

# Diagnostični protokol za obravnavo okuženih sklepnih vsadkov

A diagnostic protocol for the evaluation of periprosthetic joint infection

Alen Mlekuž, Rihard Trebše, Rene Mihalič, Vesna Levašič

Ortopedska bolnišnica  
Valdoltra, Jadranska  
cesta 31, 6280 Ankarana

## Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Rihard Trebše  
dr. med., e: rihard.trebse@ob-valdoltra.si

## Ključne besede:

okužba vsadka;  
artroplastika; algoritem;  
diagnostični postopki

## Key words:

total joint arthroplasty  
infection; algorithm;  
diagnostic procedures

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;  
84: 472–85

Prispelo: 3. dec. 2014,  
Sprejeto: 19. maj 2015

## Izvleček

Okužbe sklepnih vsadkov postajajo eden najpomembnejših in kompleksnih mehanizmov okvare umetnih sklepov. Incidenca narašča zaradi izboljšane in natančnejše diagnostike ter zaradi večjega absolutnega števila operiranih. Hkrati pa so danes bolniki, ki potrebujejo umetni sklep, pogosto zelo bolni, ali imunsko oslabei. V prihodnosti pričakujemo povečevanje števila okuženih vsadkov. V primerih akutnih in burno potekajočih okužb je postavitve diagnoze precej enostavna, v nekaterih drugih, manj značilnih primerih, pa je postavitve diagnoze lahko izjemno zahtevna. Napačne diagnoze so lahko razlog ponavljajočih se zamenjav prizadetega umetnega sklepa, kar je obremenjujoče tako za bolnike, zdravstveno osebje in nenazadnje za zdravstveno blagajno. Da bi se izognili napakam, povezanim z napačnim diagnosticiranjem okužb vsadkov, je smiselno ukrepati sistematično na ponovljiv in predvidljiv način. V ta namen predstavljamo algoritem ukrepanja in vrednotenje diagnostične moči posameznih korakov v algoritmu. Ključnega pomena je pravilen izbor bolnikov z utemeljenim sumom na okužbo vsadka in izvedba pravilnega nabora diagnostičnih postopkov, s katerimi v največji možni meri potrdimo ali ovržemo diagnozo okužbe vsadka. Pomemben del diagnostičnih postopkov temelji na analizi psevdosinovijske tekočine, pridobljene z aspiracijo prizadetega sklepa. Rezultati diagnostičnih postopkov so podlaga za odločitve o izbiri zdravljenja okuženih sklepnih vsadkov.

## Abstract

Infection is becoming the most important as well as the most devastating mechanism of prosthetic joint failure. The incidence is increasing due to increased sensitivity of orthopedic surgeons for this diagnosis, better diagnostics, because the absolute number of operated patients is increasing, and because more often very sick, debilitated and immunocompromised patients are operated on. The trend shows the incidence to further increase in the years to come. The diagnosis may be very easy in cases of high grade processes, but also extremely difficult in low grade infections. Misdiagnosing infection leads to recurrent early failures and revisions that are distressing for patients as well as for surgeons. To avoid failures related to misdiagnosed prosthetic joint infections a step-wise algorithm of action is proposed and the diagnostic strength of the steps discussed. The key point is to select the potential candidates to define the possibility of an ongoing infection and then to select the tools to either confirm or discard the suspicion. Further procedures are based on the analysis of the pseudo-synovial fluid obtained by aspiration. The diagnostic conclusions form the basis for making treatment decisions.

## Uvod

V 60. letih prejšnjega stoletja se je z uvedbo totalnih kolčnih endoprotez (TKLE) pričela doba hitrega razvoja kirurgije umetnih sklepov, ker je postopek vsaditve po-

stal zanesljiv in predvidljiv. Kljub temu, da so bile okužbe vsadkov pogoste in prisotne vse od začetkov zdravljenja okvarjenih sklepov s sklepnimi vsadki, njihove posledice

pa uničujoče, je bilo raziskovanje usmerjeno predvsem v iskanje vzrokov za aseptično omajanje vsadkov, ne pa v diagnosticiranje in zdravljenje okužb, čeprav so bile slednje glavna skrb tako ortopedskih kirurgov kot njihovih bolnikov. Pri zdravljenju je prevladovalo trajno odstranjevanje okuženih vsadkov, saj so bile druge metode zdravljenja večinoma neuspešne in prezahtevne. Razlogi so bili pomanjkljivo poznavanje problematike in mehanizmov okužbe vsadka. Zato so bili bolniki pogosto odrinjeni in prepuščeni sami sebi. Do neke mere je ta trend prisoten še danes, predvsem v medicinsko manj razvitih družbah.

Zato je zelo pomembno, da na okužbo vsadka pomislimo tudi, če ima bolnik nespecifične težave z umetnim sklepom, saj je okužba pogosto vzrok zanje. Kirurgi še vedno nehote napačno ocenimo problem in ovrednotimo vsadek kot okužen šele, ko je prisoten gnojni izcedek, ki ga je težko prezeti.

Akutna okužba vsadka se sorazmerno enostavno diagnosticira in zdravi. Zahtevno pa je potrditi tiho okužbo, ki se zlahka spregleda in oceni kot aseptičen pojav. Pomembno je, da se okužene vsadke pravilno in pravočasno diagnosticira, saj se zdravljenji septične in aseptične okvare umetnega sklepa močno razlikujeta. Neustrezna domneva, da je potencialno septični proces aseptičen, vodi v ponavljajoče se revizije in postopno izgubo funkcije uda, pri čemer pa ne smemo pozabiti tudi duševnega in telesnega trpljenja, stroškov zdravljenja, izgube časa in včasih tudi izgube uda ali celo smrti.

Industrija je za ugotavljanje napak v proizvodnem procesu, odstranjevanja slabih izdelkov, zmanjševanja stroškov in posledičnega izboljševanja rezultatov proizvodnje, že v preteklosti uvedla postopke industrijskega nadzora kakovosti (kontrolinga). Postopki uvajanja so bili počasni in dragi, vendar so z njimi dosegli precejšnje izboljšave. Potreba po procesni organizaciji dela in nadzor kakovosti je v medicino prodrla veliko kasneje. Še danes je tovrstna organiziranost delovnega procesa v medicini redka in se tudi v medicinsko razvitem svetu omejuje na posamezne centre odličnosti. Izgovor, zakaj se procesne oblike dela v medicini uveljavljajo

tako počasi, je zapletena narava bioloških sistemov in patoloških procesov, ki so domnevno preveč spremenljivi za standardizacijo diagnostičnih in terapevtskih postopkov. Anesteziologi so prvi vnesli protokole v svoje delo<sup>1,2</sup> in s tem dosegli pomembno izboljšanje svojih rezultatov dela.

Prav zaradi raznovrstnosti kliničnih slik pri bolnikih z domnevno okužbo sklepnega vsadka (OSV) je pomembno k obravnavi pristopiti sistematično in ponovljivo. Zato smo želeli opredeliti diagnostični algoritem za obravnavo vsakega bolnika s sumom na OSV, saj le tak pristop omogoča analizo neuspešnih obravnjav in nato omogoča izboljšavo algoritemskih korakov.

## Epidemiologija: breme problematike okuženih umetnih sklepov

Diagnostična merila se v različnih študijah lahko zelo razlikujejo, zato je objavljene incidence OSV težko interpretirati, še težje pa jih je primerjati. V večini poročil je revizija zaradi okužbe umetnega sklepa edino merilo za izračun pojavnosti OSV. Logično je, da natančnejša diagnostika dvigne incidenco OSV, zato je pri primerjavi incidenc OSV iz različnih virov potrebno biti zelo pozoren, kakšni diagnostični kriteriji so bili uporabljeni.

