Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection

Trisha N. Peel, Kirsty L. Buising, Peter F.M. Choong

Curr Opin Infect Dis. 2012;25(6):670-676.

Abstract and Introduction

**Abstract**

**Purpose of review** Prosthetic joint infection remains a devastating complication of arthroplasty associated with significant patient morbidity. The demand for arthroplasty is rapidly growing with a corresponding increase in the number of infections involving the prosthesis. The diagnosis and treatment of prosthetic joint infections presents a significant challenge to orthopaedic and infectious diseases clinicians.

**Recent findings** The underlying pathogenesis of prosthetic joint infections is due to the ability of the microorganisms to form a biofilm. The biofilm provides protection against host immune responses and antimicrobial therapy. In addition, it impedes standard laboratory diagnostic techniques. This review will examine new investigations to improve the diagnostic yield and rapidity of diagnosis of infections, including the use of sonication to disrupt the biofilm, new molecular tests to improve the detection of infecting microorganisms and new imaging techniques such as 18F-fluoro-deoxyglucose PET.

**Summary** The successful treatment of prosthetic joint infections is dependent on eliminating the biofilm dwelling microorganisms whilst maintaining patient mobility and quality of life. This review will examine current understanding of management approaches for these infections, with a particular focus on antimicrobial therapy with activity against the biofilm, such as rifampicin and fluoroquinolones.

**Introduction**

Prosthetic joint surgery is a common surgical procedure that has led to remarkable improvements in a patient's quality of life. With an ageing population, the demand for surgery will increase significantly over the next 20 years.[1] Infection of the prosthesis is uncommon, occurring in 1–3% of patients; however, it is a devastating complication of this surgery.[2,3] In addition, the economic burden of managing these infections is substantial.[4–6]

The diagnosis and management of prosthetic joint infections (PJIs) is intimately reliant on an understanding of the underlying pathogenesis of these infections, in particular the role of biofilm formation by the infecting microorganisms. Timely diagnosis and optimal management of PJI is associated with reduced suffering for patients and improved outcomes. The aim of this review is to examine the current understanding of the pathogenesis, diagnostic and management approaches to PJI.

Pathogenesis

There are two main mechanisms of acquisition of PJI: direct inoculation at the time of surgery and haematogenous seeding of the prosthesis at a later time.[7] When microorganisms attach to the prosthesis, they undergo a phenotypic change to become the sessile bacteria form. These sessile bacteria secrete an extracellular matrix, and these bacteria and their extracellular matrix comprise the biofilm.[8] The presence of the biofilm impacts significantly on both the diagnostic and management approaches to PJI.[8]

Microbiology

Staphylococci remains the most common aetiological agents in PJI with both *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci each implicated in up to a quarter of all infections. Gram-negative organisms are the next most common isolate occurring in approximately 10% of cases of PJI.[9] Other microorganisms including enterococci, streptococci and fungal species have been reported. Of note, *Propionibacterium acnes* has a particular association with prosthetic shoulder joint infections, occurring in up to 40% of cases.[10,11]

Clinical Classification and Presentation

There are a number of proposed classification systems for PJI. In general, PJI can be classified as early (developing in the first 3 months after surgery), delayed (occurring 3–24 months after surgery) and late (greater than 24 months).[7] Haematogenous seeding of the prosthesis may occur at any time point following implantation but is thought to be more likely to present after 24 months of surgery.[7,12]

Early PJI comprises the majority of cases encountered. Typically, patients report wound complications from close to the time of their original joint surgery. Delayed and late presentations typically are associated with history of slowly increasing pain involving the prosthetic joint. Haematogenous PJIs, in contrast, typically are associated with a history of a joint that was free of any problems for several years before an acute episode of sepsis suddenly occurs.[13]

Diagnosis

The diagnosis of PJI remains challenging. One particular issue is the lack of an internationally accepted gold standard for defining infection in a prosthetic joint. Current definitions rely on a number of parameters, including clinical, microbiological and histopathological features.[7,14-17] The diagnosis of PJI should be considered in patients with any of the following:[7,15-17]

1. Presence of periprosthetic purulence observed intraoperatively; or
2. Isolation of indistinguishable microorganism(s) on at least two intraoperative specimens (tissue or joint aspirate cultures); or
3. Presence of a sinus tract in communication with the prosthetic joint; or
4. Histopathological features of acute infections with at least five neutrophils per-high power field (×500 magnification) in five different microscopic fields.

Figures 1 and 2 outline a diagnostic algorithm for early/haematogenous and delayed/late PJI, respectively.[7,18-20] Of importance, to optimize microbiological diagnosis, antibiotic therapy should not be commenced until definitive surgical management and after multiple intraoperative specimens are obtained, except in the case of the septic patient. In early/haematogenous PJI, delay in time to surgical debridement is associated with treatment failure; therefore, prompt diagnosis and management is imperative.[21]



**Figure 1.**

Diagnostic algorithm for early/haematogenous prosthetic joint infection [7,18,19•,20]. CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimantation rate ; FBE, full blood examination.

Algoritmo diagnostico per l’infezione della protesi articolare precoce/ ematogena [7,18,19 •, 20]. CRP, proteina C-reattiva; VES, velocità di eritrosedimentazione; FBE, esame del sangue completo.



**Figure 2.**

Diagnostic algorithm for delayed/late prosthetic joint infection [7,18,19•,20]. FDG, 18F-fluoro-deoxyglucose.

Algoritmo diagnostico per infezioni di protesi articolari ritardate / tardive. FDG, 18F-fluoro-desossiglucosio.

The culture of the microorganism from intraoperative sampling of the joint or from aseptically obtained joint aspirate is the most important diagnostic test allowing for confirmation of diagnosis and assessment of antimicrobial susceptibilities. Five or more periprosthetic tissue specimens should be obtained intraoperatively with each specimen placed in separate sterile containers.[14,15] Infection of the prosthesis is suggested by the isolation of the same microorganism from two or more intraoperative specimens.[7,14,15]

Techniques such as sonication may increase the diagnostic yield through disruption of the biofilm on explanted prosthetic material. In one study, the use of sonication improved the sensitivity of microbiological cultures from 60.8 to 78.5%. Sonication was particularly useful in patients who had received antibiotics in 14 days preceding surgery.[16] Prolongation of microbiological cultures from 3 to 14 days also increases the diagnostic yield, particularly of more fastidious organisms such as *P. acnes*.[22]

Other laboratory investigations increase the diagnostic yield of PJI, including biochemical tests, synovial fluid assessment, molecular methods and radiological studies. Biochemical tests, such as the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), are useful adjunctive tests for diagnosis of PJI.[23] There are, however, limitations to the diagnostic utility of the ESR and CRP. First, these measures may have reduced clinical benefit in predicting shoulder arthroplasty infections.[24] Second, these markers are normally elevated after uncomplicated arthroplasty; the CRP may remain elevated for 3 weeks and the ESR may remain elevated for up to a year.[23]Other biochemical markers, including interleukin-6, have been investigated, but their clinical application has not been established.[23,25]

Synovial fluid characteristics can be used to assist in diagnosis of PJIs. In patients with PJIs, the leucocyte count is higher than in patients with aseptic loosening. A synovial total white cell count of more than 1.7 × 103/μL has a sensitivity of 94% and a specificity of 88% for diagnosis of PJI. In addition, a leucocyte differential of more than 65% neutrophils has a sensitivity and specificity of 97 and 98%.[26] The biochemical properties of the synovial fluid also differ in patients with infection compared with aseptic loosening. Synovial CRP is elevated in patients with PJI; however, the sensitivity and specificity of this test is similar to serum CRP; therefore, the diagnostic utility of this test remains unclear.[27] Likewise, simple 'point-of-care' tests such as leucocyte esterase have a sensitivity and specificity of 80–93.3% and 77–100% for diagnosis of PJI; however, there are issues with the reliability of this test in the presence of blood or cellular debris.[28,29]

PCR is a rapid, sensitive diagnostic test in the diagnosis of PJI. A number of studies investigating the role of broad-range PCR tests such as bacterial 16S rRNA PCR have been performed. Sensitivities of this technique ranged from 63 to 100% in detecting bacteria involved in PJI.[30,31] There are a number of significant limitations with broad-range PCR, including the risk of microbiological contamination of the specimen or reagents and the lack of clinical correlation in many studies.[32] Attempts to overcome the limitations of broad-range PCR have included use of primers specific for one organism only and more recently the use of multiplex PCR.[33] Multiplex PCR uses specific primers for a number of microorganisms and allows the detection of multiple pathogens with the one assay. In one study, real-time multiplex PCR was compared with microbiological culture on sonicate fluid. The use of multiplex PCR increased the diagnostic yield from 62 to 78% and was particularly useful in patients who had received antibiotic therapy. The greatest limitation to multiplex PCR is that primers for organisms such as *P. acnes* are not included in commercially available kits, and therefore, these pathogens will not be detected.[34] Alteration and adaption of the kits to include the most commonly isolated pathogens of PJI will improve the utility of multiplex PCR.

Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF) is a new technology that uses mass spectrometry to differentiate bacterial and fungal organisms and has the potential to improve the yield and rapidity of diagnosis. MALD-TOF has the potential ability to subtype bacterial species allowing the assessment of whether the isolates are clonally related. This is particularly useful for differentiating PJI or contamination for coagulase-negative staphylococci.[35]

Imaging modalities have also improved the diagnostic yield for PJI. Radionuclide imaging techniques, such as triple-phase bone scintigraphy, are a sensitive test for PJI and have a high negative predictive value.[36] However, bone scintigraphy has a low specificity and can remain positive for a year following uncomplicated arthroplasty, thereby limiting the utility.[37] Newer modalities such as 18F-fluoro-deoxyglucose PET (FDG-PET) have improved sensitivity, specificity and rapidity for diagnosis of PJI, and hence, this may be a useful test if available.[37,38] Use of computed tomography (CT) and MRI has previously been limited due to artefacts from the metal prosthesis; however, newer CT scanners can minimize this effect and may be useful in detecting abnormalities of the soft tissues in periprosthetic infections.[37,39]

Treatment

The successful treatment of PJI entails the eradication of the biofilm dwelling microorganisms whilst maintaining joint function and quality of life.[7] The strategies used to treat arthroplasty infections include one-stage or two-stage exchange procedures, removal of the prosthesis with or without arthrodesis, amputation, debridement and retention of the prosthesis (DAR), and chronic suppression. Of the above strategies, exchange procedures and DAR are the two that best meet the goals of PJI treatment.[13] There are no randomized clinical trials comparing treatment strategies, and internationally endorsed consensus guidelines for management of PJI do not exist. In addition, management practices differ significantly between North America, Europe and Australia.[7] Some treatment algorithms exist to guide management decisions, and these are based on factors such as duration of symptoms, the stability of implant, patient comorbidities and the type of infecting microorganism.[13]

Exchange procedures involve removal of the infected prosthesis and all foreign material, including cement, resection of devitalized tissue and bone with reimplantation of a new prosthesis performed at the time of removal of the infected prosthesis (one-stage exchange), or delayed by a variable period of time while antibiotic therapy is administered (two-stage exchange). In two-stage exchange, a cement spacer, with or without antibiotic impregnation, is frequently used to help maintain limb length, aid with mobility and to act as a source of local antibiotic elution. Spacers are not recommended in certain settings, including infections with 'difficult-to-treat' microorganisms such as methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), enterococci, multiresistant bacteria and fungal infections.[7,40,41] In two-stage exchange, the duration between removal of the infected prosthesis and reimplantation is 2–4 weeks for uncomplicated infections and 8 weeks for 'difficult-to-treat' microorganisms.[7,13] Previous studies had suggested that one-stage exchange was associated with a higher rate of failure than two-stage exchange; however, these studies frequently were retrospective involving small numbers of patients from single centres.[42]

The results of recent studies[43-45] from larger registries and from systematic reviews have mixed results comparing the success rate of one-stage and two-stage exchange; therefore, the question of which exchange strategy is superior remains unanswered. Exchange procedures are the standard strategy for delayed and late PJI or if there is evidence of loosening of the prosthesis.[7,13] Following one-stage exchange and two-stage exchange for uncomplicated infections, antibiotic therapy is continued for a total duration of 3 months. In two-stage exchange with 'difficult to treat' microorganisms, expert opinion recommends 6 weeks of antibiotic therapy and delayed reimplantation for a further 2 weeks, at which time multiple intraoperative specimens are obtained for microbiological culture. Antibiotic therapy is continued for a further 3 months if these intraoperative specimens isolate a pathogen.[13]

DAR of the prosthesis involves open arthrotomy, removal of all infected and necrotic tissue, exchange of liners and lavage of the joint. In some centres, exchange of the mobile parts is performed.[13] Early studies of DAR were disappointing with a high relapse rate.[46] The outcomes from DAR have improved considerably with careful patient selection and with the specific use of antibiotics with activity against the biofilm dwelling bacteria such as rifampicin and fluoroquinolones.[7,13] The duration of antibiotic therapy for DAR has not been well delineated. Expert opinion recommends duration of 3 months for hip and 6 months for knee PJI. Recent studies, however, have reported similar outcomes for patients treated with 3–6 months and more than 6 months of antibiotic therapy.[47]

Antibiotic Treatment

From studies examining the effect of the biofilm antimicrobial activity, it was noted that the efficacy of antibiotics varied. In particular, the activity of rifampicin and fluoroquinolones was preserved in the presence of biofilm.[48,49]

In staphylococcal PJI, rifampicin is the mainstay of therapy, particularly with DAR.[13] In-vitro evidence of rifampicin efficacy has been supported by clinical studies. In a review by Senneville *et al*.,[50] the use of rifampicin–fluoroquinolone combination antibiotic therapy was an independent predictor of treatment success in patients with *S. aureus* PJI. The main limitation with the use of rifampicin is the high likelihood of generation of resistance when used on its own; therefore, rifampicin must always be administered with a second agent.[51] In many centres, fluoroquinolone resistance in staphylococci is increasing, thus limiting the utility of rifampicin–fluoroquinolone combinations.[52] Alternative companion drugs for rifampicin include fusidic acid, trimethoprim–sulfamethoxazole or minocycline.[13,51,53,54] Newer agents such daptomycin and linezolid are under investigation; however, the results of clinical studies using these agents are mixed.[55,56]

Their role of these agents appears to be as companion drugs for rifampicin rather than as single agents.[55,57] There are no clinical studies comparing the efficacy of different drugs used in combination with rifampicin. In addition to staphylococcal PJI, in-vitro evidence suggests that rifampicin is effective against *P. acnes* and *Enterococcus faecalis* biofilms.[58,59]

For Gram-negative infections, ciprofloxacin has been shown to be effective in guinea pig tissue cage models; however, there are fewer clinical data on the management of PJI secondary to these organisms.[49] The outcomes with Gram-negative infections vary, particularly with DAR with rates of treatment success ranging from 27 to 94%.[60,61] The likelihood of success may relate to the quality of the debridement, particularly with removal of all dead and devitalized tissue and removal of all cement in the exchange procedures.[62] A particular concern with many Gram-negative bacteria is the propensity to induce resistance to fluoroquinolones in vivo, particularly with*Pseudomonas aeruginosa*. In light of this, many experts recommend a 2- to 4-week course of beta-lactam antibiotics prior to commencement of ciprofloxacin to reduce the likelihood of generation of in-vivo resistance.[13] In candidal PJI, there is emerging evidence that the activity of caspofungin is better preserved in the presence of biofilm than in fluconazole.[41,63]

Conclusion

With an ageing population and the increasing popularity of arthroplasty, PJI will continue to present a diagnostic and management challenge to clinicians. The optimal treatment approach for patients with PJI is still under debate and investigation. Given the relative rarity of this clinical entity and the need for prolonged follow-up, randomized control trials investigating different treatment options are problematic. The use of large registries and the collaborative research groups are the key to furthering our understanding of PJI. This understanding is of paramount importance to improve patient outcomes.

