

Trattamento antibiotico di osteomielite, artrite settica e piomiosite

Protocollo di comportamento

FEDERICO MARCHETTI¹, ELISA RIZZELLO¹, FEDERICO POROPAT¹, FRANCESCA ROVERE², CLAUDIO GERMANI³, GIANNI MESSI³, SERGIO DEMARINI⁴, MARCO CARBONE⁵, STEFANO FURLAN⁶, PAOLO TAMARO⁷, MARINA BUSETTI⁸, ALESSANDRO VENTURA¹

¹Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria; ²SC Farmacia e Nutrizione Parenterale

³SCO Pediatria d'urgenza con servizio di Pronto Soccorso; ⁴SCO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

⁵SCO Ortopedia e Traumatologia; ⁶SCO Anestesia e Rianimazione, ⁷SCO Oncoematologia

⁸Servizio di Microbiologia e Medicina Preventiva, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Il presente documento nasce da un percorso di audit. La revisione della gestione dei casi di osteomielite, artrite settica e piomiosite ha portato alla necessità di definire un protocollo di comportamento sulla terapia antibiotica in una singola struttura ospedaliera. Rappresenta, a nostro avviso, un documento di possibile interesse pratico, con la prospettiva di avere un percorso ulteriore di revisione e formalizzazione ufficiale di Linee Guida nell'ambito della pediatria italiana.

PREMESSA

La gestione terapeutica dell'osteomielite, dell'artrite settica e della piomiosite è molto controversa e non trova formali raccomandazioni basate su alti livelli di evidenza, in particolare in età pediatrica. Tali controversie si riflettono nelle pratiche assistenziali fornite nei diversi centri che risultano essere molto eterogenee e, spesso, non basate su uno specifico consenso.

In particolare, da un'analisi retrospettiva dei casi affetti da una delle tre patologie afferiti negli ultimi 8 anni presso l'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste (27 con osteomielite o artrite settica e 10 con piomiosite) si è evidenziata una certa disomogeneità nell'approccio terapeutico che è stato seguito, con utilizzo della classe degli antibiotici glicopeptidi (teicoplanina) in oltre la metà dei casi, quasi sempre in associazione con una cefalosporina di III generazione (ceftriaxone o cefotaxime).

ANTIBIOTIC TREATMENT FOR OSTEOMYELITIS, SEPTIC ARTHRITIS AND PYOMYOSITIS

(Medico e Bambino 2010;29:585-589)

Key words

Osteomyelitis, Septic arthritis, Pyomyositis, Audit, Antibiotic treatment, Children

Summary

Evidence for the choice or duration of antibiotic treatment for bone, joint infections and pyomyositis is scarce and no randomised trials (RCT) have been done in children and adolescents. The recommendations contained in this work come from the audit on the management of children with osteomyelitis, septic arthritis and pyomyositis hospitalized at the Institute for Child Health "Burlo Garofolo", Trieste, Italy in the last 8 years. The antibiotic regimen should be based on likelihood of the organisms involved and current local sensitivity patterns, modified subsequently by results of Gram stain and culture. Because probable pathogen in all risk groups is *Staphylococcus aureus*, initial antibiotic treatment should have bactericidal activity against this bacterium. Suitable choices include β -lactamase-stable penicillins (such as oxacillin and similar) for the treatment of bone and joint infections (with the exception of newborns). For the cases of pyomyositis, findings of studies have consistently showed a worrying increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and the choice of vancomycin or clindamycin seems to be reasonable. As to the duration of the treatment, 4 RCT on paediatric patients reported that the shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute haematogenous osteomyelitis.

OBIETTIVO

L'obiettivo di questo protocollo è quello di fornire indicazioni di com-

portamento condivise in merito al trattamento antibiotico empirico dei casi di osteomielite, artrite settica e piomiosite.

METODOLOGIA SEGUITA

Attraverso la banca dati Medline è stata condotta una revisione dei trial clinici randomizzati (RCT), delle revisioni sistematiche, delle metanalisi e degli studi clinici non randomizzati riguardanti la terapia antibiotica nei pazienti con osteomielite, artrite settica e piomiosite in età pediatrica (0-16 anni).

