Profilaktyka, diagnostyka i terapia zakażeń w ortopedii

Prof. dr hab. med. **Waleria Hryniewicz**
Prof. dr hab. med. **Paweł Małdyk**
Dr n. med. **Tomasz Ozorowski**
Dr n. med. **Ireneusz Babiak**
Dr n. med. **Zbigniew Krogulec**

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

Ministerstwo Zdrowia

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”

Profilaktyka, diagnostyka i terapia zakażeń w ortopedii

Ministerstwo Zdrowia

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.:„Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”

Copyright 2013 by:
Opracowane przez
Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz
Prof. dr hab. med. Paweł Małdyk
Dr n. med. Tomasz Ozorowski
Dr n. med. Ireneusz Babiak
Dr n. med. Zbigniew Krogulec

Warszawa 2013

All rights reserved
Wszystkie prawa zastrzeżone

Uwaga!
Autorzy zastrzegają sobie prawo do modyfikacji dokumentu bez uprzedniego powiadomienia.
Najbardziej aktualna wersja publikacji znajduje się na stronach www.antybiotyki.edu.pl

Wydanie pierwsze

Wydawca
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Wydanie sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”.

Projekt okładki, łamanie: Magdalena Borek

Nakład 500 egz.

ISBN 978-83-932196-3-6

Profilaktyka, diagnostyka i terapia zakażeń w ortopedii

Rekomendacje zalecane przez:
Konsultanta krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej
Prof. dr hab. med. Walerię Hryniewicz

Rekomendacje zalecane przez:
Konsultanta krajowego w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu
Prof. dr hab. med. Pawła Małdyka

Zespół autorów

Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz
Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej
Narodowy Instytut Leków
Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej, Warszawa

Prof. dr hab. med. Paweł Małdyk
Instytut Reumatologii, Klinika Reumoortopedii, Warszawa

Dr n. med. Tomasz Ozorowski
Zespół ds. kontroli zakażeń szpitalnych
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu
Szpital Wojewódzki w Poznaniu

Dr n. med. Ireneusz Babiak
Oddział Ortopedii, Centrum Kompleksowej Rehabilitacji, Konstancin-Jeziorna

Dr n. med. Zbigniew Krogulec
Instytut Reumatologii, Klinika Reumoortopedii, Warszawa

Warszawa, 2013

Zakres zagadnień

- Profilaktyka antybiotykowa w złamaniach otwartych kości
- Zapalenia kości (osteomyelitis)
- Zakażenia endoprotez stawowych

1. Profilaktyka antybiotykowa w zabiegach ortopedycznych

Zagadnienie zostało opracowane w rekomendacjach „Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołooperacyjnej", umieszczonych na stronie internetowej Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, www.antybiotyki.edu.pl

2. Profilaktyka antybiotykowa w złamaniach otwartych

2.1. Epidemiologia zakażeń w złamaniach otwartych

- Zakażenia kości stanowią powikłania złamań otwartych z częstością 7-12% [1,2,3]
- Ryzyko zakażenia jest zależne od typu złamania oraz od schorzeń chorego występujących przed złamaniem:
  – częstość występowania zakażeń związanych z typem złamania wynika głównie z rozległości urazu; częstość występowania zakażeń wg typy złamania otwartego przedstawia tabela 1 [1-4]
  – częstość występowania zakażeń w zależności od liczby schorzeń towarzyszących waha się w przedziale 4-30% [3]; do najważniejszych schorzeń należy niedożywienie, stosowanie leków immunosupresyjnych, zaawansowany wiek, cukrzyca, alkoholizm, nikotynizm
- Inne ważne czynniki, które wpływają na częstość występowania zakażeń: stosowanie profilaktyczne antybiotyku, pokrycie rany w trakcie chirurgicznej interwencji, miejsce złamania (większe w obrębie kończyn dolnych), liczba przetoczeń krwi [1,2,7]
- Wpływ interwencji medycznych na ryzyko zakażenia:
  – w jednym badaniu dotyczącym pacjentów ze złamaniem typu III, uzyskano zmniejszenie powikłań infekcyjnych z 12% na 5% przy zastosowaniu antybiotyku jako profilaktyka okołooperacyjna, pozostawieniu otwartej rany, pilnego oczyszczania i nie stosowania wewnętrznego unieruchomienia [8]
  – w dwóch badaniach oceniających wpływ szybkiego oczyszczenia i zaopatrzenia złamania na zmniejszenie ryzyka zakażenia, nie wykazano różnicy w częstości występowania zakażenia w dwóch przedziałach czasowych 0-6 godz. i 7-24 godz., jednakże w obu badaniach pacjenci otrzymywali profilaktycznie antybiotyki [5,9]

Tabela 1. Typy złamania otwartego (wg Gustilo i Andersona) oraz ryzyko zakażenia [1-4]

Typ złamania	Opis	Ryzyko zakażenia
I	Rana < 1 cm, minimalne zanieczyszczenie i uszkodzenie tkanek miękkich	0-2%
II	Rana > 1 cm, umiarkowanego stopnia uszkodzenie tkanek miękkich	2-5%
IIIA	Ciężkie uszkodzenie tkanek miękkich i znaczna kontaminacja rany, właściwe pokrycie rany	5-10%
IIIB	Ciężkie uszkodzenie tkanek miękkich i znaczna kontaminacja rany, niewłaściwe pokrycie rany	10-50%
IIIC	Uszkodzenie tętnicy wymagające zaopatrzenia	25-50%

2.2. **Etiologia zakażeń w złamaniach otwartych**

- Zakażenia po otwartych złamaniach są powodowane głównie przez gronkowce, rzadziej przez pałeczki Gram-ujemne
- Rola badań mikrobiologicznych: w badaniach bakteriologicznych wykonywanych przy przyjęciu do szpitala lub w trakcie zaopatrzenia złamania, obecność bakterii w miejscu złamania stwierdzano w 25-60% przypadków [5,10,11]; w badaniach mikrobiologicznych wykonywanych przed lub tuż po zaopatrzeniu rany w zdecydowanej większości przypadków nie stwierdzano drobnoustrojów, które następnie powodowały zakażenie:
  – u 229 pacjentów ze złamaniami otwartymi, dodatnie wyniki badań mikrobiologicznych na materiale pobranym przed oczyszczeniem, stwierdzono u 119 pacjentów; w okresie późniejszym zakażenie stwierdzono u 31 pacjentów [10]; ten sam drobnoustrój identyfikowany wcześniej powodował zakażenie jedynie w 8% przypadków; z podobną częstością dochodziło do zakażeń u pacjentów z dodatnim oraz ujemnym badaniem mikrobiologicznym wykonywanym na materiale pobranym przed oczyszczeniem lub w trakcie oczyszczania rany [10]
  – w grupie 38 pacjentów z zakażeniami związanymi ze złamaniem otwartym aż w 35 przypadkach drobnoustrój powodujący zakażenie nie był stwierdzany we wcześniej wykonywanych badaniach mikrobiologicznych [12]
  – wykazano związek między rodzajem antybiotyku stosowanego w profilaktyce a gatunkiem drobnoustrojów powodujących zakażenia; przedłużane stosowanie cefalosporyn I generacji wpływało na zwiększenie częstości zakażeń powodowanych przez bakterie Gram-ujemne lub gronkowce oporne na metycylinę; stosowanie fluorochinolonu zwiększało częstość zakażeń powodowanych przez gronkowce [12,13]

Rekomendacja 1

Nie jest zalecane rutynowe wykonywanie badań mikrobiologicznych przed lub w trakcie zaopatrywania złamania otwartego [A1]

2.3. **Stosowanie antybiotyków w otwartych złamaniach kości**

- Skuteczność zastosowania antybiotyków została oceniona w jednej metaanalizie oraz jest przedmiotem wytycznych co najmniej dwóch towarzystw naukowych [7,14,15]
- w metaanalizie Cochrane obejmującej 7 badań z 913 pacjentami, wykazano zmniejszenie ryzyka powstania zakażenia wczesnego o 59% gdy stosowano profilaktykę; badania były prowadzone zbyt krótko aby ocenić wpływ na częstość występowania późnych zakażeń kości [7]
- Surgical Infection Society (SIC, USA) opracowało w 2006 roku zalecenia, wynikające z przeglądu opublikowanych do tej pory badań, z których wnioski są następujące [14]:
  – badania nad stosowaniem antybiotyków w złamaniach otwartych są nieliczne oraz w większości opublikowane ponad 30 lat temu
  – wyniki badań wspierają pogląd, że krótkotrwałe stosowanie cefalosporyny I generacji, podanej tak szybko po urazie jak to możliwe, wyraźnie zmniejsza częstość powikłań infekcyjnych
  – brak jest dowodów na zasadność stosowania następujących metod: a) wydłużania czasu stosowania antybiotyków powyżej 24 godz., b) poszerzania spektrum o bakterie Gram-ujemne oraz *Clostridium* spp., c) stosowanie miejscowe antybiotyków np. przy zastosowaniu ich nośników
  – za konieczne należy uznać przeprowadzenie badań z wyszczególnieniem pacjentów z typem złamań o wysokim ryzyku powikłań infekcyjnych
- Rekomendacje ESAG (East Practice Management Guidelines Work Group, USA) opublikowane w 2011 roku, mogą stanowić uzupełnienie wytycznych SIC [15]:

– antybiotyk podawany ogólnie, który w spektrum działania obejmuje bakterie Gram- dodatnie, powinien zostać podany po urazie tak szybko jak to możliwe
– w złamaniach typu III należy rozszerzyć spektrum działania antybiotyku o bakterie Gram-ujemne
– wysokie dawki penicyliny powinny zostać dodane gdy obecne jest zanieczyszczenie kałem lub istnieje ryzyko kontaminacji *Clostridium* spp. (np. urazy rolnicze)
– fluorochinolony nie wykazują przewagi nad połączeniem cefolosporyny z aminoglikozydem; co więcej fluorochinolony mogą wywierać niekorzystny wpływ na gojenie złamania i mogą zwiększać częstość występowania zakażeń w złamaniach typu III.

• Antybiotyki podawane miejscowo przy zastosowaniu nośników: w dwóch badaniach retrospektywnych, obserwacyjnych, nie poddanych randomizacji stwierdzono, że zmniejszają ryzyko zakażenia, jednakże kryteria dobierania pacjentów nie zostały określone i decyzje o zastosowaniu nośników antybiotykowych wynikały z preferencji operatora [16,17]; w dwóch badaniach prospektywnych, z których jedno było prowadzone z randomizacją nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy stosowaniem monoterapii antybiotykiem podawanym dożylnie a podawanym w skojarzeniu z antybiotykiem stosowanym miejscowo [18,19]

Rekomendacja 2

W otwartych złamaniach kości zalecane jest podanie cefazoliny w dawce 1-2 g dożylnie tak szybko jak to możliwe [A1]; w złamaniach typu I i II czas profilaktyki nie powinien przekraczać 24 godz. [B1], w złamaniach typu III należy rozważyć wydłużenie czasu podawania antybiotyku do 72 godz. [C2]; w złamaniach otwartych z podejrzeniem kontaminacji *Clostridium* spp. (kał, uraz w trakcie pracy rolniczej) należy dodać penicylinę dożylnie w dawce 3 mln. jednostek, podawanej co 6 godz. przez okres nie dłuższy niż 72 godz. [C2]

Rekomendacja 3

Brak jest wystarczających badań aby zalecać miejscowe stosowanie antybiotyków w leczeniu złamań otwartych

3. Zapalenia kości

3.1. Klasyfikacja

• Znaczenie praktyczne ma klasyfikacja anatomiczna wg Cierny i Madera z 1984 roku, tabela II [20]; pozostałe klasyfikacje wynikają bardziej z patomechanizmu choroby i nie są przydatne w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym
• Podział na zapalenie kości ostre i przewlekle ma mniejsze znaczenie praktyczne gdyż sposób postępowania bardziej determinuje rodzaj i rozległość zmian w obrębie kości (głównie wielkość obszaru martwicy) niż czas trwania zakażenia; zakażenie przewlekłe to zakażenie trwające co najmniej 10 dni a więc czas potrzebny do wytworzenia się martwicy kości

Tabela 2. Klasyfikacja zapaleń kości wg Cierny i Madera [20]

