



Coordinamento del progetto ed elaborazione del documento

Giuseppe Sessa
Carlo L. Romanò

Gruppo di Lavoro multidisciplinare

Silvio Borrè
Rodolfo Capanna
Ferdinando Da Rin De Lorenzo
Lorenzo Drago
Chiara Lauri
Marco Mugnaini
Antonio Virgilio Pellegrini
Nicola Petrosillo
Carlo L. Romanò
Giuseppe Sessa
Alberto Signore

Redazione

Carlo L. Romanò

Revisione

Antonella Agodi
Massimo Fantoni
Emilio Romanini
Paolo Tranquilli Leali
Gabriele Tucci

In collaborazione con:

AIMN - Associazione Italiana Medicina
Nucleare ed Imaging Molecolare
AMCLI - Associazione Microbiologi
Clinici e Laboratoristi Italiani
SIMIT - Società Italiana Malattie
Infettive e Tropicali
Gruppo di Studio SIOT Infezioni
Commissione SIOT Linee Guida
GISTIO - Gruppo Italiano per lo Studio e
le Terapie delle Infezioni Osteoarticolari
GLOBE - Gruppo di Lavoro Ortopedia
Basata su prove di Efficacia

Linea Guida SIOT Diagnosi di infezione peri-protesica articolare ritardata o tardiva (tempo trascorso dall'intervento > 90 giorni)

Introduzione	188
Obiettivi	188
Destinatari e ambiti di applicazione	188
Argomenti trattati	188
Argomenti non trattati	188
Metodologia	189
Ricerca e selezione della letteratura scientifica	190
Raccomandazioni	190
Limiti della letteratura sulle infezioni	191
Finanziamento	191
Aggiornamento e revisione	191
Argomenti	
1. Definizione di infezione peri-protesica articolare (IPP)	191
2. Esame clinico	192
3. Esami sierologici	193
4. Esame del liquido sinoviale	194
5. Esami radiologici e altre tecniche di immagine	196
6. Esame istologico intra-operatorio	201
7. Esame microbiologico	201
Bibliografia	204

Introduzione

La diagnosi delle infezioni post-chirurgiche costituisce una priorità nell'ambito degli obiettivi del Sistema Sanitario Nazionale. Le conseguenze negative che le infezioni post-operatorie comportano, in termini di morbosità, durata dell'ospedalizzazione e mortalità, sono caratterizzate da un impatto particolarmente grave sia per il singolo paziente sia per la collettività, in considerazione delle risorse assistenziali necessarie per trattarle. In campo ortopedico, tale problematica appare particolarmente rilevante per quanto riguarda le infezioni peri-protetiche articolari, a causa dell'elevato numero di procedure chirurgiche effettuate ogni anno nel nostro Paese e per la rilevanza della complicità settica quale causa di possibile fallimento dell'impianto.

L'obiettivo di questo documento, che fa seguito alla precedente Linea Guida SIOT sulla Prevenzione delle Infezioni in Chirurgia Ortopedica, è quello di passare in rassegna le evidenze scientifiche riguardo la definizione e la diagnosi di infezione peri-protetica (IPP), al fine di stabilire quelle che meritano di essere condivise, implementate e che in definitiva rappresentano un indicatore della qualità dell'assistenza che siamo in grado di fornire ai nostri pazienti.

La SIOT, al termine di un percorso complesso che ha coinvolto collaboratori di diverse specialità e ambiti professionali, ha prodotto la presente LG quale strumento valido e aggiornato per gestire al meglio la diagnosi di IPP.

Obiettivi

Obiettivo primario del presente documento è quello di fornire raccomandazioni sulle procedure diagnostiche idonee a identificare una infezione peri-protetica articolare a insorgenza ritardata o tardiva (minimo di 90 giorni dopo l'intervento chirurgico).

I benefici attesi comprendono pertanto la diffusione in lingua italiana delle migliori evidenze disponibili su tutto il territorio nazionale allo scopo di indirizzare strutture e professionisti nella redazione di procedure locali adeguate e nella loro implementazione, per arrivare in ultima analisi a una migliore diagnosi e, conseguentemente, un migliore trattamento e gestione delle IPP in Ortopedia e Traumatologia.

Destinatari e ambiti di applicazione

Le raccomandazioni contenute nella presente LG sono destinate agli operatori sanitari a vario titolo coinvolti nella diagnosi di IPP in Ortopedia e Traumatologia (Medici di Medicina generale, Chirurghi Ortopedici, Anestesisti, Infettivologi, Microbiologi clinici, Radiologi, Medici Nucleari, Infermieri di sala operatoria e di reparto, direzioni sanitarie ecc.) e a pazienti/cittadini.

La LG non si applica alla diagnosi di infezione peri-protetica articolare precoce, ovvero a quelle infezioni che si verificano entro i 90 giorni dopo l'intervento chirurgico; inoltre non si applica alle infezioni ossee e articolari con impianti diversi dalle protesi articolari o senza la presenza di impianti ortopedici (Tab. I).

L'esclusione delle infezioni peri-protetiche precoci si rende necessaria perché i valori di riferimento e l'accuratezza diagnostica di molti esami e procedure risultano essere influenzati dall'intervento chirurgico per un lungo periodo di tempo, con il risultato che le raccomandazioni che possono essere valide per diagnosticare una infezione ritardata o tardiva non sono applicabili alle infezioni che si verificano a breve distanza dall'impianto protesico¹⁻⁴. A tale riguardo, tuttavia, deve essere tenuto presente che il limite temporale dei 90 giorni è comunque un limite indicativo e, per molti versi, arbitrario, sebbene comunemente utilizzato nella letteratura ortopedica. Quindi, nella applicazione clinica delle presenti raccomandazioni, tale limite temporale non deve essere utilizzato in modo meccanico ma come un utile riferimento da associare al proprio discernimento clinico per la valutazione di ogni singolo caso.

Argomenti trattati

Nella Tabella I sono elencati gli argomenti trattati dalla presente LG. Ogni argomento è sviluppato in un paragrafo dedicato, che comprende le specifiche domande con le rispettive raccomandazioni e grado di evidenza ed una sintetica giustificazione delle stesse, sulla base della bibliografia disponibile.

L'ipotetico PICO (*Patient Intervention Comparison Outcome*), che rappresenta i quesiti sanitari trattati dalla presente LG, potrebbe pertanto essere così esemplificato:

- P (o Popolazione *Target*) = tutti i pazienti portatori di protesi articolare con sospetta infezione;
- Intervento = vedi elenco in Tabella I;
- Confronto = alternative valutate caso per caso nel testo;
- *Outcome* = diagnosi di IPP.

Argomenti non trattati

Nella presente LG non vengono in questa sede analizzati i percorsi diagnostici relativi alle infezioni precoci (infezioni che si manifestano entro 90 giorni dall'intervento chirurgico), perché il Gruppo di Lavoro (GdL) ritiene che la maggior parte dei test diagnostici abbia una accuratezza differente nell'immediato periodo post-operatorio rispetto ai mesi successivi all'intervento e quindi la scelta degli esami e i valori di riferimento degli stessi deve essere affrontata in un documento a parte.

Tabella I. Elenco degli aspetti legati alla diagnosi di infezione osteo-articolare.

Singoli aspetti legati alla diagnosi di infezione osteo-articolare		
Argomento	Non incluso	Motivazione per l'esclusione
Diagnosi di infezione peri-protetica articolare ritardata o tardiva (dopo almeno 90 giorni dall'intervento)		
Definizione di infezione		
Esame clinico		
Esami sierologici		
Esame del liquido sinoviale		
Esami radiologici e di medicina nucleare		
Esame istologico		
Esame microbiologico		
Diagnosi di infezione peri-protetica articolare precoce (entro 90 giorni dall'intervento)	X	Sarà oggetto di documento specifico
Diagnosi di infezione correlata all'osteosintesi e altri materiali impiantabili	X	Sarà oggetto di documento specifico
Diagnosi di non-unioni settiche (pseudoartrosi e ritardi di consolidazione ossea infetta)	X	Sarà oggetto di documento specifico
Diagnosi di osteomielite ed osteoartrite settica dell'età adulta	X	Sarà oggetto di documento specifico
Diagnosi di osteomielite ed osteoartrite settica dell'età evolutiva	X	Sarà oggetto di documento specifico
Diagnosi di spondilite e di spondilodiscite infettiva ematogena o post-chirurgica	X	Sarà oggetto di documento specifico
Monitoraggio diagnostico in corso di trattamento antibiotico e/o dopo interventi chirurgici in pazienti portatori di infezioni osteo-articolari o correlate a materiali impiantabili	X	Sarà oggetto di documento specifico

Analogamente, non sono qui trattate altre condizioni infettive di rilevante interesse ortopedico (Tab. I), che, date le peculiarità di ciascuna di esse, saranno oggetto di specifici documenti.

Non sono, inoltre, oggetto di questo documento le pratiche di monitoraggio diagnostico post-chirurgico o in corso di trattamento medico o chirurgico ortopedico-traumatologico.

Metodologia

Lo sviluppo e l'aggiornamento di LG pratiche di alta qualità richiede risorse sostanziali, sia in termini economici sia di figure professionali dedicate. Data la crescente richiesta di documenti basati su prove di efficacia (EBM) a supporto

di un governo clinico appropriato, la maggior parte delle organizzazioni ha avviato progetti dedicati all'elaborazione di documenti d'indirizzo.

La SIOT, in accordo con la sua Commissione Linee Guida, ha ripreso il percorso di elaborazione di documenti di indirizzo già prodotti, identificando tra le priorità il tema della diagnosi di infezione peri-protetica articolare e affidando a un Gruppo di Lavoro ristretto la pianificazione e l'avvio di un lavoro di selezione e utilizzo della letteratura scientifica disponibile su questo tema.

Il GdL si è incontrato nei mesi di maggio e settembre 2019. La gran parte delle consultazioni necessarie per lo svolgimento e la condivisione dei lavori in corso e per predisporre la stesura della LG sono avvenute per via telefonica o elettronica.

I partecipanti al GdL hanno sottoscritto un modulo con il quale hanno dichiarato l'assenza di conflitto d'interessi e di condividere la metodologia che si intendeva adottare per l'elaborazione della LG.

Il GdL ha definito gli obiettivi che la LG intendeva perseguire, i relativi quesiti clinici e, in coerenza con questi, i criteri di inclusione e di esclusione delle LG da reperire, selezionare e adattare. Ha inoltre identificato le fonti informative, le banche dati biomediche da consultare e le parole chiave per costruire la strategia di ricerca. Il GdL multidisciplinare che ha condiviso questa LG comprende clinici rappresentanti delle diverse discipline coinvolte nella diagnostica delle IPP, nonché esperti di EBM e sviluppo di LG per la supervisione metodologica e, infine, consulenti legali.

Le società scientifiche nazionali coinvolte sono state contattate durante la fase di elaborazione del documento. Data la natura molto specialistica degli interventi presi in considerazione e l'utilizzo di altre LG internazionali come fonte, non è stata ritenuta necessaria la presenza di rappresentanti dei pazienti/cittadini nel gruppo di lavoro.

Ricerca e selezione della letteratura scientifica

È stata condotta una revisione sistematica sulle basi di dati MEDLINE, EMBASE, CINAHL e Cochrane Library da gennaio 2010 a maggio 2019 mirata al reperimento di LG di alta qualità metodologica e di pubblicazioni scientifiche prodotte da organismi internazionali *super partes* o indipendenti. Dalla selezione sono emersi in particolare i documenti prodotti dalla *MusculoSkeletal Infection Society* (MSIS), dalle *Consensus Conference dell'anno 2013 e 2018*, dalla *Infectious Disease Specialists Association* (IDSA), dalla *European Association of Nuclear Medicine* (EAMN), e dalla *World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma* (WAIOT).

Sebbene la qualità metodologica dei documenti selezionati sia risultata a vario titolo eccellente, il GdL ha ritenuto opportuno selezionare e adattare con ADAPTE quelle prodotte più recentemente, tenendo conto delle conclusioni contenute nei suddetti documenti, parzialmente modificate dalla Commissione Infezioni SIOT al fine di adattare al panorama Italiano.

Raccomandazioni

Per ogni argomento il GdL ha elaborato una serie di domande specifiche. Quindi, al fine di sintetizzare l'evidenza scientifica e formulare le raccomandazioni in risposta ai quesiti individuati circa la diagnosi delle infezioni peri-protetiche articolari, il GdL ha utilizzato l'approccio del

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), illustrato nelle Tabelle II e III. Per ogni raccomandazione, la qualità delle prove è stata graduata come "molto bassa", "bassa", "moderata" o "alta". In caso di disaccordo, il GdL ha discusso i temi oggetto di controversia, elaborando modifiche del testo della LG fino al raggiungimento del consenso.

Il GdL ha corredato ciascuna raccomandazione di una sintetica giustificazione, per assicurarne la corretta comprensione e applicazione. I destinatari del presente documento sono pertanto invitati a fare riferimento sia a tali note che alla sintesi delle prove fornita per ciascun argomento. In data 23 settembre 2019 la Commissione Infezioni SIOT si è riunita per rivedere il testo e licenziare la versione finale del documento.

Tabella II. Valutazioni di evidenza GRADE (cf. <https://bestpractice.bmj.com/info/us/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/>).

Valutazioni di evidenza GRADE	
Evidenza	Significato
Molto bassa	L'effetto reale è probabilmente molto differente dall'effetto stimato
Bassa	L'effetto reale può essere marcatamente differente dall'effetto stimato
Moderata	Gli autori ritengono che l'effetto reale è probabilmente vicino all'effetto stimato
Alta	Gli autori sono molto sicuri che l'effetto reale è simile a quello stimato

Tabella III. Forza delle raccomandazioni GRADE.

Implicazioni di una raccomandazione forte/categoria A
- Pazienti: la maggioranza dei pazienti nella data situazione richiedono l'azione raccomandata e solo una piccola proporzione non la richiede
- Clinici: la maggioranza dei pazienti dovrebbe ricevere l'azione raccomandata
- Amministratori: la raccomandazione può essere adottata come linea di condotta nella maggioranza delle situazioni
Implicazioni di una raccomandazione condizionale/debole/categoria B
- Pazienti: una grande parte dei pazienti nella data situazione richiedono l'azione raccomandata, ma molti non la richiedono
- Clinici: devono essere preparati ad aiutare i pazienti a prendere una decisione coerente con i propri valori/motivazioni e mediante un processo di decisione condivisa
- Amministratori: vi è necessità di una sostanziale discussione e coinvolgimento delle diverse parti interessate

Limiti della letteratura sulle infezioni

Nello specifico ambito della infezione peri-protetica articolare, la ricerca delle evidenze a supporto delle diverse procedure diagnostiche si scontra con la mancanza di un test di riferimento unico (*benchmark*) e con l'assenza di una definizione univoca e universalmente accettata di infezione peri-protetica. Tale condizione fa sì che la diagnosi di IPP sia attualmente basata su un approccio multimodale, in cui il "peso" dei singoli dati diagnostici nel determinare la diagnosi definitiva è estremamente variabile nei diversi studi e nelle diverse definizioni. Tale problema è reso ancora più complicato dalla variabilità delle presentazioni cliniche e dalle differenze nei valori di riferimento (*cut-offs*) di molti test diagnostici. Ciò spiega perché tutte le definizioni e i percorsi diagnostici attualmente disponibili si accompagnano all'avvertenza che la diagnosi di infezione peri-protetica può essere presente anche qualora gli esami risultino negativi o contrastanti, e, d'altro canto, la positività di alcuni test non deve essere sempre e automaticamente interpretata come una conferma di infezione, per cui, in ogni singolo paziente i risultati devono sempre essere interpretati alla luce della esperienza clinica e con relativa cautela.

Altre limitazioni della letteratura nel campo della diagnostica delle infezioni sono legate alla qualità e numerosità dei singoli studi, alla variabilità della interpretazione dei test e degli esami operatore-dipendente, come ad esempio nella esecuzione e lettura delle immagini radiologiche. Inoltre, è da notare che vi sono scarsi dati riguardo la valutazione costi-benefici e riguardo l'applicabilità nel contesto assistenziale nazionale delle diverse metodiche diagnostiche relative alle infezioni peri-protetiche.

