

Protocollo diagnostico

**PERCORSO DIAGNOSTICO INFEZIONI DELLE PROTESI
ARTICOLARI: DIAGNOSI MICROBIOLOGICA**

Dott.ssa Marina Gaino - U.O. Microbiologia e Virologia

Dott. Claudio Paternoster - U.O. Malattie Infettive

Dott. Paolo Lanzafame - U.O. Microbiologia e Virologia

1- SCOPO e RAZIONALE

Il presente documento ha lo scopo di ottimizzare le metodiche per la diagnosi microbiologica di protesi infetta attraverso la revisione del protocollo diagnostico utilizzato a partire dal 2010 presso l'U.O. di Microbiologia e Virologia dell'Ospedale di Trento, alla luce dei più recenti dati di letteratura, ai principi della Evidence Based Medicine e delle raccomandazioni desunte da linee guida internazionali.

Il percorso diagnostico considerato, proposto a livello nazionale (XXXIX Congresso AMCLI 2010) risponde alle raccomandazioni desunte dalla letteratura ed è supportato da una attività di studio svolta dal laboratorio in stretta collaborazione con i clinici che ha portato all'introduzione e implementazione di procedure per la raccolta di componenti protesiche presso le sale operatorie del Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia e alla produzione di protocolli condivisi. L'analisi effettuata conferma la validità dell'attuale protocollo operativo e non porta a sostanziali modifiche procedurali nelle varie fasi del processo analitico.

2 - STRATEGIA DI RICERCA DEI DOCUMENTI

La ricerca bibliografica è stata effettuata utilizzando adeguate parole chiave su siti specialistici (PubMed – Medline, www.nih.gov)

3 – INTRODUZIONE

L'infezione su protesi articolare, con una incidenza stimata intorno allo 0.5 – 4% degli interventi, rappresenta la complicanza più grave in chirurgia protesica ortopedica e la causa più frequente di reintervento precoce; una accurata diagnosi

microbiologica assicura una gestione corretta dell'evento infettivo che differisce sensibilmente rispetto alla gestione del fallimento asettico.

Considerato che la definizione di ogni singolo caso e il relativo iter diagnostico richiedono un approccio multidisciplinare e una terapia medica prolungata spesso associata a revisione chirurgica, risulta di fondamentale importanza una diagnosi accurata che porti all'isolamento dell'agente eziologico e possibilmente alla refertazione delle MIC nel relativo antibiogramma.

4 - EPIDEMIOLOGIA

Anche se l'incidenza di complicanze infettive nella chirurgia protesica si è enormemente ridotta nel corso dei decenni, assestandosi ormai su valori di 1,7% per gli impianti primari di anca e di 2,5% per quelli di ginocchio (*Leone, 2010*) il numero assoluto di interventi è, in tutti i paesi occidentali, in rapida e costante crescita. L'Italia è tra i primi posti in Europa per il numero di protesi d'anca (che sono circa l'80% di tutte le protesi articolari) con circa 100 mila impianti l'anno, con un fattore di crescita del 5% annuo e una spesa per il Servizio Sanitario Nazionale pari a un miliardo e trecento milioni di euro per operazioni e ricoveri e 500 milioni di euro per la riabilitazione.

L'Italia è tra i paesi europei dove si effettua il maggior numero di protesi d'anca; su circa 700 mila interventi europei oltre 100 mila riguardano il nostro Paese, superato soltanto da Germania (250 mila) e Francia (130 mila). Per l'enorme impatto in termini di salute e costi che comportano, le infezioni protesiche (PJI) sono certamente tra le patologie che hanno concentrato di più l'attenzione di numerosi e qualificati gruppi di ricerca (in Europa: ESGIAI-ESCMID Study group for Implant-Associated infections; EBJIS -European Bone and Joint Infection Society).

Il numero di impianti protesici di anca e ginocchio nel 2006 è stato, nei soli Stati Uniti di 800.000 (*Cataldo, 2010*). Entro il 2030 è prevista una crescita di tali tipologie di interventi pari al 174% per l'anca e 673% per il ginocchio (*Kurtz, 2007*). L'impatto sulla salute pubblica in termini di mortalità (valutata tra 1 e 3%), morbilità e costi economici è pesante e il costo economico delle PJI, in particolare, risulta assai elevato e destinato a salire in caso di trattamenti non ottimali.

5 - L'INFEZIONE DELLA PROTESI ARTICOLARE

DEFINIZIONE DI INFEZIONE DELLA PROTESI ARTICOLARE

La definizione di infezione periprotetica prevede il riscontro di almeno uno dei seguenti criteri:

- Presenza di un tragitto fistoloso comunicante con la protesi e/o la cavità articolare.
- Infiammazione acuta dei tessuti periprotetici all'esame istologico ($\geq 1 - \geq 10$ polimorfonucleati neutrofili per campo ad alto ingrandimento (600-400x))

- Elevato numero di leucociti nel liquido articolare ($\geq 1.7 \times 10^9/L$ con $\geq 65\%$ neutrofili)
- Purulenza nello spazio periprotetico.
- Isolamento dello stesso microrganismo da due o più colture di liquido articolare o biopsie di tessuto periprotetico.
- Isolamento di microrganismi in carica significativa dal sonicato della componente protesica.