Klasyfikacja	Opis	
Anatomiczna		
Typ I	Postać szpikowa: zakażenie ograniczone do jamy szpikowej; w mechanizmie krwiopochodnego zakażenia lub wszczepienia ciała obcego do jamy szpikowej	
Typ II	Postać powierzchowna: zakażenie powstałe przez ciągłość i obejmuje jedynie część korową kości	
Typ III	Postać ograniczona: zakażenie obejmuje całą grubość warstwy korowej kości, ale martwak może być usunięty bez ryzyka powstania niestabilności kości	
Typ IV	Postać rozległa: proces na tyle rozległy że wymaga chirurgicznego usunięcia segmentu kości, co prowadzi do utraty stabilności kości długiej	
Fizjologiczna		
Typ A	Pacjent bez schorzeń dodatkowych, które mogą wpływać na gojenie rany	
Typ B	Pacjent ze schorzeniami ogólnymi lub miejscowymi, które wpływają na przebieg kliniczny zakażenia	
	Typ Bs (systemic): Ogólne Niedożywienie, niewydolność nerek lub wątroby, cukrzyca, przewlekła hipoksja, niedobór odporności, choroba nowotworowa, podeszły wiek	**Typ Bl (local)**: Zlokalizowane Przewlekły obrzęk limfatyczny lub żylny, niedokrwienie tętnicze, rozległa blizna, włóknienie poradiacyjne, neuropatia, nikotynizm, choroby małych naczyń
Typ C	Leczenie bardziej okaleczające niż samo zapalenie kości	

3.2. Etiologia zapalenia kości i szpiku

- Jest zależna od mechanizmu powstania a w przypadku zakażeń krwiopochodnych również od wieku pacjenta, tabela 3 [21,22]

Tabela 3. Etiologia zakażeń kości [21,22]

Rodzaj zakażenia	Drobnoustrój
1. **Krwiopochodne**	
Noworodki (< 1 miesiąc życia)	*S.aureus, S. agalactiae*, pałeczki Gram-ujemne
Niemowlęta	*S.aureus, S. agalactiae, E.coli*
Dzieci	*S.aureus, S.pyogenes, H.influenzae*, gronkowce koagulazo-ujemne
Dorośli	*S.aureus*, gronkowce koagulazo ujemne, pałeczki Gram-ujemne
2. **Przez ciągłość**	
Pourazowe	*S.aureus*, pałeczki Gram-ujemne, gronkowce koagulazo-ujemne, beztlenowce
Pooperacyjne	*S.aureus*, gronkowce koagulazo-ujemne, *E.faecalis*, pałeczki Gram-ujemne, *Candida sp*.
Stopa cukrzycowa	*S.aureus*, gronkowce koagulazo-ujemne, paciorkowce, *E.faecalis*, pałeczki Gram-ujemne, beztlenowce

3.3. Diagnostyka obrazowa zapalenia kości

Badanie radiologiczne

- W ostrym zapaleniu kości:
  - ze względu na łatwy dostęp do badania oraz możliwość identyfikacji innych schorzeń, badanie radiologiczne kości jest badaniem podstawowym przy podejrzeniu ostrego zapalenia kości [23,24]
  - w ostrym krwiopochodnym zapaleniu kości w pierwszych dwóch tygodniach zakażenia obraz radiologiczny kości może być prawidłowy [25,26]
  - w przypadku zapalenia kości, do którego dochodzi przez ciągłość obraz radiologiczny może być niespecyficzny, wykazując obrzęk tkanek miękkich oraz odczyn okostnowy, który może wynikać jedynie z zakażenia przyległych tkanek miękkich [23]
- Przewlekłe zapalenie kości
  - celem badania obrazowego jest identyfikacja aktywnego procesu zapalnego i jego różnicowanie z przebytym, nieaktywnym, zakażeniem lub innymi niż infekcje przyczynami zmian w strukturze kości
  - w najobszerniejszym do tej pory badaniu, na grupie 104 pacjentów z przebytym złamaniem, wcześniejszym zakażeniem, lub zabiegiem operacyjnym, u których w 35 przypadkach rozpoznano aktywne zakażenie kości w badaniu histopatologicznym i scyntygrafii z zastosowaniem technetu i galu, oceniono odchylenia w badaniu radiologicznym, które wskazują na obecność zakażenia kości [27]; jedynie obecność martwaków kostnych była specyficznym objawem dla aktywnego zakażenia, jednakże mało czułym, a inne zmiany takie jak nadżerki warstwy korowej, odczyn okostnowy, nie pozwalały na różnicowanie aktywnego procesu zapalnego z zakażeniem przebytym lub zniekształceniem kości o innej przyczynie (Tabela 4); w tym samym badaniu przeprowadzono analizę skuteczności diagnostycznej seryjnych badań radiologicznych, wykonywanych w odstępie od 2 do 36 miesięcy (średnio w odstępie 10 miesięcy): u 16 pacjentów nie stwierdzono zmian w kolejnych badaniach radiologicznych jakkolwiek 11 z nich miało aktywne zapalenie kości, u 8 pacjentów, u których stwierdzono nowe zmiany radiologiczne, tylko 3 miało aktywne zapalenie kości; wnioski z badania są następujące:

1) U pacjentów, u których wcześniej wystąpiło złamanie kości, zapalenie kości lub zabieg operacyjny, jedynym odchyleniem, które swoiście wskazuje na obecność aktywnego zakażenia jest stwierdzenie martwaków kostnych, jednakże odchylenie to występuje w niewielkiej grupie chorych z aktywnym zakażeniem;
2) Stwierdzanie ewolucji zmian w seryjnie wykonywanych badaniach radiologicznych jest zbytu mało czułe i specyficzne do rozpoznawania aktywnego zapalenia kości.

Tabela 4. Zmiany w badaniu radiologicznym kości w aktywnym i nieaktywnym zapaleniu kości [27]

Zmiany w badaniu radiologicznym	Aktywne zapalenie kości	
	Obecne (35 pacjentów)	Nieobecne (69 pacjentów)
Osteoliza	18	12
Odczyn okostnowy	17	13
Obecność martwaka	3	0
Obrzęk tkanek miękkich	20	19
Zwężenie chrząstki wzrostowej	11	8
Zmiana od ostatniego badania RTG	3	5

Rezonans magnetyczny

- Rezonans magnetyczny jest badaniem z wyboru w diagnostyce zapalenia kręgosłupa oraz w zakażeniach kości związanych ze stopą cukrzycową [28-31]
- W rozpoznaniu zapalenia kości długich ma wysoką negatywną wartość przewidywalną, czułość badania w wykrywaniu za-

palenia kości, nawet we wczesnych etapach wynosi 82-100% [23]; odchylenia w badaniu są stwierdzane już 3-5 dni od początku zakażenia [158]
- W ostrym zapaleniu kości specyficzność rezonansu magnetycznego jest mniejsza, gdyż patologiczny obraz może mieć przyczyny nieinfekcyjne a w różnicowaniu należy brać inne choroby przebiegające z obrazem obrzęku szpiku kostnego (złamanie, zmiany pooperacyjne, zmiany nowotworowe [24]
- Przydatność rezonansu w diagnostyce różnicowej przewlekłego zapalenia kości jest słabiej określona: mogą nie występować odchylenia spotykane w ostrym zapaleniu, takie jak obrzęk szpiku kostnego, za aktywnym zakażeniem przemawia obecność martwaka, ropnia w jamie szpikowej i warstwie podokostnowej [23]

Tomografia komputerowa
- Znaczenie tomografii komputerowej w przewlekłym zapaleniu kości polega na wykrywaniu martwaków, które mogą być niewidoczne w badaniu radiologicznym; obecność wolnych martwaków wskazuje na aktywny proces zapalny; tomografia lepiej niż rezonans magnetyczny wykrywa obszary martwej kości oddzielone od żywej kości warstwą ziarniny [23,32]

Badania scyntygraficzne
- Trójfazowa scyntygrafia z zastosowaniem radioaktywnego technetu lub gallu: badanie bardzo czułe w wykrywaniu ostrego zapalenia kości, nawet w pierwszych dniach trwania zakażenia, jednakże mało specyficzne; badanie może być wykonywane gdy badanie radiologiczne nie wykazuje odchyleń i nie jest podejrzewane inne schorzenie niż zapalenie kości; nie różnicuje z innymi schorzeniami, jak nowotwór, osteoartropatia oraz może wykazywać odchylenia wynikające z przeprowadzonego zabiegu ortopedycznego lub urazu. Nie uwidacznia obecności ropnia pozakostnego czy martwaka
- Skuteczność diagnostyczna znakowanych leukocytów przeciwciałami monklonalnymi 99mTC była poddana metaanalizie na 19 badaniach obejmujących 714 pacjentów, w której określono czułość tego badania w wykrywaniu zapalenia kości na 81% a specyficzność na 77%; czułość badania była zdecydowanie wyższa dla zakażeń obejmujących kości obwodowe niż szkielet osiowy (87% vs. 53%) [33]; w innej metaanalizie wykazano porównywalną czułość i specyficzność badania PET i badania z zastosowaniem znakowanych leukocytów (technetium – 111m lub technetium – 99m) oraz leukocytów znakowanych za pomocą przeciwciał monoklonalnych [34]; w stosunku do scyntygrafii trójfazowej badanie charakteryzuje się większą specyficznością w zapaleniu kości, w szczególności gdy obecne mogą być inne schorzenia kości [35]

Przydatność różnych metod diagnostyki obrazowej przewlekłego zapalenia kości oceniono w metaanalizie i przedstawiono ją w tabeli 5 [36].

Tabela 5. Skuteczność diagnostyczna metod obrazowych przewlekłego zapalenia kości i szpiku [36,37,38,39]

Metoda	Czułość	Specyficzność	Komentarz
Badanie RTG	0,60	0,67	W ostrym krwiopochodnym zapaleniu kości zmiany stwierdzane są po ok. 2 tygodniach [37]. Wykazuje zmiany osteolityczne dopiero gdy uległo zniszczeniu 50-75% kości [38]. W zakażeniu przez ciągłość wykazuje niespecyficzne odchylenia.
Tomografia komputerowa	0,67	0,50	Dobrze obrazuje warstwę korową kości, słabo otaczające tkanki. Dobra ocena obszaru martwicy i w planowaniu zakresu resekcji.
Rezonans magnetyczny	0,84	0,60	Bardziej przydatne do wczesnej diagnostyki zapalenia kości niż tomografia komputerowa – lepiej obrazuje tkanki miękkie i lepiej różnicuje między zakażeniem kości i tkanek miękkich oraz obrzękiem kości.
Scyntygrafia z zastosowaniem Gallium	0,80	0,42	Wysoka czułość; specyficzność zależna od innych patologii obecnych w okolicy zapalenia kości; słabo różnicuje między zakażeniem kości i otaczających tkanek miękkich; kumuluje się w obszarach braku zrostu mimo braku procesu zapalnego [39].
Znakowane Leukocyty	77%	61%	Niska czułość dla zakażenia kręgosłupa (21%), wyższa dla kości długich (84%).
PET	96%	91%	Prawdopodobnie najwyższa czułość i specyficzność.

