia una sensibilità dell'88%. In letteratura la TC risulta essere importante soprattutto nella fase avanzata della

malattia poiché può non evidenziare anomalie nelle prime tre settimane. Con questa analisi si può riscontrare frammentazione o alterazioni erosive nelle placche terminali discali, sclerosi, osteopenia, ipodensità intradiscali e gonfiore dei tessuti molli (Crombè A. et al., 2024).

Le emocolture che sono state eseguite su tutti i pazienti affetti da spondilodiscite dell'AOU di Alessandria sono risultate positive nel 52,55% dei casi mentre il 47,4% dei pazienti sono risultati negativi. Questo evidenzia il limite di tale metodica nel rilevare infezioni della colonna vertebrale, specialmente in assenza di batteriemia o in presenza di una terapia antibiotica precedentemente somministrata.

Le biopsie vertebrali sono invece state eseguite solo su 83 pazienti che hanno partecipato allo studio Sp. Al., con una positività che si è riscontrata solo nel 49,4% dei casi, mentre il 50,6% dei pazienti sono risultati negativi. La sensibilità di questa tecnica risulta quindi essere moderata, a causa dei limiti tecnici del prelievo, della presenza di infezioni a bassa carica batterica e da pregressi trattamenti antibiotici.

L'isolamento microbiologico è stato ottenuto nel 71,5% dei casi complessivi, un risultato significativo, ma che evidenzia come in circa un terzo dei pazienti (28,5%) non sia stato possibile identificare l'agente eziologico. La predominanza di *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA), isolato nel 34,72% delle emocolture e nel 10,84% delle biopsie, conferma il ruolo centrale di questo patogeno, responsabile di oltre il 50% delle spondilodisciti in Europa, come è stato evidenziato in letteratura (Fröschen F.S. et al., 2024).

Altri patogeni rilevanti includono batteri Gram-negativi come *Pseudomonas aeruginosa* ed *Escherichia coli*, più frequenti nelle biopsie rispetto alle emocolture, suggerendo forme localizzate o batteriemie transitorie già risolte al momento del prelievo.

I pazienti affetti da spondilodiscite presi in considerazione in questo studio sono stati trattati con una terapia antibiotica empirica (68,6%), mirata (69,3%) o una combinazione di entrambe (38,7%). Questo riflette la strategia che è stata prevalentemente utilizzata per trattare i pazienti, viene somministrata una terapia empirica e poi solo dopo aver ottenuto i risultati delle analisi microbiologiche e sulla base della risposta clinica si passa ad un trattamento mirato.

Per trattare i pazienti le molecole antibiotiche che sono state principalmente utilizzate sono i glicopeptidi/lipopeptidi (50,36%), le cefalosporine (31,39%) e le penicilline (19,71%). Queste

molecole antibiotiche vengono utilizzate per avere una copertura contro batteri Gram-positivi resistenti agli antibiotici, come l'MRSA, già nella fase iniziale del trattamento.

Per quanto riguarda la terapia mirata, le molecole che vengono maggiormente utilizzate sono le penicilline (37,23%), cefalosporine (32,85%) e i glicopeptidi/lipopeptidi (29,20%).

L'elevato utilizzo empirico dei glicopeptidi nello studio Sp. Al. evidenzia una maggiore attenzione alla copertura dei patogeni meticillino-resistenti, soprattutto in quei pazienti che hanno un rischio più elevato di sviluppare infezioni nosocomiali. L'approccio che viene utilizzato è un approccio abbastanza aggressivo, si deve quindi poi procedere al cambio del trattamento non appena viene individuato il patogeno responsabile dell'infezione. Questo approccio concorda con quanto viene riportato in letteratura (Jung W.S. et al., 2025).

La durata totale media della terapia antibiotica è di circa 94,35 giorni; la terapia empirica ha avuto una durata media di 31,32 giorni, mentre la terapia mirata 63,03 giorni. Sia la durata sia la via di somministrazione della terapia antibiotica nei pazienti affetti da spondilodiscite sono molto dibattute, ma nella letteratura recente è messo in evidenza come la tendenza sia quella di sottoporre i pazienti a cicli più brevi di terapia antibiotica per via endovenosa, e si preferisca la via orale (Placide R. et al., 2025).