Sidebar

**Key Points**

* Demand for prosthetic joint surgery is rapidly increasing with an associated increase in prosthetic joint infections.
* Biofilm plays an important role in the pathogenesis of these infections and presents a significant diagnostic and management challenge.
* Prompt recognition of infections is of paramount importance.
* No large, multicentre, randomized trials exist to guide management of these infections, and further data from larger studies including joint registries are required.

**References**

1. Kurtz S, Ong K, Lau E, *et al.* Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am 2007; 89:780–785.
2. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, *et al.* Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. Clin Orthop Relat Res 2010; 468:52–56.
3. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, *et al.* Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. J Arthroplasty 2009; 24 (6 Suppl 6):105–109.
4. Kurtz SM, Lau E, Watson H, *et al.* Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. J Arthroplasty 2012 [Epub ahead of print].
5. Peel TN, Dowsey MM, Buising KL, *et al.* Cost analysis of debridement and retention for management of prosthetic joint infection. Clin Microbiol Infect 2011 [Epub ahead of print].
6. Bozic KJ, Ries MD. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. J Bone Joint Surg Am 2005; 87:1746–1751.
7. Zimmerli W, Trampuz A,Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. N Engl J Med 2004; 351:1645–1654.
8. Costerton JW. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999; 284:1318–1322.
9. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF. The microbiological aetiology, epidemiology and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:2386–2391.
10. Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, *et al.* Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. J Clin Microbiol 2009; 47:1878–1884.
11. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, *et al.* Propionibacterium acnes: an agent of prosthetic joint infection and colonization. J Infect 2007; 55:119–124.
12. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG, *et al.* Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis 2001; 32:647–649.
13. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. Curr Infect Dis Rep 2008; 10:394–403.
14. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, *et al.* Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. J Clin Microbiol 1998; 36:2932–2939.
15. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari E, *et al.* New definition for periprosthetic joint infection: from the workgroup of the musculoskeletal infection society. Clin Orthop Relat Res 2011; 469:2992–2994.

\* Musculoskeletal Infection Society (MSIS) workgroup recommendations for a new definition of PJI.
16. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, *et al.* Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. N Engl J Med 2007; 357:654–663.
17. Mirra JM, Amstutz HC,Matos M,Gold R. The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure. Clin Orthop Relat Res 1976; 117:221–240.
18. Esposito S, Leone S, Bassetti M, *et al.* Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. Infection 2009; 37:478–496.
19. AAOS. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee – guideline and evidence report 2010. www.aaos.org/research/guidelines/PJIguideline.pdf. [Accessed 30 June 2012]

\* American Academy of Orthopaedic Surgeons guidelines for the diagnosis of periprosthetic joint infections including diagnostic algorithms.
20. Matthews PC, Berendt AR, McNally MA, Byren I. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. Br Med J 2009; 338:1378–1383.
21. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, *et al.* Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. Clin Infect Dis 2006; 42:471–478.
22. Schafer P, Fink B, Sandow D, *et al.* Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. Clin Infect Dis 2008; 47:1403–1409.
23. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, *et al.* Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. J Bone Joint Surg Am 2010; 92:2102–2109.
24. Topolski MS, Chin PYK, Sperling JW, Cofield RH. Revision shoulder arthroplasty with positive intraoperative cultures: the value of preoperative studies and intraoperative histology. J Shoulder Elbow Surg 2002; 15:402–406.
25. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, *et al.* Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. J Bone Joint Surg Am 2007; 89:94–99.
26. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, *et al.* Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. Am J Med 2004; 117:556–562.
27. Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial c-reactive protein. J Arthroplasty 2012 [Epub ahead of print].
28. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. J Bone Joint Surg Am 2011; 93:2242–2248.

\* A prospective study involving 108 patients assessing the utility of assessing for leucocyte esterase to diagnose PJI.
29. Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, *et al.* Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. J Arthroplasty 2012 [Epub ahead of print].
30. De Man FHR, Graber P, Luem M, *et al.* Broad-range PCR in selected episodes of prosthetic joint infection. Infection 2009; 37:292–294.
31. Moojen DJF, Spijkers SNM, Schot CS, *et al.* Identification of orthopaedic infections using broad-range polymerase chain reaction and reverse line blot hybridization. J Bone Joint Surg Am 2007; 89:1298–1305.
32. Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. J Bone Joint Surg Am 2006; 88:869–882.
33. Krimmer V, Merkert H, von Eiff C, *et al.* Detection of Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis in clinical samples by 16S rRNA-directed in site hybridization. J Clin Microbiol 1999; 37:2667–2673.
34. Achermann Y, Vogt M, Leunig M, *et al.* Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. J Clin Microbiol 2010; 48:1208–1214.
35. Harris LG, El-Bouri K, Johnston S, *et al.* Rapid identification of staphylococci from prosthetic joint infections using MALDI-TOF mass-spectrometry. Int J Artif Organs 2010; 33:568–574.
36. Nagoya S, Kaya M, Sasaki M, *et al.* Diagnosis of peri-prosthetic infection at the hip using triple-phase bone scintigraphy. J Bone Joint Surg Am 2008; 90:140–144.
37. Palestro CJ, Love C, Miller TT. Infection and musculoskeletal conditions: imaging of musculoskeletal infections. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20:1197–1218.
38. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35:2122–2132.
39. Cyteval C, Hamm V, Sarrabere MP, *et al.* Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging. Radiology 2002; 224:477–483.
40. Achermann Y, Clauss M, Derksen L, *et al.* Risk factors for rifampin resistance of staphylococci causing periprosthetic joint infections S 7.4. 29th Annual Meeting of the European Bone and Joint Infection Society; 2–4 September 2010; Heidelberg, Germany.
41. Garcia-Oltra E, Garcia-Ramiro S, Martinez JC, *et al.* Prosthetic joint infection by Candida spp. Rev Esp Quimioter 2011; 24:37–41.

\* A retrospective review of treatment and outcomes of 10 patients with candidal PJI reporting a high rate of failure.
42. Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infections. In: Waldvogel FA, Bisno AL, editors. Infections associated with indwelling medical devices. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2000. pp. 173–209.
43. Langlais F. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? J Bone Joint Surg Am 2003; 85:637–640.
44. Engesaeter LB, Dale H, Schrama JC, *et al.* Surgical procedures in the treatment of 784 infected THAs reported to the Norwegian Arthroplasty Register. Acta Orthop 2011; 82:530–537.

\*\* A study from the Norwegian Arthroplasty Register describing the treatment and outcomes of 784 prosthetic hip infections following 124 759 total hip arthroplasty (THA). Two-stage exchange was the most common treatment strategy, with the best outcomes compared with one-stage exchange and debridement and retention.
45. Beswick AD, Elvers KT, Smith AJ, *et al.* What is the evidence base to guide surgical treatment of infected hip prostheses? Systematic review of longitudinal studies in unselected patients. BMC Med 2012; 10:18.

\* A systematic review of 62 studies comparing outcomes of one-stage and twostage exchange.
46. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, *et al.* Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. Clin Infect Dis 1997; 24:914–919.
47. Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. Clin Microbiol Infect 2006; 12:433–439.
48. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. J Infect Dis 1990; 162:96–102.
49. Widmer AF, Wiestner A, Frei R, Zimmerli W. Killing of nongrowing and adherent Escherichia coli determines drug efficacy in device-related infections. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35:741–746.
50. Senneville E, Joulie D, Legout L, *et al.* Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 2011; 53:334–340.

\* A retrospective cohort study examining the outcome of patients with *S. aureus* PJIs.
51. Forrest GN, Tamura K. Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. Clin Microbiol Rev 2010; 23:14–34.
52. Nimmo GR, Pearson JC, Collignon PJ, *et al.* Prevalence of MRSA among Staphylococcus aureus isolated from hospital inpatients, 2005: report from the Australian Group for Antimicrobial Resistance. Commun Dis Intell 2007; 31:288–296.
53. Aboltins CA, Page MA, Buising KL, *et al.* Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. Clin Microbiol Infect 2007; 13:586–591.
54. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. Clin Infect Dis 1998; 27:711–713.
55. Soriano A, Gomez J, Gomez L, *et al.* Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26:353–356.
56. Rao N, Regalla DM. Uncertain efficacy of daptomycin for prosthetic joint infections. Clin Orthop Relat Res 2006; 451:34–37.
57. John A-K, Baldoni D, Haschke M, *et al.* Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of combination with rifampin. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:2719–2724.
58. Tafin UF, Corvec S, Betrisey B, *et al.* Role of rifampin against Propionibacterium acnes biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:1885–1891.

