

# INFEZIONE di PROTESI ARTICOLARI

*Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus*

## Eziologia

La maggior parte delle infezioni di protesi ortopediche è causata da cocchi gram-positivi; stafilococchi coagulasi negativi e *S. aureus* sono responsabili del 50-60% dei casi e, negli ultimi anni, è in notevole incremento la percentuale di ceppi meticillino-resistenti. Altri batteri gram positivi responsabili di infezioni di protesi ortopediche sono gli enterococchi (3-7% dei casi) e gli streptococchi (9-10% dei casi). I batteri gram negativi, in particolare *P. aeruginosa* e alcuni membri della famiglia delle *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, etc.), sono causa di infezione nel 3-6% circa dei casi, mentre i batteri anaerobi (peptococchi e peptostreptococchi) e le infezioni polimicrobiche si ritrovano rispettivamente nel 2-4% e nel 10-11% dei casi. Altri patogeni inusuali sono *Brucella spp*, vari micobatteri, *Candida spp*. Infine, in circa il 10% dei casi di infezione protesica apparente, non si giunge ad un isolamento microbiologico.

Le infezioni delle protesi ortopediche si distinguono in: 1) Infezioni precoci : avvengono nei primi 3 mesi successivi al posizionamento della protesi. L'infezione è generalmente dovuta ad una contaminazione perioperatoria con germi virulenti quali *S. aureus*; 2) Infezioni ritardate: avvengono tra 3 e 24 mesi successivi al posizionamento della protesi. L'infezione è generalmente dovuta ad una contaminazione perioperatoria con germi a bassa virulenza quali stafilococchi coagulasi negativi, *Propionibacterium acnes* (soprattutto nelle protesi di spalla); 3) Infezioni tardive: si osservano dopo 24 mesi dal posizionamento della protesi. Solitamente dipendono da una disseminazione ematogena di microbi provenienti da una infezione della cute, del tratto respiratorio, dell'apparato dentale o delle vie urinarie.

## Epidemiologia

L'allungamento della vita media della popolazione generale, nonché l'incremento dei

traumatismi secondari ad incidenti stradali, ha portato ad un significativo aumento del numero di interventi di posizionamento delle protesi ortopediche. L'incidenza delle infezioni che seguono l'impianto di una protesi articolare è pari a circa l'1,7% per le protesi dell'anca, il 2,5% per il ginocchio, l'1,3% per la spalla. Eventuali interventi di revisione aumentano ulteriormente il rischio di infezione protesica (3,2% per le protesi d'anca e 5,6% per protesi di ginocchio). Circa un terzo di queste infezioni insorge nei primi 3 mesi dall'impianto, mentre un altro terzo di soggetti si infetta entro il primo anno dall'impianto protesico. Pazienti affetti da artrite reumatoide, diabete mellito, immunodepressione, malnutrizione, obesità, psoriasi, cateterizzazione urinaria prolungata e/o permanente, presentano un aumento del rischio di infezione di protesi.

## **Patogenesi**

La contaminazione protesica da parte di microrganismi può avvenire al momento stesso dell'impianto per inoculazione diretta durante la manipolazione della protesi, oppure per una contaminazione della ferita per via aerea. In alternativa i microrganismi possono raggiungere la sede d'impianto della protesi per via ematogena durante una batteriemia o per diffusione da un focolaio settico contiguo. Tuttavia, indipendentemente dalla via di accesso dei batteri, l'infezione si localizza sempre nel tessuto osseo adiacente alla protesi e, dal momento che le protesi sono fissate all'osso con polimetilacrilato, l'infezione si estende all'interfaccia osso-cemento. Le infezioni delle protesi articolari sono generalmente causate dalla presenza di microrganismi che crescono all'interno di una struttura complessa chiamata biofilm. La patogenesi di tale infezione è determinata dall'interazione di tre fattori fondamentali: 1) microrganismo e formazione di biofilm; 2) risposta infiammatoria dell'ospite; 3) caratteristiche fisico-chimiche della protesi posizionata. La protesi è priva di circolazione sanguigna e pertanto in tale situazione risultano poco efficaci sia la risposta infiammatoria sistemica, che la penetrazione antibiotica locale. Sulla superficie della protesi si forma rapidamente una matrice extracellulare ad elevato contenuto idrico ed il microrganismo che colonizza il corpo estraneo passa da una fase planctonica ad una fase sessile,

riducendo il proprio fabbisogno energetico.

