

Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA)

**Trattamento delle infezioni periprotetiche dell'anca e del ginocchio**  
**Criteria di appropriatezza clinica**



**SOCIETÀ ITALIANA  
DI ORTOPEDIA  
E TRAUMATOLOGIA**



**ANIPIO**  
SOCIETÀ SCIENTIFICA NAZIONALE  
INFERMIERI SPECIALISTI  
DEL RISCHIO INFETTIVO



## **Composizione del Gruppo di Sviluppo**

### **Comitato Tecnico Scientifico**

Araldo Causero (Chirurgo Ortopedico  
Clinica Ortopedica, Dipartimento di Medicina (DMED), Università degli Studi di Udine, ASUFC,  
Udine

Coordinatore Comitato Infezioni SIOT

Emilio Romanini - Chirurgo Ortopedico

Ortopedia Policlinico Casilino, Roma

Coordinatore Comitato Linee Guida e Buone Pratiche SIOT

### **Moderatore**

Gabriele Tucci - Chirurgo Ortopedico

UOC Ortopedia e Traumatologia, Ospedale dei Castelli, Ariccia (RM)

### **Panel di esperti**

Domenico Aloj - Chirurgo Ortopedico

SC Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Sant'Andrea, Vercelli

Tiziana Ascione - Infettivologo

Servizio di Malattie Infettive, Ospedale Cardarelli, Napoli

Giovanni Balato - Chirurgo Ortopedico

Clinica Ortopedica, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università Federico II, Napoli

Silvio Borrè - Infettivologo

Divisione di Malattie Infettive e Ortoinfettivologia, Ospedale S. Andrea, Vercelli

Daniele De Meo - Chirurgo Ortopedico

Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore,  
Sapienza Università di Roma

Giorgio Gasparini - Chirurgo Ortopedico

Clinica Ortopedica, Università Magna Græcia, AOU Renato Dulbecco, Catanzaro

Pier Francesco Indelli - Chirurgo Ortopedico

Ortopedia e Traumatologia, Ospedale di Bressanone (BZ)

Francesco Mancuso - Chirurgo Ortopedico

Clinica Ortopedica, Dipartimento di Medicina (DMED), Università degli Studi di Udine, ASUFC,  
Udine

Michele Mercurio - Chirurgo Ortopedico

Clinica Ortopedica, Università Magna Græcia, AOU Renato Dulbecco, Catanzaro

Maria Mongardi - Infermiere

Presidente Società Scientifica ANIPIO, Università degli Studi di Parma

Marco Mugnaini - Chirurgo Ortopedico

Ortopedia e Traumatologia Ospedale Santa Maria Annunziata, Firenze

Antonio V. Pellegrini - Chirurgo Ortopedico

Chirurgia ricostruttiva e delle infezioni osteoarticolari, Centro Specialistico Ortopedico  
Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano

### **Rappresentante dei Pazienti**

Donato Greco

### **Revisori indipendenti**

Giancarlo Iaiani - Infettivologo

D.A.I. Medicina Interna, Scienze endocrino-metaboliche e Malattie Infettive, Policlinico Umberto I, Roma

Gustavo Zanolì - Chirurgo Ortopedico

Casa di Cura S. Maria Maddalena, Occhiobello (RO)

### **Gruppo di lavoro**

Emilio Romanini - Chirurgo Ortopedico

Ortopedia Policlinico Casilino, Roma

Coordinatore Comitato Linee Guida e Buone Pratiche SIOT

Laura Pavan - Metodologo

Gruppo di Lavoro Ortopedia Basata sulle Prove di Efficacia (GLOBE), Roma

### **Società capofila del progetto RBPCA: Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia**

#### *Presidente*

Pietro Simone Randelli

Prima Clinica Ortopedica – ASST Gaetano Pini-CTO – Università degli Studi di Milano

#### *Vice Presidenti*

Alberto Belluati

U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna

Rocco Papalia

U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

#### *Consiglieri*

Araldo Causero

Clinica Ortopedica – Università degli Studi di Udine

Pietro Cavaliere

Istituto Ortopedico del Mezzogiorno di Italia, Reggio Calabria

Roberto Civinini

Università degli Studi di Firenze, S.O.D.c di Ortopedia – AOUC Careggi. C.T.O., Firenze

Oronzo De Carolis

U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – Ospedale San Giacomo, Monopoli (BA)

Paolo Gabellieri

U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – AUSL Toscana Nord Ovest – Ospedale di Cecina (LI)

Alessandro Massè

U.O.C. Ortopedia e Traumatologia 1U – A.O.U. Città della Salute e della Scienza – Presidio C.T.O., Torino

Francesco Pallotta

U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma

Erika Maria Viola

U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – ASST Cremona – Ospedale di Cremona

## ELENCO DEI QUESITI E DELLE RACCOMANDAZIONI

### Quesito 1

Nei pazienti con infezione periprotetica, quali sono le indicazioni e le controindicazioni al trattamento DAIR (*Debridement, Antibiotics and Implant Retention*) e quali fattori sono associati al successo di tale procedura?

**Il panel raccomanda il trattamento DAIR in presenza di:**

- infezioni periprotetiche acute precoci (< 4 settimane dall'impianto)
- infezioni ematogene tardive a esordio acuto (sintomi da < 3 settimane) in presenza di un impianto stabile.

**Sono controindicazioni assolute al DAIR:**

- sepsi
- presenza di fistola o grave compromissione dei tessuti molli.

**Vanno considerati fattori prognostici sfavorevoli, ma non controindicazioni assolute:**

- valori elevati di indice di massa corporea (BMI),
- valori elevati di Proteina C reattiva (PCR) (non è possibile quantificare un *cut-off*),
- gravi comorbidità (immunodepressione, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva – BPCO, patologie reumatiche e insufficienza renale cronica), isolamento di uno *S. aureus*, in particolare se meticillino-resistente, infezioni da flora polimicrobica.

**Raccomandazioni di appropriatezza clinica e di intervento:**

- procedere precocemente, possibilmente entro 7 giorni dall'insorgenza della sintomatologia e non oltre le 3 settimane dalla stessa, in un paziente stabilizzato dal punto di vista medico.
- sostituire le componenti modulari e applicare carrier antibiotati in sede di intervento, quando possibile;
- lavare l'articolazione con almeno 6 litri di soluzione fisiologica, eventualmente addizionata con clorexidina, soluzione sterile betadinata, acqua ossigenata, bacitracina o soluzioni preformulate disponibili in commercio;
- proseguire la terapia antibiotica per un tempo compreso tra 6 e 12 settimane, di cui possibilmente due di trattamento endovenoso.

*Accordo del panel: 100% (pieno accordo)*

## Quesito 2

Nei pazienti con infezione periprotetica cronica, quali sono le indicazioni e le controindicazioni alla revisione protesica in un tempo chirurgico unico (*One Stage Exchange*, OSE)?

**Il panel raccomanda il trattamento OSE nelle infezioni periprotetiche croniche in caso di:**

- possibilità di una chiusura della ferita chirurgica per prima intenzione,
- paziente immunocompetente.

**Sono controindicazioni relative al trattamento OSE:**

- impossibilità di utilizzare un carrier locale di antibiotico,
- infezioni causate da streptococchi, enterococchi o funghi,
- perdita di sostanza ossea grave che necessita di innesti ossei,
- revisioni multiple per pregresse infezioni.

**Sono controindicazioni assolute al trattamento OSE:**

- sepsi
- impossibilità nota preoperatoria o intraoperatoria di eseguire un *debridement* radicale.

*Accordo del panel: 100% (pieno accordo)*

## Quesito 3

Nei pazienti con infezione periprotetica cronica, quali sono le indicazioni e le controindicazioni alla revisione protesica in due tempi chirurgici (*Two Stage Exchange*, TSE)?

**Il panel raccomanda il trattamento TSE nelle infezioni periprotetiche croniche in caso di:**

- pregresso fallimento di altra chirurgia di revisione per infezione periprotetica;
- stato del paziente e/o dei tessuti molli compromesso ma ancora gestibile;
- presenza di fistola articolare;
- infezioni da Gram-, *S. aureus*, funghi, microrganismi multi-resistenti o non identificati agli esami colturali preoperatori.

**Sono controindicazioni al trattamento TSE:**

- condizioni cliniche generali che non consentono di sottoporre il paziente a due interventi chirurgici;
- condizioni locali gravemente compromesse;
- multipli fallimenti di precedenti TSE.

*Accordo del panel: 100% (pieno accordo)*

#### Quesito 4

Nei pazienti con infezione periprotetica sottoposti a TSE, quali tipi di spaziatori sono più efficaci per il controllo dell'infezione?

La tipologia di spaziatore non influenza il tasso di eradicazione dell'infezione periprotetica di anca e ginocchio nel trattamento chirurgico in due tempi; pertanto, **il panel raccomanda di effettuare la scelta dello spaziatore tra i diversi tipi disponibili tenendo conto dei seguenti aspetti:**

- **condizioni cliniche e preferenze del paziente (ad es. il livello di mobilità desiderato durante la fase di trattamento);**
- **obiettivi del trattamento (approccio standard o personalizzato);**
- **risorse disponibili.**

*Accordo del panel: 100% (pieno accordo)*

#### Quesito 5

Nei pazienti con infezione periprotetica trattati con spaziatore nell'ambito di una procedura di TSE, quale *timing* per il reimpianto protesico e quale strategia di terapia medica sono più efficaci nel favorire la risoluzione dell'infezione e il successo del reimpianto?

**Il panel raccomanda di basare il *timing* del reimpianto sui marcatori sierici, gli esami microbiologici e l'analisi del liquido sinoviale, sebbene non siano ancora definiti dei valori soglia per i singoli parametri.**

**Il panel raccomanda inoltre di non sospendere la terapia antibiotica prima del reimpianto (*holiday period*) in quanto tale pratica non è supportata da evidenze sufficienti, mentre l'utilizzo di una terapia antibiotica continua per 6-8 settimane fino al reimpianto potrebbe ridurre il rischio di recidiva di infezione.**

*Accordo del panel: forte consenso (91.7% favorevoli; 8.3% neutrali)*

#### Quesito 6

Nei pazienti con infezione periprotetica non idonei a revisione dell'impianto, quali sono le indicazioni alla terapia antibiotica soppressiva (*Suppressive Antibiotic Therapy - SAT*)?

**Il panel raccomanda di riservare il trattamento SAT a pazienti con bassa probabilità di guarigione non eleggibili, per età avanzata o per gravi comorbilità, a chirurgia potenzialmente risolutiva.**

*Accordo del panel: 100% (pieno accordo)*

## Lista degli acronimi

BMI	Indice di massa corporea (Body Mass Index)
BPCA	Buona pratica clinico assistenziale
BPCO	Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
COI	Conflitto di interesse
CoNS	Stafilococco coagulasi-negativo
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
DAIR	Debridement, antibiotic and implant retention
FU	Follow-up
GdL	Gruppo di Lavoro
ICM	International Consensus Meeting
MDR	Multiresistenza ai farmaci (Multi-Drug Resistance)
MRSA	Staphylococcus aureus Meticillino-Resistente
OSE	Revisione protesica in un temo chirurgico (One Stage Exchange)
PCR	Proteina C reattiva
PDTA	Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali
PJI	infezione articolare periprotetica (Periprosthetic Joint Infection)
PMN%	Percentuale di neutrofili (% PolyMorphoNuclear leukocytes)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RBPCA	Raccomandazioni di buona pratica clinico assistenziale
RCT	Studio controllato randomizzato
SAT	Terapia antibiotica soppressiva (Suppressive Antibiotic Treatment)
SIOT	Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia
SNLG	Sistema Nazionale Linee Guida
TSE	Revisione protesica in due tempi chirurgici (Two Stage Exchange)
VES	Velocità di eritrosedimentazione
WBC	Conta dei leucociti (White Blood Cells)

## INDICE

Composizione del Gruppo di Sviluppo	2
Elenco dei quesiti e delle raccomandazioni di buona pratica clinico assistenziale (RBPCA)	4
Lista degli acronimi	7
1. Introduzione e razionale	9
2. Obiettivi, ambiti di applicazione delle RBPCA e coinvolgimento degli stakeholders	9
3. Metodologia	10
4. Applicabilità	12
5. Aggiornamento delle RBPCA	13
6. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni	14
7. Bibliografia	14
8. RBPCA e sintesi delle evidenze	15
Q1. quesito, raccomandazione, razionale, appendice con sintesi delle evidenze	15
Q2. quesito, raccomandazione, razionale, appendice con sintesi delle evidenze	37
Q3. quesito, raccomandazione, razionale, appendice con sintesi delle evidenze	45
Q4. quesito, raccomandazione, razionale, appendice con sintesi delle evidenze	55
Q5. quesito, raccomandazione, razionale, appendice con sintesi delle evidenze	66
Q6. quesito, raccomandazione, razionale, appendice con sintesi delle evidenze	77
Allegato I. Esito votazioni e livello di consenso	83
Allegato II. Elenco degli indicatori	86
Allegato III. Dichiarazione di conformità delle raccomandazioni con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza	89
Allegato IV. Dichiarazioni relative a conflitto di interesse (COI)	90

## 1. Introduzione e razionale

Le infezioni periprotetichesche rappresentano una delle complicanze più gravi e complesse nella chirurgia protesica, in particolare in ambito ortopedico. Si stima che il tasso di incidenza delle infezioni periprotetichesche oscilli tra l'1% e il 2% nelle artroprotesi di anca e ginocchio [1], con un impatto crescente dovuto all'aumento dell'età media della popolazione e del numero di interventi di protesizzazione.

L'infezione periprotetica ha implicazioni gravi per il paziente sia sul piano fisico sia su quello psicologico, con rischi di disabilità permanente, ridotta qualità di vita e necessità di interventi ripetuti, spesso più invasivi rispetto all'intervento primario e mortalità. Inoltre, il trattamento è complesso, poiché implica non solo il controllo dell'infezione, ma anche il mantenimento della funzionalità articolare e della stabilità della protesi. Questi fattori hanno un notevole impatto sociale ed economico per il sistema sanitario e per il paziente stesso, oltre a comportare un gravoso impegno clinico per le équipe ortopediche e infettivologiche coinvolte.

Pertanto, sotto l'egida dei Comitati Infezioni e Linee Guida e Buone Pratiche, che già avevano realizzato le Linee Guida SNLG sulla Prevenzione delle infezioni in chirurgia ortopedica [2], la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) ha avviato un processo di elaborazione di Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA) sul trattamento delle infezioni periprotetichesche per limitare la variabilità e indirizzare la pratica clinica in questo ambito sulla base delle migliori evidenze disponibili e dell'esperienza clinica.

## 2. Obiettivi, ambiti di applicazione delle RBPCA e coinvolgimento degli *stakeholder*

Il documento, destinato principalmente a chirurghi ortopedici, infettivologi e team multidisciplinari che gestiscono pazienti con infezioni periprotetichesche, si propone i seguenti obiettivi:

- fornire raccomandazioni *consensus-based* che aiutino i clinici a prendere decisioni ottimali per il trattamento delle infezioni periprotetichesche, migliorando gli esiti per i pazienti.
- indirizzare la gestione clinica delle infezioni periprotetichesche riducendo la variabilità dei trattamenti, le complicanze e le recidive, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti
- promuovere un utilizzo efficiente delle risorse sanitarie, riducendo i costi associati a trattamenti ripetuti e ospedalizzazioni prolungate attraverso un approccio basato su protocolli efficaci e appropriati.
- incoraggiare la collaborazione interdisciplinare, facilitando la condivisione di informazioni e il coordinamento tra chirurghi ortopedici, infettivologi, microbiologi e altri specialisti coinvolti nella gestione delle infezioni periprotetichesche.

Le presenti RBPCA sono applicabili nelle seguenti aree cliniche:

- Ortopedia: nei contesti di gestione delle infezioni periprotetichesche acute e croniche di anca e ginocchio, con raccomandazioni sulle strategie di intervento nel *Debridement, antibiotic and implant retention (DAIR)*, sulla revisione in uno o due tempi, sull'uso degli spaziatori e sul *timing* del reimpianto.
- Malattie Infettive: per la gestione delle infezioni periprotetichesche attraverso terapie antibiotiche mirate, compresa la Terapia antibiotica soppressiva (SAT) in alternativa o in associazione alla chirurgia.
- Gestione delle risorse ospedaliere e ambulatoriali: l'applicazione delle RBPCA promuove una razionalizzazione delle risorse nel *setting* ospedaliero e ambulatoriale, attraverso protocolli che puntano a minimizzare la necessità di reinterventi e ricoveri prolungati.

Gli *stakeholder* principali nel trattamento delle infezioni periprotetichesche sono:

- Chirurghi ortopedici, responsabili della diagnosi e della scelta del trattamento
- Infettivologi, che contribuiscono alla definizione della terapia antibiotica appropriata e all'elaborazione di protocolli per la terapia antibiotica soppressiva a lungo termine, valutando la sicurezza e l'efficacia dei regimi di trattamento in relazione alla tipologia di infezione e al profilo del paziente.
- Infermieri, che si occupano della gestione perioperatoria dei pazienti, inclusa l'esecuzione delle medicazioni e la somministrazione delle terapie durante le diverse fasi del trattamento ospedaliero.
- Pazienti.

Per lo sviluppo delle presenti RBPCA, è risultato essenziale il coinvolgimento di un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale di professionisti sanitari, in rappresentanza delle diverse aree di competenza coinvolte nel trattamento delle infezioni periprotesi, ovvero dei diversi *stakeholder* sopra descritti.

Gli *stakeholder* sono coinvolti nello sviluppo delle RBPCA come di seguito specificato:

- I professionisti sanitari (chirurghi ortopedici, infettivologi e infermieri) costituiscono il Panel di esperti chiamato a formulare i quesiti proposti dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS), a considerare le evidenze disponibili e a valutare gli item decisionali (raccomandazioni e relativi razionali) mediante metodo Delphi modificato.
- I rappresentanti dei pazienti forniscono un feedback sulla chiarezza e comprensibilità delle raccomandazioni.

Questa strategia di coinvolgimento multidisciplinare assicura che la BPCA sia completa, applicabile e orientata a rispondere ai bisogni clinici dei pazienti, in una prospettiva integrata che massimizza il valore delle raccomandazioni per tutti gli operatori sanitari.

### 3. Metodologia

L'obiettivo di questo documento è fornire raccomandazioni di buona pratica clinica in merito al trattamento delle infezioni periprotesi croniche e acute attraverso il metodo Delphi modificato, uno strumento atto a favorire la costruzione di consenso tra esperti altamente specializzati soprattutto nel caso in cui le evidenze scientifiche risultano limitate o frammentarie. In particolare, si affrontano le seguenti aree tematiche: l'indicazione al trattamento DAIR e i fattori associati al suo successo, l'indicazione alla chirurgia in uno o due tempi, la scelta e l'uso degli spaziatori, la tempistica del reimpianto, e l'indicazione alla SAT.

#### Fase preliminare

In fase preliminare la società capofila (SIOT) ha stabilito l'area tematica oggetto delle RBPCA e istituito il CTS per il loro sviluppo. Il CTS ha quindi definito l'ambito di applicazione e i destinatari delle RBPCA, proposto i quesiti clinici e stabilito la soglia di consenso ( $\geq 75\%$ ).

Dopo aver definito i criteri di selezione, il CTS ha quindi nominato i membri del Panel di esperti di comprovata esperienza clinica e scientifica nell'area tematica oggetto di RBPCA, coinvolto un rappresentante dei pazienti, individuato i componenti del Gruppo di lavoro (GdL) e nominato i revisori esterni indipendenti.

Il moderatore del Panel è stato scelto e nominato dal CTS nell'ambito degli esperti selezionati, in virtù della comprovata esperienza nel coordinamento dei processi di lavoro in gruppo e nelle tecniche di raggiungimento del consenso.

Per una gestione attenta dei potenziali bias e in un'ottica di totale trasparenza, sin dall'inizio del processo tutti i membri del Gruppo di Sviluppo della RBPCA hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse (COI), finanziario o non finanziario, connesso alla propria attività professionale.

### *Selezione e formulazione dei Quesiti Clinici*

Il CTS ha proposto i quesiti clinici che sono stati condivisi e finalizzati con il Panel di esperti.

#### *Ricerca e selezione delle evidenze*

Per ciascun quesito è stata condotta una revisione narrativa strutturata della letteratura. Sono stati inclusi studi clinici randomizzati, studi osservazionali, serie di casi e revisioni sistematiche che affrontano il trattamento delle infezioni periprotetichesche con metodo DAIR, con la revisione chirurgica (in uno o due tempi) o con SAT. Sono stati esclusi studi in vitro o su animale, case report, studi con meno di 10 pazienti, editoriali, revisioni narrative, studi senza specifica descrizione dei protocolli di trattamento o dei parametri di outcome, studi con follow-up inferiore a 1 anno (Q1) o a 2 anni (Q2-Q6).

La ricerca è stata condotta sul database PubMed per identificare studi pubblicati fino al 31 agosto 2025, è stata limitata a studi in lingua inglese e a studi pubblicati successivamente al documento internazionale prodotto dall'*International Consensus Meeting* (ICM) pubblicato nel 2013 [3] e sottoposto ad aggiornamento nel 2018 considerato a livello internazionale lo standard di riferimento [4]. La strategia di ricerca utilizzata è riportata in Appendice a ciascun quesito.

Dopo l'eliminazione di eventuali duplicati, gli articoli identificati sono stati inizialmente valutati attraverso titolo e abstract per escludere quelli non pertinenti. Gli articoli selezionati sono stati recuperati in *full text* e poi letti integralmente per verificarne l'idoneità secondo i criteri di inclusione ed esclusione. Il processo di selezione è riportato in ogni Appendice in forma di flowchart PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Sono state inoltre considerate evidenze aggiuntive identificate tramite citazioni presenti in pubblicazioni pertinenti reperite durante la ricerca formale. L'inclusione di tali riferimenti è stata subordinata alla loro coerenza con i criteri di eleggibilità iniziali.

#### *Analisi dei dati, sintesi dei risultati ed elaborazione delle raccomandazioni preliminari*

Completato lo screening della letteratura, dagli articoli giudicati idonei sono stati estratti i dati su popolazione, interventi, e outcome per ogni quesito e i risultati sono stati organizzati in tabelle sintetiche per facilitarne l'analisi. I risultati degli studi selezionati sono stati quindi descritti tramite sintesi narrativa, con integrazione delle suddette tabelle, e gli outcome sono stati analizzati e riportati per ogni tipologia di intervento, consentendo una visione complessiva dell'efficacia delle strategie di trattamento.

Sotto la guida del CTS e sulla base della revisione della letteratura condotta per ogni quesito, è stato quindi sviluppato un primo elenco di "item decisionali" (raccomandazioni preliminari di BPCA con relativo rationale) da sottoporre a valutazione da parte del Panel.

#### **Prima tornata Delphi**

Il Panel di esperti, già nominati dal CTS e coinvolti per la formalizzazione dei quesiti, è stato chiamato a esprimere il proprio grado di accordo su un questionario strutturato contenente il set iniziale di item decisionali, con l'aggiunta (opzionale) di eventuali commenti qualitativi, suggerimenti di modifica o osservazioni critiche in uno spazio dedicato del questionario. L'esistenza di un conflitto d'interesse dichiarato da un componente del panel di esperti ha determinato l'esclusione di quel componente dalla votazione del/degli item potenzialmente influenzato/i dall'interesse dichiarato.

In conformità col metodo Delphi modificato, nel primo round la votazione si è svolta in modalità anonima e ogni item è stato valutato individualmente su una scala Likert a 9 punti (1 = totale disaccordo, 9 = totale accordo).

Le risposte sono state raccolte in forma anonima per evitare bias legati a dinamiche gerarchiche o di dominanza all'interno del gruppo.

### *Analisi delle risposte*

Al termine della prima tornata Delphi tutte le risposte sono state analizzate dal GdL (non votante) per determinare il livello di consenso raggiunto su ciascun item, dove punteggi da 1 a 3 indicano disaccordo (l'item è considerato inappropriato), punteggi da 4 a 6 indicano incertezza o neutralità, punteggi da 7 a 9 indicano accordo (l'item è considerato appropriato o necessario).

Sulla base della distribuzione delle risposte il livello di consenso è stato classificato come segue:

forte consenso ( $\geq 75\%$  dei partecipanti assegna un punteggio compreso tra 7 e 9);

consenso moderato (tra il 60% e il 74% dei partecipanti assegna un punteggio tra 7 e 9);

assenza di consenso ( $< 60\%$  dei partecipanti assegna un punteggio tra 7 e 9).

Oltre ad analizzare i punteggi assegnati a ciascun item, il GdL ha provveduto a riassumere i commenti più rilevanti in una sintesi qualitativa. I risultati della prima votazione sono riportati per ciascun item nell'Allegato I. Quanto emerso dal primo round è stato condiviso e discusso in una riunione plenaria condotta da remoto e facilitata dal Moderatore (non votante) con il supporto del CTS (non votante). Poiché tutte le raccomandazioni hanno raggiunto un consenso forte ( $\geq 75\%$  di voti 7-9) già al primo round, non si è reso necessario un secondo round. La stabilità del consenso è stata infatti confermata nella riunione plenaria con tutti i membri del panel, che hanno approvato le raccomandazioni senza modifiche sostanziali.

### **Ruolo del rappresentante dei Pazienti**

Al termine del processo Delphi il documento è stato sottoposto al rappresentante dei pazienti per raccogliergli il feedback in merito a chiarezza e comprensibilità delle raccomandazioni. Da tale revisione è emerso che pur essendo il testo molto specifico in quanto destinato a operatori specialisti, la tematica vede come target di intervento pazienti che sono già stati sottoposti a chirurgia protesica, quindi persone che, loro malgrado, hanno necessariamente ricevuto informazioni sulla loro stessa esperienza. Pertanto, il documento è stato giudicato comprensibile nonché strutturato in modo adeguato a facilitarne la lettura. Il rappresentante dei pazienti ha peraltro evidenziato la necessità di una lista esplicativa delle numerose sigle inserite nel testo, sicuramente familiari agli specialisti non altrettanto ai pazienti. A seguito di tale osservazione il GdL, su indicazione del CTS, ha quindi provveduto ad inserire alla pag. 7 del documento una lista/legenda degli acronimi utilizzati nel testo.

### **Finalizzazione delle raccomandazioni**

Al termine della revisione da parte del rappresentante dei pazienti, tutte le raccomandazioni sono state consolidate dal CTS che ha effettuato una revisione finale.

### **Revisione esterna**

Al termine dell'intero processo il documento, contenente la metodologia di sviluppo e le raccomandazioni formulate, è stato sottoposto alla revisione esterna da parte di due referee indipendenti di aree cliniche diverse, selezionati dal CTS sulla base dell'autorevolezza e della competenza nell'area clinico-assistenziale trattata, nonché delle competenze metodologiche.

Il feedback dei revisori è stato poi condiviso con il Panel e non ha condotto a modifiche di rilievo del documento, che è stato quindi finalizzato.

## **4. Applicabilità**

I fattori che conferiscono validità esterna alle raccomandazioni contenute in questo documento riguardano la chiarezza dei quesiti prescelti e la rispondenza degli stessi alle situazioni controverse riscontrate nella pratica clinica quotidiana. La descrizione puntuale dei contesti clinici con le relative variabili (peculiari per quanto riguarda l'argomento infezioni periprotetiche) e la schematicità delle indicazioni di trattamento proposte agevolano la possibile integrazione di queste raccomandazioni all'interno di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) eventualmente già presenti nelle

single realtà. Infine, le risorse materiali citate nel documento in termini di dispositivi utili a facilitare l'eradicazione dei processi infettivi sono generalmente disponibili negli ospedali e non appannaggio esclusivo dei centri di alta specializzazione. Un possibile limite relativo al contesto locale può tuttavia risiedere nella disponibilità di alcune risorse (ad esempio laboratori di microbiologia clinica o patologia clinica in grado di eseguire analisi del liquido sinoviale) o figure professionali (quali gli infettivologi) che potrebbero non essere presenti nelle realtà minori. Tuttavia queste indicazioni rispondono a una ulteriore considerazione, implicita nelle presenti RBPCA, che riguarda la necessità di un team multidisciplinare per il corretto trattamento delle infezioni periprotetiche. In quest'ottica questo documento può rappresentare uno stimolo per le Istituzioni sanitarie locali a fornire ai clinici le risorse materiali e umane necessarie al raggiungimento dell'obiettivo di cura.

#### *Strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni*

Un'adeguata diffusione di queste RBPCA è essenziale per la loro incorporazione nella pratica clinica quotidiana. Come già avvenuto per le Linee Guida SIOT e altri documenti d'indirizzo, la presentazione ai professionisti sanitari interessati e la diffusione sul territorio nazionale sono momenti essenziali per l'implementazione delle raccomandazioni nella pratica clinica quotidiana. Oltre alla presentazione nelle sedi istituzionali classiche (congressi, seminari, incontri di ricerca) e alla pubblicazione su riviste *peer-reviewed*, la promozione delle RBPCA può prevedere l'utilizzo di canali di diffusione più "moderni" quali social network, piattaforme digitali, newsletter dedicate. Inoltre l'informazione ai pazienti attraverso strumenti di informazione più generalisti come la stampa o altri metodi di informazione rivolti al grande pubblico può fornire uno stimolo indiretto verso i clinici destinatari e costituire una metodica alternativa di diffusione capillare nel tessuto sociale. Infine, la pubblicazione su riviste scientifiche dei risultati dell'eventuale impatto della diffusione delle RBPCA dopo un adeguato lasso di tempo dalla diffusione può accrescere l'adesione alle raccomandazioni.

#### *Indicatori per monitorare l'applicazione delle raccomandazioni.*

Il monitoraggio della corretta gestione delle infezioni periprotetiche risente della difficoltà intrinseca alla corretta definizione dell'incidenza di queste infezioni sul territorio nazionale.

L'epidemiologia delle infezioni protesiche è tuttora argomento di discussione in quanto le peculiarità di queste (insorgenza spesso al di fuori del contesto ospedaliero, necessità di follow-up più lunghi negli studi di prevalenza, impossibilità di tracciamento esaustivo nelle revisioni basate sulle schede di dimissione ospedaliera, difficoltà di cattura anche nei registri protesici) compromette la possibilità di avere dati reali e aggiornati. Pertanto, la valutazione dell'impatto delle RBPCA sulla pratica clinica non può basarsi in maniera affidabile sulla verifica di un eventuale miglioramento delle misure di outcome, in quanto è difficile orientarsi sui dati globali. Idealmente una valutazione dell'applicazione delle raccomandazioni potrebbe essere condotta su database di singoli centri ad alto volume, o meglio ancora, su un registro delle infezioni periprotetiche attualmente allo studio, che possono garantire un flusso di dati rappresentativo della pratica clinica [5]. Infine, possono essere condotte survey ad hoc o, ancora, valutazioni in merito alla concordanza delle modalità di trattamento con le casistiche pubblicate dopo un adeguato lasso di tempo dalla pubblicazione delle RBPCA. Un elenco di possibili indicatori di processo, atti a misurare il grado di adozione delle raccomandazioni nella pratica clinica quotidiana, è riportato nell'Allegato II. Ciascun indicatore è corredato di nome, descrizione sintetica, formula di calcolo, fonte di riferimento e frequenza della misurazione.