Relativna incidenca OSV se zaenkrat ne povečuje. Trendi pa kažejo povečanje absolutne incidence, kar gre na račun vedno večjega števila vstavljenih primarnih vsadkov v prihodnjih desetletjih.<sup>3,4</sup> Ob upoštevanju kohortnih študij znaša incidenca OSV v primerih totalnih kolčnih endoprotez TKLE okoli 0,8 % in 1,1 % v primerih totalnih kolenskih endoprotez TKNE.<sup>5-7</sup> Upoštevajoč podatke iz ameriške populacije Medicare znaša incidenca OSV 2,22 %, glede na podatke iz različnih registrov artroplastike pa manj kot 1 %.<sup>8,9</sup>

Napovedi kažejo, da se bo do leta 2030 odstotek revizij zaradi okužb precej povečal, z 8,4 % na 47,5 % v primerih TKLE in z 16,8 % na 65,5 % v primerih TKNE. Porast incidence je večji za TKNE kot za TKLE.<sup>10</sup> Večina okužb se pojavi v prvih dveh letih po

vstavitvi proteze, od tega se jih 60 % pojavi v prvem letu.<sup>5,6,8,9</sup> Okužbe so veliko pogostejše po revizijski artroplastiki in se lahko pojavljajo v 8,25–33 % primerov.<sup>8,11,12</sup>

Razlog za to je, da se mnogi domnevno aseptični primeri po reviziji izkažejo kot primarna OSV. Poudariti pa je tudi potrebno, da pri nekaterih resnično aseptičnih omajanjih lahko pride do okužbe med običajno dolgotrajnimi in zapletenimi revizijskimi posegi. Trenutno je OSV drugi najpogostejši razlog za revizijo prizadetega sklepnega vsadka. V primerih TKNE je razlog za 25 % revizij, v primerih TKLE pa za 15 % revizij. Glede na napovedi pa bo OSV v prihodnosti postala najpogostejši razlog revizijskih posegov.<sup>7</sup>

Med dejavniki tveganja je najpomembnejši ženski spol, sledijo indeks telesne mase (ITM) >50, dolgotrajnost posega, uporaba cementa brez antibiotikov in različne komorbidnosti.<sup>7,8</sup> Stopnje okužb vsadkov na drugih sklepih so podobne kot v primerih TKNE, kjer je incidenca 1,3–3,8 %. Slednje velja za totalno artroplastiko ramena<sup>13</sup> in za vstavitve umetnih medvretenčnih diskov,<sup>14,4</sup> medtem ko je incidenca okužb pri totalni artroplastiki komolca lahko tudi do 12 %.<sup>15–17</sup> Razlog za tako visoko incidenco je verjetno posledica tankega podkožja nad komolčnim sklepom in predoperativnih pogojev, saj so to večinoma imunsko oslabljeni pacienti z vnetnimi avtoimunimi boleznimi ali pa pacienti po predhodnih poškodbah, kjer je verjetnost kroničnega okužbenega žarišča visoka. Incidenca okužb je dokazano nižja v skupini bolnikov z akutnimi kominutivnimi zlomi v področju komolca brez predhodnih posegov in ko bolniki niso imunsko oslabe- li.<sup>18</sup>

Primarni cilj zdravljenja OSV je izkoreninjenje okužbe in vzpostavitev dolgoročno funkcionalnega in nebolečega umetnega sklepa. Sekundarni cilj pa je doseganje visoke stopnje ozdravitve ob najmanjšem, a še uspešnem invazivnem posegu. Za doseg obeh ciljev je najbolj pomembno ločevanje med septičnimi in aseptičnimi razlogi za okvaro umetnih sklepov, saj se načina zdravljenja bistveno razlikujeta. V primeru neprepoznane OSV, ki jo obravnavamo kot aseptični proces, je verjetnost za ponavljajoče se neuspešne posege visoka. Sodobno

zdravljenje istega tipa OSV ni enako za vse. Možnih je več oblik kirurškega zdravljenja različnih invazivnosti. Izbor je odvisen od izkušenosti ekipe, klinične slike, bolnikovega imunskega statusa, resnosti procesa, trajanja simptomov, povzročiteljev in njihove odpornosti na antibiotike ter stanja vsadka in mehkih tkiv.<sup>19,20</sup>

## Bolniki: kdo je kandidat za diagnostični postopek odkrivanja OSV?

Bolniki s simptomatskimi umetnimi sklepi, kjer ni mogoče najti nobenega očitnega mehanskega vzroka in bolniki z umetnimi sklepi, pri katerih se je razvilo zgodnje omajanje ali zgolj bolečine, so potencialni kandidati za predoperativni diagnostični postopek ugotavljanja morebitne okužbe vsadka. Indikacije vključujejo nepojasnjene bolečine, nestabilnost in omejena gibljivost sklepa. Predčasno okvaro je sicer težko opredeliti. Ker pa je desetletno preživetje večine sodobnih kolčnih in kolenskih vsadkov višje od 90 %, <sup>21,22</sup> se zdi smiselno postaviti rok za prezgodnje okvare na 10 let po primarni artroplastiki. Vendar se moramo pri tem zavedati, da obstaja tudi veliko aseptičnih razlogov za predčasno okvaro, kot so: slabo cementiranje,<sup>23</sup> suboptimalni položaj komponent s porušeno sklepno geometrijo, okvara zaradi preobremenitve, alergije,<sup>24</sup> težave z mehкими tkivi v smislu tendinitisov, tendinoz, burzitisov itd.

*Razporeditev bolnikov glede na verjetnost OSV.* Kot pomoč pri izbiri kandidatov je koristna razdelitev potencialnih kandidatov v skladu s smernicami Ameriške akademije ortopedskih kirurgov (AAOS),<sup>25</sup> ki deli bolnike v skupino z visokim in v skupino z nizkim tveganjem. Temelj razdelitve pa so bolnikovi dejavniki tveganja. Tiha okužba se, na primer, pogosteje pojavlja pri imunsko oslabelelih kot pri zdravih posameznikih.

*Scintigrafija.* Zelo koristen pripomoček pri izboru kandidatov v dvomljivih primerih je lahko nuklearna slikovna diagnostika. Pri odkrivanju potencialnih kandidatov z OSV lahko uporabimo nabor različnih slikovnih metod, ki vključujejo: scintigrafijo kosti,

FDG-PET slikanje, scintigrafijo z galijem ali z označenimi levkociti z ali brez dodatne scintigrafije kostnega mozga (glej odstavek o scintigrafiji).

**Vnetni označevalci.** Merjenje koncentracije vnetnih označevalcev v serumu je pomemben korak pri obravnavi bolnika s sumom na OSV. Upoštevanje negativnega rezultata meritev kot izključitveno merilo pa je kontroverzno. V AAOS smernicah je vrednost C-reaktivnega proteina (CRP), hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR) in zlasti kombinacija obeh, sprejet kriterij za izključitev okužbe.<sup>25</sup> Iz člankov, v katerih so določali kriterije in priporočila za odkrivanje OSV pa je razvidno, da je število tihih okužb (»low-grade«) podcenjeno, kljub temu da verjetno predstavljajo pomemben delež problematike. Kakšen je dejanski delež OSV z negativnim CRP, ni znano. Vnetni kazalci so pomembni za potrditev vnetja, vendar v veliko primerih OSV ne povzročajo pomembnega vnetnega odgovora. Na podlagi nizkih vrednostih CRP in ESR ni priporočljivo izključevati OSV.

## Definicija OSV

Prvi korak je prepoznanje bolnika, ki je kandidat za diagnostično obdelavo ugotavljanja OSV. Patološki proces je potrebno opredeliti na nedvoumen način tako, da lahko definicija služi kot podlaga za določitev nadaljnje diagnostike in zdravljenja.

Mikroorganizmi, ki živijo na umetnem sklepu ali v njegovi okolici, so nujen pogoj, da lahko ovrednotimo določen patološki

proces kot OSV. Mikroorganizmi so večinoma odgovorni za vnetje z lokalnimi in sistemskimi znaki in simptomi. Občasno je virulenca mikroorganizma šibka, odziv gostitelja pa je majhen, ali pa ga sploh ni. Za klinične namene je simptomatski umetni sklep okužen, kadar so izpolnjena naslednja merila:<sup>25-27</sup>

1. Prisotnost fistule, ki komunicira z vsadkom.
2. Prisotnost gnoja v okolici umetnega sklepa, ki je potrjen citološko, histološko ali makroskopsko.
3. Prisotnost mikroorganizma izoliranega iz tekočin ali tkiv v okolici vsadka ali iz vsadka samega.