- **Fattori di rischio per infezione di protesi:**

GENERALI:

- stato nutrizionale del paziente
- patologie dismetaboliche (diabete mellito)
- artrite reumatoide
- malattie neoplastiche
- immunodeficienze (congenite, acquisite)
- alcolismo e tabagismo

LOCALI:

- focolai settici a livello dentario, cutaneo, respiratorio, urinario
- vasculopatie periferiche
- presenza di ematoma postoperatorio
- pregressi interventi chirurgici nella stessa sede

Le infezioni protesiche possono essere classificate in base ad un criterio temporale (tempo di insorgenza dei sintomi dopo l'impianto) in:

Infezioni precoci (early infections): tempo di insorgenza < 3 mesi. Vengono acquisite durante l'intervento o nei 2-4 giorni successivi; possono essere anche di origine ematogena. Sono causate da microrganismi ad alta virulenza (*S. aureus*, bacilli gram negativi).

Infezioni ritardate (late infections): tempo di insorgenza tra 3 e 24 mesi. Vengono acquisite durante l'intervento e sono causate da microrganismi a bassa virulenza (stafilococchi coagulasi negativi o *Propionibacterium acnes*).

Infezioni tardive (very late infections) (>24 mesi), causate prevalentemente da disseminazione ematogena da siti di infezione remoti.

Una diagnostica microbiologica corretta e tempestiva nelle infezioni precoci (< 4 settimane) e nelle infezioni tardive precocemente diagnosticate, può rendere possibile un approccio conservativo della protesi poiché i microrganismi non sono ancora organizzati in biofilm; le infezioni ritardate e le diagnosi non tempestive (> 4 settimane) di infezioni precoci e tardive implicano la strutturazione e maturazione del biofilm microbico con necessità di rimozione della protesi.

6 - LA DIAGNOSI DI INFEZIONE PROTESICA

Si basa sulla valutazione dei seguenti criteri:

- Indici di flogosi

- Imaging
- **Esame del liquido articolare (cito-chimico e microbiologico)**
- **Esame istologico e microbiologico del tessuto periprotetico**
- **Esame microbiologico delle componenti protesiche**

Le linee guida sulla diagnosi delle PJI pubblicate dalla American Academy of Orthopaedic Surgeons nel Giugno 2010 (*AAOS, 2010*) consentono di focalizzare alcuni aspetti quali la forte indicazione ad eseguire una artrocentesi nell'iter diagnostico di una sospetta PJI. Il campione andrebbe raccolto dopo almeno 2 settimane di sospensione della terapia antibiotica ed inviato, oltre che per gli esami colturali, anche per la conta dei globuli bianchi; questa pratica appare utilissima per una corretta diagnosi. Le recenti linee guida francesi identificano in 1700 cell/mmc il limite di cellule oltre cui la probabilità di infezione appare molto significativo (sensibilità 94%, specificità 88%). Analogamente una percentuale di granulociti superiore al 65% appare fortemente suggestivo per PJI (*SPILF 2010*). Sempre incerto appare il ruolo delle indagini scintigrafiche che comunque non dovrebbero essere ritenute affidabili entro i primi 6 mesi dall'intervento.

La letteratura concorda sull'importanza di ottenere una precisa diagnosi eziologica; tuttavia è noto come in una parte non trascurabile di PJI non sia possibile l'isolamento del germe responsabile. L'impiego di antibiotici prima dell'esecuzione degli esami colturali appare essere la principale causa del mancato isolamento dell'agente eziologico (*Davud 2010*). I tentativi di migliorare l'accuratezza diagnostica hanno visto negli ultimi anni concentrare gli sforzi in particolare su una procedura particolare: la sonicazione. Questo trattamento fisico, applicato per la prima volta agli impianti protesici da Trampusz (*Trampusz, 2007*), consente di aumentare la sensibilità delle indagini colturali anche in caso di precedente trattamento antibiotico, e si è imposta pertanto come procedura routinaria.

Una recente revisione sistematica delle procedure diagnostiche basata sulla EBM (*Larsen, 2012*) ha identificato alcuni elementi chiave che appaiono correlati ad una maggiore efficienza diagnostica:

- raccolta di campioni multipli dal sito di infezione
- scelta del mezzo di conservazione/trasporto del campione
- inoculo del liquido sinoviale direttamente nei flaconi per emocoltura
- coltura del sonicato, ottenuto dopo sonicazione delle componenti protesiche, dopo concentrazione
- prolungamento dei tempi di incubazione delle colture fino a 14 gg.

Il numero critico di campioni positivi per la conferma di infezione, anche se oggetto di dibattito, risulta essere pari a due (*Schafer, 2008*). Tale è il criterio diagnostico attualmente utilizzato per la definizione di infezione e per la conferma dell'agente eziologico.

Una diagnostica microbiologica corretta e tempestiva nelle infezioni precoci (< 4 settimane) e nelle infezioni tardive precocemente diagnosticate, può rendere possibile un approccio conservativo della protesi poiché i microrganismi non sono ancora organizzati in biofilm.