\* A foreign-body infection model examining the efficacy of different antibiotics against *P. acnes*.
59. Holmberg A, Morgelin M, Rasmussen M. Effectiveness of ciprofloxacin or linezolid in combination with rifampicin against Enterococcus faecalis in biofilms. J Antimicrob Chemother 2012; 67:433–439.

\* In-vitro *E. faecalis* biofilm model demonstrating efficacy with linezoli and ciprofloxacin combinations.
60. Hsieh P-H, Lee MS, Hsu K-Y, *et al.* Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. Clin Infect Dis 2009; 49:1036–1043.
61. Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, *et al.* Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. Clin Microbiol Infect 2011; 17:862–867.
62. McDonald DJ, Fitzgerald RH, Ilstrup DM. Two-stage reconstruction of a total hip arthroplasty because of infection. J Bone Joint Surg Am 1989; 71:828–834.
63. Uppuluri P, Srinivasan A, Ramasubramanian A, Lopez-Ribot JL. Effects of fluconazole, amphotericin B, and caspofungin on Candida albicans biofilms under conditions of flow and on biofilm dispersion. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:3591–3593.

\* An in-vitro candidal biofilm model demonstrating that activity against biofilm dwelling Candida was best preserved for caspofungin.

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

\* of special interest

\*\* of outstanding interest

**Acknowledgements**

Dr Trisha Peel is supported by a National Health and Medical Research Council Medical and Dental Postgraduate Research Scholarship.

Curr Opin Infect Dis. 2012;25(6):670-676. © 2012  Lippincott Williams & Wilkins

TRADUZIONE

Diagnosi e Gestione delle Infezioni di Protesi Articolari

Abstract e introduzione

Scopo della review: L’infezione protesica articolare rimane una complicanza devastante dell’artroprotesi associata ad una morbidità significativa del paziente. La domanda di artroprotesi è in rapida crescita con un corrispondente aumento del numero di infezioni che coinvolgono la protesi. La diagnosi e il trattamento delle infezioni protesiche articolari rappresenta una sfida significativa per ortopedici e medici specialisti di infettivologia.

Risultati recenti: La patogenesi delle infezioni articolari protesiche origina dalla capacità dei microrganismi di formare un biofilm. Il biofilm fornisce protezione contro le risposte immunitarie e la terapia antimicrobica. Inoltre, impedisce tecniche diagnostiche standard di laboratorio. Saranno esaminate nuove ricerche per migliorare la resa diagnostica e la rapidità di diagnosi delle infezioni, incluso l'uso di ultrasuoni per distruggere il biofilm, i nuovi test molecolari per migliorare la rilevazione di microrganismi infettanti e tecniche di imaging come la PET 18F-fluoro-desossiglucosio .

Sommario: Il successo del trattamento di infezioni da protesi articolari dipende dall’eliminazione del biofilm di crescita dei microrganismi mantenendo la mobilità del paziente e la qualità della vita. Questa review esaminerà l’attuale comprensione dei metodi di gestione per queste infezioni, con un focus particolare sulla terapia antimicrobica con attività contro il biofilm, come la rifampicina e i fluorochinoloni.

Introduzione

La chirurgia protesica articolare è una procedura chirurgica comune che ha portato a notevoli miglioramenti della qualità di vita del paziente. Con l'invecchiamento della popolazione, la domanda di intervento chirurgico aumenterà significativamente nei prossimi 20 anni. L'infezione della protesi è rara, si verifica nell’ 1-3% dei pazienti. Tuttavia, è una complicanza devastante di questo intervento. Inoltre, il peso economico della gestione di queste infezioni è notevole.

La diagnosi e il trattamento di infezioni da protesi articolari (IPA) sono strettamente correlate alla comprensione della patogenesi di queste infezioni, in particolare al ruolo della formazione del biofilm da parte dei microrganismi infettanti. La diagnosi tempestiva e la gestione ottimale delle IPA si associano ad una ridotta sofferenza per i pazienti e a un miglioramento dei risultati. Lo scopo di questa review è quello di esaminare l'attuale comprensione della patogenesi, gli approcci diagnostici e di gestione per IPA.

Patogenesi

Ci sono due meccanismi principali di acquisizione di IPA: l’inoculo diretto al momento della chirurgia e il raggiungimento della protesi per via ematogena da parte dei batteri in un momento successivo. Quando i microrganismi attecchiscono alla protesi, subiscono una variazione fenotipica trasformandosi nella forma sessile. Questi batteri sessili secernono matrice extracellulare; i batteri e la loro matrice extracellulare costituiscono il biofilm. La presenza del biofilm ha un impatto significativo sia sull’approccio diagnostico che di gestione dell’IPA.

Microbiologia

Gli Stafilococchi restano i più comuni agenti eziologici coinvolti nella IPA, sia lo Staphylococcus aureus, sia gli stafilococchi coagulasi-negativi, ciascuno implicato in più di un quarto di tutte le infezioni. Gli organismi Gram-negativi sono i successivi microrgnismi più comunemente isolati in quanto si verificano in circa il 10% dei casi di IPA. Altri microrganismi tra cui enterococchi, streptococchi e specie fungine sono stati segnalati. Di nota, il Propionibacterium acnes ha una particolare associazione con le infezioni delle protesi articolari di spalla, che si verificano in più del 40% dei casi.

Classificazione clinica e presentazione

Ci sono un certo numero di sistemi di classificazione proposti per le IPA. In generale, le IPA possono essere classificate come precoci (si sviluppano nei primi 3 mesi dopo l'intervento), ritardate (si verificano 3-24 mesi dopo l'intervento chirurgico) e tardive (superiore a 24 mesi). L’infezione per via ematogena della protesi può avvenire in qualsiasi momento dopo l'impianto, ma si pensa che sia più probabile che si presenti dopo 24 mesi da un intervento chirurgico.

L’IPA precoce comprende la maggior parte dei casi incontrati. Tipicamente, i pazienti riferiscono complicazioni della ferita vicine all’intervento chirurgico originario. Presentazioni ritardate e tardive di solito sono associate a una storia di dolore lentamente crescente che coinvolge la protesi articolare. Le IPA per via ematica, al contrario, di solito sono associate a storia di un’articolazione che era priva di problemi per diversi anni prima di un episodio acuto di sepsi che si sia verificata improvvisamente.

Diagnosi

La diagnosi di IPA rimane difficile. Un particolare problema è la mancanza di un gold standard accettato internazionalmente per definire l'infezione in una protesi articolare. Le definizioni attuali si basano su una serie di parametri, tra cui le caratteristiche cliniche, microbiologiche e istopatologiche. La diagnosi di IPA dovrebbe essere considerata in pazienti con una delle seguenti condizioni:

1. Presenza di purulenza periprotesica osservata intraoperatoriamente, oppure

2. Isolamento di microrganismo/i indistinguibile/i su almeno due campioni intraoperatori (tessuti o colture di liquido sinoviale aspirato), oppure

3. Presenza di un tratto del seno in comunicazione con l'articolazione protesica; o

4. Caratteristiche istopatologiche di infezioni acute con almeno cinque neutrofili per-campo ad alta potenza (ingrandimento × 500) in cinque diversi campi microscopici.

Le figure 1 e 2 delineano un algoritmo diagnostico per IPA precoce / ematogena e ritardata / tardiva, rispettivamente. Di notevole importanza, per ottimizzare la diagnosi microbiologica, è che la terapia antibiotica non debba essere iniziata fino al trattamento chirurgico definitivo e dopo che siano stati ottenuti molteplici campioni intraoperatori, ad eccezione del caso del paziente settico. Nelle IPA precoci/ ematogene, il ritardo al tempo di debridement chirurgico è associato a fallimento del trattamento. Quindi, la diagnosi tempestiva e la gestione sono indispensabili.