Akutne in burne (high-grade) OSV je enostavno diagnosticirati, za razliko od tihih (low-grade) OSV, ki so zahtevne in predstavljajo diagnostični izziv. Če je prisotno eno od zgornjih meril, potem lahko govorimo o OSV.

Dejansko obstajata dve diagnostični ravni: z osnovno ravni ugotavljamo prisotnost OSV, z višjo ravni pa identificiramo povzročitelja. Obe ravni zadostujeta, da lahko pričnemo zdraviti okužen vsadek, vendar nam identifikacija povzročiteljev OSV običajno omogoča manj invazivne metode zdravljenja, kot sta ohranitev primarnega vsadka ali enostopenjska zamenjava, ki imata skoraj isto stopnjo ozdravitve. Diagnostična merila so prikazana v Tabeli 1.

**Tabela 1:** Diagnostična merila za OSV.

Prisotnost fistule	Histologija tkiva	Število levkocitov v sinovialni tekočini <sup>1</sup>	Prisotnost gnoja v okolici sklepa <sup>2</sup>	Rast mikrobov
DA	≥1 to ≥10 nevtrofilcev / polje velike povečave	Kolk in koleno: ≥1.7 × 10 <sup>9</sup> /l levkocitov, ≥65 % nevtrofilcev	Mikroskopsko gnojna sinovijska tekočina DA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinovialna tekočina</li> <li>• &gt;2 pozitivna od ≥ 5 kultiviranih obklesnih vzorcev (za visoko virulentne organizme &gt; 1 pozitiven)</li> <li>• sonikacijska tekočina (&gt; 50 CFU/ml)</li> </ul>

1,2: Prisotnost kolčnega vsadka z obremenilno površino kovina-na-kovin ali v ostalih primerih, kjer prihaja do drsanja med dvema kovinskima površinama, je lahko prisotnost gnoja oz. vnetnih celic okoli sklepa zavajajoča. Velike količine kovinskih delcev lahko inducirajo psevdotumorsko stanje ali psevdookužbo v sicer sterilnem okolju, kar lahko daje vtis okužbe.

1: Izključeno zgodnje postoperativno obdobje in vnetni artriti

## Diagnostični postopek: ocena pred operacijo

Potem ko smo prepoznali bolnika, ki ima problematičen umetni sklep, in smo izključili neinfektivne vzroke za težave, se začne diagnostični postopek ugotavljanja OSV. Cilj je potrditi ali izključiti prisotnost okužbe v skladu z navedenimi merili in najti povzročitelja/e. Diagnostični postopek se prične z laboratorijskimi preiskavami in slikovno diagnostiko. Najpomembnejša in hkrati nujna je aspiracija z multimodalno oceno psevdosinovialne tekočine.

### 1. Laboratorijske preiskave seruma

Z laboratorijskimi preiskavami merimo nespecifični sistemski odziv na okužbo, zato jih je tudi potrebno razlagati kot take. Vse te preiskave so lahko v območju normalnih vrednosti kljub prisotnosti simptomatske OSV. Glede na laboratorijske parametre ocenimo aktivnost in resnost infektivnega procesa. Laboratorijske preiskave so zelo informativne, če jih analiziramo serijsko, saj nam prikazujejo trend okužbe pred, med in po specifičnem zdravljenju. Zelo koristne so tudi v obdobju opazovanja bolnikov s sumom na OSV, pri katerih nismo mogli izključiti ali potrditi OSV. Zvišanje vnetnih označevalcev po operacijskem zdravljenju OSV lahko kaže na reaktiviranje OSV, najpogosteje pa kaže na sočasne procese, kot so: pooperativna pljučnica, okužba sečil, okužbe, povezane z žilnim katetrom, virusne bolezni dihal, gastroenteritis itd. Vsi ti procesi se morajo izključiti, preden postavimo diagnozo relaps OSV.

- a. *Koncentracija levkocitov v periferni krvi in diferencialna krvna slika* nista najbolj občutljivi za odkrivanje OSV in zato nista toliko pomembni pri diagnosticiranju OSV. Z izjemo perakutne OSV<sup>29</sup> so rezultati običajno v referenčnih mejah.
- b. *ESR* je običajno povišana pri OSV. Preiskava pa je zelo nespecifična, zastarela in neuporabna pri ocenjevanju OSV.
- c. Merjenje vrednosti *CRP* v krvnem serumu je pomembno za diagnostično oceno potencialne OSV, zlasti ko ni prisotnih kliničnih znakov vnetja. Zaradi viso-

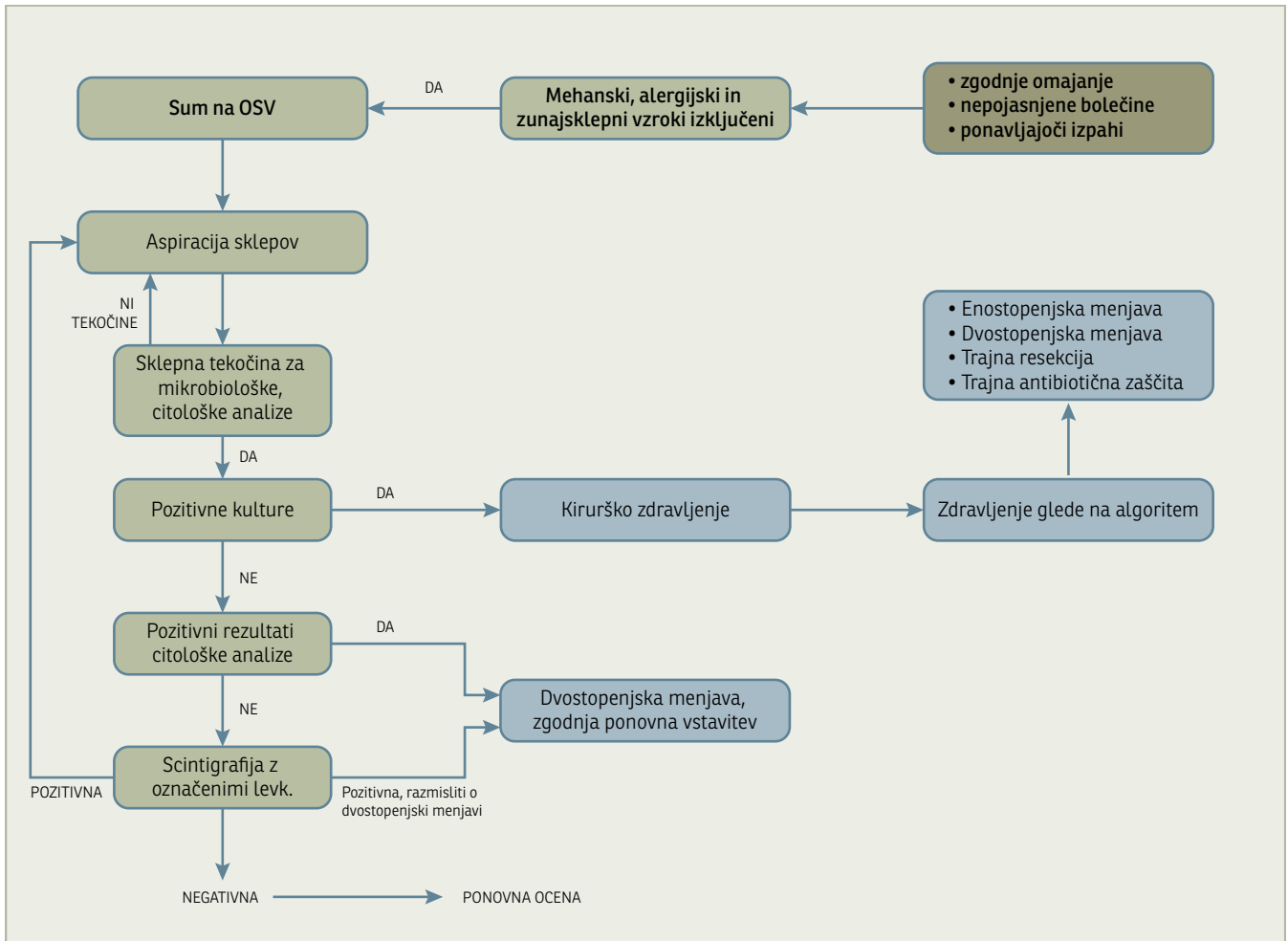
ke specifičnosti 81–86 % in občutljivosti med 73 % in 91 % je odličen pripomoček pri diagnosticiranju okužb TKNE, z mejno vrednostjo 13,5 mg / l.<sup>30,31</sup> Dobro specifičnost (62 %) in občutljivost (96 %) ima tudi pri okužbah TKLE, pri katerih je mejna vrednost 5,0 mg / l.<sup>32</sup> Povišana vrednost CRP pa ni dovolj za potrditev prisotnosti OSV. Negativna vrednost CRP ima zelo omejeno vlogo pri izključitvi okužbe.

