

Infezioni di protesi articolari: percorso diagnostico e indicazioni per la profilassi antibiotica

Documento di indirizzo regionale

La redazione del documento è a cura di

Maria Luisa Moro	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Susanna Trombetti	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Angelo Pan	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna e Azienda socio sanitaria territoriale di Cremona
Massimo Arlotti	Azienda USL della Romagna
Luca Bianciardi	IRCCS Istituto ortopedico Rizzoli, Bologna
Fabio Catani	Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
Mauro Girolami	IRCCS Istituto ortopedico Rizzoli, Bologna
Giacomo Magnani	Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
Giorgio Martelli	Azienda USL della Romagna *
Guido Pedrazzini	Azienda USL di Piacenza
Ettore Sabetta	Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
Vittorio Sambri	Azienda USL della Romagna
Mario Sarti	Azienda USL di Modena
Pierluigi Viale	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Eleonora Zamparini	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Gabriele Zanotti	Azienda USL della Romagna

* al momento della stesura del documento

Redazione e impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Stampa

Regione Emilia-Romagna, Bologna, luglio 2017
aggiornamento ottobre 2017 nei Box 1 e 3

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet

<http://assr.regione.emilia-romagna.it/>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

INDICE

Introduzione	5
L'integrazione tra banche dati regionali per il potenziamento del sistema di sorveglianza delle infezioni protesiche	
Obiettivi e metodologia	7
1. Classificazione delle infezioni protesiche	9
2. Definizione di caso per la sorveglianza di infezione del sito chirurgico	11
3. Diagnosi di infezione protesica	13
3.1. Diagnosi di infezione protesica precoce	
3.2. Diagnosi di infezione protesica ritardata	
4. Indagini microbiologiche	23
5. Indicazioni per la profilassi antibiotica negli interventi di artroplastica	27
Allegato 1. Diagnosi microbiologica di infezione protesica	29
Allegato 2. Indicazioni per la profilassi antibiotica negli interventi di artroplastica	37
Bibliografia	45

INTRODUZIONE

Le infezioni di protesi articolare rappresentano una grave complicanza in chirurgia protesica ortopedica. La frequenza di tale evento è quantificabile in 1 caso per 100 interventi/anno per la protesi d'anca e 1,5 casi per 100 interventi/anno per quella di ginocchio; alcuni recenti studi epidemiologici dimostrano un tasso di infezione pari a 1,6% (*range* 1,2-2,4%) per la protesi d'anca e pari a 1,3% (*range* 1,1-1,6%) per quella di ginocchio. Sebbene si tratti di tassi di infezione contenuti, il valore assoluto dei casi non è indifferente, dati gli elevati volumi di attività di implantologia protesica, in costante aumento per l'ampliamento delle indicazioni all'intervento anche per i pazienti più anziani conseguente al miglioramento delle procedure chirurgiche.

Nel 2016 sono state impiantate circa 15.300 protesi a cittadini residenti in Emilia-Romagna, di cui 2000 circa in ospedali al di fuori della regione (negli ospedali regionali sono stati effettuati circa 8.000 interventi di protesi d'anca, 4.800 di ginocchio e 500 circa di spalla).

In base ai dati di letteratura si può stimare che ogni anno nella popolazione emiliano-romagnola si verifichino 180-310 nuovi casi di infezione protesica di anca e ginocchio. Pur non essendo una patologia frequente, la gravità clinica e la complessità del trattamento impongono di assicurare al paziente una gestione di eccellenza dell'evento infettivo garantendo, oltre all'*expertise* professionale specifica, la diagnosi tempestiva, la presa in carico multidisciplinare e la predisposizione di protocolli che facilitino il percorso di cura anche sotto il profilo organizzativo.

L'integrazione tra banche dati regionali per il potenziamento del sistema di sorveglianza delle infezioni protesiche

Il sistema SICHER (Sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico in Emilia-Romagna) ha raccolto informazioni su 7.692 interventi di artroprotesi d'anca e di ginocchio effettuati nel 2014 nei centri ortopedici regionali. Gli interventi inclusi in SICHER rappresentano 2/3 circa di tutte le protesi impiantate in regione nello stesso anno; l'insieme delle informazioni rese disponibili dal sistema di sorveglianza fornisce numerose indicazioni sulla gravità dell'infezione, sulle caratteristiche del paziente, sul tipo di intervento (**Box 1**).

I dati raccolti dal 2007 al 2014 evidenziano che gli interventi protesici di anca esitano nell'1,2% dei casi in infezioni del sito chirurgico, mentre nella protesica di ginocchio l'infezione si verifica nell'1% dei casi. Il 62-79% delle infezioni viene diagnosticato durante la sorveglianza post-dimissione, e ciò impone la necessità di integrare le banche dati ospedaliere con quelle extraospedaliere per ottenere informazioni sul percorso del paziente (ASSR, 2016).

Il Registro di implantologia protesica ortopedica (RIPO) rileva informazioni sugli interventi protesici di anca, ginocchio e spalla, con informazioni più dettagliate sulle caratteristiche cliniche del paziente, sulle proprietà delle protesi e sulle tipologie di impianto (primario/revisione), in assenza però di dati sulle infezioni insorte dopo la dimissione, a meno che non comportino revisione in uno degli ospedali partecipanti a RIPO (**Box 1**).

Il Sistema informativo Sanità e politiche sociali regionale include diversi flussi amministrativi aggiuntivi (Scheda di dimissione ospedaliera, farmaceutica ospedaliera e territoriale, specialistica ambulatoriale, esami microbiologici, mortalità) e consente il *linkage* tra di loro e con i *database* sopra menzionati.

È quindi possibile tracciare il percorso del paziente con infezione post-chirurgia protesica in base al consumo di risorse (ricoveri successivi e/o ripetuti, prescri-

zione di terapia antibiotica, prescrizione di indagini di laboratorio e strumentali, espianto da mobilizzazione settica) e raccogliere informazioni sulle sue caratteristiche cliniche.

Una prima analisi esplorativa, che ha confrontato il percorso assistenziale di operati di protesi (d'anca o ginocchio) con e senza infezione, appaiati per caratteristiche cliniche, dimostra differenze significative nel rischio di re-ricovero entro 60 giorni, nella prescrizione entro 3 settimane dalla dimissione, nei risultati di esami colturali su materiale biologico dal sito chirurgico e/o sangue e nella loro positività, e nella prescrizione e durata della terapia antibiotica.

L'analisi integrata dei flussi informativi regionali apre possibilità di sorveglianza e monitoraggio delle complicanze infettivo-logiche protesiche e spunti per successivi progetti di ricerca.

Box 1. Monitoraggio delle infezioni protesiche: *database* regionali

Sistema Sorveglianza infezioni sito chirurgico (SICHER)

Dati su tutti gli interventi protesici di anca, ginocchio e spalla (*follow up* di 30 giorni se infezione superficiale, di 90 se infezione profonda)

- paziente (età, sesso, punteggio ASA)
- ricovero (data di ammissione, stabilimento, reparto di ricovero, data di dimissione)
- intervento chirurgico (data di intervento, urgente/elezione, classe contaminazione intervento, codici ICD9 intervento, impianto di materiale protesico, durata dell'intervento)
- infezione (presenza e tipo, data ultimo contatto di *follow up* e modalità di contatto)

Registro implantologia protesica in ortopedia (RIPO)

Dati su tutti gli interventi di impianto primario e revisione di protesi di anca, ginocchio e spalla

- paziente (sesso, età, cittadinanza, diagnosi per l'intervento, comorbidità)
- ricovero (data, stabilimento, identificativo SDO, ...)
- dati impianto primario (tipo di intervento, lotto e codice del tipo e della fissazione dell'impianto, complicanze durante il ricovero)
- dati reimpianto per cause infettive (diagnosi della revisione protesica: **mobilizzazione settica**)

OBIETTIVI E METODOLOGIA

Obiettivo del documento è fornire indicazioni alle Aziende sanitarie e ai professionisti coinvolti nella gestione dei pazienti con infezioni protesiche per la diagnosi tempestiva e la presa in carico multidisciplinare dei casi, al fine di superare alcune criticità nella gestione del percorso clinico-organizzativo in modo uniforme a livello regionale.

A tale scopo, è stato istituito un gruppo di lavoro regionale, composto da professionisti esperti delle diverse discipline interessate (infettivologi, microbiologi clinici, ortopedici, direttori sanitari), avvalendosi dell'Agazia sanitaria e sociale per il coordinamento e la cura degli aspetti metodologici.

In letteratura sono disponibili diverse linee guida di buona qualità su profilassi, diagnosi, trattamento medico e chirurgico delle infezioni protesiche (OSMON *ET AL.*, 2013; PARVIZI *ET AL.*, 2013; TANDE, PATEL, 2014; SIGN, 2014), che forniscono molte e utili indicazioni per la pratica clinica. Il panel ha individuato come prioritari i seguenti argomenti da sviluppare nel documento di indirizzo:

1. Classificazione delle infezioni protesiche
2. Definizione di caso per la sorveglianza di infezione del sito chirurgico
3. Diagnosi di infezione protesica
4. Indagini microbiologiche
5. Indicazioni per la profilassi antibiotica negli interventi di artroplastica

1. CLASSIFICAZIONE DELLE INFEZIONI PROTESICHE

Il problema più rilevante nella gestione delle infezioni protesiche in genere – e articolari in particolare – è la capacità delle popolazioni microbiche di produrre il biofilm, nel quale i microrganismi sono strutturati e coordinati in comunità funzionali idonee a garantire una efficace barriera nei confronti degli agenti antimicrobici e della risposta immunitaria dell'organismo.

Il processo è innescato dalle variazioni metaboliche e strutturali del microrganismo che, rallentando la velocità di crescita, riduce la propria sensibilità intrinseca agli antimicrobici indipendentemente dal dato di chemiosensibilità in

vitro; inoltre il biofilm funge anche da vera e propria barriera meccanica rispetto alla penetrazione dei farmaci, condizionando situazioni di sotto-esposizione, foriere di mancata eradicazione della infezione e altresì selezione di resistenze.

In letteratura sono stati proposti diversi sistemi di classificazione delle infezioni protesiche, che si basano sul *timing* di formazione del biofilm. In **Box 2** vengono riportate le indicazioni regionali per la classificazione delle infezioni protesiche in relazione al momento di esordio della complicanza, correlata al grado di organizzazione del biofilm.

Box 2. Indicazioni regionali: classificazione delle infezioni in relazione al momento di insorgenza

	Tempo di insorgenza da intervento	Fonti di infezione	Microrganismi responsabili	Approccio terapeutico
Infezioni precoci (<i>early infections</i>)	<4 settimane	<ul style="list-style-type: none"> • normalmente acquisite durante l'intervento • più raramente espressione di diffusione ematogena da focolai infettivi distali, non bonificati prima dell'intervento 	microrganismi ad alta patogenicità (<i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobacteriaceae, bacilli gram negativi non fermentanti)	Si presuppone che il biofilm non sia ancora del tutto strutturato: è quindi possibile un approccio combinato medico-chirurgico di tipo conservativo con <i>debridement</i> e ritenzione della protesi associato a terapia antibiotica <i>long-term</i> di massima <i>performance</i>
Infezioni ritardate (<i>delayed infections</i>)	da 1 a 24 mesi	<ul style="list-style-type: none"> • normalmente acquisite durante l'intervento • possibile espressione di diffusione ematogena da focolai infettivi distali 	microrganismi a bassa-media patogenicità (stafilococchi coagulasi negativi, <i>Enterococcus spp</i> , <i>Corynebacteria</i> , <i>Propionibacterium acnes</i>) o microrganismi ad elevata patogenicità con bassa carica infettante	Si presuppone che il <i>biofilm</i> sia ormai ben strutturato: è preferibile un approccio combinato medico-chirurgico non conservativo con rimozione dell'artroprotesi, posizionamento di cemento spaziatore, tempo intermedio occupato da terapia antibiotica di massima <i>performance</i> e riposizionamento dell'artroprotesi una volta accertata l'eradicazione dell'infezione
Infezioni tardive (<i>late infections</i>)	oltre 24 mesi	patogenesi ematogena, per diffusione da siti di infezione remoti	microrganismi a crescita molto lenta	Quando la diagnosi viene posta precocemente (entro 3 settimane dall'insorgenza del quadro clinico), è probabile che il <i>biofilm</i> non sia ancora del tutto strutturato rendendo quindi ancora possibile un approccio di tipo conservativo analogo a quello perseguibile per le forme <i>early</i> . Vi sono tuttavia evidenze che nelle infezioni tardive l' <i>outcome</i> con l'approccio conservativo sia peggiore rispetto alle infezioni <i>early</i>

2. DEFINIZIONE DI CASO PER LA SORVEGLIANZA DI INFEZIONE DEL SITO CHIRURGICO

Nella pratica chirurgica la definizione di criteri standardizzati ed espliciti di caso di infezione del sito chirurgico per la sorveglianza ha l'obiettivo di assicurare la raccolta di dati epidemiologici accurati.