La coltura del microrganismo da campione intraoperatorio delle articolazioni o da liquido asettico aspirato è il test diagnostico più importante, poiché permette di confermare la diagnosi e di valutare la sensibilità batterica. Cinque o più prelievi tissutali periprotesici potrebbero essere ottenuti intraoperatoriamente ponendo poi ogni campione in contenitori sterili separati. L’infezione della protesi è suggerita dall’isolamento di uno stesso organismo da due o più campioni intraoperatori.

Tecniche come la sonicazione possono aumentare la resa diagnostica attraverso la distruzione del biofilm su materiale protesico espiantato. In uno studio, l'uso della sonicazione ha migliorato la sensibilità di colture microbiologiche da 60,8 a 78,5%. La sonicazione è stata particolarmente utile nei pazienti che avevano ricevuto antibiotici nei 14 giorni precedenti l'intervento. Proroghe di colture microbiologiche da 3 a 14 giorni aumentano anche la resa diagnostica, in particolare di organismi più esigenti come P. acnes.

Altre indagini di laboratorio possono aumentare la resa diagnostica di IPA, compresi i test biochimici, la valutazione del liquido sinoviale, i metodi molecolari e gli studi radiologici.

Test biochimici, come la velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C-reattiva (PCR), sono utili esami aggiuntivi per la diagnosi di IPA. Vi sono, tuttavia, limitazioni all’utilità diagnostica della VES e PCR. In primo luogo, queste misure possono avere un ridotto beneficio clinico nel predire infezioni di protesi di spalla. In secondo luogo, questi indicatori sono normalmente elevati dopo artroprotesi semplice; la proteina C-reattiva può rimanere elevata per 3 settimane e la VES può restare elevata per un massimo di un anno. Altri marcatori biochimici, tra cui l’interleuchina-6, sono stati studiati, ma la loro applicazione clinica non è stata stabilita.

Le caratteristiche del liquido sinoviale possono essere utilizzate per aiutare nella diagnosi di IPA. In pazienti con IPA la conta dei leucociti è superiore rispetto ai pazienti con mobilizzazione asettica. Un conteggio totale dei globuli bianchi nella sinoviale di oltre 1.7 × 103/μL ha una sensibilità del 94% e una specificità dell’ 88% per la diagnosi di IPA. In aggiunta, un differenziale dei leucociti di oltre il 65% di neutrofili ha una sensibilità e specificità rispettivamente del 97 e 98%. Le proprietà biochimiche del liquido sinoviale differiscono anche tra pazienti con infezioni rispetto a pazienti con mobilizzazione asettica. La PCR sinoviale è elevata nei pazienti con IPA, tuttavia, la sensibilità e la specificità di questo test sono simili alla PCR sierica, quindi, l'utilità diagnostica di questo test non è chiara. Allo stesso modo, semplici "point-of-care" test del genere, come esterasi leucocitaria, hanno una sensibilità e specificità del 80-93,3% e 77-100% per la diagnosi di IPA, tuttavia, ci sono problemi con l'affidabilità di questo test in presenza di sangue o detriti cellulari.

La PCR è un test diagnostico rapido e sensibile nella diagnosi di IPA. Un certo numero di studi che hanno valutato il ruolo di test per la PCR ad ampio spettro come la PCR batterica 16S rRNA sono stati effettuati. La sensibilità di questa tecnica variava dal 63 al 100% nel rilevare batteri coinvolti nella IPA. Ci sono un certo numero di limitazioni significative con un'ampia gamma di PCR, compreso il rischio di contaminazione microbiologica del campione o dei reagenti e la mancanza di correlazione clinica in molti studi. Tentativi di superare i limiti della PCR ad ampio spettro hanno incluso l'uso di primer specifici per un solo organismo e più recentemente l'uso di PCR multiplex. La PCR multiplex utilizza primer specifici per un certo numero di microrganismi e permette la rilevazione di patogeni multipli con un solo dosaggio. In uno studio, la PCR multiplex real-time è stata confrontata con coltura microbiologica sul liquido da sonicazione. L'uso di PCR multiplex ha aumentato la resa diagnostica dal 62 al 78% ed è particolarmente utile nei pazienti che avevano ricevuto una terapia antibiotica. Il limite maggiore della PCR multiplex è che inneschi, per organismi come P. acnes che non sono inclusi nei kit disponibili in commercio, il mancato rilevamento di questi agenti patogeni. L'alterazione e adattamento dei kit per includere i patogeni più frequentemente isolati di IPA migliorerà l'utilità della PCR multiplex.

Il desorbimento/ionizzazione laser assistito da matrice con analizzatore a tempo di volo (MALDI-TOF) è una nuova tecnologia che utilizza la spettrometria di massa per differenziare organismi batterici e fungini e ha il potenziale necessario a migliorare la resa e la rapidità della diagnosi. MALD-TOF ha la capacità potenziale di sottotipare specie batteriche consentendo di valutare se i ceppi isolati sono in relazione clonale. Ciò è particolarmente utile per differenziare l’IPA dalla contaminazione per stafilococchi coagulasi negativi.

Le modalità di imaging hanno anche migliorato la resa diagnostica per l’IPA. Tecniche di imaging con radionuclidi, come la scintigrafia ossea trifase, sono un test sensibile per IPA e hanno un elevato valore predittivo negativo. Tuttavia, la scintigrafia ossea ha una bassa specificità e può rimanere positiva per un anno dopo artroplastica semplice, limitando così l'utilità. Le modalità più recenti come la PET con 18F-fluoro-deossiglucosio (FDG-PET) hanno migliorato la sensibilità, specificità e rapidità per la diagnosi di IPA e, quindi, questo può essere un utile test se disponibile. L'uso della tomografia computerizzata (TC) e della risonanza magnetica è stato precedentemente circoscritto a causa degli artefatti dovuti alle protesi in metallo; tuttavia, gli scanner TC più recenti possono ridurre al minimo questo effetto e potrebbero essere utili per individuare anomalie dei tessuti molli nelle infezioni periprotesiche.

Trattamento

Il successo del trattamento dell’IPA comporta l'eliminazione dei microrganismi che dimorano nel biofilm pur mantenendo la funzione articolare e la qualità della vita. Le strategie utilizzate per trattare le infezioni da artroprotesi includono procedure di sostituzione ad un tempo o due tempi, la rimozione della protesi con o senza artrodesi, l’amputazione, il debridement e il mantenimento della protesi (DAR) e la soppressione cronica. Tra le strategie di cui sopra, le procedure di sostituzione e il DAR sono i due che meglio soddisfano gli obiettivi del trattamento dell’IPA. Non ci sono studi clinici randomizzati di confronto delle strategie di trattamento e le linee guida terapeutiche approvate a livello internazionale per la gestione delle IPA non esistono. Inoltre, le pratiche di gestione differiscono significativamente tra Nord America, Europa e Australia. Alcuni algoritmi di trattamento esistono per guidare le decisioni di gestione e queste si basano su fattori quali la durata dei sintomi, la stabilità delle protesi, le comorbidità del paziente e il tipo di microrganismo infettante.