### **Aspetti clinici**

La presentazione clinica dell'infezione di una protesi è molto variabile: si osservano forme acute con febbre e sintomi tipici dell'infiammazione articolare (*dolor, tumor, rubor, calor, functio lesa*), nonché forme subacute o croniche con presenza incostante del dolore articolare in assenza sostanziale di segni e/o sintomi sistemici. In molti casi sia di infezione protesica precoce che tardiva è possibile osservare un'infezione superficiale della ferita chirurgica; nelle forme tardive può anche esser presente un tramite fistoloso che drena all'esterno il materiale purulento.

### **Diagnosi**

Considerata l'ampia variabilità di presentazione clinica delle infezioni delle protesi articolari, la diagnosi può talora risultare di difficile definizione. L'obiettivo fondamentale del processo diagnostico deve essere la definizione di una diagnosi eziologica al fine di impostare una terapia antibiotica mirata. La raccolta di materiale protesico o periprotetico sul quale eseguire l'esame microbiologico costituisce la prima e fondamentale tappa dell'iter diagnostico; la procedura di prelievo deve essere eseguita nella maniera più sterile possibile al fine di ridurre i rischi di contaminazione. La definizione di caso per la diagnosi di certezza di un'infezione di protesi deve rispettare almeno uno dei seguenti criteri: 1) due o più isolamenti microbiologici dello stesso germe dall'aspirato dell'artrocentesi o da colture intraoperatorie; 2) presenza di essudato purulento all'ispezione chirurgica; 3) quadro di infiammazione acuta con infiltrati di polimorfonucleati all'esame istopatologico del tessuto intracapsulare; 4) fistola cutanea che comunica con lo spazio periprotetico. La conta dei leucociti, la misurazione di VES e PCR sono esami di ausilio importanti sia ai fini diagnostici, che per il monitoraggio dell'efficacia della terapia antibiotica. La conta dei leucociti ematici e sul liquido sinoviale rappresenta un semplice, rapido e accurato test per differenziare le infezioni di protesi ortopediche dalle forme di dislocazione asettica della protesi;

tale procedura è sufficientemente sensibile e specifica nei pazienti non affetti da patologie articolari infiammatorie (artrite reumatoide, artrite psoriasica, patologie del connettivo). La diagnosi radiologica si basa *in primis* sulle procedure di radiografia tradizionale. La radiografia permette di visualizzare, soprattutto nelle forme croniche, minimi riassorbimenti dell'osso; la TC e la RMN, sebbene possano permettere di visualizzare eventuali mobilizzazioni protesiche, non sono utilizzate nella routine in quanto la loro interpretazione è resa difficile dagli artefatti dovuti alla presenza di materiale protesico metallico. L'esame scintigrafico (scintigrafia con leucociti marcati o con Tc<sup>99</sup>) è attualmente l'esame più utilizzato ai fini diagnostici; è caratterizzato da una elevata sensibilità, sebbene presenti una ridotta specificità in particolare in caso di pazienti con patologie artritiche concomitanti, fratture o recenti interventi chirurgici.

### **Evoluzione e prognosi**

L'infezione di protesi non o inadeguatamente trattata, determina processi distruttivi ossei che conducono, oltre che alla mobilizzazione della protesi, anche alla distruzione progressiva dell'articolazione nel suo complesso.

### **Terapia**

Il trattamento dell'infezione di protesi ortopedica necessita di una terapia antibiotica mirata e prolungata associata ad un'appropriata gestione chirurgica. I differenti approcci terapeutici possono essere così schematizzati:

- revisione chirurgica (*debridement*) con mantenimento della protesi associata a terapia antibiotica prolungata (3 mesi se artroprotesi d'anca, 6 mesi se artroprotesi di ginocchio). Questo trattamento può essere efficace solo in caso di infezioni precoci in cui non vi siano segni di mobilizzazione protesica e non siano presenti fistole o coinvolgimento dei tessuti molli periprotetici. In tutti gli altri casi la percentuale di fallimento è altissima;