I quesiti clinici, a cui il lavoro di revisione delle evidenze deve rispondere, erano i seguenti:

- a) definire lo schema di trattamento antibiotico con la migliore dimostrazione di efficacia e con il migliore profilo di beneficio/rischio/costo nei pazienti affetti da osteomielite acuta, artrite settica e piomiosite;
- b) definire la migliore durata del trattamento antibiotico rispetto anche alla via di somministrazione endovenosa e orale.

Sono state anche analizzate le indicazioni fornite dai testi di riferimento *Nelson Texbook of Pediatrics* (ultima edizione), *Redbook 2009* e *BNF for children 2009*.

È stata, infine, valutata retrospettivamente la casistica dei pazienti affetti da tali patologie ricoverati presso la Clinica Pediatrica negli ultimi 8 anni, al fine di valutare la gestione adottata in merito alla terapia antibiotica (principi attivi utilizzati e durata della terapia)

Alla fine del percorso seguito è stato proposto, discusso e, quindi, condiviso con tutte le strutture interessate dell'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste il protocollo clinico di trattamento oggetto del presente lavoro.

LIVELLI DI EVIDENZA CLINICA

In letteratura sono state pubblicate due revisioni sistematiche sulla terapia antibiotica che tuttavia fanno riferimento alla popolazione adulta di pazienti affetti da osteomielite e artrite.

Nel bambino le raccomandazioni che vengono fornite in merito agli *schemi di terapia antibiotica* proposti si basano tutte su studi osservazionali prospettivi o retrospettivi. Infatti, in età pediatrica, sono stati pubblicati solo due RCT comparativi sulla terapia antibio-

tica nell'osteomielite, di piccole dimensioni, che hanno tuttavia valutato l'efficacia di farmaci antibiotici "alternativi" a quelli ritenuti essere la terapia antibiotica standard.

Le raccomandazioni di trattamento antibiotico nel bambino si basano quindi sul profilo epidemiologico degli agenti infettivi batterici responsabili delle tre infezioni (osteomielite, artrite settica, piomiosite) e sulla risposta alla terapia, valutata in studi di coorte, retrospettivi o prospettivi.

Per quanto riguarda invece la *durata del trattamento antibiotico*, sono stati pubblicati 4 RCT che riguardano i bambini affetti da osteomielite e/o artrite settica. Tutti e 4 evidenziano, in assenza di specifiche condizioni di rischio, una pari efficacia di un regime di terapia antibiotica endovenosa breve (3-10 giorni) con successivo passaggio a terapia antibiotica per os rispetto a un regime di terapia antibiotica endovenosa prolungato (4-6 settimane).

PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO ANTIBIOTICO DELL'OSTEOMIELETTA E DELL'ARTRITE SETTICA

La terapia antibiotica va instaurata precocemente; la scelta iniziale quindi è empirica e basata sulle indicazioni

derivate dai dati disponibili in letteratura. Va comunque effettuata una diagnosi microbiologica accurata, quando possibile, e indicata (emoculture, agospiranti, coltura del liquido sinoviale, biopsie) per ricercare l'agente eziologico, con prelievi effettuati possibilmente prima dell'inizio della terapia antibiotica. La terapia antibiotica andrà quindi rivalutata ed eventualmente modulata alla luce dei risultati degli esami colturali e relativi antibiogrammi, appena questi saranno disponibili.

L'agente batterico responsabile della maggioranza dei casi di osteomielite e artrite settica è *Staphylococcus aureus* non meticillino-resistente. Diversa è la situazione batteriologica di rischio che riguarda il neonato e i bambini che appartengono a specifiche condizioni.

Nella *Tabella I* è riportato lo schema di trattamento antibiotico proposto in diverse fasce di età. Nel bambino di età inferiore a 2 anni la scelta iniziale di un'associazione di una penicillina semisintetica resistente alle penicillasi (oxacillina) e di una cefalosporina è basata su un atteggiamento prudenziale che è stato condiviso dal gruppo di lavoro e che non ha formali indicazioni in letteratura e che tiene conto della maggiore probabilità di trovarsi di fronte a un'infezione da batteri diversi da *Staphylococcus aureus*.

PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO ANTIBIOTICO PROPOSTO NEI PAZIENTI CON OSTEOMIELETTA E ARTRITE SETTICA	
Paziente Eziologia presumibile	Neonato (< 1 mese) <i>Streptococcus agalactiae</i> gruppo B, Gram-negativi, <i>Staphylococcus aureus</i>
Antibiotici e posologia	Vancomicina (15 mg/kg/dose per 1, 2 o 3 dosi/die a seconda dell'età postconcezionale) + cefotaxime (150-200 mg/kg/die in 4 dosi) o tobramicina (7 mg/kg/die in 3 dosi)
Paziente Eziologia presumibile	Bambino < 2 aa <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Kingella kingae</i> (<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)
Antibiotici e posologia	Ceftriaxone (100 mg/kg/die in 1 dose) o cefotaxime (150-200 mg/kg/die in 3-4 dosi) + oxacillina (150 mg/kg/die in 4 dosi)
Paziente Eziologia presumibile	Bambino > 2 aa <i>Staphylococcus aureus</i>
Antibiotici e posologia	Oxacillina (150 mg/kg/die in 4 dosi) o clindamicina (30-40 mg/kg/die in 3 dosi)
<i>Nota.</i> È equivalente l'utilizzo dell'oxacillina, flucoxacillina o nafcillina per uso endovenoso.	

Tabella I

Nei bambini che presentano documentate o presunte condizioni per specifiche infezioni, lo schema di trattamento antibiotico proposto è riportato nella *Tabella II*. Nel paziente immunodepresso è possibile che siano responsabili dell'osteomielite anche i funghi (*Candida*, *Aspergillus*) o i micobatteri.

In presenza di una mancata risposta clinica (sfiebramento) e laboratoristica (riduzione della PCR) entro 48-72 ore, è opportuno sostituire la terapia in corso (oxacillina) con l'utilizzo della vancomicina (30-40 mg/kg/die in 3 dosi; per neonato: 15 mg/kg/dose in 1, 2 o 3 dosi/die a seconda dell'età post-concezionale) eventualmente in associazione con il cefotaxime (150-200 mg/kg in 3 dosi), se non utilizzato in prima istanza.

Nell'artrite settica, soprattutto localizzata a livello di anca o spalla, la terapia chirurgica è complementare (e non differibile) rispetto a quella antibiotica.

Da valutazioni farmaco-economiche (*Tabella III*) si riserva l'uso della teicoplanina unicamente a quelle situazioni che richiedano necessariamente una monosomministrazione giornaliera.

Durata della terapia antibiotica

Nei pazienti con decorso clinico favorevole e senza specifiche condizioni di rischio (come ad esempio una condizione di immunodepressione, una osteomielite conseguente a un intervento chirurgico) la durata della terapia antibiotica endovenosa è di 10 giorni, dopo i quali è possibile il passaggio alla terapia orale della durata di altri 10-14 giorni con: flucloxacillina (150 mg/kg/die in 3-4 dosi) oppure amoxicillina + acido clavulanico (50 mg/kg/die in 3 dosi).

Nei pazienti con condizioni specifiche di rischio, tra cui anche la risposta alla terapia antibiotica inizialmente non favorevole o un'evoluzione verso un processo di osteomielite cronica, la durata complessiva della terapia antibiotica è di 4-6 settimane, di cui 2-3 settimane endovena, seguite da 3-4 settimane sempre per os con: flucloxacillina (150 mg/kg/die in 3 dosi) oppure amoxicillina + acido clavulanico (50 mg/kg/die in 3 dosi).