## **5. Aggiornamento delle RBPCA**

Si prevede l'aggiornamento del documento a 3 anni dalla pubblicazione del medesimo sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità. L'aggiornamento sarà effettuato prima nel caso in cui il CTS segnalasse la pubblicazione di letteratura di rilievo relativa agli argomenti trattati.

## 6. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni

Le raccomandazioni contenute nel presente documento di BPCA sono state elaborate in conformità con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute (ALLEGATO III).

Il documento è stato redatto in piena indipendenza e senza alcun finanziamento.

Tutti i componenti del gruppo di sviluppo hanno dichiarato eventuali COI, consapevoli dell'obbligo di segnalare qualsiasi interesse, finanziario o non finanziario, connesso alla propria attività professionale (Allegato IV). Come già riportato, l'esistenza di un conflitto d'interesse dichiarato da un componente del panel di esperti ha determinato l'esclusione di quel componente dalla votazione del/degli item potenzialmente influenzato/i dall'interesse dichiarato.

## 7. Bibliografia

1. Izakovicova P, Olivier Borens O, Andrej Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev.* 2019 Jul 29;4(7):482-494. doi: 10.1302/2058-5241.4.180092.
2. Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia. Prevenzione delle infezioni in chirurgia ortopedica. Linea guida SIOT. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*, 44:6-29, 2018.
3. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J.* 2013 Nov;95-B(11):1450-2.
4. Proceedings of the Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection. *J Arthroplasty*; vol 34, issue 2, S1-S496, February 2019.
5. Tucci G, Aloj DC, Ascione T, Balato G, Borrè S, Causero A, De Meo D, Gasparini G, Indelli PF, Mancuso F, Mugnaini M, Pellegrini AV, Zanolì G, Romanini E: Unità multidisciplinari per la gestione delle infezioni osteoarticolari: una scelta necessaria. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2024;50:137-141; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-N1014>.

## 8. RBPCA e sintesi delle evidenze

### Quesito 1

Nei pazienti con infezione periprotetica, quali sono le indicazioni e le controindicazioni al trattamento DAIR e quali fattori sono associati al successo di tale procedura?

**Il panel raccomanda il trattamento DAIR in presenza di:**

- infezioni periprotetiche acute precoci (< 4 settimane dall'impianto)
- infezioni ematogene tardive a esordio acuto (sintomi da < 3 settimane) in presenza di un impianto stabile.

**Sono controindicazioni assolute al DAIR:**

- sepsi
- presenza di fistola o grave compromissione dei tessuti molli.

**Vanno considerati fattori prognostici sfavorevoli, ma non controindicazioni assolute:**

- valori elevati di indice di massa corporea (BMI),
- valori elevati di Proteina C reattiva (PCR) (non è possibile quantificare un *cut-off*),
- gravi comorbidità (immunodepressione, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva – BPCO, patologie reumatiche e insufficienza renale cronica), isolamento di uno *S. aureus*, in particolare se meticillino-resistente, infezioni da flora polimicrobica.

**Raccomandazioni di appropriatezza clinica e di intervento:**

- procedere precocemente, possibilmente entro 7 giorni dall'insorgenza della sintomatologia e non oltre le 3 settimane dalla stessa, in un paziente stabilizzato dal punto di vista medico.
- sostituire le componenti modulari e applicare carrier antibiotati in sede di intervento, quando possibile;
- lavare l'articolazione con almeno 6 litri di soluzione fisiologica, eventualmente addizionata con clorexidina, soluzione sterile betadinata, acqua ossigenata, bacitracina o soluzioni preformulate disponibili in commercio;
- proseguire la terapia antibiotica per un tempo compreso tra 6 e 12 settimane, di cui possibilmente due di trattamento endovenoso.

*Accordo del panel: 100% (pieno accordo)*

## Razionale

### *Indicazioni e controindicazioni al DAIR*

L'intervento di DAIR è una procedura che mira al trattamento di un'infezione periprotetica salvaguardando un impianto protesico stabile e funzionante.

È stata condotta una ricerca della letteratura riguardante il trattamento DAIR aggiornata al 31 agosto 2025, includendo tutti gli studi che riportano dati relativi al tasso di eradicazione dell'infezione nei pazienti sottoposti a intervento DAIR, con almeno 10 pazienti e un follow-up minimo di 12 mesi.

Di 394 articoli inizialmente identificati per l'analisi, sulla base dei criteri sopracitati sono stati selezionati 88 studi che includono più di 12000 pazienti [1-88] (vedi Diagramma di flusso in Appendice).

La percentuale di successo per il DAIR varia sensibilmente: dal 13% di Yassin su una coorte di endoprotesi su frattura di femore prossimale in pazienti anziani [82], fino al 91.7% di Zhang nel 2020 su una casistica di infezioni periprotetiche di anca e ginocchio [85].

Se non si esegue una stratificazione in base a criteri temporali di infezione, la percentuale di successo si attesta intorno al 66.9%.

Questo dato viene superato nelle infezioni periprotetiche precoci (69%) su una popolazione di quasi 4000 pazienti, scende al (63.6%) nelle infezioni ematogene a esordio acuto e diminuisce ulteriormente (54.7%) nelle infezioni croniche (vedi Tabella 1).

Le evidenze disponibili portano quindi a sconsigliare il trattamento DAIR in caso di elevato rischio di fallimento, come nelle infezioni croniche, in cui la presenza di un biofilm maturo impedirebbe la guarigione senza la rimozione dell'impianto [31]. Dopo i 3 mesi dall'intervento, se i sintomi sono insorti da meno di 3 settimane, la percentuale di successo del DAIR rimane accettabile, sebbene il dato derivi da studi a bassa numerosità [62, 85].

Quattro studi che includono più di 1500 pazienti hanno evidenziato una correlazione tra sepsi e fallimento del trattamento DAIR. La sepsi è un indicatore di malattia ormai sistemica e di verosimile compromissione dell'impianto; pertanto, il tentativo di salvataggio risulta inefficace [7, 42, 45, 64]. La presenza di una fistola, è stata valutata in 7 studi, con il riscontro di un tasso di successo generalmente inferiore se comparata ai pazienti senza tramite fistoloso [20, 36, 50, 51, 60, 62, 63] (vedi Tabella 2).

#### *Fattori prognostici sfavorevoli*

È stata evidenziata una correlazione tra BMI elevato e fallimento del trattamento DAIR in soli 6 studi [7, 19, 34, 35, 73, 78] su 29, pertanto non risulta possibile identificare una soglia oltre la quale sia controindicato procedere [7, 14, 16, 18, 19, 29, 31, 32, 34, 35, 41, 42, 48, 50, 51, 55, 59, 60, 65, 71-73, 76-78].

Elevati valori preoperatori di PCR sono correlati a un aumentato rischio di fallimento della procedura, come si evince in 12 studi [4, 14, 32, 40, 44, 45, 50, 60, 63, 78, 87, 88] Non risulta però possibile identificare un *cut-off* oltre il quale controindicare il DAIR [4, 14, 18-19, 32, 40, 42, 44, 45, 50, 51, 60, 62, 63, 65, 71, 72, 78-80, 87, 88].

I pazienti fragili, caratterizzati da comorbidità multiple (immunodepressione, BPCO, fumo), vanno incontro a un maggiore tasso di fallimento. Tuttavia, tali comorbidità non rappresentano controindicazioni assolute, in quanto in pazienti particolarmente fragili, non in grado di sostenere l'impegno di una revisione in uno o due tempi chirurgici, il DAIR può comunque rappresentare un compromesso per ridurre o controllare il burden microbico [4, 7, 14, 16, 18, 19, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 40, 41, 48, 50, 52, 55, 58, 60-65, 71-73, 76, 77, 80, 82] (vedi Tabella 2).

L'isolamento di uno *S. aureus*, in particolare se meticillino-resistente, e le infezioni da flora polimicrobica si associano a un peggiore tasso di eradicazione dell'infezione. Non è invece possibile evidenziare una correlazione negativa per le infezioni da Gram negativi, da patogeni coagulasi negativi oppure in quelle a coltura negativa [7, 8, 14-16, 18, 19, 26, 28, 31, 32, 34, 36, 42-45, 50, 51, 56, 58, 60, 61, 64-66, 69-71, 78, 80, 81, 85, 88] (vedi Tabella 3).

#### *Fattori prognostici favorevoli*

La precocità dell'intervento, per prevenire la formazione del biofilm, è da sempre considerato uno dei fattori chiave del DAIR e costante in tutti gli studi esaminati. La percentuale di successo si mantiene stabile intervenendo entro le 3 settimane dall'esordio della sintomatologia, quindi sia nelle infezioni precoci sia nelle tardive a esordio acuto, calando dopo tale termine.

La sostituzione delle componenti modulari è associata a una percentuale di successo che sale dal 58.8% al 69.2% dei casi nei 12 studi (2891 pazienti) che la prendono in considerazione [6, 7, 28, 55, 62, 64, 66, 71, 72, 78, 80, 88], tuttavia l'indisponibilità delle componenti non giustifica il ritardo nell'intervento (vedi Tabella 4).

L'utilizzo di device/carrier con antibiotico locale in sede di intervento sembra avere un ruolo favorevole per il successo della procedura che passa dal 34.3% al 68.6% dei casi, per quanto il dato sia estrapolato da soli 3 studi (137 pazienti) [24, 57, 69].

Dettagli relativi alle soluzioni di irrigazione sono riportati in molti degli studi selezionati, senza però mettere a diretto confronto le diverse opzioni. Il lavaggio articolare con almeno 6 litri di soluzione fisiologica è condiviso dalla maggior parte dei lavori, con 3 studi che utilizzano fino a 12 litri di

lavaggio, eventualmente addizionato con uno dei seguenti prodotti o una loro combinazione: clorexidina, soluzione sterile betadinata, acqua ossigenata o bacitracina, con percentuali di successo estremamente variabili [3, 5, 6, 12, 14-16, 19, 31, 32, 34, 36, 44, 49, 51, 52, 54, 55, 59, 60, 62, 69, 70-72, 77, 78, 80, 85, 88] (vedi Tabella 4).

#### *Altri fattori prognostici esaminati*

Nove studi prendono in considerazione la conta dei globuli bianchi, ma né la leucocitosi né la leucopenia preoperatoria incidono in maniera significativa sul fallimento del DAIR [4, 19, 32, 42, 60, 64, 65, 76, 79] (vedi Tabella 2).

La variabile età è presa in considerazione in 33 studi senza evidenziare una correlazione con il successo della procedura. I risultati non consentono di definire una popolazione più a rischio (giovani vs anziani) per il fallimento e non è stato possibile identificare un *cut-off* oltre il quale è controindicato procedere [7, 14, 18, 19, 28, 29, 31, 32, 34, 36, 40-42, 45, 48, 50, 51, 55, 58, 59-66, 71-73, 76, 77, 82] (vedi Tabella 2).

Il sesso del paziente, preso in considerazione in 22 studi (3043 pazienti), non risulta essere un fattore per il successo della procedura, per quanto il sesso maschile sembri correlato a una percentuale di successo leggermente inferiore (65.43% vs 69.5%) rispetto al sesso femminile [6-10, 13, 14, 16-18, 25, 28-32, 34, 37, 39, 43-46, 48, 49, 51-56] (vedi Tabella 2).

Non è stato possibile identificare una durata ottimale della terapia antibiotica, vista l'eterogeneità degli schemi proposti che va dalle 6 alle 104 settimane di trattamento. Circa un terzo degli studi selezionati (oltre 3000 pazienti) propone una terapia complessiva che va dalle 6 alle 12 settimane, di cui almeno 2 di terapia endovenosa, con una percentuale di successo che si attesta al 65%. Terapie antibiotiche prolungate dai 6 mesi ai 2 anni, per quanto sembrano raggiungere percentuali di successo migliori (77%), sono riportate solo in 5 studi (meno di 500 pazienti inclusi) [3, 36, 53, 67, 78].

## Bibliografia

1. Alamino LP, Olaran MA, Nieto XM, Garabano G, Pesciallo C. One-year success after debridement, antibiotic therapy, and implant retention for acute hip and knee periprosthetic joint infection: a retrospective cohort study of 62 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2025 Jul 22;35(1):316.
2. Andronic O, Achermann Y, Jentsch T, Bearth F, Schweizer A, Wieser K, et al. Factors affecting outcome in the treatment of streptococcal periprosthetic joint infections: results from a single-centre retrospective cohort study. *Int Orthop*. 2021;45(1):57-63.
3. Asadollahi S, Hamilton TW, Sabah SA, Scarborough M, Price AJ, Gibbons C, et al. The outcomes of acute periprosthetic joint infection following unicompartmental knee replacement managed with early debridement, Antibiotics, and implant retention. *Knee*. 2024;47:13-20.
4. Ashkenazi I, Thomas J, Habibi A, Di Pauli von Treuheim T, Lajam CM, Aggarwal VK, Schwarzkopf R. Perioperative Demographic and Laboratory Characteristics of Failed Debridement, Antibiotics, and Implant Retention: Can We Determine Which Patients Will Fail J Arthroplasty. 2024 Nov;39(11):2849-2856.
5. Barros LH, Barbosa TA, Esteves J, Abreu M, Soares D, Sousa R. Early Debridement, antibiotics and implant retention (DAIR) in patients with suspected acute infection after hip or knee arthroplasty - safe, effective and without negative functional impact. *J Bone Jt Infect*. 2019;4(6):300-5.
6. Bartsch A, Krenn P, Lubberts B, Morgenstern M, Pagenstert G, Clauss M. Management of acute periprosthetic knee infection: a comparison of arthroscopic and open debridement. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023;143(7):4309-16.
7. Becker A, Kreitmann L, Triffaut-Fillit C, Valour F, Mabrut E, Forestier E, et al. Duration of rifampin therapy is a key determinant of improved outcomes in early-onset acute prosthetic joint infection due to Staphylococcus treated with a debridement, antibiotics and implant retention (DAIR): a retrospective multicenter study in France. *J Bone Jt Infect*. 2020;5(1):28-34.
8. Bedair HS, Katakam A, Bedeir YH, Yeroushalmi D, Schwarzkopf R. A decision analysis of treatment strategies for acute periprosthetic joint infection: Early irrigation and debridement versus delayed treatment based on organism. *J Orthop*. 2020;22:246-50.
9. Bourget-Murray J, Horton I, Morris J, Bureau A, Garceau S, Abdelbary H, et al. Periprosthetic joint infection following hip hemiarthroplasty : factors associated with infection and treatment outcome. *Bone Jt Open*. 2022;3(12):924-32.
10. Bourget-Murray J, Tubin N, Bureau A, Morris J, Ann Azad M, Abdelbary H, et al. Lower Rates of Reoperation Following Partial or Complete Revision Arthroplasty Compared to Debridement, Antibiotics, and Implant Retention for Early Postoperative and Acute Hematogenous Periprosthetic Hip Infection. *J Arthroplasty*. 2024;39(9):2346-51.
11. Brivio A, Al-Jabri T, Martin J, Barrett D, Maffulli N. Debridement, antibiotics and implant retention (DAIR) is successful in the management of acutely infected unicompartmental knee arthroplasty: a case series. *Ann Med*. 2023;55(1):680-8.
12. Chaiyakit P, Meknavin S, Hongku N, Onklin I. Debridement, antibiotics, and implant retention combined with direct intra-articular antibiotic infusion in patients with acute hematogenous periprosthetic joint infection of the knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):557.
13. Chalmers BP, Kapadia M, Chiu YF, Miller AO, Henry MW, Lyman S, et al. Accuracy of Predictive Algorithms in Total Hip and Knee Arthroplasty Acute Periprosthetic Joint Infections Treated With Debridement, Antibiotics, and Implant Retention (DAIR). *J Arthroplasty*. 2021;36(7):2558-66.
14. Chang MJ, Ro DH, Kim TW, Lee YS, Han HS, Chang CB, et al. Worse outcome of debridement, antibiotics, and implant retention in acute hematogenous infections than in postsurgical infections after total knee arthroplasty: a multicenter study. *Knee Surg Relat Res*. 2022;34(1):38.

15. Charalambous LT, Kim BI, Schwartz AM, Case A, Seidelman JL, Hendershot EF, et al. Prosthetic Knee Infection With Coagulase-Negative Staphylococcus: A Harbinger of Poor Outcomes. *J Arthroplasty*. 2022;37(6S):S313-S20.
16. Chen W, Klemm C, Smith EJ, Tirumala V, Xiong L, Kwon YM. Outcomes and Risk Factors Associated With Failures of Debridement, Antibiotics, and Implant Retention in Patients With Acute Hematogenous Periprosthetic Joint Infection. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021;29(23):1024-30.
17. Clauss M, Hunkeler C, Manzoni I, Sendi P. Debridement, Antibiotics and Implant Retention for Hip Periprosthetic Joint Infection: Analysis of Implant Survival after Cure of Infection. *J Bone Jt Infect*. 2020;5(1):35-42.
18. Davis JS, Metcalf S, Clark B, Robinson JO, Huggan P, Luey C, et al. Predictors of Treatment Success After Periprosthetic Joint Infection: 24-Month Follow up From a Multicenter Prospective Observational Cohort Study of 653 Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(3):ofac048.
19. Deijkers RL, van Elzaker EPM, Pijls BG. Debridement, Antibiotics, and Implant Retention with the Direct Anterior Approach for Acute Periprosthetic Joint Infection Following Primary THA. *JB JS Open Access*. 2020;5(2):e0062.
20. Deng W, Li R, Shao H, Yu B, Chen J, Zhou Y. Comparison of the success rate after debridement, antibiotics and implant retention (DAIR) for periprosthetic joint infection among patients with or without a sinus tract. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):895.
21. Frear AJ, Shannon MF, Sadhwani S, Kamson AO, Smith C, Patterson CG, Wong VR, Plate FJ, Urish KL. Type of acute periprosthetic joint infection may not affect failure of debridement, antibiotics, and implant retention after total knee arthroplasty. *J Bone Jt Infect*. 2025 Jul 23;10(4):225-235.
22. Furukawa D, Dunning M, Shen S, Chang A, Aronson J, Amanatullah DF, Suh GA, Kappagoda S. No differences in outcomes with stopping or continuing antibiotic suppression in periprosthetic joint infections. *J Bone Jt Infect*. 2024 May 14;9(3):143-148.
23. Gavaskar AS, Tummala NC, Srinivasan P, Ayyadurai P, Ganesh D, Reddy R. Modular component exchange has no advantage in Debridement, Antibiotics and Implant Retention (DAIR) for early onset hip and knee prosthetic joint infection. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024 Dec;144(12):5261-5266.
24. Gramlich Y, Johnson T, Kemmerer M, Walter G, Hoffmann R, Klug A. Salvage procedure for chronic periprosthetic knee infection: the application of DAIR results in better remission rates and infection-free survivorship when used with topical degradable calcium-based antibiotics. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(9):2823-34.
25. Gramlich Y, Walter G, Klug A, Harbering J, Kemmerer M, Hoffmann R. Procedure for single-stage implant retention for chronic periprosthetic infection using topical degradable calcium-based antibiotics. *Int Orthop*. 2019;43(7):1559-66.
26. Gupta V, Shahban S, Petrie M, Kimani PK, Kozdryk J, Riemer B, King R, Westerman R, Foguet P. DAIR for periprosthetic joint infections-One week to save the joint? *Arthroplasty*. 2024 Dec 5;6(1):61.
27. Hernandez NM, Petis SM, Hanssen AD, Sierra RJ, Abdel MP, Pagnano MW. Infection After Unicompartamental Knee Arthroplasty: A High Risk of Subsequent Complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(1):70-7.
28. Hirsiger S, Betz M, Stafylakis D, Gotschi T, Lew D, Uckay I. The Benefice of Mobile Parts' Exchange in the Management of Infected Total Joint Arthroplasties with Prosthesis Retention (DAIR Procedure). *J Clin Med*. 2019;8(2).
29. Huffaker SJ, Prentice HA, Kelly MP, Hinman AD. Is There Harm in Debridement, Antibiotics, and Implant Retention Versus Two-Stage Revision in the Treatment of Periprosthetic Knee Infection? Experiences Within a Large US Health Care System. *J Arthroplasty*. 2022;37(10):2082-9 e1.

30. Huotari K, Vuorinen M, Vasara A. Debridement, antimicrobials, and implant retention in the treatment of late acute and early acute *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Infect Dis (Lond)*. 2023;55(8):525-32.
31. Iza K, Foruria X, Moreta J, Uriarte I, Lorono A, Aguirre U, et al. DAIR (Debridement, Antibiotics and Implant Retention) less effective in hematogenous total knee arthroplasty infections. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):278.
32. Jacobs AME, Valkering LJJ, Benard M, Meis JF, Goosen JHM. Evaluation One Year after DAIR Treatment in 91 Suspected Early Prosthetic Joint Infections in Primary Knee and Hip Arthroplasty. *J Bone Jt Infect*. 2019;4(5):238-44.
33. Johns BP, Loewenthal MR, Davis JS, Dewar DC. Open Debridement is Superior to Arthroscopic Debridement for the Infected Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2020;35(12):3716-23.
34. Katakam A, Melnic CM, Bedair HS. Morbid Obesity Is a Risk Factor for Infection Recurrence Following Debridement, Antibiotics, and Implant Retention for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2020;35(12):3710-5.
35. Katakam A, Melnic CM, Bedair HS. Dual Surgical Setup May Improve Infection Control Rate of Debridement and Implant Retention Procedures for Periprosthetic Infections of the Hip and Knee. *J Arthroplasty*. 2020;35(9):2590-4.
36. Kildow BJ, Patel SP, Otero JE, Fehring KA, Curtin BM, Springer BD, et al. Results of debridement, antibiotics, and implant retention for periprosthetic knee joint infection supplemented with the use of intraosseous antibiotics. *Bone Joint J*. 2021;103-B(6 Supple A):185-90.
37. Kim K, Zhu M, Cavadino A, Munro JT, Young SW. Failed Debridement and Implant Retention Does Not Compromise the Success of Subsequent Staged Revision in Infected Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2019;34(6):1214-20 e1.
38. Klement MR, Cunningham DJ, Wooster BM, Wellman SS, Bolognesi MP, Green CL, et al. Comparing Standard Versus Extended Culture Duration in Acute Hip and Knee Periprosthetic Joint Infection. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(9):e437-e43.
39. Koch KA, Weishorn J, Freytag J, Frey PE, Hariri M, Merle C, Walker T. Long-term outcome of periprosthetic joint infection following unicompartmental knee arthroplasty: A single-centre case series. *J Exp Orthop*. 2025 Apr 3;12(2):e70230.
40. Kong CCW, Yee DK, Cheung YC, Chau WW, Lam GY, Choi TL, Ng JP, Ho KK, Ong MT, Yung PS. C-Reactive Protein as a Predictor of the Success of Debridement, Antibiotics and Implant Retention in Patients With Periprosthetic Joint Infection: A 17-year Retrospective Study of 2 Major Joint Arthroplasty Centers. *Arthroplast Today*. 2025 Aug 20;35:101799.
41. Krizsan G, Sallai I, Veres DS, Prinz G, Kovacs M, Skaliczki G. Investigation of the effect of rifampicin resistance and risk factors on recovery rates after DAIR procedure in patients with prosthetic joint infection. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):611.
42. Kuo FC, Goswami K, Klement MR, Shohat N, Parvizi J. Positive Blood Cultures Decrease the Treatment Success in Acute Hematogenous Periprosthetic Joint Infection Treated With Debridement, Antibiotics, and Implant Retention. *J Arthroplasty*. 2019;34(12):3030-4.
43. Lowik CAM, Zijlstra WP, Knobben BAS, Ploegmakers JJW, Dijkstra B, de Vries AJ, et al. Obese patients have higher rates of polymicrobial and Gram-negative early periprosthetic joint infections of the hip than non-obese patients. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215035.
44. Lowik CAM, Parvizi J, Jutte PC, Zijlstra WP, Knobben BAS, Xu C, et al. Debridement, Antibiotics, and Implant Retention Is a Viable Treatment Option for Early Periprosthetic Joint Infection Presenting More Than 4 Weeks After Index Arthroplasty. *Clin Infect Dis*. 2020;71(3):630-6.
45. Ludwick L, Siqueira M, Shohat N, Sherman MB, Streicher S, Parvizi J. For Patients With Acute PJI Treated With Debridement, Antibiotics, and Implant Retention, What Factors Are Associated With Systemic Sepsis and Recurrent or Persistent Infection in Septic Patients? *Clin Orthop Relat Res*. 2022;480(8):1491-500.

46. Maier SP, Klemm C, Tirumala V, Oganessian R, van den Kieboom J, Kwon YM. Elevated ESR/CRP Ratio Is Associated With Reinfection After Debridement, Antibiotics, and Implant Retention in Chronic Periprosthetic Joint Infections. *J Arthroplasty*. 2020;35(11):3254-60.
47. Manning L, Metcalf S, Dymock M, Robinson O, Clark B, Nelson R, et al. Short- versus standard-course intravenous antibiotics for peri-prosthetic joint infections managed with debridement and implant retention: a randomised pilot trial using a desirability of outcome ranking (DOOR) endpoint. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;60(1):106598.
48. Manrique J, Komnos GA, Tan TL, Sedgh S, Shohat N, Parvizi J. Outcomes of Superficial and Deep Irrigation and Debridement in Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2019;34(7):1452-7.
49. McCormick KL, Xu W, Cozzarelli NF, Crawford D, Wilson EJ, Berend KR, et al. Debridement, Antibiotics, and Implant Retention in Unicompartmental Knee Arthroplasty Infection. *J Arthroplasty*. 2024;39(8S1):S285-S9.
50. Morcillo D, Detrembleur C, Poilvache H, Van Cauter M, Cyr Yombi J, Cornu O. Debridement, antibiotics, irrigation and retention in prosthetic joint infection : predictive tools of failure. *Acta Orthop Belg*. 2020;86(4):636-43.
51. Mu W, Xu B, Guo W, Ji B, Wahafu T, Cao L. Outcome of Irrigation and Debridement With Topical Antibiotics Delivery for the Management of Periprosthetic Joint Infection Occurring Within 3 Months Since the Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021;36(5):1765-71.
52. Mulpur P, Sankineani SR, Thayi C, Reddy AVG. Does Early Debridement, Antibiotic Therapy and Implant Retention (DAIR) have a Role in Managing Periprosthetic Joint Infection of the Knee in Indian Scenario: A Retrospective Analysis of Outcomes. *Indian J Orthop*. 2021;55(4):961-6.
53. Nandi S, Doub JB, De Palma BJ, Potter GR, Stronach BM, Stambough JB, et al. Suppressive Antibiotic Therapy After Debridement, Antibiotics, and Implant Retention is Well-Tolerated Without Inducing Resistance: A Multicenter Study. *J Arthroplasty*. 2024;39(3):795-800.
54. Nurmohamed F, van Dijk B, Veltman ES, Hoekstra M, Rentenaar RJ, Weinans HH, et al. One-year infection control rates of a DAIR (debridement, antibiotics and implant retention) procedure after primary and prosthetic-joint-infection-related revision arthroplasty - a retrospective cohort study. *J Bone Jt Infect*. 2021;6(4):91-7.
55. Ottesen CS, Troelsen A, Sandholdt H, Jacobsen S, Husted H, Gromov K. Acceptable Success Rate in Patients With Periprosthetic Knee Joint Infection Treated With Debridement, Antibiotics, and Implant Retention. *J Arthroplasty*. 2019;34(2):365-8.
56. Putnis SE, Klasan A, Bott B, Ridley W, Hudson B, Coolican MRJ. The Microbiology of Knee Prosthetic Joint Infection and its Influence on Persistent Infection. *J Knee Surg*. 2024 Oct;37(12):834-842.
57. Reinisch K, Schlappi M, Meier C, Wahl P. Local antibiotic treatment with calcium sulfate as carrier material improves the outcome of debridement, antibiotics, and implant retention procedures for periprosthetic joint infections after hip arthroplasty - a retrospective study. *J Bone Jt Infect*. 2022;7(1):11-21.
58. Rudelli BA, Giglio PN, de Carvalho VC, Pecora JR, Gurgel HMC, Gobbi RG, et al. Bacteria drug resistance profile affects knee and hip periprosthetic joint infection outcome with debridement, antibiotics and implant retention. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):574.
59. Salmons HI, Bettencourt JW, Wyles CC, Osmon DR, Berry DJ, Abdel MP. Irrigation and Debridement With Chronic Antibiotic Suppression for the Management of Acutely Infected Aseptic Revision Total Joint Arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2023;38(12):2710-5 e2.
60. Sancho I, Otermin-Maya I, Gutierrez-Dubois J, Alaez I, Hidalgo-Ovejero A, Librero J, et al. Accuracy of a Novel Preoperative Failure Risk Model for Debridement Antibiotics and Implant Retention (DAIR) in Acute Prosthetic Joint Infection. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9).