- d. *Prokalcitonin* določa resnost okužbe, vendar ima nizko občutljivost pri odkrivanju OSV. Nima velike primerjalne prednosti v primerjavi z merjenjem CRP.

### 2. Slikovna diagnostika:

Zajema osnovne rentgenske posnetke prizadetega sklepa, računalniško tomografijo (CT) in nuklearno magnetno resonanco (NMR). Osnovna radiološka diagnostika se običajno izvaja že v fazi izbire bolnikov z morebitno OSV.

- a. *Osnovni radiološki posnetki* so odlično orodje za diagnosticiranje drugih vzrokov okvare vsadka, kot so periprotetični zlom, omajanje, pogrezanje ali premikanje vsadka, odkrivanje osteolitičnih mest in različnih drugih mehanskih razlogov, povezanih z umetnim sklepom. Z izključitvijo drugih vzrokov verjetnost OSV raste. Najbolj informativni v tem smislu so serijski rentgenski posnetki. Osnovni radiološki posnetki niso dovolj občutljivi in natančni, da bi lahko z njimi razločevali med septičnimi in aseptičnimi okvarami umetnih sklepov.<sup>33</sup> Serijska dinamična ocena je bolj natančna pri določanju septičnih pogojev, saj se patološki procesi razvijajo hitreje kot v aseptičnih razmerah.<sup>34</sup>
- b. *Artrografija* je radiografska preiskava, pri kateri v sklep vbrizgamo kontrast in občasno zrak. Pomaga nam pri ocenjevanju okvar umetnih sklepov. Je bolj občutljiva za odkrivanje omajanj kot navadni rentgenski posnetki. Na posnetkih lahko opazimo kontrast, ujet v prostoru med komponentami proteze in cementom ali kostjo. Koristni so predvsem za odkrivanje fistul in abscesov, saj se v njih kopiči



**Tabela 2:** Shema diagnostične obravnave.

- kontrast in jih je zato možno med operacijo najti in kirurško odstraniti. Zelo pomembno je, da pri izvajanju artrografije potrdimo umestitev igle v intraartikularno področje, kar nam obenem omogoča natančno aspiriranje psevdosinovijske tekočine.<sup>34,35</sup>
- c. *Fistulografija* je radiografska študija, pri kateri vbrizgamo kontrast v vhod fistule. Pomen fistulografije je prikazati obseg fistulnega kanala in njegovo morfologijo. Oboje lahko vpliva na kirurške odločitve. Lahko se izkaže, da se fistula ne konča v mehkem tkivu, ampak vstopa v sklepni prostor in obratno.
  - d. *CT*: S CT posnetki je mogoče dobro razlikovati septične od aseptičnih okvar umetnih sklepov, saj je na CT posnetkih vidna razlika med normalnim in vnetim tkivom. Artefakti kovinskih vsadkov občutno omejuje njeno natančnost. CT tehnologija dualne energije ta problem reši z metodo odštevanja in omogoča mor-

fološko ovrednotenje kljub prisotnosti masivnih kovinskih vsadkov. S CT lahko vodimo umestitev igle za aspiriranje vsebine ali vbrizganje kontrasta, ko je to potrebno.<sup>36</sup>

- e. *NMR* ni zelo pomembna preiskava pri domnevnih OSV, čeprav je mogoča pri NMR kompatibilnih vsadkih. Natančnost je omejena zaradi artefaktov, ki jih povzročijo vsadki.<sup>36,37</sup> Vsadki iz titana in tantala povzročajo malo artefaktov. Napredne NMR tehnike omogočajo natančno odkrivanje osteolitičnih sprememb, kot tudi prikaz ležišča kostnega vsadka.<sup>38</sup>

### 3. Brisi fistul

Jemanje brisov iz fistule se pri etiološki diagnostični obravnavi OSV ne uporablja več. Kulture iz brisov, pridobljenih iz fistulnih izločkov, redko pokažejo dejanskega povzročitelja, čeprav praviloma na gojiščih zrastejo mikroorganizmi.<sup>39,27</sup>

#### 4. Aspiracija sklepov

Najpomembnejši postopek v diagnostičnem procesu ugotavljanja OSV je aspiracija psevdosinovialne tekočine, ki jo uporabimo za mikrobiološke analize, štetje celic in diferencialno sliko,<sup>25,40,41</sup> včasih pa določamo tudi druge označevalce in izpeljemo molekularno diagnostiko. To se pogosto izvaja skupaj z artrografijo, pri kateri je umestitev aspiracijske igle v znotraj sklepno področje bolj natančna.

##### Analize psevdosinovijske tekočine:

- a. *Psevdosinovijska citologija.* Psevdosinovijsko tekočino, pridobljeno z aspiriranjem, analiziramo pod mikroskopom, kjer štejemo levkocite (WBC) in določimo diferencialno sliko, predvsem odstotek nevtrofilnih granulocitov (% PMN).<sup>42</sup> Cilj je odkriti vnetje, ki ga povzročajo bakterije. Ta postopek se je izkazal kot odlična metoda pri sprejemanju odločitve glede OSV, posebej ko ni kliničnih znakov vnetja, in v primerih, ko je minilo več kot 3 mesece od prvotne operacije, saj je metoda visoko občutljiva in visoko specifična. Občutljivost in specifičnost štetja WBC za odkrivanje OSV je 94 % oz. 88 %, določanje deleža PMN pa ima občutljivost 97 % in specifičnost 98 %.<sup>43</sup> Sprejeta mejna vrednosti za določitev OSV je več kot  $1,7 \times 10^3$  WBC/ul ali > 65 % PMN.
- b. *Mikrobiološke preiskave.* Vsaka rast mikroorganizma v vzorcih, pridobljenih s sklepno aspiracijo, zadostuje za potrditev okužbe, ker je preiskava izrazito specifična. Nasprotno pa negativna rast ne izključuje OSV zaradi suboptimalne občutljivosti. Občutljivost kultur iz aspirata je med 11–100 %, <sup>44,40,45</sup> vendar je v splošnem okoli 70 %.<sup>46</sup> Občutljivost je nizka, saj veliko vrst mikroorganizmov raste v biofilmu, planktonske forme pa niso vedno prisotne v velikih količinah.<sup>47</sup> Občutljivost sklepnih aspiratov se poveča, če se tekočina neposredno nacepi v steklenice za hemokulture, na ta način patogeni preživijo transport. Vzorci morajo biti pravilno označeni in opremljeni

z bolnikovimi podatki ter s podatki glede tipa vzorca.