Secondo uno studio condotto in Olanda la durata media del trattamento è di circa 89 giorni (Frasen B.L. et al., 2014), risultato che sembra sovrapponibile a quello ottenuto con lo studio Sp. Al. condotto dall'AOU di Alessandria. In altri studi la durata media del trattamento antibiotico sembra essere inferiore, circa 68 giorni (Park K.H. et al., 2016), mentre in altri la durata del trattamento risulta essere superiore, circa 148 giorni (Pola E. et al., 2018). La durata del trattamento del nostro studio risulta quindi essere nella media; questo potrebbe essere dovuto ad un equilibrio tra l'efficacia clinica e il contenimento della pressione selettiva antimicrobica. La durata del trattamento deve comunque essere decisa in base alle comorbidità dei singoli pazienti e alle caratteristiche del microrganismo.

L'analisi degli outcome a 30, 90 e 180 giorni evidenzia un'evoluzione progressivamente favorevole. A 30 giorni, il 72,99% dei pazienti presentava miglioramento clinico, percentuale che si riduce al 46,46% a 90 giorni per l'aumento dei guariti (37,01%), fino a raggiungere il 63,2% di guarigione completa a 180 giorni. La mortalità osservata cumulativa pari all'1,33% (6,57% a 30 giorni, 3,94% a 90 giorni, 0,82% a 180 giorni) è coerente con i dati della letteratura

(Lang S. et al., 2023; Nickerson E.K. et al., 2016; Smids C. et al., 2017; Pola E. et al., 2018) che riportano tassi di mortalità del 2-17%, con mortalità intraospedaliera del 6-8%. Altri studi nazionali su una base più ampia riportano una mortalità totale del 6,5% nel 2020. In alcuni studi la mortalità risulta essere più variabile, tra il 4% e il 29% a causa di fattori individuali, comorbidità e caratteristiche dell'infezione. La comorbidità ha una particolare influenza sugli esiti clinici, un CCI > 2 in pazienti di età superiore ai 60 anni è un indice significativo di predizione di mortalità e complicanze (Nickerson E.K. et al., 2016).

6 CONCLUSIONE

Il presente lavoro di tesi ha permesso di approfondire la gestione dei dati clinici all'interno dello studio osservazionale retrospettivo Sp.Al. e come un approccio metodologicamente rigoroso al data management rappresenti un elemento imprescindibile per la qualità della ricerca clinica accademica. In particolare, lo studio Sp.Al. rappresenta la prima analisi dei casi di spondilodiscite presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Alessandria nel periodo 2017–2024, offrendo una fotografia completa della patologia nel contesto locale e contribuendo alla comprensione epidemiologica, clinica e gestionale di questa infezione osteoarticolare complessa.

L'adozione dei principi ALCOA/ALCOAC ha consentito di garantire dati attribuibili, accurati, completi e tracciabili, trasformando una documentazione clinica eterogenea, tipica degli studi retrospettivi, in un dataset strutturato, analizzabile e conforme alle buone pratiche cliniche. In questo contesto il ruolo del Data Manager emerge come centrale e strategico: la sua competenza nell'organizzazione dei flussi informativi, nella progettazione degli strumenti di raccolta dati, come le eCRF e nel controllo qualità continuo dei dati inseriti permette non solo di aumentare significativamente l'affidabilità delle analisi statistiche, ma anche di rendere la ricerca clinica più efficiente, riproducibile e direttamente applicabile alla pratica assistenziale. Attraverso una gestione attenta e metodicamente corretta dei dati, il lavoro ha contribuito a generare evidenze locali solide, in grado di supportare decisioni cliniche e organizzative consapevoli, di identificare criticità organizzative e di alimentare ulteriori domande di ricerca.

Tale approccio rispecchia pienamente la mission del Clinical Trial Center del DAIRI che promuove l'integrazione strutturale tra attività assistenziale e ricerca di qualità secondo lo slogan "chi ricerca, cura". Il CTC-DAIRI rappresenta un'infrastruttura di ricerca fondamentale che, attraverso l'applicazione rigorosa degli standard GCP, consente di trasformare l'esperienza clinica quotidiana in evidenze scientifiche robuste e validate. Il presente studio dimostra come questa infrastruttura, dotata di competenze specializzate come quella del Data Manager, sia in grado di generare ricerca clinica di eccellenza anche nel contesto osservazionale retrospettivo, tradizionalmente considerato meno rigoroso dei disegni prospettici.

Lo studio presenta tuttavia alcuni limiti intrinseci alla sua natura. Il carattere monocentrico riduce la generalizzabilità dei risultati a contesti geografici e organizzativi diversi, mentre il

design retrospettivo rende inevitabile la presenza di dati mancanti e documentazione eterogenea, nonostante gli sforzi di armonizzazione. Tali limitazioni non riducono il valore scientifico del lavoro, ma anzi, l'esperienza maturata con lo studio Sp.Al. costituisce una base solida per sviluppare ulteriori studi prospettici multicentrici che coinvolgano altre realtà al fine di implementare modelli predittivi basati su evidenze locali e favorire la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici.