Rekomendacja 4

Badanie radiologiczne powinno stanowić badanie pierwszego rzutu w przypadku podejrzenia zapalenia kości [A1]

Rekomendacja 5

Wybór kolejnych badań obrazowych powinien wynikać z oceny schorzeń, które należy różnicować z zapaleniem kości: badanie scyntygrafii może stanowić badanie z wyboru w przypadku gdy obecność innych schorzeń jest mało prawdopodobna [B1], badanie rezonansu magnetycznego stanowi badanie obrazowe z wyboru w diagnostyce zakażenia kości w obrębie kręgosłupa lub związanego ze stopą cukrzycową [A1]; badanie tomografii komputerowej jest badaniem obrazowym z wyboru przed zabiegiem operacyjnym w celu określenia zakresu operacji [B1]

3.4. Diagnostyka mikrobiologiczna

Ze względu na zróżnicowaną etiologię zakażenia oraz konieczność dobrania antybiotyku, który dobrze penetruje do kości wiarygodna identyfikacja drobnoustroju oraz ocena jego lekowrażliwości ma krytyczne znaczenie dla skuteczności terapii

- Badania diagnostyczne obejmują:
  - posiew krwi: mogą być dodatnie w krwiopochodnym zapaleniu kości
  - posiew z wymazu z rany lub przetoki: dodatni posiew wymazu z rany może oznaczać zarówno wynik fałszywie dodatni (hodowla drobnoustroju, który nie powoduje zakażenia kości) jak i fałszywie ujemny (brak wzrostu mimo aktywnego zakażenia bakteryjnego); na próbie 50 pacjentów z przewlekłym osteomyelitis częstość wyników fałszywie dodatnich

wyniosła 40% i fałszywie ujemnych 50% [40]; zgodność stwierdzanych drobnoustrojów w wymazie z przetoki i biopsji kości stwierdzono jedynie w 19% przypadków gdy etiologię zakażenia stanowiły inne drobnoustroje niż *S.aureus* i 38% gdy przyczyną zakażenia był *S.aureus* [40]; w innym badaniu obejmującym 100 pacjentów z przewlekłym zakażeniem kości ten sam drobnoustrój w wymazie i biopsji stwierdzono w 30% przypadków i 52% przypadkach gdy etiologię stanowił *S.aureus* [41] ; w innych badaniach potwierdzono niską czułość i specyficzność wymazu z przetoki w stosunku do badania mikrobiologicznego biopsji kości i jedynie wysoką zgodność identyfikacji *S.aureus* w przypadku monokultury [42,43]

– posiew z biopsji kości: bardziej wiarygodny materiał do badania mikrobiologicznego uzyskuje się poprzez biopsję kości lub w trakcie chirurgicznego oczyszczania; dodatni posiew materiału biopsji kości stwierdza się w 34-60% przypadkach zapalenia kości potwierdzanego histopatologicznie [44,45]; czynniki, które wpływają na zmniejszenie czułości to wcześniejsza antybiotykoterapia, mała objętość próbki tkanki; w sytuacjach wątpliwej diagnozy zalecane jest równoczesne wykonywanie badania mikrobiologicznego i histopatologicznego; biopsja kości powinna być wykonywana z innego dojścia niż przez obecną przetokę skórną; w trakcie chirurgicznego oczyszczania rany, pobranie kilku materiałów takich jak płyn, tkanki miękkie przykostne, wycinek kości oraz materiał z loży kości objętej procesem zapalnym zwiększa prawdopodobieństwo identyfikacji drobnoustroju, ale jednocześnie może powodować trudności interpretacyjne gdy wyhodowanych jest kilka drobnoustrojów [46]; brak jest danych wskazujących jaki czas powinien upłynąć od ostatniej dawki antybiotyku aby ograniczyć jego wpływ na zmniejszenie czułości badania, wydaje się jednak, że nie powinien być krótszy niż 14 dni

Rekomendacja 6

Wymaz z przetoki nie jest wiarygodnym badaniem diagnostycznym dla określania etiologii zakażenia kości [A1]; wynik takiego badania może być brany pod uwagę jedynie gdy wyhodowany zostanie gronkowiec złocisty [B1]

Rekomendacja 7

W celu określenia etiologii zakażenia kości należy wykonać biopsję zakażonej tkanki i pobrać materiał śródoperacyjny [A1];

Rekomendacja 8

W przypadku wątpliwości dotyczących obecności zakażenia kości, należy wykonać badanie histopatologiczne i mikrobiologiczne bioptatu kości [A1]

3.5. Leczenie chirurgiczne zapalenia kości

- W ostrym zapaleniu kości leczenie chirurgiczne polega na usunięciu kości i tkanek miękkich objętych martwicą i zakażeniem oraz drenażu wydzieliny ropnej [47]
- Skuteczność leczenia ostrej infekcji z pozostawieniem implantu zespalającego wynosi ok 70% [48,49] i może dochodzić do 81-100% przy spełnieniu następujących warunków: wykonanie operacyjnego czyszczenia okolicy implantu, stabilność im-

plantu, wiarygodnej identyfikacji drobnoustroju umożliwiającej dobranie skutecznego antybiotyku w leczeniu zapaleń kości [50,51]; na próbie 132 pacjentów z zakażeniem po zespoleniu wewnętrznym złamania kości, wyleczenie bez usuwania implantu uzyskano u 86% chorych, a w przypadkach z jego usunięciem u 91% [52]. Zmiana stabilizacji wewnętrznej na zewnętrzną może być konieczna, gdy zakażenie jest powodowane przez MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp*., *Candida* spp. [53]

- W ostrej infekcji pooperacyjnej wskazaniem do usunięcia implantu stabilizującego złamanie kości jest niestabilność zespolenia oraz objawy inwazyjnej infekcji w okolicy implantu [54]
- W przewlekłym zapaleniu kości, bez przeprowadzenia właściwego oczyszczenia chirurgicznego antybiotykoterapia jest nieskuteczna [55,56]. Główną przyczyną nawrotów przewlekłego zapalenia kości jest nieradykalne oczyszczenie chirurgiczne [57,58]

Rekomendacja 9

W przewlekłym zapaleniu kości należy przeprowadzić radykalne chirurgiczne oczyszczanie kości z obszarów martwicy [A1]

Rekomendacja 10

Decyzja o usunięciu implantu zespalającego złamanie kości zależy od oceny stabilności zespolenia, rodzaju drobnoustroju powodującego zakażenie oraz możliwości dobrania skutecznej antybiotykoterapii [A1]

3.6. Antybiotykoterapia – uwagi ogólne

- Antybiotykoterapia jest podstawowym leczeniem w typie I i II zapalenia wg Cierny i Madera, natomiast w stopniu III i IV wspomagającym leczenie chirurgiczne
- Badania dotyczące skuteczności antybiotyków są nieliczne, słabe metodologicznie, obejmujące małe grupy pacjentów, bez oceny porównawczej poszczególnych leków oraz niejasno opisanymi innymi ważnymi zmiennymi warunkującymi skuteczność terapeutyczną jak np. leczenie chirurgiczne [59,60]
- W przewlekłym zapaleniu kości brak jest badań wskazujących na przewagę antybiotyków podawanych dożylnie nad antybiotykami podawanymi doustnie [61]
- Wybór antybiotyków w leczeniu zakażenia kości opiera się na następujących przesłankach:
  – identyfikacji gatunku drobnoustroju powodującego zakażenie oraz jego wrażliwości; wybór antybiotyku w zależności od rodzaju drobnoustroju przedstawia tabela 6 i 7
  – penetracji antybiotyku do kości
  – dobrej biodostępności w przypadku antybiotyków doustnych
  – opublikowanych dowodów klinicznych na skuteczność w leczeniu zapaleń kości
  – ze względu na długotrwałą kurację należy uwzględniać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz koszt
- czas antybiotykoterapii: najczęściej proponowany czas terapii wynosi 4-6 tygodni, który wynika z czasu potrzebnego do ponownego unaczynienia kości po zabiegach oczyszczających, jednakże brak jest badań klinicznych potwierdzających przewagę długotrwałej kuracji nad kuracją trwającą 10-14 dni [62,63]
- stosowanie antybiotyków w formie dożylnej wg drobnoustroju jest zawarte w tabeli 6 [56,64,65]

Tabela 6. Leczenie zakażeń kości antybiotykami dożylnymi w zależności od etiologii

Drobnoustrój	Antybiotyk	Dawkowanie u dorosłych	Leczenie alternatywne
Staphylococcus aures			
a) metycylinowrażliwy	Kloksacylina	4-6 x 1- 2 g	Cefazolina 3-4 x 1 g
b) metycylinooporny oraz gronkowce koagulazo-ujemne	Wankomycyna	15 mg/kg co 12 godz.	Teikoplanina 1 x 400 mg (pierwsza doba 2 x 400 mg iv) Linezolid 2 x 600 mg
Streptococcus spp.	Penicylina	4 x 3-5 mln	Ceftriakson 1 x 2 g
Enterobacteriaceae	Ciprofloksacyna	2 x 400 mg	Ceftriakson 1 x 2 g
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazydym Cefepim	2-3 x 2 g 2-3 x 2 g	Piperacylina 6 x 2-4 g, Ciprofloksacyna 3 x 400 mg.
Beztlenowce	Klindamycyna	3 x 600 mg	Penicylina z inhibitorem, Metronidazol

3.7. Antybiotykoterapia doustna

- W leczeniu krwiopochodnego zapalenia kości u dzieci przebiegającego bez powikłań, wykazano, że przejście na leczenie doustne po 1-2 tygodniach prowadzi do porównywalnej skuteczności (>90%) jak leczenie długotrwałe antybiotykiem podawanym dożylnie [66,67,68]; badania dotyczyły najczęściej cefalosporyn I generacji (cefaleksyna, cefadroksyl), kloksacyliny i klindamycyny [69]; czas doustnej antybiotykoterapii wynosił 15-39 dni (średnio 32 dni) [65]; przejście na leczenie doustne jest możliwe po ustaniu gorączki, normalizacji CRP; normalizacja CRP w zakażeniu bez powikłań następuje średnio ok. 7 doby [70]
- Skuteczność leczenia doustnego u dorosłych jest słabo wykazana i główny problem stanowi niska biodostępność antybiotyków beta-laktamowych i zbyt małe stężenie w kości słabiej unaczynionej u dorosłych niż u dzieci; antybiotyki charakteryzujące się dobrym wchłanianiem, których skuteczność była badana w leczeniu zapalenia kości to rifampicyna, fluorochinolony, klindamycyna, kotrimoksazol, linezolid [63,71,72,73]; antybiotyki doustnie najczęściej były podawane przez okres 3-8 tygodni [74]
- Najczęściej przejście na formę doustną jest rozważane po dwóch tygodniach leczenia dożylnego oraz gdy zakażenie jest powodowane przez drobnoustrój wrażliwy na antybiotyki o dobrej biodostępności i penetracji do kości (tabela 7)
- Ciprofloksacyna: badania dotyczące ciprofloksacyny wskazują na podobną skuteczność formy dożylnej i doustnej; forma doustna w zakażeniach kości była najczęściej podawana w dawce 750 mg co 12 godzin [75,76]; zdecydowanie więcej niepowodzeń niż przy stosowaniu dożylnym antybiotyku beta-laktamowego notowano w przypadkach leczenia zakażeń o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* [77]; fluorochinolony nie powinny być stosowane w monoterapii leczenia zakażeń o etiologii gronkowcowej ze względu na wysokie ryzyko niepowodzenia terapeutycznego [78]; w zakażeniach wywołanych przez metycylinooporne gronkowce koagulazo-ujemne, flurochinolony doustne powinny być stosowane w skojarzeniu z rifampicyną [79,80]
- Lewofloksacyna: posiada silniejsze działanie wobec gronkowców niż ciprofloksacyna, jednakże ma mniej badań klinicznych potwierdzających skuteczność [158,159]
- Kotrimoksazol: kotrimoksazol był stosowany w terapii doustnej gronkowcowych zakażeń kości w monoterapii lub w skojarzeniu z rifampicyną; dawka kotrimoksazolu wynosiła 7-8 mg/kg/dobę w przeliczeniu na trimetoprim, podawane w 2 dawkach podzielonych [81,82]; w jednym z badań skuteczność i częstość występowania objawów ubocznych kotrimoksazolu z rifampicyną była porównywalna do linezolidu z rifampicyną [83]
- Cefaleksyna: biodostępność cefaleksyny jest bardzo wysoka, jednakże ocena skuteczności klinicznej była przeprowadzona

jedynie w krwiopochodnym zapaleniu kości u dzieci [84,85,86]; ze względu na słabą biodostępność kloksacyliny (ok. 36%) może stanowić doustny antybiotyk beta-laktamowy z wyboru z leczeniu zakażeń kości o etiologii gronkowców metycylinowrażliwych [87]

- Linezolid: może być skuteczny w leczeniu zapaleń kości o etiologii MRSA lub enterokoków opornych na wankomycynę [88]. Przy dłuższej kuracji (>14 dni) należy monitorować występowanie objawów ubocznych, mielosupresji i neuropatii [89]
- Klindamycyna: charakteryzuje się dobrą biodostępnością i wysoką penetracją do kości, jednakże wobec gronkowców działa jedynie bakteriostatycznie i jest obarczona wyższym ryzkiem powikłań, głównie biegunki poantybiotykowej, może być stosowana w zakażeniach wywołanych beztlenowcami, lub w przypadku wąskich możliwości alternatywnych gdy etiologię stanowi MRSA [89,90]
- Rifampicyna: znaczenie rifampicyny w leczeniu zakażeń kości wynika z jej bakteriobójczego działania wobec *S.aureus*, bardzo dobrego wchłaniania i penetracji do kości oraz do biofilmu; badania kliniczne i metaanalizy dotyczące skuteczności terapii skojarzonej z dodaniem rifampicyny wykazują niejednoznaczność wyników, wymagających weryfikacji [91]; jednakże rifampicyna może być stosowana w skojarzeniu z innym antybiotykiem w trudno leczących się zakażeniach, z obecnością implantu, w sytuacjach gdy nie należy spodziewać się istotnych interakcji z innymi lekami (antykoagulant, leki immunosupresyjne); najszerzej jest przebadane kojarzenie rifampicyny z fluorochinolonem [92]

