© Pediatr Med Rodz 2017, 13 (4), p. 460–469
DOI: 10.15557/PiMR.2017.0049

Received: 06.09.2017
Accepted: 17.11.2017
Published: 29.12.2017

Jerzy Białecki[1], Marcin Para[1], Paweł Bartosz[1], Wojciech Marczyński[2]

Rola lekarza pierwszego kontaktu we wczesnym rozpoznawaniu zakażeń okołoprotezowych stawów

The role of the primary care physician in early diagnosis of periprosthetic joint infection

[1] Oddział Ortopedii Dorosłych, Klinika Ortopedii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. A. Grucy w Otwocku, Otwock, Polska
[2] Klinika Ortopedii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. A. Grucy w Otwocku, Otwock, Polska
Adres do korespondencji: Sekretariat Kliniki Ortopedii CMKP, ul. Konarskiego 13, 05-400 Otwock, e-mail: klin_ortop.a.grucy@wp.pl

[1] Department of Adult Orthopaedics, Orthopaedic Clinic, Centre of Postgraduate Medical Education, Prof. Adam Gruca Teaching Hospital in Otwock, Otwock, Poland
[2] Orthopaedic Clinic, Centre of Postgraduate Medical Education, Prof. Adam Gruca Teaching Hospital in Otwock, Otwock, Poland
Correspondence: Secretary's office of the Orthopaedic Clinic, Centre of Postgraduate Medical Education, Konarskiego 13, 05-400 Otwock, Poland, e-mail: klin_ortop.a.grucy@wp.pl

Streszczenie

Endoprotezoplastyka stawu biodrowego i kolanowego jest powszechnie stosowaną procedurą w zaawansowanej chorobie zwyrodnieniowej, która likwiduje ból i przywraca sprawność choremu. Z tego powodu liczba wykonywanych zabiegów alloplastyki systematycznie wzrasta. Zwiększenie liczby chorych z endoprotezami, skrócenie czasu pobytu w szpitalu po operacji, problem z dostępem do specjalistów oraz rosnąca rola lekarzy rodzinnych nakładają na tych ostatnich obowiązek bliższego zapoznania się z najpoważniejszym powikłaniem pooperacyjnym, jakim są zapalenia okołoprotezowe. Diagnostyka przewlekłego zapalenia okołoprotezowego jest złożonym i trudnym zagadnieniem, natomiast objawy zapalenia występujące w krótkim okresie po operacji lub też ostre krwiopochodne zapalenie stawu z endoprotezą powinny zostać rozpoznane jak najszybciej, ponieważ prawidłowe postępowanie daje szansę na pełne wyleczenie z uratowaniem implantu. Opóźnienie rozpoznania i zaniechanie leczenia operacyjnego skutkują zmianą algorytmu i często kilkuetapowym, długotrwałym leczeniem. Jeśli występują objawy sugerujące wczesne zapalenie okołoprotezowe, najlepszym postępowaniem jest ponowne pilne skierowanie chorego do szpitala, w którym była wykonana operacja. W przypadku podejrzenia zapalenia okołoprotezowego antybiotykoterapia ma ogromne znaczenie, ale rozpoczęta bez właściwych wskazań nie daje gwarancji wyleczenia i zaciemnia obraz choroby. Przed podaniem antybiotyku powinno się podjąć próbę potwierdzenia rozpoznania zapalenia i wyizolowania patogenu, tak aby można było zastosować antybiotykoterapię celowaną. Wczesne podanie antybiotyku znacznie osłabia możliwość wyizolowania patogenu i zwiększa liczbę szczepów wielolekoopornych. Podstawą leczenia infekcji okołoprotezowych zawsze jest leczenie operacyjne skojarzone z celowaną antybiotykoterapią. Szybka diagnoza i właściwe postępowanie operacyjne zapewniają choremu możliwość wyleczenia i dają szanse na normalne funkcjonowanie. Operacje ortopedyczne to zazwyczaj zaplanowane procedury. W zapobieganiu infekcji okołoprotezowej kluczowe znaczenie ma odpowiednie przygotowanie pacjenta, które polega na ustabilizowaniu chorób ogólnoustrojowych, prawidłowej ich kontroli i eliminacji wewnątrzustrojowych ognisk zapalnych.

Słowa kluczowe: zapalenie okołoprotezowe stawu, rozpoznawanie, antybiotykoterapia, postępowanie pooperacyjne, lekarz rodzinny

Abstract

Hip and knee replacement is a common procedure in the treatment of advanced arthropathy. It relieves pain and restores joint function. That is why the number of arthroplasties is continuously increasing. In view of the growing number of patients with endoprostheses, shorter hospitalisation after the surgery, problems with availability of specialists and an increasing role of primary care physicians, family doctors need better knowledge of the most severe postoperative complication, i.e. periprosthetic joint infection. The diagnosis of chronic periprosthetic infection is a complex and challenging problem. The symptoms of early postoperative infection or acute haematogenous periprosthetic infection should be diagnosed as soon as possible as proper treatment preconditions full recovery with implant preservation. Delayed diagnosis and failure to apply early surgical intervention change the treatment algorithm and which frequently entail prolonged multi-stage treatment. If early periprosthetic joint infection is suspected, the best decision is to urgently refer the patient again to the hospital where the surgery was performed. In this case, antibiotic therapy is vital; however, if it is instituted without proper indications,

© Medical Communications Sp. z o.o. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (CC BY-NC-ND). Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.

it cannot warrant recovery and blurs the picture of the disease. Before antibiotics are administered, an attempt at confirming the inflammation should be made and the responsible pathogen isolated so that targeted antibiotic therapy can be implemented. Early antibiotic administration makes it much harder to isolate the pathogen responsible and increases the number of multidrug resistant strains. The treatment of periprosthetic joint infection is always based on surgery combined with targeted antibiotic therapy. Prompt diagnosis and proper surgical management offer chances for the patient's recovery and normal functioning. Orthopaedic surgical procedures are usually scheduled. Proper patient preparation, consisting in the stabilisation of systemic diseases, their proper control and elimination of systemic inflammatory foci, is crucial in the prevention of periprosthetic joint infection.