- rimozione completa della protesi infetta con riposizionamento della protesi in un tempo. Tale trattamento è indicato nei rari casi in cui si suppone che il coinvolgimento dell'osso adiacente sia ridotto ed è generalmente riservato all'artroprotesi d'anca. Qualora sia noto l'agente patogeno e le condizioni cliniche lo permettano, è utile somministrare la terapia antibiotica da 2-3 settimane prima a 4-6 settimane dopo l'intervento chirurgico. Le probabilità di successo di tale approccio terapeutico sono maggiori qualora l'infezione sia sostenuta da stafilococchi meticillino-sensibili o streptococchi (non del gruppo D).
- rimozione completa della protesi infetta con riposizionamento di protesi in due tempi. Dopo la rimozione della protesi (primo tempo), viene posizionato un cemento spaziatore che mantiene in posizione i capi articolari durante il periodo in cui viene effettuata la terapia antibiotica mirata che deve essere somministrata per almeno 6-8 settimane (di cui le prime due per via parenterale) con normalizzazione persistente degli indici di flogosi e negatività dell'esame scintigrafico con leucociti marcati. Si procede quindi al riposizionamento della protesi (secondo tempo) entro due settimane dalla sospensione della terapia antibiotica. Qualora i prelievi per esami microbiologici eseguiti nel secondo tempo chirurgico non siano sterili, la terapia antibiotica mirata deve essere ripresa per una durata di 3 mesi in caso di artroprotesi d'anca, oppure 6 mesi in caso di artroprotesi di ginocchio. Questo approccio terapeutico presenta una migliore percentuale di successo (generalmente > 90%);
- rimozione completa della protesi infetta con artrodesi seguita da terapia antibiotica ad alto dosaggio per 4-8 settimane. Tale trattamento è riservato ai casi in cui non è più possibile ristabilire un'articolari  funzionale;
- terapia antibiotica soppressiva cronica senza nessun approccio chirurgico. E' da riservare ai casi in cui l'intervento chirurgico sia assolutamente controindicato. Il pi  delle volte non si giunge all'eradicazione dell'infezione ma solo ad un controllo della patologia. La terapia in questi casi pu  anche esser proseguita per tutta la vita (*life-long therapy*).

Quando invece l'infezione coinvolge mezzi di sintesi quali chiodi endomidollari, viti o placche posizionati per ridurre una frattura scomposta, la rimozione dei corpi estranei previene la diffusione dell'infezione all'osso aumentando in maniera assoluta la possibilità di successo terapeutico. A volte, tuttavia, non è possibile procedere alla rimozione dei mezzi di sintesi per il ritardo di consolidamento dell'osso, favorito peraltro dalla presenza dell'infezione; in questi casi può essere necessario rimuovere comunque i *devices* endo-ossei e utilizzare dei fissatori esterni che vengono mantenuti *in situ* fino al consolidamento della frattura. Qualora sia possibile la rimozione di tutti i mezzi di sintesi, la terapia antibiotica mirata può essere interrotta 6-8 settimane dopo l'asportazione. In tutti i casi di infezione di protesi ortopedica la terapia antibiotica deve essere guidata dall'isolamento microbiologico con antibiogramma (tabella di seguito). Sia in caso di infezione di protesi articolari che di mezzi di osteosintesi devono essere utilizzate molecole antibiotiche capaci di penetrare bene nell'osso e che agiscano sul biofilm prodotto dai batteri sul materiale protesico. Inoltre, dopo l'intervento chirurgico, è essenziale che la somministrazione della terapia antibiotica sia eseguita per via parenterale per almeno le prime due settimane; ciò anche perché l'osso si rivascolarizza generalmente solo dopo due settimane dall'intervento chirurgico. La rifampicina ha un'ottima attività contro i germi a lenta crescita e produttori di biofilm, ma deve essere usata sempre in associazione ad un altro antimicrobico con attività antistafilococcica al fine di ridurre il rischio di insorgenza di resistenza. Anche la monoterapia con chinolonici è sconsigliata per la non ottimale capacità di eradicare gli stafilococchi fortemente adesi alla protesi. Altri agenti anti-stafilococcici, quali il cotrimossazolo o la minociclina, sono stati associati alla rifampicina ottenendo un risultato molto soddisfacente. Per quel che riguarda le infezioni da MRSA è spesso indicato l'uso di un glicopeptide (vancomicina o teicoplanina) per via parenterale associato a rifampicina e/o chinolonico. Tra i più recenti antibiotici introdotti in commercio per il trattamento delle infezioni da batteri gram positivi, devono essere segnalati il linezolid e la daptomicina che presentano un'elevata efficacia con azione anti-biofilm ed una buona capacità di penetrazione nell'osso.