Finanziamento

Tutti i costi sono stati sostenuti dalla SIOT. Gli autori e i revisori hanno sottoscritto un modulo relativo a eventuali conflitti di interesse.

Aggiornamento e revisione

In accordo con le procedure in uso presso le principali agenzie internazionali che producono LG e al fine di garantire l'efficacia e la piena applicabilità delle raccomandazioni, questo documento sarà rivisto e aggiornato sulla base delle nuove evidenze scientifiche disponibili e nel rispetto delle normative vigenti.

Inoltre, la Commissione Linee Guida SIOT sta programmando le opportune attività di diffusione e implementazione del documento, nonché le strategie di monitoraggio e i relativi indicatori di aderenza alle raccomandazioni.

Eventuali suggerimenti riguardo a ulteriori quesiti inerenti il tema trattato da questo documento saranno accolti e valutati per l'eventuale inclusione negli aggiornamenti futuri della LG.

Raccomandazioni

1. Definizione di infezione peri-protetica articolare (IPP)

Domanda 1: È raccomandabile fare riferimento alle attuali definizioni di IPP, al fine di interpretare l'esito degli esami diagnostici per confermare o escludere la presenza di infezione peri-protetica articolare?

RACCOMANDAZIONE: Pur non esistendo, allo stato attuale, una singola definizione di IPP clinicamente validata e universalmente accettata, in grado di identificare correttamente tutti i casi di IPP, l'utilizzo delle attuali definizioni di IPP è da considerare un utile ausilio per l'interpretazione dei dati clinici e degli esami diagnostici, al fine di confermare o escludere la presenza di IPP.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: *"There is no single accepted set of diagnostic criteria for PJI. Various definitions have been proposed; however, none have been widely adopted. Furthermore, some of these definitions disagree with each other (...)"*. Sulla base di queste considerazioni, il Gruppo di studio della *Musculoskeletal Infection Society* (MSIS) dichiarò, nel 2011 *"the intention (...) to have a "gold standard" definition for PJI" ed ha proposto "a set of major and minor criteria to define a peri- prosthetic joint infection (PJI)"* ⁵.

Attualmente, dopo quasi 10 anni, oltre alla originale definizione proposta dall'MSIS nel 2011, almeno 5 differenti definizioni di IPP sono state pubblicate su autorevoli riviste scientifiche e da prestigiose istituzioni scientifiche, tra cui l'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) ², due *International Consensus Meetings* ⁶⁻⁸, la *European Bone and Joint Infection Society* (EBJIS) ⁹ e, più recentemente, la *Worldwide Association against Infection in Orthopaedics and Trauma* (WAIOT) ¹⁰. Se tutte queste formulazioni condividono l'assunto di base che la definizione di IPP richiede una valutazione combinata di più dati clinici e di diversi test diagnostici, tuttavia ogni definizione è diversa sia per quanto riguarda il numero che il tipo dei diversi criteri diagnostici da considerare; inoltre, per uno stesso esame diagnostico sono talora indicati valori di riferimento (*cut-offs*) differenti nelle diverse definizioni e uno stesso esame

positivo può avere un punteggio e un significato differente a seconda che sia inserito in una definizione piuttosto che in un'altra¹⁰.

La difficoltà di trovare un *gold standard* tra le diverse definizioni di IPP è legato a molteplici fattori, tra cui il fatto che le IPP hanno un grande variabilità clinica, dalle presentazioni cliniche acute a quelle a basso grado¹¹⁻¹²; inoltre nuovi *markers* e procedure diagnostiche sono continuamente scoperte e proposte da diversi gruppi di ricerca, rendendo ogni definizione velocemente obsoleta¹³⁻¹⁵. Infine, la mancanza di un riferimento di un criterio esterno univoco, attraverso cui eseguire la validazione delle definizioni di IPP, fa sì che queste siano necessariamente il prodotto di opinioni di esperti, piuttosto che di una verifica scientifica. Tuttavia, nonostante i summenzionati limiti delle attuali definizioni, rimane indispensabile, nella pratica clinica, poter disporre di un linguaggio comune e quindi fare riferimento a una delle attuali definizioni di IPP. Infatti, anche se non perfetta, una definizione esplicita di IPP consente di comparare i risultati tra i diversi centri¹⁶, è di ausilio nella scelta dei test da eseguire in ogni paziente e per standardizzare l'interpretazione¹⁷.

In conclusione, i limiti intrinseci propri di tutte le definizioni fanno sì che tutti gli Autori segnalino come, sebbene l'utilizzo nella pratica clinica delle attuali definizioni sia utile o addirittura necessario, esistono casi nei quali le stesse definizioni non sono attendibili e, quindi, in un dato paziente, è sempre necessario utilizzare al meglio il proprio discernimento clinico per porre la diagnosi finale di IPP.

Domanda 2: Può una IPP essere classificata come infezione ad alto- o basso-grado?

RACCOMANDAZIONE: Sì, le IPP possono essere utilizzate classificate secondo il grado.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: Le IPP hanno presentazioni estremamente variegata, con manifestazione cliniche che possono includere tutti i segni della infiammazione acuta, eventualmente con presenza di fistole o anche di esposizione protesica oppure, all'opposto, essere caratterizzate dalla completa assenza di segni di flogosi, se non quello di un grado variabile di dolore, eventualmente associato a una certa limitazione articolare e tumefazione; tale ampio spettro di presentazioni cliniche si riflette nella variabile positività dei test diagnostici strumentali, che, in casi particolari, possono rimanere *borderline* o del tutto negativi¹².

Tale variabilità nella presentazione clinica e dei risultati dei test strumentali è la conseguenza della variabile in-

terazione tra i batteri, il tipo di biomateriale, il microambiente locale e la risposta dell'ospite. In particolare, secondo le più recenti acquisizioni, un ruolo centrale nella capacità dei batteri di colonizzare un impianto protesico senza dare grande evidenza di sé, anche per periodi di tempo molto prolungati, è svolto dalla presenza del biofilm batterico¹⁸. Infatti, si ritiene che l'abilità dei batteri di persistere nei biofilms o, talora, anche all'interno delle stesse cellule dell'ospite, è tra le principali cause della possibile presentazione di IPP caratterizzata da scarsi o assenti segni di infiammazione, con esami diagnostici dai risultati contrastanti¹⁹⁻²⁰.

Recentemente è stata proposta una classificazione che tiene conto di tali differenti quadri clinici, che distingue infezioni peri-protetiche ad alto- e basso-grado, malfunzionamenti dell'impianto legati al biofilm, semplici contaminazioni e assenza di infezione¹⁰.

Da un punto di vista clinico tale distinzione appare utile al fine di ridurre la possibilità di misconoscere quelle IPP che si presentano in modo subdolo o con esami contraddittori; ciò ha importanti ricadute terapeutiche, epidemiologiche e medico-legali.

2. Esame clinico

Domanda 3: Esiste un esame clinico che consenta di differenziare in modo affidabile una infezione peri-protetica superficiale da una profonda?

RACCOMANDAZIONE: Non vi è alcun esame clinico in grado di differenziare tra una IPP superficiale e una profonda.

EVIDENZA: Alta

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: Nell'anno 1999 il *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) ha emanato i criteri per la definizione di infezione del sito chirurgico²¹, suddivise in superficiali, profonde e dell'organo²²⁻²³.

I criteri di definizione del CDC erano principalmente basati su valutazioni cliniche e istopatologiche, a differenza delle più recenti e accreditate definizioni di IPP, che sono largamente basate su dati di laboratorio, microbiologici e, in misura minore, radiologici e medico nucleari^{2-6,8-10}. L'analisi della letteratura rivela che non vi è alcun dato clinico in grado di differenziare in modo affidabile una infezione superficiale da una profonda o coinvolgente l'organo (nel nostro caso la protesi); inoltre, criteri eminentemente clinici, quali la dolorabilità, l'arrossamento, il calore o la tumefazione locale hanno una bassa affidabilità e ripetibilità²⁴.

Domanda 4: Quali segni e sintomi clinici sono da considerare più specifici per la diagnosi di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Il segno clinico più specifico di IPP è la presenza di una fistola comunicante con la protesi articolare e/o con i tessuti peri-protetici, o l'esposizione protesica.

Il dolore, la rigidità articolare, la febbre, l'arrossamento, la tumefazione e l'aumento della temperatura in regione peri-protetica sono da considerare segni e sintomi a bassa specificità per infezione.

EVIDENZA: Alta

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: La presenza di una tramite fistoloso in comunicazione con la protesi articolare e/o con i tessuti peri-protetici è considerata dalla maggioranza dei sistemi classificativi un criterio maggiore per definire una infezione peri-protetica articolare, per la sua elevata specificità^{2 6 8-10}. L'esposizione protesica è da considerare un caso particolare di fistolizzazione.

Il dolore, anche se accompagna frequentemente le infezioni peri-protetiche e può avere caratteristiche suggestive per infezione, quali la presenza anche a riposo, non è, tuttavia, da considerare un sintomo specifico di IPP essendo comune ad altre frequenti possibili cause di fallimento protesico, quali la mobilitazione asettica, le metallosi, le instabilità e i malposizionamenti, le sindromi neuropatiche, ecc... Altri segni e sintomi, tipici dei processi infiammatori e infettivi, quali il calore, la tumefazione l'arrossamento locale, la rigidità articolare, la febbre, non sono specifici di IPP, potendo essere del tutto assenti e presentarsi in modo sfumato e incostante^{25 26}. La presenza di una raccolta fluida peri-articolare o di una raccolta ascessuale sono elementi suggestivi di IPP, ma richiedono di essere confermati mediante agoaspirato ed esame chimico-fisico e microbiologico^{27 28}.

Domanda 5: Il solo riscontro clinico di materiale purulento in sede peri-protetica, all'esame intra-operatorio, è da considerare un segno certo di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Il solo riscontro clinico di materiale purulento all'esame intra-operatorio, sebbene altamente suggestivo per IPP, non può essere considerato da solo un segno certo di infezione peri-protetica, per cui è comunque raccomandabile completare la diagnosi con esame microbiologico e anatomo-patologico.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: Il "pus" è un fluido denso di aspetto cremoso e di colore bianco-giallastro, che si forma nel corso di particolari tipi di infiammazione. È costituito da globuli bianchi in disfacimento, che possono essere misti a batteri

(vivi e morti), rappresentando in tal caso un segno di infezione. Per questo motivo, la presenza di pus in sede articolare peri-protetica è stato considerato in alcune classificazioni, quale quella proposta dalla *Infectious Disease Society of North America* (IDSA), un segno certo di IPP².

Tuttavia, l'accumulo di globuli bianchi e la formazione di materiale purulento può essere causata anche da infiammazioni "asettiche", in assenza quindi di microrganismi infettanti; sulla base di questa osservazione, autorevoli esperti hanno rimarcato i limiti della valutazione clinica sia riguardo la soggettività della definizione di "materiale purulento", sia riguardo l'impossibilità di apprezzare clinicamente la vera causa di una raccolta purulenta; infatti, solo l'esame microscopico e l'eventuale isolamento dell'agente patogeno possono consentire di stabilire in modo inequivocabile la natura settica o asettica di una raccolta purulenta. Cause possibili di pus, che entrano in diagnosi differenziale con le IPP, sono le metallosi^{29 30}, gli pseudotumori da usura dei biomateriali³¹, alcune malattie reumatiche come la gotta o altre malattie da deposito di cristalli³², mobilitazioni asettiche o altre patologie ossee come, ad esempio, l'osteonecrosi³³.

Su tali basi, il solo riscontro di pus all'esame clinico intra-operatorio non può attualmente essere considerato patognomonico per IPP, non avendo dimostrato una specificità sufficiente³⁴.

3. Esami sierologici

Domanda 6: Un valore di sensibilità e/o di specificità pari o superiore a 90% è da considerare accettabile per un test diagnostico di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Nella disamina diagnostica di primo livello di una IPP si utilizzano test a elevato valore predittivo negativo (VPN). Non esiste un valore soglia considerato accettabile per un singolo test poiché la conferma o l'esclusione probabilistica di malattia avviene attraverso l'utilizzo di test multipli.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: Sensibilità e specificità non sono degli indici precisi di utilità diagnostica. Le misure di accuratezza che più interessano il clinico sono i valori predittivi (probabilità di presenza o assenza di malattia dato l'esito del test positivo o negativo) e i *likelihood ratio* (misure di informatività del test diagnostico). Questi ultimi definiscono di quanto viene modificata la probabilità di malattia in positivo o in negativo dato l'esito del test³⁵⁻³⁸.

Non è possibile identificare un valore accettabile per valore predittivo e negativo di un test diagnostico nell'ambito

dell'infezione peri-protetica (IPP) perché la diagnosi probabilistica negativa o positiva viene raggiunta attraverso una serie ordinata di test diagnostici a partire da quelli a minor invasività ovvero frequentemente attraverso una base minima di test diagnostici che modificano la probabilità *a priori* di malattia data dalla storia clinica, dall'esame obiettivo e dai fattori di rischio per IPP. L'unica indicazione generica che ci è consentita dare è quella di utilizzare all'inizio dell'iter diagnostico i test a minor invasività con un elevato valore predittivo negativo che possono permettere con maggiore probabilità di escludere la malattia e di interrompere l'iter diagnostico per la maggioranza dei pazienti testati. Nella popolazione risultata positiva a questi test verranno eseguite ulteriori indagini per escludere i falsi positivi³⁹⁻⁴⁵.

Domanda 7: La presenza contemporanea di un valore di velocità di eritrosedimentazione (VES) e di proteina C-reattiva (PCR) al di sotto della soglia per la diagnosi di IPP è sufficiente per escludere con certezza la diagnosi di IPP?

RACCOMANDAZIONE: La negatività contemporanea dei test VES e PCR non è sufficiente per escludere la diagnosi di IPP.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: la combinazione di VES e PCR per la diagnosi di IPP presenta un tasso di falsi negativi (TFN) che si attesta intorno allo 0,05 (ovvero 5% quindi un caso su 20). In particolare il TFN potrà essere di molto superiore nelle infezioni fungine (0,50), nelle infezioni da *Staphylococcus epidermidis* e altri organismi poco virulenti (0,30). In generale, VES e PCR potrebbero essere falsamente negative in pazienti che utilizzano anti-infiammatori o immunosoppressori o in pazienti defedati o immunodepressi⁴⁶⁻⁵⁸.

Domanda 8: Qual è il ruolo del D-dimero nella diagnosi di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Il D-dimero è un test promettente nella diagnosi di IPP e ha dimostrato un elevato VPN in alcuni studi. Allo stato attuale non siamo in grado di definirne il ruolo nella diagnosi.

EVIDENZA: Bassa

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: il D-dimero, considerando un *cut-off* di 850 ng/dL, ha dimostrato un elevato valore predittivo negativo per la diagnosi di IPP se paragonato a VES e PCR, in quanto la sinovia infiammata secreta una grande quantità di fibrina della quale il D-dimero rappresenta un prodotto di degradazione. Tuttavia, a causa del limitato numero di studi disponibili, non si è in grado

di definirne il ruolo nella diagnosi di IPP, ma si ritengono necessari ulteriori dati per la sua raccomandazione. Inoltre risulta controverso il suo utilizzo nella valutazione del *timing* del reimpianto in procedure di revisione protesica per infezione eseguite in due tempi⁵⁹⁻⁶².

4. Esame del liquido sinoviale

Domanda 9: È indicata l'artrocentesi nel sospetto di IPP?

RACCOMANDAZIONE: L'artrocentesi è indicata in presenza di un versamento intrarticolare e rialzo degli indici di flogosi, ma anche in caso di esami sierologici negativi, se è forte il sospetto clinico di IPP.