Tabela 7. Antybiotyki podawane doustnie w leczeniu zapaleń kości

Antybiotyk	Drobnoustrój	Dawkowanie u dorosłych
Cefaleksyna	*Staphylococcus spp. metycylinowrażliwy*	4 x 1000 mg
Klindamycyna	*Staphylococcus* spp, beztlenowce	4 x 300 mg
Rifampicyna[1]	*Staphylococcus* spp	1 x 600 mg
Ciprofloksacyna[2]	*Enterobacteriacae, Staphylococcus* spp	2 x 750 mg
Kotrimoksazol	*Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*	2 x 960 mg
Linezolid	*Staphylococcus aureus metycylinooporny*	2 x 600 mg

[1] Zawsze w skojarzeniu

[2] W leczeniu zakażeń gronkowcowych w skojarzeniu z rifampicyną; stosowanie ciprofloksacyny w monoterapii w zakażeniach powodowanych przez szczepy metycylinooporne, wyjściowo wrażliwe na fluorochinolony, jest obarczone wysokim ryzykiem powstania oporności na tą grupę antybiotyków w czasie kuracji

3.8. Przyczyny niepowodzenia terapii [93]

- Najczęstszą przyczyną braku powodzenie terapii lub nawrotu zapalenia kości jest obecność ciała obcego oraz obecność obszarów martwicy kości
- Inne przyczyny to niewłaściwie zidentyfikowany drobnoustrój, najczęściej z powodu nieprawidłowo pobranego materiału do badania mikrobiologicznego, lekooporność drobnoustroju (pierwotna, lub nabyta w trakcie leczenia), dodatkowe schorzenia pacjenta, zakażenia

Rekomendacja 11

Wybór antybiotyku w zapaleniach kości powinien wynikać z oceny badania mikrobiologicznego, antybiogramu oraz dowodów klinicznych na skuteczność danego leku w terapii zapaleń kości [A1]

Rekomendacja 12

Antybiotykoterapia doustna może być stosowna w zapaleniach kości jeżeli jest możliwe dobranie antybiotyku o dobrej biodostępności i skuteczności potwierdzonej w badaniach klinicznych [A1]

Rekomendacja 13

Czas antybiotykoterapii powinien być ustalany indywidualnie w zależności od rodzaju drobnoustroju oraz efektu klinicznego. Powinien być dłuższy w razie pozostawienia implantu zespalającego złamanie [B1]

4. Zakażenia endoprotez stawowych

4.1. Epidemiologia

- Częstość zakażeń protez jest zależna od skuteczności procedur zapobiegania zakażeniom, przede wszystkim tych dotyczących postępowania w bloku operacyjnym [94]
- Zapadalność na zakażenia protez wynosi 0,5-1% dla stawu biodrowego, 0,5-2% dla stawu kolanowego [95]; zapadalność wzrasta wraz z czynnikami ryzyka pacjenta np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów do prawie 4% [96]
- Rozkład czasowy: w jednym badaniu, na próbie ponad 10000 pacjentów, stwierdzono następujący rozkład czasowy występowania zakażeń [97]:

a) zakażenia wczesne – ostre – stanowiły 30% wszystkich zakażeń
b) zakażenia podostre – w ciągu 3-12 miesięcy od zabiegu: 35%
c) zakażenia późne > 12 miesięcy od zabiegu: 35%

4.2. Etiologia

- 2/3 zakażeń powoduje pojedynczy drobnoustrój, w 7-11% przypadkach zakażeń etiologia nie zostaje zidentyfikowana, głównie w związku z wcześniejszą antybiotykoterapią [98,99]
- Gronkowce złociste i gronkowce koagulazo-ujemne są przyczyną 50-70% zakażeń, paciorkowce ok. 15-20%, inne bakterie Gramdodatnie (Corynebacterium spp., Bacillus spp., Propionibacterium spp.) zwykle uchodzące za drobnoustroje zanieczyszczające próbkę, stanowią przyczynę ok. 7-10% zakażeń, a pałeczki Gram-ujemne 10-15%; beztlenowce rzadko powodują zakażenia protez [100]

4.3. Diagnostyka kliniczna

- Objawy najsilniej wskazujące na zakażenie protezy to zespół objawów: obecność drenującej przetoki (w 30%), naciek zapalny, stały silny ból stawu i gorączka; wyraźne objawy występują głównie w zakażeniach wczesnych gdyż w większości powodowane są przez bardziej wirulentne drobnoustroje jak *S.aureus*; w okresach późniejszych jedynymi objawami może być ból stawu lub obluzowanie protezy [101]
- Prawdopodobieństwo zakażenia jako przyczyny rewizji zmniejsza się wraz z upływem czasu od wszczepienia endoprotezy. W jednym z badań wynosiło 40% w ciągu 2 lat, 18% w okresie 2-4 lat, oraz 8% po upływie 4-10 lat od wszczepienia [102]

4.4. Markery zapalne

- CRP wzrasta po zabiegu wszczepienia protezy osiągając maksymalną wartość po kilku dniach i utrzymuje się na podwyższonym poziomie przez kilka tygodni od wszczepienia protezy stawu biodrowego i wraca do normy w okresie do 2 miesięcy po zabiegu wszczepienia protezy kolanowej [103]
- Na próbie 201 rewizyjnych artroplastyk stawu biodrowego, wykonywanych średnio w okresie 7 lat od założenia protezy, z których zakażenie stwierdzano ostatecznie u ¼ z nich, u pacjentów bez zakażenia średnia wartość CRP wyniosła 8 mg/dl i OB 26 mm/godz., natomiast u pacjentów z zakażeniem odpowiednio 52 mg/dl oraz 55 mm/godz. [104]
- W badaniu obejmującym 151 rewizji protezy stawu kolanowego, z których 45 było zakażonych, ustalono że progowa wartość CRP różnicująca między infekcyjną i nieinfekcyjną przyczyną rewizji wynosi 13 mg/dl z czułością 0,91, specyficznością 0,86, pozytywną wartością przewidywalną 0,74 oraz negatywną wartością przewidywalną 0,95 [105]
- Wartość różnicująca CRP między infekcyjnymi a nieinfekcyjnymi przyczynami obluzowań endoprotez zmniejsza się w diagnostyce powikłań późnych, powodowanych przez mniej inwazyjne drobnoustroje [106]
- W metaanalizie badań markerów zapalnych wykonywanych jako diagnostyka różnicowa przyczyn zapalnych i niezapalnych rewizji protez stawowych wykazano niską wartość diagnostyczną liczby leukocytów oraz OB., natomiast wyższą CRP (czułość 88%, specyficzność 74%) i interleukiny 6 (czułość 97%, specyficzność 91% [106]
- Prokalcytonina: wartość oznaczania prokalcytoniny przed rewizją protezy stawu biodrowego z progiem > 0,3 ng/ml charakteryzuje wysoka specyficzność dla rozpoznania zakażenia (93%), ale bardzo niska czułość (33%) [107]

Rekomendacja 14

U pacjentów z objawami obluzowania protezy prawidłowe wartości markerów zapalnych mają większe znaczenie diagnostyczne niż ich wartości podwyższone, jednakże podwyższona wartość CRP bez innej uchwytnej przyczyny powinna wskazywać na konieczność dalszej diagnostyki w kierunku zakażenia protezy stawowej [B2];

4.5. Badania obrazowe

- W klasycznym badaniu radiologicznym nie stwierdza się cech charakterystycznych dla zakażenia, które pozwalają różnicować z aseptycznym obluzowaniem protezy i badanie jest raczej wykonywane w celu identyfikacji innych przyczyn dolegliwości np. obecności złamania [24,108]
- Badania scyntygraficzne charakteryzują się stosunkowo wysoką negatywną wartością przewidywalną (88%) i słabą pozytywną wartością przewidywalną (30%) co oznacza, że jako badanie czułe, ale mało specyficzne może być przydatne jako wstępne badanie przesiewowe, zaś odchylenia wymagają weryfikacji [109,110,111,112]; badanie scyntygrafii przy zastosowaniu kwasu metylenodwufosfoniowego (MDP) znakowanego technetem-99m jest badaniem mało specyficznym, wykazującym odchylenia do roku od wszczepienia protezy [113]; zdecydowanie wyższa czułość i specyficzność charakteryzuje badanie z zastosowaniem znakowanych leukocytów z obrazowaniem szpiku kostnego z zastosowaniem koloidu siarczanu znakowanego technetem-99m, jednakże badanie jest drogie, czasochłonne i rzadko dostępne [114,115]; badanie przy zastosowaniu znakowanych in vivo leukocytów przy zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych charakteryzuje się czułością 90% i specyficznością 80% [116]
- Pozytronowa Tomografia Emisyjna (ang. Positron Emission Tomography, PET): w metaanalizie 11 badań, obejmującej 635 pacjentów, czułość i specyficzność PET w diagnostyce zakażenia protezy wyniosła 82% i 87%, jednakże ze względu na znaczną heterogenność badań wyniki należy interpretować z ostrożnością i znaczenie PET powinno zostać zweryfikowane w kolejnych badaniach [117]; w porównaniu z badaniem przy zastosowaniu znakowanych leukocytów z obrazowaniem szpiku kostnego, badanie PET słabo różnicuje miedzy infekcyjnym i aseptycznym obluzowaniem protezy [118]
- Badania tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego: wykonywanie badania tomografii komputerowej jest ogra-

niczone ze względu na obecność artefaktów utrudniających ocenę obrazu, na zakażenie bardziej wskazują zmiany w obrębie tkanek miękkich otaczających protezę [119,120,121]

Rekomendacja 15

Ze względu na brak wystarczających badań nie zostają sformułowane zalecenia dotyczące znaczenia tomografii komputerowej i badania rezonansu magnetycznego w diagnostyce zakażenia protezy stawowej

Rekomendacja 16

Zastosowanie scyntygrafii zaleca się gdy nie jest możliwe diagnostyczne nakłucie stawu lub wynik badania nie jest diagnostyczny [C1]

4.6. Diagnostyka cytologiczna i histopatologiczna

- Badanie płynu stawowego: badanie analityczne płynu stawowego pobranego przez nakłucie należy do najważniejszych badań wykonywanych w kierunku ropnego zakażenia [122,123,124]; w płynie z nakłucia jamy stawu z endoprotezą, przed wykonaniem rewizji należy ocenić liczbę leukocytów i zawartość procentową granulocytów; liczba leukocytów > 1760/ml lub odsetek granulocytów > 65% bardzo silnie wskazuje na zakażenia protezy stawu kolanowego [125] a liczba leukocytów > 4200/m/ lub odsetek granulocytów > 80% wskazuje na zakażenie protezy stawu biodrowego [126]; wartości progowe mogą nie mieć zastosowania u pacjentów z innymi procesami zapalnymi np. na tle schorzeń reumatologicznych [127]; wartości diagnostyczne analizy biochemicznej płynu stawowego podane są w tabeli 8
- Badanie histopatologiczne: badanie zamrożonej tkanki okołostawowej, w którym w preparacie mikroskopowym w powiększeniu x 400 stwierdzane jest co najmniej 5-10 leukocytów w polu widzenia ma czułość 80% i specyficzność ok. 90% dla zakażenia protezy [128,129,130,131]

Tabela 8. Wartość diagnostyczna leukocytozy i odsetka granulocytów w płynie stawowym z okolicy endoprotezy wskazująca na zakażenie.