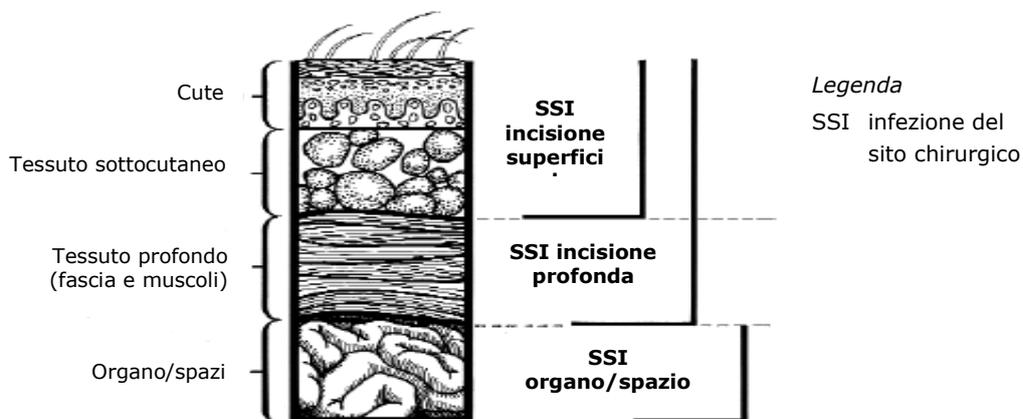
Tutti i sistemi di sorveglianza a livello internazionale (Sistema di sorveglianza statunitense - NHSN, Sistema di sorveglianza europeo dell'ECDC - HAINet; sistemi di sorveglianza di singoli Paesi europei, quale ad esempio la Gran Bretagna ove la sorveglianza delle infezioni negli interventi ortopedici di protesi di anca e di ginocchio è obbligatoria - UK NINSS) utilizzano le medesime definizioni di caso di infezione del sito chirurgico.

L'infezione viene definita sulla base dalla localizzazione del processo infettivo: è superficiale quando vengono interessati solo cute e tessuto sottocutaneo, profonda quando vengono interessati fasce e muscoli, d'organo/spazio quando viene interessato un sito profondo (**Figura 1**).

Questo tipo di classificazione per la definizione di caso di infezione del sito chirurgico, comune a tutta la chirurgia, non si adatta pienamente alla identificazione dei casi di infezione protesica poiché la categoria "infezioni di organo/spazio" (successiva a impianto di protesi ortopedica), che teoricamente è quella che meglio rappresenta l'infezione protesica, in realtà non coincide con essa; da ciò deriva una difficoltà pratica nell'utilizzo dei dati di sorveglianza per lo studio della patologia a fini epidemiologici.

Le infezioni protesiche vengono genericamente classificate nei sistemi di monitoraggio internazionali come infezioni d'organo/spazio, senza che siano stati definiti criteri espliciti e specifici. A gennaio 2014 i Centers for Disease Control statunitense hanno invece incluso, nelle nuove definizioni di caso per la sorveglianza, una definizione *ad hoc* per le infezioni protesiche (CDC, 2014) (**Box 3**).

Figura 1. Strati di cute, strati profondi e organo/spazio



Box 3. Definizione di "caso" per la sorveglianza

Per promuovere una maggiore standardizzazione delle definizioni di "caso" per la sorveglianza delle infezioni chirurgiche successive a interventi protesici, il panel concorda di classificare le infezioni in "infezioni superficiali" (secondo i criteri riportati di seguito dei Centers for Disease Control) e in infezioni profonde/d'organo, definite come "infezioni periprotetiche successive all'impianto di protesi" (secondo i nuovi criteri dei CDC del 2014). Questi criteri sono adottati anche nell'ambito del Sistema regionale di sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico (SICHER).

INFEZIONE DEL SITO CHIRURGICO (ISC) LIMITATA ALLA SUPERFICIE DELL'INCISIONE (SUPERFICIALE)*

si manifesta **entro 30 giorni dalla data dell'intervento**

e

interessa **solo la cute e/o il tessuto sottocutaneo** dell'incisione

e

il paziente ha **almeno uno dei seguenti**:

- secrezione purulenta dall'incisione superficiale;
- isolamento di un microrganismo da colture, prelevate in modo asettico, di fluidi o tessuti dell'area di incisione;
- almeno uno dei seguenti segni e sintomi di infezione:
dolore o sensazione di tensione,
tumefazione localizzata,
arrossamento,
calore,
riapertura intenzionale della ferita ad opera del chirurgo a meno che la coltura dell'incisione sia negativa;
- diagnosi di infezione superficiale del sito chirurgico da parte del chirurgo o del medico curante.

INFEZIONE PERIPROTESICA SUCCESSIVA ALL'IMPIANTO DI PROTESI DI ANCA O GINOCCHIO*

si manifesta **entro 90 giorni dalla data dell'intervento** con almeno una dei seguenti caratteristiche:

- due colture positive periprotetiche (tessuti o fluidi) con isolamento di microrganismi identici;
- presenza di tragitto fistoloso che comunica con l'articolazione;
- presenza di almeno tre dei seguenti criteri minori:
 - a. proteina C reattiva elevata (>100 mg/L) E VES elevata (>30 mm/h)
 - b. aumento della conta dei leucociti nel liquido sinoviale (WBC; >10,000 cells/ μ L)

OPPURE

 - c. cambiamento ++ (o maggiore) del test dell'esterasi leucocitaria nel liquido sinoviale
 - d. percentuale di neutrofili polimorfonucleati aumentata nel liquido sinoviale (PMN% >90%)
 - d. analisi istologica positiva del tessuto periprotetico (>5 neutrofili (PMNs) per campo ad alta potenza)
 - e. singola coltura positiva periprotetica (tessuto o fluido)

* CDC, 2014.

3. DIAGNOSI DI INFEZIONE PROTESICA

La corretta diagnosi delle infezioni protesiche è particolarmente importante per diversi motivi:

- normalmente queste infezioni necessitano di prolungati tempi di trattamento;
- l'utilizzo non necessario di antibiotici può essere causa di insorgenza di microrganismi antibioticoresistenti;
- nelle infezioni precoci, la diagnosi tempestiva può evitare la necessità di ricorso al reimpianto.

Sulla base del sospetto clinico viene avviato il percorso diagnostico, che include indagini laboratoristico-strumentali e microbiologiche, con caratteristiche specifiche nei casi di infezioni precoci o di infezioni ritardate/tardive.

Il presente documento definisce le tappe del percorso diagnostico raccomandato in caso di sospetto di infezione protesica precoce (*early*), che si manifesta entro 4 settimane dall'intervento chirurgico, e di infezione protesica ritardata (*delayed*), che si manifesta da 1 a 24 mesi dall'intervento.

3.1. Diagnosi di infezione protesica precoce

Il percorso diagnostico nel sospetto di infezione protesica precoce è indicato nel **Box 4** e in **Figura 2**.

Box 4. Indicazioni regionali: Percorso diagnostico raccomandato in caso di sospetto di infezione protesica precoce

QUANDO SOSPETTARE UN'INFEZIONE PRECOCE

La diagnosi di infezione *early* è fondamentalmente clinica e si basa sulla evidenza di persistenza di segni importanti di flogosi in sede di ferita chirurgica (tumor, rubor, dolor, calor) e/o deiezione della ferita chirurgica, temporalmente oltre la normale evoluzione post intervento, associata a rialzo febbrile in circa il 50% dei pazienti, senza normalmente altri segni e sintomi di coinvolgimento sistemico.

NB La maggior parte dei pazienti con infezione protesica acuta (>80%) si presenta con le seguenti caratteristiche:

- clinicamente stabile (non segni di SIRS)
- con protesi in sede senza segni di mobilizzazione
- senza significativi danni a carico dei tessuti molli
- con significativi segni e sintomi di infiammazione in sede di intervento

(continua)

QUALI ACCERTAMENTI FARE

- **Esami di laboratorio** (PCR, VES, emocromo + formula). È utile la determinazione seriatà degli **indici di flogosi, in particolare PCR**, il cui valore diagnostico aumenta dalla 2^a settimana in poi ed è correlato alla conoscenza delle concentrazioni plasmatiche pre-intervento.

NB *La presenza contemporanea di alterazione di VES e PCR aumenta la sensibilità diagnostica di infezione protesica.*

- **Ecografia**, idonea a identificare eventuali raccolte, sopra o sottofasciali, meritevoli di puntura esplorativa, con analisi chimico-fisica e microbiologica, sebbene la sua sensibilità e specificità siano altamente variabili da caso a caso. Non vi sono al momento altre indagini di *imaging* in grado di sostenere il percorso diagnostico di tali infezioni.

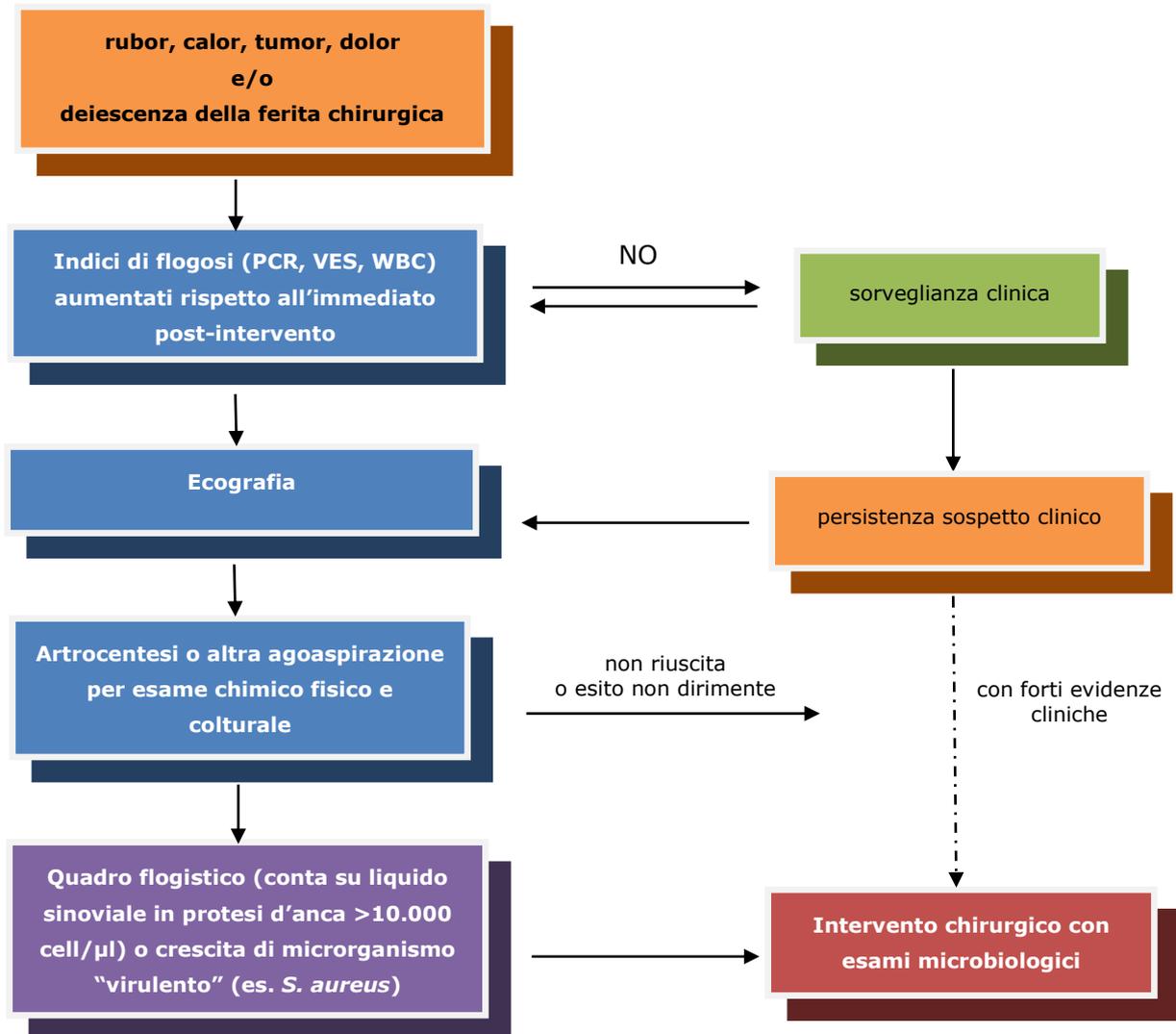
- **Artrocentesi (o altra agoaspirazione) diagnostica con esecuzione di esame chimico-fisico (conta dei leucociti e relativa formula)**. L'artrocentesi diagnostica dovrebbe essere eseguita, quando possibile, in tutti i pazienti in cui si sospetti un'infezione protesica acuta sulla base di quadro clinico e dati bioumorali, al fine di eseguire *in primis* l'esame chimico-fisico con conta leucocitaria + l'esame colturale

NB *Una conta di leucociti su liquido sinoviale superiore a 10.000 cell/ μ L risulta diagnostica per infezione acuta; leucocitosi più elevate sono più specifiche a fini diagnostici, a patto che il liquido articolare sia prelevato effettivamente entro le prime 4 settimane dall'inizio dei sintomi. Al fine di aumentare la sensibilità e specificità della conta leucocitaria, si potrebbero mediare le evidenze acquisite in altri sedi di infezione (classificazione di Light degli empiemi pleurici, diagnosi di meningite post-chirurgica) aggiungendo anche la determinazione di glucosio, LDH e lattati.*

- **Artrocentesi (o altra agoaspirazione) con esecuzione di esame colturale o altro prelievo di materiali per esami microbiologici, secondo le specifiche riportate nel Capitolo 4**

NB *La negatività della coltura del liquido prelevato da artrocentesi (qualora possibile) non esclude la diagnosi di infezione. Ciò è legato al ruolo del biofilm che, condizionando sia un'elevata adesività batterica al biomateriale, sia una rallentata crescita batterica, riduce la sensibilità della coltura del liquido articolare. Deve essere invece dato un elevato valore diagnostico alla valutazione delle caratteristiche chimico-fisiche del liquido articolare, che invece possono generare un elevato sospetto di infezione a fronte di bassi valori di glucosio e di elevati livelli di neutrofili.*

Figura 2. Infezione protesica precoce: *flowchart* del percorso diagnostico



Note

- La negatività dell'esame colturale non esclude la diagnosi di infezione; la positività significativa (microrganismo di sicuro ruolo patogeno) potrebbe assumere valore diagnostico anche in assenza di un quadro fortemente flogistico all'esame chimico-fisico.
- Una conta di leucociti su liquido sinoviale superiore a 10.000 cell/μL risulta diagnostica per infezione acuta; leucocitosi più elevate sono più specifiche a fini diagnostici, a patto che il liquido articolare sia prelevato effettivamente entro le prime 4 settimane dall'inizio dei sintomi.