7 BIBLIOGRAFIA

Kumar R., Sapra R., et al., Multifocal bilateral xanthogranulomatous osteomyelitis. Indian Journal of Orthopaedics; Vol 49, Pages 482-4; July 2015

Lew D.P., Waldvogel F.A., Osteomyelitis. The New England Journal of Medicine; Vol 14, Pages 999-1007; April 1997

Berberi E.F., Kanj S.S., et al., Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults; September 2015

Herren C., Jung N., et al., Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options. Deutsches Arzteblatt; Vol 114, Pages 51-52; December 2017

Sato K., Yamada K., et al., Pyogenic Spondylitis: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. Kurume Medical Journal; Vol 65, Pages 83-89; September 2019

Baryeh K., Anazor F., et al., Spondylodiscitis in adults: diagnosis and management. British Journal of Hospital Medicine; Vol 83, Pages 1-9; October 2022

Zarghooni K, Röllinghoff M, et al., Treatment of spondylodiscitis. International Orthopaedics; Vol 36, Pages 405-11; February 2012

Amini M.H., Salzman G.A., et al., Infectious Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment, Missouri Medicine; Vol 110, Pages 80-84; January 2013

Abbas A. K., Aster J. C., et al., Le basi patologiche delle malattie Robbins e Cotran; 2010

Mader J.T., Ortiz M., et al., Update on the diagnosis and management of osteomyelitis. Clinics Podiatric Medicine and Surgery; Vol 1, Pages 701-24; October 1996

Mader J.T., Mohan D., et al., Practical Guide to the Diagnosis and Management of Bone and Joint Infections. Drugs; Vol 54, Pages 253-64; August 1997

Donegan R., Sumpio B., et al., Charcot foot and ankle with osteomyelitis. Diabetic Foot & Ankle; October 2013

Abbas A. K., Aster J. C., et al., Fondamenti di patologia Robbins; 2013

Drake R. L., Vogl A. W., et al., Anatomia del Gray, I Fondamenti; 2015

Trecarichi E. M., Di Meco E., et al., Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. European Review for Medical and Pharmacological Sciences; April 2012

Dr. Gasbarrini A.; La Spondilodiscite. S.C. Chirurgia Vertebrale Oncologica e Degenerativa

Rutges J.P., Kempen D.H., et al., Outcome of conservative and surgical treatment of pyogenic spondylodiscitis: a systematic literature review. European Spine Journal; Vol 25, Pages 983-999; April 2016

Maslen D. R., Jones S. R., et al., Spinal epidural abscess. Optimizing patient care. Archives of Internal Medicine; Vol 153, Pages 1713-21; July 1993

Waldvogel F.A., Medoff G., et al., Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. The New England Journal of Medicine; Vol 282, Pages 198-206; January 1970

Garkowski A., Zajkowska A., et al., Infectious spondylodiscitis – a case series analysis. Advances in medical sciences; Vol 59, Pages 57-60; March 2014

Mikhael M.M., Bach H.G., et al., Multilevel diskitis and vertebral osteomyelitis after diskography. Orthopedics; Vol 32, Page 60; January 2009

Mavrogenis A.F., Megaloikonomos P.D., et al., Spondylodiscitis revisited. EFORT Open Review; Vol 2, Pages 447-461; November 2017

Gentile L., Benazzo F., et al., A systematic review: characteristics, complications and treatment of spondylodiscitis. European Review for Medical and Pharmacological Sciences; Vol 23, Pages 117-128; April 2019

Nolla J.M., Ariza J., et al., Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. Seminars in Arthritis and Rheumatism; Vol 31, Pages 271-278; February 2002

Hopkinson N., Stevenson J., et al., A case ascertainment study of septic discitis: clinical, microbiological and radiological features. Quarterly Journal of Medicine; Vol 94, Pages 465-470; September 2001

Perronne C., Saba J., et al., Pyogenic and tuberculous spondylodiskitis (vertebral osteomyelitis) in 80 adult patients. Clinical Infectious Disease.; Vol 19, Pages 746-50; October 1994

Fisher G.W., Popich G.A., et al., Diskitis: a prospective diagnostic analysis. Pediatrics; Vol 65, 543-548; October 1978

Smith A.S., Weinstein M. A., et al., MR imaging characteristics of tuberculous spondylitis vs vertebral osteomyelitis. American Journal of Roentgenology; Vol 153, Pages 399–405; August 1989