Autor badania	**Liczba leukocytów w 1 µl**	Czułość	Specyficzność	Pozytywna wartość przewidywalna	Negatywna wartość przewidywalna
Parvizi,[132] staw kolanowy	>1760	90%	99%	99%	88%
Ghanem[133] staw kolanowy	>1110	91	88	87	91
Trampuz[125] staw kolanowy	>1700	94	88	73	98
Schnisky [126] staw biodrowy	> 4200	84%	89%		
	% granulocytów				
Parvizi[132]	>73%	93	95	96	91
Ghanem[133]	>64%	95	95	92	97
Trampuz [125]	>65%	97	98	94	99
Schinsky [126] staw biodrowy	>80%	84	85		

Rekomendacja 17

Nakłucie stawu z endoprotezą i badanie płynu stawowego z oceną liczby leukocytów, rozmazem i badaniem mikrobiologicznym zaleca się jest jako badanie z wyboru w diagnostyce zakażenia protezy stawowej; jeżeli stan kliniczny pacjenta nie wskazuje na konieczność podawania antybiotyku, powinien zostać odstawiony co najmniej 2 tygodnie przed pobraniem materiału na badanie mikrobiologiczne [A1]

Rekomendacja 18

W razie wątpliwości co do rozpoznania zakażenia w trakcie operacji, zaleca się pobranie materiału na badanie histopatologiczne zamrożonej tkanki okołostawowej [B1]

4.7. Diagnostyka mikrobiologiczna

- Identyfikacja drobnoustroju powodującego zakażenie protezy ma podstawowe znaczenie dla doboru optymalnej antybiotykoterapii
- Wymaz z przetoki
- Podobnie jak dla zapaleń kości, wykonywanie posiewów poprzez wymaz z przetoki może identyfikować jedynie bakterie kolonizujące i nie powinien być wykonywany; jedynie w ostrym zapaleniu stawu pobranie wymazu poprzez przetokę jest dopuszczalne, jednakże wynik należy interpretować z ostrożnością gdy stwierdza się są gronkowce koagulazo- ujemne [134]
- Przedoperacyjna punkcja stawu z endoprotezą:
  – jest badaniem, które zawsze powinno być wykonane zarówno dla oceny zawartości leukocytów jak i badania

mikrobiologicznego; wnioski z badania mikrobiologicznego zależą od oceny prawdopodobieństwa zakażenia, ocenianego na podstawie obrazu klinicznego i innych badań dodatkowych. W badaniu oceniającym 270 punkcji stawu z endoprotezą, wykonywanych rutynowo przed zabiegiem rewizyjnym, w 32 przypadkach uzyskano wyniki fałszywie dodatnie (kontaminacja), a jedynie w 6 przypadkach uzyskano wzrost drobnoustroju, który powodował zakażenie [135]. Najczęściej w próbach fałszywie dodatnich stwierdzano gronkowce koagulazo-ujemne i w wielu przypadkach do wzrostu dochodziło jedynie na podłożu płynnym i w zdecydowanej większości przypadków nie uzyskano wzrostu drobnoustroju przy ponownej punkcji [135]; w tym samym badaniu wykazano bardzo częsty fałszywie dodatni wzrost bakterii z materiału z wymazu śródoperacyjnego – aż w 54 przypadkach na 256 rewizji stawu biodrowego bez zakażenia uzyskano wzrost, w 60% był to gronkowiec koagulazo-ujemny

  – w porównaniu z materiałem śródoperacyjnym, czułość posiewu z punkcji przedoperacyjnej płynu stawowego wynosi 82-87% zaś specyficzność 91-95% [136,137]
  – pobrany płyn, szczególnie jeżeli uzyskano małą objętość, powinien zostać umieszczony w podłożach pediatrycznych na krew co zwiększa czułość badania [138]
  – jeżeli jest to klinicznie możliwe, podawane antybiotyki należy odstawić na co najmniej dwa tygodnie przed pobraniem materiału, a antybiotyk do profilaktyki okołooperacyjnej powinien zostać podany w trakcie operacji – ale po pobraniu materiału na badanie mikrobiologiczne [164]
  – preparat bezpośredni charakteryzuje się wysoką specyficznością jednakże bardzo niską czułością [102,139]
- materiał śródoperacyjny
  – czułość identyfikacji bakterii w tkankach okołostawowych pobranych śródoperacyjnie wynosi jedynie 37-61% [140,141]
  – podawanie antybiotyku w ciągu 3 miesięcy przed zabiegiem zdecydowanie zmniejsza czułość badania [142,143]
  – wyniki posiewu materiału śródoperacyjnego mogą być fałszywie dodatnie; w jednym z badań aż w 61% przypadków stwierdzano wzrost drobnoustrojów mimo braku obecności zakażenia; w przypadku identyfikacji w gronkowców koagulazo-ujemnych wynik nie ma wartości różnicującej miedzy zakażeniem a kolonizacja [144,145]
  – ze względu na małą liczbę drobnoustrojów w miejscu zakażenia protezy, materiał śródoperacyjny powinien być pobrany z 5-6 miejsc i przesłany do laboratorium w osobnych sterylnych pojemnikach; wyhodowanie tego samego drobnoustroju co najmniej z 3 miejsc charakteryzuje czułość 65% i specyficzność 99% dla właściwej identyfikacji patogenu powodującego zakażenie oraz rozpoznania zakażenia [102]; jeżeli drobnoustrój wyhodowany jest tylko z jednego miejsca, prawdopodobieństwo właściwego rozpoznania zakażenia wynosi 5-33% i nie może stanowić podstawy do postawienia diagnozy zakażenia lub określenia jego etiologii [102]; do badania można pobrać śródoperacyjnie następujący materiał: płyn z okolicy endoprotezy, zmienione zapalenie tkanki (ziarnina otaczająca endoprotezę), oraz wycinek z torebki stawowej; płyn powinien być pobrany na podłoża płynne dla posiewów krwi i w zależności od objętości materiału – niekiedy na podłoże pediatryczne; laboratorium powinno zastosować wzbogacone podłoża [146,147]

Rekomendacja 19

W trakcie rewizji stawu z endoprotezą z powodu zakażenia lub jego podejrzenia, zaleca się pobranie na badanie mikrobiologiczne 5-6 wycinków tkanki zmienionej zapalnie z okolicy endoprotezy [A1]

Rekomendacja 20

Nie zaleca się pobierania materiału na badanie mikrobiologiczne poprzez przetokę [A1]

4.8. Kryteria diagnostyczne zakażenia protezy

• Kryteria diagnostyczne wg Musculoskeletal Infection Society z 2011 roku [148]:

1) Obecność przetoki komunikującej się z protezą

lub

2) Wyizolowanie bakterii w posiewie z co najmniej dwóch oddzielnych bioptatów tkanki ze stawu z protezą lub próbek płynu, pobranych przed operacją

lub

3) Stwierdzenie czterech z sześciu następujących kryteriów:

• Podwyższenie CRP lub OB.
• Podwyższenie liczby leukocytów w płynie stawowym
• Podwyższenie odsetka granulocytów w rozmazie płynu stawowego
• Ropny charakter płynu stawowego w trakcie operacji
• Izolacja drobnoustroju w jednej próbce tkanki lub z płynu okołoprotezowego
• Więcej niż 5 leukocytów w polu widzenia mikroskopu o powiększeniu x 400 w badaniu histopatologicznym tkanki okołoprotezowej
• Kryteria diagnostyczne wg Parvizi [122]: spełnienie jednego z poniższych

1) Ostry proces zapalny w badaniu histopatologicznym tkanki okołoprotezowej
2) Przetoka komunikującą się z protezą
3) Wydzielina ropna obecna w przestrzeni stawowej
4) Izolacja tego samego drobnoustroju z dwóch lub więcej posiewów materiału pobranego poprzez punkcję stawu lub z materiału pobranego śródoperacyjnie z tkanki okołostawowej

4.9. Leczenie zakażenia endoprotezy

Leczenie operacyjne obejmuje następujące metody [122]:

a) Rewizja z oczyszczeniem i pozostawieniem protezy
b) Jednoetapowa wymiana protezy: usunięcie protezy i założenie nowej w trakcie tego samego zabiegu operacyjnego:
c) Dwuetapowa wymiana protezy: usunięcie protezy, antybiotykoterapia oraz założenie nowej protezy najczęściej po 6-12 tygodniach
d) Definitywne usunięcie endoprotezy – dotyczy chorych, u których nie ma warunków do ponownego wszczepienia endoprotezy
e) Drobnoustroje powodujące trudniejsze wyleczenie i skłaniające do bardziej agresywnego leczenia operacyjnego: MRSA, *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Pesudomonas aerugionsa*, natomiast inne bakterie Gram-ujemne w zależności od skali lekooporności

a) Rewizja z oczyszczeniem, wymianą części ruchomych i pozostawieniem protezy

• Oczyszczenie z pozostawieniem endoprotezy połączone z antybiotykoterapią jest zalecane gdy 1) do zakażenia doszło w krótkim czasie od wszczepienia lub jest to ostre zakażenie krwiopochodne, 2) czas trwania objawów nie przekracza 3 tygodni, 3) proteza jest stabilna , 4) brak jest rozległego nacieku zapalnego w okolicy endoprotezy, 5) drobnoustrój jest wrażliwy na antybiotyki penetrujące do biofilmu (głównie rifampicyna) [51,101]. Leczenie powinno trwać co najmniej 3 miesiące w zakażeniu stawu biodrowego i 6 miesięcy stawu kolanowego; leczenie dożylne nie powinno trwać krócej niż 2-4 tygodnie. Skuteczność terapii przy zachowaniu wszystkich wymienionych warunków, w tym gdy istnieje możliwość leczenia rifampicyną przekracza 80% i spada do nieakceptowanych wartości gdy te warunki nie są spełnione [149,150].
• Skuteczność leczenia jest zależna od rodzaju drobnoustroju i czasu trwania infekcji. Wykazano, że oczyszczenie bez usunięcia endoprotezy jest skuteczne jedynie przy bardzo krótkim okresie trwania objawów zakażenia przed wykonaniem oczysz-

czenia. W zakażeniach powodowanych przez inne drobnoustroje niż *S.aureus* nie stwierdzono żadnego przypadku wyleczenia jeżeli objawy trwały dużej niż 2 tygodnie [151]. W leczeniu zakażenia protezy stawu kolanowego uzyskano wyleczenie tylko w 1 na 13 pacjentów gdy etiologię stanowił *S.aureus* i 10 na 18 gdy gronkowce koagulazo-ujemne [152]

b) Jednoetapowa wymiana protezy

- Jednoczasowa wymiana endoprotezy i antybiotykoterapia jest skuteczna jeżeli przed operacją zidentyfikowano drobnoustrój i nie należy on do patogenów, które zostały powyżej wymienione jako trudniejsze do erdaykacji, zakażenie przebiega bez poważnych objawów ogólnych, naciek zapalny i biofilm wokół endoprotezy jest skąpy, brak jest przetoki oraz nie jest konieczne stosowanie przeszczepu kostnego. Antybiotyk stosuje się przez 2-3 tygodnie przed dokonaniem rewizji i wymiany protezy oraz następnie przez 6 tygodni [153]. W badaniu 162 pacjentów wykazano u 85% leczonych skuteczność rewizji jednoetapowej [154] oraz większą skuteczność, gdy stosowano cement nasycony antybiotykiem [162]

c) Dwuetapowa wymiana protezy z zastosowaniem spacera (czasowej endoprotezy z antybiotykiem)

- Skuteczność tej metody leczenia jest większa niż wymiany jednoczasowej i przekracza 90% [155,156].