3.2. Diagnosi di infezione protesica ritardata

QUANDO SOSPETTARE UNA INFEZIONE RITARDATA

Si considerano riconducibili a tale ambito classificativo le infezioni che si manifestino da 1 a 24 mesi dall'intervento di artroplastica; sono considerate infezioni a patogenesi esogena, correlate per *shedding* microbico sul campo operatorio; sono causate più spesso da microrganismi a bassa-media patogenicità ovvero correlate a basso inoculo batterico.

Poiché è certo che il biofilm sia ormai ben strutturato, nelle infezioni che si manifestano dopo un mese dall'intervento la

strada terapeutica più condivisa è un approccio combinato medico-chirurgico non conservativo, rappresentato da rimozione dell'artroprotesi, eventuale posizionamento di cemento spaziatore, terapia antimicrobica di massima *performance* e riposizionamento dell'artroprotesi una volta che si raggiunga una ragionevole certezza di eradicazione, condizione indispensabile per programmare il riposizionamento.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO CHIRURGICO

La diagnosi di infezione peri-protesica *delayed* rimane a tutt'oggi difficoltosa in rapporto alla mancanza di un *gold standard* diagnostico di riferimento.

I criteri diagnostici più comunemente utilizzati per la diagnosi di infezione peri-protesica comprendono la presenza di una fistola, la positività di un esame colturale e/o citologico e/o istopatologico (BERBARI ET AL., 1998; PARVIZI ET AL., 2006; TRAMPUZ ET AL., 2007).

Tuttavia, nessun test da solo consente di diagnosticare con certezza la presenza di un processo infettivo (SPANGEHL ET AL., 1999; ZIMMERLI ET AL., 2004), ma è fondamentale basarsi su più informazioni contemporaneamente.

In linea anche con quanto espresso dalla Consensus Conference di Philadelphia (PARVIZI ET AL., 2014), i criteri per la diagnosi di infezione peri-protesica sono stati suddivisi in maggiori e minori.

Box 5. Infezione protesica ritardata: criteri diagnostici

CRITERI DIAGNOSTICI MAGGIORI

- presenza di fistola
- esame colturale positivo, da almeno 2 differenti biopsie peri-protesiche, per un patogeno con medesimo *pattern* di chemiosensibilità

CRITERI DIAGNOSTICI MINORI

- clinica (esame obiettivo e anamnesi): il sospetto clinico di infezione protesica è basato sulla presenza di dolore articolare persistente, accompagnato o meno da uno o più segni locali di flogosi. Per quanto concerne l'articolazione del ginocchio, viene considerato un criterio clinico di sospetta infezione protesica la presenza di una severa riduzione della capacità di movimento (*range of motion* - ROM), pur in assenza di altri segni e sintomi
- VES (velocità di eritrosedimentazione) e PCR (proteina C-reattiva) sieriche elevate rispetto ai valori di riferimento (VES >20 mm/h nei maschi e >36 mm/h nelle femmine, PCR >0,5 mg/dl in accordo con quanto proposto dalla letteratura scientifica internazionale; [PARVIZI ET AL., 2006](#); [SCHINSKY ET AL., 2008](#))
- esame colturale positivo su un unico campione di tessuto e/o su coltura del liquido sinoviale
- alterazioni dell'esame chimico-fisico del liquido sinoviale ([GHANEM ET AL., 2008](#); [PARVIZI ET AL., 2008](#); [TRAMPUZ ET AL., 2004](#)):
 - a) elevata conta dei globuli bianchi (GB >1000/μl)
 - b) elevata % di neutrofili (PMN >60%)altre determinazioni sul liquido articolare come il glucosio, LDH, proteine sono meno validate.
- esame istologico positivo nel tessuto peri-protesico (presenza di più di 5 neutrofili per campo in 5 campi ad alto ingrandimento)
- scintigrafia *total body* scheletrica trifasica con Tc 99 patologica (espressione di mobilitazione delle componenti protesiche)
- scintigrafia con granulociti marcati patologica alterata ([AIMN, 2012](#); [DE VRIES ET AL., 2010](#); [ROCA ET AL., 2010](#)). Il ruolo di tale indagine è molto discusso (e in larga misura negato dalle linee guida IDSA), soprattutto in rapporto alla percentuale non indifferente di falsi negativi, specie per le infezioni sostenute da gram negativi. Tale ambito di variabilità è di fatto l'archetipo della necessità – come indicato sopra – di non fare riferimento a un solo parametro per la diagnosi

PERCORSO DIAGNOSTICO (Box 6)

Il percorso diagnostico parte dalla sintomatologia riferita dal paziente, e in tal senso si intende fare riferimento al concetto che – a fronte di una **protesi dolorosa** – l'infezione è un evento che deve sempre essere preso in considerazione prioritariamente.

Vanno escluse, *in primis*, le cause di fallimento asettico, dovute spesso a problematiche di natura meccanica che sono

apprezzabili anche a una semplice radiografia del ginocchio e/o radiografia del bacino in antero-posteriore e proiezione assiale.

In secondo luogo, nella diagnosi differenziale vanno considerate le cosiddette "protesi dolenti idiopatiche"; esse rappresentano una nebulosa clinica di difficile interpretazione, che possono essere prese in considerazione solo dopo che un inten-

so lavoro di screening ha permesso di escludere eventi infettivi.

Le modalità di comparsa del dolore, il suo andamento nel corso di mesi e il *trend* degli indici di flogosi rappresentano gli elementi diagnostici di riferimento.

Il successivo step diagnostico si basa sull'esame obiettivo e sulla valutazione degli indici di flogosi in particolare VES e PCR.

In presenza di attivazione di questi indici la suggestione diagnostica aumenta. Tuttavia anche se gli indici di flogosi sono normali, in presenza di elementi clinici (esame obiettivo) o anamnestici (fattori di rischio riconosciuti) o radiologici (mobilitazione dell'impianto prima dei 5 anni di vita) si procede al secondo step, basato su esame del liquido sinoviale e scintigrafia ossea.

Sul liquido sinoviale vengono svolte tutte le seguenti indagini:

- esame colturale (FONT-VIZCARRA ET AL., 2010; HUGHES ET AL., 2001) la cui negatività non esclude l'infezione. Infatti le popolazioni microbiche sono indovate nel biofilm, tenacemente adeso alla protesi, per cui la concentrazione di esse nel liquido sinoviale può essere minima;
- esame chimico-fisico con valutazione dei parametri citati (BRANNAN, JERRARD, 2006; LORENZINI ET AL., 2008; SHMERLING ET AL., 1990; TERCIC, BOZIC, 2001).

La scintigrafia ossea con leucociti marcati viene utilizzata a scopo diagnostico esclusivamente per le protesi di anca; nella protesi di ginocchio si preferisce invece fare riferimento all'indagine bioptica dell'articolazione (*vedi terzo step*).

Il terzo step diagnostico, ristretto al solo ambito delle protesi di ginocchio, fa riferimento all'indagine bioptica della sinovia, CT scan guidata, prelevando un campione per esame colturale e un campione per esame istologico..

Nel caso in cui il paziente sia candidato comunque alla revisione chirurgica o all'espianto laddove il dolore fosse causa di gravi limitazioni funzionali e di scadente qualità di vita, sarà l'esame istologico in estemporanea (conta dei granulociti neutrofili) a fornire l'ulteriore dato sulla presenza di una possibile infezione e a guidare la scelta tra re-impianto di protesi *one stage versus* approccio gestionale di protesi infetta.

Come da indicazioni presenti in letteratura (BORI ET AL., 2011), i prelievi dovrebbero essere eseguiti all'interfaccia tra osso e protesi, ovvero nelle zone dove è dimostrato sia più facile individuare il patogeno responsabile del processo infettivo.

È necessario prelevare almeno 5 campioni di tessuto per esame colturale e 3 campioni di tessuto per esame istologico (OSMON ET AL., 2013).

Qualora non si recuperi liquido sinoviale o gli elementi a disposizione siano inconclusivi ai fini di una diagnosi di certezza, il prelievo di tessuto per via bioptica o chirurgica diventa necessario per definire la diagnosi.

Alla fine del percorso diagnostico si pone diagnosi di certezza di infezione se sono presenti un criterio maggiore (la presenza di una fistola è criterio sufficiente, ma è rara nelle infezioni *delayed*) ovvero 3 criteri minori, ovvero se vi sono 2 soli criteri minori ma uno dei due è rappresentato da

una singola positività colturale del liquido sinoviale o delle biopsie.

In questo caso il paziente verrà sottoposto a intervento di espianto della protesi in due tempi con o senza posizionamento di cemento spaziatore antibiotato (**Box 8**) e terapia antibiotica di massima *performance*.

Quando si proceda a rimozione della protesi con obiettivo di riposizionamento in un tempo successivo, durante l'intervento chirurgico verranno eseguiti i seguenti campionamenti:

- almeno 3 prelievi a carico dei tessuti molli con ogni campione di grandezza almeno di 1 cm, sui quali eseguire conta dei granulociti neutrofili non in estemporanea (CAOLE, DRAGO, 2013; TSARAS ET AL., 2012) e indagini microbiologiche;
- almeno 5 prelievi di tessuto (OSMON ET AL., 2013) all'interfaccia tra osso-protesi in sedi ben codificate (HUGHES ET AL.,

2013): femore, tibia, sfondato sinoviale, canale femorale, canale tibiale, sui quali eseguire conta dei neutrofili ed esame microbiologico.

Vanno evitati i prelievi mediante tampone poiché la sensibilità colturale è bassa, e sicuramente inferiore rispetto a quella dei campioni di tessuto periprotetico (AGGARWAL ET AL., 2013);

- sonicazione della protesi con coltura del sonicato (in alternativa utilizzo di ditiotreitolo con coltura dell'eluato) (DRAGO ET AL., 2013; PIPER ET AL., 2009; TRAMPUZ ET AL., 2007).

Il suddetto percorso diagnostico, di cui fa parte l'intervento di espianto protesico con la relativa diagnostica intraoperatoria associata, richiede alcuni requisiti organizzativo-strutturali, in mancanza dei quali un centro non può adeguatamente trattare una sospetta infezione protesica (**Box 7**).

Box 6. Infezione protesica ritardata: fasi del percorso diagnostico

FASI DEL PERCORSO DIAGNOSTICO

- esame obiettivo, valutazione degli indici di flogosi (VES, PCR), Rx
- esame del liquido sinoviale
 - coltura
 - esame chimico-fisico
- scintigrafia ossea (*protesi anca*)
- biopsia articolazione (*protesi ginocchio*)

Nota: prelevare almeno 1 campione di tessuto per esame colturale e 1 campione di tessuto per esame istologico, prelevati nell'interfaccia tra osso e protesi.

A questo punto, in presenza di

- **un criterio maggiore o di**
 - **3 criteri minori o**
 - **2 criteri minori (di cui uno: positività colturale del liquido sinoviale o delle biopsie)**
- intervento chirurgico di espianto protesico* con
 - esame istologico**
 - posizionamento di cemento spaziatore*** (se indicato l'intervento in due tempi)
 - terapia antibiotica di massima performance

* *Se si procede a rimozione della protesi con obiettivo di riposizionamento in un tempo successivo, durante l'intervento chirurgico verranno eseguiti i seguenti campionamenti:*

- *almeno 3 prelievi a carico dei tessuti molli con ogni campione di grandezza almeno di 1 cm, sui quali eseguire conta dei granulociti neutrofili non in estemporanea e indagini microbiologiche*
- *almeno 5 prelievi di tessuto all'interfaccia tra osso-protesi in sedi ben codificate: femore, tibia, sfondato sinoviale, canale femorale, canale tibiale sui quali eseguire conta dei neutrofili ed esame microbiologico*
- *sonicazione della protesi con coltura del sonicato (in alternativa utilizzo di ditiotreitolo con coltura dell'eluato)*****

** *L'esame istologico è dirimente ai fini diagnostici; alla chirurgia si arriva sia se gli elementi a disposizione sono altamente suggestivi per la diagnosi di infezione sia se sono dubbi (non è stato possibile il prelievo di liquido sinoviale o i reperti clinico-strumentali a disposizione non sono conclusivi); in quest'ultimo caso dovrà essere effettuato esame istologico in estemporanea (conta GN).*

*** *Sull'utilizzo dell'utilizzo di antibiotico nello spaziatore, si veda il **Box 8**.*

**** *In riferimento alla Nota DGSPS_RER 11 nov 2014 (PG 2014_422938), inerente al trattamento dei dispositivi protesici ortopedici a seguito di espianto e concomitante segnalazione di incidente, si precisa che la sonicazione precede qualunque altro trattamento (con mezzi fisici e/o chimici) della protesi espantata.*

Box 7. Requisiti organizzativo-strutturali dei centri

Presenza di:

- radiologia con *imaging* adeguato (scintigrafia)
- anatomia patologica per l'effettuazione di esame istologico in estemporanea
- laboratorio di microbiologia clinica per sonicazione e coltura degli impianti (materiale protesico, spaziatori, mezzi di sintesi)

La diagnosi di infezione associata a protesi articolari richiede una valutazione clinica integrata tra ortopedico e infettivologo dei risultati colturali e del dato istologico (CAOLA ET AL., 2013).