61. Shah NB, Hersh BL, Kreger A, Sayeed A, Bullock AG, Rothenberger SD, et al. Benefits and Adverse Events Associated With Extended Antibiotic Use in Total Knee Arthroplasty Periprosthetic Joint Infection. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):559-65.
62. Shao H, Li R, Deng W, Yu B, Yang D, Zhou Y, et al. Symptom duration is associated with failure of periprosthetic joint infection treated with debridement, antibiotics and implant retention. *Front Surg*. 2022;9:913431.
63. Shohat N, Goswami K, Tan TL, Fillingham Y, Parvizi J. Increased Failure After Irrigation and Debridement for Acute Hematogenous Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(8):696-703.
64. Shohat N, Goswami K, Tan TL, Yayac M, Soriano A, Sousa R, et al. 2020 Frank Stinchfield Award: Identifying who will fail following irrigation and debridement for prosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2020;102-B(7\_Supple\_B):11-9.
65. Swenson RD, Butterfield JA, Irwin TJ, Zurlo JJ, Davis CM, 3rd. Preoperative Anemia Is Associated With Failure of Open Debridement Polyethylene Exchange in Acute and Acute Hematogenous Prosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2018;33(6):1855-60.
66. Svensson K, Rolfson O, Naucler E, Lazarinis S, Skoldenberg O, Schilcher J, et al. Exchange of Modular Components Improves Success of Debridement, Antibiotics, and Implant Retention: An Observational Study of 575 Patients with Infection After Primary Total Hip Arthroplasty. *JB JS Open Access*. 2020;5(4).
67. Tai DBG, Berbari EF, Suh GA, Lahr BD, Abdel MP, Tande AJ. Truth in DAIR: Duration of Therapy and the Use of Quinolone/Rifampin-Based Regimens After Debridement and Implant Retention for Periprosthetic Joint Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(9):ofac363.
68. Tarity TD, Gkias I, Nocon AA, Jones CW, Carli AV, Sculco PK. Irrigation and Debridement With Implant Retention: Does Chronicity of Symptoms Matter? *J Arthroplasty*. 2021;36(11):3741-9.
69. Tarity TD, Xiang W, Jones CW, Gkias I, Nocon A, Selemo NA, et al. Do Antibiotic-Loaded Calcium Sulfate Beads Improve Outcomes After Debridement, Antibiotics, and Implant Retention? A Matched Cohort Study. *Arthroplast Today*. 2022;14:90-5.
70. Tirumala V, Smith E, Box H, van den Kieboom J, Klemm C, Kwon YM. Outcome of Debridement, Antibiotics, and Implant Retention With Modular Component Exchange in Acute Culture-Negative Periprosthetic Joint Infections. *J Arthroplasty*. 2021;36(3):1087-93.
71. Toh RX, Yeo ZN, Liow MHL, Yeo SJ, Lo NN, Chen JY. Debridement, Antibiotics, and Implant Retention in Periprosthetic Joint Infection: What Predicts Success or Failure? *J Arthroplasty*. 2021;36(10):3562-9.
72. Uriarte I, Moreta J, Mosquera J, Legarreta MJ, Aguirre U, Martinez de Los Mozos JL. Debridement, Antibiotics and Implant Retention for Early Periprosthetic Infections of the Hip: Outcomes and Influencing Factors. *Hip Pelvis*. 2019;31(3):158-65.
73. Urish KL, Bullock AG, Kreger AM, Shah NB, Jeong K, Rothenberger SD, et al. A Multicenter Study of Irrigation and Debridement in Total Knee Arthroplasty Periprosthetic Joint Infection: Treatment Failure Is High. *J Arthroplasty*. 2018;33(4):1154-9.
74. Vahedi H, Aali-Rezaie A, Shahi A, Conway JD. Irrigation, Debridement, and Implant Retention for Recurrence of Periprosthetic Joint Infection Following Two-Stage Revision Total Knee Arthroplasty: A Matched Cohort Study. *J Arthroplasty*. 2019;34(8):1772-5.
75. van der Ende B, van Oldenrijk J, Reijman M, Croughs PD, van Steenbergen LN, Verhaar JAN, et al. Timing of debridement, antibiotics, and implant retention (DAIR) for early post-surgical hip and knee prosthetic joint infection (PJI) does not affect 1-year re-revision rates: data from the Dutch Arthroplasty Register. *J Bone Jt Infect*. 2021;6(8):329-36.
76. Van Engen MG, Carender CN, Glass NA, Noiseux NO. Outcomes After Successful Debridement, Antibiotic, and Implant Retention Therapy for Periprosthetic Joint Infection in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2024;39(2):483-9.

77. Veerman K, Raessens J, Telgt D, Smulders K, Goosen JHM. Debridement, antibiotics, and implant retention after revision arthroplasty : antibiotic mismatch, timing, and repeated DAIR associated with poor outcome. *Bone Joint J.* 2022;104-B(4):464-71.
78. Walkay S, Wallace DT, Balasubramaniam VSC, Maheshwari R, Changulani M, Sarungi M. Outcomes of Debridement, Antibiotics and Implant Retention (DAIR) for Periprosthetic Joint Infection in a High-Volume Arthroplasty Centre. *Indian J Orthop.* 2022;56(8):1449-56.
79. Westberg M, Fagerberg OT, Snorrason F. Poor outcome after debridement and implant retention for acute hematogenous periprosthetic joint infection: a cohort study of 43 patients. *Acta Orthop.* 2023;94:115-20.
80. Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Lomas J, Kendrick B, Palomares EB, Murillo O, et al. Timing of implant-removal in late acute periprosthetic joint infection: A multicenter observational study. *J Infect.* 2019;79(3):199-205
81. Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Huotari K, Escudero Sanchez R, Benavent E, Parvizi J, et al. Lower Success Rate of Debridement and Implant Retention in Late Acute versus Early Acute Periprosthetic Joint Infection Caused by *Staphylococcus* spp. Results from a Matched Cohort Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2020;478(6):1348-55.
82. Yassin M, Sharma V, Butt F, Iyer S, Tayton E. Early Peri-Prosthetic Joint Infection after Hemiarthroplasty for Hip Fracture: Outcomes of Debridement, Antibiotics, and Implant Retention. *Surg Infect (Larchmt).* 2020;21(10):834-9.
83. Yoon HK, Yoo JH, Oh HC, Ha JW, Park SH. The Incidence Rate, Microbiological Etiology, and Results of Treatments of Prosthetic Joint Infection following Total Knee Arthroplasty. *J Clin Med.* 2023;12(18).
84. Zellner AA, Watzlawik N, Roos J, Hischebeth GTR, Prangenberg C, Franz A, Fröschen FS. Mid-term results after DAIR for patients with acute periprosthetic joint infections of the hip or knee. *J Orthop Surg Res.* 2025 Jul 18;20(1):676.
85. Zhang CF, He L, Fang XY, Huang ZD, Bai GC, Li WB, et al. Debridement, Antibiotics, and Implant Retention for Acute Periprosthetic Joint Infection. *Orthop Surg.* 2020;12(2):463-70.
86. Zhang Y, Gao Z, Zhang T, Dong Y, Sheng Z, Zhang F, et al. A comparison study between debridement, antibiotics, and implant retention and two-stage revision total knee arthroplasty for the management of periprosthetic joint infection occurring within 12 weeks from index total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2022;17(1):330.
87. Zhao D, He J, Wang X, Zhao X, Xia Y, Geng B. The role of fibrinogen in predicting reinfection after DAIR for periprosthetic joint infections. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):474.
88. Zhu MF, Kim K, Cavadino A, Coleman B, Munro JT, Young SW. Success Rates of Debridement, Antibiotics, and Implant Retention in 230 Infected Total Knee Arthroplasties: Implications for Classification of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2021;36(1):305-10 e1.

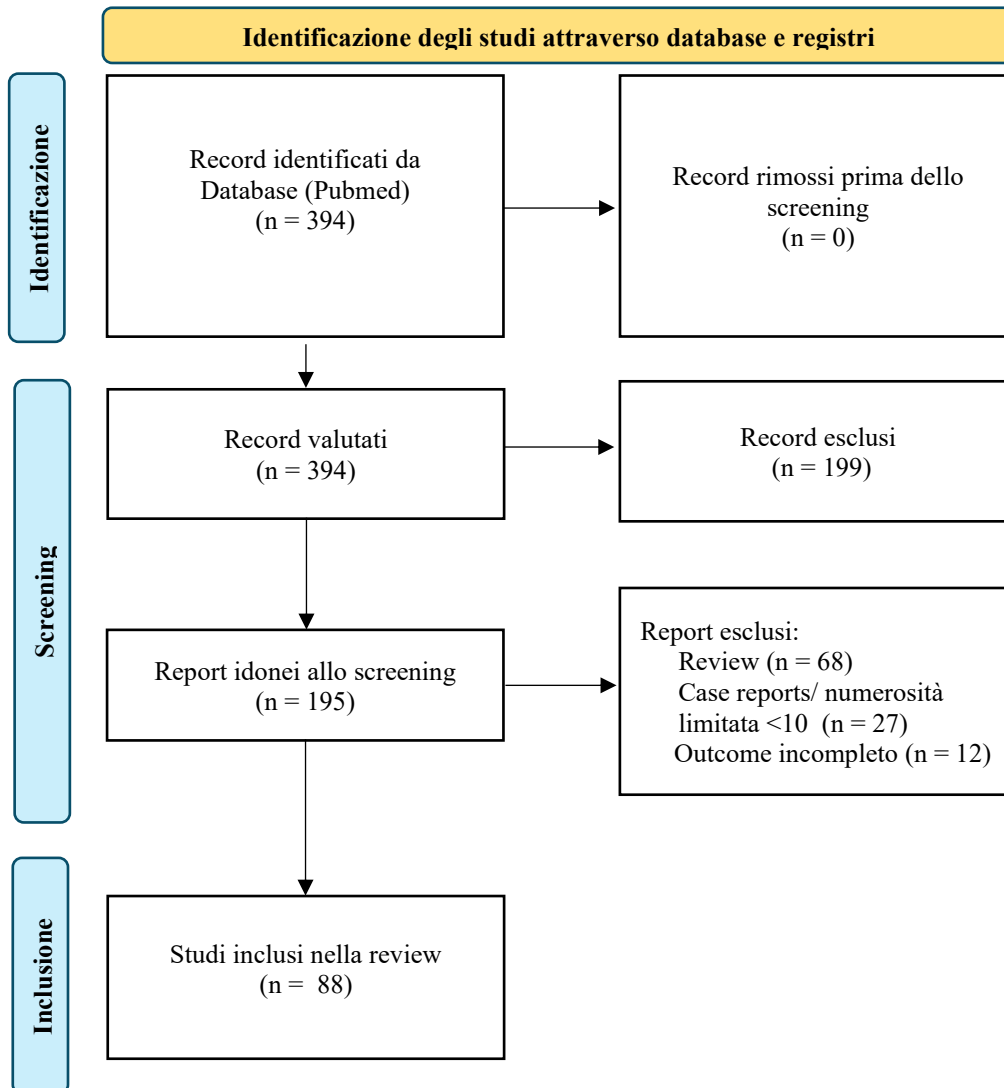
## Appendice Q1

### Stringa di ricerca

((DAIR) OR ((debridement) AND (antibiotic) AND (implant retention))) AND ((periprosthetic) AND (infection)) AND ((hip) OR (knee)) OR (joint)

Filtri: English; 1/1/2018 – 31/8/2025.

### Diagramma di flusso per la selezione degli studi



**Tabella 1. Sintesi delle evidenze Quesito 1**

<b>Autori, anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Pazienti (N)</b>	<b>Successi totali (N)</b>	<b>Successi totali (%)</b>	<b>FU minimo (mesi)</b>	<b>PJI 'early' (N)</b>	<b>Successi 'early' (N) (%)</b>	<b>PJI 'delayed' (N)</b>	<b>Successi 'delayed' (N) (%)</b>	<b>PJI 'chronic' (N)</b>	<b>Successi 'chronic' (N) (%)</b>
Urish et al, 2018	retrospettivo	216	92	42.59							
Swenson et al, 2018	retrospettivo	72	53	73.61	6	16	13 (81.25)				
Uriarte et al, 2019	retrospettivo	26	7	26.92	12	16	5 (31.25)	10	2 (20.00)		
Kuo et al, 2019	retrospettivo	49	26	53.06	12			49	26 (53.06)		
Wouthuyzen-Bakker et al, 2019	retrospettivo	340	187	55.00				340	187 (55.00)		
Klement et al, 2019	retrospettivo	189	105	55.56							
Kim et al., 2019	retrospettivo	228	135	59.21							
Shohat et al, 2019	retrospettivo	199	124	62.31	12	147	101 (68.71)	52	23 (44.23)		
Hernandez et al. 2019	retrospettivo	11	7	63.64		4	2 (50.00)	4	3 (75.00)	3	2 (66.67)
Manrique et al, 2019	retrospettivo	106	73	68.87	12	106	73 (68.87)				
Vahedi et al, 2019	retrospettivo	24	17	70.83	24						
Gramlich et al, 2019	retrospettivo	31	23	74.19	12					31	23 (74.19)
Iza et al, 2019	retrospettivo	26	20	76.92	12	14	13 (92.86)	12	7 (58.33)		
Hirsiger et al, 2019	retrospettivo	112	94	83.93	6						
Ottesen et al, 2019	retrospettivo	58	49	84.48	24						
Jacobs et al, 2019	retrospettivo	91	77	84.62	12	91	77 (84.62)				
Barros et al, 2019	retrospettivo	38	34	89.47	24						
Yassin et al, 2020	retrospettivo	23	3	13.04		23	3 (13.04)				
Johns et al, 2020	retrospettivo	141	50	35.46	2						
Gramlich et al, 2020	retrospettivo	56	21	37.50	49					56	21 (37.50)
Morcillo et al, 2020	retrospettivo	48	23	47.92	24	22	15 (68.18)	8	3 (37.50)	18	5 (27.78)
Shah et al, 2020	retrospettivo	108	58	53.70	10						
Katakam et al, 2020	retrospettivo	114	64	56.14	24						
Bedair et al, 2020	retrospettivo	316	180	56.96	24						
Katakam et al, 2020	retrospettivo	263	153	58.17	24						
Wouthuyzen-Bakker et al, 2020	retrospettivo	264	160	60.61	12	132	100 (75.76)	132	60 (45.45)		

*continua*

**Tabella 1. Sintesi delle evidenze Quesito 1 – segue**

<b>Autori, anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Pazienti (N)</b>	<b>Successi totali (N)</b>	<b>Successi totali (%)</b>	<b>FU minimo (mesi)</b>	<b>PJI 'early' (N)</b>	<b>Successi 'early' (N) (%)</b>	<b>PJI 'delayed' (N)</b>	<b>Successi 'delayed' (N) (%)</b>	<b>PJI 'chronic' (N)</b>	<b>Successi 'chronic' (N) (%)</b>
Löwik et al, 2020	retrospettivo	769	475	61.77	12	769	475 (61.77)				
Shohat et al, 2020	retrospettivo	1174	769	65.50	12	790	514 (65.06)	384	255 (66.41)		
Svensson et al, 2020	retrospettivo	575	380	66.09	24						
Becker et al, 2020	retrospettivo	79	54	68.35	6	79	54 (68.35)				
Maier et al, 2020	retrospettivo	179	134	74.86	12	53	41 (77.36)	95	74 (77.89)	31	19 (61.29)
Rudelli et al, 2020	retrospettivo	57	47	82.46	36	57	47 (82.46)				
Deijkers et al, 2020	retrospettivo	75	62	82.67	12						
Clauss et al, 2020	retrospettivo	57	48	84.21	24						
Zhang et al, 2020	retrospettivo	24	22	91.67	12	21	NR	3	NR		
Zhao et al, 2021	retrospettivo	44	18	40.91		23	12 (52.17)			21	6 (28.57)
Andronic et al, 2021	retrospettivo	12	6	50.00	12						
Zhu et al, 2021	retrospettivo	230	124	53.91	36	83	56 (67.47)	102	41 (40.20)	45	27 (60.00)
Nurmohamed et al, 2021	retrospettivo	67	44	65.67	12	49	33 (67.35)	18	11 (61.11)		
Chalmers et al, 2021	retrospettivo	256	171	66.80	24	122	70 (57.38)	134	101 (75.37)		
Deng et al, 2021	retrospettivo	107	73	68.22	12						
Mulpur et al, 2021	retrospettivo	80	55	68.75	12	25	19 (76.00)	55	36 (65.45)		
Toh et al, 2021	retrospettivo	106	74	69.81	6	33	23 (69.70)	73	51 (69.9)		
Tarity et al, 2021	retrospettivo	248	179	72.18	24	59	35 (59.32)	135	102 (75.56)	54	42 (77.78)
Chen et al, 2021	retrospettivo	106	81	76.42	24			106	81 (76.42)		
van der Ende et al, 2021	retrospettivo	514	410	79.77	12	514	410 (79.77)				
Kildow et al, 2021	retrospettivo	35	28	80.00	12	8	7 (87.50)	18	17 (94.44)	9	4 (44.44)
Tirumala et al, 2021	retrospettivo	149	123	82.55	36						
Chaiyakit et al, 2021	retrospettivo	15	13	86.67	56			15	12 (80.00)		
Mu et al, 2021	retrospettivo	73	64	87.67	24	73	64 (87.67)				
Charalambous et al, 2022	retrospettivo	25	10	40.00	24						
Bourget-Murray et al, 2022	retrospettivo	26	11	42.31						4	2 (50.00)

*continua*

**Tabella 1. Sintesi delle evidenze Quesito 1 – segue**

<b>Autori, anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Pazienti (N)</b>	<b>Successi totali (N)</b>	<b>Successi totali (%)</b>	<b>FU minimo (mesi)</b>	<b>PJI 'early' (N)</b>	<b>Successi 'early' (N) (%)</b>	<b>PJI 'delayed' (N)</b>	<b>Successi 'delayed' (N) (%)</b>	<b>PJI 'chronic' (N)</b>	<b>Successi 'chronic' (N) (%)</b>
Davis et al, 2022	retrospettivo	352	197	55,97	24						
Ludwick et al, 2022	retrospettivo	236	133	56.36	6						
Sancho et al, 2022	retrospettivo	64	39	60.94	24			9	5 (55.56)		
Tarity et al, 2022	retrospettivo	40	26	65.00	24						
Shao et al, 2022	retrospettivo	104	<b>70</b>	67.31	12	55	40 (72.73)	24	18 (75.00)	25	12 (48.00)
Veerman et al, 2022	retrospettivo	56	38	67.86	24	56	38 (67.86)				
Reinisch et al, 2022	retrospettivo	41	28	68.29	12						
Walkay et al, 2022	retrospettivo	60	42	70.00	24	48	35 (72.92)	9	6 (66.67)	3	1 (33.33)
Zhang et al, 2022	retrospettivo	20	14	70.00	29	20	14 (70.00)				
Manning et al, 2022	retrospettivo	60	44	73.33	12						
Tai et al, 2022	retrospettivo	247	182	73.68	24						
Chang et al, 2022	retrospettivo	101	78	77.23		34	30 (88.24)	67	48 (71.64)		
Huffaker et al, 2022	retrospettivo	1000	850	85.00							
Westberg et al, 2023	retrospettivo	25	10	40.00	12			25	10 (40.00)		
Bartsch et al, 2023	retrospettivo	44	24	54.55							
Salmons et al, 2023	retrospettivo	45	31	68.89	24	20	11 (55.00)	25	20 (80.00)		
Krizsan et al, 2023	retrospettivo	67	50	74.63		67	50 (74.63)				
Huotari et al, 2023	retrospettivo	85	68	80.00		57	43 (75.44)	28	25 (89.29)		
Yoon et al, 2023	retrospettivo	23	19	82.61		5	5 (100.00)	NR	NR	NR	NR
Brivio et al, 2023	retrospettivo	19	16	84.21	12	19	16 (84.21)				
Van Engen et al, 2024	retrospettivo	175	137	78.29	25						
McCormick et al, 2024	retrospettivo	52	42	80.77	12						
Nandi et al, 2024	retrospettivo	115	98	85.22	3	115	98 (85.22)				
Asadollahi et al, 2024	retrospettivo	16	14	87.50	12	16	14 (87.50)				
Ashkenazi et al, 2024	retrospettivo	83	51	61.45	12						

*continua*

**Tabella 1. Sintesi delle evidenze Quesito 1 - segue**

Autori, anno	Disegno di studio	Pazienti (N)	Successi totali (N)	Successi totali (%)	FU minimo (mesi)	PJI 'early' (N)	Successi 'early' (N) (%)	PJI 'delayed' (N)	Successi 'delayed' (N) (%)	PJI 'chronic' (N)	Successi 'chronic' (N) (%)
Putnis et al, 2024	retrospettivo	103	73	70.87	24						
Furukawa et al, 2024	retrospettivo	96	80	83.33	12						
Gavaskar et al, 2024	retrospettivo	86	61	70.93	12						
Gupta et al, 2024	retrospettivo	64	44	68.75	12						
Koch et al, 2025	prospettivo	10	7	70.00	24	10	7 (70.00)				
Zellner et al, 2025	retrospettivo	84	31	36.90	24						
Alamino et al, 2025	retrospettivo	62	45	72.58	12						
Frear et al, 2025	retrospettivo	122	74	60.66	24	43	23 (53.50)	60	42 (70.00)		
Kong et al, 2025	retrospettivo	65	42	64.62							
<b>COMPLESSIVI</b>		12053	8068	<b>66.94</b>		3892	2684 <b>(68.96)</b>	1994	1268 <b>(63.59)</b>	300	164 <b>(54.66)</b>

Legenda: DAIR = Debridment, Antibiotics and Implant Retention; FU = follow-up; PJI = infezione periprotetica

**Tabella 2. Sintesi delle evidenze Quesito 1**

Autori, anno	Disegno di studio	Pazienti (N)	PCR (mg/dL)				WBC (n/μL)			BMI			ETA'			SESSO F			SESSO M			DIABETE	FUMO	IMMUNOSOPP.	COMORBOS.	BPCO	INSUF. RENALE	SEPSI
			fallimento	successo	P<0.05	cut-off	Fallimento	Successo	P<0.05	fallimento	Successo	P<0.05	Fallimento	Successo	P<0.05	successo	totale	P<0.05	successo	totale	P<0.05							
Swenson et al, 2018	retrosp.	72	153	118	ns		11780	10130	ns	35.14	35.50	ns	67.1	60.9	ns	27	37	ns	26	35	ns	✓	✓	✓				
Urish et al, 2018	retrosp.	216										*			ns			ns			ns	✓		✓				
Hirsiger et al, 2019	retrosp.	112											72.0	75.0	ns	46	52	ns	48	60	ns				✓			
Iza et al, 2019	retrosp.	26								30.4	30	ns	69.8	74.5	ns	8	11	ns	12	15	ns	✓	✓	✓		✓		
Jacobs et al, 2019	retrosp.	91			*	100			ns	33.00	31.00	ns	64.0	64.0	ns	38	45	ns	39	46	ns	✓		✓	✓			
Kuo et al, 2019	retrosp.	49	187	186	ns		13070	11770	ns	29.50	32.30	ns	68.8	67.3	ns	11	23	ns	15	26	ns							✓
Manrique et al, 2019	retrosp.	106								34.32	33.28	ns	64.0	63.0	ns	36	49	ns	37	57	ns	✓	✓	✓	✓			
Ottesen et al, 2019	retrosp.	58										ns	64.3	66.7	ns							✓						
Shohat et al, 2019	retrosp.	199								33.10	32.7	ns	64.7	63.9	ns	61	95	ns	63	104	ns				✓			
Uriarte et al, 2019	retrosp.	26	92	47	ns							ns	71.5	75.4	ns	6	10	ns	1	16	*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Wouthuyzen-Bakker et al, 2019	retrosp.	340	150		ns										*			ns			*			✓		✓		
Becker et al, 2020	retrosp.	79								29.60	26.5	*	71.0	71.5	ns	17	24	ns	37	55	ns	✓	✓	✓	✓			✓
Deijkers et al, 2020	retrosp.	75			ns				ns			*			ns	29	38	ns	24	27	ns	✓	✓		✓			
Katakam et al, 2020	retrosp.	263								32.81	30.78	*	61.9	67.0	*	60	107	ns	93	156	ns	✓	✓		✓	✓		
Katakam et al, 2020	retrosp.	114										*			ns			ns			ns							
Löwik et al, 2020	retrosp.	769			*													*			ns							

continua

**Tabella 2. Sintesi delle evidenze Quesito 1 - segue**

Autori, anno	Disegno di studio	Pazienti (N)	PCR (mg/dL)				WBC (n/μL)			BMI			ETA'			SESSO F			SESSO M			DIABETE	FUMO	IMMUNOSOPP.	COMORBOS.	BPCO	INSUF. RENALE	SEPSI									
			fallimento	successo	P<0.05	cut-off	fallimento	Successo	P<0.05	fallimento	Successo	P<0.05	Fallimento	Successo	P<0.05	successo	totale	P<0.05	successo	totale	P<0.05																
Morcillo et al, 2020	retrosp.	48			*	73.5					ns			ns			ns			ns		✓															
Rudelli et al, 2020	retrosp.	57												ns			ns			ns		✓		✓	✓												
Shah et al, 2020	retrosp.	108									ns			ns			ns			ns		✓		✓	✓												
Shohat et al, 2020	retrosp.	1174	149	11	*		13000	10500	ns	30.50	30.90	ns	70.5	69.9	ns	435	636	ns	334	538	*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
Svensson et al, 2020	retrosp.	575												ns			ns			ns																	
Yassin et al, 2020	retrosp.	23											86.3	83.4	ns	5	19	ns	ns	4	ns					✓											
Chen et al, 2021	retrosp.	106									ns			ns								✓	✓		✓	✓	✓										
Kildow et al, 2021	retrosp.	35												ns	11	15	ns	17	20	ns																	
Mu et al, 2021	retrosp.	73			ns						ns			ns			ns			ns					✓												
Mulpur et al, 2021	retrosp.	80																							✓												
Toh et al, 2021	retrosp.	106	204	187	ns					30	30.8	ns	64.3	64.8	ns	48	65	ns	26	41	ns	✓															
van der Ende et al, 2021	retrosp.	514																ns		*																	
Zhao et al, 2021	retrosp.	44			*																																
Zhu et al, 2021	retrosp.	230			*	65																															
Chang et al, 2022	retrosp.	101	116	166	*						ns	73.4	74.2	ns	63	81	ns	15	20	ns	✓																
Davis et al, 2022	prosp.	352			ns						ns			ns												✓											

continua

**Tabella 2. Sintesi delle evidenze Quesito 1 - segue**

Autori, anno	Disegno di studio	Pazienti (N)	PCR (mg/dL)				WBC (n/μL)			BMI			ETA'			SESSO F			SESSO M			DIABETE	FUMO	IMMUNOSOPP.	COMORBOS.	BPCO	INSUF. RENALE	SEPSI
			fallimento	successo	P<0.05	cut-off	fallimento	Successo	P<0.05	fallimento	Successo	P<0.05	Fallimento	Successo	P<0.05	successo	totale	P<0.05	successo	totale	P<0.05							
Huffaker et al, 2022	retrosp.	1000								ns			*			ns			*	✓			✓	✓				
Ludwick et al, 2022	retrosp.	236			*									ns													✓	
Sancho et al, 2022	retrosp.	64	85	59	*		9800	7300	ns	33	31	ns	66.0	68.0	ns	26	44	ns	13	20	ns	✓	✓	✓	✓	✓		
Shao et al, 2022	retrosp.	104			ns							ns			ns	43	59	ns	27	45	ns	✓		✓				
Veerman et al, 2022	retrosp.	56								31	30	ns	64.0	66.0	ns			ns			ns	✓		✓				
Walkay et al, 2022	retrosp.	60			*	>200																						
Krizsan et al, 2023	retrosp.	67										ns			ns	23	30	ns	27	37	ns	✓						
Salmons et al, 2023	retrosp.	45										ns			ns	17	22	ns	15	23	ns							
Westberg et al, 2023	retrosp.	25	248	216	ns		13700	13000		27.4	26.5																	
Van Engen et al, 2024	retrosp.	175					11780	10130	ns	34.2	35	ns	64.3	66.6	ns	69	84	ns	68	91	ns	✓	✓	✓				
Ashkenazi et al, 2024	retrosp	83			*				*																			
Kong et al, 2025	retrosp	65	158	104	*								68.2	68.6	ns	19	34	ns	20	27	ns	✓			✓			

Legenda: DAIR = Debridement, Antibiotics and Implant Retention; PCR = Proteina C reattiva; WBC = conteggio dei globuli bianchi; BMI = indice di massa corporea; ns = non significativo; (\*) = significatività p<0.05; (✓) = parametro incluso nello studio

**Tabella 3. Sintesi delle evidenze Quesito 1**

<b>Autori, anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Pazienti (N)</b>	<b>Fistola</b>	<b><i>S. aureus</i></b>	<b><i>S. aureus</i> MR</b>	<b><i>S. aureus</i> MS</b>	<b>Infezione polimicrobica</b>	<b>Coagulasi negativi</b>	<b>Gram negativi</b>	<b>Coltura negativa</b>
Swenson et al, 2018	retrospettivo	72		x	x	x	x			
Urish et al, 2018	retrospettivo	216		x						
Hirsiger et al, 2019	retrospettivo	112		x	x				x	
Iza et al, 2019	retrospettivo	26		x				x	x	
Jacobs et al, 2019	retrospettivo	91					x			x
Kuo et al, 2019	retrospettivo	49		x	x	x	x		x	
Lowik et al, 2019	retrospettivo	769		x	x	x	x		x	
Wouthuyzen-Bakker et al, 2019	retrospettivo	340		x						
Becker et al, 2020	retrospettivo	79		x	x	x		x		
Bedair et al, 2020	retrospettivo	316		x						
Deijkers et al, 2020	retrospettivo	75		x			x	x	x	
Katakam et al, 2020	retrospettivo	263		x						
Löwik et al, 2020	retrospettivo	769		x	x	x	x			
Morcillo et al, 2020	retrospettivo	48	x	x	x	x	x			
Rudelli et al, 2020	retrospettivo	57			x					
Shah et al, 2020	retrospettivo	108		x						
Shohat et al, 2020	retrospettivo	1174	x			x				
Svensson et al, 2020	retrospettivo	575		x			x			
Wouthuyzen-Bakker et al, 2020	retrospettivo	264		x						
Zhang et al, 2020	retrospettivo	24								
Chen et al, 2021	retrospettivo	106					x		x	
Deng et al, 2021	retrospettivo	107	x							
Kildow et al, 2021	retrospettivo	35	x							
Mu et al, 2021	retrospettivo	73	x				x		x	x
Tarity et al, 2021	retrospettivo	248		x						
Tirumala et al, 2021	retrospettivo	149								x
Toh et al, 2021	retrospettivo	106				x				
Zhu et al, 2021	retrospettivo	230		x					x	
Chang et al, 2022	retrospettivo	101		x	x	x	x	x	x	

*continua*

**Tabella 3. Sintesi delle evidenze Quesito 1 - segue**

<b>Autori, anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Pazienti (N)</b>	<b>Fistola</b>	<b><i>S. aureus</i></b>	<b><i>S. aureus</i> MR</b>	<b><i>S. aureus</i> MS</b>	<b>Infezione polimicrobica</b>	<b>Coagulasi negativi</b>	<b>Gram negativi</b>	<b>Coltura negativa</b>
Charalambous et al, 2022	retrospettivo	25						x		
Davis et al, 2022	prospettivo	352		x						
Ludwick et al, 2022	retrospettivo	236			x		x			
Sancho et al, 2022	retrospettivo	64	x							
Shao et al, 2022	retrospettivo	104	x	x	x	x	x	x	x	
Walkay et al, 2022	retrospettivo	60		x						
Nandi et al, 2024	Retrospettivo	115		x						

Legenda: MR = meticillino-resistente; MS = meticillino-sensibile

**Tabella 4. Sintesi delle evidenze Quesito 1**

Autori, anno	Disegno di studio	Pazienti (N)	SOSTITUZIONE COMPONENTI MODULARI					USO CARRIER ANTIBIOTATO					DURATA TERAPIA (settimane)	LAVAGGIO ARTICOLARE (composizione)	QUANTITA' LAVAGGIO (l)
			SI Successi	SI Totale	NO Successi	NO Totale	p < 0.05	SI Successi	SI Totale	NO Successi	NO Totale	p < 0.05			
Gramlich et al, 2019	retrosp	31											6		
Hirsiger et al, 2019	retrosp	112	40	48	54	64	ns						12		
Iza et al, 2019	retrosp	26												fisiologica	9 12
Jacobs et al, 2019	retrosp	91											13	fisiologica	6
Kuo et al, 2019	retrosp	49											6		
Ottesen et al, 2019	retrosp	58	14	18	35	40	ns						6	fisiologica/gentamicina	3
Uriarte et al, 2019	retrosp	26	2	6	5	20	ns						6	fisiologica	9 12
Vahedi et al, 2019	retrosp	24											12		
Wouthuyzen-Bakker et al, 2019	retrosp	340	112	176	70	147	*							fisiologica	3 6
Becker et al, 2020	retrosp	79	28	38	26	41	ns								
Bedair et al, 2020	retrosp	316											6		
Deijkers et al, 2020	retrosp	75										*		fisiologica	6 12
Gramlich et al, 2020	retrosp	56						15	23	6	33	*	6		
Johns et al, 2020	retrosp	141											18		
Katakam et al, 2020	retrosp	114											6		9
Löwik et al, 2020	retrosp	769					*						10		3 6
Morcillo et al, 2020	retrosp	48					ns								
Shohat et al, 2020	retrosp	1174	410	584	359	590	*								
Svensson et al, 2020	retrosp	575	262	364	118	211	*								

*continua*

**Tabella 4. Sintesi delle evidenze Quesito 1 - segue**

Autori, anno	Disegno di studio	Pazienti (N)	SOSTITUZIONE COMPONENTI MODULARI					USO CARRIER ANTIBIOTATO					DURATA TERAPIA (settimane)	LAVAGGIO ARTICOLARE (composizione)	QUANTITA' LAVAGGIO (l)
			SI Successi	SI Totale	NO Successi	NO Totale	p <0.05	SI Successi	SI Totale	NO Successi	NO Totale	p <0.05			
Zhang et al, 2020	retrosp	24											6	fisiologica	3
Andronic et al, 2021	retrosp	12											12		
Chaiyakit et al, 2021	retrosp	15											12	fisiologica	5
Chalmers et al, 2021	retrosp	256											6		
Chen et al, 2021	retrosp	106												fisiologica/bacitracina	6
Kildow et al, 2021	retrosp	35											24	fisiologica/ossigenata/betadine	9
Mu et al, 2021	retrosp	73											6		
Mulpur et al, 2021	retrosp	80											6		
Nurmohamed et al, 2021	retrosp	67												fisiologica	6
Tirumala et al, 2021	retrosp	149											12	fisiologica/bacitracina	6
Toh et al, 2021	retrosp	106	44	60	30	46	ns						10	fisiologica	9
Zhu et al, 2021	retrosp	230	109	186	15	44	*								6
Chang et al, 2022	retrosp	101												fisiologica	9
Charalambous et al, 2022	retrosp	25												fisiologica/ossigenata/betadine	6
Davis et al, 2022	prosp	352					ns								
Manning et al, 2022	retrosp	60											12		
Reinisch et al, 2022	retrosp	41						23	27	3	14	*			
Sancho et al, 2022	retrosp	64					ns							fisiologica	6

*continua*

**Tabella 4. Sintesi delle evidenze Quesito 1 - segue**

Autori, anno	Disegno di studio	Pazienti (N)	SOSTITUZIONE COMPONENTI MODULARI					USO CARRIER ANTIBIOTATO					DURATA TERAPIA (settimane)	LAVAGGIO ARTICOLARE (composizione)	QUANTITA' LAVAGGIO (l)
			SI Successi	SI Totale	NO Successi	NO Totale	p < 0.05	SI Successi	SI Totale	NO Successi	NO Totale	p < 0.05			
Shao et al, 2022	retrosp	104	54	74	16	30	ns						6	fisiologica	10
Tarity et al, 2022	retrosp	40						10	20	14	20	ns		fisiologica	
Veerman et al, 2022	retrosp	56												fisiologica	6
Walkay et al, 2022	retrosp	60	23	32	19	28	ns						24		
Zhang et al, 2022	retrosp	20											18		
Bartsch et al, 2023	retrosp	44	21	31	3	13	ns						12	fisiologica/soluzioni battericide	6
Brivio et al, 2023	retrosp	19					ns						6		
Asadollahi et al, 2024	retrosp	16											24	fisiologica	5 9
McCormick et al, 2024	retrosp	52											12	fisiologica/clorexidina	3
Nandi et al, 2024	retrosp	115											104		

Legenda: DAIR = Debridement, Antibiotics and Implant Retention; ns = non significativo; (\*) = significatività p<0.05

## Quesito 2

Nei pazienti con infezione periprotetica cronica, quali sono le indicazioni e le controindicazioni alla OSE?