Le procedure di sostituzione comportano la rimozione della protesi infetta e di tutti i materiali estranei, compreso il cemento, la resezione del tessuto devitalizzato e dell’osso, con reimpianto di una nuova protesi eseguita al momento della rimozione della protesi infetta (sostituzione in un tempo), o ritardato di un variabile periodo di tempo durante il quale viene somministrata la terapia antibiotica (sostituzione in due tempi). Nella sostituzione in due tempi, uno spaziatore in cemento, con o senza impregnazione di antibiotico, viene spesso utilizzato per aiutare a mantenere la lunghezza degli arti, come aiuto per la mobilità e per fungere da fonte di eluizione antibiotica locale. I distanziatori non sono raccomandati in determinate situazioni, comprese le infezioni con microrganismi “difficili da trattare” come lo S. aureus meticillino-resistente (MRSA), gli enterococchi, i batteri multiresistenti e le infezioni fungine. Nella sostituzione in due tempi, la durata tra la rimozione della protesi infetta e il reimpianto è tra le 2 e le 4 settimane per le infezioni non complicate e di 8 settimane per i microrganismi “difficili da trattare”. Studi precedenti avevano suggerito che una sostituzione in un tempo era stata associata a un più alto tasso di fallimento rispetto a quella in due tempi, tuttavia, questi studi erano spesso retrospettivi e coinvolgevano un piccolo numero di pazienti provenienti da singoli centri.

I risultati di recenti studi di grandi registri e di systematic review hanno risultati contrastanti nel confrontare il tasso di successo delle sostituzioni in un tempo e in due tempi; pertanto, la questione di quale strategia di sostituzione sia superiore rimane senza risposta. Le procedure di sostituzione sono la strategia standard per IPA ritardata e tardiva o se vi è evidenza di allentamento della protesi. Dopo una sostituzione in un tempo e in due tempi per le infezioni non complicate, la terapia antibiotica è continuata per una durata complessiva di 3 mesi. Nelle sostituzioni in due tempi con microrganismi “difficili da trattare”, l'opinione degli esperti consiglia 6 settimane di terapia antibiotica e reimpianto ritardato di altre 2 settimane, momento in cui diversi campioni intraoperatori sono ottenibili per la coltura microbiologica. La terapia antibiotica è continuata per altri 3 mesi se da questi campioni intraoperatori viene isolato un agente patogeno.

Il mantenimento della protesi (DAR) comporta artrotomia a cielo aperto, la rimozione di tutto il tessuto infetto e necrotico, la sostituzione di rivestimenti e il lavaggio dell’articolazione. In alcuni centri è eseguita la sostituzione delle parti mobili. I primi studi sul DAR sono stati deludenti, con un'elevata incidenza di recidive. I risultati del DAR sono notevolmente migliorati, con un'accurata selezione dei pazienti e con l'uso specifico degli antibiotici con attività contro i batteri che vivono nel biofilm come la rifampicina e i fluorochinoloni. La durata della terapia antibiotica per il DAR non è stata ben delineata. L'opinione degli esperti raccomanda una durata di 3 mesi per l’anca e di 6 mesi per l’IPA del ginocchio. Recenti studi, tuttavia, hanno riportato risultati simili nei pazienti trattati con terapia antibiotica dai 3 ai 6 mesi e quelli trattati per più di 6 mesi.

Trattamento antibiotico

Da studi che esaminavano l'effetto del biofilm sull'attività antimicrobica, è stato osservato che l'efficacia degli antibiotici variava. In particolare, l'attività della rifampicina e dei fluorochinoloni è stata conservata in presenza di biofilm.

Nell’IPA stafilococcica, la rifampicina è il cardine della terapia, in particolare con DAR. Prove di efficacia della rifampicina sono state sostenute da studi clinici in vitro. In una recensione di Senneville et al. l'uso di rifampicina-fluorochinolone come antibiotico terapia di combinazione risultava essere un predittore indipendente di successo del trattamento nei pazienti con IPA da S. aureus. La limitazione principale all'uso di rifampicina è l'elevata probabilità di generazione di resistenza quando usata da sola, pertanto, la rifampicina deve sempre essere somministrata con un secondo agente. In molti centri, la resistenza degli stafilococchi al fluorochinolone è in aumento, limitando così l'utilità delle combinazioni rifampicina-fluorochinolonici. Farmaci alternativi associabili alla rifampicina sono l'acido fusidico, il trimetoprim-sulfametossazolo o la minociclina. Agenti più recenti come la daptomicina e il linezolid sono sotto indagine; tuttavia, i risultati di studi clinici che utilizzano questi agenti sono discordanti.

Il ruolo di questi farmaci sembra essere quello di farmaci di associazione alla rifampicina, piuttosto che di singoli agenti. Non ci sono studi clinici che hanno confrontato l'efficacia di diversi farmaci usati in combinazione con rifampicina. Oltre che sull’IPA stafilococcica, in vitro l'evidenza suggerisce che la rifampicina è efficace contro i biofilm di P. acnes e Enterococcus faecalis.

Per le infezioni da Gram-negativi, la ciprofloxacina ha dimostrato di essere efficace in modelli di tessuto di porcellini d’India da gabbia; tuttavia, ci sono pochi dati clinici relativi alla gestione dell’IPA secondaria per questi organismi. I risultati con infezioni da Gram-negativi variano, in particolare con DAR con tassi di successo del trattamento da 27 a 94%. La probabilità di successo può essere relativa alla qualità del debridement, in particolare con la rimozione di tutto il tessuto morto e devitalizzato e la rimozione di tutto il cemento nelle procedure di scambio. Una preoccupazione particolare con molti batteri Gram-negativi è la propensione a indurre resistenza ai fluorochinoloni in vivo, in particolare con lo Pseudomonas aeruginosa. Alla luce di questo, molti esperti consigliano da 2 a 4 settimane di antibiotici beta-lattamici prima dell'inizio della ciprofloxacina per ridurre la probabilità di generazione di resistenza in vivo. Nelle IPA da candida, esistono evidenze emergenti che l'attività di capsofungin è meglio conservata in presenza di biofilm che di fluconazolo.

Conclusioni

Con l'invecchiamento della popolazione e la crescente popolarità dell’artroprotesi, l’IPA continuerà a rappresentare una sfida diagnostica e di gestione per i clinici. L'approccio di trattamento ottimale per i pazienti con IPA è ancora in discussione e sotto indagine. Data la relativa rarità di questa entità clinica e la necessità di un follow-up prolungato, gli studi randomizzati controllati che indagano diverse opzioni di trattamento sono problematici. L'uso dei registri di grandi dimensioni e dei gruppi di ricerca in collaborazione sono la chiave per la nostra comprensione delle IPA. Questa comprensione è di fondamentale importanza per migliorare i risultati dei pazienti.

Sidebar

Punti chiave:

* La domanda per la chirurgia protesica articolare è in rapida crescita con un associato aumento di infezione di protesi articolari.
* Il biofilm svolge un ruolo importante nella patogenesi di queste infezioni e presenta una sfida significativa per la diagnosi e la gestione.
* Un tempestivo riconoscimento di infezioni è di fondamentale importanza.
* Non esiste nessuno studio grande, multicentrico, randomizzato per guidare la gestione di queste infezioni, e ulteriori dati da studi più ampi tra cui registri comuni sono obbligatori.

RIASSUNTO

Le infezioni di protesi articolari sono una complicanza dell’artroprotesi. Con l’invecchiamento della popolazione cresce la domanda di interventi di artroprotesi in quanto una protesi migliora notevolmente la qualità di vita del paziente. Concomitantemente, però, cresce anche il numero di casi di infezione di protesi impiantata (oggi la percentuale è dell’1-3%).

Ci sono due meccanismi principali per cui si instaura un’infezione di protesi articolare (IPA o PJI): l’inoculo diretto al momento della chirurgia e la via ematogena in un momento successivo. Quando i microrganismi attecchiscono alla protesi, subiscono una variazione fenotipica trasformandosi nella forma sessile. Questi batteri sessili secernono matrice extracellulare; i batteri e la loro matrice extracellulare costituiscono il biofilm. La presenza del biofilm ha un impatto significativo sia sull’approccio diagnostico che di gestione dell’IPA.

I più comuni agenti eziologici coinvolti nella IPA sono gli Stafilococchi (Staphylococcus aureus e stafilococchi coagulasi-negativi), ciascuno implicato in più di un quarto di tutte le infezioni. In circa il 10% dei casi di IPA i microrganismi isolati sono i Gram-negativi. Altri microrganismi tra cui enterococchi, streptococchi e specie fungine sono stati segnalati. Il Propionibacterium acnes ha una particolare associazione con le infezioni delle protesi articolari di spalla, che si verificano in più del 40% dei casi.