Skaf G.S., Kanafani Z. A., et al., Non-pyogenic infections of the spine. International Journal of Antimicrobial Agents; Vol 36, Pages 99-105; August 2010

Taylor D.G., Buchholz A.L., et al., Presentation and outcomes after medical and surgical treatment versus medical treatment alone of spontaneous infectious spondylodiscitis: a systematic literature review and meta-analysis. Global Spine Journal; Vol 8, Pages 49S–58S; December 2018

Rivas-Garcia A., Sarria-Estrada S., et al., Imaging findings of Pott's disease. European Spine Journal; Vol 22, Pages 567-578; June 2013

Ratcliffe J.F. An evaluation of the intra-osseous arterial anastomoses in the human vertebral body at different ages. A microarteriographic study. Journal of Anatomy; Vol 134, Pages 373-382; March 1982

- Lener S., Hartmann S., et al.,** Management of spinal infection: a review of the literature. *Acta Neurochirurgica*; Vol 160, Pages 487-496; March 2018
- Gouliouris T., Aliyu S.H., et al.,** Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*; Vol 65; November 2010
- Kim C.W., Perry A., et al.,** Fungal infections of the spine. *Clinical Orthopaedics and related research*; Vol 444, Pages 92–99; March 2006
- Babinchak T.J., Riley D.K., et al.,** Pyogenic vertebral osteomyelitis of the posterior elements. *Infectious Diseases Society of America*; Vol 25, Pages 221–24; August 1997
- Piccolo C. L., Villanacci A., et al.,** Spondylodiscitis and Its Mimickers: A Pictorial Review. *Biomedicines*; Vol 12; November 2024
- Shanmuganathan R., Ramachandran K., et al.,** Active tuberculosis of spine: Current updates. *North American Spine Society Journal*; Vol 16; August 2023
- Sheikh A. F.; Khosravi A. D.; et al.,** Pathogen Identification in Suspected Cases of Pyogenic Spondylodiscitis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*; March 2017
- Doutchi M., Seng P., et al.,** Changing trends in the epidemiology of vertebral osteomyelitis in Marseille, France. *New Microbes New Infect*; Vol 7, Pages 1–7; May 2015
- Sobottke R., Seifert H., et al.,** Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Deutsches Arzteblatt International*; Vol 105, Pages 181–7; March 2008
- Colmenero J. D, Jimenez-Mejias M. E., et al.,** Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Annals of Rheumatic Diseases*; Vol 56, Pages 709-15; December 1997
- Skaf G.S., Domloja N.T., et al.,** Pyogenic spondylodiscitis: An overview. *Journal of infection and public health*; Vol 3, Pages 5-16; February 2010
- Mann S., Schutze M., et al.,** Nonspecific pyogenic spondylodiscitis: clinical manifestations, surgical treatment, and outcome in 24 patients. *Neurosurgical Focus*; Vol 17; December 2004
- Salaffi F., Ceccarelli L., et al.,** Differentiation between infectious spondylodiscitis versus inflammatory or degenerative spinal changes: How can magnetic resonance imaging help the clinician?. *La radiologia medica*; Vol 126, Pages 843-859; June 2021
- Lee C.Y., Wu M.H., et al.,** Comparison of gram-negative and gram-positive hematogenous pyogenic spondylodiscitis: clinical characteristics and outcomes of treatment. *BMC Infectious Diseases*; Vol 16, Page 735; December 2016
- Park K.H., Cho O.H., et al.,** Clinical characteristics and outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by gram-negative bacteria. *The Journal of Infection*; Vol 69, Pages 42-50; July 2014
- Priest D.H., Peacock Jr J.E.** Hematogenous vertebral osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in the adult: clinical features and therapeutic outcomes. *Southern Medical Journal*; Vol 98, Pages 854-62; September 2005

Geyik M.F., Gur A., et al., Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. *Swiss Medical Weekly*; Vol 132, Pages 98-105; February 2002

Crombé, A., Fadli, D., et al., Imaging of Spondylodiscitis: A Comprehensive Updated Review Multimodality Imaging Findings, Differential Diagnosis, and Specific Microorganisms Detection. *Microorganisms*; Vol 12; 2024

Hadjipavlou A.G., Mader J.T., et al., Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine (Phila Pa 1976)*; Vol 25, Pages 1668-79; July 2000

Charles R.W., Govender S., Naidoo K.S.; Echinococcal infection of the spine with neural involvement. *Spine (Phila Pa 1976)*; Vol 13, Pages 47-49; January 1988

Trecarichi E.M., Di Meco E., et al., Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; Vol 16; April 2012