Keywords: periprosthetic joint infection, diagnosis, antibiotic therapy, postoperative management, primary care physician

Endoprotezoplastyka stawu biodrowego i kolanowego jest powszechnie stosowaną procedurą ortopedyczną. Wskazaniem do protezoplastyki jest zaawansowana choroba zwyrodnieniowa, a cele obejmują przywrócenie sprawności choremu i eliminację bólu. Dobre wyniki czynnościowe, poprawa jakości życia, 10-letnie „przeżycie" implantów na poziomie 95%[1] oraz starzejące się społeczeństwo spowodowały, że do tego typu operacji coraz częściej kwalifikowani są pacjenci we wcześniejszych stadiach zaawansowania choroby zwyrodnieniowej. W Polsce rocznie na 100 000 mieszkańców wykonywanych jest 129 zabiegów endoprotezoplastyki[2]. Średnia w Unii Europejskiej wynosi 319 na 100 000 mieszkańców na rok[2]. W Stanach Zjednoczonych rocznie wykonuje się łącznie około 800 000 endoplastyk[1]. Prognozy wskazują, że w 2030 roku liczba alloplastyk w USA może wzrosnąć do 4 milionów/rok[1]. Można przypuszczać, że światowe tendencje znajdą wyraz w polskim systemie zdrowotnym.

Zwiększenie liczby chorych z endoprotezami, skrócenie czasu pobytu w szpitalu po operacji, problem z dostępem do specjalistów, bieżąca, istotna rola lekarzy rodzinnych powodują konieczność bliższego zapoznania się z najpoważniejszym powikłaniem pooperacyjnym, jakim są infekcje okołoprotezowe (*periprosthetic joint infection*, PJI). Element ten ma szczególne znaczenie, ponieważ nierozpoznanie wczesnej infekcji skutkuje niestety usunięciem protezy i kalectwem większym niż wskazania do jej implantacji. Według rejestrów z krajów zachodnich zapalenie okołoprotezowe jest trzecim pod względem częstości występowania powikłaniem pierwotnej alloplastyki stawu biodrowego[3], które dotyczy około 1–2% operowanych i stanowi drugą z najczęstszych przyczyn rewizji. W przypadku operacji rewizyjnych zapalenie jest główną przyczyną niepowodzeń[4]. W Polsce nie ma dokładnych statystyk na ten temat, jednak wydaje się, że odsetek powikłań infekcyjnych jest znacznie większy niż w rejestrach innych krajów. Powikłanie to stanowi następstwo braku eliminacji zapalnych ognisk wewnątrzustrojowych w okresie przedoperacyjnym, jak również zdarzeń pooperacyjnych, co dokładnie omawia konsensus filadelfijski opracowany w 2013 roku i przetłumaczony w całości na język polski[5].

Wczesna diagnostyka przewlekłego zapalenia okołoprotezowego bywa złożonym i trudnym zagadnieniem. Objawy zapalenia występujące w krótkim okresie po operacji lub ostre

Hip and knee replacement are common orthopaedic procedures. Arthroplasty is indicated in advanced arthropathy and its goal is to restore normal performance and eliminate pain. Due to good functional outcomes, improved quality of life, 10-year implant survival at the level of 95%[1] and ageing of the population, the procedure is now ever more often performed in patients at less advanced stages of degenerative disease. In Poland, 129 joint replacement procedures are performed a year per 100,000 populations[2]. The average for the European Union is 319 procedures a year per 100,000 populations[2]. In the United States, approximately 800,000 joint replacement procedures are performed a year[1]. The number of these procedures is projected to increase in the USA to 4 million/year by 2030[1]. The global trends are likely to become reflected also in the Polish healthcare system.

In view of the growing number of patients with endoprostheses, shorter hospitalisation after the surgery, difficult access to specialists and the ongoing important role of primary care physicians, family doctors need better knowledge of the most severe postoperative complication, i.e. periprosthetic joint infection (PJI). This is of particular significance since undiagnosed early infection results in implant removal and in disability more serious than the degree that originally served as the indication for implantation.

According to the Western registries, periprosthetic joint infection is the third most common complication after primary hip replacement[3]. Affecting approximately 1–2% of patients, it is the second most common cause of revision surgeries. In the case of revision procedures, inflammation is the most common cause of failures[4]. There are no detailed Polish statistics, but the percentage of infectious complications seems to be much higher compared to registries of other countries. This complication results from failure to eliminate systemic inflammatory foci prior to the procedure and from postoperative events, which is discussed in detail in the Philadelphia Consensus of 2013, also available in Polish[5].

Early diagnosis of chronic periprosthetic infection may be a complex and challenging problem. The symptoms of early postoperative infection or acute haematogenous periprosthetic infection should be diagnosed as soon as possible since immediate surgical treatment offers a chance for implant preservation. Antibiotic therapy alone does not offer practically any chances for total recovery, but merely delays

 DOI: 10.15557/PiMR.2017.0049

krwiopochodne zapalenie okołoprotezowe powinny zostać rozpoznane jak najwcześniej, gdyż podjęcie natychmiastowego leczenia operacyjnego daje szansę na uratowanie implantu. Sama antybiotykoterapia nie daje praktycznie żadnych szans na wyleczenie, a jedynie opóźnia decyzję o leczeniu operacyjnym. Według piśmiennictwa i obserwacji własnych wczesne wyleczenie zapalenia okołoprotezowego jest możliwe jedynie poprzez procedurę operacyjną określaną jako chirurgiczne płukanie (*irrigation*) i czyszczenie (*debridement*) z wymianą elementów ruchomych protezy (I&D). Wspomaganiem takiego postępowania jest systemowa antybiotykoterapia[6,7]. Opóźnienie rozpoznania i zaniechanie wczesnego leczenia operacyjnego skutkują zmianą algorytmu postępowania i często kilkuetapowym, długotrwałym leczeniem o wątpliwej skuteczności z usunięciem protezy, prowadzącym do trwałego kalectwa.