Diversamente, le infezioni ritardate e le diagnosi non tempestive (> 4 settimane) di infezioni precoci e tardive implicano la strutturazione e maturazione del biofilm microbico con necessità di rimozione della protesi.

MICRORGANISMI ASSOCIATI A INFEZIONE DELLA PROTESI ARTICOLARE

Gli stafilococchi sono i microrganismi isolati più frequentemente sia nelle infezioni precoci, sia nelle ritardate che nelle tardive; sul totale prevalgono gli Stafilococchi coagulasi negativi (30-41%) seguiti da *S. aureus* (12- 39%). Streptococchi, enterococchi e difteroidi vengono isolati circa nel 10% dei casi ciascuno; i batteri Gram negativi in circa 8% dei casi. Tra i batteri anaerobi *Propionibacterium acnes* è il microrganismo con maggior frequenza di isolamento.

Il 10-12% delle infezioni sono sostenute da più di un microrganismo.

Nelle infezioni di origine ematogena prevale *S. aureus*, seguito da streptococcacee e batteri gram negativi; Stafilococchi coagulasi negativi vengono comunque isolati in un terzo di esse.

I microrganismi che si organizzano in biofilm sulle superfici protesiche presentano caratteristiche particolari con implicazioni rilevanti nella diagnosi e nella terapia:

Diversità genetica: si può esprimere in sottopopolazioni con colonie piccole a lenta crescita, di difficile identificazione da parte del laboratorio. Sul versante clinico la crescita lenta aumenta il rischio di fallimento terapeutico e giustifica la somministrazione prolungata di antibiotici.

Produzione di matrice polisaccaridica extracellulare: crea un microambiente dove la comunicazione tra cellule è facilitata, la persistenza dei microrganismi favorita, la fagocitosi inibita. La terapia antibiotica va prolungata e deve includere rifampicina.

Aderenza dei microrganismi alle superfici protesiche: riduce la possibilità di isolamento dei microrganismi dal liquido articolare. Ai fini diagnostici sono necessari campioni protesici e tissutali.

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA

La coltura e l'isolamento del microrganismo infettante da campioni di tessuto periprotetico rappresenta tuttora il *gold standard* per la diagnosi di infezione della protesi articolare.

Punti critici del percorso diagnostico sono:

nella fase pre-analitica

- raccolta di un numero significativo di campioni
- modalità di prelievo dei campioni
- inizio della profilassi antibiotica dopo il prelievo dei campioni intraoperatori
- gestione e timing della terapia antibiotica

nella fase analitica:

-disponibilità di strumentazione per trattamento dei campioni (omogenizzatore, sonicatore)

- applicazione di criteri colturali di positività definiti in aderenza alle evidenze di letteratura
- considerazione del ruolo dei microrganismi commensali cutanei
- conoscenza delle difficoltà colturali di microrganismi organizzati in biofilm.

- **Infezioni precoci ed infezioni tardive diagnosticate precocemente:** la terapia antibiotica, se il paziente è clinicamente stabile, non va somministrata prima della pulizia chirurgica e del prelievo dei campioni intraoperatori per esame colturale

- **Infezioni ritardate e tardive:** la terapia antibiotica deve essere sospesa almeno 2 settimane prima dell'espianto delle componenti protesiche, compatibilmente con il quadro clinico del paziente.

a) Fase pre-analitica

- Modalità di raccolta dell'aspirato articolare

L'aspirazione richiede asepsi e preferibilmente dovrebbe essere eseguita in sala operatoria mediante aspirazione articolare percutanea o comunque a capsula articolare chiusa se eseguita durante l'intervento di revisione.

Inoculare aliquote >0,5 ml in fiasche da emocoltura per microrganismi aerobi e anaerobi e trasferire l'eventuale rimanente in contenitore sterile.

- Modalità di raccolta dei tessuti periprotetici

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

Ogni singola biopsia di tessuto periprotetico va prelevata con strumentazione separata ed inserita in un contenitore dedicato, per prevenire contaminazioni crociate dei campioni da sottoporre all'esame colturale.

Prelevare un numero ≥ 3 di biopsie periprotetiche, includendo un campione rappresentativo della interfaccia protesi - osso e due della capsula articolare.

Qualora venga evidenziata una zona con infezione manifesta prelevare i tessuti interessati.

Aggiungere nel contenitore soluzione fisiologica sterile fino a ricoprire la biopsia. Inviare rapidamente al laboratorio. Nei medesimi punti prelevare un numero equivalente di biopsie per esame istologico (valutazione dello stato infiammatorio)

- Modalità di raccolta delle componenti protesiche

Ogni singola componente protesica va posta in un contenitore rigido, sterile, a tenuta, di idonee dimensioni e adatto alla procedura di sonicazione.

Ricoprire la componente per almeno il 90 % del suo volume con soluzione fisiologica sterile.

- Trasporto e conservazione

I campioni devono essere inviati al laboratorio nel minor tempo possibile e, possibilmente, entro lo stesso giorno di prelievo. Per tempi superiori conservare i

materiali a 4°C per un massimo di 24-48h e le fiasche inoculate con liquido articolare a temperatura ambiente fino a 48-72h.

- Materiali non idonei

Colture da 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*.