Lener S., Hartmann S., et al., Management of spinal infection: A review of the literature. *Acta Neurochirurgica*; Vol 160, Pages 487-496; 2018

Dufour V, Feydy A, Rillardon L, et al. Comparative study of postoperative and spontaneous pyogenic spondylodiscitis. *Semin Arthritis Rheum*; Vol 34, Pages 766-771; 2005

Sobottke R., Seifert H., et al., Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Deutsches Arzteblatt International*; Vol 105, Pages 181-187; March 2008

Colmenero J.D., Jiménez-Mejías M.E., et al., Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases; *Annals of Rheumatic Diseases*; Vol 56, Pages 709-15; December 1997

Shanmuganathan R., Ramachandran K., et al., Active tuberculosis of spine: Current updates. *North American Spine Society Journal*; August 2023

Sheikh, A.F., Khosravi, A.D., et al., Pathogen Identification in Suspected Cases of Pyogenic Spondylodiscitis. *Frontiers in cellular infection microbiology*; March 2017

Stangenberg M., Mende K.C., et al., Influence of microbiological diagnosis on the clinical course of spondylodiscitis. *Infection*; Vol 49, Pages 1017-1027; October 2021

Aagaard T., Roed C., Microbiological and therapeutic challenges in infectious spondylodiscitis: a cohort study of 100 cases, 2006-2011. *Scandinavian Journal of Infect Diseases*; Vol 45, Pages 417-424; June 2013

MONDAL A., Cytological diagnosis of vertebral tuberculosis with fine-needle aspiration biopsy. The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume; Vol 76, Pages 181-184; February 1994

FRANCIS I.M., DAS D.K., Value of radiologically guided fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of spinal tuberculosis: a study of 29 cases. Cytopathology; Vol 10, Pages 390-401; December 1999

Cheung W.Y., Luk D.K., Tuberculosis of the spine. Orthopaedics Trauma; Vol 25, Pages 161-166; 2011

Berberi E.F., Kanj S.S., et al., 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. Clinical Infectious Diseases; Vol 61, Pages 26-46; September 2015

Hijazi M.M., Siepmann T., et al., Diagnostic Sensitivity of Blood Culture, Intraoperative Specimen, and Computed Tomography-Guided Biopsy in Patients with Spondylodiscitis and Isolated Spinal Epidural Empyema Requiring Surgical Treatment. Journal of Clinical Medicine; Vol 12; May 2023

Cunha B.A., Yoshikawa T.T., Osteomyelitis in Elderly Patients. Clinical Infectious Diseases; Vol 35, Pages 287–293; August 2002

Nagashima, H.; Tanishima, S.; Tanida, A., Diagnosis and management of spinal infections. Journal of Orthopaedics Science; Vol 23, Pages 8–13, January 2018

Nolla, J.M., Ariza, J., et al., Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. Seminars in arthritis and rheumatism; Vol 31, pages 271–278; February 2002

Stangenberg M., Mende K.C., et al., Influence of microbiological diagnosis on the clinical course of spondylodiscitis. Infection, Vol 49, Pages 1017–1027; July 2021

Crombé A., Fadli D., et al., Imaging of Spondylodiscitis: A Comprehensive Updated Review–Multimodality Imaging Findings, Differential Diagnosis, and Specific Microorganisms Detection. Microorganisms; Vol 12, Page 893; April 2024

Termaat M.F., Raijmakers P.G.H.M., et al., The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume; Vol 87, Pages 2464-2471; November 2005

Sans N., Faruch M., et al., Infections of the spinal column – Spondylodiscitis. Diagnostic and Interventional Imaging; Vol 93, Pages 520-529; June 2012

Moore S.L., Rafii M., et al., Imaging of musculoskeletal and spinal tuberculosis. Radiologic Clinics of North America; Vol 39, Pages 329-42; March 2001

Varma R., Lander P., Assaf A., Imaging of pyogenic infectious spondylodiskitis. Radiologic Clinics of North America; Vol 39, Pages 203-13; March 2001

Lee KY. Comparison of pyogenic spondylitis and tuberculous spondylitis. Asian Spine Journal; Vol 8, Pages 216-223; April 2014

Cheung W.Y., Luk K.D., Pyogenic spondylitis. International Orthopaedics 2012; Vol 36, Pages 397-404; February 2012

Gold R.H., Hawkins R.A., Katz R.D., Bacterial osteomyelitis: findings on plain radiography, CT, MR, and scintigraphy. AJR American Journal of Roentgenology; Vol 157, Page 365; August 1991

Kopecky K.K., Gilmor R.L., et al., Pitfalls in computed tomography in diagnosis of discitis. Neuroradiology; Vol 27, Pages 57-66; 1985