Nel neonato la terapia antibiotica

PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO ANTIBIOTICO PROPOSTO NEI PAZIENTI CON OSTEOMIELETTA E ARTRITE SETTICA CON SPECIFICHE CONDIZIONI

Paziente Eziologia presumibile Antibiotici e posologia	Lattante e bambino (> 1 mese) con ferita o trauma <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> Oxacillina (150 mg/kg/die in 4 dosi) + ceftazidime (100 mg/kg/die in 3 dosi)
Paziente Eziologia presumibile Antibiotici e posologia	Bambino non vaccinato per <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b Oxacillina (150 mg/kg/die in 4 dosi) + ceftriaxone (100 mg/kg in 1 dose) o cefotaxime (150-200 mg/kg/die in 3 dosi)
Paziente Eziologia presumibile Antibiotici e posologia	Bambino affetto da anemia falciforme <i>Salmonella</i> sp., <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> Oxacillina (150 mg/kg/die in 4 dosi) + cefotaxime (150-200 mg/kg in 3 dosi)
Paziente Eziologia presumibile Antibiotici e posologia	Bambino post-intervento di chirurgia ortopedica <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente (MRSA), <i>Enterobacteriaceae</i> , Gram-negativi Vancomicina (30-40 mg/kg/die in 3 dosi) + cefotaxime (150-200 mg/kg in 3 dosi)
Paziente Antibiotici e posologia	Bambino (> 1 mese) con sospetta infezione da <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente Vancomicina (30-40 mg/kg/die in 3 dosi) o clindamicina (30-40 mg/kg/die in 3 dosi)

Note

• Nei pazienti con osteomielite post-intervento di chirurgia ortopedica, la sorveglianza epidemiologica delle infezioni documentate presso l'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste ha evidenziato che circa il 20-30% sono causate da ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti (MRSA); altri batteri implicati sono gli enterococchi e, in particolare nei pazienti sottoposti a interventi di scoliosi affetti da vescica neurologica, alcuni Gram-negativi. Sulla base di questi dati di sorveglianza si è decisa l'associazione del cefotaxime alla vancomicina. Non sono stati isolati casi di infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, evenienza possibile e da considerare nelle infezioni nosocomiali a seconda delle singole sorveglianze microbiologiche ospedaliere.

• La vancomicina è attiva nei confronti della stragrande maggioranza dei ceppi di MRSA. In presenza di alcune infezioni ossee o articolari "difficili", quali ad esempio quelle degli impianti osteo-articolari, si può considerare l'associazione della vancomicina con la rifampicina o un aminoglicosidico (quest'ultimo in monosomministrazione), tenendo in considerazione della relativa bassa penetrazione della vancomicina a livello osseo e articolare.

• La clindamicina ha una buona diffusione a livello dei tessuti molli e osteoarticolari e può essere considerata una valida alternativa ai glicopeptidi nei casi di presunta o documentata infezione da ceppi di MRSA. La resistenza alla clindamicina dei ceppi comunitari di MRSA è molto variabile in letteratura (dal 3% al 24%), anche se segnalata in aumento.

Tabella II

COSTO DEL TRATTAMENTO ANTIBIOTICO

Antibiotico	DDD unitaria	Costo DDD (euro)
Clindamicina	1,8 g	1,50
Ceftriaxone	2 g	1,66
Oxacillina	2 g	3,00
Cefotaxime	4 g	3,28
Netilmicina	350 mg	3,71
Vancomicina	2 g	6,3
Teicoplanina	400 mg	42,00

Nota: Marzo 2010 - prezzo ospedaliero

Tabella III

deve essere eseguita esclusivamente per via endovenosa, in quanto non esistono studi che abbiano dimostrato l'efficacia della terapia orale e di un ciclo di terapia più breve rispetto a quello convenzionale di 4-6 settimane.

PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO ANTIBIOTICO DELLA PIOMIOSITE

Anche nella piomiosite l'agente batterico responsabile della maggioranza delle infezioni è *Staphylococcus aureus* (60-90% dei casi). Tuttavia, nella piomiosite, alcune recenti sorveglianze epidemiologiche, condotte non in Italia su pazienti anche in età pediatrica, avrebbero documentato che circa la metà delle infezioni da *Staphylococcus aureus* sarebbero causate da ceppi meticillino-resistenti. Per questo motivo nel bambino la raccomandazione è quella di iniziare il trattamento con clindamicina (Tabella IV). Nel paziente immunodepresso è possibile che siano responsabili dell'osteomielite anche i funghi (*Candida*, *Aspergillus*) o i micobatteri.