Prelievi di materiale periprotetico mediante *tampone*: vanno evitati poiché la sensibilità colturale è molto bassa.

b) Fase analitica

Coltura del liquido articolare

Incubare le fiasche per emocoltura inoculate in sala operatoria in strumentazione dedicata per 14 giorni.

Centrifugare l'aliquota inviata in contenitore sterile e allestire un preparato microscopico dal sedimento.

Nelle infezioni acute è utile una colorazione di Gram dell'aspirato articolare, sebbene un risultato negativo non esclude la possibilità d'infezione. In generale la colorazione di Gram ha elevata specificità ma bassa sensibilità (SE 26%, SP 97%) (*Zimmerli 2004*).

Coltura dei tessuti periprotetici :

I tessuti biotici vengono ridotti a frammenti utilizzando bisturi sterile; si valuta se i frammenti sono omogeneizzabili.

- **Procedura operativa per frammenti omogeneizzabili**

Sotto cappa a flusso laminare:

1. omogeneizzare i frammenti biotici in 3-10 ml di brodo (es. brodo Tioglicollato)
2. per raggiungere una sufficiente sensibilità colturale inoculare 0,5 ml di omogenato in:
 - agar sangue e agar cioccolato; incubare in atmosfera con 5% CO₂ per 5 giorni a 35°C
 - agar Schädler; incubare in atmosfera anaerobia per 10 giorni a 35°C
 - brodo per anaerobi esigenti (Tioglicollato in atmosfera con 5% CO₂ per 14 gg.).Subcoltivare in agar sangue, agar cioccolato e agar Schädler se il brodo diventa torbido o a fine incubazione.

(inoculare aliquote di omogenato da 0,1 mL in cinque piastre per ogni tipologia di terreno).

- **Procedura operativa per frammenti non omogeneizzabili**

Sotto cappa a flusso laminare:

- Prelevare con pinzetta sterile un frammento di biopsia ed inoculare per impronta in: agar sangue, agar cioccolato (incubazione: cioccolato in atmosfera con 5% CO₂ per 5 giorni a 35°C) e agar Schädler (incubazione: in atmosfera anaerobia per 10 giorni a 35°C)

1. Strisciare il frammento su un vetrino e procedere a colorazione di Gram
2. Trasferire con pinzetta sterile un altro frammento bioptico in brodo tioglicollato (incubazione: in atmosfera con 5% CO₂ per 14 gg.)
3. Controllare ogni giorno i brodi e l'eventuale comparsa di torbidità, indice di crescita batterica; in questo caso allestire subcolture in agar sangue, agar cioccolato e agar Schaedler.
4. Eseguire una subcoltura finale dei brodi dopo 14 gg.

Coltura delle componenti protesiche

Le componenti protesiche vengono sottoposte a sonicazione (procedura necessaria per rimuovere i microrganismi organizzati in biofilm dalle superfici dei dispositivi protesici espianati) negli stessi contenitori di trasporto al fine di minimizzare le possibili contaminazioni.

- Preparare il bagno di sonicazione riempiendo la vasca con acqua sterile e procedere alla degasazione
- Vortexare il contenitore con la protesi per 30 secondi
- Sonicare a 40 KHz 0,22±0,04 W/cm² per 5 minuti
- Vortexare il contenitore con la protesi per ulteriori 30 secondi

Le colture sul sonicato delle componenti protesiche possono essere effettuate direttamente sul sonicato o meglio sul sonicato concentrato (possibilmente concentrare tutto il sonicato)

Inoculo diretto del sonicato:

- 0,5 ml in Agar sangue. Incubare in atmosfera con 5% CO₂ per 5 giorni a 35°C
 - 0,5 ml in Agar Schädler. Incubare in anaerobiosi per 10 gg a 35°C
- (inoculare aliquote di sonicato da 0,1 mL in cinque piastre per ogni tipologia di terreno).

Inoculo del sonicato concentrato:

concentrare il sonicato mediante centrifugazione a 3000 rpm per 10 min. Eliminare il surnatante e inoculare:

- 1 aliquota da 0,1ml del sedimento in Agar sangue. Incubare in atmosfera con 5% CO₂ per 5 giorni a 35°C
- 1 aliquota da 0,1 ml del sedimento in Agar Schädler. Incubare in anaerobiosi per 10 gg a 35°C

Allestire un vetrino dal sedimento, colorare al Gram e osservare al microscopio.

Coltura dei mezzi di osteosintesi (DOS)

Per l'esame colturale di mezzi di osteosintesi l'esperienza in campo diagnostico è limitata e scarso o nullo è l'apporto della letteratura scientifica al riguardo; il protocollo diagnostico considerato prevede, per questi materiali, la medesima procedura analitica utilizzata per le componenti protesiche. In base ai risultati ottenuti sui campioni finora inviati al nostro laboratorio, la valutazione integrata dei risultati delle biopsie e dei mezzi di osteosintesi si è rivelata utile per discriminare casi dubbi.

Si sottolinea che una diagnosi microbiologica accurata di infezione associata a DOS richiede l'analisi di campioni multipli di tessuto in associazione ai dispositivi rimossi per cui l'esame microbiologico di DOS senza il contemporaneo esame di biopsie di siti di infezione non viene eseguito.