Częstym błędem w przypadku podejrzenia zapalenia okołoprotezowego jest podanie antybiotyku[8] bez uprzedniej próby wyizolowania patogenu. Tego typu postępowanie nie przynosi żadnej korzyści choremu, opóźnia właściwe rozpoznanie i rozpoczęcie skutecznej terapii. Skutecznym leczeniem jest leczenie operacyjne skojarzone ze wspomagającą antybiotykoterapią empiryczną, a następnie celowaną – po zdiagnozowaniu patogenu.

CEL PRACY

Celem pracy jest analiza zagadnienia zakażenia okołoprotezowego stawu, wczesnej diagnostyki i właściwego, skutecznego wyleczenia, często zależnego od decyzji lekarza pierwszego kontaktu.

ROZPOZNAWANIE WCZESNYCH ZAKAŻEŃ OKOŁOPROTEZOWYCH

Zapalenia okołoprotezowe można podzielić na:

- wczesne – występujące w okresie nie dłuższym niż miesiąc od operacji;
- późne – rozpoczynające się powyżej miesiąca od zabiegu;
- późne krwiopochodne – rozwijające się zwykle kilka lat po operacji i związane z infekcją endogenną z innych ognisk, przeniesioną drogą krwionośną w okolicę operowanego stawu[9].

Kluczem do właściwego leczenia i wyleczenia są wczesne rozpoznanie i zasadne, przyczynowe postępowanie, dlatego szczególnie istotna jest współpraca między lekarzami rodzinnymi a ortopedami.

Wczesne podjęcie leczenia operacyjnego w przypadku podejrzenia zapalenia okołoprotezowego daje duże szanse na wygojenie procesu zapalnego z zachowaniem implantu. Późnej infekcji towarzyszy najczęściej obluzowanie endoprotezy i w tych przypadkach w celu wyleczenia infekcji konieczne jest usunięcie implantu. Postępowanie takie wynika z tworzenia się biofilmu – formy organizacji kolonii bakteryjnych – na protezie jako ciele obcym. Biofilm skutecznie chroni bakterie przed antybiotykami i powoduje,

the decision about surgery. According to literature and own experience, rapid recovery from periprosthetic joint infection can only be achieved with surgical procedure called irrigation and debridement with replacement of mobile implant elements (I&D). Systemic antibiotic therapy supports this type of treatment[6,7]. Delayed diagnosis and failure to apply early surgical intervention change the treatment algorithm and frequently entail prolonged multi-stage treatment of uncertain efficacy and with implant removal, leading to permanent disability.

Administering antibiotics without prior pathogen isolation is a common pitfall in the case of suspected periprosthetic joint infection[8]. This type of management yields no benefits to the patient, and merely delays proper diagnosis and effective therapy. Effective treatment is a combination of surgery and supportive empirical antibiotic therapy followed by targeted antibiotic therapy (once the pathogen has been recognised).

STUDY OBJECTIVE

The aim of the study is to analyse the problem of periprosthetic joint infection, early diagnosis and proper effective treatment, which frequently depends on the decision of the primary care physician.

DIAGNOSIS OF EARLY PERIPROSTHETIC INFECTION

Periprosthetic joint infections can be divided into:

- early, occurring within a month after the surgery;
- late, occurring later than a month after the surgery;
- late haematogenous, typically developing several years after the surgery and associated with an endogenous infection from other foci, transmitted via the vascular system to the operated joint[9].

Early diagnosis and appropriate causal management are crucial for proper treatment and recovery. It is therefore particularly important to establish cooperation between primary care physicians and orthopaedists.

Early surgical intervention for suspected periprosthetic joint infection offers a good chance for healing of the inflammatory process with implant preservation. Late infection is typically accompanied by loosening of the implant, which needs to be removed for successful treatment of the infection. The reason for this management is the formation of biofilm, i.e. a form of organised bacterial colonies, on the implant as a foreign body. The biofilm effectively protects bacteria from antibiotics and renders treatment without implant removal ineffective. Perioperative antibiotic prophylaxis prevents biofilm formation on implants.

MEDICAL HISTORY

Consulting his/her primary care physician, the patient with periprosthetic joint infection complains first of all about

DOI: 10.15557/PiMR.2017.0049

że leczenie bez usunięcia endoprotezy jest nieskuteczne. Przed osadzaniem biofilmu na implantach chroni okołooperacyjna profilaktyka antybiotykowa.

DANE Z WYWIADU

Chory z infekcją wokół endoprotezy zgłaszający się do lekarza rodzinnego skarży się przede wszystkim na dolegliwości bólowe operowanego miejsca, złe samopoczucie, a niekiedy podwyższoną temperaturę ciała.
Istotne znaczenie praktyczne mają: początek objawów, data i rodzaj operacji, utrzymujący się ból, a także wszelkie informacje z wywiadu dotyczące czasu pobytu w szpitalu przed zabiegiem i po nim, problemy z gojeniem rany, przedłużający się wyciek z rany, krwiak w miejscu operacji.
Należy określić charakter bólu, jego początek, promieniowanie, okresy nasilenia dolegliwości. Warto zapytać o możliwe urazy czy inne zdarzenia w miejscu operowanym.
Ważną rolę odgrywa również ocena czynników zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań zapalnych, do których należą: choroba nowotworowa, niewydolność wątroby, niewydolność nerek, cukrzyca, niedożywienie, otyłość, choroby reumatoidalne, immunosupresja, leczenie immunomodulujące, nikotynizm, alkoholizm, zażywanie narkotyków w formie dożylnej, jakakolwiek interwencja chirurgiczna w przeszłości, zakażenia urologiczne, ginekologiczne oraz interwencje stomatologiczne[10].

BADANIE PRZEDMIOTOWE

W badaniu przedmiotowym ocenia się okolicę stawu pod kątem zmian skórnych, przebarwień, zaczerwienienia, wycieku z rany, obecności przetoki. Dotykiem stwierdza się zwiększone ucieplenie, obrzęk okolicznych tkanek i ich bolesność. Ruch w stawie jest bolesny i najczęściej ma ograniczony zakres.
Wymazy z rany są mało wartościowe i mylące, zatem nie powinny być pobierane. Często dają one fałszywe wyniki. Jest to związane z kontaminacją materiału przez florę naskórkową. Znaczne dokładniejsze są punkcje okolicy operowanej, które powinny być wykonywane w warunkach sterylnych, aby wykluczyć wyniki fałszywie dodatnie.

DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

Ocenę prawdopodobieństwa PJI umożliwiają podstawowe badania laboratoryjne.
We wczesnym okresie pooperacyjnym stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) i odczyn Biernackiego (OB) są podwyższone i w przypadku wczesnej infekcji znaczenie ma przede wszystkim ocena dynamiki ich spadku w czasie. Prawidłowe wartości przy objawach klinicznych nie wykluczają obecności zapalenia okołoprotezowego. Podwyższona wartość OB po operacji normalizuje się po około 6 miesiącach, co wiąże się z zaburzeniami białkowymi. Natomiast stężenie CRP powinno spadać od

pain in the operated region, general ill-being and sometimes raised temperature.
The following information is of particular practical importance: the onset of symptoms, date and type of surgery, persisting pain as well as any information regarding hospitalisation before and after the surgery, wound healing problems, prolonged wound discharge and haematoma within the operated region.
The nature of pain, its onset, radiation and periods of intensification must be determined. One may also ask about possible trauma or other events affecting the operated region.
Also important is assessment of factors increasing the risk of infectious complications, such as: cancer, liver or kidney failure, diabetes, malnutrition, obesity, rheumatic diseases, immunosuppression, immunomodulatory treatment, nicotinism, alcoholism, intravenous drug abuse, any surgical intervention in the past, urological or gynaecological infections and dental interventions[10].

PHYSICAL EXAMINATION

Physical examination is performed to assess the joint region in terms of skin changes, discoloration, redness, wound discharge or fistula. Raised skin temperature as well as oedema and pain of the surrounding tissues are verified by palpation. Joint movement is typically restricted and causes pain. Wound smears are of poor value and misleading, and thus should not be taken. False results are common in this case, which is associated with sample contamination by epidermal flora. Operated region puncture, performed in sterile conditions in order to exclude false positive results, is much more accurate.

LABORATORY DIAGNOSTICS

The likelihood of PJI can be established with basic laboratory tests.
In early postoperative period, C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) are increased. In early infection, assessment of their drop dynamics over time is of importance. Normal values with accompanying clinical symptoms do not preclude periprosthetic joint infection. Postoperatively elevated ESR returns to normal values after approximately 6 months, which is associated with protein disorders. CRP, however, should drop from the 3rd day and reach normal values about 2–3 weeks after the surgery. The downward tendency is even more important than the actual value.
As for acute haematogenous infection, CRP and ESR as well as an increased leukocyte count confirm evident inflammation. In chronic periprosthetic infection, the sensitivity and specificity of CRP range in various publications from 80 to 96% and 74 to 92%, respectively, while the sensitivity and specificity of ESR is 82–93% and 66–85%, respectively. Combined CRP and ESR values as well as medical history and clinical examination findings reach 95–96% sensitivity[11].

 DOI: 10.15557/PiMR.2017.0049

3. doby i osiągnąć wartości prawidłowe po około 2–3 tygodniach od zabiegu. Istotna jest nie tyle jego wartość, co tendencja spadkowa.
W przypadku ostrej infekcji krwiopochodnej badania takie jak CRP i OB oraz wysoka leukocytoza potwierdzają obecność ewidentnego stanu zapalnego.
W przewlekłej infekcji okołoprotezowej czułość CRP jest oceniana według różnych publikacji na 80–96%, a specyficzność na 74–92%, natomiast czułość OB na 82–93%, a specyficzność na 66–85%. Skojarzenie wartości CRP i OB w połączeniu z wywiadem i badaniem klinicznym osiąga czułość na poziomie 95–96%[11]. Jeśli występuje przetoka ropna, dalsza diagnostyka nie jest konieczna, gdyż jest ona potwierdzeniem obecności PJI.

DIAGNOSTYKA OBRAZOWA

Diagnostyka obrazowa we wczesnych infekcjach jest mało przydatna. Zdjęcie rentgenowskie (RTG) w projekcji przednio-tylnej (*anterior-posterior*, AP) i bocznej pokazuje jedynie posadowienie implantu. Badania rezonansu magnetycznego (RM) i tomografii komputerowej (TK), powszechnie trudno dostępne, również nic nie wnoszą i nie przesądzają o rozpoznaniu choroby. Ponadto w pierwszych 3 miesiącach po zabiegu RM nie jest wskazany ze względu na wpływ na osteointegrację implantu. Badanie to nie powinno być wykonywane w tym okresie. Obraz badań radiologicznych często może być prawidłowy[1].
W bezpośrednim okresie pooperacyjnym najbardziej użyteczna jest ultrasonografia (USG), która obrazuje zbiorniki płynowe okolicy stawu i tkanek miękkich, nagromadzenie płynu wokół endoprotezy czy obrzęk tkanek. Ultrasonografia jest bardzo pomocna przy punkcji stawu. Jednak różnicowanie pomiędzy ropniem a krwiakiem w obrazie USG jest niepewne.
W infekcjach późnych badania obrazowe (RTG, TK, USG) pokazują obluzowanie i osteolizę wokół implantu, zniszczenie tkanki kostnej, ropnie i przestrzenie płynowe.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W diagnostyce różnicowej wczesnego zapalenia okołoprotezowego bierze się pod uwagę:
- aseptyczne obluzowanie – przemieszczenie implantu względem jego pierwotnego posadowienia, związane z mechanicznym urazem, słabą jakością tkanki kostnej, niewłaściwym pierwotnym zamocowaniem;
- złamanie okołoprotezowe – pojawienie się dolegliwości po urazie;
- zwichnięcie endoprotezy.

W infekcjach późnych dodatkowo uwzględnia się:
- patologię mięśniową;
- zużycie elementów endoprotezy i szkody okołoprotezowe (takie jak metaloza, szkoda polietylenowa, alergia).

Każdy z wyżej wymienionych elementów może współistnieć z zapaleniem okołoprotezowym.

If a purulent fistula is present, further diagnosis is not necessary since it itself confirms PJI.