Le IPA possono essere classificate come precoci (si sviluppano nei primi 3 mesi dopo l'intervento), ritardate (si verificano 3-24 mesi dopo l'intervento chirurgico) e tardive (superiore a 24 mesi). L’infezione per via ematogena della protesi si pensa sia più probabile che si presenti dopo 24 mesi da un intervento chirurgico. Tipicamente, i pazienti riferiscono complicazioni della ferita vicine al momento della chirurgia. Presentazioni ritardate e tardive di solito sono associate a una storia di dolore lentamente crescente che coinvolge la protesi articolare.

La diagnosi di IPA resta difficile e manca un gold standard accettato a livello internazionale. In genere si prende in considerazione tale diagnosi se il paziente presenta determinate caratteristiche: presenza di purulenza periprotesica osservata intraoperatoriamente, isolamento di microrganismo/i indistinguibile/i su almeno due campioni intraoperatori, presenza di un tratto del seno in comunicazione con l'articolazione protesica, caratteristiche istopatologiche di infezioni acute con almeno cinque neutrofili per-campo ad alta potenza (ingrandimento × 500) in cinque diversi campi microscopici.

Per ottimizzare la diagnosi microbiologica la terapia antibiotica non dovrebbe essere iniziata fino al trattamento chirurgico definitivo e dopo che siano stati ottenuti diversi campioni intraoperatori (di tessuto o liquido), ad eccezione del caso del paziente settico. La coltura microbiologica del campione intraoperatorio è il test diagnostico più importante. L’infezione della protesi è suggerita dall’isolamento di uno stesso organismo da due o più campioni intraoperatori.

La sonicazione può aumentare la resa diagnostica attraverso la distruzione del biofilm su materiale protesico espiantato (sensibilità 78,5%). È particolarmente utile nei pazienti che hanno ricevuto antibiotici nei 14 giorni precedenti l'intervento. Proroghe di colture microbiologiche da 3 a 14 giorni aumentano anche la resa diagnostica, in particolare di organismi più esigenti come P. acnes.

Test biochimici, come la velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C-reattiva (PCR), sono utili esami aggiuntivi per la diagnosi di IPA; ma c’è da dire che sono normalmente elevati dopo un intervento di artroprotesi.

Un conteggio totale dei globuli bianchi nella sinoviale di oltre 1.7 × 103/μL ha una sensibilità del 94% e una specificità dell’ 88% per la diagnosi di IPA. In aggiunta, un 65% di neutrofili nella formula leucocitaria ha una sensibilità del 97% e una specificità del 98%.

La PCR multiplex utilizza primer specifici per un certo numero di microrganismi e permette la rilevazione di patogeni multipli con un solo dosaggio. In uno studio, la PCR multiplex real-time è stata confrontata con la coltura microbiologica sul liquido da sonicazione. L'uso di PCR multiplex ha aumentato la resa diagnostica dal 62 al 78% ed è particolarmente utile nei pazienti che avevano ricevuto una terapia antibiotica. Il limite è che non è capace di identificare tutti i microrganismi implicati nelle IPA, come ad esempio il P.acnes.

Il desorbimento/ionizzazione laser assistito da matrice con analizzatore a tempo di volo (MALDI-TOF) è una nuova tecnologia che utilizza la spettrometria di massa per differenziare organismi batterici e fungini e ha il potenziale necessario a migliorare la resa e la rapidità della diagnosi.

Tecniche di imaging con radionuclidi, come la scintigrafia ossea trifase, sono un test sensibile per IPA e hanno un elevato valore predittivo negativo. Tuttavia, la scintigrafia ossea ha una bassa specificità e può rimanere positivo per un anno dopo artroplastica semplice, limitando così l'utilità.

Il successo del trattamento dell’IPA comporta l'eliminazione dei microrganismi che dimorano nel biofilm pur mantenendo la funzione articolare e la qualità della vita. Le due opzioni terapeutiche maggiormente adottate sono la sostituzione protesica in uno o due tempi e il mantenimento della protesi.

Le procedure di sostituzione comportano la rimozione della protesi infetta e di tutti i materiali estranei, compreso il cemento, la resezione del tessuto devitalizzato e dell’osso, con reimpianto di una nuova protesi eseguita al momento della rimozione della protesi infetta (sostituzione in un tempo), o ritardato di un variabile periodo di tempo – generalmente 2- 4 settimane per le infezioni non complicate e 8 settimane per i microrganismi “difficili da trattare”- durante il quale viene somministrata la terapia antibiotica (sostituzione in due tempi). Nelle infezioni non complicate la terapia antibiotica è somministrata per 3 mesi. La questione di quale delle due procedure sia preferibile rimane aperta.

Il debridement e mantenimento della protesi (DAR) comporta artrotomia a cielo aperto, la rimozione di tutto il tessuto infetto e necrotico, la sostituzione di rivestimenti e il lavaggio dell’articolazione. La durata della terapia antibiotica per il DAR non è stata ben delineata. Recenti studi, tuttavia, hanno riportato risultati simili nei pazienti trattati con terapia antibiotica dai 3 ai 6 mesi e quelli trattati per più di 6 mesi.

Da studi che esaminavano l'effetto del biofilm sull'attività antimicrobica è stato osservato che l'efficacia degli antibiotici variava, ma l'attività della rifampicina e dei fluorochinoloni è stata conservata anche in presenza del biofilm.

Nell’IPA stafilococcica, la rifampicina è il cardine della terapia e l'uso di rifampicina-fluorochinolone in combinazione è un trattamento di successo nei pazienti con IPA da S. aureus. La limitazione principale all'uso di rifampicina è l'elevata probabilità di generazione di resistenza quando usata da sola, pertanto deve sempre essere somministrata con un secondo agente. La resistenza degli stafilococchi al fluorochinolone è in aumento, per cui in tali casi sono associabili alla rifampicina l'acido fusidico, il trimetoprim-sulfametossazolo o la minociclina. Esistono evidenze di efficacia in vitro della rifampicina contro i biofilm di P. acnes e Enterococcus faecalis.

Per le infezioni da Gram-negativi, la ciprofloxacina ha dimostrato di essere efficace, ma molti esperti consigliano da 2 a 4 settimane di antibiotici beta-lattamici prima dell'inizio della ciprofloxacina per ridurre la probabilità di generazione di resistenza in vivo.

COMMENTO

L’articolo proposto è una systematic review che si propone di affrontare un problema destinato a crescere e per il quale ancora non esistono gold standard diagnostici e terapeutici: le infezioni di protesi articolari.

Il primo autore dell’articolo proposto, la dott.ssa Trisha Pee, è sovvenzionata da una borsa di studio post-laurea del National Health and Medical Research Council.

La patologia trattata ad oggi è ancora rara (1-3%), pertanto ancora non esiste un gold standard di diagnosi e gestione terapeutica. L’invecchiamento della popolazione, però, e il conseguente aumento del numero di protesi impiantate probabilmente ci condurrà a più alte percentuali di presentazione di tale evenienza. Per tale ragione ho ritenuto importante scegliere questo articolo per la newsletter di questo mese.

Per questa review sono stati esaminati 63 articoli scientifici sull’argomento datati dal 1976 al 2012. Di questi, 9 segnalati come di speciale interesse (che vi segnalo nella bibliografia col giallo) e uno di notevole interesse (che vi segnalo col verde). Uno degli articoli segnalati sono le linee guida della AAOS sulla diagnosi di IPA dell’anca e del ginocchio, di cui vi trascrivo l’indirizzo: <http://www.aaos.org/research/guidelines/PJIguideline.pdf>

Nell’articolo sono presentate diverse tecniche diagnostiche. In particolare, ritengo utile spendere qualche parola per la sonicazione e il desorbimento/ionizzazione laser assistito da matrice con analizzatore a tempo di volo (MALDI-TOF).