Dal giorno dell'espianto, il paziente considerato portatore di infezione di artroprotesi viene sottoposto a terapia antibiotica di massima *performance* microbiologica e farmacodinamica, secondo le indicazioni dei consulenti infettivologi; tale terapia deve essere iniziata in base ad eventuali isolati pre-atto chirurgico ovvero, in assenza di ogni dato microbiologico, in modo empirico (in tal caso diretta contro cocchi gram positivi multi-resistenti ma anche contro bacilli gram negativi) e successivamente corretta in base ai dati microbiologici su campioni intraoperatori, qualora disponibili.

Laddove tutti gli esami colturali eseguiti in sala operatoria dovessero risultare ne-

gativi ma l'istologia confermasse la diagnosi di infezione, il paziente prosegue con la terapia empirica. Nel caso invece risultassero negativi sia le indagini microbiologiche sia l'esame istologico definitivo, si deve prendere in considerazione la possibilità di accelerare i tempi di reimpianto, laddove l'andamento clinico e bioumorale lo consentano.

La durata della terapia antibiotica (sia mirata, sia empirica) non è predeterminata ma viene individualizzata sulla base dell'andamento clinico e bioumorale. Ciò comporta il controllo periodico dei parametri bioumorali durante tutto il periodo di trattamento. La sospensione della terapia antibiotica va considerata una volta raggiunta la stabile normalizzazione della PCR (intendendo per stabile il rilievo di due determinazioni normali a due controlli successivi eseguiti a distanza di circa 10-14 giorni).

Box 8. Spaziatori antibiotati

Le recenti linee guida IDSA sulla gestione delle infezioni proteiche (OSMON ET AL., 2013) rimangono incerte rispetto all'utilizzo degli spaziatori antibiotati, specie in presenza di infezioni provate da germi "difficili" (MRSA, stafilococchi variante a colonie piccole - *small forming colony variant*, gram negativi multiresistenti o funghi) dal momento che l'eradicazione di questi microrganismi, già difficile, potrebbe risultare ancora più difficoltosa in presenza dello spaziatore che, di fatto, costituisce un corpo estraneo.

Sulla base di tali considerazioni, si ritiene utile che, nel caso di protesi d'anca, la decisione di un eventuale utilizzo sia lasciata al chirurgo in sede di intervento.

Rispetto all'utilizzo di spaziatori con aggiunta di antibiotico, poiché la eluizione del farmaco in quel contesto è del tutto imprevedibile (ANAGNOSTAKOS ET AL., 2009), si esprime cautela rispetto al valore di tale procedura.

Dopo la sospensione della terapia antibiotica il paziente deve essere rivalutato clinicamente e dal punto di vista bioumorale e/o strumentale.

Nel caso in cui gli indici di flogosi si negativizzino e rimangano normali dopo almeno 2 settimane dalla sospensione della terapia antibiotica, e la scintigrafia con i leucociti marcati o la biopsia sinoviale TC guidata risultino negative, il paziente può essere candidato a intervento di reimpianto.

L'ultima decisione sulla indicazione al reimpianto è comunque affidata alla conta dei leucociti in estemporanea e ciò rende il controllo bioptico pre-reimpianto meno indispensabile. Se la conta dovesse risultare <5N/campo di osservazione, si può procedere al reimpianto con protesi da revisione; se la conta dovesse risultare superiore, si devono considerare le possibilità di cambiare il cemento spaziatore, di impiantare una protesi tipo *All-poly* (ginocchio) o di eseguire un intervento secondo *Girdlestone* (anca), in rapporto al numero di interventi di revisione già eseguiti.

In ogni caso si procede a sonicazione dello spaziatore con coltura del sonicato (o a trattamento con ditiotreitolo), perché alcuni studi hanno dimostrato che la colonizzazione di tale *device* rappresenta un

fattore di rischio per re-infezione ([DRAGO ET AL., 2013](#)).

Il paziente deve comunque essere informato sulla necessità di valutare l'esame istologico in estemporanea prima di procedere con l'eventuale reimpianto

Nel caso in cui gli indici di flogosi rimangano elevati o comunque alterati nonostante la terapia antibiotica, bisogna ammettere la diagnosi di persistenza di infezione e si deve procedere a nuova pulizia chirurgica con relativi prelievi intra-operatori e nuovo inizio di terapia antimicrobica (**Box 9**).

Nel caso di articolazione di ginocchio, laddove tale quadro si reiterasse dopo due interventi di pulizia e cambio spaziatore, al fine di non irrigidire ulteriormente le strutture peri-articolari, inficiando così anche il possibile buon esito di un futuro reimpianto, come alternativa a una ulteriore pulizia chirurgica può essere valutato il posizionamento di uno spaziatore articolato medicato tipo *All-poly*, associato a terapia antibiotica soppressiva per la durata di 6 mesi.

Nel caso dell'anca, dopo due tentativi falliti, in base alla tipologia di paziente e alle sue richieste funzionali può essere valutata la possibilità di effettuare un intervento secondo *Girdlestone*.

Box 9. Prelievi istologici e strumentario

Al momento di eseguire i prelievi intra-operatori, per abbassare il più possibile il tasso di contaminazione con conseguente rischio di falsi positivi, è richiesto l'utilizzo di kit sterili, uno per ogni prelievo.

Al termine dell'esecuzione dei prelievi e della pulizia chirurgica è inoltre richiesto il cambio completo dello strumentario.

4. INDAGINI MICROBIOLOGICHE

Nel **Box 10** sono indicati i materiali che possono essere oggetto di analisi microbiologiche, nelle diverse fasi del percorso diagnostico e in relazione all'eventuale trattamento chirurgico dell'infezione periprotetica.

È necessario definire al meglio la fase pre-analitica delle indagini microbiologiche (sedi e numero di campioni da prelevare, modalità di conservazione e tempistiche di

invio, **Box 11**) e fare obbligatoriamente riferimento a laboratori di microbiologia accreditati in termini di procedure diagnostiche.

Nel **Box 12** sono indicati gli interventi da evitare, perché inappropriati.

Nell'**Allegato 1** vengono riportate le indicazioni per i laboratori di microbiologia relative alla fase analitica e post-analitica.

Box 10. Indagini microbiologiche in relazione all'intervento chirurgico di trattamento dell'infezione periprotetica

INDAGINI MICROBIOLOGICHE PRE-OPERATORIE

- **Coltura del liquido articolare:** il prelievo va effettuato mediante artrocentesi
- **Emocoltura:** le emocolture per microrganismi aerobi e anaerobi vanno eseguite se è presente febbre, un esordio acuto dei sintomi, oppure un'infezione concomitante che rende probabile la presenza di batteriemia ([CORVEC ET AL., 2012a](#); [OSMON ET AL., 2013](#))

INDAGINI MICROBIOLOGICHE INTRA-OPERATORIE

- **Coltura del liquido periarticolare**
- **Coltura dei tessuti perimplantari:** durante l'intervento di pulizia o rimozione della protesi/mezzo di osteosintesi, devono essere raccolti almeno 3 e preferibilmente 5 o 6 campioni di tessuto perimplantare
- **Coltura delle componenti protesiche/dei mezzi di osteosintesi:** tutte le componenti protesiche/mezzi di osteosintesi rimossi vanno raccolti per l'analisi culturale dopo trattamento con metodiche adeguate a favorire il distacco del *biofilm* microbico

INDAGINI MICROBIOLOGICHE POST-OPERATORIE

- **Coltura dei drenaggi:** l'allestimento di colture dai drenaggi o dai liquidi di drenaggio non è raccomandato per l'elevato rischio di contaminazione dei materiali da flora commensale cutanea ([CORVEC ET AL., 2012a](#))
- **Coltura dei fissatori esterni:** in caso di infezione di un perno di fissazione transcutaneo è raccomandato il prelievo dell'essudato con siringa sterile lungo il perno ([CORVEC ET AL., 2012a](#))

Box 11. Fase pre-analitica delle indagini microbiologiche

Al fine di fornire un valido supporto al clinico ortopedico e all'infettivologo, il microbiologo deve disporre di campioni multipli da sottoporre a indagine microbiologica, prelevati da zone definite con tecniche idonee a prevenire la contaminazione crociata e in assenza di terapia/profilassi antibiotica per un adeguato periodo di tempo.

MODALITÀ DI RACCOLTA DELL'ASPIRATO ARTICOLARE

La procedura richiede asepsi e preferibilmente dovrebbe essere effettuata mediante aspirazione articolare percutanea (possibilmente eco-guidata) o comunque a capsula articolare chiusa (se eseguita durante l'intervento di revisione). Nel caso di mezzi di osteosintesi, è possibile recuperare l'eventuale fluido accumulato in zona perimplantare mediante aspirazione pre-operatoria.

Sono possibili due percorsi alternativi:

- **opzione 1:** inoculare immediatamente dopo il prelievo un'aliquota (>0,5 ml per flacone) in flaconi da emocoltura per microrganismi aerobi e anaerobi (FONT-VIZCARRA ET AL., 2010; HUGHES ET AL., 2001). Porre un'aliquota in contenitore sterile con anticoagulante per la coltura su terreno solido, la conta totale dei leucociti e il differenziale dei polimorfonucleati neutrofili;
- **opzione 2:** trasferire l'aspirato in contenitore sterile con anticoagulante per le successive analisi colturali, per la conta totale dei leucociti e il differenziale dei polimorfonucleati neutrofili.

MODALITÀ DI RACCOLTA DEI TESSUTI PERIMPLANTARI

Il prelievo di campioni biotici multipli è indispensabile al fine di aumentare la sensibilità dei metodi colturali e distinguere i microrganismi contaminanti dai patogeni.

Ogni singola biopsia di tessuto perimplantare deve essere prelevata con strumentazione separata e inserita in un contenitore dedicato, per prevenire la contaminazione crociata di tutti i campioni da sottoporre all'esame colturale.

Prelevare almeno 3 di biopsie perimplantari (preferibilmente 5 o 6) (OSMON ET AL., 2013). Nel caso di protesi articolari includere campioni prelevati dalla interfaccia protesi/osso, dalla capsula articolare e da eventuali aree con segni di infiammazione. Nel caso di mezzi di osteosintesi prelevare campioni di tessuto perimplantare e di eventuali aree con segni di infiammazione.

NB Si consiglia di prelevare campioni biotici di tessuto con volume di circa 1 cm³ al fine di agevolare le procedure analitiche.

Indagini istopatologiche (TSARAS ET AL., 2012): nei medesimi punti prelevare un numero equivalente di biopsie per la valutazione dello stato infiammatorio mediante esame istologico.

MODALITÀ DI RACCOLTA DELLE COMPONENTI PROTESICHE/MEZZI DI OSTEOSINTESI

Le componenti protesiche (stelo femorale, cotile, scudo femorale, piatto tibiale, inserto in polietilene, stelo omerale, glenoide), il cemento di fissazione, i mezzi di osteosintesi (viti, placche, chiodi endomidollari, fili) sono materiali adatti per la coltura e l'isolamento di batteri organizzati in *biofilm*.

Porre ogni singola componente protesica, o i mezzi di osteosintesi, in un contenitore rigido, sterile, con coperchio a tenuta, di idonee dimensioni. Chiudere il contenitore e inviare al laboratorio per le indagini microbiologiche necessarie, prima di procedere ai trattamenti previsti per i materiali di espanto (REGIONE EMILIA-ROMAGNA, 2014).

(continua)

TRASPORTO E CONSERVAZIONE

Consegnare immediatamente i campioni in laboratorio (tempo ottimale entro 2h) (CORVEC ET AL., 2012a). Se ciò non fosse possibile, conservare i campioni di tessuto e le componenti protesiche (o i mezzi di osteosintesi) a 4°C per massimo 24h, aggiungendo, per campioni di dimensioni ridotte, qualche goccia di soluzione fisiologica sterile. I flaconi inoculati con liquido articolare possono essere conservate a temperatura ambiente fino a 48h.

È raccomandato inviare al laboratorio le informazioni di data e ora del prelievo, nome di un referente per i prelievi, sede anatomica e informazione cliniche (antibioticoterapia, pregressi infettivologici), specificando eventuali richieste di test microbiologici mirati (es. ricerca micobatteri) (CORVEC ET AL., 2012a).

MATERIALI NON IDONEI

Pus da fistola

Le colture della secrezione da fistola non sono utili perché i microrganismi isolati spesso rappresentano la flora colonizzante della cute e non sono predittivi dell'agente causale dell'infezione profonda, con eccezione di *S. aureus* (TRAMPUZ, ZIMMERLI, 2005).

Materiale perimplantare raccolto con tampone

Vanno evitati i prelievi di materiale perimplantare mediante tampone poiché la sensibilità colturale è bassa e inferiore a quella dei campioni di tessuto perimplantare (AGGARWAL ET AL., 2013).

Box 12. Indicazioni regionali. Cosa NON fare

- Terapia antimicrobica prima dell'atto chirurgico terapeutico; la terapia antibiotica dovrebbe invece essere iniziata su base empirica precocemente ma solo dopo la raccolta intraoperatoria dei campioni
- Tamponi da eventuali tragitti fistolosi o colture da drenaggi
- Emocolture (in assenza di segni e sintomi di sepsi)

5. INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIBIOTICA NEGLI INTERVENTI DI ARTROPLASTICA

Nel **Box 13** sono fornite le indicazioni per la profilassi antibiotica negli interventi di artroplastica; in **Allegato 2** sono riportate e discusse le fonti delle raccomandazioni.