EVIDENZA: Alta

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: In presenza di un rialzo di VES, PCR (o D-dimero), l'artrocentesi risulta indicata per porre diagnosi di IPP ed eventualmente identificare il microrganismo patogeno.

In caso di forte sospetto clinico, l'artrocentesi dovrebbe essere eseguita anche in caso di esami sierologici negativi o dubbi⁶³⁻⁶⁴. Dall'altro lato l'artrocentesi routinaria in pazienti a basso rischio di infezione riduce il valore predittivo positivo dell'esame⁶⁴, infatti l'incidenza di falsi positivi nell'aspirato preoperatorio dell'anca varia dal 3 al 16%⁶⁵⁻⁶⁷. Il liquido sinoviale deve essere inviato per la conta dei globuli bianchi, con conta differenziale dei polimorfonucleati e esame colturale, e, se possibile, test della esterasi leucocitaria ed eventualmente dell'alfa-difensina, in modo da poter ottenere più dati con una singola manovra⁶⁸⁻⁷⁰. Con l'insieme di questi test sul liquido sinoviale è possibile ottenere una diagnosi di IPP in circa il 65% dei casi⁶⁸.

La conta dei globuli bianchi ha una eccellente specificità con un *cut-off* > 3000 cell/uL e una percentuale di neutrofili > 80%, mentre un *cut-off* di > 1500 cell/uL aumenta la sensibilità dell'esame¹⁰.

L'esame colturale possiede un'alta specificità (98% circa) ma bassa sensibilità (68% circa)⁷¹, un esame colturale negativo non esclude quindi la presenza di IPP. Dall'altro lato è stato riportata una falsa positività del 13%⁷².

Domanda 10: Esistono controindicazioni all'artrocentesi prima di una revisione protesica?

RACCOMANDAZIONE: Non ci sono controindicazioni assolute all'artrocentesi anche se, essendo una procedura invasiva, esistono condizioni, nonché possibili complicanze da tenere in considerazione prima di procedere.

EVIDENZA: Alta

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: Non esistono chiare controindicazioni all'artrocentesi prima di un intervento di revisione protesica, considerata l'importanza che tale procedura ha nel porre diagnosi di IPP. Tuttavia, esistono alcune condizioni da tenere in considerazione che potrebbero ipoteticamente precludere l'esecuzione di un'artrocentesi. Una di queste è l'infezione cutanea del sito di prelievo (cellulite) che potrebbe virtualmente favorire il trasferimento di microrganismi patogeni in articolazione. Non esiste però alcuna evidenza scientifica a riguardo. La terapia con anticoagulanti è un'altra potenziale controindicazione all'artrocentesi, tuttavia dalla letteratura non si evidenziano differenze significative in termini di sanguinamento o di aumento del rischio infettivo⁷³⁻⁷⁵. L'ultima di queste condizioni è la presenza di batteriemia nel paziente, che potrebbe favorire il trasferimento di microrganismi dal sangue in articolazione attraverso l'artrocentesi stessa. Non esistono però studi condotti sull'uomo a evidenza di questo dato.

Essendo l'artrocentesi una procedura comunque invasiva, non è scevra da rischi e complicanze, di cui il clinico deve tenere conto ogni qual volta effettua tale procedura, tra cui le più frequenti sono: sinovite, incremento del dolore articolare e, molto raramente, possibile danno neurologico^{72 76}.

Domanda 11: È indicato sospendere la terapia antibiotica prima di una artrocentesi, nel sospetto di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Sì, gli antibiotici dovrebbero essere sospesi almeno 2 settimane prima dell'artrocentesi per favorire la positività dell'esame colturale; tuttavia è necessario sapere che la terapia antibiotica può inibire la proliferazione di alcuni microorganismi anche per mesi.

EVIDENZA: Alta

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: Salvo in presenza di sepsi e instabilità emodinamica, è fondamentale che gli antibiotici sistemici non vengano somministrati nel paziente con sospetta IPP fino a quando non sia stata ottenuto un esame colturale e confermata la diagnosi⁷⁷. La terapia antibiotica influenza l'esito dell'artrocentesi: la sensibilità dell'esame è infatti inferiore nei pazienti che assumono antibiotici (41,6% contro 75%)⁷² e la probabilità di avere un risultato negativo aumenta fino a 4,7 volte se il paziente ha ricevuto antibiotici negli ultimi 3 mesi⁷⁸. Inoltre, l'introduzione di agenti batteriostatici, come soluzione salina o anestetici locali, nella cavità articolare al momento dell'aspirazione aumenta la probabilità di risultati falsi negativi². La sospensione della terapia antibiotica dovrebbe essere effettuata almeno 2 settimane prima dell'artrocentesi per aumentarne la sensibilità^{79 80}.

Domanda 12: In caso di "punctio sicca" è indicato eseguire l'iniezione di fluidi per ottenere un campione di liquido sinoviale?

RACCOMANDAZIONE: Allo stato attuale non vi sono sufficienti evidenze a favore della efficacia della iniezione di fluidi in cavità articolare in caso di *punctio sicca*.

EVIDENZA: Bassa

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

GIUSTIFICAZIONE: L'assenza di aspirato articolare non è infrequente in caso di IPP, tuttavia ad oggi, non ci sono studi di alta qualità a supporto dell'iniezione di fluidi per ottenere un campione di liquido sinoviale. Un utile suggerimento è eseguire l'artrocentesi a ginocchio flessso, con accesso paratendineo al tendine rotuleo: di solito è possibile reperire liquido sinoviale nella gola intercondilica del ginocchio.

Alcuni studi suggeriscono di evitare l'infiltrazione di fluidi intra-articolari perché potenzialmente potrebbe avere effetto batteriostatico, oppure diluire la concentrazione di microrganismi e non essere rappresentativa del reale liquido sinoviale, o ancora causare essa stessa un'IPP^{72 81-83}. Due recenti studi hanno tuttavia evidenziato che l'esame colturale dopo l'iniezione di fluidi intra-articolari, fornisce informazioni diagnostiche accurate e può rappresentare una buona pratica^{84 85}.

In conclusione, le evidenze attuali dimostrano un probabile modesto beneficio del lavaggio articolare in caso di *punctio sicca*, con possibile rischio di falsi negativi e risultati contrastanti, per cui sono necessari ulteriori studi prima che questa metodica possa essere raccomandata per un impiego routinario.

Domanda 13: Quali test rapidi (point-of-care, POCT) sono validati e indicati per la diagnosi di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Allo stato attuale, i test più comunemente usati sono l'esterasi leucocitaria e l'alfa-defensina. Tali test non andrebbero mai usati da soli, ma accompagnati da altri test di laboratorio che siano in grado di confermare o no l'infezione. Nell'uso di tale test è necessario seguire un percorso appropriato di controllo di qualità, affiancandoli ai sistemi in uso in laboratorio.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: I dispositivi *Point-of-Care* (POCT) sono diffusi in molte branche della medicina. Il loro nome deriva dalla loro localizzazione (al letto del paziente) e non dal tipo di esame che permettono di eseguire. Talvolta sono chiamati anche test rapidi, satelliti o remoti; in linea generale comunque, con il termine POCT ci si riferisce a tutti quegli esami eseguibili vicino al paziente o nel luogo nel quale viene fornita l'assistenza sanitaria. I risultati, pronti in tempi brevi, permettono il loro utilizzo immediato.

Tuttavia, come da direttive, per assicurare la migliore qualità possibile, è importante che questi test vengano utilizzati in associazione e non in sostituzione di test eseguiti nei laboratori clinici specializzati.

Sono tanti i tentativi di usare i POCT sul liquido sinoviale nelle infezioni protesiche e delle articolazioni, e questo ha portato a un crescente interesse scientifico nell'identificare quello più appropriato e meno costoso. Nonostante gli importanti passi avanti, l'identificazione di un *golden standard* non è stato ancora definito, anche se nei vari laboratori vengono ampiamente utilizzati l'alfa-defensina o la esterasi leucocitaria⁸⁶. L'esterasi è un test di facile esecuzione e in grado di fornire una risposta in circa 20 minuti. Il test è condotto su strisce reattive colorimetriche come quelle utilizzate per l'esame urine. I vari studi eseguiti sul liquido sinoviale indicano una specificità e una sensibilità maggiori del 90%⁸⁷⁻⁸⁸ ed è stato tra i primi a essere stato inserito nelle procedure internazionali attualmente disponibili⁶⁻⁸⁻¹⁰.

Riguardo l'alfa-defensina, questo test è stato testato in molti studi. I dati di sensibilità e specificità riportati in letteratura indicano una elevata sensibilità e specificità comparabili con quelle dell'esterasi leucocitaria⁸⁹. Essa viene misurata per mezzo di un test ELISA che permette di ottenere una risposta in poche ore. Negli ultimi anni questo test viene anche impiegato come *point of care*. Le evidenze disponibili riguardano pazienti con infezione protesica primaria, e i risultati nei vari studi sono a volte contrastanti⁹⁰⁻⁹¹.

Una recente metanalisi ha dimostrato infatti che il POCT alfa-defensina è certamente un utile device, anche se le performance dimostrate sono minori a quelle dell'esterasi leucocitaria. Gli stessi autori suggeriscono di effettuare ulteriori studi prima di consigliarne un impiego ampiamente diffuso⁹². Per garantire la massima qualità del test, l'alfa-defensina andrebbe usata insieme ad altri criteri biochimici e microbiologici comunemente usati per la diagnosi delle infezioni protesiche e osteoarticolari. Inoltre, la stretta collaborazione e comunicazione tra laboratorio e ortopedici è di fondamentale importanza per una corretta interpretazione del dato⁹³.

Domanda 14: Qual è il ruolo dell'alfa-defensina nella diagnosi di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Vi sono dati insufficienti per raccomandare l'utilizzo routinario dell'alfa-defensina nella diagnosi di IPP soprattutto tenuto conto dello scarso beneficio atteso rispetto alle metodiche tradizionali e in relazione al costo della metodica.

EVIDENZA: Bassa

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

GIUSTIFICAZIONE: L'alfa-defensina è un peptide secreto dai granulociti neutrofili ad attività microbicide. Tale indicatore, misurato nel liquido sinoviale, ha dimostrato di avere una accuratezza paragonabile a quella della conta dei leucociti e della esterasi leucocitaria⁸⁶.

Il test a flusso laterale ha dimostrato una perdita di accuratezza soprattutto per quanto riguarda il VPN.

Vi sono pertanto dati insufficienti per raccomandare l'utilizzo routinario dell'alfa-defensina nella diagnosi di IPP. Il costo della metodica attualmente non è commisurato al vantaggio diagnostico rispetto ad altre metodiche⁹⁴⁻¹⁰¹.

Domanda 15: Qual è il ruolo della conta dei granulociti nella diagnosi di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Si ritiene che la determinazione della conta dei leucociti e della percentuale dei granulociti neutrofili nel liquido sinoviale sia un'indagine essenziale nella diagnosi di IPP e verosimilmente deve essere effettuata in tutte le protesi dolorose in cui vi sia il sospetto di IPP.

EVIDENZA: Alta

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: La conta dei leucociti nel liquido sinoviale, associata alla percentuale dei granulociti neutrofili, è uno strumento fondamentale per la diagnosi di IPP. L'accuratezza della metodica dipende dai valori di *cut-off* considerati nei vari studi.

Si può ritenere che un *cut-off* di 1100 leucociti per ml associato a una percentuale del 65% di granulociti neutrofili abbia un VPP di 0,78-0,98 e un VPN approssimativo di 0,98 per l'IPP di ginocchio. Nella protesi di anca questi *cut-off* potrebbero essere più elevati (4200 leucociti per microL e 80% di granulociti neutrofili) con un VPP di 0,65-0,81 e un VPN di 0,93¹⁰²⁻¹⁰⁹.

5. Esami radiologici e altre tecniche di immagine

Premessa

La diagnosi di infezione è generalmente affidata a criteri clinici e laboratoristici tuttavia, il ricorso a metodiche radiologiche e medico nucleari è spesso necessario al fine di un più corretto e preciso inquadramento della problematica. La Tomografia assiale Computerizzata (TC), la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) e l'ecografia, offrono la possibilità di studiare le strutture anatomiche e di ben valutare alterazioni anatomo-funzionali legate all'infezione o conseguenza dell'infezione. Tuttavia, non sempre consentono al clinico di distinguere tra una flogosi aspecifica da

mobilizzazione della protesi e una infezione vera e propria sovrapposta alla flogosi da mobilizzazione. L'*imaging* molecolare della Medicina Nucleare, d'altro canto, fornisce importanti informazioni sulle caratteristiche isto-patologiche dei tessuti e pertanto gioca un ruolo fondamentale per il corretto inquadramento diagnostico e per il successivo *management* del paziente. Con il recente avvento dell'*imaging* ibrido (SPECT/TC, PET/TC e PET/RMN) è possibile combinare i vantaggi delle metodiche radiologiche con quelli degli esami medico nucleari consentendo di migliorare notevolmente le loro performance diagnostiche individuali. I vantaggi e gli svantaggi delle metodiche radio-

logiche e medico nucleari sono riassunti rispettivamente nelle Tabelle IV e V.

Domanda 16: È indicato eseguire un esame radiografico nel sospetto di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Sebbene la radiografia sia un esame utile per lo studio dei rapporti tra le componenti protesiche e le strutture ossee circostanti, consentendo quindi di identificare un'eventuale mobilizzazione protesica, la sensibilità e specificità di tale esame per la diagnosi di IPP risultano scarse e pertanto questa metodica non appare sufficientemente adeguata per l'identificazione di un'IPP.

Tabella IV. Imaging radiologico.

	Ecografia	TC	RMN
Pro	Può essere utile nella valutazione dei tessuti molli e per l'esecuzione di biopsie. Ampiamente disponibile, bassi costi, non utilizza radiazioni ionizzanti.	Consente una buona valutazione dell'impianto protesico e delle strutture anatomiche circostanti. Utile per biopsie ossee. Ampiamente disponibile, costi medi.	Elevata accuratezza diagnostica utilizzando nuove sequenze che risentono meno dei materiali ferromagnetici delle protesi. Ampiamente disponibile, costi medi. Non utilizza radiazioni ionizzanti.
Contro	Bassa sensibilità e specificità per infezione.	Possibili artefatti metallici. Accuratezza diagnostica inferiore alla RMN. Esposizione a radiazioni ionizzanti. Possibili effetti collaterali dopo somministrazione del mezzo di contrasto.	La presenza di edema intorno all'impianto può occasionalmente dare una falsa positività.

Tabella V. Imaging Medico Nucleare.

	Scintigrafia ossea trifasica	Scintigrafia con leucociti marcati	¹⁸F-FDG-PET/TC
Pro	Elevata sensibilità. Metodica di screening iniziale nei pazienti con bassa probabilità pre-test di infezione. Ampiamente disponibile, bassi costi.	Elevata sensibilità e specificità. Se usata in combinazione con scintigrafia midollare e/o con acquisizioni SPECT/TC si ottiene una migliore accuratezza diagnostica. Non disponibile in tutti i centri di Medicina Nucleare. Costi bassi.	Elevata sensibilità.
Contro	Bassa specificità. Comporta una moderata esposizione a radiazioni ionizzanti.	Moderata esposizione a radiazioni ionizzanti. Lunga durata (20-24 ore). Necessità di manipolare sangue potenzialmente infetto del paziente. Richiede laboratorio adeguato alla marcatura e personale qualificato.	Bassa specificità. Elevata esposizione a radiazioni. Costi alti. Difficoltà interpretativa delle immagini. Non disponibile in tutti i centri di Medicina Nucleare.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: La radiografia convenzionale rappresenta, in genere, il primo esame diagnostico nella valutazione di protesi articolari in quanto a basso costo, ampiamente disponibile e in grado di visualizzare le strutture protesiche e ossee circostanti al fine di identificare eventuali alterazioni ossee associate alla presenza o meno di infezione e comunque di sicuro interesse per il medico. Tuttavia, in presenza di infezione, il 50% delle radiografie risulta negativo specie nelle fasi più precoci, quando ancora non sono evidenziabili delle tipiche alterazioni strutturali anatomiche.