La sonicazione ( o idrolipoclasia ultrasonica, [lat. *sonus* = suono; *agere* = spingere]) è una tecnica che consiste nel sottoporre all’azione degli ultrasuoni sia sospensioni cellulari, per provocare la rottura delle membrane biologiche e recuperare il contenuto intracellulare, sia proteine o DNA, per ottenerne frammenti di massa molecolare uniforme. Per i suoi effetti, viene utilizzata per provocare la lisi del biofilm batterico.

In spettrometria di massa il desorbimento/ionizzazione laser assistito da matrice, comunemente indicato con l'acronimo MALDI (dall'inglese Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization), è una tecnica di ionizzazione soft usata in spettrometria di massa a partire dagli anni ‘90. La tecnica MALDI è normalmente condotta sotto vuoto (10 mTorr o meno di pressione), ma è possibile anche lavorare a pressione ambiente (AP-MALDI) perdendo però sensibilità e restringendo l'intervallo di rivelabilità.

La tecnica consiste nell'[assorbire](http://it.wikipedia.org/wiki/Assorbimento) il campione su di una matrice, che può essere realizzata in vari materiali, specialmente organici ([glicerolo](http://it.wikipedia.org/wiki/Glicerolo), [acido picolinico](http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Acido_picolinico&action=edit&redlink=1), [acido succinico](http://it.wikipedia.org/wiki/Acido_succinico), [acido caffeico](http://it.wikipedia.org/wiki/Acido_caffeico), [acido sinapico](http://it.wikipedia.org/wiki/Acido_sinapico) ecc.), e una volta portata in [soluzione](http://it.wikipedia.org/wiki/Soluzione_%28chimica%29) viene successivamente bombardata con un fascio [laser](http://it.wikipedia.org/wiki/Laser) (spesso un laser ad [azoto](http://it.wikipedia.org/wiki/Azoto)). La matrice deve possedere determinate caratteristiche chimico-fisiche, tra le quali: deve essere facilmente evaporabile ma tale [evaporazione](http://it.wikipedia.org/wiki/Evaporazione) non deve essere significativa durante la preparazione del campione o prima dell'effettuazione delle misurazioni, deve avere un certo carattere [acido](http://it.wikipedia.org/wiki/Acido) in modo da fungere da fonte di [protoni](http://it.wikipedia.org/wiki/Protoni) incoraggiando la ionizzazione dell'analita, possedere un forte [assorbimento](http://it.wikipedia.org/wiki/Assorbimento_%28ottica%29) ottico nella regione [UV](http://it.wikipedia.org/wiki/Ultravioletto) tale che le permetta di assorbire la radiazione laser in modo efficiente, deve infine possedere gruppi polari ed essere idrosolubile.

Grazie al fenomeno del [desorbimento](http://it.wikipedia.org/wiki/Desorbimento), il campione viene rilasciato in forma "clusterizzata", ovvero complessato con la matrice. La matrice smorza gli effetti del fascio laser assicurando un'adeguata protezione all'analita che viene ionizzato e vaporizzato tramite l'energia in eccesso ceduta secondariamente dalla matrice stessa. Vengono così ottenuti ioni quasimolecolari generalmente a singola carica, come quelli creati dall'acquisizione o dalla perdita di un protone. Molto spesso la tecnica MALDI viene abbinata a [spettrometri](http://it.wikipedia.org/wiki/Spettrometro_di_massa) dotati di analizzatore a tempo di volo (Time of flight, [TOF](http://it.wikipedia.org/wiki/Spettrometria_di_massa%22%20%5Cl%20%22Tempo_di_volo_.28o_time-of-flight.2C_TOF.29%22%20%5Co%20%22Spettrometria%20di%20massa)).

La tecnica MALDI è indicata per l'analisi di composti termolabili e ad alto [peso molecolare](http://it.wikipedia.org/wiki/Peso_molecolare%22%20%5Co%20%22Peso%20molecolare), ad esempio alcune classi di molecole di origine biologica ([biopolimeri](http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Biopolimero&action=edit&redlink=1) quali [proteine](http://it.wikipedia.org/wiki/Proteine), [peptidi](http://it.wikipedia.org/wiki/Peptide) e [zuccheri](http://it.wikipedia.org/wiki/Zuccheri)) particolarmente fragili e soggette a distruzione troppo rapida con le tecniche di ionizzazione convenzionali. Viene comunemente utilizzata anche per la caratterizzazione dei [farmaci](http://it.wikipedia.org/wiki/Farmaco).

## Esistono diverse varianti della tecnica:

* [GALDI](http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=GALDI&action=edit&redlink=1), matrice composta da [grafite](http://it.wikipedia.org/wiki/Grafite);
* [SALDI](http://it.wikipedia.org/wiki/SALDI), (surface-assisted laser desorption/ionization) matrice liquida con particolato;
* [SELDI](http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=SELDI&action=edit&redlink=1), (surface-enhanced laser desorption/ionization) matrice biochimicamente affine all'analita;
* [DIOS](http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=DIOS&action=edit&redlink=1), (desorption-ionization mass spectrometry on porous silicon) matrice di [silicio](http://it.wikipedia.org/wiki/Silicio) poroso;
* [SEND](http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=SEND&action=edit&redlink=1), (surface-enhanced neat desorption) matrice legata [covalentemente](http://it.wikipedia.org/wiki/Legame_covalente) con la superficie da analizzare.

(Cfr. Wikipedia)

Per quanto concerne il trattamento chirurgico, quale sia quello d’elezione è ancora argomento di dibattito, ma ritengo utile sintetizzarvi l’articolo evidenziato nella bibliografia poiché ritenuto di notevole interesse scientifico.

“Surgical procedures in the treatment of 784 infected THAs reported to the Norwegian Arthroplasty Register”

( Procedure chirurgiche nel trattamento di 784 protesi totali di anca infette riportate al Norwegian Arthroplasty Register).

L’articolo mette a confronto diverse tecniche chirurgiche attuate in seguito a diagnosi di protesi infetta: 2- tempi con sostituzione dell’intera protesi, 1- tempo con sostituzione dell’intera protesi, intervento di resezione maggiore in 1- tempo con sostituzione parziale dello stelo o della coppa, e intervento con resezione minore in 1- tempo con sostituzione parziale della testa femorale e/o del liner acetabolare. Tra il 1987 e il 2009, 124.759 protesi totali di anca sono state riportate al NAR, di cui 906 (0.7%) sono state revisionate a causa dell’infezione. Nello studio sono state incluse 784 revisioni effettuate con uno dei quattro trattamenti chirurgici. Paragonandoli alla procedura in 2- tempi e considerando qualsiasi ragione per la revisione come endpoint, il rischio di ri-revisione aumentava di 1.4 volte per la procedura in un tempo (p = 0.2), di 4.1 volte per intervento di resezione maggiore in 1- tempo con sostituzione parziale dello stelo o della coppa (p < 0.001), e di 1.5 volte per intervento con resezione minore in 1- tempo con sostituzione parziale della testa femorale e/o del liner acetabolare (p = 0.1). Considerando l’infezione come endpoint, il rischio di ri-revisione aumentava di 2.0 volte per la procedura in un tempo (p = 0.04), di 6.0 volte per intervento di resezione maggiore in 1- tempo con sostituzione parziale dello stelo o della coppa (p < 0.001), e di 2.3 volte per intervento con resezione minore in 1- tempo con sostituzione parziale della testa femorale e/o del liner acetabolare (p = 0.02). I dati mostravano una superiorità dell’intervento in due tempi su quello in un tempo. In effetti, è quello prevalentemente utilizzato in caso di infezioni maggiori. Tuttavia, il debridement con sostituzione della testa e/o del liner acetabolare, ma con la ritenzione dell’impianto fissato, dava il 76% di possibilità che non ci fossero ulteriori revisioni nei due anni successivi.

([Acta Orthop.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992085%22%20%5Co%20%22Acta%20orthopaedica.) 2011 Oct;82(5):530-7. doi: 10.3109/17453674.2011.623572. [Engesæter LB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Enges%C3%A6ter%20LB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21992085), [Dale H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dale%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21992085), [Schrama JC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schrama%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21992085), [Hallan G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hallan%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21992085), [Lie SA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lie%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21992085)).