DIAGNOSTIC IMAGING

Diagnostic imaging is of little value in early infections. Anterior-posterior and lateral radiography only shows the position of the implant. Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) are not readily available and neither contribute to nor settle the diagnosis. Moreover, MRI is not indicated during the first 3 months after the surgery as it affects implant osseointegration. MRI should therefore not be performed in that period. Moreover, radiological images may often be normal[1].
The most useful imaging modality in the postoperative period is ultrasonography. It shows fluid collections within the joint and soft tissues as well as fluid accumulation around the implant or tissue oedema. Moreover, ultrasonography is very helpful for arthrocentesis. However, the differential diagnosis between an abscess and haematoma is uncertain in an ultrasound scan.
In the case of late infections, imaging (radiography, CT, ultrasonography) shows implant loosening and surrounding osteolysis, bone tissue destruction, abscesses and fluid collections.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The following is considered within differential diagnosis of early periprosthetic infection:
- aseptic loosening: implant displacement in relation to its primary position, linked with mechanical trauma, poor bone quality or improper primary fixation;
- periprosthetic fracture: symptoms appear after a trauma;
- implant dislocation.

For late infections, the following are additionally taken into account:
- muscular pathology;
- wearing of endoprosthesis elements and periprosthetic defects (such as metallosis, polyethylene damage, allergy).

Each of these elements may coexist with periprosthetic joint infection.
The time frames for periprosthetic joint infection, determined by international experts based on publications, are of great importance in the accepted treatment algorithm, and the diagnostic criteria facilitate therapeutic decisions.
According to the Musculoskeletal Infection Society, PJI can be diagnosed if the following are met:
- one of the major criteria:
  - 2 positive cultures with the same isolated pathogen,
  - a sinus tract communicating with the implant
- or 3 of the minor criteria:
  - elevated CRP and ESR,
  - synovial leukocyte count >2,000/mL or positive leukocyte esterase test,
  - polymorphonuclear leukocytes >70%,

DOI: 10.15557/PiMR.2017.0049 PEDIATR MED RODZ Vol. 13 No. 4, p. 460–469

Ustalone przez międzynarodowe grupy ekspertów na podstawie publikacji ramy czasowe zapalenia okołoprotezowego mają duże znaczenie w przyjętym algorytmie postępowania, a przyjęte kryteria rozpoznania ułatwiają podjęcie decyzji leczniczych.
Według Musculoskeletal Infection Society do rozpoznania PJI konieczne jest spełnienie:

- jednego z dużych kryteriów:
  - 2 dodatnie posiewy z wyizolowanym tym samym patogenem,
  - przetoka komunikująca się z endoprotezą
- lub 3 spośród kryteriów mniejszych:
  - podwyższone stężenie CRP i OB,
  - poziom leukocytów w płynie stawowym >2000/ml lub dodatni test na obecność esterazy leukocytarnej,
  - odsetek leukocytów o polimorficznych jądrach >70%,
  - wynik badania histopatologicznego sugerujący zapalenie,
  - jeden pojedynczy dodatni posiew[12].

INFEKCJA WCZESNA W OKRESIE POOPERACYJNYM

Jeśli występują objawy sugerujące wczesne zapalenie okołoprotezowe, najlepszym postępowaniem jest ponowne pilne skierowanie chorego do szpitala, gdzie była wykonana operacja. Leczenie podjęte w tym czasie pozwala zachować endoprotezę i polega na reoperacji stawu, usunięciu tkanek zapalnych, płukaniu rany antyseptykiem i wymianie mobilnych elementów implantu. W takich sytuacjach podanie antybiotyku przed rozpoczęciem leczenia chirurgicznego rezerwuje się jedynie dla przypadków ciężkich infekcji zagrażających życiu chorego. Wczesne podanie antybiotyku utrudnia wyizolowanie patogenu, przez co zaciemnia obraz choroby i opóźnia rozpoczęcie właściwej terapii.
Po 4 tygodniach od operacji należy się liczyć z powstaniem biofilmu na endoprotezie, który jest w praktyce nieusuwalny farmakologicznie i aby wyleczyć zapalenie okołoprotezowe, konieczne jest usunięcie implantu[6].

OSTRA INFEKCJA KRWIOPOCHODNA

Ostra krwiopochodna infekcja okolicy operowanego stawu zazwyczaj występuje w okresie kilku lat od zabiegu. Cechuje się dynamicznym przebiegiem z wyraźnymi objawami typowymi dla każdego zapalenia. Chory ma ogólnoustrojowe objawy zapalne, takie jak gorączka i dreszcze. Wymaga skierowania na ostry dyżur ortopedyczny w trybie natychmiastowym. Konieczne jest wdrożenie leczenia specjalistycznego według wskazań.
Ogólnie kryterium czasowe, które daje szanse na zachowanie endoprotezy, to 3 tygodnie od początku objawów[13]. Leczenie polega na rewizji stawu, oczyszczeniu (*debridement*), płukaniu, wymianie elementów mobilnych endoprotezy. Wdraża się antybiotykoterapię empiryczną, a następnie celowaną.
W przypadku, gdy u chorego występują objawy sugerujące zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej – SIRS

- histopathological findings suggestive of inflammation,
- a single positive culture[12].

EARLY POSTOPERATIVE INFECTION

If early periprosthetic infection is suspected, the best management is urgent repeated referral to the hospital where the surgery was performed. Treatment initiated at this time helps preserve the implant and consists in joint reoperation, removal of inflamed tissue, wound irrigation with an antiseptic agent and replacement of mobile implant parts. In such situations, the administration of an antibiotic before surgery is reserved only for severe life-threatening infections. Early antibiotic therapy hampers pathogen isolation, thereby concealing the picture of the disease and delaying proper therapy.
One must be aware of the risk of biofilm formation on the implant 4 weeks after surgery. It is practically impossible to remove the biofilm pharmacologically, and implant removal is required for successful treatment of periprosthetic joint infection[6].