Box 13. Indicazioni regionali per la profilassi antibiotica

SCREENING PREOPERATORIO PER LA RICERCA DEI PAZIENTI COLONIZZATI DA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

- Qualora le condizioni organizzative consentano di applicare l'intero protocollo di decolonizzazione nei tempi utili, si raccomanda di eseguire lo screening per la ricerca di *Staphylococcus aureus* nei pazienti candidati a interventi di artroplastica in elezione.
- Lo screening si effettua mediante coltura del secreto nasale entro al massimo 4 settimane prima della data dell'intervento; il secreto viene raccolto utilizzando un solo tampone che viene introdotto (non oltre 1-2 cm), strisciato e ruotato in entrambe le narici per almeno 5 secondi.
- Nei pazienti positivi per *Staphylococcus aureus*, per la decolonizzazione nasale si utilizza mupirocina unguento, 3 applicazioni per narice al giorno per 5 giorni, prevedendo il termine del trattamento il più vicino possibile alla data dell'intervento.
- Nei pazienti colonizzati da MRSA, la decolonizzazione locale è associata a una doccia al giorno con clorexidina per 5 giorni consecutivi.

SCELTA DELL'ANTIBIOTICO DA UTILIZZARE IN PROFILASSI

- L'antibiotico raccomandato in profilassi è la cefazolina.
- La qualità delle evidenze non è tale da consentire una specifica raccomandazione sulla scelta dell'antibiotico da utilizzare nella profilassi della chirurgia ad alto rischio (compresa l'implantologia ortopedica) nei pazienti colonizzati da MRSA. Tuttavia, in assenza di un trial che valuti l'efficacia della profilassi con vancomicina vs cefazolina nei pazienti sottoposti a decolonizzazione, si è ritenuto di consigliare in questi pazienti l'utilizzo di cefazolina.
- Nei pazienti che risultino positivi allo screening per *Staphylococcus aureus* (MRSA o MSSA) o con anamnesi di colonizzazione non trattata, la decolonizzazione – effettuata in accordo con le procedure sopra riportate – deve essere completata dalla profilassi con cefazolina.
- I pazienti che per qualunque motivo non possono essere avviati alla decolonizzazione non dovrebbero essere sottoposti allo screening e la profilassi andrebbe comunque effettuata con cefazolina.

DURATA DELLA PROFILASSI ANTIBIOTICA PERIOPERATORIA

- La durata della profilassi negli interventi di artroprotesi rimane un problema aperto. Non ci sono dati a sostegno della prosecuzione della profilassi antibiotica oltre la sutura della ferita chirurgica.

(continua)

UTILIZZO DI ANTIBIOTICI PER CONTATTO IN PROFILASSI

- L'utilizzo di cemento impregnato di antibiotico nella profilassi degli interventi di artroprotesi al momento non dispone di evidenze solide. Si ritiene che l'utilizzo routinario di cemento medicato ai fini della prevenzione delle infezioni trovi una possibile indicazione negli interventi di revisione per infezione
- Non ci sono al momento evidenze tali da giustificare l'utilizzo di idrogel con aggiunta di antibiotici. L'utilizzo di tali *device*, fino al momento in cui il loro uso non venga validato e recepito, dovrebbe avvenire all'interno di protocolli di studio e il materiale dovrebbe essere fornito dal produttore

ALLEGATO 1. DIAGNOSI MICROBIOLOGICA DI INFEZIONE PROTESICA

FASE ANALITICA

I materiali per la diagnosi di infezione della protesi o dei mezzi di osteosintesi vanno manipolati in cappa biologica di sicurezza di classe 2. Per contenere il più possibile la possibilità di contaminazione del campione, ridurre al minimo la manipolazione e il numero di aperture di ciascun contenitore (HPA, 2012).

Il tecnico deve indossare guanti monouso e deve prestare attenzione a sostituirli durante lavorazioni prolungate. L'osservazione delle colture deve essere effettuata nelle medesime condizioni (CORVEC ET AL., 2012a, 2012b).

Coltura del liquido articolare

Opzione 1

- Centrifugare l'aliquota di liquido articolare raccolta in provetta a 3000 G per 10 minuti. Eliminare il surnatante e riportare il sedimento a un volume di 0,5 ml
- Inoculare:
 - 0,1 ml in agar sangue e 0,1 ml in agar cioccolato. Incubare in atmosfera con 5% CO₂ per 5 giorni a 36±1°C
 - 0,1 ml in agar Schaedler. Incubare in anaerobiosi per 7-10 giorni a 36±1°C
- Incubare i flaconi per emocoltura, inoculati con il liquido articolare immediatamente dopo il prelievo, in strumentazione dedicata per 14 giorni

Opzione 2

- Centrifugare il campione a 3000 G per 10 minuti. Eliminare il surnatante e riportare il sedimento a un volume di 0,5 ml
- Inoculare:
 - 0,1 ml in agar sangue e 0,1 ml in agar cioccolato. Incubare in atmosfera con 5% CO₂ per 5 giorni a 36±1°C
 - 0,1 ml in agar Schaedler. Incubare in anaerobiosi per 7-10 giorni a 36±1°C
 - 0,1 ml in brodo tioglicolato; incubare per 14 giorni a 36±1°C. Subcoltivare in agar sangue, agar cioccolato e agar Schaedler quando il brodo diventa torbido o a fine incubazione

- Allestire un preparato microscopico dal sedimento, del liquido articolare. Nelle infezioni acute è utile una colorazione di gram dell'aspirato articolare, sebbene un risultato negativo non escluda la possibilità d'infezione. In generale la colorazione di gram ha elevata specificità ma bassa sensibilità (SE 26%, SP 97%; [ZIMMERLI ET AL., 2004](#)).

Coltura dei tessuti perimplantari

- Omogeneizzare ([TRAMPUZ ET AL., 2007](#)) o vortexare per almeno 120 secondi i frammenti biotici in 3 ml di brodo (es. *brain heart infusion broth*)
- Inoculare:
 - 0,5 ml di materiale in agar sangue (0,1 ml x 5 piastre) e 0,5 ml in agar cioccolato (0,1 ml x 5 piastre). Incubare in atmosfera con 5% CO₂ per 5 giorni a 36±1°C
 - 0,5 ml di materiale in agar Schaedler (0,1 ml x 5 piastre). Incubare in atmosfera anaerobia per 7-10 giorni a 36±1°C
 - 0,5 ml di materiale in brodo tioglicolato; incubare per 14 giorni a 36±1°C. Subcoltivare in agar sangue, agar cioccolato e agar Schaedler quando il brodo diventa torbido o a fine incubazione

NOTA È utile congelare a -20 o -80°C un'aliquota di omogenato di tessuto per allestire colture supplementari in caso di necessità.

Coltura delle componenti protesiche/mezzi di osteosintesi

Opzione 1: sonicazione ([PIPER ET AL., 2009](#); [TRAMPUZ ET AL., 2007](#))

- Aprire sotto cappa a flusso laminare il contenitore delle componenti protesiche (o mezzi di osteosintesi)
- Ricoprire la componente per almeno il 90% del suo volume con soluzione di Ringer o soluzione fisiologica sterile
- Chiudere il contenitore
- Preparare il bagno di sonicazione riempiendo la vasca con acqua sterile e procedere alla degasazione
- Vortexare il contenitore con la componente per 30 secondi.
- Sonicare a 30-40 KHz 0,22±0,04 W/cm² per 5 minuti
- Vortexare per ulteriori 30 secondi

NOTA Le componenti protesiche/mezzi di osteosintesi vengono sottoposti a sonicazione negli stessi contenitori di trasporto al fine di minimizzare le possibili contaminazioni. È altresì possibile prevedere l'aggiunta della soluzione di Ringer o fisiologica nei contenitori fino a copertura della componente protesica (o mezzo di osteosintesi) direttamente in sala operatoria in campo sterile, immediatamente dopo la rimozione (CAOLA ET AL., 2013).

Pur essendo descritta in letteratura anche la possibilità di effettuare le colture dal sonicato non concentrato (TRAMPUZ ET AL., 2007), appare preferibile effettuare le colture dal sonicato dopo concentrazione (PIPER ET AL., 2009):

- Concentrare 100:1 per centrifugazione (3000 G x 10 minuti) il sonicato
- Inoculare:
 - 0,1 ml del concentrato in agar sangue 0,1 ml in agar cioccolato. Incubare in atmosfera con 5% CO₂ per 5 giorni a 36±1°C
 - 0,1 ml del concentrato in agar Schaedler. Incubare in anaerobiosi per 7-10 giorni a 36±1°C
 - 0,1 ml del concentrato in brodo tioglicolato; incubare per 14 giorni a 36±1°C. Subcoltivare in terreni solidi quando il brodo diventa torbido o a fine incubazione

NOTA Se possibile sottoporre a centrifugazione 50-100 ml di sonicato, effettuare le colture previste e conservare a -20 o -80°C il sedimento restante per allestire colture supplementari in caso di necessità. Se disponibili quantitativi di sonicato inferiori, ridurre il fattore di concentrazione o il volume di sedimento da dispensare nelle piastre e tenere conto della riduzione operata al momento della lettura delle piastre

Opzione 2: eluizione con ditiotreitolo (DRAGO ET AL., 2013)

- Allestire soluzione sterile 0,1% (w:v) di ditiotreitolo (DTT, formula empirica C₄H₁₀O₂S₂, peso molecolare: 154.2) in PBS
- Aprire il contenitore della componente protesica (o mezzo di osteosintesi) sotto cappa a flusso laminare
- Aggiungere soluzione sterile di DTT fino a coprire la componente
- Chiudere il contenitore
- Porre il contenitore su agitatore orbitale a circa 80 G per 15 minuti
- Concentrare 100:1 per centrifugazione (3000 G x 10 minuti) l'eluato

- Inoculare:
 - 0,1 ml del concentrato in agar sangue 0,1 ml in agar cioccolato. Incubare in atmosfera con 5% CO₂ per 5 giorni a 36±1°C
 - 0,1 ml del concentrato in agar Schaedler. Incubare in anaerobiosi per 7-10 giorni a 36±1°C
 - 0,1 ml del concentrato in brodo tioglicolato; incubare per 14 giorni a 36±1°C. Subcoltivare in terreni solidi quando il brodo diventa torbido o a fine incubazione.

NOTA Se possibile sottoporre a centrifugazione 50-100 ml di eluito, effettuare le colture previste e conservare a -20 o -80°C il sedimento restante per allestire colture supplementari in caso di necessità. Se disponibili quantitativi di eluito inferiori, ridurre il fattore di concentrazione o il volume di sedimento da dispensare nelle piastre e tenere conto della riduzione operata al momento della lettura delle piastre

Tempi di incubazione

Il periodo e le condizioni di incubazione delle piastre e dei brodi di arricchimento rivestono un ruolo critico per la crescita e la successiva identificazione dei microrganismi.

È stato dimostrato che l'allungamento del periodo di incubazione dei brodi di arricchimento da 5 a 14 giorni consente di aumentare la frequenza di isolamento di propionibatteri e stafilococchi di circa il 20% (BUTLER-WU *ET AL.*, 2011; SCHÄFER *ET AL.*, 2008).

Si consiglia di incubare le colture su terreno solido per aerobi per 5 giorni, quelle per anaerobi per 10 giorni verificando la crescita di eventuali colonie in prima, seconda e quinta giornata (seconda, quinta e decima giornata per colture in anaerobiosi). Proseguire l'incubazione e le letture nei tempi previsti anche in caso di coltura positiva precoce su terreno solido al fine di rilevare anche altri batteri a lenta crescita o le crescite polimicrobiche (CORVEC *ET AL.*, 2012a, 2012b).

Le colture in brodo di arricchimento vanno protratte fino a 14 giorni, verificando giornalmente l'eventuale intorbidimento del terreno di coltura. Nel caso di positività dei brodi e a fine incubazione sottocoltivare 10 µl di brodo su terreni solidi.

Identificazione dei microrganismi

Le metodiche routinarie di laboratorio per l'identificazione dei microrganismi sono adeguate nella maggior parte dei casi.

Porre attenzione:

- alla crescita di colonie "varianti" di piccole dimensioni cresciute su terreno solido. I microrganismi rimossi dal *biofilm* possono presentare caratteristiche biochimiche anomale per inattivazione di processi enzimatici nelle forme sessili. La subcoltura

ripetuta in terreni arricchiti fa spesso riacquisire i caratteri fenotipici normali e permette la corretta identificazione a livello di genere e specie (MADUKA-EZEH *ET AL.*, 2012; SENDI *ET AL.*, 2010);

- al *pattern* antibiotico degli stafilococchi coagulasi negativi, che non è un metodo sempre affidabile per distinguere ceppi diversi. I metodi molecolari hanno dimostrato che lo stesso antibiogramma può essere associato a due diversi ceppi e contrariamente, microrganismi con antibiogrammi diversi possono apparire indistinguibili alla genotipizzazione. Inoltre, ceppi diversi possono essere presenti contemporaneamente sulla stessa protesi o mezzo di osteosintesi (ATKINS *ET AL.*, 1998).

I microrganismi isolati devono essere sistematicamente conservati in congelatore sia per successive indagini clinico-epidemiologiche sia per possibili implicazioni legali (CORVEC *ET AL.*, 2012a, 2012b).

Colture negative

Le colture possono risultare falsamente negative in caso di precedente esposizione ad antibiotico, presenza di un basso numero di microrganismi, terreni di coltura inappropriati, tempi di incubazione insufficienti, microrganismi *fastidious* o tempi di trasporto dei materiali alla microbiologia prolungati.