**Il panel raccomanda il trattamento OSE nelle infezioni periprotetiche croniche in caso di:**

- possibilità di una chiusura della ferita chirurgica per prima intenzione,
- paziente immunocompetente.

**Sono controindicazioni relative al trattamento OSE:**

- impossibilità di utilizzare un carrier locale di antibiotico,
- infezioni causate da streptococchi, enterococchi o funghi,
- perdita di sostanza ossea grave che necessita di innesti ossei,
- revisioni multiple per pregresse infezioni.

**Sono controindicazioni assolute al trattamento OSE:**

- sepsi
- impossibilità nota preoperatoria o intraoperatoria di eseguire un *debridement* radicale.

*Accordo del panel: 100% (pieno accordo)*

## Razionale

La OSE, rispetto alla TSE presenta i vantaggi teorici di un migliore risultato funzionale e della riduzione di costi e tempi di ospedalizzazione.

Tuttavia, per ottenere questi vantaggi, il paziente deve essere adeguatamente selezionato [1-2].

La scelta di eseguire il trattamento in un tempo va discussa con approccio multidisciplinare tra ortopedico e infettivologo, valutando le potenziali controindicazioni [3].

È stata condotta una revisione della letteratura sul trattamento OSE nelle infezioni periprotetiche (PJI) croniche. Sono stati inclusi tutti i lavori che riportano dati relativi al tasso di eradicazione dell'infezione con criteri di selezione per trattamento OSE noti e specificati, con almeno 10 pazienti, un follow-up minimo di 12 mesi, pubblicati dal 1° gennaio 2018 al 31 agosto 2025 e redatti in lingua inglese.

Dei 670 articoli individuati, 30 sono stati inclusi nell'analisi finale sulla base dei criteri di inclusione selezionati [vedi Diagramma di flusso PRISMA e Tabella di sintesi delle evidenze in Appendice a questo capitolo], con un totale di 1404 pazienti sottoposti a trattamento OSE [4-33].

Il tasso di eradicazione è risultato essere dell'89.5%. I criteri decisionali per la OSE erano basati sui criteri dell'ENDO Klinik in 11 studi (39.3%) [4,6,7,13,14,18,21-24,27], mentre in 5 studi (10.7%) [11,17,20,32,33] erano basati sull'ICM di Philadelphia [34]. Nei restanti 14 lavori i criteri erano personalizzati sulla base dei protocolli istituzionali dell'ospedale.

Analizzando esclusivamente i 3 studi che riportano i risultati del trattamento OSE nelle infezioni a coltura negativa, degli 82 pazienti 74 presentavano guarigione dall'infezione (90.2%), non riscontrandosi differenze sostanziali in termini di eradicazione del patogeno rispetto ai pazienti con patogeno noto [8-10-16]. Per quanto concerne la tipologia di patogeno responsabile dell'infezione, risultati soddisfacenti sono stati riscontrati nelle infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) (93% di eradicazione su una coorte di 29 pazienti) [12]; le infezioni periprotetiche causate da streptococchi ed enterococchi invece sono gravate da un tasso di guarigione inferiore [6,13,23]. Va specificato tuttavia che in presenza di tali patogeni i risultati risultano peggiori anche quando le infezioni vengono trattate con revisioni in due tempi, in confronto alle PJI causate da altri patogeni.

Per quanto concerne lo stato clinico locale, la presenza di fistole, anche in regioni non incluse nell'incisione, non costituisce un rischio di fallimento aumentato se è possibile una chiusura adeguata della cute al termine dell'intervento [5]. Per quanto concerne le perdite di sostanza ossea non possono essere fornite indicazioni definitive in quanto, sebbene l'esperienza dell'ENDO Klinik su una serie di 150 OSE d'anca su pazienti affetti da deficit ossei (grado 3B e 4 sec. Paprosky) risulti in un tasso di eradicazione del 92.7%, uno studio di Slullitel su 88 revisioni d'anca riferisce di risultati inferiori, con 80.7% di successo, identificando come fattore di rischio per il fallimento una grave perdita di sostanza ossea femorale [18,31].

## Bibliografia

1. Nagra NS, Hamilton TW, Ganatra S, Murray DW, Pandit H. One-stage versus two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Oct;24(10):3106-3114. doi: 10.1007/s00167-015-3780-8.
2. Branco RT, Rodrigues EB. Comparison of Surgical Procedures in the Treatment of Hip Periprosthetic Infection. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2023 Oct 30;58(5):e781-e789. doi: 10.1055/s-0043-1776132.
3. Walter N, Rupp M, Baertl S, Ziarko TP, Hitzenbichler F, Geis S, Brochhausen C, Alt V. Periprosthetic joint infection : patients benefit from a multidisciplinary team approach. *Bone Joint Res.* 2022 Jan;11(1):8-9. doi: 10.1302/2046-3758.111.BJR-2021-0499.
4. Liechti EF, Neufeld ME, Soto F, Linke P, Busch SM, Gehrke T, Citak M. Favourable outcomes of repeat one-stage exchange for periprosthetic joint infection of the hip. *Bone Joint J.* 2022 Jan;104-B(1):27-33. doi: 10.1302/0301-620X.104B1.BJJ-2021-0970.R1.
5. Marmor S, Kerroumi Y, Meyssonier V, Lhotellier L, Mouton A, Graff W, Zeller V. One-Stage Exchange Arthroplasty for Fistulizing Periprosthetic Joint Infection of the Hip: An Effective Strategy. *Front Med (Lausanne).* 2020 Oct 16;7:540929. doi: 10.3389/fmed.2020.540929.
6. Ohlmeier M, Jachczik I, Citak M, Gehrke T, Hawi N, Haasper C, Abdelaziz H. High re-revision rate following one-stage exchange for streptococcal periprosthetic joint infection of the hip. *Hip Int.* 2022 Jul;32(4):488-492. doi: 10.1177/1120700021991467.
7. Zahar A, Klaber I, Gerken AM, Gehrke T, Gebauer M, Lausmann C, Citak M. Ten-Year Results Following One-Stage Septic Hip Exchange in the Management of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2019 Jun;34(6):1221-1226. doi: 10.1016/j.arth.2019.02.021.
8. Zanna L, Sangaletti R, Lausmann C, Gehrke T, Citak M. Successful eradication rate following one-stage septic knee and hip exchange in selected pre-operative culture-negative periprosthetic joint infections. *Int Orthop.* 2023 Mar;47(3):659-666. doi: 10.1007/s00264-022-05677-7.
9. Jenny JY, Hamon M, Klein S, Reiter-Schatz A, Rondé-Oustau C, Boéri C, Wisniewski S, Gaudias J. Cement Loaded With High-Dose Gentamicin and Clindamycin Reduces the Risk of Subsequent Infection After One-Stage Hip or Knee Arthroplasty Exchange for Periprosthetic Infection: A Preliminary Study. *J Arthroplasty.* 2021 Dec;36(12):3973-3978. doi: 10.1016/j.arth.2021.08.014.
10. Karczewski D, Seutz Y, Hipfl C, Akgün D, Andronic O, Perka C, Hardt S. Is a preoperative pathogen detection a prerequisite before undergoing one-stage exchange for prosthetic joint infection of the hip? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023 Jun;143(6):2823-2830. doi: 10.1007/s00402-022-04459-5.
11. Unfried RI, Krause LMF, Cezimbra HM, Pacheco LS, Larangeira JA, Ribeiro TA. A Retrospective Observational Cohort Study of Periprosthetic Hip Infection Treated by one-stage Method Including Cases With Bone Graft Reconstruction. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2022 May 4;15:11795441221090344. doi: 10.1177/11795441221090344.
12. Ohlmeier M, Filitarin S, Delgado G, Frings J, Abdelaziz H, Salber J, Frommelt L, Gehrke T, Citak M. Improved treatment strategies can result in better outcomes following one-stage exchange surgery for MRSA periprosthetic joint infection. *J Med Microbiol.* 2020 Aug;69(8):1100-1104. doi: 10.1099/jmm.0.001229.
13. Abdelaziz H, Grüber H, Gehrke T, Salber J, Citak M. What are the Factors Associated with Re-revision After One-stage Revision for Periprosthetic Joint Infection of the Hip? A Case-control Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Oct;477(10):2258-2263. doi: 10.1097/CORR.0000000000000780.
14. Wolff M, Lausmann C, Gehrke T, Zahar A, Ohlmeier M, Citak M. Results at 10-24 years after single-stage revision arthroplasty of infected total hip arthroplasty in patients under 45 years of age. *Hip Int.* 2021 Mar;31(2):237-241. doi: 10.1177/1120700019888877.

15. Mangin M, Aouzal Z, Leclerc G, Sergent AP, Bouiller K, Patry I, Garbuio P. One-stage revision hip arthroplasty for infection using primary cementless stems as first-line implants: About 35 cases. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2023 Nov;109(7):103642. doi: 10.1016/j.otsr.2023.103642.
16. van den Kieboom J, Tirumala V, Box H, Oganessian R, Klemm C, Kwon YM. One-stage revision is as effective as two-stage revision for chronic culture-negative periprosthetic joint infection after total hip and knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2021 Mar;103-B(3):515-521. doi: 10.1302/0301-620X.103B.BJJ-2020-1480.R2.
17. Pellegrini A, Legnani C. High rate of infection eradication following cementless one-stage revision hip arthroplasty with an antibacterial hydrogel coating. *Int J Artif Organs.* 2022 Jan;45(1):113-117. doi: 10.1177/0391398821995507.
18. Russo A, Camacho Uribe A, Abuljadail S, Bokhari A, Gehrke T, Citak M. Excellent Survival Rate of Cemented Modular Stems in One-Stage Revision for Periprosthetic Hip Infections With Massive Femoral Bone Loss: A Retrospective Single-Center Analysis of 150 Cases. *J Arthroplasty.* 2024 Jun;39(6):1577-1582. doi: 10.1016/j.arth.2023.12.006.
19. Ji B, Li G, Zhang X, Xu B, Wang Y, Chen Y, Cao L. Effective single-stage revision using intra-articular antibiotic infusion after multiple failed surgery for periprosthetic joint infection : a mean seven years' follow-up. *Bone Joint J.* 2022 Jul;104-B(7):867-874. doi: 10.1302/0301-620X.104B7.BJJ-2021-1704.R1.
20. Ribes C, Masquefa T, Dutronc H, De Seynes C, Dupon M, Fabre T, Dauchy FA. One-stage versus two-stage prosthesis replacement for prosthetic knee infections. *Med Mal Infect.* 2019 Oct;49(7):519-526. doi: 10.1016/j.medmal.2019.01.013.
21. Kocaoğlu H, Hennes F, Abdelaziz H, Neufeld ME, Gehrke T, Citak M. Survival analysis of one-stage exchange of infected unicompartmental knee arthroplasty: a single-center study with minimum 3 years follow-up. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2023 Feb;33(2):327-333. doi: 10.1007/s00590-021-03187-7.
22. Neufeld ME, Liechti EF, Soto F, Linke P, Busch SM, Gehrke T, Citak M. High revision rates following repeat septic revision after failed one-stage exchange for periprosthetic joint infection in total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2022 Mar;104-B(3):386-393. doi: 10.1302/0301-620X.104B3.BJJ-2021-0481.R2.
23. Rossmann M, Minde T, Citak M, Gehrke T, Sandiford NA, Klatt TO, Abdelaziz H. High Rate of Reinfection With New Bacteria Following One-Stage Exchange for Enterococcal Periprosthetic Infection of the Knee: A Single-Center Study. *J Arthroplasty.* 2021 Feb;36(2):711-716. doi: 10.1016/j.arth.2020.08.015.
24. Ohlmeier M, Alrustom F, Citak M, Rolvien T, Gehrke T, Frings J. The Clinical Outcome of Different Total Knee Arthroplasty Designs in One-Stage Revision for Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty.* 2022 Feb;37(2):359-366. doi: 10.1016/j.arth.2021.10.002.
25. Razii N, Clutton JM, Kakar R, Morgan-Jones R. Single-stage revision for the infected total knee arthroplasty : the Cardiff experience. *Bone Jt Open.* 2021 May;2(5):305-313. doi: 10.1302/2633-1462.25.BJO-2020-0185.R1.
26. Pellegrini A, Meani E, Macchi V, Legnani C. One-stage revision surgery provides infection eradication and satisfying outcomes for infected knee arthroplasty in selected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Jul;19(7):945-948. doi: 10.1080/14787210.2021.1851597.
27. Budin M, Abuljadail S, Traverso G, Ekhtiari S, Gehrke T, Sommer R, Citak M. Comparison of Patient-Reported Outcomes Measures and Quality-Adjusted Life Years Following One- and Two-Stage Septic Knee Exchange. *Antibiotics (Basel).* 2022 Nov 11;11(11):1602. doi: 10.3390/antibiotics11111602.
28. Lange J, Troelsen A, Solgaard S, Otte KS, Jensen NK, Søballe K; CORIHA Research Group. Cementless One-Stage Revision in Chronic Periprosthetic Hip Joint Infection. Ninety-One Percent Infection Free Survival in 56 Patients at Minimum 2-Year Follow-Up. *J Arthroplasty.* 2018 Apr;33(4):1160-1165.e1. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.024.

29. Capuano N, Logoluso N, Gallazzi E, Drago L, Romanò CL. One-stage exchange with antibacterial hydrogel coated implants provides similar results to two-stage revision, without the coating, for the treatment of peri-prosthetic infection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018 Nov;26(11):3362-3367. doi: 10.1007/s00167-018-4896-4.
30. Chieffo G, Corsia S, Rougereau G, Enser M, Eyrolle LJ, Kernéis S, Morand P, Loubinoux J, Gauzit R, Leclerc P, Wipff P, Allanore Y, Anract P, Salmon D. Six-week antibiotic therapy after one-stage replacement arthroplasty for hip and knee periprosthetic joint infection. *Med Mal Infect.* 2020 Oct;50(7):567-574. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.003.
31. Slullitel PA, Oñativia JI, Zanotti G, Comba F, Piccaluga F, Buttaro MA. One-stage exchange should be avoided in periprosthetic joint infection cases with massive femoral bone loss or with history of any failed revision to treat periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2021 Jul;103-B(7):1247-1253. doi: 10.1302/0301-620X.103B7.BJJ-2020-2155.R1.
32. Baltzer J, Lording T, Pineda T, Ferry T, Servien E, Lustig S. Satisfactory and Similar Outcomes After Knee Arthroplasty Revisions in One or Two Stages for Infection, Following a Surgical Strategy Based on Robust Guidelines. *J Arthroplasty.* 2025 Jul 16:S0883-5403(25)00882-4.
33. DeBoer AM, Van Roekel NL, Parkulo TD, Moua GY, Vang S, Marston SB. Comparison of Single- versus Two-Stage Revision Knee Arthroplasty for the Treatment of Periprosthetic Knee Joint Infections. *J Arthroplasty.* 2025 Sep;40(9S1):S514-S519.
34. Bialecki J, Bucsi L, Fernando N, Foguet P, Guo S, Haddad F, Hansen E, Janvari K, Jones S, Keogh P, McHale S, Molloy R, Mont MA, Morgan-Jones R, Ohlmeier M, Saldaña A, Sodhi N, Toms A, Walker R, Zahar A. Hip and Knee Section, Treatment, One Stage Exchange: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty.* 2019 Feb;34(2S):S421-S426. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.026.

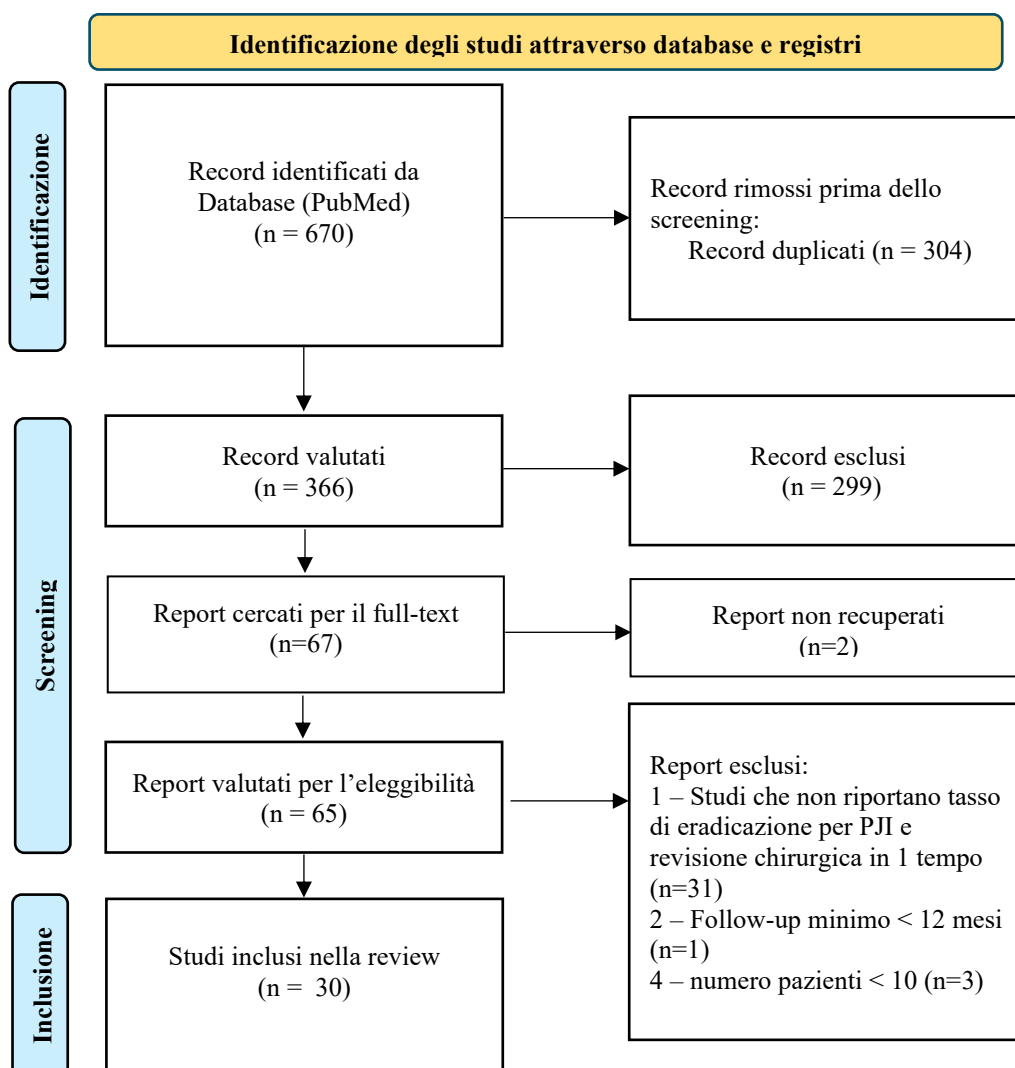
## Appendice Q2

### Stringa di ricerca:

1. (“one stage exchange” [All Fields]) AND (“HIP” [All Fields])
2. (“one stage revision” [All Fields]) AND (“HIP” [All Fields])
3. (“one stage exchange” [All Fields]) AND (“knee” [All Fields])
4. (“one stage revision” [All Fields]) AND (“knee” [All Fields])
5. ("ONE STAGE" [ALL FIELDS] AND ("arthroplasty"[All Fields])) AND ("hip"[All Fields])
6. ("ONE STAGE" [ALL FIELDS] AND ("arthroplasty"[All Fields])) AND ("knee"[All Fields])

Filtri: English; from 1/1/2018 to 31/08/2025

### Diagramma di flusso per la selezione degli studi



**Tabella di sintesi delle evidenze Quesito 2**

Autore, anno	Pazienti (N)	Distretto	Follow-up medio (anni)	Criteri di selezione per il trattamento OSE	Tasso di eradicazione [N(%)]	Ri-revisione (N)
Liechti et al, 2022[	32	Anca	5.3	re-revision + ENDO Klinik	26	9
Marmor et al, 2020	66	Anca	5	Fistula	63	5
Ohlmeier et al, 2021	30	Anca	5.3	streptococcal + ENDO Klinik	24	16
Zahar et al, 2019	85	Anca	10.5	ENDO Klinik	80 (94%)	20
Zanna et al, 2022	22	anca, ginocchio	3.6	culture negative	20 (90.9%)	3
Jenny et al, 2021	86	anca, ginocchio	2	Criteri non espliciti	75 (87%)	
Karczewski et al, 2022	30	Anca	2	(1) chronic PJI with onset longer than 4 weeks, (2) well-retained bone and soft tissue condition (Paprosky IIB or lower grade at preoperative evaluation), (3) absence of multiple prior revisions for PJI ( $\leq 2$ ) with absence of difficult-to-treat pathogens in the past, and (4) necessity/preference for early mobility due to comorbidities and age	29	4
Unfried et al, 2022	18	Anca	5.3	ICM 2018	16	2
Ohlmeier et al, 2020	29	anca, ginocchio	5.1	MRSA	27 (93.1%)	9
Abdelaziz et al, 2019	121	Anca	5.5	ENDO Klinik		
Wolff et al, 2019	26	Anca	15	ENDO Klinik	25 (96.2%)	6
Mangin et al, 2023	35	Anca		Excluded patient with: MDR bacteria, Multiple septic revision, Severe sepsis	32	3
van den Kieboom et al, 2021	30	Anca	4.2	culture negative PJI	25 (83.3%)	
Pellegrini et al, 2021	10	Anca	3.1	ICM 2018	10 (100%)	0
Russo et al, 2023	150	Anca	8.7	ENDO Klinik	139 (92.7%)	42
Baochao et al, 2022	78	anca, ginocchio	7.1	multiple revision	68 (87.1%)	
Ribes et al, 2019	21	ginocchio	1.9	ICM 2013	19 (90%)	
Kocaoğlu et al, 2023	15	ginocchio	7.7	ENDO Klinik	14 (93.3%)	6
Neufeld et al, 2022	33	ginocchio		Failed OSE + ENDO Klinik	16 (48%)	19
Rossmann et al, 2021	40	ginocchio	6.7	Enterococci + ENDO Klinik	35 (62.5%)	22
Ohlmeier et al, 2022	161	ginocchio	6	ENDO Klinik	146 (91%)	37

*continua*

**Tabella di sintesi delle evidenze Quesito 2 – segue**

<b>Autore, Anno</b>	<b>Pazienti (N)</b>	<b>Distretto</b>	<b>Follow-up medio (anni)</b>	<b>Criteri di selezione per il trattamento OSE</b>	<b>Tasso di eradicazione [N(%)]</b>	<b>Ri-revisione (N)</b>
Razii et al, 2022	80	ginocchio	7	excluded from one-stage exchange if they were systemically septic, if the soft-tissue envelope was considered at risk and primary wound closure was not likely to be achievable, if massive bone resection was required, or if there was disruption of the extensor mechanism. Patients were not excluded for culture-negative PJI or the presence of a sinus.	76 (90.5%)	15
Pellegrini et al, 2021	20	ginocchio	6.2	Inclusion patients nonimmunocompromised with minimal or moderate bone loss, known organisms with known sensitivity.	20 (100%)	0
Budin et al, 2022	19	ginocchio	4.5	ENDO Klinik	19 (0%)	0
Lange et al, 2018	56	anca	4	CORIHA protocol	51 (91%)	7
Capuano et al, 2018	22	anca, ginocchio	2.4	Exclusion were lack of pre-operative identification of the pathogen, large soft-tissue defects preventing skin closure, patient refusal to undergo a one-stage approach.	20 (90.9%)	2
Chieffo et al, 2020	40	anca, ginocchio		minor bone loss; preoperative bacterial isolation (synovial fluid, surgical specimens); presence of sinus tract in early infections or prior failure of DAIR; high surgical risk.	37 (92.5%)	
Slullitel et al, 2021	88	Anca	7	Criteri non espliciti	71 (80.3%)	
Baltzer et al, 2025	36	ginocchio	4.7	ICM 2018	33 (91.7%)	
DeBoer et al, 2025	46	ginocchio	5.4	ICM 2018	41 (89.1%)	

Legenda: OSE = one stage exchange; PJI = infezione periprotetica; ICM = International Consensus Meeting; MRSA = Staphylococcus aureus resistente alla meticillina; MDR = multiresistenti; DAIR = debridement, antibiotics and implant retention.

### Quesito 3

Nei pazienti con infezione periprotetica cronica, quali sono le indicazioni e le controindicazioni alla TSE?

**Il panel raccomanda il trattamento TSE nelle infezioni periprotetiche croniche in caso di:**

- **pregresso fallimento di altra chirurgia di revisione per infezione periprotetica;**
- **stato del paziente e/o dei tessuti molli compromesso ma ancora gestibile;**
- **presenza di fistola articolare;**
- **infezioni da Gram-, S. aureus, funghi, microrganismi multi-resistenti o non identificati agli esami colturali preoperatori.**

**Sono controindicazioni al trattamento TSE:**

- **condizioni cliniche generali che non consentono di sottoporre il paziente a due interventi chirurgici;**
- **condizioni locali gravemente compromesse;**
- **multipli fallimenti di precedenti TSE.**

*Accordo del panel: 100% (pieno accordo)*

### Razionale

Nel trattamento delle PJI la TSE permette una eradicazione dell'infezione che varia dal 72 al 100%. Se si escludono reinfezioni, reinterventi e alterazioni meccaniche la percentuale di successo è del 65% [2]. Questa procedura prevede alti costi con l'esecuzione di due interventi chirurgici intervallati da un lungo periodo di terapia antibiotica (da 4 a 6 settimane). La scelta di questo trattamento va sempre discussa con l'infettivologo, valutando le caratteristiche del paziente e del microrganismo.

È stata condotta una revisione della letteratura sui risultati della TSE per il trattamento delle infezioni periprotetiche dell'anca e del ginocchio. Sono stati inclusi articoli che riportavano dati relativi al tasso di eradicazione con un follow-up minimo di 2 anni e non meno di dieci pazienti (vedi Diagramma di flusso per la selezione degli studi). Sono stati valutati 30 studi [3-32] con un totale di 2501 pazienti sottoposti a TSE di cui 1447 all'anca e 1054 al ginocchio. Complessivamente, l'età media dei pazienti sottoposti a TSE era di 67.4 anni. Il diabete mellito [3, 4, 8, 10, 12, 14, 16-18, 21, 22, 26], l'obesità [4, 10, 13, 21] e il fumo di sigaretta [3, 4, 10, 14, 22, 26, 28, 31] sono risultati spesso presenti nei pazienti con infezione periprotetica sottoposti a TSE (vedi Tabella 1 in Appendice).

Il tasso complessivo di eradicazione raggiunto è stato dell'83.6%, con tassi dell'85.9% nelle infezioni periprotetiche di anca e dell'80.6% nelle infezioni periprotetiche del ginocchio (Tabella 2). Il tempo medio tra l'iniziale rimozione della protesi e il reimpianto era di 18.4 settimane con un range molto ampio (Tabella 1); questo è un aspetto ancora non ben definito, ma recenti evidenze suggeriscono che un tempo breve tra l'iniziale rimozione della protesi e il reimpianto sia associato a un miglior controllo dell'infezione rispetto a intervalli lunghi [33, 34].