ACUTE HAEMATOGENOUS INFECTION

Acute haematogenous infection of the operated joint area usually develops several years after the procedure. It is characterised by a dynamic course with clear symptoms typical of any inflammation. The patient presents with general inflammatory symptoms, such as fever and shivering. Urgent referral to the orthopaedic emergency department is required as specialist treatment must be instituted.
The general time frame which offers a chance for implant preservation is 3 weeks from the onset of symptoms[13]. The treatment consists in joint revision, debridement, irrigation and replacement of mobile elements of the endoprosthesis. Empirical antibiotic treatment is applied, followed by targeted antibiotic therapy.
In the event of symptoms suggestive of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), i.e. body temperature >38°C or <36°C, heart rate >90/min, respiratory rate >20/min, $PaCO_2$ <32 mm Hg and leukocyte count >12,000/μL or <4,000/μL, empirical antibiotic therapy can be instituted before surgical treatment, but such management should be preceded by blood sampling for cultures at the peak of fever and by arthrocentesis.

LATE PERIPROSTHETIC INFECTION

The diagnostic workup of late periprosthetic infection is still a challenge for orthopaedists. In the case of a purulent fistula, the matter seems obvious[1]. However, one should never neglect a patient who consults the physician with nothing but pain in the operated joint with mechanical implant problems previously ruled out. Smouldering inflammation causes bone destruction which, in consequence, leads to implant bed defects and problems with revision implant

 DOI: 10.15557/PiMR.2017.0049

(*systemic inflammatory response syndrome*; temperatura ciała >38°C lub <36°C, częstotliwość tętna >90/min, częstotliwość oddechu >20/min, $PaCO_2$ <32 mm Hg, liczba leukocytów >12 000/µl lub <4 000/µl), przed podjęciem decyzji o leczeniu operacyjnym można wdrożyć antybiotykoterapię empiryczną, jednak takie postępowanie powinno być poprzedzone pobraniem krwi na posiew na szczycie gorączki i punkcją zajętego stawu.

PÓŹNE ZAPALENIE OKOŁOPROTEZOWE

Diagnostyka późnej infekcji okołoprotezowej jest nadal wyzwaniem dla lekarzy ortopedów. W przypadku przetoki ropnej sprawa wydaje się ewidentna[1]. Natomiast nie powinno się lekceważyć sytuacji, gdy chory trafia do lekarza wyłącznie z dolegliwościami bólowymi operowanego stawu – wcześniej wykluczone zostały mechaniczne problemy z endoprotezą. Tlące się zapalenie powoduje destrukcję kostną, która w konsekwencji prowadzi do ubytków łożyska i problemów z osadzeniem implantów rewizyjnych, a dodatkowo zwiększa ryzyko złamania okołoprotezowego. W niektórych przypadkach, aby wyleczyć późne zapalenie okołoprotezowe, w celu zapewnienia funkcji kończyny po usunięciu endoprotezy istnieje konieczność pozostawienia stawu biodrowego wiszącego lub usztywnienia stawu kolanowego. Takie operacje znacznie pogarszają komfort życia chorego.

W późnym PJI badania laboratoryjne, takie jak CRP, OB, morfologia, są tylko badaniami wstępnymi i nie dają pewności rozpoznania. Ich prawidłowe wartości nie wykluczają PJI. Kluczowe znaczenie w diagnozie ma nakłucie stawu w warunkach sterylnych. Pobrany płyn stawowy wysyła się na hodowlę bakteryjną i poddaje ocenie laboratoryjnej, przy czym ocenia się:

- leukocytozę płynu (>2000/µl);
- odsetek leukocytów o polimorficznych jądrach (>70% granulocytów);
- obecność esterazy leukocytarnej (enzymu wydzielanego przez neutrofile w odpowiedzi na infekcję bakteryjną);
- obecność alfa-defensyny (produkowanej przez aktywowane leukocyty);
- obecność D-laktazy (produkowanej przez baterie).

Jednak w wielu przypadkach pomimo podjęcia właściwej diagnostyki nie daje się jednoznacznie potwierdzić obecności zapalenia i dopiero posiewy śródoperacyjne z pobranych tkanek lub poddanie implantu procesowi sonikacji potwierdzają rozpoznanie – obecność patogenu.

Z zakażeniem okołoprotezowym ściśle wiąże się zjawisko wytwarzania przez bakterie biofilmu na protezie, czyli formy organizacji kolonii, która chroni bakterie przed antybiotykami i powoduje, że leczenie zachowawcze za pomocą antybiotykoterapii jest całkowicie nieskuteczne[14]. Sonikacja to proces, w którym używa się fal ultradźwiękowych do rozbicia struktury biofilmu i uwolnienia form planktonicznych bakterii[15]. Tak przygotowany preparat poddawany jest hodowli bakteryjnej.

positioning. Moreover, it increases the risk of periprosthetic fracture. In certain cases, the hip joint must be left hanging or the knee joint must be arthrodesed within the treatment of late periprosthetic infection to preserve the limb function after implant removal. Surgeries of this type deteriorate the comfort of life significantly.

Laboratory tests, such as CRP, ESR and complete blood count, are merely initial tests in late PJI and fail to provide certain diagnosis. Their normal values do not preclude PJI. Sterile arthrocentesis is vital for the diagnosis. The aspirated fluid is sent for bacterial culture and laboratory assessment. The following parameters are evaluated:

- synovial leukocytosis (>2,000/µL);
- polymorphonuclear leukocyte percentage (>70% of granulocytes);
- leukocyte esterase (an enzyme secreted by neutrophils in response to bacterial infection);
- alpha-defensin (produced by activated leukocytes);
- D-lactase (produced by bacteria).

However, despite proper diagnostic procedures, inflammation cannot be confirmed with certainty in many cases and the diagnosis – pathogen presence, is only confirmed by intraoperative cultures from collected tissues or implant sonication.

Periprosthetic joint infection is strictly associated with the phenomenon of biofilm formation on the implant surface. Biofilm is a form of bacterial colony organisation that protects bacteria from antibiotics and makes conservative treatment with antibiotics completely ineffective[14]. Sonication is a process where ultrasonic waves are utilised to destroy the biofilm structure and release planktonic forms of bacteria[15]. Thus prepared, the specimen is subjected to culture.

Periprosthetic joint infection differs from other infections as in this case, bacteria affect not only the human organism but also the implant.