**Tabella:** Terapia dei principali agenti eziologici di infezioni di protesi.

Batterio	Fase della terapia	Antibiotico	Nota
Stafilococchi meticillino sensibili (MSSA)	Attacco (2 settimane)	Rifampicina <sup>1</sup> + Oxacillina <sup>2</sup>	ev
	Mantenimento (4-6 settimane)	Rifampicina <sup>1</sup> + Fluorochinolone <sup>3</sup> oppure Rifampicina <sup>1</sup> + Cotrimossazolo <sup>4</sup> o Minociclina <sup>5</sup>	os
Stafilococchi meticillino resistenti (MRSA)	Attacco (2-3 settimane)	Rifampicina <sup>1</sup> + Glicopeptide <sup>6</sup> o Linezolid <sup>7</sup> o Daptomicina <sup>8</sup>	ev
	Mantenimento (4-6 settimane)	Rifampicina <sup>1</sup> + Teicoplanina <sup>6</sup> o Linezolid <sup>7</sup> o Fluorochinolone <sup>3</sup> o Cotrimossazolo <sup>4</sup> o Minociclina <sup>5</sup>	os/im
Streptococchi	Attacco (4 settimane)	Ceftriaxone <sup>9</sup>	ev
	Mantenimento (2-4 settimane)	Amoxicillina/ac. clavulanico <sup>10</sup>	os
Enterococchi	Attacco (2 settimane)	Glicopeptide <sup>6</sup>	ev
	Mantenimento (2-4 settimane)	Teicoplanina <sup>6</sup> o Amoxicillina/ac. clavulanico <sup>10</sup>	im/os
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Attacco (2-4 settimane)	Carbapenem <sup>11</sup> o Piperacillina/tazobactam <sup>12</sup> oppure Cefepime <sup>13</sup> + Amikacina <sup>14</sup> o Fluorochinolone <sup>3</sup>	ev
	Mantenimento (4-6 settimane)	Ciprofloxacina <sup>3</sup>	os
Altri bacilli gram-negativi	Attacco (2 settimane)	Ciprofloxacina <sup>3</sup> o Ceftriaxone <sup>9</sup>	ev
	Mantenimento (4-6 settimane)	Ciprofloxacina <sup>3</sup>	os
Anaerobi	Attacco (2-4 settimane)	Clindamicina <sup>15</sup> o metronidazolo <sup>16</sup>	ev
	Mantenimento (4-6 settimane)	Clindamicina <sup>15</sup> o metronidazolo <sup>16</sup>	os
Flora batterica mista	Attacco (2-4 settimane)	Piperacillina/tazobactam <sup>12</sup> o Carbapenem <sup>11</sup> o Amoxicillina/ac. clavulanico <sup>10</sup>	ev
	Mantenimento (4-6 settimane)	Regime individualizzato in base alla suscettibilità	

<sup>1</sup> Rifampicina (os, ev) 600 mg/die.

<sup>2</sup> Oxacillina (ev) 2 g x 6/die.

<sup>3</sup> Fluorochinoloni: Levofloxacina (os, ev) 750 mg/die o Ciprofloxacina (os, ev) 500 mg x 2/die o Moxifloxacina (os) 400 mg/die.

<sup>4</sup> Cotrimossazolo (os, ev) 160 mg di trimetoprim x 2/die.

<sup>5</sup> Minociclina (os) 100 mg x 2/die.

<sup>6</sup> Vancomicina (ev) 1 g x 2/die o Teicoplanina (ev, im) 400-600 mg x 2/die per 2 gg, poi 400-600 mg/die.

<sup>7</sup> Linezolid (os, ev) 600 mg x 2/die.

<sup>8</sup> Daptomicina (ev) 6 mg/kg/die.

<sup>9</sup> Ceftriaxone (ev, im) 2 g/die.

<sup>10</sup> Amoxicillina/acido clavulanico 1 g x 3/die (os); 2,2 g x 3/die (ev).

<sup>11</sup> Carbapenem (ev): Imipenem 500 mg x 4/die o Meropenem 1 g x 3/die.

<sup>12</sup> Piperacillina/tazobactam (ev) 4,5 g x 3/die.

<sup>13</sup> Cefepime (ev) 2 g x 3/die.

<sup>14</sup> Amikacina (ev, im) 1 g/die.

<sup>15</sup> Clindamicina (ev, os) 600 mg x 4/die.

<sup>16</sup> Metronidazolo (os, ev) 500-750 mg x 3/die.

## **Prevenzione**

La prevenzione delle infezioni di protesi ortopedica si basa essenzialmente sulle seguenti azioni: 1) controllo dei fattori di rischio associati al paziente quali diabete, obesità, cardiopatie, etc.; 2) adeguata asepsi in sala operatoria; 3) corretta profilassi antibiotica peri-operatoria sia in relazione ad interventi ortopedici, che di qualsiasi altra forma di chirurgia di cui il paziente portatore di protesi o mezzi di sintesi abbia bisogno.