Carragee E.J., Kim D., et al., The clinical use of erythrocyte sedimentation rate in pyogenic vertebral osteomyelitis. Spine; Vol 22, Pages 2089-93; September 1997

Pineda C., Espinosa R., Pena A., Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. Seminars in Plastic Surgery; Vol 23, Pages 80-89; May 2009

Piccolo C.L., Mallio C.A., et al., Imaging of knee osteoarthritis: a review of multimodal diagnostic approach. Quantitative imaging in medicine and surgery; Vol 13, Pages 7582-7595; November 2023

Palumbo, P.; Bruno, F.; et al., Diagnostic and interventional management of infective spine diseases. Acta Biomedica; Vol 91, Pages 125-135; July 2020

Singh D.K., Mukund A., Tissue Diagnosis in Infective Spondylodiscitis by CT-Guided Spinal Biopsy: A Standard Practice before Starting Treatment. The Indian journal of radiology and imaging; Vol 33, Pages 287-288; June 2023

Larde D., Mathieu D., Vertebral osteomyelitis: disk hypodensity on CT. AJR American Journal of Roentgenology; Vol 139, Pages 963-7; November 1982

Jevtic V., Vertebral infection. European Radiology; Vol 14, Pages 43-52; March 2004

Hinners J. Vertebral Osteomyelitis and the Role of Imaging. Radiologic Technology; Vol 88, Pages 519-535. May 2017

Yoon S.H., Chung S.K., et al., Pyogenic vertebral osteomyelitis: identification of microorganism and laboratory markers used to predict clinical outcome. *European Spine Journal*; Vol 19, Pages 575-582; April 2010

Casali M., Lauri C., et al., State of the art of 18F-FDG PET/CT application in inflammation and infection: A guide for image acquisition and interpretation. *Clinical and translational imaging*; Vol 9, Pages 299-339; July 2021

Sharma A., Chhabra H.S., et al., Magnetic resonance imaging and GeneXpert: A rapid and accurate diagnostic tool for the management of tuberculosis of the spine. *Asian Spine Journal*; Vol 10, Pages 850-856; October 2016

Galhotra R.D., Jain T., et al., Utility of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of tubercular and pyogenic spondylodiscitis. *Journal of natural science, biology and medicine*; Vol 6, Pages 388-393; July 2015

Tali E.T., Spinal infections. *European Journal of Radiology*; Vol 50, Pages 120-33; May 2004

Ledermann H.P., Schweitzer M.E., et al., MR imaging findings in spinal infections: rules or myths?. *Radiology*; Vol 228, Pages 506-14; August 2003

Bozgeyik Z., Ozdemir H., et al., Clinical and MRI findings of brucellar spondylodiscitis. *European Journal of Radiology*; Vol 67, Pages 153-8; 2008

Cherasse A., Martin D., et al., Are blood cultures performed after disco-vertebral biopsy useful in patients with pyogenic infective spondylitis? *Rheumatology (Oxford)*; Vol 42, Page 913; July 2003

Jaramillo-de la Torre J.J., Bohinski R.J., Kuntz C., Vertebral osteomyelitis. *Neurosurgery Clinics of North America*; Vol 17, Pages 339-351; July 2006

McHenry M.C., Easley K.A., and Locker G.A., Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clinical Infectious Diseases*; Vol 34, Pages 1342-1350; May 2002

Sapico F.L., Montgomerie J.Z., Pyogenic vertebral osteomyelitis: report of nine cases and review of the literature. *Reviews of Infectious Disease*; Vol 1, Pages 754-76; September 1979

Eismont F.J., Bohlman H.H., et al., Pyogenic and fungal vertebral osteomyelitis with paralysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*; Vol 65, Pages 19-29; January 1983

Petkova A.S., Zhelyazkov C.B., Kitov B.D., Spontaneous spondylodiscitis-epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Folia Medica*; Vol 59, Pages 254-260; September 2017

Cartebellotta N., Pillole di metodologia della ricerca. Gimbe News; Vol.3, n.2; Marzo 2010

Marchionni E., Marconi L., et al., Spondylodiscitis: is really all well defined?. European Review for Medical and Pharmacological Sciences; Vol 23, Pages 201-209; April 2019

Raghavan M., Palestro C.J., Imaging of Spondylodiscitis: An Update. Seminars in Nuclear Medicine. Vol 53, Pages 152–66; March 2023

Akiyama T., Chikuda H., et al., Incidence and risk factors for mortality of vertebral osteomyelitis: a retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. BMJ Open; Vol 3; March 2013