Biofilm is a biological membrane formed by bacteria and composed of bacteria and organic matter, mainly polysaccharides, showing affinity to implants among other things and protecting bacteria from antibiotics[16,17]. Adhesion to implants is of a race to the surface nature and beside the less or more severe symptoms of inflammation, it also causes implant loosening. As a result, the implant must be removed. Biofilm develops from day 7 to 21 after surgery, and it is only then that surgery can help preserve the implant. Perioperative antibiotic prophylaxis prevents biofilm formation on implants. In the postoperative period after revision surgeries performed for bacterial periprosthetic joint infection, targeted antibiotic therapy is applied, as well as rifampicin to prevent biofilm formation[18].

ANTIBIOTIC THERAPY

Antibiotic therapy supports the treatment of periprosthetic joint infection; however, if instituted without proper

DOI: 10.15557/PiMR.2017.0049

Zapalenia okołoprotezowe różnią się od innych postaci infekcji, ponieważ w tym wypadku mamy do czynienia z oddziaływaniem bakterii nie tylko na organizm ludzki, ale dodatkowo jeszcze na implant.
Biofilm jest membraną biologiczną wytwarzaną przez bakterie, złożoną z bakterii i substancji organicznych, głównie polisacharydów, która wykazuje powinowactwo m.in. do implantów, a także zabezpiecza bakterie przed działaniem antybiotyków[16,17]. To przyleganie do implantów ma charakter *race to the surface* – wyścigu do powierzchni – i oprócz mniej lub bardziej nasilonych ogólnych objawów zapalenia prowadzi do obluzowania implantu. W efekcie końcowym powoduje to konieczność usunięcia endoprotezy. Biofilm powstaje od 7. do 21. dnia po operacji i jedynie w tym czasie możliwa jest pomoc chirurgiczna pozwalająca na pozostawienie implantu. Przed osadzaniem biofilmu na endoprotezie podczas zabiegu operacyjnego skutecznie chroni okołooperacyjna profilaktyka antybiotykowa. W przypadku zabiegów rewizyjnych z powodu bakteryjnego zapalenia okołoprotezowego w okresie pooperacyjnym stosuje się antybiotykoterapię celowaną, a także terapię, która służy zapobieganiu powstawaniu biofilmu, czyli antybiotykoterapię rifampicyną[18].

ANTYBIOTYKOTERAPIA

Antybiotykoterapia ma znaczenie wspomagające w procesie leczenia zapalenia okołoprotezowego stawu, ale rozpoczęta bez właściwych wskazań nie daje możliwości wyleczenia, zaciemniając obraz choroby. Przed podaniem antybiotyku powinno się podjąć próbę potwierdzenia rozpoznania zapalenia i wyizolowania patogenu, tak aby można było zastosować antybiotykoterapię celowaną. Wczesne podanie antybiotyku znacznie osłabia możliwość wyizolowania patogenu i zwiększa liczbę szczepów wielolekoopornych.
Tak więc w przypadku lekarzy rodzinnych, którzy nie zawsze mają możliwość szybkiego i sterylnego nakłucia stawu, lepsze niż podanie antybiotyku jest wczesne skierowanie chorego na oddział, który wykonał endoprotezoplastykę. W procesie leczenia PJI chorzy z reguły otrzymują antybiotyk przez 4–6 tygodni po operacji.

MONITOROWANIE, POSTĘPOWANIE POOPERACYJNE

W okresie okołooperacyjnym chory wymaga regularnych zmian opatrunku. Konieczne jest monitorowanie wykładników stanu zapalnego – CRP co 3 dni do czasu wygojenia rany, a następnie w odstępie 2-tygodniowym. Tendencja spadkowa wartości CRP świadczy o postępującym, prawidłowym gojeniu. Niekiedy istnieją wskazania do wykonania USG operowanego miejsca w celu eliminacji zbiornika płynowego. Kontrole ortopedyczne są zaplanowane na 6. tydzień po operacji, następnie po 6 miesiącach i po roku. Regularne kontrole zmniejszają ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak obluzowanie implantu i zapalenie okołoprotezowe.

indications, it offers no chance for cure and blurs the picture of the disease. Before antibiotics are administered, an attempt at confirming the inflammation should be made and the responsible pathogen isolated so that targeted antibiotic therapy can be implemented. Early antibiotic administration makes it much harder to isolate the pathogen responsible and increases the number of multidrug resistant strains.
That is why in the case of primary care physicians, who are not always able to readily perform sterile arthrocentesis, urgent referral of the patient to the hospital where joint replacement was performed is much better than administration of an antibiotic. Within the treatment of PJI, patients typically receive antibiotics for 4–6 weeks after surgery.

MONITORING, POSTOPERATIVE MANAGEMENT

In the postoperative period, patients require regular dressing changes. Moreover, inflammatory markers must be monitored: CRP every 3 days until the wound heals, and every 2 weeks thereafter. A downward CRP trend attests to progressive, normal healing process. Sometimes ultrasonography of the operated region is indicated to rule out the presence of a fluid collection. Orthopaedic follow-up visits are planned for week 6 after surgery, and then after 6 months and a year. Regular follow-ups reduce the risk of adverse events, such as implant loosening and periprosthetic joint infection.

CONCLUSION

Periprosthetic joint infection is one of the most severe complications after joint replacement. Primary care physicians play an important part in preliminary diagnosis of inflammation. Proper treatment increases the chance for success; otherwise the treatment is often ineffective. The primary care physician sees a patient with postoperative symptoms first, particularly in the recently frequent cases when inpatient treatment after hip replacement lasts several days only. Patient-reported pain in the operated region, physical examination findings in terms of elevated body temperature, inspection for features of inflammation in the operated region, such as redness or pain, as well as laboratory tests: CRP, ESR and leukocyte count, provide the basis for diagnosis of an infectious complication. Such symptoms should prompt the primary care physician to urgently refer the patient to the hospital where the surgery was performed, the more so as the treatment of PJI always involves surgery combined with targeted antibiotic therapy.
Early diagnosis and proper surgical treatment offer chances for the patient's recovery and normal functioning.
Orthopaedic surgical procedures are usually scheduled. It should be the joint effort to take the patient thought the complex process of preoperative preparation, treatment and postoperative management in the safest way possible.