Solo quando si è perso almeno il 30% della massa ossea, ovvero in caso di mobilizzazione conclamata, è possibile osservare dei segni indiretti di infezione in una radiografia. I dati presenti in letteratura riportano una sensibilità e specificità nella diagnosi di IPP rispettivamente del 14% e 70%. Quindi, in presenza di segni radiografici specifici di IPP, non è possibile formulare, con la sola radiografia, una corretta diagnosi differenziale tra flogosi asettica e infezione¹¹⁰⁻¹¹².

Alla luce di questi dati, pertanto, una radiografia negativa non è in grado di escludere con certezza la presenza di un'infezione dell'impianto protesico ma servirà comunque a definire lo stato anatomico dell'osso e delle strutture circostanti.

Domanda 17: È indicato richiedere un esame ecografico nel sospetto di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Nell'iter diagnostico di una sospetta IPP, il ruolo dell'ecografia è limitato allo studio dei tessuti molli e di eventuali raccolte peri-protesiche e nel guidare le procedure di ago-aspirazione o i prelievi biopatici.

EVIDENZA: Alta

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: L'ecografia rappresenta notoriamente un valido strumento diagnostico per lo studio dei tessuti molli ed è ampiamente utilizzata in molti contesti clinici per via della scarsa invasività, bassi costi, facile e rapida esecuzione e ampia disponibilità. Nel sospetto di IPP, l'esecuzione dell'ecografia è utile per identificare eventuali raccolte, sopra o sottofasciali, meritevoli di puntura esplorativa, ma la sensibilità e specificità di questo esame nella diagnosi di infezione sono limitate. Pertanto il ruolo dell'ecografia nel sospetto di IPP non risiede tanto nella possibilità di formulare una adeguata diagnosi differenziale, quanto piuttosto nella possibilità di guidare le procedure di ago-aspirazione/biopsie senza peraltro ricorrere all'utilizzo di radiazioni ionizzanti¹¹³⁻¹¹⁵.

Domanda 18: È indicato richiedere un esame di Tomografia Computerizzata (TC) nel sospetto di IPP?

RACCOMANDAZIONE: La TC è comunemente impiegata per la valutazione degli impianti protesici perché è in grado di evidenziare i rapporti anatomici esistenti tra le componenti protesiche e le strutture anatomiche adiacenti. Tuttavia le alterazioni anatomiche tipiche dell'infezione, appaiono radiologicamente evidenziabili solo nelle fasi più tardive quando il processo infettivo è ormai conclamato e pertanto, analogamente alla radiografia, questa metodica è poco utile nelle fasi iniziali della malattia.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: La tomografia computerizzata (TC) è una delle indagini radiologiche più comunemente richieste per la valutazione degli impianti ortopedici. Sebbene l'interazione del fascio di raggi X con il materiale metallico delle protesi generi degli artefatti che rendono difficile la lettura delle immagini, i progressi tecnologici messi in atto nei tomografi di più recente generazione, stanno ormai limitando notevolmente questi fenomeni.

La presenza di distensione articolare, raccolte fluide intra ed extra-articolari rappresentano segni radiologici suggestivi per presenza di infezione. Utilizzando come criterio di positività per infezione la presenza di almeno un'alterazione dei tessuti molli adiacenti alla protesi, Cyteval et al. hanno riportato una sensibilità del 100%, una specificità del 87% e un'accuratezza del 89% mentre prendendo in considerazione la distensione articolare come parametro di positività, si ottiene una sensibilità del 83%, specificità del 96% e accuratezza del 94%¹¹⁶. In assenza di distensione articolare, il valore predittivo negativo della TC è del 96% mentre, in presenza di raccolte fluide nei tessuti molli (muscoli e grasso peri-muscolare), il valore predittivo positivo di tale metodica raggiunge il 100%¹¹⁷⁻¹¹⁸.

Domanda 19: È indicato chiedere un esame di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), nel paziente con sospetto di IPP?

RACCOMANDAZIONE: La RMN trova la sua massima utilità nello studio dell'apparato osteo-muscolare e, in particolare, dei tessuti molli. Nel sospetto di IPP, la RMN, se effettuata con apparecchiature e sequenze adeguate, rappresenta uno strumento diagnostico dotato di sensibilità e specificità moderate per IPP.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

GIUSTIFICAZIONE: La presenza di impianti protesici metallici ha sempre rappresentato un fattore limitante all'esecuzione della RMN. Tuttavia l'introduzione di mate-

riali meno ferromagnetici, unitamente ai progressi tecnici volti a migliorare le performance diagnostiche della RMN attraverso l'utilizzo di sequenze in grado di ridurre gli artefatti, hanno reso questa metodica indicata nella maggior parte dei pazienti. Insieme alla TC, la RMN rappresenta la metodica radiologica più richiesta per lo studio dell'apparato osteo-muscolare e, in particolare, per lo studio dei tessuti molli, dove la RMN trova la sua massima utilità.

In letteratura i dati sulla performance diagnostica di questa metodica nello studio delle IPP sono molto variabili. Nelle protesi di ginocchio, Plodowski et al. hanno riscontrato una sensibilità del 86-92% e una specificità del 85-87% mentre Li et al. hanno riportato una sensibilità del 65-78% e una specificità del 98-99% per infezione. Va poi considerato che, analogamente all'ecografia, questa metodica non utilizza radiazioni ionizzanti e pertanto rappresenta una valida opzione diagnostica specie nei pazienti che richiedono multiple valutazioni nel tempo ¹¹⁹⁻¹²².

Domanda 20: È indicato richiedere una scintigrafia ossea nel sospetto di IPP, ed eventualmente che tipo di scintigrafia?

RACCOMANDAZIONE: La scintigrafia ossea trifasica può essere utile per escludere la presenza di IPP in pazienti con bassa probabilità pre-test di IPP, purché l'esame sia effettuato oltre i 2 anni per le protesi d'anca e spalla e 5 anni circa per le protesi di ginocchio.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: La scintigrafia ossea è un esame che si esegue iniettando nel sangue un analogo dei bifosfonati marcato con il Tecnezio-99 metastabile (^{99m}Tc). Analogamente ai bifosfonati non marcati, questo radiofarmaco viene incorporato nei cristalli di idrossiapatite della matrice ossea di nuova apposizione fornendo informazioni relative al metabolismo osteoblastico. Nel sospetto di un'infezione, la scintigrafia ossea più appropriata è quella acquisita in modalità trifasica, ovvero andando a esplorare tre momenti funzionali fondamentali del processo infettivo: la vascolarizzazione, la permeabilità vascolare e il metabolismo osseo. In presenza di un'infezione, infatti, tutte e tre queste fasi risultano esaltate e quindi positive alla scintigrafia ossea trifasica. Tuttavia, dopo un intervento di protesizzazione, si osserva un fisiologico rimodellamento osseo come meccanismo di risposta al danno subito dall'osso stesso durante l'intervento. Tale processo, che appare molto più spiccato nelle protesi cementate rispetto alle non cementate, è responsabile di una positività alla scintigrafia ossea nel periodo post-operatorio pur in assenza di infezione. Per tale motivo è consigliabile evitarne l'u-

so entro i primi anni dall'intervento di posizionamento di una protesi (2 anni per le protesi d'anca e 5 anni per le protesi di ginocchio). L'aumentato metabolismo osseo, inoltre, può essere comune a tante altre condizioni cliniche (fratture, patologie osteo-metaboliche, tumori primitivi/secondari dell'osso...) pertanto, seppure molto sensibile, questa metodica è dotata di bassa specificità per infezione ¹²³. In caso di positività alla scintigrafia ossea trifasica è quindi necessario completare l'*imaging* con altre metodiche, in particolare mediante scintigrafia con leucociti marcati, al fine di confermare o escludere l'infezione. Al contrario, in virtù dell'elevato potere predittivo negativo, una scintigrafia negativa, può essere sufficiente a escludere la presenza di un'infezione ¹²⁴⁻¹²⁸.

Alla luce di tali considerazioni quindi, questa metodica trova indicazione negli *step* diagnostici iniziali per escludere la presenza di infezione in pazienti con bassa probabilità pre-test di IPP ¹²⁹.

Domanda 21: È indicato richiedere una scintigrafia con Leucociti Autologhi Marcati nel sospetto di IPP?

RACCOMANDAZIONE: È indicato richiedere la scintigrafia con leucociti marcati, eventualmente associata a metodica SPECT/TC o a scintigrafia midollare, nei casi in cui i test sierologici e quelli sul liquido sinoviale non siano sufficienti a confermare o escludere la diagnosi di infezione peri-protetica e/o nei casi in cui sia vi sia la necessità clinica di valutare la localizzazione e l'estensione del processo settico peri-protetico.

EVIDENZA: Alta

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: La scintigrafia con leucociti marcati con ¹¹¹-Indio (¹¹¹In) o ^{99m}-Tecnezio (^{99m}Tc) è a tutt'oggi l'esame medico nucleare *gold standard* per la diagnosi dei processi infettivi e pertanto trova indicazione nella maggior parte delle patologie infettive. Se eseguita e interpretata secondo le linee guida fornite dalla Società Europea di Medicina Nucleare (EANM) ¹³⁰⁻¹³³, tale metodica è in grado di formulare una precisa e accurata diagnosi differenziale tra infiammazione e infezione. Infatti mentre nelle flogosi asettiche il *recruitment* leucocitario è piuttosto scarso e limitato nel tempo, l'esaltata permeabilità vascolare e chemiotassi che si osservano nelle infezioni, sono responsabili di un incrementato accumulo leucocitario nella sede di infezione. Pertanto, nel rispetto della fisiopatologia delle infezioni, è necessario acquisire le immagini a più tempi (30'-1 ora; 2-4 ore e 20-24 ore dopo la somministrazione dei leucociti autologhi marcati) in modo da verificare l'andamento della radioattività: in caso di incrementato *uptake* in

estensione e/o entità di captazione si parla di infezione, al contrario, se la captazione mostra una riduzione/stabilità nel tempo, si tratta di un'inflammatione sterile. Utilizzando questi precisi criteri di acquisizione e interpretazione, è possibile ottenere elevati valori di accuratezza diagnostica (80-90%) per la diagnosi di IPP che può essere ulteriormente migliorata mediante acquisizioni SPECT/TC¹³⁴⁻¹³⁶. Esse forniscono, infatti, una più precisa localizzazione del processo infettivo e della sua estensione consentendo di discriminare con esattezza se esso interessi il compartimento protesico o i tessuti molli a esso adiacenti con un'accuratezza diagnostica che in alcuni casi raggiunge il 100%¹³⁷. Nello studio retrospettivo di Sengoz eseguito su 37 pazienti con sospetta IPP studiati con la scintigrafia con leucociti marcati, con l'aggiunta della SPECT/TC alle immagini planari si è osservato un incremento della specificità dal 59,1 al 100% e del potere predittivo positivo dal 62,5 al 88,2%¹³⁸. Pertanto, in casi di positività alla scintigrafia con leucociti marcati, è raccomandata l'esecuzione della SPECT/TC per poter meglio localizzare il processo infettivo.

Nel periodo immediatamente successivo all'intervento chirurgico si sconsiglia di effettuare la scintigrafia con leucociti marcati a causa di possibili falsi positivi dovuti alla flogosi post-chirurgica. Generalmente 30-90 giorni sono sufficienti a ridurre l'edema e la flogosi post-chirurgica. Tuttavia non esistono in letteratura lavori che abbiano sistematicamente indagato questo aspetto.

La scintigrafia con leucociti marcati mantiene un elevato potere diagnostico anche nelle infezioni croniche, cioè quelle con minore *recruitment* leucocitario, dove sono riportati valori di sensibilità e specificità che oscillano tra il 72-100% e il 60-91%, rispettivamente^{139 140}. Effettuare la scintigrafia con leucociti marcati in corso di antibiotico-terapia comporta una riduzione dell'accuratezza diagnostica, sebbene alcuni autori ne raccomandino l'esecuzione per decidere se sospendere o continuare la terapia. Noi riteniamo consigliabile sospendere la terapia in base a parametri clinici e laboratoristici ed eventualmente ripetere la scintigrafia dopo almeno 15 giorni nel dubbio di recidiva o persistenza di malattia.

False positività alla scintigrafia con leucociti marcati si possono osservare in presenza di espansione midollare, ovvero in seguito a fisiologico accumulo del concentrato leucocitario radiomarcato in corrispondenza del sistema reticolo-endoteliale come meccanismo di risposta a un insulto/trauma. In tal caso, è bene quindi completare l'indagine diagnostica mediante l'esecuzione di una scintigrafia midollare al fine di escludere una falsa positività ai leucociti marcati. L'accuratezza diagnostica ottenuta combinando queste due metodiche

oscilla tra l'83% e il 98% sia per le protesi d'anca, che di ginocchio¹⁴¹⁻¹⁴⁷.

Domanda 22: È indicata l'esecuzione della PET/TC con ¹⁸F-FDG nel sospetto di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Sebbene la PET/TC con ¹⁸F-FDG abbia un ruolo ormai ben stabilito nella diagnosi e follow-up di molte patologie infiammatorie e infettive, la sua specificità per la diagnosi di IPP rimane comunque limitata. Inoltre, a differenza della scintigrafia con leucociti marcati, non esistono al momento dei ben definiti criteri di interpretazione delle immagini.

EVIDENZA: Alta

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: Il ruolo della PET/TC con ¹⁸F-FDG nello studio delle patologie infettive della colonna vertebrale (spondilodisciti) e dell'osso (osteomieliti) è ormai consolidato. Tuttavia, nella valutazione delle infezioni peri-protesiche, non esistono dati che ne supportino l'utilizzo in alternativa alla scintigrafia con leucociti marcati in quanto, a differenza di quest'ultima, non ci sono ancora dei ben definiti criteri di interpretazione delle immagini^{148 149}.

Sebbene la PET/TC con ¹⁸F-FDG sia molto sensibile, è ben noto che questa metodica sia gravata da una scarsa specificità in quanto non è in grado di ben discriminare se la captazione di FDG sia dovuta a un'infezione o a un'inflammatione sterile³⁹. Inoltre, una captazione patologica di FDG si osserva anche nelle protesi non infette, specie se non-cementate a distanza di oltre 15 anni dall'intervento, probabilmente a causa dell'insorgere di mobilitazione asettica della protesi¹⁵⁰.

A maggior ragione, nel periodo immediatamente successivo all'intervento chirurgico si sconsiglia di effettuare la PET a causa di possibili falsi positivi dovuti alla flogosi post-chirurgica. Tuttavia non esistono in letteratura lavori che abbiano sistematicamente indagato questo aspetto.

La PET con FDG non sembra essere influenzata dalla terapia antibiotica, ma anche su questo argomento non esistono dati pubblicati ma solo opinioni di esperti.

Esaminando i lavori di confronto tra scintigrafia con leucociti marcati e PET/TC con ¹⁸F-FDG, infatti, emerge che la scintigrafia con leucociti marcati possiede una maggiore specificità per la diagnosi di IPP rispetto alla PET/TC con ¹⁸F-FDG (95-100% vs 70-88%)¹⁵¹⁻¹⁵³ e pertanto continua a essere la metodica medico nucleare di riferimento in questo contesto clinico. Le recenti linee guida EANM/SNMMI sull'utilizzo della PET/TC con ¹⁸F-FDG nello studio delle infezioni e infiammazioni riportano una sensibilità e delle specificità che oscillano rispettivamente tra il 28 e il 91% e tra il 37 e il 97% per la diagnosi di IPP. La causa di questi ampi intervalli va ricercata nell'enorme variabilità

dei disegni degli studi e nell'adozione di diversi criteri di interpretazione delle immagini.