Zadran S., Pedersen P.H., et al., Vertebral Osteomyelitis: A Mortality Analysis Comparing Surgical and Conservative Management. Global Spine Journal; Vol 10, Pages 456-463; 2019

Crombé A., Fadli D., et al., Imaging of Spondylodiscitis: A Comprehensive Updated Review- Multimodality Imaging Findings, Differential Diagnosis, and Specific Microorganisms Detection. Microorganisms; Vol 12, Page 893; April 2024

Smids C., Kouijzer I.J., et al., A comparison of the diagnostic value of MRI and ¹⁸F-FDG-PET/CT in suspected spondylodiscitis. Infection; Vol 45, Pages 41-49; June 2016

Fröschen F.S., Kitkowski P.M. et al., Microbiological Profiles of Patients with Spondylodiscitis. Antibiotics (Basel); Vol 13, Page 671; July 2024

Nickerson E.K., Sinha R. Vertebral osteomyelitis in adults: An update. British Medical Bulletin; Vol 117, Pages 121–138; March 2016

Lang S., Walter N., et al., The Epidemiology of Spondylodiscitis in Germany: A Descriptive Report of Incidence Rates, Pathogens, In-Hospital Mortality, and Hospital Stays between 2010 and 2020. Journal of Clinical Medicine; Vol 12; May 2023

Jung W.S., Choi S.R., et al., Infective Spondylitis in Adults: A Journey Through Diagnosis, Management, and Future Directions. Antibiotics; 2025

Placide R., Reznicek J. Evaluation and Management of Pyogenic Spondylodiscitis: A Review. Journal of Clinical Medicine; 2025

Fransen B.L., de Visser E., et al., Recommendations for diagnosis and treatment of spondylodiscitis. The Netherlands Journal of Medicine; Vol 72, Pages 135-138; April 2024

Park K.H., Cho O.H., et al., Optimal Duration of Antibiotic Therapy in Patients with Hematogenous Vertebral Osteomyelitis at Low Risk and High Risk of Recurrence. Clinical Infectious Diseases; Vol 62, Pages 1262–1269; May 2016

Pola E., Taccari F., et al., Multidisciplinary management of pyogenic spondylodiscitis: epidemiological and clinical features, prognostic factors and long-term outcomes in 207 patients. *European Spine Journal*; Vol 27, Pages 229–236; June 2018

Sai Kiran N.A., Vaishya S., Surgical results in patients with tuberculosis of the spine and severe lower-extremity motor deficits: a retrospective study of 48 patients. *Journal of neurosurgery*; Vol 6, Pages 320-326; April 2007

Homagk L., Marmelstein D., et al., SponDT (Spondylodiscitis Diagnosis and Treatment): spondylodiscitis scoring system. *J Orthop Surg Res*. April 2019

Broner F.A., Garland D.E., et al., Spinal infections in the immunocompromised host. *The Orthopedic clinics of North America*; Vol 27, Pages 37-46; January 1996

Cottle L., Riordan T., Infectious spondylodiscitis. *The Journal of Infection*; Vol 56, Pages 401-12; June 2008

Ulu-Kilic A., Karakas A., et al., Update on treatment options for spinal brucellosis. *Clinical Microbiology and Infection*; Vol 20; February 2014

Kourbeti I.S., Tsiodras S., et al., Spinal infections: evolving concepts. *Current Opinion in Rheumatology*; Vol 20, Pages 471-9; July 2008

Kutlu S.S., Kutlu M., et al., Spondylodiscitis: a common complication of brucellosis. *Journal of Infection in Developing Countries*; Vol 12, Pages 550-556; July 2018

Di Martino et al., Attuali standard terapeutici nel trattamento delle spondilodisciti. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*; Vol 41; 2015

Geyik M.F., Gur A., et al., Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. *Swiss Medical Weekly*; Vol 132, Pages 98-105; February 2002

Aithala J.P., Attar A., et al., Is there a change in trend towards pyogenous spondylodiscitis compared to tubercular spondylodiscitis in India—a study of percutaneous biopsy evaluation in spondylodiscitis. *The Indian Journal of Tuberculosis*; Vol 67, Pages 509-514; October 2020

Bloch A.B., Cauthen G.M., et al., Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. *JAMA*; Vol 271, Pages 665-71; 1994

Pirofsky J.G., Huang C.T., Waites K.B., Spinal osteomyelitis due to *Mycobacterium avium*-intracellulare in an elderly man with steroid-induced osteoporosis. *Spine (Phila Pa 1976)*; Vol 18, Pages 1926-9; October 1993