In presenza di una mancata risposta clinica (sfebbramento) e laboratoristica (riduzione della PCR) entro 48-72 ore, è opportuno sostituire la terapia con l'uso della vancomicina (30-40 mg/kg/die in 3 dosi; per neonato 15 mg/kg/dose in 1, 2 o 3 dosi/die a seconda dell'età postconcezionale) + cefotaxime (150-200 mg/kg/die in 3 dosi), con eventuale drenaggio chirurgico.

La durata della terapia antibiotica endovenosa è di 10 giorni, dopo i quali è possibile un passaggio alla terapia orale della durata di altri 10 giorni con: flucloxacillina oppure amoxicillina + acido clavulanico con lo stesso schema terapeutico indicato per l'osteomielite/artrite settica.

Nel neonato la terapia antibiotica deve essere eseguita esclusivamente per via endovenosa, in quanto non esistono studi che abbiano dimostrato l'efficacia della terapia orale e di un ciclo di terapia più breve rispetto a quello convenzionale di 4-6 settimane.

Conflitto di interesse: non dichiarato.

PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO ANTIBIOTICO PROPOSTO NEI PAZIENTI CON PIOMIOSITE

Paziente Eziologia presumibile	Neonato (< 1 mese) <i>Staphylococcus aureus</i> (60-90%) di cui <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente (50-75%), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> sp., <i>Salmonella</i> sp., micobatteri, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaerobi
Antibiotici e posologia	Vancomicina (15 mg/kg/dose per 1, 2 o 3 dosi/die a seconda dell'età postconcezionale) + tobramicina (7 mg/kg/die in 3 dosi)
Paziente Eziologia presumibile	Bambino (> 1 mese) <i>Staphylococcus aureus</i> (60-90%) di cui <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente (50-75%)
Antibiotici e posologia	Clindamicina (30-40 mg/kg/die in 3 dosi)

Tabella IV

MESSAGGI CHIAVE

❑ La gestione terapeutica dell'osteomielite, dell'artrite settica e della piomiosite è molto controversa e non trova formali raccomandazioni basate su alti livelli di evidenza. Le raccomandazioni di trattamento antibiotico si basano sul profilo epidemiologico degli agenti infettivi batterici responsabili delle tre infezioni e sulla risposta alla terapia, valutata in studi di coorte, retrospettivi o prospettici.

❑ L'agente batterico responsabile della maggioranza dei casi di osteomielite e artrite settica è *Staphylococcus aureus* non meticillino-resistente. Diversa è la situazione batteriologica di rischio che riguarda il neonato e i bambini che appartengono a specifiche condizioni.

❑ Nel bambino di età inferiore a 2 anni la scelta iniziale di utilizzo, nei casi di osteomielite e artrite settica, dell'associazione di una penicillina semisintetica resistente alle penicillasi (oxacillina) e di una cefalosporina (cefotaxime) è basata su un atteggiamento prudenziale, che tiene conto della maggiore probabilità di trovarsi di fronte a una infezione da batteri diversi da *Staphylococcus aureus*. Nel bambino con più di 2 anni la

raccomandazione iniziale è quella di utilizzare come unico antibiotico una penicillina semisintetica resistente alle penicillasi.

❑ In presenza di una mancata risposta clinica e/o laboratoristica è opportuno sostituire la terapia in corso con la vancomicina, eventualmente in associazione con il cefotaxime, se non utilizzato in prima istanza.

❑ Nella piomiosite sorveglianze epidemiologiche hanno documentato che la metà delle infezioni da *Staphylococcus aureus* sarebbero causate da ceppi meticillino-resistenti. La raccomandazione è quella di iniziare il trattamento con la clindamicina, da sostituire con la vancomicina (in associazione con cefotaxime) in caso di mancata risposta.

❑ Nei pazienti con decorso clinico favorevole e senza specifiche condizioni di rischio la durata della terapia antibiotica endovenosa è di 10 giorni, dopo i quali è possibile il passaggio alla terapia orale, della durata di altri 10-14 giorni, con flucloxacillina o amoxicillina + acido clavulanico.