 DOI: 10.15557/PiMR.2017.0049

PODSUMOWANIE

Zapalenie okołoprotezowe stawu należy do najpoważniejszych powikłań po endoprotezoplastyce. Rola lekarza rodzinnego jest ważna we wstępnej diagnostyce zapalenia. Właściwe postępowanie zwiększa możliwość wyleczenia tego powikłania, a nie tylko leczenia, często nieskutecznego. To do lekarza rodzinnego w pierwszej kolejności trafia chory z dolegliwościami pooperacyjnymi, szczególnie w częstych obecnie przypadkach jedynie kilkudniowego pobytu w szpitalu po operacji endoprotezoplastyki. Podstawą wczesnego rozpoznania powikłania zapalnego są dane z wywiadu dotyczące dolegliwości bólowych w miejscu operacji, wyniki badania ogólnego w zakresie zwiększonej temperatury ciała chorego, badania cech zapalenia operowanego miejsca, takich jak zaczerwienienie, bolesność rany, oraz parametry laboratoryjne, CRP, OB, leukocytoza. Stwierdzenie wymienionych objawów jest wskazaniem dla lekarza rodzinnego do skierowania chorego w trybie pilnym do szpitala, gdzie wykonano zabieg, tym bardziej że podstawą leczenia PJI zawsze jest leczenie operacyjne skojarzone z celowaną antybiotykoterapią.

Wczesna diagnoza i właściwe postępowanie operacyjne zapewniają choremu możliwość wyleczenia i dają szanse na prawidłowe funkcjonowanie.

Operacje ortopedyczne to zazwyczaj zaplanowane procedury. Wspólnym staraniem powinno być przeprowadzenie pacjenta w maksymalnie bezpieczny sposób przez złożony proces przygotowania przedoperacyjnego, leczenia i postępowania pooperacyjnego. W myśl maksymy „lepiej zapobiegać niż leczyć" kluczowe znaczenie ma odpowiednie przygotowanie chorego, które polega na eliminacji lub wyrównaniu chorób ogólnoustrojowych, prawidłowej ich kontroli, eliminacji wewnątrzustrojowych ognisk zapalnych zgodnie z zasadami konsensusu filadelfijskiego (zmiany okołowierzchołkowe zębów, układ oddechowy, układ moczowo-płciowy). Edukacja przedoperacyjna chorego powinna się sprowadzać do nakłonienia go do zaprzestania palenia tytoniu przynajmniej na 8 tygodni przed operacją i stronienia od nałogu przez 8 tygodni po zabiegu, a najlepiej do końca życia.

Jeśli porówna się koszty leczenia zapalenia okołoprotezowego, które zostało oszacowane jako pięciokrotnie droższe niż pierwotna operacja[19], z nakładem na prawidłowe przygotowanie chorego, takie postępowanie znajduje uzasadnienie lecznicze oraz społeczno-ekonomiczne, a przede wszystkim jest podyktowane troską o komfort i zdrowie naszych podopiecznych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

As the saying goes, "better prevent than treat;" it is therefore crucial to prepare the patient properly, which involves elimination or stabilisation of systemic diseases, their proper control and elimination of systemic inflammatory foci in accordance with the Philadelphia Consensus (dental periapical changes, respiratory system, urogenital system). Within preoperative education, it should be attempted to persuade the patient to stop smoking for at least 8 weeks before and 8 weeks after the surgery, and preferably altogether.

When comparing the cost of periprosthetic joint infection treatment, estimated at five times the cost of primary surgery[19], costs incurred for proper patient preparation included, such management is justified both medically and in the socioeconomic aspect; first and foremost, however, it is dictated by concern for the comfort and well-being of patients.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organisations that might negatively affect the content of this publication and claim rights to it.

DOI: 10.15557/PiMR.2017.0049

Piśmiennictwo / References

1. Kurtz S, Ong K, Lau E et al.: Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am 2007; 89: 780–785.
2. OECD/EU: Hip and knee replacement. In: Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle. OECD Publishing, Paris 2016.
3. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E et al.: The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. J Bone Joint Surg Am 2009; 91: 128–133.
4. Jafari SM, Coyle C, Mortazavi SMJ et al.: Revision hip arthroplasty: infection is the most common cause of failure. Clin Orthop Relat Res 2010; 468: 2046–2051.
5. Parvizi J, Gehrke T: Obrady uczestników międzynarodowego spotkania mające na celu uzgodnienie stanowisk w sprawie okołoprotezowego zakażenia stawu. Konsensus. Medisfera, Otwock 2014: 1–19.
6. Enayatollahi MA, Parvizi J: Diagnosis of infected total hip arthroplasty. Hip Int 2015; 25: 294–300.
7. Aboltins C, Dowsey MM, Peel T et al.: Early prosthetic hip joint infection treated with debridement, prosthesis retention and biofilm-active antibiotics: functional outcomes, quality of life and complications. Intern Med J 2013; 43: 810–815.
8. Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E et al.: Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. J Arthroplasty 2011; 26 (Suppl): 104–108.
9. Trampuz A, Zimmerli W: Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. Curr Infect Dis Rep 2008; 10: 394–403.
10. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW et al.: Diagnosis of periprosthetic joint infection. J Arthroplasty 2014; 29 (Suppl): 77–83.
11. Ghanem E, Antoci V Jr, Pulido L et al.: The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. Int J Infect Dis 2009; 13: e444–e449.
12. 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.
13. 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.
14. Percival SL, Hill KE, Williams DW et al.: A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. Wound Repair Regen 2012; 20: 647–657.
15. Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD et al.: Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. Clin Orthop Relat Res 2003; (414): 69–88.
16. Cramton SE, Gerke C, Schnell NF et al.: The intercellular adhesion (ica) locus is present in Staphylococcus aureus and is required for biofilm formation. Infect Immun 1999; 67: 5427–5433.
17. Arciola CR, Montanaro L, Costerton JW: New trends in diagnosis and control strategies for implant infections. Int J Artif Organs 2011; 34: 727–736.
18. Raad I, Hanna H, Jiang Y et al.: Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 1656–1660.
19. Bozic KJ, Ries MD: The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. J Bone Joint Surg Am 2005; 87: 1746–1751.