Analizzando le complicanze della TSE il rischio di reinfezioni varia e negli studi analizzati non è specificato se si fa riferimento a una "nuova infezione con germe diverso" oppure a "recidiva propriamente detta con coltura positiva per lo stesso germe". Altra complicanza spesso riscontrata è la mobilizzazione asettica con incidenza che varia tra le diverse articolazioni. Il tasso di mortalità più elevato (6.4%) è stato registrato nelle TSE per il trattamento delle infezioni periprotetiche del ginocchio (Tabella 4).

L'esame delle evidenze più recenti aiuta a identificare le caratteristiche del paziente che costituiscono le indicazioni alla TSE.

La revisione chirurgica in due tempi viene generalmente preferita nei pazienti con PJI cronica e un'anamnesi di fallimento di altra chirurgia di revisione per infezione periprotetica [35], in

presenza di comorbidità, immunodepressione [1], stato settico [36], deficit ossei [5, 18] o in caso di copertura di tessuti molli inadeguata (o di tessuti non vitali) ma gestibile anche con l'utilizzo di lembi muscolocutanei [35]. Anche la presenza di una fistola articolare conduce alla scelta di un protocollo di revisione in due tempi [37]. La TSE è altresì indicata in presenza di patogeni difficili da trattare, come batteri Gram- [10], *S. aureus*, funghi e germi resistenti agli antibiotici (MRSA) nonché microrganismi non identificati agli esami culturali preoperatori, nonostante l'evidenza di infezione [1, 5, 10-12, 23] (Tabella 2).

La procedura TSE è viceversa controindicata qualora il paziente non possa essere sottoposto a due interventi chirurgici, ovvero laddove le sue condizioni cliniche, locali e/o generali, risultino compromesse [1]. Anche un'anamnesi di pregresso fallimento di TSE settica rappresenta una controindicazione a un'ulteriore procedura in due tempi chirurgici. Pur essendo la questione ancora dibattuta, la sopravvivenza *infection-free* riportata per la TSE ripetuta è bassa, con tassi di insuccesso che vanno dal 22 al 49% [39].

Infine, la revisione in due tempi chirurgici non è indicata in presenza di germi a bassa virulenza e per pazienti in buona salute o con poche e ben gestite comorbidità, in quanto queste condizioni possono essere comunque gestite con una revisione protesica in un tempo unico [2, 36, 38].

## Bibliografia

1. Karachalios, T.; Komnos, G.A. Management Strategies for Prosthetic Joint Infection: Long-Term Infection Control Rates, Overall Survival Rates, Functional and Quality of Life Outcomes. *EFORT Open Rev.* 2021, 6, 727–734, doi:10.1302/2058-5241.6.210008.
2. Palmer, J.R.; Pannu, T.S.; Villa, J.M.; Manrique, J.; Riesgo, A.M.; Higuera, C.A. The Treatment of Periprosthetic Joint Infection: Safety and Efficacy of Two Stage versus One Stage Exchange Arthroplasty. *Expert Rev. Med. Devices* 2020, 17, 245–252, doi:10.1080/17434440.2020.1733971.
3. Schwolow, F.; Füchtmeier, B.; Müller, F. Factors Associated with Infection Recurrence after Two-Stage Exchange for Periprosthetic Hip Infection. *Int. Orthop.* 2022, 46, 953–961, doi:10.1007/s00264-022-05333-0.
4. Kerbel, Y.E.; Kirchner, G.J.; Meltzer-Bruhn, A.T.; Pascual-Leone, N.; Stein, M.K.; Lee, G.-C. Increasing Reoperations and Failures With Increasing BMI in Patients Undergoing 2-Stage Exchange for Infected Total Hip Arthroplasty. *J. Arthroplasty* 2021, 36, 2968–2973, doi:10.1016/j.arth.2021.03.045.
5. Bialecki, J.; Kogut, M.; Chaberek, S.; Bartosz, P.; Obrębski, M.; Marczyński, W.; Para, M. Two-Stage Revision Arthroplasty in the Treatment of Periprosthetic Hip Infections with Severe Bone Loss: Results from 182 Cases. *Orthop. Rev.* 2020, 12, doi:10.4081/or.2020.8545.
6. Zhang, W.; Fang, X.; Shi, T.; Cai, Y.; Huang, Z.; Zhang, C.; Lin, J.; Li, W. Cemented Prosthesis as Spacer for Two-Stage Revision of Infected Hip Prostheses: A Similar Infection Remission Rate and a Lower Complication Rate. *Bone Jt. Res.* 2020, 9, 484–492, doi:10.1302/2046-3758.98.BJR-2020-0173.
7. Theil, C.; Moellenbeck, B.; Puetzler, J.; Klingebiel, S.; Schwarze, J.; Gosheger, G. Two-Stage Exchange Using a Total Femur Spacer in the Management of Periprosthetic Joint Infection – Spacer Complications and Implant Survivorships. *J. Arthroplasty* 2023, 38, 2171–2176, doi:10.1016/j.arth.2023.04.057.
8. Hipfl, C.; Leopold, V.; Becker, L.; Pumberger, M.; Perka, C.; Hardt, S. Two-Stage Revision for Periprosthetic Joint Infection in Cemented Total Hip Arthroplasty: An Increased Risk for Failure? *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2022, 143, 4481–4490, doi:10.1007/s00402-022-04671-3.
9. Cacciola, G.; Giustra, F.; Bosco, F.; De Meo, F.; Bruschetta, A.; Cavaliere, P. Two-Stage Revision in Periprosthetic Joint Infection of the Hip Using a New Intraoperatively Molded Articulating Spacer Design. *J. Clin. Orthop. Trauma* 2023, 43, 102223, doi:10.1016/j.jcot.2023.102223.
10. Veltman, E.S.; Moojen, D.J.F.; Ogtrop, M.L.V.; Poolman, R.W. Two-Stage Revision Arthroplasty for Coagulase-Negative Staphylococcal Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee. *World J. Orthop.* 2019, 10, 348–355, doi:10.5312/wjo.v10.i10.348.
11. Gramlich, Y.; Hagebusch, P.; Faul, P.; Klug, A.; Walter, G.; Hoffmann, R. Two-Stage Hip Revision Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection without the Use of Spacer or Cemented Implants. *Int. Orthop.* 2019, 43, 2457–2466, doi:10.1007/s00264-019-04297-y.
12. Santoso A, Yoon TR, Park KS, Anwar IB, Utomo P, Soetjahjo B, Sibarani T. The Results of Two-stage Revision for Methicillin-resistant Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Hip. *Malays Orthop J.* 2020 Mar;14(1):18-23. doi: 10.5704/MOJ.2003.003. PMID: 32296477; PMCID: PMC7156181
13. Sigmund, I.K.; Winkler, T.; Önder, N.; Perka, C.; Renz, N.; Trampuz, A. Complications of Resection Arthroplasty in Two-Stage Revision for the Treatment of Periprosthetic Hip Joint Infection. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 2224, doi:10.3390/jcm8122224.
14. Burastero, G.; Alessio-Mazzola, M.; Cavagnaro, L.; Chiarlone, F.; Carrega, G.; Capello, A.G.; Lovisolo, S.; Felli, L. Conservative Two-Stage Revision with Primary Components of Infected Total Hip Arthroplasty: An Analysis of Survival, Clinical and Radiographic Outcomes. *PLOS ONE* 2020, 15, e0239981, doi:10.1371/journal.pone.0239981.

15. Bourgonjen, Y.P.; Hooning Van Duyvenbode, J.F.F.; Van Dijk, B.; Nurmohamed, F.R.H.A.; Veltman, E.S.; Vogely, H.C.; Van Der Wal, B.C.H. Long-Term Outcome of Two-Stage Revision Surgery after Hip and Knee Prosthetic Joint Infections: An Observational Study. *J. Bone Jt. Infect.* 2021, 6, 379–387, doi:10.5194/jbji-6-379-2021.
16. Veltman, E.S.; Moojen, D.J.F.; Poolman, R.W. Improved Patient Reported Outcomes with Functional Articulating Spacers in Two-Stage Revision of the Infected Hip. *World J. Orthop.* 2020, 11, 595–605, doi:10.5312/wjo.v11.i12.595.
17. Yang, F.-S.; Lu, Y.-D.; Wu, C.-T.; Blevins, K.; Lee, M.S.; Kuo, F.-C. Mechanical Failure of Articulating Polymethylmethacrylate (PMMA) Spacers in Two-Stage Revision Hip Arthroplasty: The Risk Factors and the Impact on Interim Function. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2019, 20, 372, doi:10.1186/s12891-019-2759-x.
18. Hipfl, C.; Carganico, T.; Leopold, V.; Perka, C.; Müller, M.; Hardt, S. Two-Stage Revision Total Hip Arthroplasty Without Spacer Placement: A Viable Option to Manage Infection in Patients With Severe Bone Loss or Abductor Deficiency. *J. Arthroplasty* 2021, 36, 2575–2585, doi:10.1016/j.arth.2021.02.040.
19. Tuecking, L.-R.; Silligmann, J.; Savov, P.; Omar, M.; Windhagen, H.; Ettinger, M. Detailed Revision Risk Analysis after Single- vs. Two-Stage Revision Total Knee Arthroplasty in Periprosthetic Joint Infection: A Retrospective Tertiary Center Analysis. *Antibiotics* 2021, 10, 1177, doi:10.3390/antibiotics10101177.
20. Kim, Y.-H.; Park, J.-W.; Jang, Y.-S. Long-Term Result of a Second or Third Two-Stage Revision Total Knee Arthroplasty for Infected Total Knee Arthroplasty. *Arthroplasty* 2021, 3, 8, doi:10.1186/s42836-020-00062-4.
21. Zamora, T.; Garbuz, D.S.; Greidanus, N.V.; Masri, B.A. An Articulated Spacer Made of New Primary Implants in Two-Stage Exchange for Infected Total Knee Arthroplasty May Provide Durable Results. *Bone Jt. J.* 2020, 102-B, 852–860, doi:10.1302/0301-620X.102B7.BJJ-2019-1443.R1.
22. Cavagnaro, L.; Chiarlone, F.; Mosconi, L.; Zanirato, A.; Formica, M.; Burastero, G. Two-Stage Revision for Periprosthetic Joint Infection in Unicompartmental Knee Arthroplasty: Clinical and Radiological Results. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2022, 142, 2031–2038, doi:10.1007/s00402-022-04464-8.
23. Kim, C.-W.; Lee, C.-R.; Park, D.-H.; Kim, D.-Y.; Kim, J.-W. Clinical Outcomes of Two-Stage Revision for Chronic Periprosthetic Joint Infection of the Knee: Culture-Negative versus Culture-Positive. *Knee Surg. Relat. Res.* 2021, 33, 28, doi:10.1186/s43019-021-00112-4.
24. Kildow, B.J.; Springer, B.D.; Brown, T.S.; Lyden, E.R.; Fehring, T.K.; Garvin, K.L. Long Term Results of Two-Stage Revision for Chronic Periprosthetic Knee Infection: A Multicenter Study. *J. Arthroplasty* 2022, 37, S327–S332, doi:10.1016/j.arth.2022.01.029.
25. Fei, Z.; Zhang, Z.; Wang, Y.; Zhang, H.; Xiang, S. Comparing the Efficacy of Articulating Spacers in Two-Stage Revision for Periprosthetic Joint Infection Following Total Knee Arthroplasty: All-Cement Spacers vs Sterilized Replanted Metal-Polyethylene Spacers. *Int. J. Gen. Med.* 2022, Volume 15, 3293–3301, doi:10.2147/IJGM.S354808.
26. Russo, A.; Cavagnaro, L.; Chiarlone, F.; Alessio-Mazzola, M.; Felli, L.; Burastero, G. Predictors of Failure of Two-Stage Revision in Periprosthetic Knee Infection: A Retrospective Cohort Study with a Minimum Two-Year Follow-Up. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2022, 142, 481–490, doi:10.1007/s00402-021-04265-5.
27. Petis, S.M.; Perry, K.I.; Mabry, T.M.; Hanssen, A.D.; Berry, D.J.; Abdel, M.P. Two-Stage Exchange Protocol for Periprosthetic Joint Infection Following Total Knee Arthroplasty in 245 Knees without Prior Treatment for Infection. *J. Bone Jt. Surg.* 2019, 101, 239–249, doi:10.2106/JBJS.18.00356.
28. Şenel, A.; Öztürkmen, Y.; Eren, M.; Carkci, E.; Circi, E.; Kanay, E.; Açıkgöz, İ. Factors Influencing the Clinical Outcomes of Two-Stage Re-Implantation in Patients With Periprosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty. *Cureus* 2023, doi:10.7759/cureus.42566.

29. Budin, M.; Abuljadail, S.; Traverso, G.; Ekhtiari, S.; Gehrke, T.; Sommer, R.; Citak, M. Comparison of Patient-Reported Outcomes Measures and Quality-Adjusted Life Years Following One- and Two-Stage Septic Knee Exchange. *Antibiotics* 2022, 11, 1602, doi:10.3390/antibiotics11111602.
30. Rodriguez, J.; Perez Alamino, L.; Garabano, G.; Taleb, J.P.; Del Sel, H.; Pesciallo, C. Two-Stage Treatment of Chronic Periprosthetic Knee Infections With the Use of Gentamicin-Articulated Spacers: Success Rate and Predictors of Failure at the Minimum Seven-Year Follow-Up. *Arthroplasty Today* 2023, 23, 101177, doi:10.1016/j.artd.2023.101177.
31. Abuelnour M, McNamee C, Rafi AB, Hohlbein W, Keogh P, Cashman J. Mid-term to long-term outcome and risk factors for failure of 158 hips with two-stage revision for periprosthetic hip joint infection. *J Bone Jt Infect.* 2025 Feb 11;10(1):15-24
32. Jacobs MMJ, Heesterbeek PJC, Veerman K, Goosen JHM. One- versus two-stage septic hip and knee revision surgery: a comparative cohort outcome study with short- to mid-term follow-up. *J Bone Jt Infect.* 2025 Jun 2;10(3):185-192.
33. Puetzler, J.; Schulze, M.; Gosheger, G.; Schwarze, J.; Moellenbeck, B.; Theil, C. Is Long Time to Reimplantation a Risk Factor for Reinfection in Two-Stage Revision for Periprosthetic Infection? A Systematic Review of the Literature. *Front. Surg.* 2023, 10, 1113006, doi:10.3389/fsurg.2023.1113006.
34. Rajgopal A, Dahiya V, Bhatnagar A, Kumar S, Aggarwal K. Predictors of outcome following two-stage revision total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2024 Dec;144(12):5283-5291.
35. Goud, A.L.; Harlianto, N.I.; Ezzafzafi, S.; Veltman, E.S.; Bekkers, J.E.J.; van der Wal, B.C.H. Reinfection Rates after One- and Two-Stage Revision Surgery for Hip and Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2023, 143, 829–838, doi:10.1007/s00402-021-04190-7.
36. Lee, H.D.; Prashant, K.; Shon, W.Y. Management of Periprosthetic Hip Joint Infection. *Hip Pelvis* 2015, 27, 63–71, doi:10.5371/hp.2015.27.2.63.
37. Ribes, C.; Masquefa, T.; Dutronc, H.; De Seynes, C.; Dupon, M.; Fabre, T.; Dauchy, F.A. One-Stage versus Two-Stage Prosthesis Replacement for Prosthetic Knee Infections. *Médecine Mal. Infect.* 2019, 49, 519–526, doi:10.1016/j.medmal.2019.01.013.
38. Matthews, P.C.; Berendt, A.R.; McNally, M.A.; Byren, I. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection. *BMJ* 2009, 338, b1773–b1773, doi:10.1136/bmj.b1773.
39. Steinicke, A.C.; Schwarze, J.; Gosheger, G.; Moellenbeck, B.; Ackmann, T.; Theil, C. Repeat Two-Stage Exchange Arthroplasty for Recurrent Periprosthetic Hip or Knee Infection: What Are the Chances for Success? *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2023, 143, 1731–1740, doi:10.1007/s00402-021-04330-z.

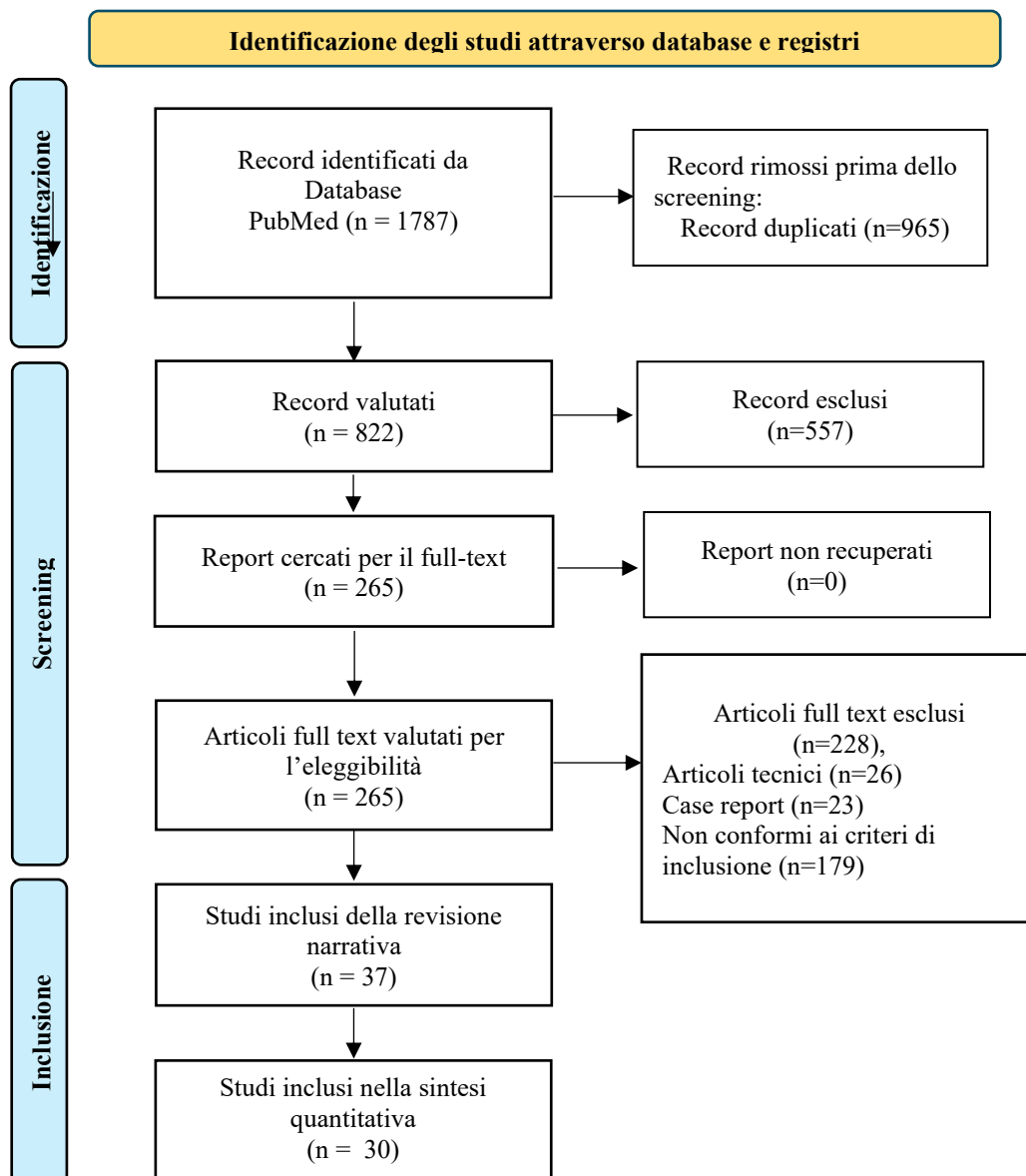
## Appendice Q3

### Stringa di ricerca:

1. (((((periprosthetic ) AND (joint)) AND (infection)) AND (two stage revision)) AND (hip)) AND (knee)
2. (((((periprosthetic ) AND (joint)) AND (infection)) AND (two stage revision)) AND (eradication)
3. (((periprosthetic ) AND (infection)) AND (two stage revision)) AND (outcome)
4. (((periprosthetic ) AND (infection)) AND (two stage revision)) AND (results)
5. (((((periprosthetic ) AND (joint)) AND (infection)) AND (two stage revision)) AND (complication)

Filtri: from 1/1/2018 to 31/8/2025; English

### Diagramma di flusso per la selezione degli studi



**Tabella 1 – Caratteristiche demografiche dei pazienti negli studi inclusi Quesito 3**

Autori, anno	Patient demographics															
	Numero Pazienti	Sesso (N)		Età (anni)			Diabete Mellito	BMI > 30 Kg/m <sup>2</sup>	Ipertensione	Fumo	Follow-up (anni)			Tempo prima del reimpianto (settimane)		
		M	F	media	SD	range					medio	SD	range	medio	SD	Range
<b>ANCA</b>																
Schwolow et al, 2022	119	60	59	73	10.6	NA	28	NA	83	15	8	2.3	4-13.1	18.5	NA	12.4
Kerbel et al, 2021	107	53	54	61.8	14	29-85	16	41	81	17	2.9	1.8	0.1-7.4	NA	NA	NA
Bialecki et al, 2020	184	89	95	61	17.2	18-87	NA	NA	NA	NA	5.9	1.4	3.9-9.3	46	31.5	4-130
Zhang et al, 2020	36	20	16	62.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.2	1	1.0-5.0	44.5	NA	NA
Theil et al, 2023	32	14	18	67	19.5	15-93	NA	NA	NA	NA	3.8	3	0.08-12.4	NA	NA	NA
Hipfl et al, 2022	108	48	60	70.6	12.8	32.2-83.3	26	NA	NA	NA	5.4	1.1	3-7.5	9.2	4	2.7-23
Cacciola et al, 2023	48	18	30	72.7	11.5	NA	NA	NA	NA	NA	2.9	1	1-5	NA	NA	NA
Veltman et al, 2019	29	14	15	66	NA	NA	5	8	NA	7	3.5	2.2	1-9.9	8	3.2	2-15
Gramlich et al, 2019	57	27	30	66.7	1.2	47-83	NA	NA	NA	NA	4.5	2.1	NA	21	20.8	4.7-88
Santoso et al, 2020	57	32	25	67.4	12	36-84	9	NA	23	NA	2.6	1.1	1-5.6	NA	NA	NA
Sigmund et al, 2019	92	44	48	76	4	50-90	NA	NA	NA	NA	3.5	1.9	1.1-8.7	8.6	2	1-10
Burastero et al, 2020	148	68	80	62.2	3.3	53.7-67	21	NA	13	24	4.6	1.9	2-9.7	12.7	4.8	NA
Bourgonjen et al, 2021	31	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Veltman et al, 2020	55	30	25	68	8.7	33-88	8	13	NA	NA	4.2	2.4	1-10.7	NA	NA	NA
Yang et al, 2019	31	19	12	56	5.2	50-71	9	NA	3	NA	2.4	0.26	1.9-2.9	14.5	5.2	11-32
Hipfl et al, 2021	135	60	75	70.6	8.9	32-88	35	NA	NA	NA	5	1	3-7	8.9	4.3	NA
Abuelnour et al, 2025	158	107	51	65.8	NA	36-88	18	NA	NA	33	9	NA	2-21.7	15	NA	2-84
Jacobs et al, 2025	20	10	10	67	9	NA	4	NA	NA	NA	6.8	2.3	NA	6	NA	NA

*continua*

**Tabella 1 – Caratteristiche demografiche dei pazienti negli studi inclusi Quesito 3 - segue**

Autori, anno	Patient demographics															
	Numero Pazienti	Sesso (N)		Età (anni)			Diabete Mellito	BMI > 30 Kg/m <sup>2</sup>	Ipertensione	Fumo	Follow-up (anni)			Tempo prima del reimpianto (settimane)		
		M	F	media	SD	range					medio	SD	range	medio	SD	range
<b>GINOCCHIO</b>																
Tuecking et al, 2021	48	28	20	69	10.5	51-93	NA	NA	NA	NA	3.4	1.5	1.5-7.6	NA	NA	NA
Kim Y et al, 2021	63	25	38	67	9.5	40-78	NA	NA	NA	NA	15.1	2.2	10-19	NA	NA	NA
Zamora et al, 2020	47	23	24	69	8.8	NA	9	10	18	NA	3.7	1.5	2-6.5	NA	NA	NA
Cavagnaro et al, 2022	16	9	7	68.5	4.5	59.4-77.6	9	NA	NA	7	2.6	0.7	2-4.7	15.3	10.5	NA
Veltman et al, 2019	15	4	11	64	NA	NA	3	9	NA	4	2.3	1	1-4.9	8	5.7	4-27
Kim C et al, 2021	126	20	106	71.7	8	56-88	NA	NA	NA	NA	2.7	2.7	0.1-11	23.4	18.9	9-99
Kildow et al, 2022	178	87	91	66.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.6	5.1	2-22.4	NA	NA	NA
Petis et al, 2019	245	122	123	68	14.5	33-91	NA	NA	NA	NA	14	5.7	2-25	NA	NA	NA
Fei et al, 2022	47	19	28	67.5	9.5	37-81	NA	NA	NA	NA	4.1	2.5	1.2-11.2	16.2	9.1	NA
Russo et al, 2022	108	56	52	66.6	5.3	57.4-75.8	NA	NA	NA	23	4.4	1.35	2.2-7.6	21.8	16.6	8.9-75.4
Şenel et al, 2023	44	12	32	70	11.2	46-91	14	NA	10	22	4	1.2	2.5-7.4	17.1	18.7	4-120
Budin et al, 2022	16	8	8	67.8	9.7	NA	NA	NA	NA	NA	4.9	0.6	NA	7	0.5	6-8
Bourgonjen et al, 2021	16	7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Rodriguez et al, 2023	73	26	47	70	3	62-74	26	NA	NA	NA	7.9	0.8	7-10.3	18.5	1.6	13.5-20
Jacobs et al, 2025	12	5	7	63	9	NA	0	NA	NA	NA	5.4	1.2	NA	6	NA	NA

Legenda: SD = standard deviation, BMI = Body Mass Index, NA = non disponibile.

**Tabella 2. Sintesi delle evidenze Quesito 3 - Eradicazione dell'infezione dopo TSE**

<b>Autori, anno</b>	<b>Pazienti (N)</b>	<b>Eradicazione (N)</b>	<b>Tasso di eradicazione (%)</b>
<b>ANCA</b>			
Schwolow et al, 2022	119	119	100.0%
Kerbe et al, 2021	107	97	90.6%
Bialecki et al, 2020	184	144	78.6%
Zhang et al, 2020	36	34	94.4%
Theil et al, 2023	32	29	91.0%
Hipfl et al, 2023	108	61	56.5%
Cacciola et al, 2023	48	45	93.7%
Veltman et al, 2019	29	22	75.8%
Gramlich et al, 2019	57	52	91.2%
Santoso et al, 2020	57	50	87.7%
Sigmund et al, 2019	92	83	90.2%
Burastero et al, 2020	148	133	89.9%
Bourgonjen et al, 2021	31	22	70.9%
Veltma et al, 2020	55	51	93.0%
Yang et al, 2019	31	27	86.20%
Hipfl et al, 2021	135	119	88.10%
Abuelnour et al, 2025	158	136	86.1%
Jacobs et al, 2025	20	19	95.0%
<b>Totale</b>	<b>1447</b>	<b>1243</b>	<b>85.9%</b>
<b>GINOCCHIO</b>			
Tuecking et al, 2021	48	33	68.7%
Kim et al, 2021	63	49	77.8%
Zamora et al, 2020	47	40	85.1%
Cavagnaro et al, 2022	16	16	100.0%
Veltman et al, 2019	15	11	73.3%
Kim et al, 2021	126	76	60.3%
Kildow et al, 2022	178	152	85.4%
Petis et al, 2022	245	204	83.2%
Fei et al, 2021	47	45	95.7%
Russo et al, 2019	108	84	77.8%
Şenel et al, 2023	44	39	88.6%
Budin et al, 2022	16	9	56.3%
Bourgonjen et al, 2021	16	14	87.5%
Rodriguez et al, 2023	73	66	90.4%
Jacobs et al, 2025	12	11	91.7%
<b>Totale</b>	<b>1054</b>	<b>849</b>	<b>80.6%</b>

Legenda: TSE = Two Stage Exchange

**Tabella 3. Sintesi delle evidenze Quesito 3 – Complicanze nelle PJI sottoposte a TSE**

<b>Distretto</b>	<b>Aseptic Loosening</b>		<b>Overall complications</b>		<b>Periprosthetic fracture</b>		<b>Re-infezione</b>		<b>Decesso</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
ANCA	78	5.4	86	5.9	39	2.7	108	7.5	28	1.9
GINOCCHIO	61	5.8	27	2.6	18	1.7	80	7.6	67	6.4

Legenda: PJI = infezione periprotetica; TSE = Two Stage Exchange

**Tabella 4. Agenti eziologici nelle PJI sottoposte a TSE negli studi inclusi Quesito 3**

Agenti patogeni	Anca		Ginocchio	
	N	%	N	%
<i>Candida albicans</i>	10	0.7	10	1.2
<i>Corynebacterium spp</i>	-		1	0.1
<i>Cutibacterium acnes</i>	64	4.5	21	2.5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0.1	-	
<i>Enterococcus faecalis</i>	48	3.4	38	4.5
<i>Escherichia coli</i>	18	1.3	12	1.4
<i>Gram-negative</i>	41	2.9	3	0.4
<i>Granulicatella adiacens</i>	-		1	0.1
<i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>	80	5.6	72	8.5
<i>Methicillin-Resistant Staphylococcus epidermidis</i>	1	0.1	27	3.2
<i>Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus</i>	326	22.9	189	22.3
<i>Others</i>	31	2.2	44	5.2
<i>Polymicrobial</i>	169	11.9	65	7.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	0.6	13	1.5
<i>Staphylococcus agalactie</i>	1	0.1	13	1.5
<i>Staphylococcus anginosus</i>	-		6	0.7
<i>Staphylococcus capitis</i>	2	0.1	1	0.1
<i>Staphylococcus caprae</i>	-		1	0.1
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	422	29.7	196	23.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	178	12.5	71	8.4
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	0.1	-	
<i>Staphylococcus mutans</i>	-		-	
<i>Staphylococcus piogene</i>	-		-	
<i>Staphylococcus spp</i>	1	0.1	-	
<i>Streptococcus</i>	21	1.5	62	7.3
<i>Streptococcus milleri</i>	-		1	0.1
<b>Total</b>	1423	100.0	847	100.0

Legenda: PJI = infezione periprotetica; TSE = Two Stage Exchange

#### Quesito 4

Nei pazienti con infezione periprotetica sottoposti a TSE quali tipi di spaziatori sono più efficaci per il controllo dell'infezione?