Simeone F.J., Hussein J.S., et al., MRI and clinical features of acute fungal discitis/osteomyelitis. *European Radiology*; Vol 30, Pages 2253–2260; April 2020

Miller D.J., Mejicano G.C., Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review. *Clinical Infectious Diseases*; Vol 33, Pages 523–530; August 2001

Robson J.M., Harte G.J., et al., Cat-scratch disease with paravertebral mass and osteomyelitis. *Clinical Infectious Diseases*; Vol 28, Pages 274-8; February 1999

Zimmerli W., Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. The New England Journal of Medicine; Vol 362, Pages 1022-1029; March 2010

Yang S.C., Fu T.S., et al., Minimally invasive endoscopic treatment for lumbar infectious spondylitis: a retrospective study in a tertiary referral center. BMC Musculoskeletal Disorder; Vol 15, Page 105; March 2014

Navarro E., Segura J.C., et al., Use of real-time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of *Brucella melitensis* DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis. Clinical Infectious Diseases; Vol 42, Pages 1266-1273; 2006

Navarro-Martinez A., Navarro E., et al., Rapid diagnosis of human brucellosis by quantitative real-time PCR: a case report of brucellar spondylitis. Journal of Clinical Microbiology; Vol 46, Pages 385–7; January 2008

Choi S.H., Sung H., et al., Usefulness of a direct 16S rRNA gene PCR assay of percutaneous biopsies or aspirates for etiological diagnosis of vertebral osteomyelitis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease; Vol 78 Pages 75-78; January 2014

Ghassat S., Kanafani Z.A. et al., Non-pyogenic infections of the spine. International Journal of Antimicrobial Agents; Vol 36, Pages 99-105; August 2010

Tsiodras S., Falagas M.E., Clinical assessment and medical treatment of spine infections. Clinical Orthopaedics and Related Research; Vol 444, Pages 38-50; March 2006

Chelli Bouaziz M., Ladeb M.F., et al., Spinal brucellosis: a review. Skeletal Radiology; Vol 37, Pages 785-790; September 2008

Frazier D.D., Campbell D.R., et al., Fungal infections of the spine. Report of eleven patients with long-term follow-up. The Journal of the bone and joint surgery. American volume; Vol 83, Pages 560–5; April 2001

Rex J.H., Walsh T.J., et al., Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases; Vol 30, Pages 662–78; April 2000

Vazquez J.A., Anidulafungin: a new echinocandin with a novel profile. Clinical Therapeutics; Vol 27, Pages 657–73; June 2005

Sato K., Yamada K., et al., Pyogenic Spondylitis: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. Kurume Medical Journal; Vol 65, Pages 83-89; September 2019

8 SITOGRAFIA

<https://www.mathsly.it/wordpress/studio-osservazionale-retrospettivo-prospettico-o-cross-sectional/#:~:text=Nei%20casi%20in%20cui%20si,retrospettivi%20gli%20studi%20caso%2Dcontrollo.>

<https://www.pagepress.org/journals/wpph/article/view/9243>

<https://www.s4bt.it/principi-alcoa-data-integrity/>

<http://marionegri.it/magazine/studio-clinico>

<https://www.pagepress.org/journals/wpph/article/view/9243>

<https://www.pagepress.org/journals/wpph/article/view/9856>

Gli studi clinici per il malato oncologico – AIMAC Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri – IRCCS <http://marionegri.it/magazine/studio-clinico>

RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questo progetto di tesi desidero ringraziare tutte le persone che mi hanno affiancato e sostenuto lungo questo percorso.

Un sincero ringraziamento alla Dott.ssa Serena Penpa, Coordinatore di Ricerca Clinica presso la SC Infrastruttura Ricerca, Formazione e Innovazione dell'AO AL, per avermi dato l'opportunità di svolgere questa esperienza e per la disponibilità e la gentilezza con cui mi ha guidato durante questo percorso. Desidero ringraziare anche tutte le persone che fanno parte del CTC, per l'accoglienza e il supporto dimostrati.

Un sentito ringraziamento al mio relatore, il Professor Maurizio Sabbatini, per la sua disponibilità, il tempo, e la pazienza dedicatami nella stesura della tesi.

Ringrazio di cuore la mia famiglia, i miei genitori, mio fratello e mia nonna Mirella, per essermi sempre stati accanto e per avermi sostenuto con affetto anche nei momenti più difficili.

Un grazie speciale a Matteo, per la pazienza, il sostegno e la serenità che mi ha trasmesso in questi mesi.

Grazie anche alle mie amiche e, in particolare, a Margherita, che con la loro presenza non hanno mai smesso di sostenermi.