1) Propozycje postępowania wg Zimmerli i wsp.: dwuetapowa wymiana endoprotezy w trakcie tej samej hospitalizacji jest możliwa do rozważenia jeżeli zakażenie powoduje mniej inwazyjny drobnoustrój (np. gronkowiec koagulazo-ujemny). W przypadku zakażeń o takiej etiologii czas podawania antybiotyku po usunięciu zakażonej endoprotezy powinien wynosić ok. 2-4 tygodni, zaś okres antybiotykoterapii po wszczepieniu endoprotezy powinien wynosić 3 miesiące dla stawu biodrowego i 6 miesięcy dla stawu kolanowego; jeżeli zakażenie powodowane jest przez drobnoustrój trudniejszy do eradykacji czas leczenia po usunięciu protezy powinien wynosić 6-8 tygodni. Następnie ok. 2 tygodnie po odstawieniu antybiotyku wykonywana jest punkcja w celu pobrania materiału na badanie mikrobiologiczne i histopatologiczne; jeżeli nie są stwierdzane cechy procesu zapalnego wszczepia się nową endoprotezę bez dodatkowej antybiotykoterapii; jeżeli stwierdzany jest dodani posiew lub wykładniki procesu zapalnego to po wszczepieniu nowej endoprotezy, antybiotykoterapia jest kontynuowana przez 3 miesiące w przypadku stawu biodrowego i 6 miesięcy w przypadku stawu kolanowego [119]
2) Propozycje postępowania wg Leone i wsp.: antybiotykoterapia między usunięciem i wszczepieniem nowej protezy powinna wynosić nie krócej niż 6 tygodni; w przypadku podejrzenia obecności aktywnego zakażenia w trakcie leczenia po usunięciu protezy, należy wykonać aspirację jamy stawowej i zaplanować kolejny zabieg oczyszczający; decyzja o wszczepieniu nowej protezy zależy od wyniku badania histopatologicznego zamrożonego skrawka tkanki pobranej śródoperacyjne. Jeżeli stwierdza się cechy aktywnego procesu zapalnego (> 5 granulocytów w polu widzenia mikroskopu o powiększeniu 400x) należy wykonać ponowne oczyszczenie z wymianą spacera (czasowej endoprotezy z antybiotykiem) na nowy; antybiotyki nie muszą być podawane rutynowo po zabiegu wszczepienia kolejnej protezy [163]
3) Zalecenia postępowania wg IDSA: odstęp między usunięciem i wszczepieniem nowej protezy powinien wynosić 4-6 tygodni przy zastosowaniu antybiotyku dożylnego lub doustnego o dobrej biodostępności; zalecenia wskazują na zasadność odstawienia antybiotyku aż do momentu pobrania materiału śródoperacyjnego w celu zwiększania czułości badania mikrobiologicznego [164]

Antybiotykoterapia doustna:

Leczenie doustnymi antybiotykami jest możliwe jedynie gdy drobnoustrój jest wrażliwy na antybiotyki dobrze wchłaniające się z przewodu pokarmowego i penetrujące do układu kostno-stawowego oraz gdy jest udokumentowana ich skuteczność w badaniach klinicznych. Te warunki spełniają jedynie fluorchinolony, rifampicyna, klindamycyna (jedynie dla beztlenowców), kwas fusydowy i kotrimoksazol; w innych przypadkach należy stosować długotrwałą terapię dożylną.

Tabela 9. Wybór antybiotyku do leczenia zakażeń protezy w zależności od rodzaju drobnoustroju etiologicznego

Antybiotykoterapia z wyboru	Antybiotykoterapia alternatywna/Komentarz
Gronkowiec złocisty metycylinowrażliwy	
Kloksacylina 4 -6 x 1-2 g iv + rifampicyna 1x 600 mg p.o. następnie doustnie cefaleksyna 4x1 g + rifampicyna 1x600 mg	Cefazolina 3 x 1-2 g iv
Gronkowiec złocisty metycylinooporny	
Wankomycyna 15 mg/kg co 8-12 godz. i.v. + rifampicyna 1x600 mg p.o. Następnie doustnie: Rifampicyna 1x600 mg + jeden z nastepujących w zależności od antybiogramu kotrimoksazol 2x960 mg lub lewofloksacyna 1x500mg lub klindamycyna 4x300-450 mg	Teikoplanina w pierwszej dobie 2x400 mg i.v., następnie 1x400 mg i.v. lub doustnie linezolid 2x600 mg w skojarzeniu z rifampicyną, jednakże istnieje większe ryzyko działań niepożądanych
Gronkowce koagulazo-ujemne metyclinowrażliwe	
Kloksacylina 4 x 1-2 g i.v. + rifampicyna 1 x 600 mg p.o., następnie cefaleksyna 4x1 g p.o. + rifampicyna 1x600 mg p.o.	Cefazolina 3x1-2 g i.v.
Gronkowce koagulazo-ujemne metyclinooporne	
Wankomycyna 15 mg/kg co 8-12 godz. i.v. + rifampicyna 1x600 mg p.o. Następnie doustnie: rifampicyna 1x600 mg + jeden z nastepujących :lewofloksacyna 1x500 mg lub ciprofloksacyna 2x750 mg lub kotrimoksazol 2x960 mg lub klindamycyna 4x300-450 mg	Teikoplanina w pierwszej dobie 2x400 mg i.v., następnie 1x 400 mg i.v. (niektóre gatunki gronkowców koagulazo ujemnych mają naturalnie obniżoną wrażliwość na teikoplaninę). Lub doustnie linezolid 2x600 mg w skojarzeniu z rifampicyną, istnieje większe ryzyko działań niepożadanych
***Streptococcus* spp.**	
Penicylina krystaliczna 4x5 mln i.v. lub ceftriakson 1x2 g iv. Następnie doustnie amoksycylina 3x1 g	Leczenie doustne o niewykazanej skuteczności; stężenia amoksycyliny i fenoksymetylpenicyliny w kościach mogą być zbyt niskie [160,161]
Enterococcus faecalis	W jednym badaniu obserwacyjnym nie wykazano różnicy w leczeniu zakażeń enterokokowych protezy między monoterapią a terapią skojarzoną z aminoglikozydem[157] Brak możliwości leczenia doustnego
Ampicylina 4-6x1-2 g i.v. ± gentamycyna 3x 1 mg/kg i.v.	
Enterococcus faecium	
Wankomycyna 2x15mg/kg i.v. ± gentamycyna 3x 1 mg/kg i.v.	
Enterobacteriaceae	
Ceftriakson 1x2 g i.v. lub ciprofloksacyna 2-3x400 mg i.v. Następnie doustnie ciprofloksacyna 2x750 mg	Wybór antybiotyku zależny od antybiogramu
Pseudomonas aeruginosa	
Ceftazydym 3x1-2 g i.v. lub cefepim 3x1-2 g i.v. Następnie doustnie ciprofloksacyna 2x750 mg	Imipenem, meropenem, piepracylina z lub bez tazobaktamu. Ciprofloksacyna p.o.mniej skuteczna niż i.v.
Beztlenowce	
Klindamycyna 3x600 mg i.v. lub metronidazol 3x500 mg i.v. lub ampicylina/sulbaktam 4x3 g i.v. Następnie doustnie klindamycyna 4x300-450 mg lub amoksycylina z klawulanianem 3x875/125 mg lub metronidazol 3x500 mg	Klindamycynę należy stosować ostrożnie u osób > 60 roku życia ze względu na większe ryzyko zakażenia *Clostridium difficile*

Rekomendacja 21

Leczenie zakażenia protezy stawowej poprzez oczyszczanie i pozostawienie protezy przeprowadza się u pacjentów, u których 1) do zakażenia doszło w krótkim czasie od wszczepienia lub jest to ostre zakażenie krwiopochodne, 2) czas trwania objawów nie przekracza 3 tygodni, 3) proteza jest stabilna , 4) brak jest cech rozległego zakażenia tkanek miękkich, 5) drobnoustrój jest wrażliwy na antybiotyki penetrujące biofilm (głównie rifampicyna) [B2]

Rekomendacja 22

Antybiotykoterapia w rewizji endoprotezy z powodu zakażenia, bez jej usunięcia, zalecana jest przez trzy miesiące w przypadku stawu biodrowego i 6 miesięcy w przypadku protezy stawu kolanowego [C1]

Rekomendacja 23

Dwuetapowa rewizja endoprotezy z zastosowaniem spacera (czasowej endoprotezy z antybiotykiem) jest bardziej skuteczna niż wymiana jednoczasowa [B1]

Rekomendacja 24

Jednoetapowa wymiana protezy jest możliwa do przeprowadzenia jeśli: zakażenie nie jest wywołane przez patogeny które powodują zakażenia trudniejsze do wyleczenia (MRSA, *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Pseudomonas aeruginosa*), nie występują objawy ogólne zakażenia, brak jest nacieku zapalnego wokół endoprotezy oraz przetoki, nie jest konieczne zastosowanie przeszczepu kostnego [C1]

Rekomendacja 25

Przy jednoetapowej rewizji i wymianie endoprotezy antybiotyk stosuje się przez 2-3 tygodnie przed rewizją oraz następnie przez 6 tygodni [C1]

Rekomendacja 26

Czas stosowania antybiotyków przy dwuetapowej wymianie protezy wynosi ok. 4-6 tygodni przed wszczepieniem nowej protezy, jednakże powinien być uzależniony od wyników kontrolnych badań punkcji , wykonywanej w kierunku oceny procesu zapalnego, badania histopatologicznego i mikrobiologicznego [B1]

5. Kategorie zaleceń

Zalecenia wsparte są systematycznym przeglądem wyników badań oraz meta analizami i wynikającej z niej kategoryzacji zaleceń według ich siły oraz jakości dowodów.
Zalecenia zostały wsparte oceną jakości danych i klasyfikacją siły zaleceń w oparciu o tzw. system GRADE, co raz częściej stosowany w trakcie tworzeniu rekomendacji towarzystw naukowych [165,166,167,168]. System oceny jakości zaleceń wg GRADE został również zastosowany w najnowszych wytycznych Center for Diseases Control jak również jest propagowany przez polskie środowiska zajmujące się wdrażaniem zasad medycyny opartej na faktach [169,170,171]

Tabela 10. Kategoryzacja rekomendacji

Kategoria	Definicja
Jakość dowodów	
A – wysoka jakość	Bardzo mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią nasze zaufanie do oceny efektu; ocena efektu wynika z badań randomizowanych
B – umiarkowana jakość	Za prawdopodobne należy uznać, że dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na nasze zaufanie do oceny efektu i mogą ją zmienić ocenę; ocena wynika z następujących: 1) badań randomizowanych ale przeprowadzonych z istotnymi ograniczeniami, do których należy m.in. brak zaślepienia, brak określenia rokowania, niestałość wyników (różnice w zależności od badanej populacji), szerokie przedziały ufności wynikające z małej grupy badanych 2) z badań obserwacyjnych gdy zaistniały okoliczności, które powodują podwyższenie jakości dowodów np. wyraźne są efekty zastosowanej interwencji
C – niska jakość	Za wysoce prawdopodobne należy uznać, że dalsze badania będą miał istotny wpływ na nasze zaufanie do oceny efektu i jest prawdopodobne, że ocena zostanie zmieniona; ocena efektu wynika z badań obserwacyjnych
D – bardzo niska jakość	Jakakolwiek ocena efektu jest bardzo niepewna
Siła zaleceń	
Siła zaleceń określa pewność z jaką pożądany efekt interwencji przeważa nad efektami ubocznymi (np. objawy uboczne leku) lub konsekwencjami wynikającymi z niepodjęcia interwencji	
Siła zaleceń wskazujących na stosowanie danego działania	
1 – silne zalecenie do stosowania danej interwencji	Pożądany efekt interwencji w sposób jasny przeważa nad efektami ubocznymi; interwencja powinna być zaproponowana większości pacjentom
2 – słabe zalecenie do stosowania interwencji	Przewaga pożądanego efektu interwencji nad efektami ubocznymi jest niepewna gdyż dowody są nikłej jakości lub pożądany efekt i objawy uboczne mogą się równoważyć; należy rozważyć alternatywne rozwiązania i omówić z pacjentem w celu wybrania właściwej opcji uwzględniającej jego preferencje

Siła zaleceń wskazujących na niestosowanie danego działania	
1 – silne zalecenie do niestosowania interwencji	Pożądany efekt interwencji w sposób jasny nie przeważa nad efektami ubocznymi; interwencja nie powinna być podejmowana u większości pacjentów
2 – słabe zalecenie do niestosowania interwencji	Przewaga niestosowania danej interwencji w stosunku do jej stosowania jest niepewna gdyż dowody są niskiej jakości

Piśmiennictwo

1. Dellinger E., Miller S., Wertz M., i wsp.: Risk of infection after open fracture of the arm or leg, Arch Surg 1988;123: 1320–27.
2. Harley B., Beaupre L., Jones C., i wsp.: The effect of time to definitive treatment on the rate of nonunion and infection in open fractures, J Orthop Trauma 2002; 16:484–90.
3. Bowen T., Widmaier J.: Host classification predicts infection after open fracture, Clin Orthop Relat Res 2005;433:205-11.
4. Gustilo R., Mendoza R., Williams D.: Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures, J Trauma 1984;24:742-6.
5. Patzakis M., Wilkins J.: Factors influencing infection rate in open fracture wounds, Clin Orthop Relat Res 1989;243:36-40.
6. Gustilo R., Gruninger R., Davis T.: Classification of type III (severe) open fractures relative to treatment and results, Orthopedics 1987;10:1781-8.
7. Gosselin R., Roberts I., Gillespie W.: Antibiotics for preventing infection in open limb fractures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003764.
8. Gustilo R., Anderson J.: Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses, J Bone Joint Surg Am 1976;58:453-8.
9. Skaggs D., Friend L., Alman B. , i wsp.: The effect of surgical delay on acute infection following 554 open fractures in children, J Bone Joint Surg Am 2005;87:8-12.
10. Lee J.: Efficacy of cultures in the management of open fractures, Clin Orthoped Rel Res 1997;339:71-5.
11. Valneziano C., Chttar-Cora D., O'Neill A., i wsp.: Efficacy of primary wound cultures in long bone open extremity fractures: are they of any value ? Arch Orthoped Trauma Surg 2002;122:259-61.
12. Carsenti-Etess H., Doyon F., Desplacs F., i wsp.: Epidemiology of bacterial infection during management of open leg fractures, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:315-23.
13. Trampuz A, Zimmerli W.: Antimicrobial agents in orthopaedic surgery, Drugs 2006;66: 1089-1105
14. Hauser C., Adams C., Eachempati S.: Surgical Infection Society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guideline, Surg Infect 2006;7:379-405.
15. Hoff W.: East Practice Management Guidelines Work Group: Update to Practice Management Guidelines for Prophylactic Antibiotic Use in Open Fractures, J Trauma 2011;70:751-4.
16. Henry S., Ostermann P., Seligson D.: The prophylactic use of antibiotic impregnated beads in open fractures, J Trauma. 1990;30:1231-8.
17. Ostermann P., Seligson D., Henry S.: Local antibiotic therapy for severe open fractures, J Bone Joint Surg Br 1995; 77:93-7.
18. Keating J., Blachut P., O'Brien P., i wsp.: Reamed nailing of open tibia fractures: does the antibiotic bead pouch reduce the deep infection rate? J Orthop Trauma 1996;10:298-303.
19. Moehring H., Gravel C., Chapman M., i wsp.: Comparison of antibiotic beads and intravenous antibiotics in open fractures, Clin Orthop 2000;372:254-61.