La tipologia di spaziatore non influenza il tasso di eradicazione dell'infezione periprotetica di anca e ginocchio nel trattamento chirurgico in due tempi; pertanto, **il panel raccomanda di effettuare la scelta dello spaziatore tra i diversi tipi disponibili tenendo conto dei seguenti aspetti:**

- **condizioni cliniche e preferenze del paziente (ad es. il livello di mobilità desiderato durante la fase di trattamento);**
- **obiettivi del trattamento (approccio standard o personalizzato);**
- **risorse disponibili.**

*Accordo del panel: 100% (pieno accordo)*

#### Razionale

La ricerca della letteratura disponibile ha prodotto 45 articoli originali relativi a studi per la maggior parte retrospettivi. Sono stati esclusi gli studi che non descrivevano la tipologia di spaziatore impiantato, non riportavano il tasso di eradicazione dell'infezione, avevano un follow-up inferiore a 2 anni e includevano meno di 10 pazienti. Di seguito una sintesi degli studi inclusi distinti per sede articolare.

##### *Ginocchio*

Sono stati analizzati i dati relativi a 3475 pazienti affetti da infezione periprotetica trattati con spaziatore statico (n=962) o articolato (n= 1397) (Tabella di sintesi delle evidenze in Appendice). Tra gli spaziatori articolati utilizzati, quelli *metal on poly* costituiti da componente femorale e inserto in polietilene, quelli preparati manualmente in sala operatoria e quelli articolati preformati (*cement on cement*) sono stati impiantati rispettivamente in 656, 366 e 455 pazienti. Il tasso di eradicazione complessivo era dell'81.4% (range: 59.1% al 100%). La guarigione dell'infezione è stata paragonabile utilizzando gli spaziatori preparati manualmente in sala operatoria (range 63.4% – 100%), gli spaziatori preformati (range 67% - 89.6%), gli spaziatori *metal on poly* (range 75-97%) e gli spaziatori statici (59.1% - 84%). Il tasso di successo è stato più elevato con l'uso dello spaziatore preformato (87.5%), seguito dallo spaziatore *metal on poly* (83.4%), dallo spaziatore statico (80%) e dagli spaziatori *custom-made* (78.4%). Grant et al [32] non riportano differenze significative in termini di guarigione del processo infettivo locale tra pazienti trattati con spaziatori statici e spaziatori articolati *metal on poly*.

##### *Anca*

Sono stati analizzati i dati relativi a 1165 pazienti affetti da infezione periprotetica trattati con uno spaziatore statico (n=40) o con spaziatore articolato (n= 1125) (Tabella di sintesi delle evidenze in Appendice). Tra gli spaziatori articolati utilizzati, quelli *metal on poly/metal on cement* costituiti da componente femorale e inserto in polietilene o in alternativa cemento per il cotile, quelli preparati manualmente in sala operatoria, quelli articolati preformati (*cement on cement*) e quelli *custom-made* sono stati impiantati rispettivamente in 486, 76, 456 e 74 pazienti. Il tasso di eradicazione complessivo era dell'88.2% (range: 65.9% al 100%). La guarigione dell'infezione è stata paragonabile utilizzando gli spaziatori preparati manualmente in sala operatoria (range 94.4–100%), gli spaziatori preformati (range 65.9-100%), gli spaziatori *metal on poly/metal on cement* (range 81-98%) e gli spaziatori statici (74- 87.2%). Il tasso di successo è stato più elevato con l'uso dello spaziatore preparato manualmente in sala operatoria con il 95%, seguito dallo spaziatore *metal on*

*poly* con il 91%, e successivamente dallo spaziatore preformato con l'87.3%. Nahhas et al [16] non hanno riscontrato alcuna differenza significativa in termini di eradicazione dell'infezione tra i pazienti trattati mediante l'utilizzo di spaziatori statici e articolati preformati. Simili risultati sono stati riportati da Rollo et al nel 2020 [30] relativamente all'utilizzo di spaziatori articolati preformati o confezionati a mano.

Per concludere, gli spaziatori preformati possono essere preferiti per la praticità nei casi "standard" in ragione della migliore costo-efficacia, mentre quelli custom-made possono essere riservati ai casi più complessi. Per quanto concerne il vincolo meccanico, gli spaziatori articolati possono essere preferiti agli statici nel caso di pazienti con aspettative funzionali più elevate o esigenze specifiche.

## Bibliografia

1. Siddappa VH, Meftah M. Customized Knee Articulating Cement Spacer with Stem Extension for Treatment of Chronic Periprosthetic Joint Infection. *Surg Technol Int*. 2020 May 28;36:432-437.
2. Santoso A, Yoon TR, Park KS, Anwar IB, Utomo P, Soetjahjo B, Sibarani T. The Results of Two-stage Revision for Methicillin-resistant Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Hip. *Malays Orthop J*. 2020 Mar;14(1):18-23. doi: 10.5704/MOJ.2003.003.
3. Faschingbauer M, Bieger R, Kappe T, Weiner C, Freitag T, Reichel H. Difficult to treat: are there organism-dependent differences and overall risk factors in success rates for two-stage knee revision? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020 Nov;140(11):1595-1602. doi: 10.1007/s00402-020-03335-4. Epub 2020 Jan 20.
4. Yang C, Wang J, Yin Z, Wang Q, Zhang X, Jiang Y, Shen H. A sophisticated antibiotic-loading protocol in articulating cement spacers for the treatment of prosthetic joint infection: A retrospective cohort study. *Bone Joint Res*. 2019 Dec 3;8(11):526-534. doi: 10.1302/2046-3758.811.BJR-2018-0339.R3.
5. Yang FS, Lu YD, Wu CT, Blevins K, Lee MS, Kuo FC. Mechanical failure of articulating polymethylmethacrylate (PMMA) spacers in two-stage revision hip arthroplasty: the risk factors and the impact on interim function. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Aug 14;20(1):372. doi: 10.1186/s12891-019-2759-x.
6. Siddiqi A, Nace J, George NE, Buxbaum EJ, Ong AC, Orozco FR, Ponzio DY, Post ZD. Primary Total Knee Arthroplasty Implants as Functional Prosthetic Spacers for Definitive Management of Periprosthetic Joint Infection: A Multicenter Study. *J Arthroplasty*. 2019 Dec;34(12):3040-3047. doi: 10.1016/j.arth.2019.07.007. Epub 2019 Jul 11.
7. Wang Q, Goswami K, Kuo FC, Xu C, Tan TL, Parvizi J. Two-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection: The Rate and Reason for the Attrition After the First Stage. *J Arthroplasty*. 2019 Nov;34(11):2749-2756. doi: 10.1016/j.arth.2019.06.021. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31285090.
8. Tan TL, Goswami K, Kheir MM, Xu C, Wang Q, Parvizi J. Surgical Treatment of Chronic Periprosthetic Joint Infection: Fate of Spacer Exchanges. *J Arthroplasty*. 2019 Sep;34(9):2085-2090.e1. doi: 10.1016/j.arth.2019.04.016. Epub 2019 Apr 12.
9. Petis SM, Kubista B, Hartzler RU, Abdel MP, Berry DJ. Polyethylene Liner and Femoral Head Exchange in Total Hip Arthroplasty: Factors Associated with Long-Term Success and Failure. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Mar 6;101(5):421-428. doi: 10.2106/JBJS.18.00522.
10. Şenel A, Öztürkmen Y, Eren M, Carkcı E, Circi E, Kanay E, Açıkgöz İ. Factors influencing the clinical outcomes of two-stage re-implantation in patients with periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Cureus*. 2023;15(7):e42566. doi: 10.7759/cureus.42566.
11. Quayle J, Barakat A, Klasan A, Mittal A, Stott P. External validation study of hip peri-prosthetic joint infection with cemented custom-made articulating spacer (CUMARS). *Hip Int*. 2022;32(3):379-385. doi: 10.1177/1120700020960669.
12. Li ZY, Lin YC, Chang CH, Chen SY, Lu TW, Lee SH. Trend of serum C-reactive protein is associated with treatment outcome of hip periprosthetic joint infection undergoing two-stage exchange arthroplasty: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):1007. doi: 10.1186/s12891-021-04893-3.
13. Carvalho AD, Ribau A, Soares D, Santos AC, Abreu M, Sousa R. Combined antibiotic therapy spacers either commercial or handmade are superior to monotherapy - a microbiological analysis at the second stage of revision. *J Bone Jt Infect*. 2021;6(7):305-312. doi: 10.5194/jbji-6-305-2021.
14. Ascione T, Balato G, Mariconda M, Smeraglia F, Baldini A, De Franco C, et al. Synovial cell count before reimplantation can predict the outcome of patients with periprosthetic knee

- infections undergoing two-stage exchange. *Clin Orthop Relat Res.* 2021;479(9):2061-2068. doi: 10.1097/CORR.0000000000001788.
15. Quayle J, Barakat A, Klasan A, Mittal A, Chan G, Gibbs J, et al. Management of peri-prosthetic joint infection and severe bone loss after total hip arthroplasty using a long-stemmed cemented custom-made articulating spacer (CUMARS). *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):358. doi: 10.1186/s12891-021-04237-1.
  16. Nahhas CR, Chalmers PN, Parvizi J, Sporer SM, Deirmengian GK, Chen AF, et al. Randomized trial of static and articulating spacers for treatment of the infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2021;36(6):2171-2177. doi: 10.1016/j.arth.2021.01.031.
  17. Roof MA, Baylor JL, Bernstein JA, Antonelli BJ, Kugelman DN, Egol AJ, et al. Comparing the efficacy of articulating spacer constructs for knee periprosthetic joint infection eradication: all-cement vs real-component spacers. *J Arthroplasty.* 2021;36(7S):S320-S327. doi: 10.1016/j.arth.2021.01.039.
  18. Borsinger TM, Pierce DA, Hanson TM, Werth PM, Orem AR, Moschetti WE. Is the proportion of patients with "successful" outcomes after two-stage revision for prosthetic joint infection different when applying the Musculoskeletal Infection Society outcome reporting tool compared with the Delphi-based consensus criteria? *Clin Orthop Relat Res.* 2021;479(7):1589-1597. doi: 10.1097/CORR.0000000000001654.
  19. Vielgut I, Schwantzer G, Leithner A, Sadoghi P, Berzins U, Glehr M. Successful two-stage exchange arthroplasty for periprosthetic infection following total knee arthroplasty: the impact of timing on eradication of infection. *Int J Med Sci.* 2021;18(4):1000-1006. doi: 10.7150/ijms.47655.
  20. Hernandez NM, Buchanan MW, Seyler TM, Wellman SS, Seidelman J, Jiranek WA. 1.5-Stage Exchange Arthroplasty for Total Knee Arthroplasty Periprosthetic Joint Infections. *J Arthroplasty.* 2021;36(3):1114-1119. doi: 10.1016/j.arth.2020.09.048.
  21. Cacciola G, Giustra F, Bosco F, De Meo F, Bruschetta A, Cavaliere P. Two-stage revision in periprosthetic joint infection of the hip using a new intraoperatively molded articulating spacer design. *J Clin Orthop Trauma.* 2023;43:102223. doi: 10.1016/j.jcot.2023.102223.
  22. Perez Alamino L, Garabano G, Rodriguez JA, Cullari M, Del Sel H, Pesciallo CA. Effectiveness of two-stage revision with commercial polymethylmethacrylate articulated hip spacer: similar outcomes against monomicrobial and polymicrobial hip periprosthetic joint infections. *J Bone Joint Infect.* 2023;8:51-57. doi: 10.5194/jbji-8-51-2023.
  23. Včelák J, Macko M, Kubeš R, Němec K, Frydrychová M. Two-Stage Revision for Periprosthetic Infection of the Total Hip Arthroplasty: a Comparison of Two Methods. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2018;85(3):179-185.
  24. Chalmers BP, Mabry TM, Abdel MP, Berry DJ, Hanssen AD, Perry KI. Two-Stage Revision Total Hip Arthroplasty With a Specific Articulating Antibiotic Spacer Design: Reliable Periprosthetic Joint Infection Eradication and Functional Improvement. *J Arthroplasty.* 2018;33(12):3746-3753. doi: 10.1016/j.arth.2018.08.016.
  25. Fu J, Ni M, Li H, Li X, Chai W, Zhou Y, Hao L, Chen J. The proper timing of second-stage revision in treating periprosthetic knee infection: reliable indicators and risk factors. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):214. doi: 10.1186/s13018-018-0885-z.
  26. Lu J, Han J, Zhang C, Yao Z, Yang Y. Polyethylene on Cement Spacers: An Economic Approach to an Effective Infection Eradication in a Two-Stage Knee Revision Articulating Spacers. *J Knee Surg.* 2018;31(10):986-991. doi: 10.1055/s-0038-1625960.
  27. Kang JS, Na Y, Ko BS, Jeon YS. Clinical outcomes and survival rate of cementless modular distal fixation femoral stem for revision hip arthroplasty: A minimum 6-year follow-up. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2018;26(3):2309499018812241.
  28. Woon CYL, Nguyen J, Kapadia M, Russell CA, Henry M, Miller A, Westrich G. Temporary new implant spacers increase post-reimplantation total knee prosthesis survival after

- periprosthetic joint infection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021;29(11):3621-3632. doi: 10.1007/s00167-020-06325-6.
29. Corona PS, Vicente M, Carrera L, Rodríguez-Pardo D, Corró S. Current actual success rate of the two-stage exchange arthroplasty strategy in chronic hip and knee periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2020;102-B(12):1682-1688. doi: 10.1302/0301-620X.102B12.BJJ-2020-0792.R1.
  30. Rollo G, Logroscino G, Stomeo D, Cioffi R, Calvisi V, Meccariello L. Comparing the use of preformed vs hand-made antibiotic spacer cement in two stages revision of hip periprosthetic infection. *J Clin Orthop Trauma.* 2020;11(Suppl 5):S772-S778. doi: 10.1016/j.jcot.2020.08.003.
  31. Zhang W, Fang X, Shi T, Cai Y, Huang Z, Zhang C, Lin J, Li W. Cemented prosthesis as spacer for two-stage revision of infected hip prostheses: a similar infection remission rate and a lower complication rate. *Bone Joint Res.* 2020;9(8):484-492. doi: 10.1302/2046-3758.98.BJR-2020-0173.
  32. Grant C, Chang J, Poehlein E, Green CL, Seidelman J, Jiranek W. Static Versus Articulating Spacer: Does Infectious Pathogen Type Affect Treatment Success? *Clin Orthop Relat Res.* 2024;482(10):1850-1855. doi: 10.1097/CORR.0000000000003075.
  33. Puetzler J, Hofschneider M, Gosheger G, Theil C, Schulze M, Schwarze J, Koch R, Moellenbeck B. Evaluation of time to reimplantation as a risk factor in two-stage revision with static spacers for periprosthetic knee joint infection. *J Orthop Traumatol.* 2024;25(1):15. doi: 10.1186/s10195-024-00745-7.
  34. Tsai ML, Hsu AH, Wu CT, Lin PC, Tan TL, Kuo FC. Optimal reimplantation timing in two-stage exchange for periprosthetic joint infection: an observative cohort study in Asian population. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25(1):28. doi: 10.1186/s12891-023-07129-8.
  35. Florance J, Chang J, Kelly PJ, Smith D, Bolognesi M, Seyler T, Ryan SP. Inferior Outcomes for Patients Transferred Between Surgical Stages for Knee Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2024;39(2):490-493. doi: 10.1016/j.arth.2023.08.012.
  36. Glenn GT, Apple AE, Mears SC, Barnes CL, Stronach BM, Siegel ER, Stambough JB. Articulating Hip Spacers with a Constrained Acetabular Liner: Effect of Acetabular Bone Loss and Cementation Quality. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(9):1384. doi: 10.3390/antibiotics12091384.
  37. Lee SH, Chu CT, Chang CH, Hu CC, Chen SY, Lu TW, Lin YC. Do Serum C-Reactive Protein Trends Predict Treatment Outcome in Patients with Knee Periprosthetic Joint Infection Undergoing Two-Stage Exchange Arthroplasty? *Diagnostics (Basel)* 2022;12(5):1030. doi: 10.3390/diagnostics12051030.
  38. Duensing IM, Kim BI, Charalambous LT, Case A, Surace PA, Seyler TM, Wellman SS Clinical Outcomes After Stage-One Antibiotic Coated Molded Hip Spacer. *J Arthroplasty.* 2022 Jul;37(7S):S664-S668. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.116. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35259464
  39. Kugelman D, Roof M, Egol A, Guanache I, Chen AF, Schwarzkopf R, Aggarwal VK. Comparing Articulating Spacers for Periprosthetic Joint Infection After Primary Total Hip Arthroplasty: All-Cement Versus Real-Component Articulating Spacers. *J Arthroplasty.* 2022 Jul;37(7S):S657-S663. doi: 10.1016/j.arth.2021.12.008. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35210152
  40. Yang HY, Cheon JH, Jung DM, Seon JK. Comparison of outcomes between fungal and non-fungal periprosthetic joint infections in total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2023 Dec 1;105-B(12):1286-1293. doi: 10.1302/0301-620X.105B12.BJJ-2023
  41. Oladipo VA, Tseng J, Sporer S, Levine BR. Modern Description of Antibiotic Spacer Options for PJI in Revision Total Knee Arthroplasty: Clinical Outcomes and Infection Eradication Rates. *J Arthroplasty.* 2023 Jun;38(6S):S318-S325. doi: 10.1016/j.arth.2023.03.061. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36996946.
  42. Fiore M, Rondinella C, Paolucci A, Morante L, De Paolis M, Sambri A. Functional Outcome after Reimplantation in Patients Treated with and without an Antibiotic-Loaded Cement Spacers

- for Hip Prosthetic Joint Infections. *Hip Pelvis*. 2023 Mar;35(1):32-39. doi: 10.5371/hp.2023.35.1.32. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36937214; PMCID: PMC10020733.
43. Chang MW, Wu CT, Yen SH, Tan TL, Lin PC, Kuo FC. Influence of the Type of Bone Cement Used in Two-Stage Exchange Arthroplasty for Chronic Periarticular Joint Infection on the Spacer Replacement and Reinfection Rate. *J Clin Med*. 2023 Jan 11;12(2):600. doi: 10.3390/jcm12020600. PMID: 36675529; PMCID: PMC9866783.
  44. Wu B, Su J, Zhang Z, Zeng J, Fang X, Li W, Zhang W, Huang Z. Prosthetic spacers in two-stage revision for knee periprosthetic joint infection achieve better function and similar infection control. *Bone Joint Res*. 2024 Jun 19;13(6):306-314.
  45. Wong J, Myers TG, Ginnetti JG, Kaplan N, Ramirez G, Ricciardi BF. Real-implant articulating spacers for chronic knee prosthetic joint infection have similar infection control rates as all-cement spacer constructs. *Knee*. 2025 Aug 20;57:120-128.

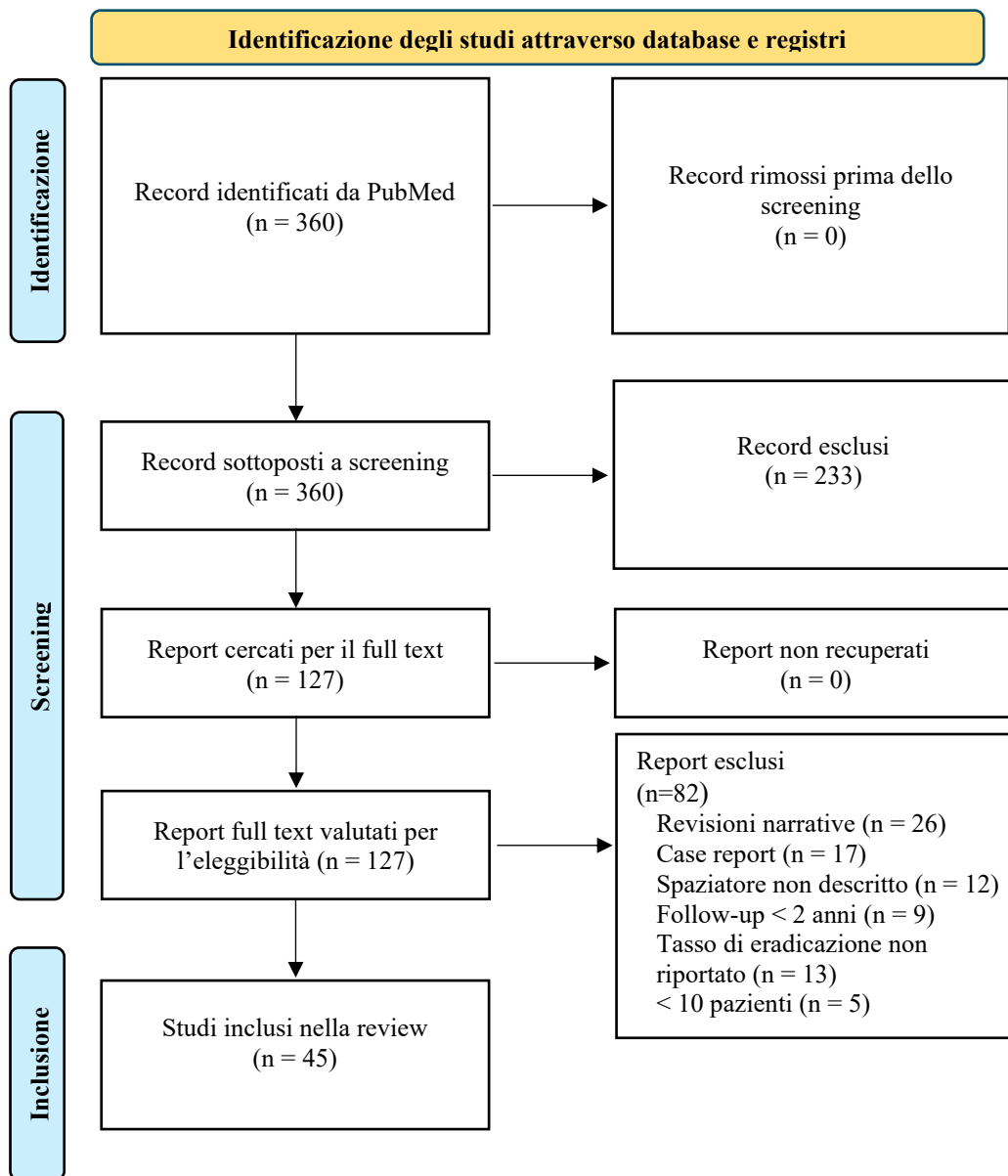
## Appendice Q4

### Stringa di ricerca:

(((((periprosthetic) OR (prosthetic)) AND (joint)) AND (infection)) AND (((two stage) OR (two-stage)) AND ((revision) OR (exchange)))) AND (spacer)

Filtri: English; 1/1/2018 – 31/8/2025

### Diagramma di flusso per la selezione degli studi



**Tabella di sintesi delle evidenze Quesito 4**

Autore, anno	Disegno di studio	Pazienti (n)	Intervento	Tipo di spaziatore	Tasso di eradicazione	Follow-up
Siddappa et al 2020	Retrospettivo	32	PTG	Articolato (Metal on Poly)	97%	> 2 anni
Santoso et al 2020	Retrospettivo	65	PTA	Articolato (Metal on Cement)	81%	> 2 anni
Faschingbauer et al 2020	Retrospettivo	96	PTG	Statico	84%	> 2 anni
Yang C et al 2019	Retrospettivo	114	57 PTG 57 PTA	Articolato Preformato (Cement on Cement)	85%	> 2 anni
Yang FS et al 2019	Retrospettivo	31	PTA	Articolato Preformato (Cement on Cement)	85%	> 2 anni
Siddiqi et al 2019	Retrospettivo	194	PTG	Articolato 57 Articolato (Metal on Poly) 137 Articolato confezionato a mano (Cement on Cement)	79% 86% 76%	> 2 anni
Wang et al 2019	Retrospettivo	616	237 PTA 379 PTG	408 Statico 176 Articolato Preformato (Cement on Cement) 20 Articolato (Metal on Poly)	78%	> 2 anni
Tan et al 2019	Retrospettivo	533	203 PTA 330 PTG	356 Statico 177 Articolato Preformato (Cement on Cement)	75.1%	5 anni
Petis et al 2019	Retrospettivo	245	PTG	240 Statico 5 Articolato (Metal on Poly)	90.5%	15 anni
Senel et al 2021	Retrospettivo	108	PTG	Articolato preformato (Cement on Cement) Statico	87%	52.9 mesi
Quayle et al 2022	Retrospettivo	53	PTA	Articolato custom made	88.7%	3.9 anni
Li et al 2021	Retrospettivo	74	PTA	Articolato	90.5%	> 2 anni
Carvalho et al 2021	Retrospettivo	58	22 PTG 36 PTA	38 Articolato preformato (Cement on Cement) 20 Articolato confezionato a mano (Cement on Cement)	85.5%	46 mesi
Ascione et al 2020	Retrospettivo	82	PTG	66 Articolato (Metal on Poly) 16 Statico	94%	> 2 anni
Quayle et al 2021	Retrospettivo	21	PTA	Spaziatore Custom Made (CUMARS)	71.4%	3.9 anni

*Continua*

**Tabella di sintesi delle evidenze Quesito 4 – segue**

<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Pazienti (n)</b>	<b>Intervento</b>	<b>Tipo di spaziatore</b>	<b>Tasso di eradicazione</b>	<b>Follow-up</b>
Nahhas et al 2021	RCT	40	PTA	20 Statico 20 Articolato preformato (Cement on Cement)	75% 85%	3.2 anni
Roof et al 2021	Retrospektivo	164	PTG	72 Articolato preformato (Cement on Cement) 92 Articolato (Metal on Poly)	87.1% 90.6%	3 anni
Borsinger et al 2021	Retrospektivo	121	49 PTA 72 PTG	47 Articolato preformato (Cement on Cement) 2 Statico 57 Articolato preformato (Cement on Cement) 15 Statico	74% 67%	3.7 anni
Vielgut et al 2021	Retrospektivo	77	PTG	Statico	81.3%	> 2 anni
Hernandez et al 2021	Retrospektivo	31	PTG	Articolato (Metal on Poly)	90%	2.7 anni
Senel et al 2023	Retrospektivo	44	PTG	23 Articolato preformato (Cement on Cement) 21 Statico	89.6%	48.8 mesi
Cacciola et al 2023	Retrospektivo	56	PTA	23 Articolato preformato (Cement on Cement)	96.1%	2.8 anni
Alamino et al 2023	Retrospektivo	84	PTA	Articolato preformato (Cement on Cement)	90.5%	59 mesi
Včelák et al 2018	Retrospektivo	57	PTA	39 Articolato confezionato a mano (Cement on Cement) 18 Statico	94.4% 87.2%	2 anni
Chalmers et al 2018	Retrospektivo	135	PTA	Articolato (Metal on Poly)	92%	2 anni
Fu et al 2018	Retrospektivo	81	PTG	Articolato confezionato a mano (Cement on Cement)	87.7%	46.5 mesi
Lu et al 2018	Retrospektivo	11	PTG	Articolato confezionato a mano (Cement on Cement)	100%	2 anni
Kang et al 2018	Retrospektivo	85	PTA	Articolato (Metal on Cement)	98%	7.4 anni
Woon et al 2021	Retrospektivo	85	PTG	Articolato (Metal on Poly)	82%	>2 Anni
Corona et al 2020	Retrospektivo	144	PTA PTG	Articolato (Metal on Poly)	80.1%	57.3 mesi

*Continua*

**Tabella di sintesi delle evidenze Quesito 4 – segue**

<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Pazienti (n)</b>	<b>Intervento</b>	<b>Tipo di spaziatore</b>	<b>Tasso di eradicazione</b>	<b>Follow-up</b>
Rollo et al 2020	Prospettico	50	PTA	26 Articolato preformato (Cement on Cement) 24 Articolato confezionato a mano (Cement on Cement)	100% 100%	28.7 mesi
Zhang et al 2020	Retrospektivo	36	PTA	13 Articolato confezionato a mano (Cement on Cement) 10 Articolato (Metal on Cement) 13 Articolato (Metal on Poly)	94.4 %	26.4 mesi
Grant et al 2024	Prospettico	277	PTG	208 Articolato (Metal on Poly) 69 Statico	75% 75%	40 mesi
Puetzler et al 2024	Retrospektivo	163	PTG	Statico	67%	>2 anni
Tsai et al 2024	Retrospektivo	361	174 PTG 187 PTA	Articolato preformato (Cement on Cement) Articolato confezionato a mano (Cement on Cement)	92.5	>2 anni
Florance et al 2023	Retrospektivo	25	PTG	22 Articolato 3 Statico	84%	>2 anni
Glenn et al 2023	Retrospektivo	103	PTA	Articolato (Metal on Poly)	91.3%	>2 anni
Lee et al 2022	Retrospektivo	101	PTG	Articolato confezionato a mano (Cement on Cement)	77%	>2 anni
Duensing et al 2022	Retrospektivo	88	PTA	Articolato preformato (Cement)	65.9%	>2 anni
Kugelman et al 2022	Retrospektivo	104	PTA	75 Articolato (Metal on Poly) 29 Articolato preformato (Cement)	90% 93%	>2 anni
Yang et al 2022	Retrospektivo	36	PTG	Articolato confezionato a mano (Cement on Cement)	63.4%	3 anni
Oladipo et al 2022	Retrospektivo	391	PTG	218 Static 173 Articolato preformato (Cement on cement)	85.4%	2.9 anni
Fiore et al 2023	Retrospektivo	34	PTA	Articolato preformato (Cement)	88%	>2 anni
Chang et al 2023	Retrospektivo	334	157 PTG 177 PTA	47 Articolato preformato (Cement on cement) 287 Articolato confezionato a mano (Cement on Cement)	88%	>2 anni

*Continua*

**Tabella di sintesi delle evidenze Quesito 4 – segue**

<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Pazienti (n)</b>	<b>Intervento</b>	<b>Tipo di spaziatore</b>	<b>Tasso di eradicazione</b>	<b>Follow-up</b>
Wu et al 2024	Retrospettivo	50	PTG	17 Articolato (Metal on Poly) 33 Articolato preformato (cement e Metal on Cement)	94.12% 87.88%	3.3 anni
Wong et al 2025	Retrospettivo	46	PTG	29 Articolato (Metal on Poly) 17 Articolato preformato (Cement on cement)	89.7% 70.6%	3.6 anni

Legenda: PTA = artroprotesi d'anca; PTG = artroprotesi di ginocchio; RCT = studio clinico randomizzato

## Quesito 5

Nei pazienti con infezione periprotetica trattati con spaziatore nell'ambito di una procedura di TSE, quale *timing* per il reimpianto protesico e quale strategia di terapia medica sono più efficaci nel favorire la risoluzione dell'infezione e il successo del reimpianto?