- **Identificazione dei microrganismi:**

Porre attenzione alla crescita di colonie varianti piccole cresciute su terreno solido. I microrganismi rimossi dal biofilm, in particolare i batteri gram negativi, possono presentare caratteristiche biochimiche anomale per inattivazione di processi enzimatici nelle forme sessili. La subcoltura ripetuta in terreni arricchiti fa riacquisire i caratteri fenotipici normali e permette la corretta identificazione a livello di genere e specie.

□ stafilococchi coagulasi negativi: il pattern antibiotico non è un metodo sempre affidabile per distinguere ceppi diversi. I metodi molecolari hanno dimostrato che lo stesso antibiogramma può essere mostrato da due diversi ceppi e contrariamente, microrganismi con antibiogrammi diversi possono apparire indistinguibili alla genotipizzazione. Inoltre, ceppi multipli possono essere presenti contemporaneamente nella stessa protesi infetta.

- **Colture negative**

Le colture possono risultare negative in caso di precedente esposizione ad antibiotico, presenza di un basso numero di microrganismi, terreni di coltura inappropriati, microrganismi fastidiosi o tempo prolungato di trasporto dei materiali alla microbiologia.

Prova di sensibilità agli antimicrobici

Eseguire un antibiogramma esteso con farmaci che raggiungano alte concentrazioni tissutali, che siano attivi verso microrganismi a lenta crescita e organizzati in biofilm; è importante determinare la MIC.

Antimicrobici da saggiare verso batteri Gram positivi:

Rifampicina, Chinoloni, Daptomicina, Glicopeptidi, Linezolid, Minociclina, Clindamicina, Acido fusidico, Cotrimossazolo

Antimicrobici da saggiare verso batteri Gram negativi:

Cefalosporine di 3° generazione, Aminoglicosidi, Chinoloni, Piperacillina/Piperacillina-tazobactam, Carbapenemi

c) Fase post-analitica

Tessuti periprotetici e/o Liquido articolare

Se la coltura risulta positiva per lo stesso microrganismo in almeno 2 campioni (tessuto e/o liquido articolare), allora l'isolato è ritenuto probabile agente eziologico dell'infezione e viene refertato con antibiogramma.

Se la coltura non risulta positiva per lo stesso microrganismo in almeno 2 campioni (tessuto e/o liquido articolare), allora l'isolato è considerato probabile agente contaminante e la protesi non infetta. In questo caso la risposta sul referto è: "*Assenza di crescita significativa per infezione*".

Sonicato della protesi

Inoculo diretto del sonicato: se crescita ≥ 5 UFC dello stesso microrganismo in 0,5 ml in aerobiosi e/o anaerobiosi, l'isolato è ritenuto probabile agente eziologico dell'infezione e viene refertato con antibiogramma [Trampuz 2007].

Inoculo del sonicato concentrato: se presenti un numero ≥ 20 UFC dello stesso microrganismo in 0,1ml in aerobiosi e/o anaerobiosi: l'isolato è ritenuto probabile agente eziologico dell'infezione e viene refertato con antibiogramma.

Se le colture del sonicato non rispondono ai criteri di positività sopra esposti la protesi è da ritenere non infetta e l'eventuale microrganismo isolato probabile agente contaminante. La risposta sul referto è:

"*Assenza di crescita significativa per infezione*".

Metodi non colturali

Anche se i primi risultati pubblicati appaiono assai promettenti in termini di sensibilità e di specificità (Achermann 2010), tuttavia i metodi non colturali (PCR) non possono essere al momento attuale considerati come alternativi alle indagini microbiologiche classiche che, se adeguatamente condotte, rappresentano il gold standard per una corretta diagnosi eziologica dell'infezione condizionando il conseguente approccio terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

AAOS. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee guideline and evidence report
Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors June 18, 2010

Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wust J, Trampuz A "Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants" *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1208-1214

Caola I. "Infezione della protesi articolare". Percorso diagnostico presentato durante il XXXIX Congresso Nazionale AMCLI Rimini, 20-22 ottobre 2010

Cataldo M.A, Petrosillo N, Cipriani M, Cauda R., Tacconelli E. "Prosthetic joint infection: recent developments in diagnosis and management" *J. Infect.* 2010; 61:443-8

Davud M, Douglas R. Osmon MD, MPH, Brian D. Lahr MS, Arlen D. Hanssen MD, Elie F. Berbari MD "Prior Use of Antimicrobial Therapy is a Risk Factor for Culture-negative Prosthetic Joint Infection" *Clin Orthop Relat Res* (2010) 468:2039–2045

Kurtz S, Ong K, Mowat F, Halpem M; "Projection of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030" *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2007;89(4):780-5

Larsen LH, Lange J, Xu Y, Schoneider HC; "Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: a summary of modifications and improvements reported since 1995" *J Med Microbiol* (2012), 61, 309-316

Leone S, Borrè S and GISIG Working Group on Prosthetic Joint Infections "Consensus document on controversial issue in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections" *Int.J.Infect.Dis.* 2010;14S4:567-77

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". *CID* 2013:56

SPILF "Recommendations for bone and joint prosthetic infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis)" Med Mal Inf 2010 40:185-211

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;117(8):556-62.