20. Cierny G., Mader J.,Pennick H.: A clinical staging system of adult osteomyelitis, Contemp Orthop 1985;10:17-37.
21. Gentry L.: Management of ostemoyelitis, Intern J Antimicrob Agents 1997;9:37-42.
22. Dirschl D., Almekinders L.: Osteomyelitis: common causes and treatment recommendations, Drugs 1993;45:29-43.
23. Boutin R., Brossmann J., Sartoris D., i wsp.: Update on imaging of orthopedic infections, Orthopedic Clin North Am 1998; 29: 41-66.
24. Palestro Ch.: Imaging of musculoskeletal infections, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2006;20: 1197-218.
25. Gold R., Hawkins R., Katz R.: Bacterial osteomyelitis: findings on plain radiography, CT, MR, and scintigraphy, Am J Roentgenol 1991; 157: 365–70.
26. Santiago C., Gimenez C., McCarthy K.: Imaging of osteomyelitis and musculoskeletal soft tissue infections: current concepts, Rheum Dis Clin North Am 2003; 29**:** 89–109.
27. Tumeh S., Aliabadi P., Weissman B.: Disease activity in osteomyelitis: role of radiography, Radiology 1987; 165:781-4.
28. Kapoor A, Page S, Lavalley M, i wsp.: Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis, Arch Intern Med 2007; 167:125-137
29. Schweitzer M., Daffner R., Weissman B., i wsp.: ACR appropriateness criteria on suspected osteomyelitis in patients with diabetes mellitus, J Am Coll Radiol 2008; 5:881-6.
30. Dagirmanjian A., Schils J., McHenry M., i wsp.: MR imaging of vertebral osteomyelitis revisited, Am J Roentgenol 1996; 167:1539-45.
31. Ledermann H., Schweitzer M., Morrison W., i wsp.: MR imaging findings in spinal infections: rules or myths? Radiology 2003; 228:506-9.
32. Pineda C.: Role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy, Sem Plastic Surg 2009;23:80-9.
33. Pakos E., Koumoulis H., Fotopoulos A., i wsp.: Osteomyelitis: antigranulocyte scintigraphy with 99mTC radiolabeled monoclonal antibodies for diagnosis-meta-analysis, Radiology 2007; 245: 732–41.
34. Guo-lin W., Kui Z., Zhen-feng L.: A meta-analysis of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus scintigraphy in the evaluation of suspected osteomyelitis, Nuclear Med Comm 2011;32:1134-42.
35. Bohndorf K.: Infection of the appendicular skeleton, Eur Radiol 2004;14(Suppl 3):E53–E63.
36. Termaat M., Raijmakers H., Scholten F., i wsp.: The accuracy of diagnostic imaging for the assessement of chronic osteomyelitis: a systematic review and metaanalysis, J Bone Joint Surg Am 2005;87:2464-71.
37. Howie D., Savage J., Wilson T. , i wsp.: The technetium phosphate bone scan in the diagnosis of osteomyelitis in childhood, J Bone Joint Surg 1983;65A:431-7.
38. Butt W.: The radiology of infection, Clin Orthop 1973;96:20-30.
39. Deysine M, Rafkin H., Teicher I. , i wsp.: Diagnosis of chronic and postoperative osteomyelitis with gallium 67 citrate scans, Am J Surg 1975;129:632-5.
40. Zuluaga A., Galvis W., Jaimes F., i wsp.: Lack of microbiological concordance between bone and non bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study, BMC Infec Dis 2002;2:8.
41. Zuluaga A., Galvis W., Saldarriaga J., i wsp.: Etiologic diagnosis of chronic osteomyelitis, Arch Intern Med 2006;166:95-100.
42. Perry C., Pearson R., Miller G.: Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the preoperative assessment of osteomyelitis, J Bone Joint Surg Am 1991;73:745-9.
43. Mackowiak P., Jones S., Smith J.: Diagnostic value of sinus tract cultures in chronic osteomyelitis, JAMA 1978;239:2772-5.
44. White L., Schweitzer M., Deely D., i wsp.: Study of osteomyelitis: utility of combined histologic and microbiologic evaluation of percutaneous biopsy samples, Radiology 1995;197:840-2.
45. Wu J., Gorbachova T., Morrison W., i wsp.: Imaging-guided bone biopsy for osteomyelitis: are there factors associated with positive or negative cultures? Am J Roentgenol 2007;188:1529-34.
46. Patzakis M., Wilkins J., Kumar J., i wsp.: Comparison of the results of bacterial cultures from multiple sites in chronic osteomyelitis of long bones, J Bone Joint Surg 1994;76:664-7.

47. Parson B., Strauss E.: Surgical management of chronic osteomyelitis, Am J Surg 2004; suppl; 188:57S-66S.
48. Rightmire E., Zurakowski D., Vrahas M.: Acute infections after fracture repair: management with hardware in place, Clin Orthop Relat Res 2008;466: 466–72.
49. Berkes M., Obremskey W., Scannell B., i wsp.: Southeast Fracture Consortium. Maintenance of hardware after early postoperative infection following fracture internal fixation, J Bone Joint Surg Am 2010;92:823–8.
50. Trebse R., Pisot V., Trampuz A.: Treatment of infected retained implants, J Bone Joint Surg Br 2005;87:249–56.
51. Zimmerli W., Widmer A., Blatter M., i wsp.: Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group, JAMA; 1998;279:1537–41.
52. Trampuz A., Gilomen A., Fluckiger U., i wsp.: Treatment outcome of infections associated with internal fixation devices: Results from a 5-year retrospective study (1999-2003). 45th ICAAC, American Society for Microbiology, December 16-19, 2005, Washington, DC; No. K-882.
53. Trampuz A., Zimmerli W.: Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices, Injury 2006;37:S59-S66.
54. Mouzopoulos G., Kanakaris N., Kontaklis G.: Management of bone infections in adults: the surgeon's and microbiologist's Perspectives, Injury 2011;42;suppl 5:S18-23.
55. Cierny G.: Surgical Treatment of Osteomyelitis, Plast Reconstr Surg 2011; 127 (Suppl.): 190S-204S.
56. Rao N., Ziran B., Lipsky B.: Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery, Plast Reconstr Surg 2011 127 (Suppl.): 177S-187S.
57. Tice A., Hoaglund P., Shoultz D.: Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy, Am J Med 2003;114: 723–8.
58. Tetsworth K., Cierny G.: Osteomyelitis debridement techniques, Clin Orthop Relat Res 1999;360:87–96.
59. Lazzarini L., Lipsky B., Mader J.: Antibiotic treatment of osteomyelitis. What have we learned from 30 years of clinical trials ? Inter J Infect Dis 2005;9:127-38.
60. Stengel D., Bauwens K., Sehouli J., i wsp.: Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections, Lancet Infec Dis 2001;1:175-88.
61. Conterno L., da Silva Filho C.: Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004439. DOI: 10.1002/14651858.CD004439.pub2.
62. Haidar R., Der Boghossian A., Atiyeh B.: Duration of post-surgical antibiotics in chronic osteomyelitis: empiric or evidence-based? Int J Infect Dis 2010; 14:e752–8.
63. Spellberg B., Lipsky B.: Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults, Clin Infect Dis 2012;54:393-407.
64. Lew D., Waldvogel F. Osteomyelitis, Lancet 2004;364:369-74.
65. Lew D., Waldvogel F. Osteomyelitis, N Engl J Med 1997;334:999-1007.
66. Bachur R., Pagon Z.: Success of short course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood, Clin Pediatr 2007;46:30-5.
67. Zaoutis T., Localio R., Leckerman K., i wsp.: Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children, Pediatrics 2009;123:636-42.
68. Jaberi F., Shahcheraghi G., Ahadzadeh M: Short intravenous antibiotic treatment of acute osteomyelitis in children, J Pediatr Orthop 2002;22:317-20.
69. Le Saux N., Howard A., Barrowman N., i wsp.: Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: a systematic review, BMC Infect Dis 2002;2:16.
70. Roine I., Faingezicht I., Arguedas A., i wsp.: Serial serum C-reactive protein to monitor recovery from acute hematogenous osteomyelitis In children, Ped Infect Dis J 1995;14:40-3.
71. Drancourt M., Stein A., Argenson J., i wsp.: Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin, J Antimicrob Chemother 1997;39:235-40.

72. Black J., Hunt T., Godley P., i wsp.: Oral antimicrobial therapy for adults with osteomyelitis or septic arthritis, J Infect Dis 1987;155:968-72.
73. Mader J., Cantrell J., Calhoun J.: Oral ciprofloxacin compared with standard parenteral antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults, J Bone Joint Surg Am 1990;72:104-10.
74. Naval G. , Samuel A., Atmar R.: Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis, J Infect; 2007; 54: 539-44.
75. Greenberg R., Tice A., Marsh P., i wsp.: Randomized trial of ciprofloxacin compared with other antimicrobial therapy in the treatment of osteomyelitis, Am J Med 1987; 82:266–9.
76. Gentry L., Rodriguez G.: Oral ciprofloxacin compared with parenteral antibiotics in the treatment of osteomyelitis, Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:40–3.
77. Greenberg R., Tice A., Marsh P., i wsp.: Randomized trial of ciprofloxacin compared with other antimicrobial therapy in the treatment of osteomyelitis, Am J Med 1987; 82:266–9.
78. Dellamonica P., Etesse-Carsenti H., Bernard E., i wsp.: Pefloxacin in the treatment of bone infections associated with foreign material, J Antimicrob Chemother.1990;26 (suppl B):199-205.
79. Henry N., Rouse, A., Whitesell M., i wsp.: Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis with ciprofloxacin or vancomycin alone or in combination with rifampin, Am J Med 1987; 82:73–75.
80. Zimmerli, W., Widmer, M., Blatter, R.: Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group, JAMA 1998 279:1537–41.
81. Euba G., Murillo O., Fernandez-Sabe N., i wsp.: Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis, Antimicrob Agent Chemother 2009; 53:2672-6.
82. Stein A., Bataille J., Drancourt M., i wsp.: Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole), Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:3086–91.
83. Nguyen S., Pasquet A., Legout L., I wsp.: Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections, Clin Microbiol Infect 2009; 15:1163–9.
84. Meyers B., Kaplan K., Weinstein L.: Cephalexin: microbiological effects and pharmacologic parameters in man, Clin Pharm Ther 1969 10: 810.
85. Peltola H., Unkila-Kallio L., Kallio M.: Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood. The Finnish Study Group, Pediatrics 1997; 99: 846-52.
86. Bachur R., Pagon Z.: Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood, Clin Pediatr 2007; 46: 30-5.
87. Nauta E., Mattie H.: Dicloxacillin and cloxacillin: pharmacokinetics in healthy and hemodialysis subjects, Clin Pharmacol Ther . 1976;20:98-108.
88. Falgas M., Siempos I., Papagelopoulos P., i wsp.: Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections, Intern J Antimicrob Agent 2007;29:233-9.
89. Kucer's The use of antibiotics' 6-th ed, ASM Press, 2010.
90. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children, Clin Infect Dis 2011;52:1-38.
91. Perlotrh J., Kuo M., Tan J., i wsp.: Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections, Arch Intern Med 2008;168:805-19.
92. Forrest G.,Tamura K.: Rifampin combination therapy for non-mycobacterial infection, Clin Microbiol Rev 2010;23:14-34.
93. Ciampolini J., Harding K.: Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often ? Postgrad Med J 2000;76:479-83.