#### 5. Molekularne metode

Kljub uporabi sonikacije kot metode, ki razbije biofilm in s tem sprosti mikroorganizme iz biofilmskega plašča, so od kultur odvisne metode osamitve mikroorganizmov v 20 % lažno negativne zaradi različnih razlogov.<sup>41</sup> Molekularne metode imajo potencial izogniti se pomanjkljivostim tradicionalnih metod, ki temeljijo na analizah kultur. Molekularne tehnike se uporabljajo za neposredno zaznavanje makromolekul patogenov, kot so DNA, RNA ali za patogene specifičnih proteinov. Posredno odkrivanje z vnetjem povezanih novih molekul, kot so npr. defenzini in katelicini, predstavlja drugačen pristop.

*Odkrivanje genov patogena.* Tehnologija verižne reakcije s polimerazo (PCR) je postala bolj dostopna in obeta izboljšanje tradicionalnih metod odkrivanja patogenov. V osnovi je tehnika preprosta. Vzorec se segreva do točke, ko se verige DNK odvijajo in ločijo. Nato se dodajo kratka, v naprej določena in za določen mikroorganizem specifična zaporedja nukleinskih kislin, ki jih imenujemo primerji. Ti se vežejo le na verigo nukleinskih kislin, ki se ujema s sekvenco primerja. Termično stabilna DNA polimeraza tako replicira le verige, ki se ujemajo z določenim primerjem. Cikel se tako ponavlja, dokler niso prisotne zaznavne koncentracije preučevane DNK. Če se to ne zgodi po določenih ciklih, pomeni, da DNK mikroorganizma, ki ga predstavlja primer, ni prisotna v vzorcu. Če želimo odkriti širši krog potencialnih mikroorganizmov, je potrebno izbrati tak primer, da je DNA sekvenca, ki jo izberemo, prisotna le v teh mikroorganizmih in ne v človeškem genomu ali genomu katerega koli drugega organizma. Primerji so lahko specifični za odkritje določene vrste mikroorganizma, genske sekvence ali organizma v širšem smislu. Primerji, ki ciljajo gen 16S ribosomne RNA, odkrivajo prisotnost bakterijske DNK na splošno.

Občutljivost PCR je odlična, vendar še ne prekaša običajnih metod.<sup>48,49</sup> Zazna tako DNK živih kot tudi mrtvih mikroorganiz-

mov. Predhodno zdravljenje z antibiotiki ali metabolna neaktivnost mikroorganizmov v biofilmu ne vplivata na rezultate. Problem, ki omejuje znatno klinično uporabo te tehnike, je predvsem možnost prisotnosti kontaminirane DNA.<sup>50</sup> Testiranje občutljivosti zaenkrat še ni mogoče. Digitalni PCR omogoča tudi kvantificiranje količine iskanih nukleinskih kislin.

## 6. Alternativni krvni in serumski vnetni označevalci

Prednosti in omejitve uveljavljenih vnetnih označevalcev smo obravnavali pri razlagi laboratorijskih preiskavah seruma. Odkrivanje provnetnih citokinov, kot so interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , faktor tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), imunoglobulin G (IgG) in nekateri drugi (topne medcelične adhezijske molekule 1),<sup>51</sup> je nov pristop v diagnosticiranju okužb. Serumске vrednosti IL-6 pri bolnikih z OSV so višje kot pri drugih,<sup>51</sup> njihova natančnost<sup>52</sup> za odkrivanje OSV pa je podobna natančnosti CRP, medtem ko se TNF- $\alpha$  ni izkazal za tako natančnega.<sup>53</sup>

- a. *Sinovijski označevalci.* Več citokinov, med njimi IL-6, -1 $\beta$ , -8 in TNF- $\alpha$ , vaskularni endotelni rastni faktor (VEGF), in makroglobulin  $\alpha 2$  so bili testirani kot sinovijski označevalci za razlikovanje OSV od aseptičnih razlogov. Med najbolj obetavnimi, z natančnostjo blizu 95 %, sta IL-6 in IL-8.<sup>54,55</sup>
- b. *Določitev bakterijskega antigena.* Neposredna določitev bakterijskega antigena ali določitev sekretijskih molekul, se zdi logičen pristop k diagnosticiranju OSV. To področje še ni bilo temeljito raziskano, saj se je izkazalo, da je precej trd oreh najti primerno molekulo. Med najbolj zanimivimi so: lipid S, sproščen iz biofilma *S. epidermidisa*, polisaharidni medcelični adhezini (PMA), ki je pomemben v prvi fazi razvoja biofilma, Ica ADBC operon, ki kodira PMA, ter naravni protimikrobni peptidi, kot so defenzini in katelidicini.

## 7. Mikrokolorimetrija

Je metoda, s katero lahko zaznamo aktivnost bakterij na podlagi merjenja toplote, ki

se sprošča zaradi njihove presnovne aktivnosti in celične delitve. Za mikrokolorimetrične študije se uporablja sonkacijska tekočina. Vzorci toplotnih tokov so specifični za različne vrste bakterij. S to metodo lahko merimo tudi občutljivost bakterij na antibiotike.<sup>56-59</sup>

## 8. Nuklearne preiskave

Če diagnostični postopki, vključno z aspiracijo, niso potrdili diagnoze OSV, simptomi pa ostajajo, nismo pa ugotovili drugega vzroka za okvaro vsadka, lahko bolnika bodisi opazujemo in poskušamo pojasniti težave z zunajsklepnimi razlogi, ali pa začnemo s ponovnim ciklom diagnostične obdelave. V takšnih situacijah so nam lahko v veliko pomoč nuklearne preiskave, katerih pomen in natančnost pa je v prvem letu po operaciji lahko vprašljiva zaradi remodeliranja kostnine po operaciji.<sup>60-62</sup>

- a. *Scintigrafija skeleta*, s Tc99 metilen difosfonatom (Tc), je občutljiva za odkrivanje in potrditev težav z umetnim sklepom, vendar pa je uporabnost ločevanja med septičnim ali aseptičnim razlogom za težave omejena.<sup>60,61,62</sup> Scintigrafija z označenimi levkociti (*npr. In111*) in scintigrafija z Ga67 sta primernejši metodi za odkrivanje okužbe. Pri scintigrafiji z In111 označenimi levkociti je specifičnost 86 %, občutljivost pa 77 %, pozitivno napovedna vrednost je 54 %, negativna napovedna vrednost pa je 95 %.<sup>63</sup> *Kombinacija scintigrafije skeleta* s Tc in scintigrafije z Ga67 je bolj specifična kot scintigrafija skeleta sama.<sup>64</sup> Kombinacija pozitivnega Tc in negativnega Ga67 kaže v smer mehanskih težav, obratne vrednosti pa kažejo v smer gnojnega vnetja.<sup>65</sup> Zdi se, da je najbolj natančna kombinacija za odkrivanje OSV scintigrafija z označenimi levkociti in scintigrafija kostnega mozga z uporabo Tc99 m označenega žveplovega koloida. Slednja prikaže distribucijo kostnega mozga, ki ga sicer lahko ocenimo kot povišano kopičenje levkocitov.<sup>33</sup>
- b. *Pozitronska emisivna tomografija (PET)* zazna različne biokemične procese v telesu. Metabolno aktivne molekule, označene z radioaktivnimi snovmi, ki



oddajajo žarke gama med pozitronskim razpadom, se vbrizgajo v bolnika, pri čemer se te molekule nato vključijo v različne presnovne poti. Obstajajo različni pozitronski označevalci, vendar se najpogosteje uporablja Fluor (F18), ki je vezan na molekule glukoze tako, da nastane 18FDG-fluor-deoksiglukoza. Ker se presnova glukoze v vnetnih procesih poveča, je mogoče odkriti povečano akumulacijo FDG v vnetem tkivu. Sodobne PET kamere so povezane s CT ali MRI skenerji, ki omogočajo tridimenzionalen prikaz patoloških procesov. Natančnost metode za odkrivanje OSV se giblje med 80–100 %.<sup>66–68</sup>