Alcuni microrganismi, come *Abiotrophia defectiva* o *Granulicatella adiacens* (precedentemente classificata come variante nutrizionale di streptococchi) sono difficili da evidenziare in coltura.

Microrganismi inusuali o *fastidious* associati a infezioni protesiche/mezzi di osteosintesi

Nelle infezioni ricorrenti a coltura negativa per germi aerobi ed anaerobi e/o quando la storia clinica suggerisce uno specifico rischio da esposizione infettiva, è consigliabile allestire terreni specifici per germi inusuali (funghi, micobatteri, ecc.). In base alla storia clinica del paziente, le colture possono essere allestite in contemporanea con quelle di routine, oppure in una fase successiva ricorrendo ai materiali conservati a -20 o -80°C (tessuto omogenato, liquido di sonicazione o di eluizione della componente protesica o del mezzo di osteosintesi).

Prova di sensibilità agli antimicrobici

L'antibiogramma deve comprendere farmaci:

- che raggiungano alte concentrazioni tissutali;
- che siano attivi verso microrganismi a lenta crescita e organizzati in *biofilm*.

Antimicrobici da saggiare (se il test nei confronti di quella specie è previsto da EUCAST): rifampicina, levofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin, daptomicin, tecoplanin, vancomicin, linezolid, minociclina, clindamicin, acido fusidico, cotrimossazolo, amoxicillina/acido clavulanico, piperacillina-tazobactam, meropenem, ertapenem, oxacillina, fosfomicin, cefalosporine di 3^a generazione, colistin, tigeciclina.

Per le molecole testate deve essere indicato il valore della minima concentrazione inibente.

FASE POST-ANALITICA

Refertazione

Un'accurata diagnosi microbiologica di infezione associata a protesi articolari e mezzi di osteosintesi richiede una valutazione integrata dei risultati colturali ottenuti da campioni prelevati sia in fase pre-operatoria che intraoperatoria. Questo approccio permette di associare un ruolo di potenziale agente eziologico anche a microrganismi isolati da un singolo campione di tessuto o dalle componenti protesiche in carica inferiore alle soglie ritenute significative per evidenza di infezione (CAOLA ET AL., 2013).

Cariche esigue dalle colture delle componenti protesiche possono essere osservate nel caso di pazienti che non hanno sospeso la terapia antibiotica prima dell'intervento o non hanno posticipato la profilassi intraoperatoria.

In caso di mancato sviluppo di crescita microbica è consigliabile eseguire una prima refertazione preliminare a 5 giorni dalla semina, segnalando che le colture sono ancora in corso, e una seconda refertazione definitiva alla fine del periodo di incubazione.

Tessuti perimplantari e/o liquido articolare

Due o più colture intraoperatorie o la combinazione di liquido articolare pre-operatorio e colture intraoperatorie positive per lo stesso microrganismo (indistinguibile sulla base dei comuni test di laboratorio inclusi l'identificazione di genere e specie e un antibiogramma comune) possono essere considerate evidenza definitiva di infezione (CAOLA ET AL., 2013; OSMON ET AL., 2013).

Il microrganismo isolato è ritenuto agente eziologico dell'infezione e deve essere refertato con antibiogramma (OSMON ET AL., 2013).

La crescita di un microrganismo virulento (es *S. aureus*) in un singolo campione di biopsia tessutale o di liquido articolare può essere rappresentativa di infezione.

Anche in questo caso il microrganismo isolato è ritenuto agente eziologico dell'infezione e deve essere refertato con antibiogramma (OSMON ET AL., 2013).

La crescita di un microrganismo potenzialmente contaminante (es stafilococchi coagulasi negativi, *Propionibacterium acnes*) da un singolo campione di tessuto o da un singolo prelievo di liquido articolare non può essere di per sé indicativa dell'agente eziologico di infezione e il suo ruolo deve essere valutato dal clinico nel contesto delle altre evidenze disponibili (*vedi definizione di infezione protesica*) (OSMON ET AL., 2013).

Il microrganismo deve essere refertato con antibiogramma inserendo il commento: *“Possibile microrganismo contaminante: valutarne la significatività clinica”*.

Sonicato o eluito della protesi/mezzi di osteosintesi

Pur essendo in letteratura descritti dei valori soglia per l'interpretazione delle colture ottenute dopo concentrazione del liquido derivante dal trattamento dei campioni mediante sonicazione o eluizione con DTT (≥ 200 CFU/ml per il sonicato e ≥ 50 CFU/ml per l'eluito) (DRAGO ET AL., 2013; PIPER ET AL., 2009), tali indicazioni non sembrano ancora sufficientemente confrontabili e dunque pare opportuno riportare nel referto la carica microbica osservata, demandando l'interpretazione del ruolo dell'isolato alla valutazione clinico-microbiologica complessiva.

La crescita di un microrganismo esclusivamente dall'arricchimento in brodo non può essere considerata di per sé indicativa dell'agente eziologico di infezione e pertanto deve essere valutata dal clinico nel contesto delle altre evidenze disponibili (*vedi definizione di infezione protesica*) (OSMON ET AL, 2013).

In questo caso il microrganismo deve essere refertato con antibiogramma inserendo il commento: *“Possibile microrganismo contaminante: valutarne la significatività clinica”*.

ALLEGATO 2. INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIBIOTICA NEGLI INTERVENTI DI ARTROPLASTICA

Tutte le più recenti linee guida raccomandano la profilassi antibiotica perioperatoria nella chirurgia protesica ortopedica (forza della raccomandazione: elevata) ^{1,2,6}. Obiettivo del presente documento è trattare alcuni aspetti specifici, riguardanti la prevenzione del rischio infettivo nella chirurgia elettiva protesica ortopedica, rimandando i principi generali di prevenzione delle infezioni del sito chirurgico (profilassi antibiotica, interventi per la riduzione del rischio) ad altro documento regionale (MORO ET AL., 2017). In particolare, verranno trattati i seguenti punti:

- screening pre-operatorio per la ricerca dei pazienti colonizzati da MRSA
- scelta dell'antibiotico da utilizzare in profilassi
- durata della profilassi antibiotica perioperatoria
- utilizzo di antibiotici per contatto in profilassi

1. Screening pre-operatorio per la ricerca dei pazienti colonizzati da *Staphylococcus aureus*

1.1. INDICAZIONE ALLO SCREENING

Le Linee guida SIGN 2014 raccomandano di eseguire lo screening per la ricerca di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), seguita da decolonizzazione, nei pazienti candidati a chirurgia elettiva ad alto rischio (cardiochirurgia, chirurgia ortopedica, neurochirurgia, chirurgia vascolare). **FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B**

Le Linee guida statunitensi (AHSP, IDSA, SIS, SHEA; BRATZLER ET AL., 2013) nella chirurgia elettiva ortopedica definiscono utili i protocolli di decolonizzazione in associazione alla profilassi antibiotica nei pazienti colonizzati da MSSA e MRSA. Le raccomandazioni sono sostenute da almeno 2 metanalisi e da una revisione sistematica.

La prima metanalisi (KALLEN ET AL., 2005) prende in considerazione 7 studi, di cui 3 RCT e 4 studi con controllo prima-dopo, e sottolinea come non si osservi un vantaggio in termini di frequenza di infezioni del sito chirurgico – nell'ambito degli interventi di chirurgia generale – nei soggetti trattati con mupirocina nasale. Il vantaggio di screening e decolonizzazione diventa tuttavia significativo se si considera la chirurgia specialistica (cardiaca e ortopedica). In quella ortopedica, in particolare, la decolonizzazione con mupirocina riduce la frequenza di infezioni sia nello studio randomizzato (RR 0.81, 95% CI 0,38-1.73) sia in quello non randomizzato (RR 0.50, 95% CI 0.27-0.92).

La seconda metanalisi (VAN RIJEN *ET AL.*, 2008), pubblicata dalla Cochrane collaboration, include 9 RCTs. Restringendo l'analisi ai trials effettuati in ambito chirurgico, si può osservare una riduzione nella frequenza di infezioni nosocomiali nei pazienti sottoposti a screening e decolonizzazione rispetto a quelli trattati con placebo (RR 0.55, 95% CI 0.34-0.89); tuttavia, considerando solo le infezioni del sito chirurgico sostenute da *Staphylococcus aureus* la differenza non risulta più significativa, probabilmente per una mancanza di potenza dei campioni.

La revisione sistematica (CHEN *ET AL.*, 2013) valuta studi sia prospettici che retrospettivi ed è limitata alla valutazione dello screening e successiva decolonizzazione esclusivamente nella chirurgia ortopedica. Considera 19 studi e conclude che in tutti questi un approccio che comprende screening e decolonizzazione produce una riduzione della frequenza delle infezioni del sito chirurgico e risulta *cost-effective*.

1.2. MODALITÀ DI ESECUZIONE DELLO SCREENING

Lo screening si effettua mediante coltura del secreto nasale, raccolto utilizzando un solo tampone che viene introdotto, strisciato e ruotato in entrambe le narici per non oltre 1-2 cm di profondità e per almeno 5 secondi (KIM *ET AL.*, 2010).

Lo screening potrebbe essere completato da tamponi in altra sede (ascelle, inguine, ...), ma ciò potrebbe condizionare la scelta della modalità di decolonizzazione. Sotto questo aspetto, pur non essendoci studi che confrontano la decolonizzazione nasale con quella nasale e cutanea, una metanalisi sulla efficacia dei *bundle* che comprendono decolonizzazione e profilassi nel ridurre la frequenza di infezioni del sito chirurgico da gram positivi dopo chirurgia ortopedica o cardiaca, sottolinea che in 11 di 17 studi considerati per la metanalisi, in cui si è utilizzata la sola decolonizzazione nasale, questa si è dimostrata efficace in maniera statisticamente significativa nel ridurre le infezioni del sito chirurgico sostenute da *Staphylococcus aureus* (SCHWEIZER *ET AL.*, 2013) (*pooled relative risk* 0.70, 95% CI 0.50-0.97). Ciò renderebbe tra l'altro ragione della possibilità che alcune infezioni del sito chirurgico possano realizzarsi dopo l'intervento.

Una revisione sistematica di 19 studi sullo screening e la decolonizzazione limitata alla chirurgia ortopedica (CHEN *ET AL.*, 2013) sottolinea come in 6 studi sia stata utilizzata la sola mupirocina, in 10 mupirocina nasale e bagni con clorexidina, in 3 mupirocina nasale e triclosan.

1.3. MODALITÀ DI ESECUZIONE DELLA DECOLONIZZAZIONE

Per la bonifica utilizzare mupirocina pomata nasale per 5 giorni. Applicare 2-3 mm di mupirocina 2% in paraffina (con tampone o dito guantato) in ogni narice 3 volte al giorno per 5 giorni. Applicarne una quantità sufficiente a coprire la superficie delle narici. Schiacciare delicatamente la parte anteriore del naso dopo l'applicazione della pomata. Il paziente dovrebbe percepire il sapore della mupirocina. In caso di resistenza alla mupirocina, utilizzare bacitracina 3 volte al giorno per almeno 5 giorni, applicandola in entrambe le narici.

Per la bonifica cutanea utilizzare clorexidina 4%, iodopovidone 7,5% o triclosan 2%. Inumidire la cute di tutto il corpo, applicare la soluzione antisettica e sciacquare. Particolare attenzione deve essere posta a siti contaminati quali ascelle, inguine, perineo e glutei. Il detergente antisettico dovrebbe essere utilizzato per ogni altro lavaggio o per le spugnature al letto (PAN ET AL., 2011). La procedura dovrebbe essere ripetuta per 5 giorni consecutivi, prevedendo il termine del trattamento il più vicino possibile alla data dell'intervento

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE DEL PANEL

- Qualora le condizioni organizzative consentano di applicare l'intero protocollo di decolonizzazione nei tempi utili, si raccomanda di eseguire lo screening per la ricerca di *Staphylococcus aureus* nei pazienti candidati a interventi di artroplastica in elezione.
- Lo screening si effettua mediante coltura del secreto nasale entro al massimo 4 settimane prima della data dell'intervento; il secreto viene raccolto utilizzando un solo tampone che viene introdotto (non oltre 1-2 cm), strisciato e ruotato in entrambe le narici per almeno 5 secondi.
- Nei pazienti positivi per *Staphylococcus aureus*, per la decolonizzazione nasale si utilizza mupirocina unguento, 3 applicazioni per narice al giorno per 5 giorni, prevedendo il termine del trattamento il più vicino possibile alla data dell'intervento.
- Nei pazienti colonizzati da MRSA, la decolonizzazione locale **deve** essere associata a una doccia al giorno con clorexidina per 5 giorni consecutivi.

2. Scelta dell'antibiotico da utilizzare in profilassi

Le Linee guida SIGN 2014 indicano l'utilizzo di glicopeptidi in profilassi nei pazienti sottoposti a chirurgia ad alto rischio (chirurgia ortopedica, cardiocirurgia, chirurgia vascolare, neurochirurgia) che risultino colonizzati da MRSA. **FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A**

L'indicazione è sostenuta da una metanalisi (BOLON ET AL., 2004) di 7 trial randomizzati (5.761 procedure cardiocirurgiche) che confrontavano la frequenza di infezioni del sito chirurgico nei soggetti sottoposti a profilassi con glicopeptidi rispetto a quelli profilassati con antibiotici β -lattamici. I glicopeptidi non erano superiori alle β -lattamine nel ridurre la frequenza di infezioni, ma erano superiori nel ridurre le infezioni del sito chirurgico sostenute da batteri gram positivi meticillino-resistenti (RR 0.54; 95% CI 0.33-0.90).