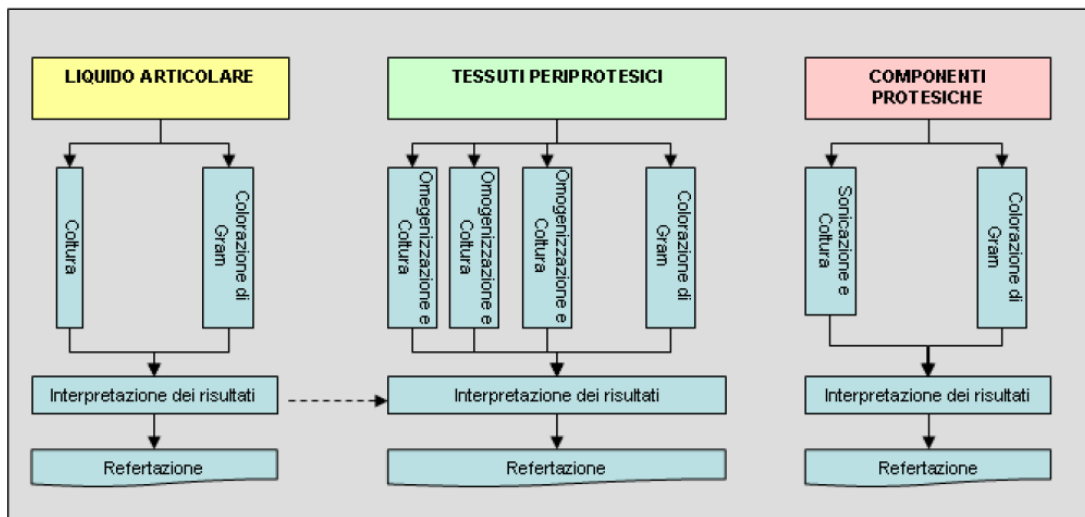
Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. "Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection". *N Engl J Med.* 2007;357: 654–663.

Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1645-54.

Allegati.:

1. *Percorso diagnostico microbiologico: infezione protesi articolare*
2. *Liquido articolare*
3. *Tessuti periprotetici*
4. *Componenti protesiche*
5. *Sigle di accettazione materiali*

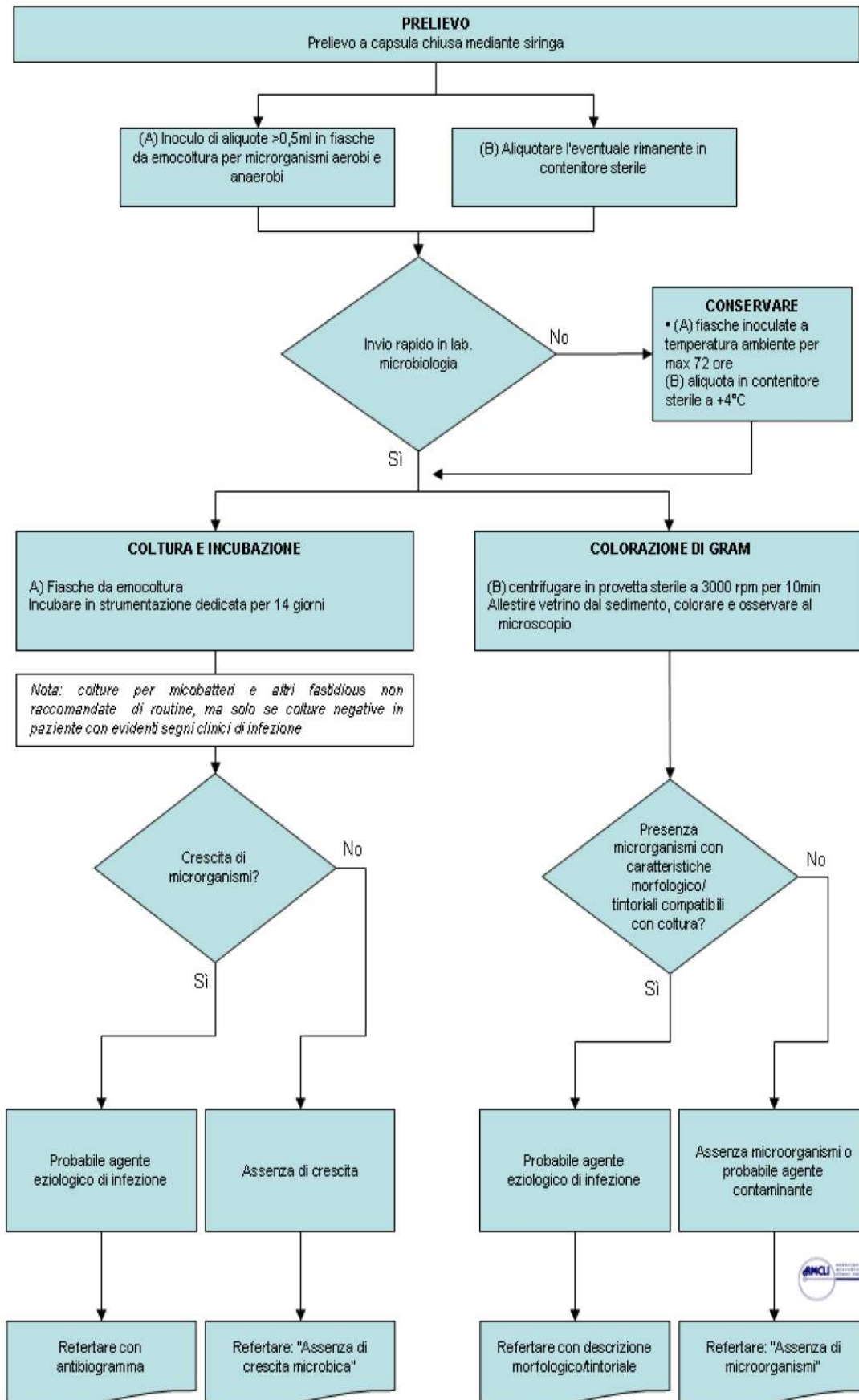
Percorso diagnostico microbiologico: infezione protesi articolare