Indirizzo per corrispondenza:

Federico Marchetti
e-mail: marchetti@burlo.trieste.it

Bibliografia di riferimento

Revisioni, case series, studi di coorte su osteomielite e artrite settica

- Chambers JB, Forsythe DA, Bertrand SL,

Iwinski HJ, Steflik DE. Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group. *J Pediatr Orthop* 2000;20:682-5.

• Goergens ED, McEvoy A, Watson M, Barrett IR. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health* 2005;41:59-62.

• Ibia EO, Imoisili M, Piki A. Group A beta-hemolytic streptococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2003;112:e22-6.

- Karamanis EM, Matthaiou DK, Moraitis LI, Falagas ME. Fluoroquinolones versus beta-lactam based regimens for the treatment of osteomyelitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine* 2008;33:E297-304 (*pazienti adulti*).
 - Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. *Postgrad Med J* 2008;84:265-70.
 - Mathews CJ, Vivienne C, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010;375:846-55 (*pazienti adulti*).
 - Pettas NS, Apostolopoulos AP, Flieger I, Leonidou O. Primary sternal osteomyelitis in a 40 days old infant: a case report and review of the literature. *Cases J* 2009;2:7504.
 - Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, Shapiro DS. Pneumococcal Septic Arthritis: Review of 190 cases. *Clin Infect Dis* 2003;36:319-27.
 - Saphyakhajon P, Joshi AY, Huskins WC, Henry NK, Boyce TG. Empiric antibiotic therapy for acute osteoarticular infections with suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or *Kingella*. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:765-7.
 - Schutze GE, Wald ER, Givner LB, et al. Pediatric pneumococcal bone and joint infections. *Pediatrics* 1998;102:1376-82.
 - Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:175-88 (*pazienti adulti*).
 - Trevisiol C, Berti I, Marchetti F. Le affezioni suppurative dello scheletro: osteomielite, artrite, discite. *Medico e Bambino* 2003;22:431-8.
 - Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am J Med* 2004;117:420-8.
 - Gafur OA, Copley LA, Hollmig ST, Browne RH, Thornton LA, Crawford SE. The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines. *J Pediatr Orthop* 2008;28: 777-85.
 - Gonzalez BE, Martinez-Aguilar G, Hulten KG, et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005;115:642-8.
 - Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009;63: 849-61.
 - Gubbay AJ, Isaacs D. Pyomyositis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1009-12.
 - Mitsionis GI, Manoudis GN, Lykissas MG, et al. Pyomyositis in children: early diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg* 2009;44: 2173-8.
 - Ovidia D, Ezra E, Ben-Sira L, et al. Primary pyomyositis in children: a retrospective analysis of 11 cases. *J Pediatr Orthop B* 2007;16: 153-9.
 - Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, Mason EO Jr, Kaplan SL. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43:953-60.
 - Pretorius ES, Hruban RH, Fishman EK. Tropical pyomyositis: imaging findings and a review of the literature. *Skeletal Radiol* 1996; 25:576-9.
 - Small LN, Ross JJ. Tropical and temperate pyomyositis. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19:981-9.
 - Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1373-406.
- RCT sulla durata della terapia antibiotica nell'osteomielite**
- Jaber FM, Shahcheraghi H, Ahadzadeh M. Short-Term Intravenous Antibiotic Treatment of Acute. *J Pediatr Orthop* 2002;22:317-20.
 - Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K, Bache CE. Prospective Evaluation of a Shortened Regimen of Treatment for Acute Osteomyelitis and Septic Arthritis in Children. *J Pediatr Orthop* 2009;29:518-25.
 - Le Saux N, Howard A, Barrowman NJ, Gaboury I, Sampson M, Moher D. Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2002;2: 16.
 - Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, Kallio MJ. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1201-10.
- Testi pediatrici di riferimento**
- Kliegman RM, Behrman RE, Jenson MB, Stanton BF (Eds). In: Nelson, Textbook of Pediatrics 18th Edition. Saunders Elsevier, 2007.
 - Paediatric Formulary Committee (Author). BNF for Children 2009, British National Formulary, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
 - Redbook 2009. Rapporto del Comitato sulle Malattie Infettive - American Academy of Pediatrics. Pacini Editore, 2010.