Nel tentativo di superare le disparità legate alla variabilità dei singoli centri, alcuni autori hanno proposto dei criteri interpretativi della PET/TC con ^{18}F -FDG nello studio delle IPP, tuttavia al momento non sono ancora universalmente riconosciuti ^{154 155} e anche l'utilizzo del parametro SUV (*standardized uptake value*) non sembra fornire reali vantaggi rispetto alla sola valutazione qualitativa. Più recentemente, con l'introduzione della PET/RMN, si stanno aprendo nuovi scenari tuttavia al momento ancora non ci sono studi pubblicati sull'utilizzo di questa metodica ibrida nelle IPP ^{156 157}. Molto utile la PET sembra essere nell'evidenziare tramite fistolosi flogistici non ancora esteriorizzati, pur non permettendo di differenziare una fistola asettica da una infetta.

6. Esame istologico intra-operatorio

Domanda 23: È indicato eseguire l'esame istologico intra-operatorio nel sospetto di IPP?

RACCOMANDAZIONE: L'esame istologico intra-operatorio è indicato nel sospetto di IPP, sebbene la sensibilità di tale metodica sia limitata e l'accuratezza sia influenzata da svariati fattori, quali la sede del prelievo di tessuto, il criterio diagnostico utilizzato, l'esperienza dell'operatore e dell'anatomo-patologo, ecc...

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

GIUSTIFICAZIONE: L'esame istologico intra-operatorio nel sospetto di IPP si basa sull'assunto che la presenza di infiammazione acuta, evidenziata attraverso l'identificazione di polimorfonucleati neutrofilici nella sezione istologica ottenuta al microtomo congelatore, sia indicativa di infezione periprotetica ¹⁵⁸. L'effettivo ruolo di questo esame nella diagnosi di IPP resta però controverso per diversi motivi. I vantaggi che questa metodica offre sono rappresentati dal fatto che il risultato dell'esame non è modificato dall'eventuale trattamento antibiotico pre-operatorio e che il risultato è immediatamente disponibile per il chirurgo, che può eventualmente decidere di modificare l'intervento. Tra gli svantaggi abbiamo innanzitutto che il campionamento del tessuto periprotetico deve essere effettuato su aree che sono sospette per infezione all'ispezione macroscopica intraoperatoria. Un primo limite è quindi rappresentato dal possibile errore di campionamento se il tessuto non è ottenuto dalla sede più indicativa ¹⁵⁹. A questo proposito è stato anche osservato che l'esame condotto su campioni ottenuti dalla membrana periprotetica ha una sensibilità maggiore rispetto a quello condotto su campioni di pseu-

docapsula ¹⁶⁰. Riguardo poi l'esecuzione vera e propria dell'esame, è necessario che questa sia affidata a un patologo esperto. Ciò nonostante, esiste una soggettività nella interpretazione dei reperti dai quali dipende la definizione di infiammazione acuta, che limita in misura importante il significato clinico dell'esame. Il criterio più utilizzato è la presenza di almeno 5 neutrofilici per campo a forte ingrandimento (400x) ¹⁶¹⁻¹⁶⁵. Altri valori soglia sono stati però proposti (ad esempio 10 neutrofilici/campo a forte ingrandimento) con risultati diversi riguardo sensibilità e specificità dell'esame ¹⁵⁹. In generale, pur utilizzando soglie diverse, la specificità, la sensibilità, il valore predittivo positivo e negativo, e l'accuratezza nella diagnosi di infezione peri-protetica sono superiori al 90% nella maggior parte degli studi, sebbene con una certa variabilità che può essere dovuta a diversi fattori, quali l'esperienza del patologo che esegue la valutazione, le dimensioni del campo microscopico e i diversi standard di riferimento scelti per l'analisi statistica. Esiste comunque un'ottima concordanza tra i risultati ottenuti esaminando le sezioni al congelatore e quelli ottenuti sulle corrispondenti sezioni permanenti ¹⁶⁴. In conclusione, i dati della letteratura indicano che l'esame istologico intra-operatorio riveste una importanza secondaria nella diagnosi della infezione periprotetica. Può comunque essere di aiuto in casi selezionati, specialmente se eseguito da un patologo esperto.

7. Esame microbiologico

Domanda 24: È indicato eseguire prelievi intra-operatori per esame colturale durante un intervento di revisione protesica?

RACCOMANDAZIONE: Si: c'è indicazione a eseguire prelievi colturali intraoperatori durante gli interventi di revisione protesica. Il numero di campioni raccolti dovrebbe essere compreso tra 3 e 5 nelle infezioni di alto grado.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: Si stima che più del 12% dei pazienti portatori di protesi totale di ginocchio o anca vada incontro a revisione entro i primi 10 anni dal primo impianto. Dai dati in letteratura emerge inoltre che il 7,9 e il 12,1%, rispettivamente, dei pazienti che vengono sottoposti a revisione asettica di protesi di ginocchio e anca, abbiano in realtà un'infezione periprotetica non diagnosticata in fase pre-operatoria. In questi casi la diagnosi di IPP è possibile grazie agli esami microbiologici intraoperatori. Per questo motivo è indicato eseguire campioni per esame colturale in sede di intervento, indipendentemente dalla valutazione pre-operatoria ¹⁶⁶. Le LG stilate da ICM 8 hanno riesami-

nato 23 studi per un totale 4321 pazienti rilevando che un numero di campioni intraoperatori ≥ 3 migliora il VPN nel processo di esclusione diagnostica di IPP senza diminuirne il VPP nel processo di conferma diagnostica. I GdL WAIOT e IDSA^{2 10 28} suggeriscono il prelievo di un numero di campioni variabile da 3 a 5 (IDSA definisce ottimale un numero compreso tra 5 e 6), comprensivi anche dei materiali espantati, quali la protesi, le parti modulari e il cemento osseo che devono essere trattati con tecniche di lavorazione meccanica o chimica del biofilm. Il materiale deve essere sottoposto a coltura aerobica e anaerobica per almeno 15 giorni al fine di massimizzare la possibilità di ottenere un corretto isolamento: la diagnosi microbiologica, anche qualora raggiunta nel post-operatorio, migliora l'outcome dell'intervento di revisione in casi di IPP². Il numero di prelievi dipende dal grado di infezione. Un numero indicato da 3 a 5 è ideale in caso di infezioni franche e causate da microrganismi altamente virulenti (*S. aureus*) (5). In caso di infezione da microrganismi di basso grado, il numero di campioni da raccogliere dovrebbe essere tuttavia maggiore. Uno studio di Kheir et al.¹⁶⁷, riportano come il numero di campioni ideali è 5, ma questo numero aumenta per alcuni microrganismi di bassa virulenza (*Cutibacterium spp.*, *Corynebatteri* e altri).

Domanda 25: Quali sono i campioni che è preferibile prelevare e quali sono le modalità di trasporto dalla sala operatoria al laboratorio?

RACCOMANDAZIONE: Biopsie, componenti protesici e liquido sinoviale sono i campioni da preferire. I campioni vanno raccolti e trasportati in contenitori ermeticamente chiusi e certificati sterili, al fine di evitare contaminazioni esterne, sia in sala operatoria che in laboratorio. I campioni devono essere recapitati in laboratorio il più presto possibile per evitare il *killing* batterico, soprattutto degli anaerobi. I tamponi sono fortemente sconsigliati proprio per evitare rischi di contaminazione e false positività.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: L'accurata identificazione del microrganismo/i, responsabile dell'infezione peri-protetica è un punto cruciale per il corretto trattamento. Oltre a confermare la diagnosi, questo sarà utile anche per la corretta scelta degli antibiotici per la cura; la mancata identificazione del microrganismo può potenzialmente procurare inutile tossicità, costi elevati e un possibile fallimento delle cure^{168 169}. Di conseguenza, è necessario trovare un consenso per stabilire un metodo standardizzato per determinare la migliore metodologia per la raccolta del campione, l'ottimale numero di prelievi e il modo migliore per il trasporto al laboratorio. Per quel che riguarda il metodo

per raccogliere i campioni intra-operatori, studi precedenti hanno dimostrato che le culture di tessuto hanno una più alta sensibilità e specificità rispetto ai tamponi, per tale ragione, i tamponi dovrebbero essere evitati¹⁷⁰⁻¹⁷².

Il miglior campione intra-operatorio consiste nel prelievo di tessuto, di liquido sinoviale e delle componenti protesiche o dell'intera protesi. Ciascun prelievo di tessuto dovrebbe essere prelevato usando strumenti chirurgici separati, in modo da evitare la contaminazione tra i diversi prelievi e quindi ottenere dei campioni indipendenti¹⁷³.

Le biopsie dovrebbero essere eseguite prelevando il tessuto dalla superficie della membrana sinoviale e dal tessuto peri-protetico con lo scopo di identificare i tessuti macroscopicamente infetti, oppure patologici¹⁷⁴.

L'ideale sarebbe prelevare campioni di tessuto a livello dell'interfaccia osso-protesi e questo prelievo è quello che più probabilmente ci può dare un risultato positivo¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Quando programiamo di eseguire un esame istologico di questo tessuto è utile prelevare dalla stessa sede un campione di tessuto per l'esame istologico e uno per l'esame microbiologico, in modo da correlare meglio i risultati.

A lungo si è indagato su quale sia il numero ottimale di campioni intra-operatori richiesti per avere la migliore probabilità di identificare il microrganismo. Già da tempo sappiamo che la più alta sensibilità e specificità le possiamo ottenere eseguendo 5-6 prelievi di campione¹⁷⁸⁻¹⁸².

Studi recenti hanno valutato quale poteva essere la media delle colture necessarie nel tentativo di ridurre il numero dei campioni utili, così da ridurre il costo economico e l'impegno tecnico di questa procedura diagnostica.

In uno studio prospettico multicentrico, Bémer et al. dimostrarono che il numero minimo di campioni richiesto per confermare la diagnosi di infezione peri-protetica può essere ridotto a 4 purché si usino 3 differenti contenitori e questi siano contenitori per emocoltura¹⁷⁷.

Peel et al.¹⁸³, hanno dimostrato che si può ottenere un alto livello di accuratezza per la diagnosi di infezione peri-protetica quando tre prelievi peri-protetici sono custoditi in contenitori per emocoltura, o quando 4 campioni di tessuto sono conservati usando delle piastre standard di coltura.

Anche Gandhi et al.¹⁸⁴, dimostrano che il numero ottimale di campioni necessario per raggiungere la positività del test è 4.

ICM raccomanda la raccolta di 4 campioni di tessuti, necessari per una migliore sensibilità senza compromettere la specificità (*Hip and Knee. International Consensus Meeting (ICM), Philadelphia, 2018*).

Quando è possibile, il liquido sinoviale dovrebbe essere inviato per analisi per l'esame colturale e, allo stesso tempo, per il riconoscimento dei vari *biomarkers*, utili per la diagnosi di infezione peri-protetica¹⁸⁵.

Per quanto riguarda l'isolamento del liquido infettante, la

sensibilità del liquido sinoviale raccolto nelle bottiglie da emocoltura è più elevata della coltura tradizionale^{186 187}. WAIOT (2019) suggerisce di prelevare un minimo di tre e un massimo di 5 campioni di tessuto (tessuto peri-protetico)²⁸.

I campioni vanno raccolti e trasportati in contenitori ermeticamente chiusi e certificati sterili, al fine di evitare contaminazioni esterne, sia in sala operatoria che in laboratorio. I campioni devono essere recapitati in laboratorio il più presto possibile per evitare il *killing* batterico, soprattutto degli anaerobi. I tamponi sono fortemente sconsigliati proprio evitare rischi di contaminazione e false positività^{188 189}. In generale, sembra che la miglior conservazione dei campioni avvenga mantenendo una temperatura di 4°C².

I prelievi devono raggiungere il laboratorio il più presto possibile, tenendo presente che c'è una significativa perdita di batteri già dopo sei ore dal prelievo¹⁹⁰. Questo stesso studio suggerisce che il tempo ideale entro cui il campione deve raggiungere il laboratorio è di due ore.

Domanda 26: Qual è la prevalenza di IPP con esame colturali negativi e quali sono i protocolli diagnostici in questi casi?

RACCOMANDAZIONE: Il numero dei colturali negativi non è stimabile, anche se in alcuni casi risultano elevati. In caso di infezioni da biofilm o da microrganismi di bassa virulenza, che potrebbero portare quindi a delle culture falsamente negative, vanno usate metodiche appropriate di *biofilm-dislogment*, numeri di campioni elevati e tempi di incubazione prolungati.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

GIUSTIFICAZIONE: Non è facilmente calcolabile la prevalenza esatta degli esami colturali negativi nei pazienti con IPP. Essi dipendono dalla condizione clinica del paziente e dal microrganismo infettante^{191 192}. In tale circostanza, è molto utile classificare i pazienti sulla base del grado di infezione e applicare il percorso WAIOT, e definire gli esami di routine da eseguire¹⁰. Il numero di campioni da prelevare in caso di infezioni incerte o sospette clinicamente e di basso grado, rimane tutt'oggi controverso. È probabile che in questi casi possano essere efficaci metodiche microbiologiche aggiuntive, come quelle molecolari, per migliorare la diagnosi. Le tecniche molecolari possono avere un ruolo in casi specifici e in quelli con esami colturali tradizionali negativi^{177 193}. Tali tecniche, tuttavia, possono confermare la presenza del microrganismo infettante, ma non fornire un pannello completo del suo profilo di antibiotico sensibilità^{194 195}. A tutt'oggi, la sensibilità dei test di biologia molecolare dipende dal tipo di microrganismo responsabile¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

Dal punto di vista microbiologico, in caso di infezione di alto grado sarà necessario eseguire la raccolta di almeno 3-5 campioni per aumentare la probabilità di rilevare il microrganismo interessato. In caso di *low-grade microorganisms*, invece, sarebbe preferibile prelevare un adeguato numero (superiore a 5) e prolungare i tempi di coltura, oppure applicare in aggiunta metodi di biologia molecolare specifici e appropriati sulla base del sospetto diagnostico¹⁹⁷.

Domanda 27: Qual è il ruolo delle metodiche antibiofilm per l'analisi microbiologica dei campioni di tessuto e degli impianti protesici rimossi?

RACCOMANDAZIONE: Tutti i componenti protesici e il materiale bioptico andrebbero pretrattati con metodi capaci di staccare i batteri dal materiale prelevato. La sonicazione e il ditiotreitolo sono i metodi più attendibili attualmente.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: Il problema più rilevante nella gestione delle infezioni protesiche articolari è la capacità delle popolazioni microbiche (batteri e funghi) di produrre il biofilm¹². All'interno del biofilm i microrganismi sono strutturati e coordinati in comunità funzionali idonee a garantire una efficace barriera nei confronti degli agenti antimicrobici e della risposta immunitaria dell'organismo. Il processo è innescato dalle variazioni metaboliche e strutturali del microrganismo che, organizzandosi in comunità e rallentando la velocità di crescita, riduce la propria sensibilità intrinseca agli antimicrobici. Il biofilm, inoltre, funge anche da vera e propria barriera meccanica, impedendo ai batteri di essere planctonici e quindi isolabili dal punto di vista microbiologico^{198 199}.

Tutte le componenti protesiche espantate (femorali, tibiali, gli inserti in polietilene, omerali, cementi periprotetici, o i mezzi di osteosintesi, nonché viti, placche, chiodi intramidollari, fili di sutura e sostituti ossei) sono considerati campioni in cui è molto elevata la possibilità di avere batteri "endovati". I biofilm possono formarsi anche nei tessuti periprotetici^{199 200 201}.

L'uso di metodiche che hanno la possibilità di staccare i batteri dal biofilm, sia dal materiale abiotico che biotico, aumenta considerevolmente la possibilità di isolare il/i microrganismo/i responsabile/i^{200 202}.

In letteratura vengono descritti due metodi, quello fisico, come la sonicazione²⁰³⁻²⁰⁵ e quello chimico, come il ditiotreitolo (DTT)²⁰⁶⁻²⁰⁸. Il preventivo trattamento con la sonicazione o il DTT, opportunamente impiegati sulla base del materiale prelevato, incrementa le percentuali di isolare il patogeno. Il metodo fisico (sonicazione) va impiegato solo

su materiale protesico (con esclusione del cemento), mentre quello chimico (DTT) può essere impiegato anche su materiale bioplastico.