**Il panel raccomanda di basare il *timing* del reimpianto sui marcatori sierici, gli esami microbiologici e l'analisi del liquido sinoviale, sebbene non siano ancora definiti dei valori soglia per i singoli parametri.**

**Il panel raccomanda inoltre di non sospendere la terapia antibiotica prima del reimpianto (*holiday period*) in quanto tale pratica non è supportata da evidenze sufficienti, mentre l'utilizzo di una terapia antibiotica continua per 6-8 settimane fino al reimpianto potrebbe ridurre il rischio di recidiva di infezione.**

*Accordo del panel: forte consenso (91.7% favorevoli; 8.3% neutrali)*

## Razionale

È stata condotta una revisione della letteratura sul *timing* del reimpianto nella TSE per PJI croniche. Sono stati inclusi tutti i lavori che riportano dati relativi al tasso di eradicazione dell'infezione, con almeno 10 pazienti, un follow-up minimo di 2 anni, pubblicati dal 1° gennaio 2018 al 31 agosto 2025 e redatti in lingua inglese.

Il successo terapeutico della TSE può essere influenzato dall'assenza di parametri utili a predire in modo affidabile l'eradicazione dell'infezione dai tessuti periprotetici prima del reimpianto protesico. A tal proposito, le questioni ancora dibattute che il clinico deve affrontare per ridurre il rischio di recidiva di PJI sono

1. utilizzo di un periodo di sospensione della terapia antibiotica (*holiday period*) rispetto alla terapia antibiotica continuativa prima del reimpianto e utilità della microbiologia al reimpianto;
2. utilità dei biomarcatori sierici e plasmatici al momento del reimpianto;
3. utilità dell'analisi del liquido sinoviale e necessità di identificazione di un *cut-off* per il numero di leucociti e la relativa percentuale di neutrofili per guidare il reimpianto.

### 1. La terapia antibiotica: *holiday period* vs. terapia continua; microbiologia al reimpianto

La letteratura concorda sulla necessità di un periodo di terapia antibiotica successivo all'espianto della protesi infetta allo scopo di curare l'infezione periprotetica. I protocolli proposti prevedono un periodo di 6-8 settimane di terapia antibiotica quando lo spaziatore è *in situ* con somministrazione di terapia antibiotica per via endovenosa per almeno due settimane, seguita da terapia antibiotica mirata per via orale. La scelta della terapia iniziale si deve basare sui risultati microbiologici ottenuti precedentemente all'espianto o deve basarsi su una scelta empirica che preveda la copertura nei confronti di Stafilococchi meticillino-resistenti. Dati comparativi tra i diversi antibiotici usati sono riportati solo in uno studio che non trova differenze significative nell'utilizzo di Daptomicina (6 mg x kg per 6 settimane) rispetto alla terapia standard. Allo stesso modo, i dati disponibili in letteratura non sembrano supportare l'utilizzo di terapia esclusivamente endovenosa quando lo spaziatore è *in situ* [1-3]. La successiva terapia orale deve essere indirizzata dagli esami colturali intraoperatori.

Il valore dei dati microbiologici ottenuti al momento del reimpianto nel predire la recidiva è messo in discussione da diversi autori. In uno studio retrospettivo su 267 casi di infezione periprotetica sottoposti a revisione in 2 tempi, gli autori hanno riscontrato un tasso medio di recidiva del 24% e un rischio maggiore nei casi con colture positive al momento del reimpianto. Questo studio evidenzia che i batteri isolati al momento del reimpianto erano gli stessi responsabili dell'iniziale infezione solo

in 6 (18%) casi, e solo 11 casi (33%) hanno riportato più di un campione positivo, mettendo in dubbio l'efficacia e l'utilità dei dati ottenuti dalle indagini microbiologiche eseguite dopo la sospensione della terapia antibiotica [4]. Altri dati derivano da uno studio su 84 pazienti sottoposti a revisione dopo un periodo di sospensione di 4 settimane della terapia. Solo 2 casi su 25 con crescita batterica dagli spaziatori (2 o più campioni positivi su 10 e 1 campione positivo su 15) hanno presentato recidiva di infezione e non vi è stata alcuna differenza rispetto a quelli che non hanno riportato crescita batterica sullo spaziatore. Inoltre, in 18 casi è stata osservata la crescita di batteri diversi da quelli riscontrati alla rimozione dell'impianto infetto [5].

Una metanalisi ha confermato l'ipotesi che i pazienti con una o più colture positive presentano un rischio maggiore di fallimento della procedura. Tuttavia, l'analisi dei sottogruppi ha rilevato un tasso di positività delle colture leggermente più elevato tra coloro che osservavano un periodo di sospensione dalla terapia antibiotica, e l'associazione tra coltura positiva al reimpianto e un esito sfavorevole era indipendente dal protocollo antibiotico utilizzato. Inoltre, i pazienti con una coltura positiva al reimpianto che non osservavano un *holiday period* ma che erano sottoposti a terapia antibiotica continuativa riportavano un tasso di recidiva inferiore [6]. Nel complesso queste evidenze sembrano confermare la scarsa specificità dei dati microbiologici ottenuti al reimpianto.

Nello scegliere se sospendere il trattamento antibiotico prima dell'impianto definitivo, oppure continuarlo, bisogna tener presente quanto segue:

1. I risultati di uno studio retrospettivo condotto su 101 pazienti sottoposti a TSE indicano che un periodo più lungo tra l'espianto della protesi infetta e il reimpianto definitivo è associato a un aumento del tasso di riammissione e di fallimento [7]. Dati simili sono riportati in un altro studio retrospettivo in cui un periodo di ritenzione dello spaziatore >11 settimane è stato associato a un risultato sfavorevole [8]. Da uno studio retrospettivo su 86 pazienti sottoposti a TSE è emerso che il tempo tra la comparsa dei sintomi e lo stadio I (T1) e il tempo tra T1 e il reimpianto (T2) sono fattori critici nel determinare la longevità dell'impianto e che un ritardo in questi intervalli è un fattore predittivo significativo di fallimento [9].
2. Ulteriori dati sottolineano che evitare un periodo di sospensione della terapia antibiotica riduce il periodo di permanenza dello spaziatore e il rischio di reinfezione poiché i batteri contenuti nel biofilm formatosi sulla superficie dello spaziatore possono essere responsabili della ripresa del processo infettivo a carico dei tessuti quando la terapia antibiotica viene interrotta [10, 11].
3. La somministrazione di una terapia antibiotica continua fino alla rimozione dello spaziatore e al reimpianto potrebbe ridurre il rischio di recidiva di infezione, in particolare nei pazienti con maggiori comorbilità [12].

Un unico studio compara l'efficacia di un protocollo che comprenda o meno un periodo di sospensione del trattamento antibiotico prima del reimpianto [12]. Sono state studiate due coorti sottoposte a TSE; in una si osservava un periodo di 2 settimane di sospensione dal trattamento antibiotico prima del reimpianto nell'altra si continuava la terapia antibiotica sino al reimpianto. L'adozione della terapia continua è risultata associata a un esito favorevole con riduzione del tasso di recidiva. Inoltre, i pazienti immunocompromessi hanno mostrato il beneficio maggiore in termini di tasso di guarigione con lo schema che considerava la terapia antibiotica continuativa [12].

I dati riportati dai diversi studi che analizzano il tasso di recidiva in coloro che sono stati sottoposti a TSE osservando o meno un periodo di sospensione della terapia antibiotica prima del reimpianto sono riportati, rispettivamente, nelle tabelle 1 e 2. Il tasso complessivo di recidiva è stato del 18.1% negli studi che hanno adottato un *holiday period* [6, 12-27] e del 12.9% negli studi che hanno utilizzato la terapia continuativa fino al reimpianto [12, 16, 27-28].

In sintesi, i dati attualmente disponibili non sono sufficienti a supportare l'adozione del *holiday period* della terapia antibiotica prima del reimpianto per migliorare l'accuratezza degli esami microbiologici al momento del reimpianto.

## 2. Biomarcatori sierici e plasmatici al momento del reimpianto

L'uso di biomarcatori sierici come la PCR, la velocità di eritrosedimentazione (VES) e il D-dimero è ben consolidato dai criteri MSIS nel distinguere un'infezione protesica da una mobilitazione asettica dell'impianto protesico. Tuttavia, il loro ruolo nel guidare il reimpianto rimane oggetto di dibattito [29].

Uno studio che ha valutato l'andamento dei livelli di PCR e VES prima dell'espianto della protesi infetta e dopo 6 settimane di terapia antibiotica mirata ha rilevato che la diminuzione dei livelli di PCR e VES non era in grado di predire la recidiva dell'infezione [30]. Per contro, un altro studio che ha esaminato il valore prognostico di VES e PCR prima del secondo tempo chirurgico in 198 pazienti affetti da infezione periprotetica del ginocchio ha indicato un ruolo predittivo di entrambi i biomarcatori nell'identificare i pazienti con il più alto rischio di recidiva. Tuttavia, in questo studio si è osservato che, anche quando questi biomarcatori rientrano nel range di normalità, esiste ancora un tasso di recidiva significativo, pari a circa il 15% [31].

Il monitoraggio dei livelli di D-dimero può essere utile per identificare complicanze settiche nei pazienti con sospetta infezione protesica cronica in assenza di problematiche coagulative, poiché i livelli di D-dimero sono influenzati sia dalla formazione di trombi che dall'attività trombolitica. Shahi et al. hanno dimostrato che il D-dimero ha un'elevata sensibilità e specificità nel supportare la diagnosi di PJI cronica [32]. Ulteriori indagini hanno confermato il ruolo del D-dimero sierico nell'escludere un'infezione protesica, con l'adozione di un valore limite superiore a quello proposto da Shahi et al. [33, 34]. In uno studio che ha coinvolto 125 pazienti con mobilitazione asettica o PJI di un impianto del ginocchio, il dosaggio del D-dimero a un *cut-off* diverso si è rivelato più accurato rispetto alla VES e alla PCR nella diagnosi di infezione [29]. Tarabichi ha dimostrato che livelli più elevati di D-dimero, ma non di PCR o VES, erano associati alla recidiva dell'infezione in uno studio che ha arruolato pazienti sottoposti a reimpianto dopo un periodo di sospensione della terapia antibiotica di 2 settimane [35]. Al contrario, Pannu ha concluso che il D-dimero da solo aveva una scarsa accuratezza nel predire la reinfezione dopo il reimpianto [36]. I risultati contrastanti sul valore del D-dimero nel suggerire un rischio più elevato di recidiva di PJI possono essere spiegati da uno studio che ha indagato la dinamica del D-dimero in una coorte di 30 pazienti sottoposti a TSE. Questo studio ha rivelato un aumento dei livelli plasmatici di D-dimero dal pre-espianto al pre-reimpianto, indipendentemente dall'esito della procedura in due tempi. Questi risultati sollevano dubbi sul valore di tale marcatore nel guidare le decisioni terapeutiche nella procedura di revisione in due tempi, ma sottolineano l'importanza di contestualizzare il valore effettivo del D-dimero all'interno di un quadro clinico più ampio [37].

Una metanalisi che analizza 47 studi (RCT e osservazionali comparativi) conferma ulteriormente il limitato valore prognostico dei biomarcatori sierici o plasmatici nell'identificazione dei pazienti con un rischio significativo di recidiva di infezione prima del reimpianto definitivo [38].

Più di recente, uno studio retrospettivo su 238 pazienti sottoposti a TSE per infezione periprotetica (145 ginocchio, 93 anca) ha ricercato possibili parametri pre- o intraoperatori predittivi del rischio di reinfezione. Nessuno dei parametri sierici o plasmatici analizzati è risultato in grado di predire in modo significativo il rischio di reinfezione al momento del reimpianto [39].

Le evidenze disponibili suggeriscono, dunque, che nessun singolo biomarcatore sierico valutato prima della seconda fase della TSE risulta affidabile per prevedere la cura dell'infezione con elevata sensibilità e specificità.

### 3. Analisi del liquido sinoviale al reimpianto

Le indagini sul liquido sinoviale, che comprendono colture microbiologiche e conta dei leucociti con determinazione della relativa percentuale di neutrofili (PMN%), svolgono un ruolo cruciale nella valutazione dell'eradicazione dell'infezione al momento del reimpianto definitivo. Sebbene le indagini microbiologiche sul liquido sinoviale riportino un valore predittivo favorevole nella diagnosi di infezione protesica, il loro ruolo dopo la rimozione dell'impianto dovrebbe essere considerato alla luce di diversi aspetti. Infatti, la sensibilità e la specificità delle colture di liquido sinoviale possono

essere influenzate da diversi fattori, tra cui la terapia antibiotica sistemica, il rilascio locale di antibiotici dallo spaziatore o la presenza di batteri nei tessuti periprotetici in forma non planctonica [40]. Uno studio retrospettivo su 50 pazienti sottoposti a TSE ha riscontrato una recidiva dell'infezione in 5 pazienti le cui colture di liquido sinoviale erano negative prima del reimpianto definitivo [5]. Risultati simili sono stati osservati in altre indagini, dimostrando che la sensibilità e la specificità della coltura del liquido sinoviale prima o durante il reimpianto definitivo può non essere ottimale [41-43]. Il risultato delle sole colture di liquido sinoviale al momento del reimpianto appare pertanto di scarsa precisione quando si tratta di prevedere la recidiva di PJI.

Oltre alle colture microbiologiche, l'analisi del liquido sinoviale può fornire altre informazioni utili quali la conta dei leucociti e la determinazione della relativa percentuale di neutrofili. Gli attuali *cut-off* per la conta dei leucociti del liquido sinoviale e la relativa PMN% utilizzati per diagnosticare l'infezione non sono sufficientemente accurati da escludere un'infezione persistente al momento del reimpianto [44]. Inoltre, Bian [45] ha riportato un'estrema variabilità nella sensibilità e specificità della conta dei leucociti del liquido sinoviale e della PMN%, quando venivano utilizzati per identificare la persistenza dell'infezione prima del reimpianto definitivo. Newman [46] e Zmistowski [47] hanno proposto nuovi *cut-off* per la conta dei leucociti nel liquido sinoviale e la PMN% per identificare i pazienti a maggior rischio di recidiva. Partendo dall'ipotesi che l'esame del liquido sinoviale possa predire i pazienti ad alto rischio di recidiva, Ascione et al hanno osservato che, in una coorte di pazienti con VES e PCR nella norma prima del reimpianto, solo il 18% tra coloro che hanno presentato una recidiva di infezione aveva una conta leucocitaria o una percentuale di neutrofili superiore ai limiti richiesti stabiliti dall'ICM 2018 per la diagnosi di infezione periprotetica [48]. In una coorte di 82 pazienti lo studio ha valutato i risultati ottenuti dall'analisi del liquido sinoviale relativamente alla conta dei leucociti e alla PMN% prima del reimpianto. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a terapia antibiotica continua fino al reimpianto. Una conta dei leucociti sinoviali superiore a 934 cellule/ml e una PMN% superiore a 52% sono risultati associati a un rischio più elevato di persistenza dell'infezione con aumento del rischio di recidiva dopo reimpianto [48].

In letteratura sono stati proposti altri diversi valori di *cut-off* per le cellule del liquido sinoviale [49-52], ma il loro ruolo e l'efficacia nel predire la persistenza di infezione dovrebbe essere valutato alla luce dei diversi protocolli antibiotici adottati negli studi.

Una revisione sistematica recente che ha incluso 45 studi ha evidenziato per vari parametri, tra cui PCR, VES e conta dei leucociti con PMN% sinoviali, differenze significative nelle coorti di pazienti con recidiva rispetto alle coorti senza recidiva, concludendo che sebbene la loro efficacia predittiva debba essere ulteriormente confermata, tali parametri possano essere utili allo sviluppo di un modello prognostico che guidi nella decisione del timing del reimpianto [53].

Poiché nessun singolo test ha un'accuratezza e una specificità sufficienti per escludere definitivamente un'infezione persistente, un punteggio diagnostico che incorpori i risultati di indagini significative eseguite di routine al momento del reimpianto potrebbe dunque essere prezioso per identificare i pazienti a più alto rischio di recidiva. Recentemente è stato proposto uno score da utilizzare al reimpianto derivato dall'analisi di parametri ematici ottenuti da indagini di laboratorio e dall'analisi del liquido sinoviale praticato al momento del reimpianto. Lo score è destinato ai pazienti che hanno effettuato terapia antibiotica continuativa fino al momento del reimpianto. Dopo aver condotto un'analisi multivariata, livelli di D-dimero >1100 µg/mL, una conta delle cellule sinoviali >934/mL e PMN% > 52% sono risultati associati in modo indipendente a un risultato sfavorevole. Lo score prevede l'assegnazione di un punteggio a ciascuno dei parametri assegnati (D-dimero, conta cellule, PMN%) e identifica le classi di rischio in funzione del risultato ottenuto [54] guidando il momento ideale del reimpianto protesico.

## Bibliografia

1. Ho-Kwong Li, Ines Rombach, Rhea Zambellas et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med*. 2019 Jan 31;380(5):425-436.
2. Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, Evans R. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Nov;56(11):5626-32. doi: 10.1128/AAC.00038-12.
3. Ascione T, Pagliano P, Balato G, Mariconda M, Rotondo R, Esposito S. Oral Therapy, Microbiological Findings, and Comorbidity Influence the Outcome of Prosthetic Joint Infections Undergoing two-stage Exchange. *J Arthroplasty*. 2017 Jul;32(7):2239-2243. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.057.
4. Tan TL, Gomez MM, Manrique J, Parvizi J, Chen AF (2016) Positive culture during reimplantation increases the risk of subsequent failure in two-stage exchange arthroplasty. *J Bone Jt Surg Am* 98(15):1313–1319. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.01469>
5. Suardi V, Logoluso N, Anghilieri FM, Santoro G, Pellegrini AV (2022) Reimplantation after periprosthetic joint infection: the role of microbiology. *Antibiotics (Basel)* 11(10):1408. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101408>
6. Xu C, Tan TL, Chen JY (2019) Positive culture during reimplantation increases the risk of reinfection in two-stage exchange arthroplasty despite administering prolonged antibiotics: a retrospective cohort study and meta-analysis. *J Arthroplasty* 34(5):1025–1031. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.01.039>
7. Borsinger TM, Resnick CT, Werth PM, Schilling PL, Moschetti WE (2022) Does time to reimplantation after explant for prosthetic joint infection influence the likelihood of successful outcomes at 2 years? *J Arthroplasty* 37(6):1173–1179. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.02.025>
8. Vielgut I, Sadoghi P, Wolf M, Holzer L, Leithner A, Schwantzer G, Poolman R, Frankl B, Glehr M (2015) Two-stage revision of prosthetic hip joint infections using antibiotic-loaded cement spacers: when is the best time to perform the second stage? *Int Orthop* 39(9):1731–1736.
9. Rajgopal A, Dahiya V, Bhatnagar A, Kumar S, Aggarwal K. Predictors of outcome following two-stage revision total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024 Dec;144(12):5283-5291.
10. Mariconda M, Ascione T, Balato G, Rotondo R, Smeraglia F, Costa GG, Conte M (2013) Sonication of antibiotic-loaded cement spacers in a two stage revision protocol for infected joint arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 24(14):193.
11. Sambri A, Maso A, Storni E, Donati ME, Pederzoli A, Dallari D, Bianchi G, Donati DM (2019) Is sonication of antibiotic-loaded cement spacers useful in two-stage revision of prosthetic joint infection? *J Microbiol Methods* 156:81–84.
12. Ascione T, Balato G, Mariconda M, Rotondo R, Baldini A, Pagliano P (2019) Continuous antibiotic therapy can reduce recurrence of prosthetic joint infection in patients undergoing two-stage exchange. *J Arthroplasty* 34(4):704–709.
13. Corró S, Vicente M, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lung M, Corona PS (2020) Vancomycin-gentamicin prefabricated spacers in 2-stage revision arthroplasty for chronic hip and knee periprosthetic joint infection: insights into reimplantation microbiology and outcomes. *J Arthroplasty* 35(1):247–254.
14. Saade A, Urvoy JM, Luque Paz D, Baldeyrou M, Common H, Ropars M, Tattevin P, Jolivet-Gougeon A, Arvieux C, CRIOGO (2022) Microbiology and antibiotics after second-stage revision of periprosthetic joint infections: a two-year follow-up cohort. *Infect Dis Now*. 52(6):358–364.

15. Carrega G, Casalino-Finocchio G, Cavagnaro L, Felli L, Riccio G, Burastero G (2020) Long-term outcome of prosthetic joint infections treated with two-stage revision. *Acta Orthop Belg* 86(1):10–16
16. Cabo J, Euba G, Saborido A, González-Panisello M, Domínguez MA, Agulló JL, Murillo O, Verdaguer R, Ariza J (2011) Clinical outcome and microbiological findings using antibiotic-loaded spacers in two-stage revision of prosthetic joint infections. *J Infect* 63(1):23–31. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.04.014>
17. Nelson CL, Jones RB, Wingert NC, Foltzer M, Bowen TR (2014) Sonication of antibiotic spacers predicts failure during two-stage revision for prosthetic knee and hip infections. *Clin Orthop Relat Res* 472(7):2208–2214.
18. Murillo O, Euba G, Calatayud L, Domínguez MA, Verdaguer R, Pérez A, Cabo J, Ariza J. The role of intraoperative cultures at the time of reimplantation in the management of infected total joint arthroplasty. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Sep;27(9):805–11. doi: 10.1007/s10096-008-0509-3. Epub 2008 Apr 23. PMID: 18431606
19. L Sorlí , L Puig, R Torres-Claramunt, A González, A Alier, H Knobel, M Salvadó, J P Horcajada. The relationship between microbiology results in the second of a two-stage exchange procedure using cement spacers and the outcome after revision total joint replacement for infection: the use of sonication to aid bacteriological analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2012 Feb;94(2):249–53. doi: 10.1302/0301-620X.94B2.27779.
20. Puhto AP, Puhto TM, Niinimäki TT, Leppilähti JI, Syrjälä HP. Two-stage revision for prosthetic joint infection: outcome and role of reimplantation microbiology in 107 cases. *J Arthroplasty*. 2014 Jun;29(6):1101–4. doi: 10.1016/j.arth.2013.12.027. Epub 2013 Dec 25. PMID: 24461248.
21. Olsen AS, Wilson A, O'Malley MJ, Urish KL, Klatt BA. Are Sonication Cultures of Antibiotic Cement Spacers Useful During Second-stage Reimplantation Surgery for Prosthetic Joint Infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Oct;476(10):1986–1992. doi: 10.1007/s11999-0000000000000257. PMID: 30794242.
22. Wouthuyzen-Bakker M, Kheir MM, Moya I, Rondon AJ, Kheir M, Lozano L, Parvizi J, Soriano A. Failure After 2-Stage Exchange Arthroplasty for Treatment of Periprosthetic Joint Infection: The Role of Antibiotics in the Cement Spacer. *Clin Infect Dis*. 2019 May 30;68(12):2087–2093. doi: 10.1093/cid/ciy851. PMID: 30281077.
23. Bongers J, Jacobs AME, Smulders K, van Hellemond GG, Goosen JHM. Reinfection and re-revision rates of 113 two-stage revisions in infected TKA. *J Bone Jt Infect*. 2020 Apr 27;5(3):137–144. doi: 10.7150/jbji.43705. eCollection 2020. PMID: 32566453.
24. Huguet S, Bernaus M, Gómez L, Cuchí E, Soriano A, Font-Vizcarra L. Role of bacterial colonisation of vancomycin-gentamicin spacers in two-stage arthroplasty revision surgery: the usefulness of spacer sonication. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2022 Dec;32(8):1661–1669. doi: 10.1007/s00590-021-03151-5. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34677662.
25. Carvalho AD, Ribau A, Soares D, Santos AC, Abreu M, Sousa R. Combined antibiotic therapy spacers either commercial or handmade are superior to monotherapy - a microbiological analysis at the second stage of revision. *J Bone Jt Infect*. 2021;6(7):305–312. doi: 10.5194/jbji-6-305-2021.
26. Slullitel PA, Oñativia JI, Cima I, Zanotti G, Comba F, Piccaluga F, Buttaró MA. Patients with no recurrence of infection five years after two-stage revision hip arthroplasty may be classified as periprosthetic infection 'in remission'. *Bone Joint J*. 2021 Jan;103-B(1):79–86. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-0955.R1. PMID: 33380194.
27. Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T. A positive bacterial culture during re-implantation is associated with a poor outcome in two-stage exchange arthroplasty for deep infection. *Bone Joint J*. 2017 Nov;99-B(11):1490–1495. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0243-R1. PMID: 29092988

28. Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T. High cure rate of periprosthetic hip joint infection with multidisciplinary team approach using standardized two-stage exchange. *J Orthop Surg Res.* 2019 Mar 13;14(1):78. doi: 10.1186/s13018-019-1122-0. PMID: 30866970
29. Balato G, Ascione T, Festa E, De Vecchi E, Pagliano P, Pellegrini A, Pandolfo G, Siciliano R, Logoluso N (2023) The combined evaluation of fibrinogen and D-dimer levels are a helpful tool to exclude periprosthetic knee infection. *J Orthop Res* 41(8):1840–1847. [https:// doi. org/ 10. 1002/ jor.25515](https://doi.org/10.1002/jor.25515)
30. Stambough JB, Curtin BM, Odum SM, Cross MB, Martin JR, Fehring TK (2019) Does change in ESR and CRP guide the timing of two-stage arthroplasty reimplantation? *Clin Orthop Relat Res* 477(2):364–371. [https:// doi. org/ 10. 1097/ 01. blo. 00005 33618. 31937. 45](https://doi.org/10.1097/01.blo.0000533618.31937.45)
31. Klemm C, Padmanabha A, Esposito JG, Laurencin S, Smith EJ, Kwon YM (2023) Elevated ESR and CRP prior to second-stage reimplantation knee revision surgery for periprosthetic joint infection are associated with increased reinfection rates. *J Knee Surg* 36(4):354–361. [https:// doi. org/ 10. 1055/s- 0041- 17339 02](https://doi.org/10.1055/s-0041-1733902)
32. Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J (2017) Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Jt Surg Am* 99(17):1419–1427. [https:// doi. org/ 10. 2106/ JBJS. 16. 01395](https://doi.org/10.2106/JBJS.16.01395)
33. Li R, Shao HY, Hao LB, Yu BZ, Qu PF, Zhou YX, Chen JY (2019) Plasma fibrinogen exhibits better performance than plasma D-dimer in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a multicenter retrospective study. *J Bone Jt Surg Am* 101(7):613–619. [https:// doi. org/ 10. 2106/ JBJS. 18. 00624](https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00624)
34. Ackmann T, M.llenbeck B, Gosheger G, Schwarze J, Schmidt-Braekling T, Schneider KN, Frommer A, Dieckmann R, Theil C (2020) Comparing the diagnostic value of serum D-dimer to CRP and IL-6 in the diagnosis of chronic prosthetic joint infection. *J Clin Med* 9(9):2917. [https:// doi. org/ 10. 3390/ jcm9 92917](https://doi.org/10.3390/jcm9092917)
35. Tarabichi S, Goh GS, Fernandez-Rodríguez D, Baker CM, Lizcano JD, Parvizi J (2023) Plasma D-dimer is a promising marker to guide timing of reimplantation: a prospective cohort study. *J Arthroplasty* 38(10):2164–2170.e1. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. arth. 2023. 04. 065](https://doi.org/10.1016/j.arth.2023.04.065)
36. Pannu TS, Villa JM, Engh C 3rd, Patel A, Levine BR, Piuze NS, Higuera CA, Riesgo AM (2021) Plasma D-dimer does not anticipate the fate of reimplantation in two-stage exchange arthroplasty for periprosthetic joint infection: a preliminary investigation. *Clin Orthop Relat Res* 479(7):1458–1468. [https:// doi. org/ 10. 1097/ CORR. 00000 00000 001738](https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001738)
37. Pannu TS, Villa JM, Manrique J, Higuera CA, Riesgo AM (2022) Paradoxical behavior of plasma D-dimer from explantation to reimplantation in a two-stage revision for periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 37(8S):S977–S982. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. arth. 2022. 02. 023](https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.02.023)
38. Khan IA, Boyd BO, Chen AF, Cortes-Penfield N, Myers TG, Brown TS, Suh GA, McGwin G, Ghanem ES, Fillingham YA (2023) Utility of diagnostic tests before reimplantation in patients undergoing two-stage revision total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *JBJS Rev.* [https:// doi. org/ 10. 2106/ JBJS. RVW. 22. 00201](https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.22.00201)
39. Bliersch BP, Sax FH, Schuster P, Fink B. Predictive Factors for Risk of Reinfection in Septic Two-Stage Revision of Total Hip and Knee Arthroplasties. *Antibiotics (Basel).* 2025 Feb 8;14(2):167.
40. Balato G, Ascione T, Rosa D, Pagliano P, Solarino G, Moretti B, Mariconda M (2015) Release of gentamicin from cement spacers in twostage procedures for hip and knee prosthetic infection: an in vivo pharmacokinetic study with clinical follow-up. *J Biol Regul Homeost Agents.* 29(4 Suppl):63–72

41. Macke C, Lenhof S, Graulich T, Bergel M, Omar-Pacha T, Stübiger T, Krettek C, Omar M (2021) Low diagnostic value of synovial aspiration culture prior to reimplantation in periprosthetic joint infection. *In Vivo* 35(4):2409–2416. <https://doi.org/10.21873/invivo.12518>
42. Boelch SP, Weissenberger M, Spohn F, Rudert M, Luedemann M (2018) Insufficient sensitivity of joint aspiration during the two-stage exchange of the hip with spacers. *J Orthop Surg Res* 13(1):7. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0703-z>
43. Preininger B, Janz V, von Roth P, Trampuz A, Perka CF, Pfitzner T (2017) Inadequacy of joint aspiration for detection of persistent periprosthetic infection during two-stage septic revision knee surgery. *Orthopedics* 40(4):231–234. <https://doi.org/10.3928/01477447-20170411-04>
44. Sousa R, Carvalho A, Soares D, Abreu MA (2023) Interval between two-stage exchanges: what is optimal and how do you know? *Arthroplasty* 5(1):33. <https://doi.org/10.1186/s42836-023-00185-4>
45. Bian T, Shao H, Zhou Y, Huang Y, Song Y (2018) Tests for predicting reimplantation success of two-stage revision for periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res* 104(7):1115–1123. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2018.03.017>
46. Newman JM, George J, Klika AK, Hatem SF, Barsoum WK, Trevor North W, Higuera CA (2017) What is the diagnostic accuracy of aspirations performed on hips with antibiotic cement spacers? (Erratum in: *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(6):1755). *Clin Orthop Relat Res.* 475(1):204–211. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-5093-8>
47. Zmistowski BM, Clyde CT, Ghanem ES, Gotoff JR, Deirmengian CA, Parvizi J (2017) Utility of synovial white blood cell count and differential before reimplantation surgery. *J Arthroplasty* 32(9):2820–2824. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.03.068>
48. Ascione T, Balato G, Mariconda M, Smeraglia F, Baldini A, De Franco C, Pandolfo G, Siciliano R, Pagliano P (2021) Synovial cell count before reimplantation can predict the outcome of patients with periprosthetic knee infections undergoing two-stage exchange. *Clin Orthop Relat Res* 479(9):2061–2068. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001788>
49. Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2010 Sep;25(6 Suppl):87-91. doi: 10.1016/j.arth.2010.05.006. PMID: 20732621
50. Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ (2011) What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res* 469(4):1002–1008. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1619-7>
51. Hoell S, Moeller A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Schulz D. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: What is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016 Apr;136(4):447-52. doi: 10.1007/s00402-015-2404-6. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26757939
52. Boelch SP, Roth M, Arnholdt J, Rudert M, Luedemann M (2018) Synovial fluid aspiration should not be routinely performed during the two-stage exchange of the knee. *Biomed Res Int* 12(2018):6720712. <https://doi.org/10.1155/2018/672071246>
53. Zhang QY, Li HX, Xie HQ, Liu LM, Chen L, Zeng Y. Identifying potential predictive indicators for reimplantation timing in two-stage revision: a meta-analysis and system review. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2024 Dec 23;145(1):88.
54. Ascione T, Balato G, Festa E, Pandolfo G, Siciliano R, Pagliano P. Ideal Timing of Reimplantation in Patients with Periprosthetic Knee Infection Undergoing two-stage Exchange: A Diagnostic Scoring System. *J Bone Joint Surg Am.* 2024 Jun 5;106(11):984-991. doi: 10.2106/JBJS.23.00424.