Le Linee guida statunitensi (BRATZLER ET AL., 2013) sottolineano come non ci siano dati che testimoniano una maggiore efficacia di una classe di antibiotici rispetto a un'altra nella profilassi della chirurgia articolare protesica. L'indicazione è sostenuta da una metanalisi di 7 trial randomizzati (AL BUHAIRAN ET AL., 2008). A fronte di una dimostrata efficacia della profilassi nel ridurre la frequenza di infezioni nei pazienti sottoposti ad artroplastica, non si dimostrano invece differenze significative di efficacia né dal confronto tra cefalosporine e teicoplanina (o altri derivati delle penicilline), né tra varie classi di cefalosporine.

La già citata metanalisi sui *bundle* che utilizzano decolonizzazione e profilassi (SCHWEIZER ET AL., 2013) considera 7 studi osservazionali in cui la decolonizzazione nasale è associata a profilassi con glicopeptidi (vancomicina in 4 studi, vancomicina + cefazolina in 2 studi, teicoplanina in uno studio).

Due studi riguardavano interventi cardiocirurgici, 3 studi interventi di artroplastica, gli altri 2 riguardavano un insieme di procedure ortopediche. L'applicazione del *bundle* si è dimostrata significativamente protettiva nei confronti delle infezioni del sito chirurgico sostenute sia da batteri gram positivi in generale, sia da *Staphylococcus aureus* in particolare. Sebbene l'utilizzo del *bundle* risulti efficace nei confronti delle infezioni sostenute da MSSA che MRSA, l'effetto sulle infezioni da MRSA era più evidente.

La stessa metanalisi considera 15 studi, di cui 8 RCT, in cui la profilassi con glicopeptidi viene confrontata con quella con β -lattamine indipendentemente dallo screening e dalla decolonizzazione, e conclude che la profilassi con glicopeptidi è significativamente protettiva nei confronti delle infezioni del sito chirurgico sostenute da MRSA, ma costituisce un fattore di rischio per le infezioni da MSSA.

Se si considerano solo gli studi randomizzati la profilassi con glicopeptidi non è associata a una significativa riduzione delle infezioni sostenute da batteri gram positivi o da *Staphylococcus aureus*.

Quando vengono analizzati i 6 studi in cui la profilassi con glicopeptidi è associata a un altro antibiotico (rifampicina, clindamicina, cefuroxime, cefazolina, ticarcillina/clavulanato), questa è risultata significativamente protettiva rispetto a quella con sole β lattamine nei confronti delle infezioni del sito chirurgico sostenute da batteri gram positivi (*pooled relative risk* 0.22, 0.09-0.55), mentre l'analisi dei 9 studi in cui i glicopeptidi venivano confrontati da soli con gli antibiotici β -lattamici la differenza non raggiungeva la significatività statistica (RR 1.19, 0.99-1.45).

Una revisione Cochrane (GURUSAMY ET AL., 2013) – in cui viene valutata la profilassi antibiotica ai fini della prevenzione delle infezioni post-chirurgiche da MRSA – comprende 12 RCT per un totale di 4.704 casi. Tutti i *trial* sono ad elevato rischio di *bias* e l'eterogeneità impedisce di effettuare la metanalisi. La revisione conclude che non ci sono evidenze che associazioni di antibiotici o prolungamenti nel tempo di somministrazione della profilassi forniscano qualche beneficio nel ridurre le infezioni post-chirurgiche da MRSA.

Una recente metanalisi (SALEH ET AL., 2015) – che valuta il confronto tra glicopeptidi e β -lattamine nella prevenzione delle infezioni del sito chirurgico in cardiocirurgia, chirurgia ortopedica e chirurgia vascolare – considera 14 studi randomizzati in cui un glicopeptide (in 8 casi vancomicina, nei rimanenti 6 teicoplanina) da solo o in associazione con antibiotici non β -lattamici è stato confrontato con una β -lattamina (cefazolina, cefuroxime, cefamandolo e, in un solo caso, ceftriaxone). Cinque studi riguardavano interventi cardiocirurgici, 6 interventi ortopedici, 2 interventi di chirurgia vascolare, 1 intervento sia cardiocirurgico che vascolari. In tutti gli studi, tranne uno riguardante la cardiocirurgia, il rischio di *bias* era elevato o sconosciuto. Non si sono rilevate differenze nella frequenza di infezioni del sito chirurgico tra i regimi profilattici considerati. La profilassi con glicopeptidi rispetto a quella con β -lattamine riduce il rischio di infezioni del sito chirurgico da staphylococchi resistenti del 48% (RR 0.52; 95% CI 0.29-0.93; $P = 0.03$) e da enterococco del 64% (RR 0.36; 95% CI 0.16-0.80; $P = 0.01$), ma aumenta il rischio di infezioni respiratorie del 54% (RR 1.54; 95% CI 1.19-2.01; $P \leq 0.01$). Una sottoanalisi effettuata sugli interventi cardiocirurgici evidenzia una superiorità delle β -

lattamine nel prevenire le infezioni del sito chirurgico toraciche superficiali e profonde, le infezioni da staphylococchi sensibili e le infezioni del tratto respiratorio.

In assenza di un trial randomizzato, il quesito non risolto riguarda il ruolo relativo della decolonizzazione e dell'antibiotico in profilassi nella prevenzione delle infezioni del sito chirurgico sostenute da MRSA. Sulla base delle evidenze disponibili se la profilassi con glicopeptidi è verosimilmente raccomandabile nei pazienti colonizzati da MRSA, risulta difficile stabilire se sia ancora raccomandabile in pazienti decolonizzati con successo, considerando che in alcuni *setting* chirurgici questa potrebbe esporre a un maggiore rischio di infezioni respiratorie e da MSSA. D'altra parte risulterebbe poco praticabile ed economicamente oneroso controllare l'esito della decolonizzazione prima dell'intervento.

Nei pazienti non colonizzati la profilassi andrebbe effettuata con cefalosporine di prima o seconda generazione.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE DEL PANEL

- L'antibiotico raccomandato in profilassi è la cefazolina.
- La qualità delle evidenze non è tale da consentire una specifica raccomandazione sulla scelta dell'antibiotico da utilizzare nella profilassi della chirurgia ad alto rischio (compresa l'implantologia ortopedica) nei pazienti colonizzati da MRSA. Tuttavia, in assenza di un trial che valuti l'efficacia della profilassi con vancomicina vs cefazolina nei pazienti sottoposti a decolonizzazione, si è ritenuto di consigliare in questi pazienti l'utilizzo di cefazolina.
- Nei pazienti che risultino positivi allo screening per *Staphylococcus aureus* (MRSA o MSSA) o con anamnesi di colonizzazione non trattata, la decolonizzazione – effettuata in accordo con le procedure sopra riportate – deve essere completata dalla profilassi con cefazolina.
- I pazienti che per qualunque motivo non possono essere avviati alla decolonizzazione non dovrebbero essere sottoposti allo screening e la profilassi andrebbe comunque effettuata con cefazolina.

3. Durata della profilassi antibiotica perioperatoria

Le Linee guida statunitensi (BRATZLER *ET AL.*, 2013) non danno raccomandazioni specifiche sulla durata della profilassi nella chirurgia protesica ortopedica. Una profilassi di 24 ore sarebbe supportata da uno studio del 1983 (NELSON *ET AL.*, 1983) in cui a 358 pazienti sottoposti a intervento di artroplastica di anca o di ginocchio e a riparazione di frattura di anca è stata somministrata a scopo profilattico cefazolina 20 minuti prima dell'intervento, quindi sono stati randomizzati a continuare la profilassi per 24 ore o per 7 giorni. Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella percentuale di infezioni.

Le Linee guida SIGN 2014 raccomandano di considerare una profilassi antibiotica fino a 24 ore negli interventi di artroprotesi. **FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B**

La raccomandazione è basata sui dati del registro norvegese di interventi di artroplastica di anca negli anni 1987-2001 (ENGESÆTER *ET AL.*, 2003). I dati dimostrerebbero che una profilassi sistemica e con cemento antibiotato è maggiormente efficace della sola profilassi sistemica, che si consideri come *end point* la revisione, la mobilizzazione asettica, o l'infezione.

Confrontando i dati relativi a diverse modalità di somministrazione della profilassi (selezionando solo le profilassi con cefalosporine o penicilline), si osserva una maggiore efficacia di dosi multiple giornaliere rispetto alla dose singola, mentre la somministrazione di antibiotici in profilassi oltre le 24 ore non risulta in nessun vantaggio aggiuntivo.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE DEL PANEL

- La durata della profilassi negli interventi di artroprotesi rimane un problema aperto. Non ci sono dati a sostegno della prosecuzione della profilassi antibiotica oltre la sutura della ferita chirurgica.

4. Utilizzo di antibiotici per contatto in profilassi

4.1. UTILIZZO DI CEMENTO IMPREGNATO DI ANTIBIOTICO

Le Linee guida SIGN 2014 danno indicazione di utilizzare cemento impregnato di antibiotico, oltre che antibiotico per via sistemica, per la profilassi negli interventi di artroprotesi. *FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B*

Le evidenze a favore di tale raccomandazione derivano dalla già citata valutazione dei dati sulle artroprotesi di anca provenienti dal registro norvegese negli anni 1987-2001 (ENGESÆTER ET AL., 2003), che evidenziano differenze significative di esito tra i pazienti sottoposti alla sola profilassi per via sistemica e quelli in cui è stato utilizzato anche cemento impregnato di antibiotico [rispettivamente, una frequenza maggiore di 1,4 volte se si utilizzano le revisioni come *end point* ($p < 0.001$), di 1,3 volte se si considerano le mobilizzazioni asettiche ($p < 0.02$) e di 1,8 se si considerano le mobilizzazioni settiche ($p < 0.01$].

Tuttavia, vi sono alcuni aspetti da valutare a tale riguardo. In primo luogo, i dati da registri valutano solo la frequenza di reintervento e non la frequenza degli eventi infettivi. Inoltre, come sottolineato dalle Linee guida statunitensi (BRATZLER ET AL., 2013), la Food and Drug Administration ha approvato l'uso del cemento medicato solo in caso di revisioni in due tempi. Infine, uno studio osservazionale olandese (VAN KASTEREN ET AL., 2007), che valuta i fattori di rischio per infezione del sito chirurgico in 1.992 pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi di anca nel periodo 2000-2002, conclude che l'uso di cemento impregnato di antibiotico e il prolungamento della profilassi oltre la durata dell'intervento non riducono la frequenza di infezioni.

Una metanalisi (ZHU ET AL., 2013), che include 8 RCT e distingue tra infezioni superficiali e profonde, evidenzia che il cemento antibiotato è inferiore alla profilassi per via sistemica nella riduzione delle infezioni superficiali, e superiore nella riduzione delle infezioni profonde. Risulta tuttavia singolare come la stessa metanalisi dimostri differenze di esito statisticamente non significative tra il cemento medicato e quello non medicato, e, viceversa, differenze significative qualora si confronti l'uso di cemento medicato con la profilassi per via sistemica.

Una seconda metanalisi (WANG ET AL., 2013) include 6 studi, di cui 4 RCT e 2 studi retrospettivi, per un totale di 26.791 pazienti e valuta il confronto tra cemento impregnato di antibiotico e cemento non antibiotato nella prevenzione delle infezioni dopo impianto di artroprotesi (di anca, ginocchio e spalla). L'analisi dei dati non dimostra differenze statisticamente significative tra i due tipi di cemento, sia valutando complessivamente i 6 *trial* sia considerando separatamente RCT e studi osservazionali.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE DEL PANEL

- L'utilizzo di cemento impregnato di antibiotico nella profilassi degli interventi di artroprotesi al momento non dispone di evidenze solide. Si ritiene che l'utilizzo routinario di cemento medicato ai fini della prevenzione delle infezioni trovi una possibile indicazione negli interventi di revisione per infezione.

4.2. ALTRI SISTEMI DI RILASCIO DI ANTIBIOTICO PER LA PROFILASSI DI INFEZIONI LOCALIZZATE NELLA CHIRURGIA ORTOPEDICA

La presenza di un impianto aumenta la capacità dei microrganismi di produrre un'infezione. Ciò sembra in larga parte collegato a deficit di fagocitosi nei tessuti circostanti all'impianto e alla capacità dei microrganismi di crescere all'interno del biofilm (TER BOO ET AL., 2015). La particolare natura delle infezioni periprotetiche ha stimolato la ricerca di materiali e tecnologie finalizzate alla prevenzione locale delle infezioni stesse.

I materiali e le tecnologie proposte dovrebbero rispettare alcune caratteristiche:

- essere biocompatibili;
- dimostrare una forte evidenza di efficacia antinfettiva sia in vitro sia in vivo sia specificatamente in un modello appropriato di infezione di protesi;
- non compromettere la stabilità dell'impianto;
- dimostrare una lunga durata dell'effetto antinfettivo;
- le caratteristiche meccaniche del biomateriale devono essere tali da garantirne la resistenza agli stress sia durante sia dopo l'intervento chirurgico (GALLO ET AL., 2014).

Sotto questo aspetto si sta facendo strada l'utilizzo del DAC, un idrogel completamente bioassorbibile (DAC®, Novagenit®, Mezzolombardo, Italia), recentemente marcato CE, che è fornito come polvere sterile in una siringa per essere idratato al momento dell'uso.

Nell'ambito di uno studio pre-clinico (GIAVARESI ET AL., 2014) il gel addizionato di vancomicina è stato utilizzato per rivestire il chiodo endomidollare in 10 conigli adulti su un totale di 30 in cui è stato inoculato MRSA nel femore. Gli animali sono stati confrontati in termini di infezioni locali e sistemiche. Dopo 7 giorni dall'impianto nessuno degli animali trattato con DAC presentava emocolture positive in confronto con la positività dell'esame in tutti gli altri animali. La presenza di DAC con aggiunta di vancomicina era associata con una riduzione della carica batterica locale tra il 72 e il 99% rispetto ai controlli, senza generare effetti collaterali.