Domanda 28: È indicato effettuare emocolture nel sospetto di IPP?

RACCOMANDAZIONE: Le emocolture per la diagnosi di IPP hanno scarso significato. L'impiego dovrebbe essere contemplato in caso di sepsi e/o febbre elevata. Le emocolture dovrebbero essere eseguite quindi con l'obiettivo di escludere batteriemia concomitante nei casi sospetti di IPP. Vi è indicazione all'esecuzione di due o più set di emocolture prima dell'inizio della terapia antibiotica. La ricerca prevede sia i batteri aerobi, anaerobi e funghi.

EVIDENZA: Moderata

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

GIUSTIFICAZIONE: La diagnosi eziologica delle IPP viene spesso stabilita a partire dal materiale prelevato direttamente dal focolaio infettivo mediante prelievi preoperatori di liquido sinoviale oppure dall'esame colturale su campioni intraoperatori. Questi metodi rappresentano il *gold-standard* per la diagnosi microbiologica^{28 188}.

Ciononostante, la percentuale di positività dell'emocoltura nel contesto di una IPP varia dal 4 al 25%^{2 209}. L'emocoltura tuttavia non rientra nei criteri diagnostici delle IPP, e di solito viene eseguita in condizioni particolari quali la febbre, la presenza di sintomi di infezione acuta, il sospetto/la presenza di un'infezione concomitante da un patogeno noto e in grado di causare un'infezione metastatica (ad es., *S. aureus*)²⁰⁹. Di fatto, queste condizioni aumentano la probabilità di isolare il microorganismo responsabile durante fase di batteriemia.

Due studi hanno dimostrato che gli isolati a partire dalle emocolture e dal prelievo intraoperatorio coincidono nel 86% e 100% dei casi^{209 210}. Inoltre, la positività di questa indagine è stata correlata a un'alta percentuale di fallimento terapeutico. L'utilizzo di questa indagine, infatti, presenta un'alta variabilità rendendolo un esame con una resa diagnostica poco chiara²¹⁰. Ciò è dovuto al fatto che le IPP potrebbero richiedere del tempo per sviluppare batteriemia oppure quest'ultima potrebbe derivare da un altro focolaio infettivo^{211 212}. Tutt'ora, il ruolo dell'emocoltura nella diagnosi rimane controverso. Al momento non vi è sufficiente evidenza sul ruolo delle emocolture nella diagnosi preoperatoria di IPP. I vari dati di letteratura raccomandano l'esecuzione di due o più emocolture, prima dell'inizio della terapia antibiotica, in quei pazienti con febbre, esordio acuto della clinica, sospetta endocardite infettiva oppure nei portatori di *pacemaker* cardiaco².

Bibliografia

- 1 Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. *Prosthetic-joint infections*. N Engl J Med 2004;351:1645-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040181>
- 2 Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al.; Infectious Diseases Society of America. *Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2013;56:e1-e25. <https://doi.org/10.1093/cid/cis803>.
- 3 Fernández-Sampedro M, Fariñas-Alvarez C, Garcés-Zarzalejo C, et al. *Accuracy of different diagnostic tests for early, delayed and late prosthetic joint infection*. BMC Infect Dis 2017;17:592. Published 2017 Aug 25. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2693-1>
- 4 Borens O, Corona PS, Frommelt L, et al. *Algorithm to diagnose delayed and late PJI: role of joint aspiration*. Adv Exp Med Biol 2017;971:101-11. https://doi.org/10.1007/5584_2016_153
- 5 Parvizi J, Zmstowski B, Berbari EF, et al. *New definition for peri-prosthetic joint infection: From the workgroup of the Musculoskeletal Infection Society*. Clin Orthop Relat Res 2011;469:2992e4. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-2102-9>
- 6 Parvizi J, Gehrke T; International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. *Definition of periprosthetic joint infection*. J Arthroplast 2014;29:1331. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.009>
- 7 Parvizi J, Tan TL, Goswami K, et al. *The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria*. J Arthroplast 2018;33:1309-14.e2. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.078>.
- 8 Parvizi J, Gehrke T. *Proceedings of the Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection*. Hip and Knee Section Data Trace Publishing Company: Brooklandville, MD, USA, 2018.
- 9 Renz N, Yermak K, Perka C, et al. *Alpha defensin lateral flow test for diagnosis of periprosthetic joint infection: not a screening but a confirmatory test*. J Bone Joint Surg Am 2018;100:742-50. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.01005>
- 10 Romano CL, Khawashki HA; Benzakour T, et al. *The W.A.I.O.T. definition of high- grade and low-grade peri-prosthetic joint infection*. J Clin Med 2019;8(5). <https://doi.org/10.3390/jcm8050650>
- 11 Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, et al. *C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections*. Int Orthop 2017;41:1315-9. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3430-5>
- 12 Romanò CL, Romanò D, Morelli I, et al. *The concept of biofilm-related implant malfunction and "low-grade infection"*. Adv Exp Med Biol 2017;971:1-13. https://doi.org/10.1007/5584_2016_153
- 13 Baumbach SF, Prall WC, Scharpf AM, et al. *Significant increase of pathogen detection rate by dry arthroscopic biop-*

- sies at suspected low-grade infection following total knee arthroplasty: a prospective observational study. *Arch. Orthop Trauma Surg* 2018;138:1583-90. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3032-8>
- ¹⁴ Morgenstern C, Cabric S, Perka C, et al. *Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;90:115-9. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.10.016>
- ¹⁵ Goswami K, Parvizi J, Maxwell Courtney P. *Current recommendations for the diagnosis of acute and chronic PJI for hip and knee-cell counts, alpha-defensin, leukocyte esterase, next-generation sequencing*. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018;11:428-38. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9513-0>
- ¹⁶ Honkanen M, Jämsen E, Karppelin M, et al. *Concordance between the old and new diagnostic criteria for periprosthetic joint infection*. *Infection* 2017;45:637-43. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1038-8>
- ¹⁷ Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. *CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.
- ¹⁸ Gbejuade HO, Lovering AM, Webb JC. *The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections*. *Acta Orthop* 2015;86:147-58. <https://doi.org/10.3109/17453674.2014.966290>
- ¹⁹ Neut D, van der Mei HC, Bulstra SK, et al. *The role of small-colony variants in failure to diagnose and treat biofilm infections in orthopedics*. *Acta Orthop* 2007;78:299-308. <https://doi.org/10.1080/17453670710013843>
- ²⁰ Yang D, Wijenayaka AR, Solomon LB, et al. *Novel insights into staphylococcus aureus deep bone infections: the involvement of osteocytes*. *MBio* 2018;9. <https://doi.org/10.1128/mBio.00415-18>
- ²¹ Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. *Guideline for prevention of surgical site infection, 1999*. *Am J Infect Control* 1999;27:97-134. [https://doi.org/10.1016/S0196-6553\(99\)70088-X](https://doi.org/10.1016/S0196-6553(99)70088-X)
- ²² Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. *CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8. <https://doi.org/10.1017/S0195941700015241>
- ²³ Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. *Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017*. *JAMA Surg* 2017;152:784. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0904>
- ²⁴ Allami MK. *Superficial incisional infection in arthroplasty of the lower limb: interobserver reliability of the current diagnostic criteria*. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87-B:1267-71. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B9.16672>
- ²⁵ Ghosh S, Charity RM, Haidar SG, et al. *Pyrexia following total knee replacement*. *Knee* 2006;13:324-7. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2006.05.001>
- ²⁶ Zeng Y, Feng W, Qi X, et al. *Differential knee skin temperature following total knee arthroplasty and its relationship with serum indices and outcome: a prospective study*. *J Int Med Res* 2016;44:1023-33. <https://doi.org/10.1177/0300060516655237>
- ²⁷ Petti CA, Stoddard GJ, Sande MA, et al. *The suspected infected prosthetic joint: clinical acumen and added value of laboratory investigations*. *PLoS One* 2015;10:e0131609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131609>
- ²⁸ Drago L, Clerici P, Morelli I, et al. *The World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma (WAIOT) procedures for Microbiological Sampling and Processing for Periprosthetic Joint Infections (PJIs) and other implant-related infections*. *J Clin Med* 2019;8(7). <https://doi.org/10.3390/jcm8070933>
- ²⁹ Jacobs JJ, Gilbert JL, Urban RM. *Corrosion of metal orthopaedic implants*. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:268-82. <https://doi.org/10.2106/00004623-199802000-00015>
- ³⁰ Judd KT, Noiseux N. *Concomitant infection and local metal reaction in patients undergoing revision of metal on metal total hip arthroplasty*. *Iowa Orthop J* 2011;31:59-63.
- ³¹ Watters TS, Eward WC, Hallows RK, et al. *Pseudotumor with superimposed periprosthetic infection following metal-on-metal total hip arthroplasty: a case report*. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:1666-9. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01208>
- ³² Malech HL, Deleo FR, Quinn MT. *The role of neutrophils in the immune system: an overview*. *Methods Mol Biol* 2014;1124:3-10. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-845-4_1
- ³³ Kim TY, Kim SJ, Lee YK, et al. *Accumulation of fatty marrow in the osteonecrotic hip mimicking joint infection*. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:877-82. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-2048-y>
- ³⁴ Alijanipour P, Adeli B, Hansen EN, et al. *Intraoperative purulence is not reliable for diagnosing periprosthetic joint infection*. *J Arthroplasty* 2015;30:1403-6. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.03.005>
- ³⁵ Pepe MS. *The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction*. Oxford Statistical Science Series - 28. Oxford University Press 2003.
- ³⁶ Alijanipour P, Bakhshi H, Parvizi J. *Diagnosis of periprosthetic joint infection. The threshold for serological markers*. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:3186-95.
- ³⁷ McGee S. *Simplifying likelihood ratios*. *J Gen Intern Med* 2002;17:647-50.
- ³⁸ Mol BW, Lijmer JG, Evers JLH, et al. *Characteristics of good diagnostic studies*. *Sem Reprod Med* 2003;21:17-25. <https://doi.org/10.1055/s-2003-39991>
- ³⁹ Djulbegovic B, Hozo I, Schwartz A, et al. *Acceptable re-*

- gret in medical decision making. *Medical Hypotheses* 1999;53:253-9. <https://doi.org/10.1054/mehy.1998.0020>
- 40 Kurtz SM, Ong KL, Lau E, et al. *Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population*. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:52-6. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1013-5>
- 41 Pauker SG, Kassirer JP. *The threshold approach to clinical decision making*. *N Engl J Med* 1980;302:1109-17. <https://doi.org/10.1056/NEJM198005153022003>
- 42 Trevethan R. *Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliabilitys, and pitfalls in research and practice*. *Front Public Health* 2017;5:1-7.
- 43 Zehtabchi S, Kline JA. *The art and science of probabilistic decision-making in emergency medicine*. *Acad Emerg Med* 2010;17:521-3. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2010.00739.x>
- 44 Zeman DH. *The "best" diagnostic test*. *Sw Health and Production* 1997;5:159-60.
- 45 Zweig MH, Campbell G. *Receiver-Operating Characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine*. *Clin Chem* 1993;39:561-77.
- 46 Ahmad SS, Shaker A, Saffarini M, et al. *Accuracy of diagnostic tests for prosthetic joint infection: a systematic review*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24:3064-74. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4230-y>
- 47 Assasi N, Blackhouse G, Campbell K, et al. *Comparative value of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) testing in combination versus individually for the diagnosis of undifferentiated patients with suspected inflammatory disease or serious infection: a systematic review and economic analysis*. Ottawa: CADTH; 2015 Nov. (CADTH health technology assessment; no.140).
- 48 Bray C, Bell LN, Liang H, et al. *Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine*. *WMJ* 2016;115:317-21
- 49 Brigden M. *The erythrocyte sedimentation rate*. *Postgrad Med* 1998;103:257-74.
- 50 Deirmengian CA, Citrano PA, Gulati S, et al. *The C-reactive protein may not detect infections caused by less-virulent organisms*. *J Arthroplasty* 2016;31:S152-5. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.01.060>
- 51 Harrison M. *Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein*. *Aust Presc* 2015;38:93-4. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.034>
- 52 Huerfano E. *Screening for infection before revision hip arthroplasty: a meta-analysis of likelihood ratios of erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein levels*. *J Am Acad Orthop Surg* 2017;25:809-17. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00642>
- 53 Johnson AJ, Zywił MG, Stroh A, et al. *Serological markers can lead to false negative diagnoses of periprosthetic infections following total knee arthroplasty*. *Int Orthop* 2011;35:1621-6. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-1175-5>
- 54 Okamura JM, Miyagi JM, Terada K, et al. *Potential clinical applications of C-reactive protein*. *J Clin Lab Anal* 1990;4:231-5. <https://doi.org/10.1002/jcla.1860040316>
- 55 Pincus T, Gibson KA, Shmerling RH. *An evidence-based approach to laboratory tests in usual care of patients with rheumatoid arthritis*. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S23-8.
- 56 Saleh A, George J, Faour M, et al. *Serum biomarkers in periprosthetic joint infections*. *Bone Joint Res* 2018;7:85-93. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.71.BJR-2017-0323>
- 57 Selman D, Halpern A. *Pitfalls in the determination of C-reactive protein, an acute-phase reactant*. *Angiology* 1956;7:292-304. <https://doi.org/10.1177/000331975600700310>
- 58 Signore A, Sconfienza LM, Borens O, et al. *Consensus document for the diagnosis of periprosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement)*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:971-88. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-4263-9>
- 59 Goswami K, Parvizi J, Courtney PM. *Current recommendations for the diagnosis of acute and chronic PJI for hip and knee-cell counts, alpha-defensin, leukocyte esterase, next-generation sequencing*. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018;11:428-38. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9513-0>
- 60 Nazli C, Kinay O, Tunc B, et al. *Diagnostic value of d-dimer and antithrombin-III levels*. *Tex Heart Inst J* 2003;30:268-79.
- 61 Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, et al. *Serum d-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation*. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:1419-27.
- 62 Xu H, Xie J, Huang Q, et al. *Plasma fibrin degradation product and d-dimer are of limited value for diagnosing periprosthetic joint infection*. *J Arthroplasty* 2019;34:2454-60. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.05.009>
- 63 Karim MA, Andrawis J, Bengoa F, et al. *Hip and knee section, diagnosis, algorithm: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections 2018*. *J Arthroplasty* 2019;34(2S):S339-S350. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.018>
- 64 Yee DK, Chiu KY, Yan CH, et al. *Review article: joint aspiration for diagnosis of periprosthetic infection*. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2013;21:236-40. <https://doi.org/10.1177/230949901302100225>
- 65 Roberts P, Walters AJ, McMinn DJW. *Diagnosing infection in hip replacements. The use of fine-needle aspiration and radiometric culture*. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:265-9.
- 66 Phillips WC, Kattapuram SV. *Efficacy of preoperative hip aspiration performed in the radiology department*. *Clin Orthop Relat Res* 1983;141-6.
- 67 Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, et al. *Prospective*

- analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:672-83. <https://doi.org/10.2106/00004623-199905000-00008>
- ⁶⁸ Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS clinical practice guideline: Diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18:771-2. <https://doi.org/10.5435/00124635-201012000-00007>
- ⁶⁹ Zajonz D, Wuthe L, Tiepolt S, et al. Diagnostic work-up strategy for periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty: a 12-year experience on 320 consecutive cases. *Patient Saf Surg* 2015;1:9. <https://doi.org/10.1186/s13037-015-0071-8>
- ⁷⁰ Volpe L, Indelli PF, Latella L, et al. Periprosthetic joint infections: a clinical practice algorithm. *Joints* 2015;2:169-74.
- ⁷¹ Rodriguez-Merchan EC. Preoperative Aspiration Culture (PAC) for the diagnosis of infection in a prosthetic knee joint. *Arch Bone Joint Surg* 2018;6:342-45.
- ⁷² Barrack RL, Harris WH. The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:66-76. <https://doi.org/10.2106/00004623-199301000-00010>
- ⁷³ Yui JC, Preskill C, Greenlund LS. Arthrocentesis and joint injection in patients receiving direct oral anticoagulants. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1223-6. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.007>
- ⁷⁴ Ahmed I, Gertner E. Safety of arthrocentesis and joint injection in patients receiving anticoagulation at therapeutic levels. *Am J Med* 2012;125:265-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.08.022>
- ⁷⁵ Foremny GB, Pretell-Mazzini J, Jose J, et al. Risk of bleeding associated with interventional musculoskeletal radiology procedures. A comprehensive review of the literature. *Skeletal Radiol* 2015;44:619-27. <https://doi.org/10.1007/s00256-014-2065-5>
- ⁷⁶ Murray WR, Rodrigo JJ. Arthrography for the assessment of pain after total hip replacement. A comparison of arthrographic findings in patients with and without pain. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:1060-5.
- ⁷⁷ Squire MW, Della Valle CJ, Parvizi J. Preoperative diagnosis of periprosthetic joint infection: role of aspiration. *Am J Roentgenol* 2011;196:875-9. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5160>
- ⁷⁸ Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, et al. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2039-45. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1338-0>
- ⁷⁹ Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, et al. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006;21:221-6. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2005.05.027>
- ⁸⁰ Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18:760-70. <https://doi.org/10.5435/00124635-201012000-00006>
- ⁸¹ Ting NT, Della Valle CJ. Diagnosis of periprosthetic joint infection - an algorithm based approach. *J Arthroplasty* 2017;32:2047-50. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.070>
- ⁸² Fehring TK, Cohen B. Aspiration as a guide to sepsis in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1996;11:543-7. [https://doi.org/10.1016/S0883-5403\(96\)80107-0](https://doi.org/10.1016/S0883-5403(96)80107-0)
- ⁸³ Lachiewicz PF, Rogers GD, Thomason HC. Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. Clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:749-54. <https://doi.org/10.2106/00004623-199605000-00015>
- ⁸⁴ Partridge DG, Winnard C, Townsend R, et al. Joint aspiration, including culture of reaspirated saline after a 'dry tap', is sensitive and specific for the diagnosis of hip and knee prosthetic joint infection. *Bone Joint J* 2018;100B:749-54. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.100B6.BJJ-2017-0970.R2>
- ⁸⁵ Li R, Lu Q, Chai W, et al. Saline solution lavage and reaspiration for culture with a blood culture system is a feasible method for diagnosing periprosthetic joint infection in patients with insufficient synovial fluid. *J Bone Joint Surg* 2019;101:1004-9. <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.01052>
- ⁸⁶ De Vecchi E, Romanò CL, De Grandi R, et al. Alpha defensin, leukocyte esterase, C-reactive protein, and leukocyte count in synovial fluid for pre-operative diagnosis of periprosthetic infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2018;32:2058738418806072. <https://doi.org/10.1177/2058738418806072>
- ⁸⁷ Colvin OC, Kransdorf MJ, Roberts CC, et al. Leukocyte esterase analysis in the diagnosis of joint infection: can we make a diagnosis using a simple urine dipstick? *Skeletal Radiol* 2015;44:673-7. <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2097-5>
- ⁸⁸ Tischler EH, Cavanaugh PK, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test: matched for musculoskeletal infection society criteria. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:1917-20. <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.01591>
- ⁸⁹ Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, et al. The alpha-defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98:992-1000. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.01142>
- ⁹⁰ Ding BT, Tan KG, Kau CY, et al. Accuracy of the α -defensin lateral flow assay for diagnosing periprosthetic joint infection in Asians. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2019;27:2309499019828459. <https://doi.org/10.1177/2309499019828459>

- ⁹¹ Berger P, Van Cauter M, Driesen R, et al. *Diagnosis of prosthetic joint infection with alpha-defensin using a lateral flow device: a multicentre study*. Bone Joint J 2017;99-B:1176-82. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B9.BJJ-2016-1345.R2>
- ⁹² Marson BA, Deshmukh SR, Grindlay DJC, et al. *Alpha-defensin and the Synovasure lateral flow device for the diagnosis of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis*. Bone Joint J 2018;100-B(6):703-11. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.100B6.BJJ-2017-1563.R1>
- ⁹³ Drago L, Toscano M, Tacchini L, et al. *α-Defensin point-of-care test for diagnosis of prosthetic joint infections: neglected role of laboratory and clinical pathologists*. Clin Chem Lab Med 2017;56:19-24. <https://doi.org/10.1515/ccm-2017-0041>
- ⁹⁴ Ding BTK, Guoping Tan K, Yuan Kau C, et al. *Accuracy of the alpha-defensin lateral flow assay for diagnosing periprosthetic joint infection in Asians*. J Orthop Surg 2019;27:1-9.
- ⁹⁵ Ehrlich GD, Palmer MP. *High-fidelity point-of-care diagnostic test for periprosthetic joint infection*. J Bone Joint Surg Am 2018;100:e7. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.01209>
- ⁹⁶ Karim MA, Andrawis J, Bengoa F, et al. *Hip and knee section, diagnosis, algorithm: proceedings of international consensus on orthopedic infections*. J Arthroplasty 2019;34:S339-50. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.018>
- ⁹⁷ Miyamae Y, George J, Klika AK, et al. *Diagnostic accuracy of the alpha-defensin test for periprosthetic joint infection in patients with inflammatory diseases*. J Arthroplasty 2019;34:1767-71. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.04.020>
- ⁹⁸ Riccio G, Cavagnaro L, Akkouché W, et al. *Qualitative alpha-defensin versus the main available tests for the diagnosis of periprosthetic joint infection: best predictor test?* J Bone Joint Infect 2018;3:156-64. <https://doi.org/10.7150/jbji.26401>
- ⁹⁹ Sigmund IK, Yermak K, Perka C, et al. *Is the enzyme-linked immunosorbent assay more accurate than the lateral flow alpha defensin test for diagnosing periprosthetic joint infection?* Clin Orthop Relat Res 2018;476:1645-54. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000336>
- ¹⁰⁰ Sigmund IK, Holinka J, Lang S, et al. *A comparative study of intraoperative frozen section and alpha defensin lateral flow test in the diagnosis of periprosthetic joint infection*. Acta Orthop 2019;90:105-10. <https://doi.org/10.1080/17453674.2019.1567153>
- ¹⁰¹ Tahta M, Simsek ME, Isik C, et al. *Does inflammatory joint diseases affect the accuracy of infection biomarkers in patients with periprosthetic joint infections? A prospective comparative reliability study*. J Orthop Sci 2018;24:286-9. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2018.08.022>
- ¹⁰² Dinneen A, Guyot A, Clements J, et al. *Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection*. Bone Joint J 2013;95-B:554-7. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B4.30388>
- ¹⁰³ Gallo J, Juranova J, Svoboda M, et al. *Excellent AUC for joint fluid cytology in the detection/exclusion of hip and knee prosthetic joint infection*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2017;161:310-9. <https://doi.org/10.5507/bp.2017.021>
- ¹⁰⁴ Parvizi J, Tan TL, Goswami K, et al. *The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria*. J Arthroplasty 2018;33:1309-14. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.078>
- ¹⁰⁵ Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, et al. *Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 2008;90:1869-75. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.01255>
- ¹⁰⁶ Sendi P, Müller AM, Barbari E. *Are all joints equal? Synovial fluid analysis in periprosthetic joint infection*. J Bone Joint Infect 2018;3:258-9. <https://doi.org/10.7150/jbji.30491>
- ¹⁰⁷ Tande AJ, Patel R. *Prosthetic joint infection*. Clin Microbiol Rev 2014;27:302-45. <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-13>
- ¹⁰⁸ 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;117:556-62. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.06.022>
- ¹⁰⁹ Zmistowski B, Restrepo C, Huang R, et al. *Periprosthetic joint infection diagnosis. A complete understanding of white blood cell count and differential*. J Arthroplasty 2012;27:1589-93. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.03.059>
- ¹¹⁰ Lyons CW, Berquist TH, Lyons JC, et al. *Evaluation of radiographic findings in painful hip arthroplasties*. Clin Orthop Relat Res 1985;(195):239-51.
- ¹¹¹ Tigges S, Stiles RG, Roberson JR. *Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs*. AJR Am J Roentgenol 1994;163:377-80. <https://doi.org/10.2214/ajr.163.2.8037035>
- ¹¹² Math KR, Zaidi SF, Petchprapa C, et al. *Imaging of total knee arthroplasty*. Semin Musculoskelet Radiol 2006;10:47-63. <https://doi.org/10.1055/s-2006-934216>
- ¹¹³ Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, et al. *Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis*. J Bone Joint Surg Am 2012;94:594-600. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01318>
- ¹¹⁴ Della Valle GJ, Sporer SM, Jacobs JJ, et al. *Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2007;22(6 suppl 2):90-3. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2007.04.013>
- ¹¹⁵ Elgeidi A, Elganainy AE, Abou Elkhier N, et al. *Interleukin-6 and other inflammatory markers in diagnosis of periprosthetic joint infection*. Int Orthop 2014;38:2591-5. <https://doi.org/10.1007/s00264-014-2475-y>

- ¹¹⁶ Cyteval C, Hamm V, Sarrabère MP, et al. *Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging*. Radiology 2002;224:477-83. <https://doi.org/10.1148/radiol.2242010989>
- ¹¹⁷ Cahir JG, Toms AP, Marshall TJ, et al. *CT and MRI of hip arthroplasty*. Clin Radiol 2007;62(12):1163-1171; discussion 1172-1173. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.04.018>
- ¹¹⁸ Roth TD, Maertz NA, Parr JA, et al. *CT of the hip prosthesis: appearance of components, fixation, and complications*. Radiographics 2012;32:1089-107. <https://doi.org/10.1148/rg.324115183>
- ¹¹⁹ Plodkowski AJ, Hayter CL, Miller TT, et al. *Lamellated hyperintense synovitis: potential MR imaging sign of an infected knee arthroplasty*. Radiology 2013;266:256-60. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120042>
- ¹²⁰ Lee YH, Lim D, Kim E, et al. *Usefulness of slice encoding for metal artifact correction (SEMAC) for reducing metallic artifacts in 3-T MRI*. Magn Reson Imaging 2013;31:703-6. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.11.004>
- ¹²¹ Li AE, Sneag D, Greditzer HG 4th, et al. *Total knee arthroplasty: diagnostic accuracy of patterns of synovitis at MR imaging*. Radiology 2016;281:499-506. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152828>
- ¹²² Sconfienza LM, Signore A, Cassar-Pullicino V, et al. *Diagnosis of peripheral bone and prosthetic joint infections: overview on the consensus documents by the EANM, EBJS, and ESR (with ESCMID endorsement)*. Eur Radiol 2019;29:6428-38. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06326-1>
- ¹²³ van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, et al. *PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: a systematic review*. Semin Nucl Med 2010;40:3-15. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.08.005>
- ¹²⁴ Love C, Marwin SE, Palestro CJ. *Nuclear medicine and the infected joint replacement*. Semin Nucl Med 2009;39:66-78. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.08.007>
- ¹²⁵ Ouyang Z, Li H, Liu X, et al. *Prosthesis infection: diagnosis after total joint arthroplasty with three-phase bone scintigraphy*. Ann Nucl Med 2014;28:994-1003. <https://doi.org/10.1007/s12149-014-0899-5>
- ¹²⁶ Glaudemans AW, de Vries EF, Vermeulen LE, et al. *A large retrospective single-centre study to define the best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell scintigraphy with 99mTc-HMPAO-labelled leukocytes in musculoskeletal infections*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:1760-9. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2481-0>
- ¹²⁷ Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, et al. *Periprosthetic joint infections*. Interdiscip Perspect Infect Dis 2013;2013:542796. <https://doi.org/10.1155/2013/542796>
- ¹²⁸ Temmerman OP, Rajmakers PG, Berkhof J, et al. *Diagnostic accuracy and interobserver variability of plain radiography, subtraction arthrography, nuclear arthrography, and bone scintigraphy in the assessment of aseptic femoral component loosening*. Arch Orthop Trauma Surg 2006;126:316-23. <https://doi.org/10.1007/s00402-006-0120-y>
- ¹²⁹ Signore A, Sconfienza LM, Borens O, et al. *Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJS, and ESR (with ESCMID endorsement)*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019;46:971-88. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-4263-9>
- ¹³⁰ Roca M, de Vries EF, Jamar F, et al. *Guidelines for the labeling of leucocytes with (111)In-oxine. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:835-41. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1393-5>
- ¹³¹ de Vries EF, Roca M, Jamar F, et al. *Guidelines for the labeling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:842-8. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1394-4>
- ¹³² Erba PA, Glaudemans AW, Veltman NC, et al. *Image acquisition and interpretation criteria for 99mTc-HMPAO-labelled white blood cell scintigraphy: results of a multicentre study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:615-23. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2631-4>
- ¹³³ Signore A, Jamar F, Israel O, et al. *Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45:1816-31. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4052-x>
- ¹³⁴ Thang SP, Tong AK, Lam WW, et al. *SPECT/CT in musculoskeletal infections*. Semin Musculoskelet Radiol 2014;18:194-202. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371020>
- ¹³⁵ Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, et al. *A review on the clinical uses of SPECT/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1959-85. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1390-8>
- ¹³⁶ Scharf S. *SPECT/CT imaging in general orthopedic practice*. Semin Nucl Med 2009;39:293-307. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.06.002>
- ¹³⁷ Filippi L, Schillaci O. *Usefulness of Tc-99m HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy for bone and joint infections*. J Nucl Med 2006;47:1908-13.
- ¹³⁸ Sengoz T, Yaylali O, Yuksel D, et al. *The clinical contribution of SPECT/CT with (99m)Tc-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy in hip and knee prosthetic infections*. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2019;38:212-7. <https://doi.org/10.1016/j.rem.2019.01.005>
- ¹³⁹ Teiler J, Ahl M, Åkerlund B, et al. *Is 99mTc-HMPAO-leukocyte imaging an accurate method in evaluating therapy result in prosthetic joint infection and diagnosing suspected chronic*