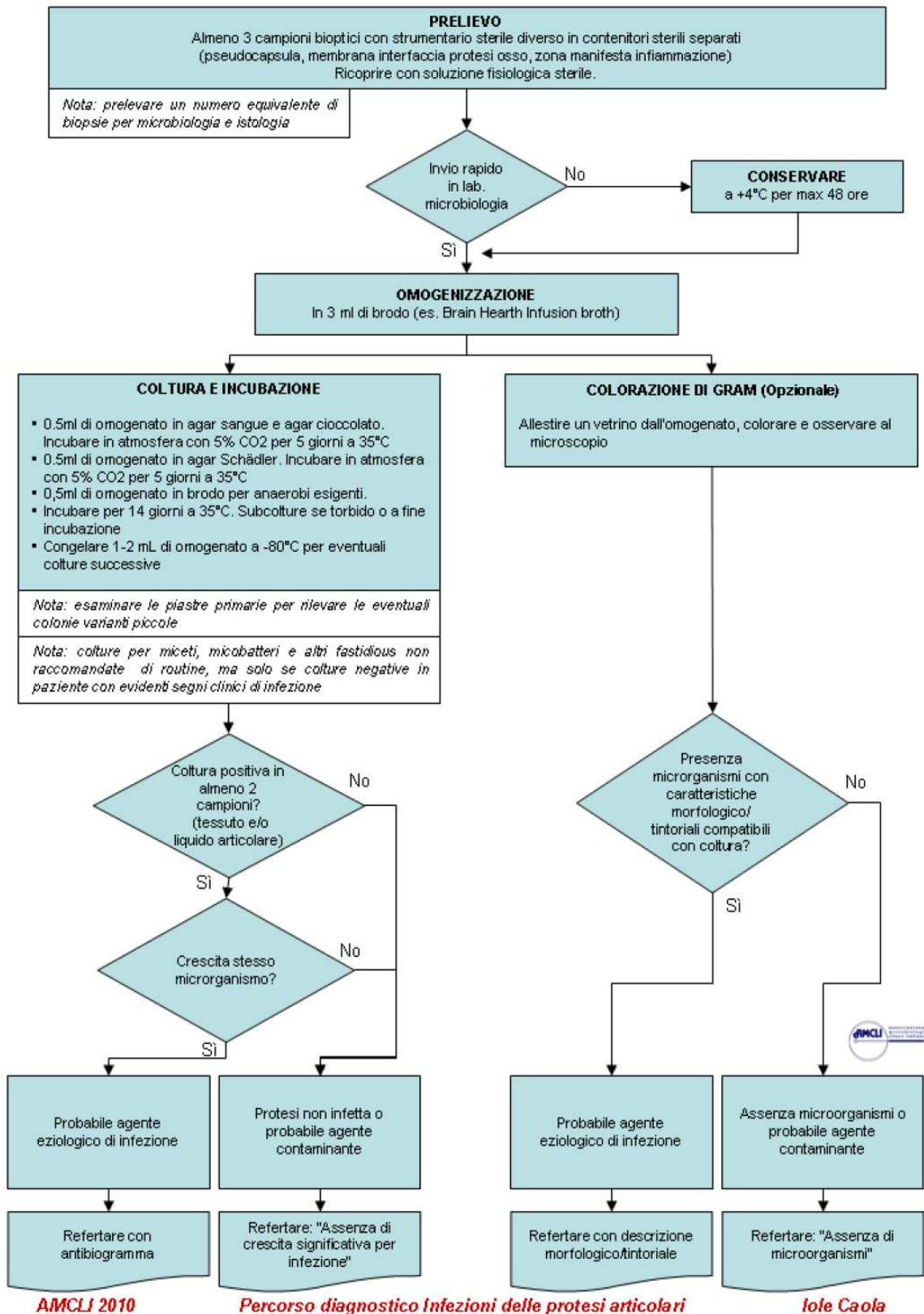
AMCLI 2010 Percorso diagnostico: Infezioni delle protesi articolari I. Caola