94. The American Academy of Orthopaedic Surgeons – Prevention of deep periprosthetic joint infection, instructional course lecture, J Bone Joint Surg Am 1996; 78-A; 458-71.
95. Uckay I. Lew D.: Infections in skeletal prostheses. In: Bennett and Brachman's Hospital Infections. Wolters Kluwert/ Lippincott 5-th ed2007;
96. Bongartz T., Halligan C.: Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum 2008 15;59:1713-20.
97. Phillips J., Crane T., Noy M.: The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital, Journal of Bone and Joint Surgery – British Volume 2006; 88-B: 943-8.
98. Sia I., Berbari E., Karchmer A.: Prosthetic joint infections, Infect Dis Clin North Am 2005;19:885-914.
99. Berbari E., Marculescu C., Sia I., i wsp.: Culture-negative prosthetic joint infection, Clin Infect Dis 2007;45:1113-9.
100. Mayhal G., i wsp.: Hospital epidemiology and Infection Control 2004 3-th Ed. Lippincott Williams and Wilkins.
101. Zimmerli W.,Trampuz A., Ochsner P.: Prosthetic joint infection, New Eng J Med 2004;351:1645-54.
102. Atkins B., Athanasou N., Deeks J., i wsp.: Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty, J Clin Microbiol 1998: 2932–9.
103. Bilgen., Atici T., Durak K. , i wsp.: C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty, J Int Med Res 2001;29:7-12.
104. Schinsky M., Della Valle C., Sporer S., i wsp. : Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthropalsty, J Bone Joint Surg Am 2008;90:1869-75.
105. Duncan C., Greidanus N., Bassam A., i wsp.: Prospective evaluation diagnose infection before revision total knee arthroplasty, J Bone Joint Surg Am 2007;89:1409-16.
106. Berbari E., Mabry T., Tsaras G., I wsp.: Inflammatory Blood Laboratory Levels as Markers of Prosthetic Joint Infection A Systematic Review and Meta-Analysis, J Bone Joint Surg Am 2010;92:2102-9
107. Bottner F., Wegner A., Winkelmann W., i wsp.: Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement, J Bone Joint Surg Br 2007;89:94-9
108. Tigges S., Stiles R., Roberson J.: Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs , Am J Roentgenol 1994;163:377-80.
109. Toms A., Davidson D.,Masri B., i wsp.: The management of peri-prosthetic infection in total joint arthroplasty, J Bone Joint Surg Br 2006;88-B:149-55.
110. Levitsky K., Hozack W., Balderston R., i wsp.: Evaluation of the painful prosthetic joint. Relative value of bone scan, sedimentation rate, and joint aspiration, J Arthroplasty 1991;6:237-44.
111. Stumpe K., Notzli H., Zanetti M., i wsp.: PDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three phase bone scintigraphy, Radiology 2004;231:333-41.
112. Gemmel F., Wynagert H., Love C, i wsp. Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012 39:892–909.
113. Smith S., Wastie M., Forster I.: Radionuclide bone scintigraphy in the detection of significant complications after total knee joint replacement, Clin Radiol 2001;56:221-4
114. Palestro C., Love C., Tronco G., i wsp.: Combined labeled leukocyte and technetium 99m sulfur colloid bone marrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection, Radiographics 2006; 26: 859–70.
115. Love C., Tomas M., Marwin S., i wsp.: Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement, Radiographics 2001;21:1229-38.
116. Pakos E., Trikalinos T., Fotopoulos A., i wsp.: Prosthesis infection: diagnosis after total joint arthroplasty with antigranulocyte scintigraphy with 99mTc-labeled monoclonal antibodies—a metaanalysis, Radiology 2007;242:101–8.
117. Kwee T., Kwwe R., Alavi A.: FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35:2122–32.

118. Love C., Marwin S., Tomas M., i wsp.: Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection fluorine-18 FDG and indium-111-labeled leukocyte/technetium-99m-sulfur colloid marrow imaging, J Nucl Med 2004;45:1864-71.
119. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.: Prosthetic-joint infections, N Engl J Med 2004;351:1645-51.
120. Cyteval C., Hamm V., Sarrabère M., i wsp.: Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging, Radiology 2002; 224: 477–483.
121. Cooper J., Ranawat A., Potter H.: Magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of hip pain after total hip arthroplasty, J Arthroplasty 2009;24:661-9.
122. Pozo J., Patel R.: Infection associated with prosthetic joints, N Engl J Med 2009;361:787-94.
123. Schinsky M., Della Valle C., i wsp.: Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty, J Bone Joint Surg Am 2008;90:1869-75.
124. AAOS Clinical Practice Guideline: Diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee, J Am Acad Orthop Surg 2010 ; 18:771-2.
125. Trampuz A., Hanssen A., Osmon D., i wsp.: Synovial fluid leukocyte count and differential for diagnosis of prosthetic knee infection, Am J Med 2004;117:556-62.
126. Schinsky M., Della Valle C., Sporer S., i wsp.: Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty, J Bone Joint Surg Am 2008;90:1869-75.
127. Gomez E., Patel R.: Laboratory diagnosis of prosthetic joint infection, Part I, Clin Microbiol News 2011;33:55-60.
128. Athanasou N., Pandey R., de Steiger R., i wsp.: Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty, J Bone Joint Surg Br 1995; 77: 28–33.
129. Feldman D., Lonner J., Desai P., i wsp.: The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty, J Bone Joint Surg Am 1995; 77: 1807–13.
130. Tohtz, S.: Validity of frozen sections for analysis of periprosthetic loosening membranes, Clin Orthop Relat Res 2010; 468:762-768.
131. Esposito E., Leone S., Bassetti M, i wsp.: Italian Guidelines for the Diagnosis and Infectious Disease Management of Osteomyelitis and Prosthetic Joint Infections in Adults, Infection 2009;37:478-496.
132. Parvizi J., Ghanem E., Menashe S., i wsp.: Periprosthetic infection: What are the diagnostic challenges? Bone Joint Surg Am 2006;88:138-47.
133. Ghanem E., Parvizi J., Burnett S., i wsp.: Infection at the site of total knee arthroplasty cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty, J Bone Joint Surg Am 2008;90:1637-43.
134. Cune, J.: A superficial swab culture is useful for microbiologic diagnosis in acute prosthetic joint infections, Clin Orthop Relat Res 2009; 467:531-5.
135. Barrack R., Harris W.: The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty, J Bone Joint Surg Am 1993;75:66-76.
136. Ali F.: Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty, J Arthroplasty 206 21:221-6.
137. Roberts P.,Walters A., and McMinn D., I wsp.: Diagnosing infection in hip replacements. The use of fine needle aspiration and radiometric culture, J Bone Joint Surg Br 1992;74:265-9.
138. Hughes J., Vetter E., Patel R., i wsp.: Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid, J Clin Microbiol 2001;39:4468-71.
139. Spangehl M., Masterson E., Masri B., i wsp.: The role of intraoperative gram stain in the diagnosis of infection during revision total hip arthroplasty, J Arthroplasty 1999;14:952-6.
140. Gomez N., Robin P. Laboratory diagnosis of prosthetic joint infection, Part II , Clinical Microbiol News 2011;33:63-9.
141. Neut D. i wsp.. 2003. Detection of biomaterial- associated infections in orthopedic joint implants, Clin Orthop Relat Res 2003; 413:261-8.

142. Berbari, E.: Culture-negative prosthetic joint infection, Clin Infect Dis 2007;45:1113-9.
143. Malekzadeh, D.: Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection, Clin Orthop Relat Res 2010; 468:2039-2045.
144. Dietz, F.: The importance of positive bacterial cultures of specimens obtained during clean orthopaedic operations, J Bone Joint Surg Am 1991 73:1200-1207.
145. Bernard L., Sadowski Ch., Monin D., i wsp.: The value of bacterial culture during clean orthopedic surgery, Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:512-4.
146. Levine B., Evans B.: Use of blood culture vial specimens in intraoperative detection of infection, Clin Orthop Relat Res 2001;382:222-31.
147. Font-Vizcarra, L.: Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections, Clin Orthop Relat Res 2010;468:2238-43.
148. Parvizi J., Zmistowski B. Berbari E., i wsp.: New definition for periprosthetic joint infection, Clin Orthop Relat Res 2011;469:2992-4.
149. Widmer A., Gaechter A., Ochsner P.: Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations, Clin Infect Dis 1992; 14:1251-3.
150. Nalini R., Crossett L., Sinka R.: Long term suppression of infection in total joint arthroplasty, Infect Dis Clin Pract 2003;414:55-60.
151. Crockarrel J.,Hanssen A.,Osmon D., i wsp.: Treatment of infection with débridement and retention of the components following hip arthroplasty, J Bone Joint Surg Am 1998;80:1306-10.
152. Deirmengian C., Greenbaum J., Lotke P., i wsp.: Limited success with open debridment and retention of components in the treatment of acute *Staphylococcus aureus* infections after total knee arthroplasty, J Arthloplasty 2003;18;7 suppl:22-6.
153. Callagan J., Katz R., Johnston R.: One-stage revision surgery of the infected hip: a minimum 10 year follow up study, Clin Orthop 1999;369;139-43.
154. Nagai H., Gambirr A., Kay P., i wsp.: One stage revision total hip replacement for deep infection: 5 to 27 year follow up study. Proc 70th Annual Meeting. American Academy , Orthopaedic Surgeons 2003.
155. Windsor R., Insall J., Urs W., i wsp.: Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection: further follow-up and refinement of indications, J Bone Joint Surg Am 1990;72:272-8.
156. Colyer R., Capello W.: Surgical treatment of the infected hip implant: two-stage reimplantation with a one-month interval, Clin Orthop 1994;298:75-9.
157. El Helou O., Berbari E., Marculescu C., i wsp.: Outcome of enterococcal prosthetic joint infection: Is combination systemic therapy superior to monotherapy? Clin Infect Dis 2008;47:903-9.
158. Barberan J., Aguilar L., Gimenez M., i wsp.: Levofloxacin plus rifampicin conservative treatment of 25 early staphylococcal infections of osteosynthetic devices for rigid internal fixation, Int J Antimicrob Agents 2008; 32:154–7.
159. Greenberg R., Newman M., Shariaty S., i wsp.: Ciprofloxacin, lomefloxacin, or levofloxacin as treatment for chronic osteomyelitis, Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:164–6.
160. Akimoto, Y., K. Kaneko, and T. Tamura. 1982. Amoxicillin concentrations in serum, jaw cyst, and jawbone following a single oral administration. J. Oral Maxillofac. Surg. 40:287-293
161. Grimer, R. J., M. R. Karpinski, J. M. Andrews, and R. Wise. 1986. Penetration of amoxicillin and clavulanic acid into bone. Chemotherapy 32:185-191
162. Langlais F. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? J Bone Joint Surg Br 2003;85: 637-40
163. Leone S., Borre S., Monforet A.,i wsp. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections, Intern J Infect Dis 2010;14S4:S67-77

164. Osmon D.,Berbari E., Berendt A., i wsp: Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis 2013;56: e1-25
165. Grade Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendation, BMJ 2004;328:1-8.
166. Grade: going from evidence to recommendations, BMJ 2008; 336: 1049-51.
167. Grade: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations, BMJ 2008;336:924-6.
168. Grade : what is quality of evidence and why is it important to clinicians, BMJ 2008;336:995-8.
169. Craig A., Rajender K, Brennan P.: Updating the guideline methodology of the healthcare infection control practices advisory committee (HICPAC), CDC.
170. Gajewski P., Jaeschke R., Mrukowicz J.: Evidence Based medicine (EBM) współczesną sztuką lekarską. Cele Polskiego Instytutu Evidence Based Medicine, Med Prakt 2003;3:31-4.
171. Mrukowicz J.: Podstawy evidence based medicine (EBM), czyli o sztuce podejmowania trafnych decyzji w opiece nad pacjentami, Med Prakt 2004;6:7-21.

Notatki:

ISBN 978-83-932196-3-6