## Diagnostični postopek: ocena med operacijo

### 1. Tkivne biopsije

Vzorci, odvzeti med kirurškim debridementom, so temelj diagnostičnega postopka odkrivanja OSV in predstavljajo zlati standard odkrivanja vzrokov OSV. Predhodno zdravljenje z antibiotiki negativno vpliva na rast kultur, odvzetih med operacijo, četudi je bilo zdravljenje prekinjeno več dni pred operacijo. Antibiotičnega zdravljenja ni moč ukiniti pri bolniku, ki je v akutni septični fazi. Pri manj burnih primerih pa je vredno poskusiti s prekinitvijo antibiotičnega zdravljenja dva tedna pred operacijo, saj s tem povečamo občutljivost odvzetih vzorcev med operacijo.<sup>26,69,70</sup> Študije, ki bi obravnavale tehniko vzorčenja med operacijo, ni,<sup>71</sup> vendar kirurgi praviloma odvzamemo vzorce iz najbolj floridnih področij oziroma iz mest z najbolj abnormnim tkivom. Vsak vzorec je treba shraniti v ločeno neprepustno posodo in uporabiti nov sterilni instrument za vsak izbrani vzorec. Vzorce je potrebno dati v posode, ne da bi pri tem prišli v stik z drugimi predmeti v sterilnem območju, kot so rokavice, zloženci itd. Vzorci se morajo pravilno označiti. Vsebovati morajo informacije o bolniku, o tipu vzorca in mestu odvzema znotraj sklepa. Transport vzorca je pomemben zlasti pri anaerobnih organizmih. Zamuda pri prevozu v mikrobiološki laboratorij in neprimerno ravnanje s

posodami z vzorci lahko povzroči, da kontaminirajoči organizmi prerastejo dejanskega patogena.<sup>72</sup> Občutljivost kultur je odvisna od različnih spremenljivk, vendar je občutljivost odkrivanja rasti višja na tekočih gojiščih od tistih gojenih na trdnih medijih.<sup>73</sup> Po drugi strani pa je mešane okužbe težje odkriti s tekočimi mediji. Zato se priporoča uporaba obeh tipov gojišč. Zaradi odkrivanja zahtevnih mikroorganizmov, kot je na primer *Propionibacterium acnes*, se priporoča dvotedenska inkubacija.

Če iz več kot ene tkivne biopsije od treh ali več zrastejo enaki mikroorganizmi z enakim profilom občutljivosti, se preiskava šteje kot pozitivna v smislu diagnoze OSV.<sup>74</sup> Pri visoko virulentnih organizmih, kot je *S. aureus*, je ena pozitivna kultura verjetno dovolj za postavitve diagnoze okuženega vsadka. Optimalno število biopsijskih vzorcev, odvzetih za kulturo, je 5 ali 6.<sup>69</sup>

### 2. Citologija med operacijo

Podobno kot pri zmrzlih rezih je možno in enako zanesljivo opraviti citološko analizo psevdosinovijske tekočine med operacijo, če le-te ni bilo mogoče pridobiti prej.<sup>75</sup> Mejne vrednosti, specifičnost in občutljivost so enake kot za vzorce, dobljene z aspiracijo. Enako, kot so zmrzli rezi, je citologija med operacijo dragocen pripomoček pri ocenjevanju verjetnosti OSV, saj je še vedno mogoče spremeniti kirurško strategijo.

### 3. Sonikacija

Kirurško odstranjene vsadke postavimo v raztopino (Ringer) in jih nato izpostavimo ultrazvočnim valovom, kar se imenuje sonikacija. S tem postopkom dosežemo, da se biofilm, v katerem so vključene bakterije, odluči od vsadka in razpade. S tem postopkom dobimo v raztopini še vedno žive mikroorganizme, ki jih nato lahko nacepimo na gojišča.<sup>26</sup> Glede na dosedanje izkušnje in objavljene rezultate bo metoda verjetno postala standardna komplementarna dopolnitev kultivaciji tkivnih biopsij. Diagnostični prag je bil določen pri vrednosti 50 kolonije formirajočih enot (CFU) na ml, vendar je arbitrarna vrednost še vedno predmet razprav predvsem pri slabo rastočih in malo

virulentnih bakterijah, ki povzročajo okužbe nizke stopnje (low-grade), kot je *Propionibacterium acnes*. Pri teh bakterijah je prag verjetno nižji.

#### 4. Histologija in zmrzli rezi

Te študije so namenjene odkrivanju vnetja, ki temelji na histološki analizi membrane ob protezi, ki se tvori med vsadkom in kostjo. Zmrzli rezi so namenjeni takojšnji potrditvi akutnega vnetja med operacijo in vplivajo na takojšnje odločitve. Prisotnost velikega števila nevtrofilcev je najpomembnejši dejavnik za diagnozo OSV. Vrednost števila nevtrofilcev, ki jo moramo upoštevati, še vedno ni natančno določena. Ta vrednost je v razponu od 1–10 nevtrofilcev na polje visoke povečave.<sup>76,77</sup> Občutljivost je visoka – do 100 %, <sup>78</sup> pecifičnost pa se lahko določi s številom nevtrofilcev. Histološka analiza je pomembna metoda za izključitev okužbe, saj se negativna napovedna vrednost giblje med 90 % in 100 % v večini študij. Te ugotovitve jo uvrščajo med zelo pomembne preiskave in dopolnjuje ostale preiskave, ki so pomembne pri odločanju o prisotnosti OSV. Če ni kliničnega suma za okužbo in je manj kot 5 nevtrofilcev v mikroskopskem polju pod visoko povečavo, obstaja 91-odstotna verjetnost, da okužba ni prisotna.<sup>79</sup> Za optimalno izkoriščanje te preiskave je potrebna dobra izmenjava kliničnih podatkov med kirurgi in patologi.

#### 5. Barvanje po Gramu

Barvanje po Gramu se pogosto napačno obravnava kot kontraindicirano v diagnostičnih postopkih pri domnevnih OSV. Razlog je nizka občutljivost, nižja od 30 %.<sup>80</sup> Pomembno pa je dejstvo, da je specifičnost gramskega razmaza skoraj 100 %, s čimer postane odlično orodje za hitro potrditev OSV, če je gramski razmaz pozitiven. Poleg tega pozitiven rezultat lahko določa smernice za zgodnje empirično zdravljenje z antibiotiki, saj loči med po Gramu pozitivnimi in po Gramu negativnimi bakterijami, hkrati pa pomaga izključiti kontaminacijo v primeru ene pozitivne kulture, ki ni skladna z rezultati barvanja po Gramu .

## Klasifikacija

Klasifikacijski sistem je namenjen razporeditvi OSV v skupine, s čimer uredimo velike variabilnosti kliničnih predstavitev OSV. Podobne značilnosti OSV v določenih skupinah so osnova za izbiro načina zdravljenja. Trajanje simptomov je lahko subjektivno, vendar je glavno merilo za uvrstitev okužbe v primerno skupino in obenem informacija o načinu razvoja okužbe. Fitzgeraldova klasifikacija,<sup>81</sup> modifikacija zgodnjega sistema Coventry, je verjetno najbolj uporabna, še posebej potem, ko sta jo spremenila Toms in Tsukayama.<sup>82,83</sup> Temelji na trajanju simptomov, informaciji, ki jo je včasih težko pridobiti, saj se simptomi v nekaterih primerih pojavljajo postopno. Omenjeni način klasificiranja OSV ni koristen pri okužbah nizke stopnje. Ta sistem tudi ne zajema okužb, inokuliranih preko vbodne rane ali z iglo, niti ne tistih, ki se širijo iz bližnjega septičnega žarišča. Modificirane klasifikacije bolje opredeljujejo okužbe nizke stopnje in zmanjšujejo verjetnost nepričakovano pozitivnih vzorcev, odvzetih med operacijo, kar je ugotovil že tudi Tsukayama.

#### Zgodnja OSV

Razvije se v prvih treh mesecih. Običajno so prisotne hude bolečine, povišana telesna temperatura, oteklina in izguba funkcije prizadetega uda. Ko nastane fistula, iz katerega odteka izcedek, se simptomi delno razrešijo. Omajanje proteze je prisotno v 59 % primerov.<sup>82</sup>

#### Pozna OSV

Klinična slika je običajno manj intenzivna kot pri zgodnjih OSV. Po definiciji se okužba pojavi med 3. in 24. mesecem po vstavitvi, lahko pa se razvije kadar koli po operaciji. Ti bolniki običajno niso nikoli povsem brez težav po operaciji. Večina okužb nizke stopnje se uvršča v to skupino.