Allegato 1

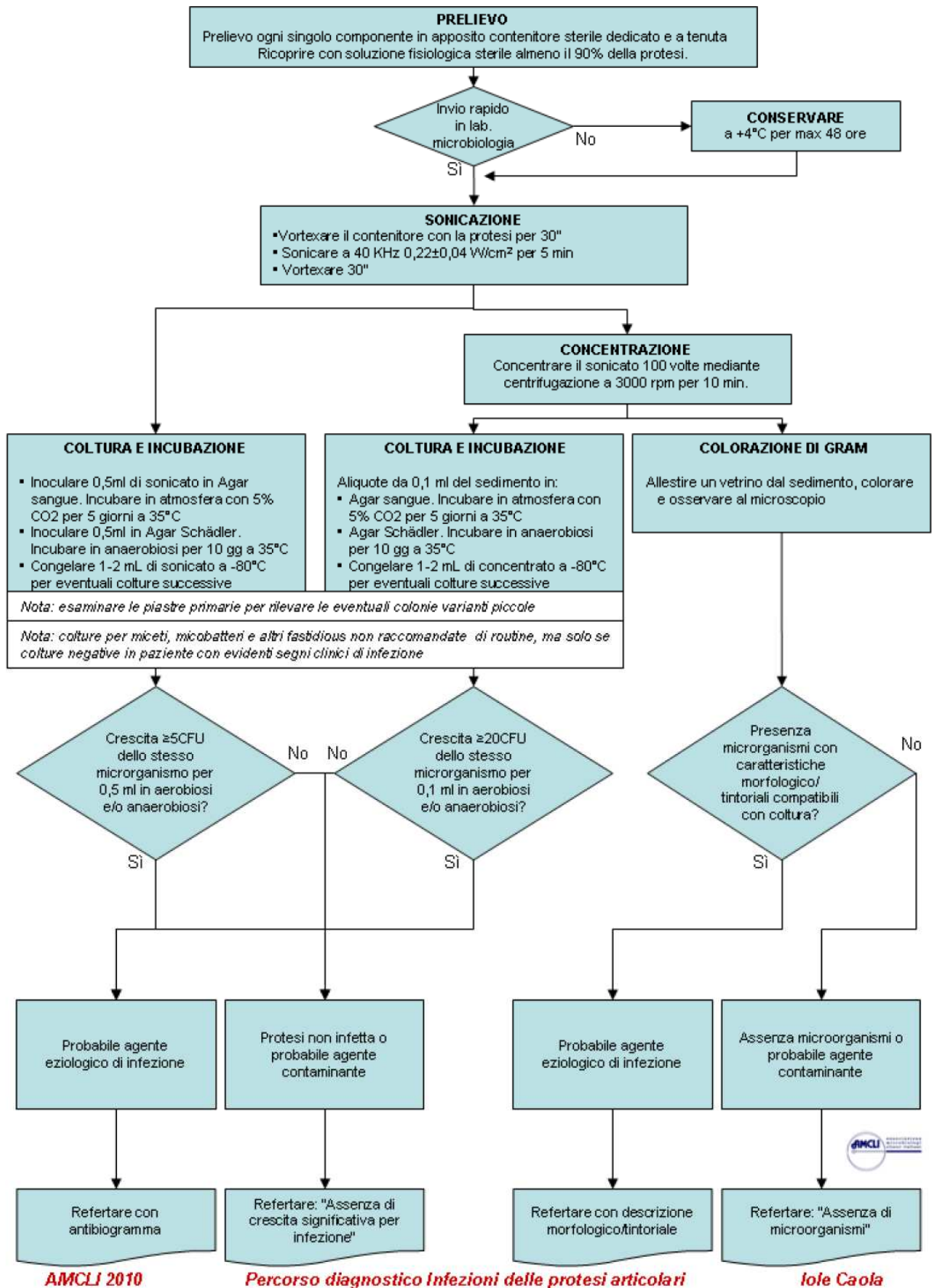
Liquido articolare



Tessuti periprotetici



Componenti protesiche



INFEZIONI PROTESI ARTICOLARI		Profili	COTEAR	COPRAR	COMAOR	
Materiali		Cultura tessuti periprotetici			Cultura protesi articolari	Colt.materiali osteosintesi
LARP	Liqu. articolare periprotetico		<input type="checkbox"/>			
BMPO	Biopsia membr.protesi-osso		<input type="checkbox"/>			
BCAR	Biopsia capsula articolare		<input type="checkbox"/>			
BZOIN	Biopsia zona infetta		<input type="checkbox"/>			
BIOP4	Biopsia 4°campione		<input type="checkbox"/>			
BIOP5	Biopsia 5°campione		<input type="checkbox"/>			
GLE	Glenoide protesi			<input type="checkbox"/>		
STOMPR	Stelo omerale protesi			<input type="checkbox"/>		
ACEPR	Prot. acetabolo+inserto			<input type="checkbox"/>		
STEPR	Prot.stelo femorale+testina			<input type="checkbox"/>		
SCFPR	Protesi scudo femorale			<input type="checkbox"/>		
PITIPR	Prot.piatto tibiale+inserto			<input type="checkbox"/>		
SPAPR	Spaziatore			<input type="checkbox"/>		
VITE	Vite ortopedica					<input type="checkbox"/>
PLAC	Placca ortopedica					<input type="checkbox"/>

Allegato 5