Uno studio in vitro, condotto all'interno di un progetto collaborativo multicentrico finanziato dalla Commissione europea (*A Novel Approach to Implant-Related Infections in Orthopaedics and Trauma Surgery*), evidenzia che la sostanza antibatterica aggiunta al gel (vancomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, N-acetilcisteina e sodio salicilato) viene rilasciata in meno di 96 ore e l'80% del gel viene recuperato sull'impianto dopo l'inserzione a pressione ([DRAGO ET AL., 2014](#)).

Al momento non sono disponibili dati provenienti da studi clinici.

È necessario considerare che – in assenza di algoritmi validati che permettano una stratificazione adeguata della casistica e l'identificazione certa degli interventi a rischio maggiore ([GALLO ET AL., 2014](#)) e poiché in teoria tutti i pazienti sottoposti a intervento di artroplastica potrebbero andare incontro a un'infezione – questi dispositivi dovrebbero essere utilizzati in tutti gli interventi, con un notevole impatto sui costi; inoltre, altri quesiti riguardano la sicurezza di questi dispositivi, le loro modalità di utilizzo (se insieme o in alternativa alla profilassi per via sistemica), l'eventuale impatto sulle resistenze batteriche.

Pur considerando l'approccio assolutamente innovativo e le interessanti premesse, si ritiene che prima di implementare l'uso di questi *device* sarebbe necessario dimostrare una riduzione delle infezioni di protesi in studi di popolazione ben disegnati (e, in considerazione dei costi, auspicabilmente corredati da analisi di costo-efficacia della tecnologia; [GALLO ET AL., 2014](#)).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE DEL PANEL

- Non ci sono al momento evidenze tali da giustificare l'utilizzo di idrogel con aggiunta di antibiotici. L'utilizzo di tali device, fino al momento in cui il loro uso non venga validato e recepito, dovrebbe avvenire all'interno di protocolli di studio, e il materiale dovrebbe essere fornito dal produttore.

BIBLIOGRAFIA

- Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab Cultures Are Not As Effective As Tissue Cultures for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *Clin Orthop Relat Res*, 2013 Oct; 471(10):3196-3203.
- AIMN - Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare. *Raccomandazioni procedurali per lo studio delle infezioni–infiammazioni*. Versione 03/2012.
https://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_infezioni.pdf
(ultimo accesso luglio 2017)
- Al Buhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Br]*, 2008; 90-B:915-919.
- Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, Kelm J. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo. *Acta Orthop*, 2009 Apr; 80(2):193-197.
- ASSR - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. *Sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico in Emilia-Romagna. Interventi ortopedici dal 1/1/2007 al 31/12/2014*. Bologna, 2016.
<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/sorveglianza-infezioni-chirurgiche-rer-ortopedici-2007-2014>
(ultimo accesso luglio 2017)
- Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, McLardy-Smith P, Berendt AR. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol*, 1998; 36(10):2932-2939.
- Barbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, Osmon DR. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis*, 1998; 27:1247-1254.
- Bolon MK, Morlote M, Weber SG, Koplan B, Carmeli Y, Wright SB. Glycopeptides Are No More Effective than b-Lactam Agents for Prevention of Surgical Site Infection after Cardiac Surgery: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2004; 38:1357-1363.
- Bori G, Muñoz-Mahamud E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, Garcia E, Riba J, Mensa J, Soriano A. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. *Mod Pathol*, 2011 Apr; 24(4):579-584.
- Brannan SR, Jerrard DA. Synovial fluid analysis. *The Journal of Emergency Medicine*, 2006; 30(3):331-339.

- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*, 2013 Feb 1; 70(3):195-283.
- Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA 3rd, Cookson BT. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of *Propionibacterium acnes* prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*, 2011; 49(7):2490-2495.
- Caola I, Tessarolo F, Piccoli F, Dorigotti P, Nollo G, Gaino M, Lanzafame P, Caciagli P. Infections associated to fracture fixation devices: usefulness of integrating information from different cultural methods. *Proceedings of the 23rd ECCMID, Berlin*, 2013.
- Caole I, Drago L. (a cura di). Percorso diagnostico. *XLII Congresso Nazionale AMCLI Rimini*, 12-15 novembre 2013 – Infezioni delle protesi articolari e dei mezzi di osteosintesi.
<http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/10/PercorsodiagnosticoptotesiarticolariAMCLI2013.pdf>
(ultimo accesso luglio 2017)
- Catanzano A, Phillips M, Dubrovskaya Y, Hutzler L, Bosco J 3rd. The standard one gram dose of Vancomycin is not adequate prophylaxis for MRSA. *Iowa Orthop J*, 2014; 34:111-117.
- CDC. *CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections*. January 2014.
https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf
(ultimo accesso luglio 2017)
- Chen AF MD, Wessel CB, Rao N. Staphylococcus aureus Screening and Decolonization in Orthopaedic Surgery and Reduction of Surgical Site Infections. *Clin Orthop Relat Res*, 2013; 471:2383-2399.
- Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*, 2012a Oct; 35(10):923-934.
- Corvec S, Loiez C, Portillo ME, Rottman M, Trampuz A. Bone and joint infections. In Cornaglia G, Courcol R, Herrmann JL, Kahlmeter G, Peigue-Lafeuille H, Vila J. (editors). *European manual of Clinical microbiology*, 1st ed. 2012b, pp 227-34.
- de Vries EFJ, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with 99mTc-HMPAO. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37:842-848.
- Drago L, Signori V, De Vecchi E, Vassena C, Palazzi E, Cappelletti L, Romanò D, Romanò CL. Use of dithiothreitol to improve the diagnosis of prosthetic joint infections. *J Orthop Res*, 2013; 31(11):1694-1699.

- Drago L, Boot W, Dimas K, Malizos K, Hänsch GM, Stuyck J, Gawlitta D, Romanò CL. Does Implant Coating With Antibacterial-Loaded Hydrogel Reduce Bacterial Colonization and Biofilm Formation in Vitro? *Clin Orthop Relat Res*, 2014; 472(11):3311-3323.
- Engesæter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty Effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0–14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand*, 2003; 74(6):644-651.
- Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res*, 2010; 468(8):2238-2243.
- Gallo J, Holinka M, Moucha CS. Antibacterial Surface Treatment for Orthopaedic Implants. *Int J Mol Sci*, 2014; 15(8): 13849-13880.
- Ghanem E, Parvizi J, Burnett RSJ, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, Barrack RL. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 2008 Aug; 90(8):1637-1643.
- Giavaresi G, Meani E, Sartori M, Ferrari A, Bellini D, Sacchetta AC, Meraner J, Sambri A, Vocale C, Sambri V, Fini M, Romanò CL. Efficacy of antibacterial-loaded coating in an in vivo model of acutely highly contaminated implant. *International Orthopaedics (SICOT)*, 2014; 38(7):1505-1512.
- Gurusamy KS, Koti R, Wilson P, Davidson BR. Antibiotic prophylaxis for the prevention of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) related complications in surgical patients. *The Cochrane Library*, 2013, Issue 8.
- HPA - Health Protection Agency. *Investigation of Prosthetic Joint Infection Samples. UK Standards for Microbiology Investigations*. 2012. B 44 Emissione 1.2. <http://www.hpa.org.uk/SMI/pdf> (ultimo accesso luglio 2017)
- Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, Cockerill FR 3rd. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol*, 2001; 39(12):4468-4471.
- Kallen AJ, Wilson CT, Larson RJ. Perioperative intranasal mupirocin for the prevention of surgical-site infections: systematic review of the literature and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005 Dec; 26(12):916-922.
- Kim DH, Spencer M, Davidson SM, Li L, Shaw JD, Gulczynski D, Hunter DJ, Martha JF, Miley GB, Parazin SJ, Dejoie P, Richmond JC. Institutional Prescreening for Detection and Eradication of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Patients Undergoing Elective Orthopaedic Surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 2010 Aug 4; 92(9):1820-1826.

- Lorenzini S, Morozzi G, Genco RL, Massanti MF, Ruggeri M, Scandone L, Tabacco F. Linee guida per l'analisi del liquido sinoviale: proposta. *La rivista italiana della medicina di laboratorio periodico*. SIPMel - Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio, 2008; 4:8-15.
<http://www.sipmel.it/it/riviste/articolopdf.php/2372> (ultimo accesso luglio 2017)
- Maduka-Ezeh AN, Greenwood-Quaintance KE, Karau MJ, Berbari EF, Osmon DR, Hanssen AD, Steckelberg JM, Patel R. Antimicrobial susceptibility and biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* small colony variants associated with prosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012; 74(3):224-229.
- Moro ML, Pan A, Parenti M, Marcelli E. *Prevenzione delle infezioni del sito chirurgico*. Dossier n. 261. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, 2017.
<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss261> (ultimo accesso luglio 2017)
- Nelson CL, Green TG, Porter RA, Warren RD. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*, 1983 Jun; (176):258-263.
- Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America.; Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2013 Jan; 56(1):1-10.
- Pan A, Cappelli V, Parenti M, Moro ML, Pantosti A, Pompa MG, Salcuni P. *Raccomandazioni sul controllo della diffusione nosocomiale dello Staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MRSA)*. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, 2011.
<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/raccomandazioni-mrsa-pan-2011> (ultimo accesso luglio 2017)
- Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am*, 2006; 88(Suppl 4): 138-147.
- Parvizi J, Ghanem E, Sharkey P, Aggarwal A, Burnett RSJ, Barrack RL. Diagnosis of infected total knee: findings of a multicenter database. *Clin Orthop Relat Res*, 2008; 466:2628-2633.
- Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*, 2013 Nov; 95-B(11).
- Parvizi J, Gehrke T; International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*, 2014; 29(7):1331.

- Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, McDowell A, Patrick S, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Fernandez Sampedro M, Patel R. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *J Clin Microbiol*, 2009; 47(6):1878-1884.
- Regione Emilia-Romagna. Nota del Direttore generale Sanità e politiche sociali. Trattamento dei dispositivi protesici ortopedici (Classificazione CND P09) a seguito di espianto e concomitante segnalazione di incidente, prima della consegna al fabbricante. PG 2014/209994 del 15 maggio 2014.
- Roca M, de Vries EFJ, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with ¹¹¹In-oxine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37:835-841. http://www.eanm.org/publications/guidelines/1_EJNMMI_InfInf_GL_WBCLabelling_111In_04_2010.pdf (ultimo accesso luglio 2017)
- Saleh A, Khanna A, Chagin KM, Klika AK, Johnston D, Barsoum WK. Glycopeptides Versus β -Lactams for the Prevention of Surgical Site Infections in Cardiovascular and Orthopedic Surgery. A Meta-Analysis. *Annals of Surgery*, January 2015, 261(1):72-80.
- Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis*, 2008; 47(11):1403-1409.
- Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 2008 Sep; 90(9):1869-1875.
- Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, Carson J, Formanek M, Hafner J, Braun B, Herwaldt L. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis *BMJ*, 2013; 346:f2743.
- Sendi P, Frei R, Maurer TB, Trampuz A, Zimmerli W, Graber P. Escherichia coli variants in periprosthetic joint infection: diagnostic challenges with sessile bacteria and sonication. *J Clin Microbiol*, 2010 May; 48(5):1720-1725.
- Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson ANA, Trentham DE. Synovial fluid tests. What should be ordered? *JAMA*, 1990 Aug 22-29; 264(8):1009-1014.
- SIGN. *Antibiotic prophylaxis in surgery*. SIGN, updated April 2014.
- SNLG - Sistema nazionale per le linee guida. *SNLG 17. Antibiotico profilassi perioperatoria dell'adulto. Linee guida*. 2008, aggiornamento 2011. http://www.snlq-iss.it/cms/files/LG_AntibioticoP_Unico_2008.pdf (ultimo accesso giugno 2017)
- Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*, 1999; 81:672-683.

- Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*, 2014 Apr; 27(2):302-345.
- ter Boo GJA, Grijpma D, Moriarty TF, Richards RG, Eglin D. Antimicrobial delivery systems for local infection prophylaxis in orthopedic- and trauma surgery. *Biomaterials*, 2015; 52:113-125.
- Tercic D, Bozic B. The Basis of the Synovial Fluid Analysis. *Clinical Chemistry Lab Med*, 2001; 39(12): 1221-1226.
- Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*, 2005; 135(17-18):243-251.
- Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*, 2004 Oct 15; 117(8):556-562.
- Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*, 2007 Aug 16; 357(7):654-663.
- Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, Mabry T, Erwin PJ, Murad MH, Montori VM, West CP, Osmon DR, Berbari EF. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*, 2012; 94(18):1700-1711.
- Van Kasteren MEE, Manniën J, Ott A, Kullberg B-J, de Boer AS, Gyssens IC. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *Clinical Infectious Diseases*, 2007; 44:921-927.
- Van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *The Cochrane Library*, 2008, Issue 4.
- Yi Z, Bin S, Jing Y, Zongke Z, Pengde K, Fuxing P. No decreased infection rate when using antibiotic-impregnated cement in primary total joint arthroplasty. *Orthopedics*, December 2014; 37(12):839-845.
- Zhu C, Cheng T, Peng X, Zhang W, Qin H, Zhang X. A Systematic Review and Meta-Analysis of Antibiotic-Impregnated Bone Cement Use in Primary Total Hip or Knee Arthroplasty. *PLOS ONE*, 2013; 8(12):e82745.
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*, 2004; 351(16):1645-1654.