#### Pozna hematogena ali limfogenena OSV

Klinična slika je zelo podobna zgodnji OSV. Običajno nastane ob sistemskih okuž-

bah ali pa sledi posegom na zobeh, vraščenu nohtu ali okužbi sečil. Značilno se pojavlja dve ali več let po operaciji, vendar pa se lahko razvije kadar koli, lahko tudi zelo zgodaj po prvi operaciji. V teh primerih jo težko razlikujemo od zgodnje okužbe. Incidenca je ocenjena na 0,2 % na umetni sklep na leto.

### OSV kot posledica razširitve iz sosednjih žarišč

To je okužba, ki nastane z inokulacijo iz bližnjega žarišča ali preko vbodne rane. Običajno se na umetni sklep razširi iz okužbe na koži, abscesa v m. psoasu ali preko vbodne rane.

### Nepričakovana najdba pozitivnih vzorcev med revizijo

Te ugotovitve je težko ovrednotiti. Najkjučne ugotovitve lahko zrcalijo resnično okužbo, ki je povzročila le omajanje vsadka in ni bila diagnosticirana pred operacijo ali pa je posledica kontaminacije. Interpretacija je veliko lažja, če so bile hkrati opravljene še citologija sklepne tekočine, histologija ali so bili narejeni zmrzli rezi. Pri pozitivnih rezultatih citologije in/ali histologije je potrebno rezultate pozitivnih kultur vzeti resno. V teh primerih je potrebno razmišljati o zdravljenju z antibiotiki. Napoved izida pri bolnikih z nepričakovanimi pozitivnimi intraoperativnimi kulturami je ugodna.<sup>83</sup>

## Zaključek

Potem ko je bil diagnostični postopek izpeljan, diagnoza OSV potrjena in okužba pravilno klasificirana glede na klinično sliko, izberemo enega od 5 načinov zdravljenja: nekrektomija in ohranitev vsadka, enostopenjska reimplantacija (ali fuzija), dvostopenjska reimplantacija (ali fuzija), permanentna reseksijska artroplastika ali trajno zdravljenje z antibiotikom. Merila, ki določajo način zdravljenja, so: trajanje simptomov, vrsta, občutljivost in virulenca povzročitelja, stabilnost vsadka, ohranjenost mehkih tkiv (prisotnost razbremenilne fistule) in splošno zdravstveno stanje bolnika.<sup>19</sup> Manj invazivno zdravljenje, kot je nekrektomija in ohranitev vsadka, je mogoče le, če smo povzročitelja uspešno prepoznali in ne spada v skupino „težko zdravljenih mikroorganizmov“, kot so okužbe z stafilokoki, odpornimi na meticilin, z enterokoki, odpornimi na več antibiotikov, z glivami, ter abiotrofijo, granulikatelo ipd.

Pri nejasnem izidu diagnostičnega postopka obstajata dve možnosti. Bolnika lahko spremljamo s kratkim časovnim intervalom (npr. 3 mesece), pri čemer merimo vrednosti CRP, ponavljamo aspiracijo, radiološke preiskave in kombinirane scintigrafije skeleta ali FDG PET CT ali pa ponovimo celoten diagnostični algoritem.

## Literatura

- Cooper JB, Newbower RS, Long CD, McPeck B. Preventable anesthesia mishaps: a study of human factors. *Anesthesiology*. 1978; 49: 399–406.
- Pierce EC. The 34th Rovenstine Lecture: 40 years behind the mask – safety revisited. *Anesthesiology*. 1996; 84: 965–75.
- Kurtz SM, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89: 780–5.
- Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Manley MT. Current and projected utilization of total joint replacement. In: Ducheyne P, Healy K, Hutmacher DW, Grainger DW, Kirkpatrick CJ, eds. *Comprehensive Biomaterials*. Philadelphia: Elsevier Science. 2011; 1–9.
- Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Rel Resea*. 2008; 466: 1710–15.
- Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 84–8.
- Jaekel DJ, Ong KL, Lau EC, Kurtz SM. The Epidemiology of total joint arthroplasty infections. In: Trebše R, ed. *Total joint arthroplasty infections. The algorithmic approach*. London: Springer 2012, ISBN: 978-1-4471-2481-8 (Print) 978-1-4471-2482-5 (Online).
- Jansen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register- based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 38–47.

9. Dale H, Skramm I, Lower HL, et al. Infection after primary hip arthroplasty. *Acta orthopaedica*. 2011; 82: 646–54.
10. Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, et al. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89 (Suppl 3): 144–51.
11. Azzam K, McHale K, Austin M, Purtill JJ, Parvizi J. Outcome of a second two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection. *Clinical orthopaedics and related research*. 2009; 467: 1706–14.
12. Hanssen AD, Osmon DR. Evaluation of a staging system for infected hip arthroplasty. *Clin. Orthop Rel Res*. 2002; 403: 16–22.
13. Zumstein MA, Pinedo M, Old J, Boileau P. Problems, complications, reoperations, and revisions in reverse total shoulder arthroplasty: a systematic review. *J Shoulder Elb Surg*. 2011; 20: 146–157.
14. Gerometta A, Rodriguez Olaverri JC, Bittan F. Infection and revision strategies in total disc arthroplasty. *International orthopaedics*. 2012; 36: 471–4.
15. Beadel G, King G. Revision elbow arthroplasty. In: Williams GR, Yamaguchi K, Ramsey ML, Galatz LM, eds. *Shoulder and Elbow Arthroplasty*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 428.
16. Kim JM, Mudgal CS, Konopka JF, Jupiter JB. Complications of total elbow arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011; 19: 328–39.
17. Voloshin I, Schippert DW, Kakar S, Kaye EK, Morrey BF. Complications of total elbow replacement: a systematic review. *J Shoulder Elb Surg*. 2011; 20: 158–168.
18. Fevang BT, Lie SA, Havelin LI, Skrederstuen A, Furnes O. Results after 562 total elbow replacements: a report from Norwegian arthroplasty register. *J Shoulder Elbow Surg*. 2009; 18: 449–56.
19. Trebše R (ed). *Total joint arthroplasty infections. The algorithmic approach*. London: Springer 2012. ISBN: 978-1-4471-2481-8 (Print) 978-1-4471-2482-5 (Online).
20. Zimmerli W, Trampuž A, Ochsner P. Prosthetic joint infections. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1645–54.
21. Milošev I, Trebše R, Kovač S. Materials development and latest results of various bearings. In: Aoi T, Toshiida A eds *Hip replacements, approaches, complications and effectiveness*. New York: Nova Science Publishers Inc. 2009.
22. Milošev I, Kovač S, Trebše R, Levašič V, Pišot V. Comparison of Ten-Year Survivorship of Hip Prostheses with Use of Conventional Polyethylene, Metal-on-Metal, or Ceramic-on-Ceramic Bearings. *J Bone Joint Surg Am*, 2012; 94: 1756–63.
23. Kovač S, Trebše R, Milošev I, Pavlovčič V, Pišot V. Long-term survival of the straight titanium stem. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88-B: 1567–73.
24. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopedic implants. *J Bone Joint Surg Am*. 2001; 83-a: 428–36.
25. AAOS (American academy of orthopedic surgeons) The diagnosis of periprosthetic joint infections in the hip or knee. Guideline and evidence report, 1sted, Rosmont: AAOS 2010. (<http://www.aaos.org/research/guidelines/guide.asp>)
26. Trampuž A, Piper KE, Jacobson MJ et al. Sonication of the removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007; 357: 654–63.
27. Del Pozzo JL, Patel R. Infections associated with prosthetic joints. *N Eng J Med*. 2009; 361: 787–94.
28. Canadian Hip Resurfacing Study Group. A survey on the prevalence of pseudotumors with metal-on-metal hip resurfacing in Canadian academic centers. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93-a; Suppl 2: 118–21.
29. Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic Joint Infection. In: Bisno AL, Waldvogel FA, eds. *Infections associated with indwelling medical devices*. 3rd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology. 2000; 173–209.
30. Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schafer P, Frommelt L. The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late periprosthetic infection of total knee replacements. *J Bone joint Surg Br*. 2008; 90: 874–8.
31. Greidanus NV, Masri BA, Garbut DS, et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty: a prospective evaluation. *J Bone joint Surg Am*. 2007; 89: 1409–16.
32. Muller M, Moravietz L, Hassart O, Strube P Perka C, Tothz S (2008) Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty – evaluation of the diagnostic values of pre- and intra-operative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res*. 2008; 3: 31–9
33. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med*. 2008; 39: 66–78.
34. Tigges S, Stiles RG, Robertson JR. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *Am J Roentgenol*. 1994; 163: 377–80.
35. Schafroth M, Zimmerli W, Brunazzi M, Ochsner PE. Infections. In: Ochsner PE, ed. *Total hip replacement*. Berlin: Springer-Verlag. 2003; 65–90
36. Hain SE, O'Doherty MJ, Smith MA. Functional imaging and the orthopaedic surgeon. *J Bone Joint Surg Br*. 2002; 84-br: 315–21.
37. White LM, Kim JK, Mehta M. Complications of total hip arthroplasty: MR imaging-initial experience. *Radiology*. 2000; 215: 254–62.
38. Potter HG, Nestor BJ, Sofka CM. Magnetic resonance imaging after total hip arthroplasty: evaluation of periprosthetic soft tissue. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86: 1947–54.
39. Mackowiak PA, Jones SR, and Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA*. 1978; 239: 2772–5.
40. Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of Periprosthetic Infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88-a: 869–882.
41. Trampuž A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2006; 19: 349–56.
42. Terčič D, Božič B. The basis of the synovial fluid analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39: 1221–6.
43. Trampuž A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*. 2004; 117: 556–62