- prosthetic joint infection?* Q J Nucl Med Mol Imaging 2019 May 27. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.19.03040-1>
- ¹⁴⁰ Blanc P, Bonnet E, Giordano G, et al. *The use of labelled leukocyte scintigraphy to evaluate chronic periprosthetic joint infections: a retrospective multicentre study on 168 patients.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;38:1625-31. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03587-y>
- ¹⁴¹ Gemmel F, Van denWyngaert H, Love C, et al. *Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging.* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:892-909. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2062-7>
- ¹⁴² Love C, Marwin SE, Tomas MB, et al. *Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/99mTc-sulfur colloid marrow imaging.* J Nucl Med 2004;45:1864-71.
- ¹⁴³ Mulamba L, Ferrant A, Leners N, et al. *Indium-111 leukocyte scanning in the evaluation of painful hip arthroplasty.* Acta Orthop Scand 1983;54:695-7. <https://doi.org/10.3109/17453678308996613>
- ¹⁴⁴ Palestro CJ, Kim CK, Swyer AJ, et al. *Total-hip arthroplasty: periprosthetic indium-111-labeled leukocyte activity and complementary technetium-99m sulfur colloid imaging in suspected infection.* J Nucl Med 1990;31:1950-5.
- ¹⁴⁵ Palestro CJ, Love C, Tronco GG, et al. *Combined labeled leukocyte and technetium 99m sulfur colloid bonemarrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection.* Radiographics 2006;26:859-70. <https://doi.org/10.1148/rg.263055139>
- ¹⁴⁶ Palestro CJ, Swyer AJ, Kim CK, et al. *Infected knee prosthesis: diagnosis with in-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging.* Radiology 1991;179:645-8. <https://doi.org/10.1148/radiology.179.3.2027967>
- ¹⁴⁷ El Espera I, Blondet C, Moullart V, et al. *The usefulness of 99mTc sulfur colloid bone marrow scintigraphy combined with 111In leukocyte scintigraphy in prosthetic joint infection.* Nucl Med Commun 2004;25:171-5. <https://doi.org/10.1097/00006231-200402000-00014>
- ¹⁴⁸ Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. *EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection.* J Nucl Med 2013;54:647-58. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.112524>
- ¹⁴⁹ Jutte P, Lazzeri E, Sconfienza LM, et al. *Diagnostic flowcharts in osteomyelitis, spondylodiscitis and prosthetic joint infection.* Q J Nucl Med Mol Imaging 2014;58:2-19.
- ¹⁵⁰ Gelderman SJ, Jutte PC, Boellaard R, et al. *18F-FDG-PET uptake in non-infected total hip prostheses.* Acta Orthop 2018;89:634-9. <https://doi.org/10.1080/17453674.2018.1525931>
- ¹⁵¹ Basu S, Kwee TC, Saboury B, et al. *FDG PET for diagnosing infection in hip and knee prostheses: prospective study in 221 prostheses and subgroup comparison with combined (111)In-labeled leukocyte/(99m)Tc-sulfur colloid bone marrow imaging in 88 prostheses.* Clin Nucl Med 2014;39:609-15. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000464>
- ¹⁵² Vanquickenborne B, Maes A, Nuyts J, et al. *The value of (18)FDG-PET for the detection of infected hip prosthesis.* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:705-15. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-1109-6>
- ¹⁵³ Pill SG, Parvizi J, Tang PH, et al. *Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and(111)indium-white blood cell imaging in the diagnosis of periprosthetic infection of the hip.* J Arthroplast 2006;21(6 Suppl 2):91-7. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2006.05.021>
- ¹⁵⁴ Chacko TK, Zhuang H, Stevenson K, et al. *The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hip prostheses.* Nucl Med Commun 2002;23:851-5. <https://doi.org/10.1097/00006231-200209000-00008>
- ¹⁵⁵ Reinartz P, Mumme T, Hermanns B, et al. *Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty: positron-emission tomography versus triple-phase bone scanning.* J Bone Joint Surg Br 2005;87:465-70. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B4.14954>
- ¹⁵⁶ Glaudemans AW, Quintero AM, Signore A. *PET/MRI in infectious and inflammatory diseases: will it be a useful improvement?* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:745-9. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2060-9>
- ¹⁵⁷ Signore A, Glaudemans AWJM, Gheysens O, et al. *Nuclear medicine imaging in pediatric infection or chronic inflammatory diseases.* Semin Nucl Med 2017;47:286-303. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.12.005>
- ¹⁵⁸ Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, et al. *Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis.* J Bone Joint Surg Am 2012;94:1700-11. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00756>
- ¹⁵⁹ Ting NT, Della Valle CJ. *Diagnosis of periprosthetic joint infection: an algorithm-based approach.* J Arthroplasty 2017;32:2047-50. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.070>
- ¹⁶⁰ Bori G, Munoz-Mahamad E, Garcia S, et al. *Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection.* Mod Pathol 2011;24:579-84. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.219>
- ¹⁶¹ Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. *An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues.* J Clin Pathol 1999;52:118-23. <https://doi.org/10.1136/jcp.52.2.118>
- ¹⁶² Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. *New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society.* Clin Orthop Relat Res 2011;469:2992-2994. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-2102-9>
- ¹⁶³ Tande AJ, Patel R. *Prosthetic joint infection.* Clin Microbiol Rev 2014;27:302-45. <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-13>

- ¹⁶⁴ Kwecien G, George J, Klika AK, et al. *Intraoperative frozen section histology: matched for Musculoskeletal Infection Society Criteria*. J Arthroplasty 2017;32:223-7. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.06.019>
- ¹⁶⁵ Parvizi J, Tan TL, Goswami K, et al. *The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria*. J Arthroplasty 2018;33:1309-14. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.078>
- ¹⁶⁶ Hoell S, Moeller A, Gosheger G, et al. *Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: what is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before a second stage reimplantation?* Arch Orthop Trauma Surg 2016;136:447-52. <https://doi.org/10.1007/s00402-015-2404-6>
- ¹⁶⁷ Kheir MM, Tan TL, Ackerman CT, et al. *Culturing periprosthetic joint infection: number of samples, growth duration, and organisms*. J Arthroplast 2018;33:3531-6. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.06.018>
- ¹⁶⁸ Yoon HK, Cho SH, Lee DY, et al. *A review of the literature on culture-negative periprosthetic joint infection: epidemiology, diagnosis and treatment*. Knee Surg Relat Res 2017;29:155-64. <https://doi.org/10.5792/ksrr.16.034>
- ¹⁶⁹ Drancourt M, Stein A, Argenson JN, et al. *Oral treatment of staphylococcus spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin*. J Antimicrob Chemother 1997;39:235-40. <https://doi.org/10.1093/jac/39.2.235>
- ¹⁷⁰ Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, et al. *Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection*. Clean Orthop Relat Res 2013;471:3196-3203. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2974-y>
- ¹⁷¹ Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, et al. *Blood culture flasks for culturing synovial fluid in periprosthetic joint infections*. Clin Orthop Relat Res 2010;468:2238-43. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1254-3>
- ¹⁷² Larsen LH, Lange J, Xu Y, et al. *Optimizing culture methods for diagnosis of periprosthetic joint infections: a summary of modifications and improvements reported since 1995*. J Med Microbiol 2012;61:309-16. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.035303-0>
- ¹⁷³ Drago L, De Vecchi E. *Microbiological diagnosis of implant related infection*. In: Drago L, ed. *A modern approach to biofilm related orthopaedic implant infections*. Springer 2017, pp. 51-68.
- ¹⁷⁴ Fink B, Gebhard A, Fuerst M, et al. *High diagnostic value of synovial biopsy on periprosthetic joint infection of the hip*. Clin Orthop Relat Res 2013;471:956-64. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2474-5>
- ¹⁷⁵ Bjerkan G, Witsø E, Nor A, et al. *A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening*. J Med Microbiol 2012;61:572-81. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.036087-0>
- ¹⁷⁶ Bori G, Muñoz-Mahamud E, Garcia S, et al. *Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection*. Mod Pathol 2011;24:579-84. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.219>
- ¹⁷⁷ Bémer P, Léger J, Tandé D, et al.; Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest (CRIOGO) Study Team. *How many samples and how many culture media to diagnose a prosthetic joint infection: a clinical and microbiological prospective multicenter study*. J Clin Microbiol 2016;54:385-91. <https://doi.org/10.1128/JCM.02497-15>
- ¹⁷⁸ Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, et al. *Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis for prosthetic joint infection at revision arthroplasty*. The OSIRIS Collaborative Study Group. J Clin Microbiol 1998;36:2932-9.
- ¹⁷⁹ Kamme C, Lindberg L. *Aerobic and anaerobic bacteria in deep infections after total hip arthroplasty: differential diagnosis between infectious and non-infectious loosening*. Clin Orthop Relat Res 1981:201-7.
- ¹⁸⁰ DeHaan A, Huff T, Schabel K, et al. *Multiple cultures and extended incubation for hip and knee arthroplasty revision: impact on clinical care*. J Arthroplasty 2013;28:59-65. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.03.037>
- ¹⁸¹ Schafer P, Fink B, Sandow D, et al. *Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy*. Clin Infect Dis 2008;47:1403-9. <https://doi.org/10.1086/592973>
- ¹⁸² Mikkelsen DB, Pedersen C, Højbjerg T, et al. *Culture of multiple peroperative biopsies and diagnosis of infected knee arthroplasties*. APMIS 2006;114:449-52. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2006.apm_428.x
- ¹⁸³ Peel TN, Spelman T, Dylla BL, et al. *Optimal periprosthetic tissue specimen number for diagnosis for periprosthetic joint infection*. J Clin Microbiol 2017;55:234-43. <https://doi.org/10.1128/JCM.01914-16>
- ¹⁸⁴ Gandhi R, Silverman E, Courtney PM, et al. *How many cultures are necessary to identify pathogens in the management of total hip and knee arthroplasty infections?* J Arthroplasty 2017;32:2825-8. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.04.009>
- ¹⁸⁵ Lee YS, Koo KH, Kim HJ, et al. *Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infections: a systematic review and meta-analysis*. J Bone Joint Surg Am 2017;99:2077-84. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00123>
- ¹⁸⁶ Levine BR, Evans BG. *Use of blood culture vial specimens in intraoperative detection of infection*. Clin Orthop Relat Res 2001:222-31. <https://doi.org/10.1097/00003086-200101000-00030>
- ¹⁸⁷ Hughes JG, Vetter EA, Patel R, et al. *Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid*. J Clean

- Microbiol 2001;39:4468-71. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.12.4468-4471.2001>
- ¹⁸⁸ Caola I, Drago L, AMCLI. *Percorso diagnostico di laboratorio per le infezioni di protesi articolari e mezzi di osteosintesi. Percorso diagnostico AMCLI*: Rimini, Italy, 2017.
- ¹⁸⁹ Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, et al. *Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection*. Clin Orthop Relat Res 2013;471:3196-3203. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.12.4468-4471.2001>
- ¹⁹⁰ Van Cauter M, Cornu O, Yombi JC, et al. *The effect of storage delay and storage temperature on orthopaedic surgical samples contaminated by staphylococcus epidermidis*. PLoS One 2018;13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192048>
- ¹⁹¹ Tan TL, Kheir MM, Shohat N, et al. *Culture-negative peri-prosthetic joint infection: an update on what to expect*. JB JS Open Access 2018;3:e0060. <https://doi.org/10.2106/JBJS.OA.17.00060>
- ¹⁹² Parvizi J, Erkokcak OF, Della Valle CJ. *Culture-negative periprosthetic joint infection*. J Bone Joint Surg Am 2014;96:430-36. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01793>
- ¹⁹³ Hartley JC, Harris KA. *Molecular techniques for diagnosing prosthetic joint infections*. J Antimicrob Chemother 2014;69(Suppl. 1):i21-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dku249>
- ¹⁹⁴ Melendez DP, Greenwood-Quaintance KE, Berbari EF, et al. *Evaluation of a genus-and group-specific rapid PCR assay panel on synovial fluid for diagnosis of prosthetic knee infection*. J Clin Microbiol 2016;54:120-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.02302-15>
- ¹⁹⁵ Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, et al. *Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection*. J Clin Microbiol 2013;51:2280-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.00335-13>
- ¹⁹⁶ Borde JP, Häcker GA, Guschl S, et al. *Diagnosis of prosthetic joint infections using UMD-Universal Kit and the automated multiplex-PCR Unyvero i60 ITI® cartridge system: a pilot study*. Infection 2015;43:551-60. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0796-4>
- ¹⁹⁷ Ryu SY, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, et al. *Low sensitivity of periprosthetic tissue PCR for prosthetic knee infection diagnosis*. Diagn Microbiol Infect Dis 2014;79:448-53. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.021>
- ¹⁹⁸ Baumbach SF, Prall WC, Scharpf AM, et al. *Significant increase of pathogen detection rate by dry arthroscopic biopsies at suspected low-grade infection following total knee arthroplasty: a prospective observational study*. Arch Orthop Trauma Surg 2018;138:1583-90. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3032-8>
- ¹⁹⁹ Dastgheyb SS, Hammoud S, Ketonis C, et al. *Staphylococcal persistence due to biofilm formation in synovial fluid containing prophylactic cefazolin*. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:2122-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.04579-14>
- ²⁰⁰ Gbejuade HO, Lovering AM, Webb JC. *The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections*. Acta Orthop 2015;86:147-58. J Clin Med 2019;8:650. <https://doi.org/10.3109/17453674.2014.966290>
- ²⁰¹ Neut D, van der Mei HC, Bulstra SK, et al. *The role of small-colony variants in failure to diagnose and treat biofilm infections in orthopedics*. Acta Orthop 2007;78:299-308. <https://doi.org/10.1080/17453670710013843>
- ²⁰² Yang D, Wijenayaka AR, Solomon LB, et al. *Novel insights into staphylococcus aureus deep bone infections: the involvement of osteocytes*. MBio 2018;9. <https://doi.org/10.1128/mBio.00415-18>
- ²⁰³ Janz V, Wassilew GI, Hasart O, et al. *Improvement in the detection rate of PJI in total hip arthroplasty through multiple sonicate fluid cultures*. J Orthop Res 2013;31:2021-4. <https://doi.org/10.1002/jor.22451>
- ²⁰⁴ Yano MH, Klautau GB, da Silva CB, et al. *Improved diagnosis of infection associated with osteosynthesis by use of sonication of fracture fixation implants*. J Clin Microbiol 2014;52:4176-82. <https://doi.org/10.1128/JCM.02140-14>
- ²⁰⁵ Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. *Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection*. N Engl J Med 2007;357:654-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061588>
- ²⁰⁶ Drago L, Signori V, De Vecchi E, et al. *Use of dithiothreitol to improve the diagnosis of prosthetic joint infections*. J Orthop Res 2013;31:1694-9. <https://doi.org/10.1002/jor.22423>
- ²⁰⁷ Sambri A, Cadossi M, Giannini S, et al. *Is treatment with dithiothreitol more effective than sonication for the diagnosis of prosthetic joint infection?* Clin Orthop Relat Res 2018;476:137-45. <https://doi.org/10.1007/s11999.00000000000000060>
- ²⁰⁸ De Vecchi, E Bortolin, M Signori, et al. *Treatment with dithiothreitol improves bacterial recovery from tissue samples in osteoarticular and joint infections*. J Arthroplasty 2016;31:2867-70. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.05.008>
- ²⁰⁹ Klement MR, Siddiqi A, Rock JM, et al. *Positive blood cultures in periprosthetic joint infection decrease rate of treatment success*. J Arthroplasty 2018;33:200-204.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.08.034>
- ²¹⁰ Rakow A, Perka C, Trampuz A, et al. *Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection*. Clin Microbiol Infect 2019;25:845-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.10.010>
- ²¹¹ Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. *Detection of bloodstream*

infections in adults: how many blood cultures are needed?
J Clin Microbiol 2007;45:3546-8. <https://doi.org/10.1128/jcm.01555-07>

²¹² Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. *Surviving sepsis*

campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Medicine 2013;39:165-228. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>

Giuseppe Sessa, *Clinica Ortopedica AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania*

Carlo L. Romanò, *Gruppo di Studio SIOT Infezioni - Clinica San Gaudenzio - Novara - Gruppo Policlinico di Monza*

Silvio Borrè, *Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Rep. Malattie Infettive Ospedale Sant'Andrea, Vercelli*

Rodolfo Capanna, *Il Clinica Universitaria Ortopedia e Traumatologia, Pisa*

Ferdinando Da Rin De Lorenzo, *Istituti Codivilla-Putti, Reparto Specialistico per Cura e Diagnosi delle Infezioni dell'Osso, Cortina d'Ampezzo (BL)*

Lorenzo Drago, *Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), Cattedra di Microbiologia Clinica, IRCCS Galeazzi, Università degli Studi di Milano*

Chiara Lauri, *UOC Medicina Nucleare, AOU Sant'Andrea, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Università "Sapienza", Roma, Associazione Italiana Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare (AIMN)*

Marco Mugnaini, *Ospedale S.M. Annunziata, UOC Ortopedia e Traumatologia, Bagno a Ripoli (FI)*

Antonio Virgilio Pellegrini, *Istituto Ortopedico G. Pini, Milano*

Nicola Petrosillo, *Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Istituto Nazionale per le Malattie Infettive, Roma*

Alberto Signore, *UOC Medicina Nucleare, AOU Sant'Andrea, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Università "Sapienza", Roma, Associazione Italiana Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare (AIMN)*

Antonella Agodi, *Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP), Università degli Studi di Catania*

Massimo Fantoni, *Clinica delle Malattie Infettive, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma*

Emilio Romanini, *ArtroGruppo, Gruppo di Lavoro Ortopedia Basata su Prove di Efficacia (GLOBE), Casa di Cura San Feliciano, Roma*

Paolo Tranquilli Leali, *Libero professionista*

Gabriele Tucci, *Gruppo di Lavoro Ortopedia Basata su Prove di Efficacia (GLOBE), Ospedale dei Castelli, UOC Ortopedia e Traumatologia, Ariccia (RM)*