44. Bernard L, Lubbeke A, Stern R. Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36: 410–16.
45. Ali F, Wilkinson JM, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P, Stockley I. Accuracy of joint aspiration for preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006; 21: 221–6.
46. Meermans G, Haddad FS. Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? *Clin Orthop.* 2010; 468: 1410–7.
47. Costerton JW. Biofilm theory can guide the treatment of device-related orthopaedic infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 437: 7–11.
48. Fenollar F, Roux V, Stein A, Drancourt M, Raoult D. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 1018–28.
49. Fishman V, Hannouche D, Bousson V. Improved diagnosis specificity in bone and joint infections using molecular techniques. *J Infect.* 2007; 55: 510–517.
50. Panousis K, Grigoris P, Butcher I, Rana B, Reilly JH, Hamblen DL. Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases. *Acta Orthop.* 2005; 76: 341–6.
51. Worthington T, Dunlop D, Casey A, Lambert R, Luscombe J, Elliott T. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and IgG to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision. *Br J Biomed Sci.* 2010; 67: 71–6.
52. Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu CJ. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 1921–7.
53. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Gotze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF- $\alpha$ : markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89: 94–9.
54. Deirmengian C, Hallab N, Tarabishy A, et al. Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2017–23.
55. Jacovides CL, Parvizi J, Adeli B, Jung KA. Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2011; 26 (6 Suppl): 99–103.e1.
56. Lerchner J, Wolf A, Buchholz F et al. Miniaturized calorimetry—a new method for real-time biofilm activity analysis. *J Microbiol Methods.* 2008; 74–2–3: 74–81.
57. Buchholz F, Harms H, Maskow T. Biofilm research using calorimetry—a marriage made in heaven? *Biotechnology Journal.* 2010; 5–12: 1339–50.
58. Clauss M, Trampuz A, Borens O, Bohner M, Ilchmann T. Biofilm formation on bone grafts and bone graft substitutes: comparison of different materials by a standard in vitro test and microcalorimetry. *Acta Biomater.* 2010; 6: 3791–7.
59. Furustrand T, Tiffin U, Majic I, Zalila Belkhdja C. Gentamicin improves the activities of daptomycin and vancomycin against *enterococcus faecalis* in vitro and in an experimental foreign body infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 4821–7.
60. Corstens FH, van der Meer JW. Nuclear medicine's role in infection and inflammation. *Lancet.* 1999; 354: 765–70.
61. Smith SL, Wastie ML, Forster I. Radionuclide bone scintigraphy in the detection of significant complications after total knee joint replacement. *Clin Radiol.* 2001; 56: 221–4.
62. Reing CM, Richin PF, Kemnere PI. Differential bone scanning in the evaluation in the painful total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86: 1947–54.
63. Scher DM, Pak K, Lonner JH. The predictive value of indium-111 leucocyte scan in the diagnosis of infected total hip, knee, or resection arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2000; 15: 295–300.
64. Palestro CJ. Radionuclide imaging after skeletal interventional procedures. *Semin Nucl Med.* 1995; 25: 3–14.
65. van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJ. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: a systematic review. *Semin Nucl Med.* 2010; 40: 3–15.
66. Chacko TK, Zhuang H, Nakhoda KZ, Moussavian B, Alavi A. Applications of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of infection. *Nucl Med Commun.* 2003; 24: 615–24.
67. Kwee TC, Kwee RM, Alawi A. FDG PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Mol Imaging.* 2008; 35: 2122–32.
68. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 1355–57.
69. Gravius S, Gebhard M, Ackermann D, Bohll U, Hermanns-Sachweh B, Mumme T. Analysis of 18F-FDG uptake pattern in PET for diagnosis of aseptic loosening versus prosthesis infection after total knee arthroplasty. A prospective pilot study. *Nuklearmedizin.* 2010; 49: 115–23.
70. Moran E, Byren I, Atkins BL. The diagnosis and management of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 (Suppl 3): 45–54.
71. Health Protection Agency (2009). Investigation of prosthetic joint infection samples. National Standard Method BSOP 44 Issue 1.1. [http://www.hpa-standardmethods.org.uk/pdf\\_sops.asp](http://www.hpa-standardmethods.org.uk/pdf_sops.asp).
72. Brook I. Comparison of two transport systems for recovery of aerobic and anaerobic bacteria from abscesses. *J Clin Microbiol.* 1987; 25: 2020–2.
73. Hughes HC, Newnham R, Athanasou N, Atkins BL, Bejon P, Bowler IC. Microbiological diagnosis of prosthetic joint infections: a prospective evaluation of four bacterial culture media in the routine laboratory. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 1528–30.
74. Tunney MM, Patrick S, Gorman SP. Improved detection of infection in hip replacements: a currently underestimated problem. *J Bone Joint Surg Br.* 1998; 80-br: 568–72.
75. Mihalič R, Trebše R, Terčič D, Trampuž A. Synovial fluid cell count for rapid and accurate intraoperative diagnosis of prosthetic joint infection. In Proceedings of the 10th EFORT Congress. Vienna, Austria: *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92-B: 608–608.

76. Athanasou NA, Pandey R, de Steiger R, et al. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79: 1433–4.
77. Lonner JH, Desai P, Dicesare PE, Steiner G, Zuckerman JD. The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying acute infection during revision hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78: 1553–58.
78. Feldman DS, Lonner JS, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77: 1807–13.
79. Nunez LV, Buttaro MA, Morandi A, Pusso R, Piccaluga F. Frozen sections of samples taken intraoperatively for diagnosis of infection in revision hip surgery. *Acta Orthop.* 2007; 78: 226–30.
80. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, et al. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigation for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81: 672–683.
81. Fitzgerald RH, Jr., Nolan DR, Ilstrup DM, Van Scoy RE, Washington JA, Coventry MB. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1977; 59: 847–55.
82. Toms AD, Davidsom D, Masri BA, Duncan CP. The management of periprosthetic infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88: 149–55.
83. Tsukajama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infections after total hip arthroplasty: a study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78: 512–23.