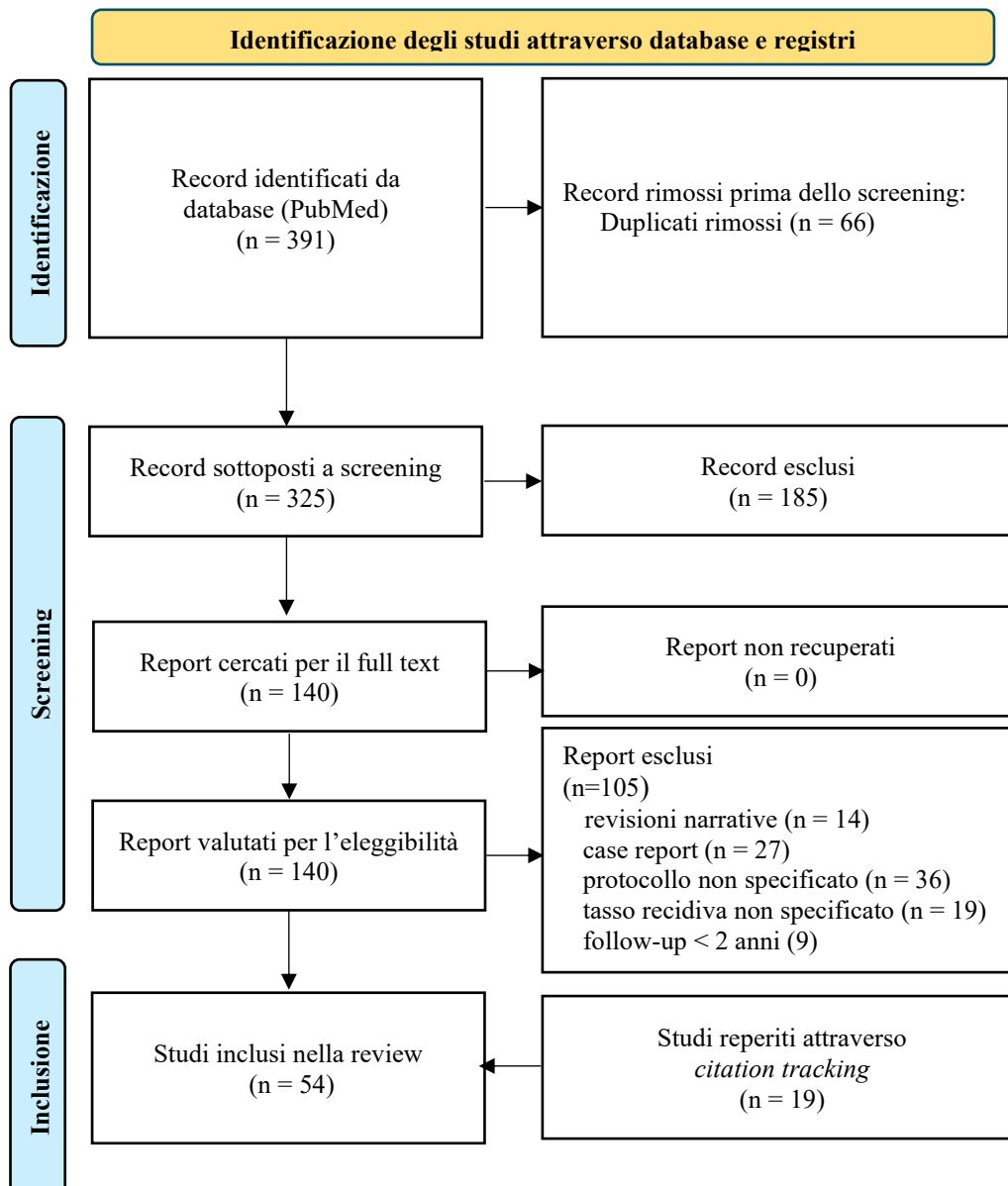
## Appendice Q5

### Stringa di ricerca

1. ((periprosthetic OR prosthetic) AND (joint OR knee OR hip) AND infection) AND (hip OR knee) AND antibiotics AND ((two-stage exchange) OR (two-stage revision)) AND (microbiol\* OR culture OR synovial)
2. ((periprosthetic OR prosthetic) AND (joint OR knee OR hip) AND infection) AND (hip OR knee) AND ((two-stage exchange) OR (two-stage revision)) AND ((time to reimplantation) OR (time to re-implantation))
3. ((periprosthetic OR prosthetic) AND (joint OR knee OR hip) AND infection) AND ((two-stage exchange) OR (two-stage revision)) AND (reimplantation OR re-implantation) AND ((D-dimer) OR (fibrinogen) OR (ESR) OR (CRP))
4. ((periprosthetic OR prosthetic) AND (joint OR knee OR hip) AND infection) AND (hip OR knee) AND antibiotics AND ((two-stage exchange) OR (two-stage revision) OR (2-stage)) AND ((holiday period) OR (continuous antibiotic) OR (antibiotic-free period) OR (antibiotic holiday))

Filtri: English; 1/1/2018 to 31/8/2025

### Diagramma di flusso per la selezione degli studi



**Tabella 1. Sintesi delle evidenze Quesito 5 - Recidive dopo TSE con sospensione della terapia antibiotica prima del reimpianto**

<b>Autore, Anno</b>	<b>Disegno di studio</b>	<b>Pazienti (n)</b>	<b>Ambito</b>	<b>Procedura</b>	<b>Pazienti con outcome favorevole (%)</b>	<b>Pazienti con recidiva (N)</b>
Corrò et al, 2020	Retrospettivo	108	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	78%	24
Saade et al, 2022	Retrospettivo	50	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	92%	4
Ascione et al, 2019	Retrospettivo	82	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	79%	17
Carrega et al, 2020	Retrospettivo	102	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	85%	15
Cabo et al, 2011	Prospettico	55	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	88%	7
Nelson et al, 2014	Ambispettico	36	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	67%	12
Tan et al, 2016	Retrospettivo	259	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	75%	65
Murillo et al, 2008	Prospettico	25	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	92%	2
Sorli et al, 2012	Prospettico	55	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	67%	18
Puhto et al, 2014	Retrospettivo	107	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	94.4%	6
Olsen et al, 2018	Retrospettivo	41	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	90%	4
Wouthuyzen-Bakker et al, 2019	Retrospettivo	344	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	84%	54
Xu et al, 2019	Retrospettivo	117	Anca	<i>Holiday period</i>	89.7%	12
Bongers et al, 2020	Ambispettico	113	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	77%	23
Huguet et al, 2022	Retrospettivo	45	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	75.5%	11
Carvalho et al, 2021	Retrospettivo	58	Anca e Ginocchio	<i>Holiday period</i>	84.5%	9
Slullitel et al, 2021	Retrospettivo	96	Anca	<i>Holiday period</i>	76%	23
Tasso cumulativo di recidiva						306/1693 (18.1%)

Legenda: TSE = Two Stage Exchange

**Tabella 2. Sintesi delle evidenze Quesito 5 - Recidive dopo TSE con terapia antibiotica continuativa prima del reimpianto**

Autore, Anno	Disegno di studio	Pazienti (n)	Ambito	Procedura	Pazienti con outcome favorevole (%)	Pazienti con recidiva (N)
Ascione et al, 2019	Retrospettivo	114	Anca e Ginocchio	Terapia continuativa	91%	10
Akgün et al, 2017	Retrospettivo	163	Anca e Ginocchio	Terapia continuativa	83%	28
Cabo et al, 2011	Prospettico	41	Anca e Ginocchio	Terapia continuativa	88%	5
Agkun et al. 2019	Prospective	84	Anca	Terapia continuativa	88.3%	9
Tasso cumulativo di recidiva						52/402 (12.9%)

Legenda: TSE = Two Stage Exchange

**Tabella 3. Sintesi delle evidenze Quesito 5 – Valori di *cutoff* proposti per la conta dei leucociti e la percentuale di neutrofili nel liquido sinoviale al reimpianto**

Autore, Anno	Popolazione	Cutoff proposto	Sensibilità	Specificità
Shukla et al. 2010	87 spaziatori anca	3528 cellule/ $\mu$ l 79% PMN	78% 78%	96% 82%
Kusuma et al. 2011	76 spaziatori ginocchio	1102 cellule/ $\mu$ l 71% PMN	75% 75%	61% 66%
Hoell et al. 2016	115 spaziatori (56 anca, 59 ginocchio)	970 cellule/ $\mu$ l NA	31% NA	39% NA
Newman et al. 2017	77 anca spaziatori	3000 cells/ $\mu$ l 80% PMN	47% 76%	87% 80%
Zmistowski et al. 2017	128 spaziatori (40 anca, 88 ginocchio)	1234 cellule/ $\mu$ l 57% PMN	44% 67%	77% 59%
Boelch et al. 2018	94 spaziatori ginocchio	4450 cellule/ $\mu$ l NA	50% NA	76% NA
Ascione et al. 2021	82 spaziatori ginocchio	934 cellule/ $\mu$ l 52% PMN	82% 82%	82% 78%

Legenda: % PMN = percentuale di neutrofili; NA = non disponibile

## Quesito 6

Nei pazienti con infezione periprotetica non idonei a revisione dell'impianto, quali sono le indicazioni alla SAT?

**Il panel raccomanda di riservare il trattamento SAT a pazienti con bassa probabilità di guarigione non eleggibili, per età avanzata o per gravi comorbilità, a chirurgia potenzialmente risolutiva.**

*Accordo del panel: 100% (pieno accordo)*

## Razionale

Il concetto e la definizione di SAT prevede la somministrazione per un tempo indefinito di antibiotici con l'intenzione di mitigare il decorso dell'infezione. La strategia è considerata non curativa e gli antibiotici vengono somministrati con l'obiettivo di ridurre i sintomi e ritardare o prevenire la progressione della PJI.

La SAT può essere utilizzata per aumentare le possibilità di preservare un impianto protesico in pazienti in condizioni cliniche, locali e/o generali, tali da controindicare un nuovo intervento di sostituzione protesica o con un'aspettativa di vita breve.

Infine, un'ulteriore indicazione alla SAT è rappresentata dal rifiuto del paziente all'intervento chirurgico [1-5].

L'analisi dei dati della letteratura pone in evidenza la mancanza di consenso riguardo la definizione di SAT, i tempi di trattamento e i criteri da adottare per definire la risposta al trattamento.

Di fatto, a livello globale la pratica clinica per l'uso di SAT nelle PJI è molto eterogenea e basata su *expert opinion* e studi osservazionali, come emerso anche da una recente *survey* condotta online su 330 medici specialisti (infettivologi, chirurghi ortopedici, microbiologi clinici) di 43 paesi diversi in 3 continenti [6].

Nell'ambito degli studi selezionati e inclusi nella presente revisione (vedi Diagramma di flusso in Appendice), uno studio retrospettivo su 23 pazienti con PJI, per i quali non era proponibile una terapia eradicante dell'infezione, ha messo in evidenza una risposta terapeutica con la sola terapia soppressiva in 13 casi (56.5%) dopo trattamento a lungo termine. Il follow-up medio era di 33 mesi e i casi sostenuti da *S. aureus* presentavano il tasso di insuccesso più alto. I farmaci maggiormente impiegati erano le tetracicline e il cotrimoxazolo [7]. Un tasso di successo più alto viene riportato in un altro studio retrospettivo su 26 pazienti sottoposti a SAT nei quali si è osservato un tasso di risposta a lungo termine dell'84% dopo un follow-up medio di 3.2 anni [8]. Altri dati sono riportati da un ulteriore studio retrospettivo che considera 45 pazienti in fallimento dopo una procedura chirurgica sottoposti a terapia con SAT in seguito alla recidiva. Dopo un follow-up medio di 50 mesi, il tasso di successo rilevato è stato del 67%, con un minor tasso di riattivazione per le forme sostenute da *S. aureus* e nelle infezioni periprotetiche di anca rispetto al ginocchio (hazard ratio 0.18, 95% CI 0.01-0.96, P = 0.04) [9]. Risultati analoghi emergono da altri studi secondo i quali il tasso di successo a lungo termine si attesta intorno al 60% [10-12]. In particolare, secondo uno studio multicentrico retrospettivo su 302 pazienti, si ottiene un controllo dell'infezione nel 50% dei casi dopo 5 anni di trattamento [9].

La SAT negli studi citati viene effettuata generalmente con utilizzo di antibiotici somministrati per via orale e tra le molecole maggiormente utilizzate in letteratura sono riportate le betalattamine, la tetraciclina e il cotrimossazolo [7, 11, 13].

Relativamente agli eventi avversi questi non sono infrequenti, ma di rado richiedono l'interruzione del trattamento. Inoltre, in molti casi, gli antibiotici scarsamente tollerati vengono sostituiti con molecole alternative. La raccolta dei dati sugli effetti avversi non è stata sistematizzata in nessuno degli studi pubblicati ed è sempre stata retrospettiva. Disturbi gastrointestinali e reazioni cutanee

sembrano essere gli eventi avversi più comuni riportati. L'infezione da *Clostridium difficile* è un evento riportato raramente negli studi presenti in letteratura nonostante trattamenti antibiotici prolungati.

## Bibliografía

1. Ruiz-Sancho A, Núñez-Núñez M, Castelo-Corral L, Martínez-Marcos FJ, Lois-Martínez N, Abdul-Aziz MH, Vinuesa-García D. Dalbavancin as suppressive antibiotic therapy in patients with prosthetic infections: efficacy and safety. *Front Pharmacol.* 2023 Jun 28;14:1185602. doi: 10.3389/fphar.2023.1185602. PMID: 37448966; PMCID: PMC10337584.
2. Ceccarelli G, Perciballi B, Russo A, Martini P, Marchetti F, Capparuccia MR, Iaiani G, Fabris S, Ciccozzi M, Villani C, Venditti M, D'Ettorre G, De Meo D. Chronic Suppressive Antibiotic Treatment for Staphylococcal Bone and Joint Implant-Related Infections. *Antibiotics (Basel).* 2023 May 21;12(5):937. doi: 10.3390/antibiotics12050937. PMID: 37237840; PMCID: PMC10215711.
3. Humphrey TJ, Dunahoe JA, Nelson SB, Katakam A, Park ABK, Heng M, Bedair HS, Melnic CM. Peri-Prosthetic Joint Infection in Patients Prescribed Suppressive Antibiotic Therapy Undergoing Primary Total Joint Arthroplasty: A 1:4 Case Control Matched Study. *Surg Infect (Larchmt).* 2022 Dec;23(10):917-923. doi: 10.1089/sur.2022.261. PMID: 36472508.
4. Lensen KDF, Escudero-Sanchez R, Cobo J, Trebše R, Gubavu C, Tedeschi S, Lomas JM, Arvieux C, Rodríguez-Pardo D, Fantoni M, Pais MJG, Jover F, Salles MJC, Sancho I, Sampedro MF, Soriano A, Wouthuyzen-Bakker M, Escmid Study Group Of Implant Associated Infections Esgiai. The efficacy of suppressive antibiotic treatment in patients managed non-operatively for periprosthetic joint infection and a draining sinus. *J Bone Jt Infect.* 2021 Aug 17;6(7):313-319. doi: 10.5194/jbji-6-313-2021. PMID: 34422548; PMCID: PMC8375509.
5. Sandiford NA, Kendoff DO. Contemporary Prosthetic Joint Infection Management: Is There a Role for Suppressive Antibiotic Therapy? *Arthroplast Today.* 2021 Jul 31;10:133-134. doi: 10.1016/j.artd.2021.06.012. PMID: 34401415; PMCID: PMC8347675.
6. Hanssen JLJ, Gademan MGJ, Wouthuyzen-Bakker M, Davis JS, Dewar D, Manning L, Campbell D, van Prehn J, Miller AO, van der Wal RJP, van der Linden HMJ, Cortés-Penfield NW, Soriano A, de Boer MGJ, Scheper H. Global practice variation of suppressive antimicrobial treatment for prosthetic joint infections: A cross-sectional survey study. *J Infect.* 2024 Dec;89(6):106316.
7. Leijtens B, Weerwag L, Schreurs BW, Kullberg BJ, Rijnen W. Clinical Outcome of Antibiotic Suppressive Therapy in Patients with a Prosthetic Joint Infection after Hip Replacement. *J Bone Jt Infect.* 2019 Nov 6;4(6):268-276. doi: 10.7150/jbji.37262. PMID: 31966956; PMCID: PMC6960024.
8. Sandiford NA, Hutt JR, Kendoff DO, Mitchell PA, Citak M, Granger L. Prolonged suppressive antibiotic therapy is successful in the management of prosthetic joint infection. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2020 Feb;30(2):313-321. doi: 10.1007/s00590-019-02559-4. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31578679.
9. Burr RG, Eikani CK, Adams WH, Hopkinson WJ, Brown NM. Predictors of Success With Chronic Antibiotic Suppression for Prosthetic Joint Infections. *J Arthroplasty.* 2022 Aug;37(8S):S983-S988. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.003. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35143924.
10. Escudero-Sanchez R, Senneville E, Digumber M, Soriano A, Del Toro MD, Bahamonde A, Del Pozo JL, Guio L, Murillo O, Rico A, García-País MJ, Rodríguez-Pardo D, Iribarren JA, Fernández M, Benito N, Fresco G, Muriel A, Ariza J, Cobo J. Suppressive antibiotic therapy in prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Apr;26(4):499-505. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.007. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31539638.
11. Weston JT, Watts CD, Mabry TM, Hanssen AD, Berry DJ, Abdel MP. Irrigation and debridement with chronic antibiotic suppression for the management of infected total knee arthroplasty: A Contemporary Analysis. *Bone Joint J.* 2018 Nov;100-B(11):1471-1476. doi: 10.1302/0301-620X.100B11.BJJ-2018-0515.R1. PMID: 30418067.

12. Aboltins C, Lemoh C, Suleiman M, Soriano A, Davis J, Manning L. Outcomes after suppressive antimicrobial therapy for prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025 Jun 4;69(6):e0178424. doi: 10.1128/aac.01784-24. Epub 2025 Apr 22.
13. Pradier M, Robineau O, Boucher A, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, Loïez C, Beltrand E, Nguyen S, Dézeque H, Migaud H, Senneville E. Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients. *Infection.* 2018 Feb;46(1):39-47. doi: 10.1007/s15010-017-1077-1. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29052797.

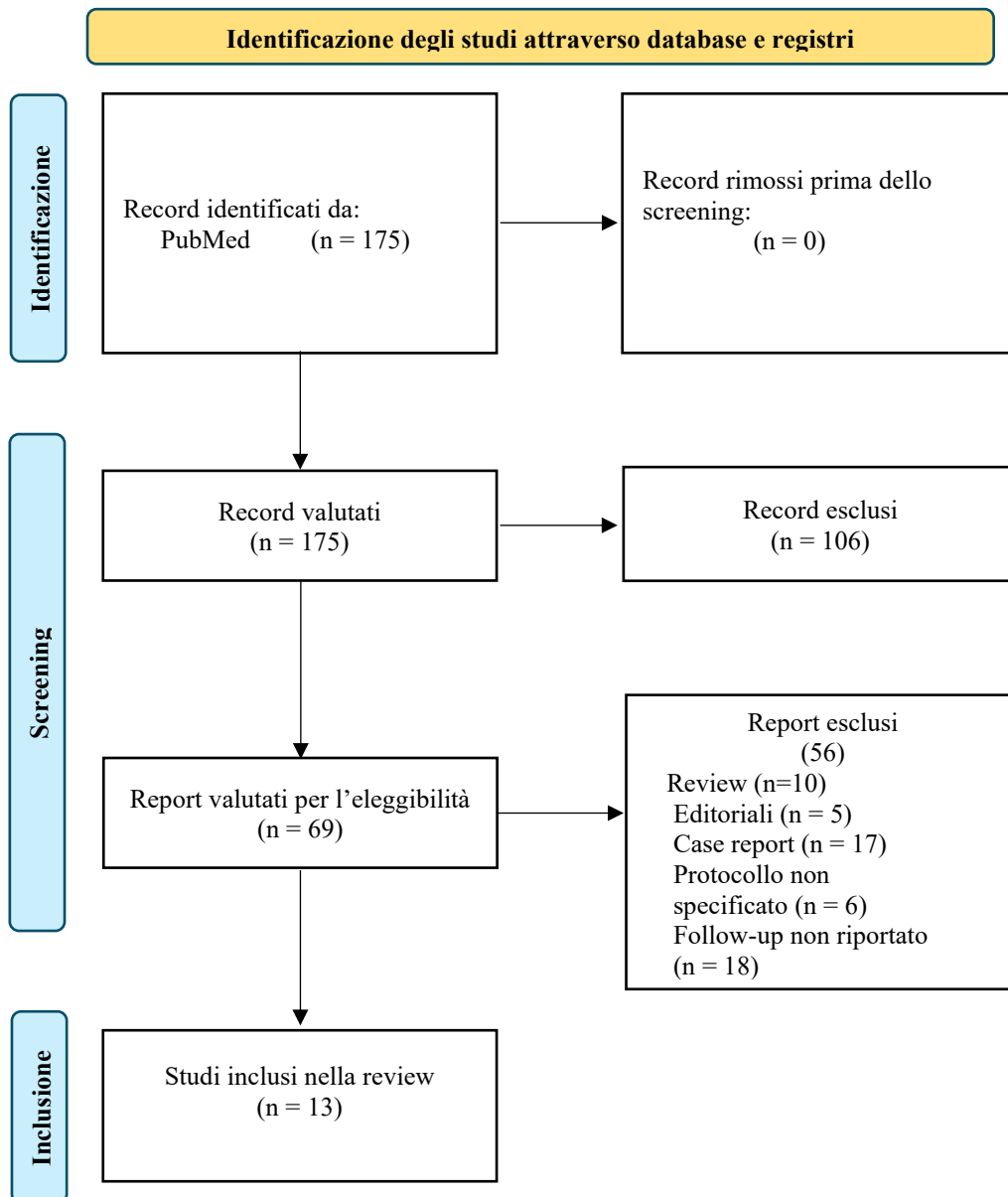
## Appendice Q6

### Stringa di ricerca:

((periprosthetic) OR (prosthetic)) AND (joint OR hip OR knee) AND infection AND suppressive antibiotic therapy)

Filtri: English; 1/1/2018 – 31/8/2025

### Diagramma di flusso per la selezione degli studi



**Tabella di sintesi delle evidenze Quesito 6**

Autore, Anno	Pazienti (N)	Tipo di infezione	Eziologia	Follow-up medio (mesi)	Definizione di risposta al trattamento	Tasso di successo (%)	Tossicità (effetti indesiderati)
Escudero-Sánchez et al, 2019 [10]	302	73% chronic 11% haematogenous 16% early postop.	<i>S.aureus</i> (31%) CoNS (33%)	36.5	Assenza di: fistola, nuovo debridement o necessità di cambio della protesi o morte correlata alla PJI	58.6%	16.9% gastro-intestinali 5.3% cutanei
Leijtens et al, 2019 [7]	23	30% early 70% late o delayed	<i>S. aureus</i> (2%) CoNS (61%)	33	Nessuna ulteriore procedura chirurgica o morte correlata alla PJI	56.5%	24% cambio di dosaggio o sostituzione dell'antibiotico
Sandiford et al, 2020 [8]	26	58% early 42% delayed	Stafilococchi (46%)	38	Nessuna ulteriore procedura chirurgica o morte correlata alla PJI	77%	2 casi
Lensen et al, 2021 [5]	63	PJI con fistola	Stafilococchi (60%)	38.4	Nessuna ulteriore procedura chirurgica o morte correlata alla PJI. No sepsi	79%*	4.2% rash 4.2% interazioni con rifampicina
Burr et al, 2022 [9]	45	Non specificato	Stafilococchi (62%)	50	Nessuna ulteriore procedura chirurgica o morte correlata alla PJI	67%**	37%
Aboltins et al, 2025 [12]	223	41% late acute 29% early 19% chronic 11% non classificabili	<i>S. aureus</i> (40%) Streptococchi (22%) CoNS (23%)	24	Nessuna ulteriore procedura chirurgica o morte correlata alla PJI	59.5%	Non specificato

\* Il 42% del totale presenta mobilizzazione della protesi  
 \*\* Fistola persistente nel 26% di coloro che mantengono la protesi

Legenda: CoNS=stafilococco coagulasi negativo; PJI=infezione periprotetica

## ALLEGATO I. Votazione raccomandazioni e livello di consenso (Prima tornata)

	<p><b>QUESITO 1</b>                      Nei pazienti con infezione periprotetica, quali sono le indicazioni e le controindicazioni al trattamento DAIR (Debridement, Antibiotics and Implant Retention) e quali fattori sono associati al successo di tale procedura?  <b>RACCOMANDAZIONE</b>                      Il panel raccomanda il trattamento DAIR in presenza di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ infezioni periprotetiche acute precoci (&lt; 4 settimane dall'impianto)</li> <li>○ infezioni ematogene tardive a esordio acuto (sintomi da &lt; 3 settimane) in presenza di un impianto stabile.</li> </ul> <p>Sono controindicazioni assolute al DAIR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sepsi</li> <li>○ presenza di fistola o grave compromissione dei tessuti molli.</li> </ul> <p>Vanno considerati fattori prognostici sfavorevoli, ma non controindicazioni assolute:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ valori elevati di indice di massa corporea (BMI),</li> <li>○ valori elevati di Proteina C reattiva (PCR) (non è possibile quantificare un cut-off),</li> <li>○ gravi comorbidità (immunodepressione, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva – BPCO, patologie reumatiche e insufficienza renale cronica),</li> <li>○ isolamento di uno <i>S. aureus</i>, in particolare se meticillino-resistente, infezioni da flora polimicrobica.</li> </ul> <p>Raccomandazioni di appropriatezza clinica e di intervento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ procedere precocemente, possibilmente entro 7 giorni dall'insorgenza della sintomatologia e non oltre le 3 settimane dalla stessa, in un paziente stabilizzato dal punto di vista medico.</li> <li>○ sostituire le componenti modulari e applicare carrier antibiotati in sede di intervento, quando possibile;</li> <li>○ lavare l'articolazione con almeno 6 litri di soluzione fisiologica, eventualmente addizionata con clorexidina, soluzione sterile betadinata, acqua ossigenata, bacitracina o soluzioni preformulate disponibili in commercio;</li> <li>○ proseguire la terapia antibiotica per un tempo compreso tra 6 e 12 settimane, di cui possibilmente due di trattamento endovenoso.</li> </ul>	<p><b>QUESITO 2</b>                      Nei pazienti con infezione periprotetica cronica, quali sono le indicazioni e le controindicazioni alla revisione protesica in un tempo chirurgico unico (<i>One Stage Exchange, OSE</i>)?  <b>RACCOMANDAZIONE.</b>                      Il panel raccomanda il trattamento OSE nelle infezioni periprotetiche croniche in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ possibilità di una chiusura della ferita chirurgica per prima intenzione;</li> <li>○ paziente immunocompetente.</li> </ul> <p>Sono controindicazioni relative al trattamento OSE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ impossibilità di utilizzare un carrier locale di antibiotico;</li> <li>○ infezioni causate da streptococchi, enterococchi o funghi;</li> <li>○ perdita di sostanza ossea grave che necessita di innesti ossei;</li> <li>○ revisioni multiple per pregresse infezioni.</li> </ul> <p>Sono controindicazioni assolute al trattamento OSE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sepsi;</li> <li>○ impossibilità nota preoperatoria o intraoperatoria di eseguire un <i>debridement</i> radicale.</li> </ul>
1#	9	9
2#	-	8
3#	9	8
4#	8	8
5#	8	9
6#	9	9
7#	9	8
8#	9	9
9#	9	9
10#	9	9
11#	9	9
12#	9	9
<b>ACCORDO</b>	(11/11) “7-9”	(12/12) “7-9”
<b>LIVELLO DI CONSENSO</b>	Accordo pieno (100%)	Accordo pieno (100%)

<b>Minimo</b>	8	8
<b>Quartile 1</b>	9	8
<b>Mediana</b>	9	9
<b>Quartile 3</b>	9	9
<b>Massimo</b>	9	9

continua

**ALLEGATO I. votazione raccomandazioni e livello di consenso (Prima tornata) - segue**

	<p><b>QUESITO 3</b>                      Nei pazienti con infezione periprotetica cronica, quali sono le indicazioni e le controindicazioni alla revisione protesica in due tempi chirurgici (<i>Two Stage Exchange, TSE</i>)?  <b>RACCOMANDAZIONE</b>                      Il panel raccomanda il trattamento TSE nelle infezioni periprotetiche croniche in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o pregresso fallimento di altra chirurgia di revisione per infezione periprotetica;</li> <li>o stato del paziente e/o dei tessuti molli compromesso ma ancora gestibile;</li> <li>o presenza di fistola articolare;</li> <li>o infezioni da Gram-, S. Aureus, funghi, microrganismi multi-resistenti o non identificati agli esami colturali preoperatori.</li> </ul> <p>Sono controindicazioni al trattamento TSE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o condizioni cliniche generali che non consentono di sottoporre il paziente a due interventi chirurgici;</li> <li>o condizioni locali gravemente compromesse;</li> <li>o multipli fallimenti di precedenti TSE.</li> </ul>	<p><b>QUESITO 4</b>                      Nei pazienti con infezione periprotetica sottoposti a TSE, quali tipi di spaziatori sono più efficaci per il controllo dell'infezione?  <b>RACCOMANDAZIONE</b>                      La tipologia di spaziatore non influenza il tasso di eradicazione dell'infezione periprotetica di anca e ginocchio nel trattamento chirurgico in due tempi; pertanto il panel raccomanda di effettuare la scelta dello spaziatore tra i diversi tipi disponibili tenendo conto dei seguenti aspetti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o condizioni cliniche e preferenze del paziente (ad es. il livello di mobilità desiderato durante la fase di trattamento);</li> <li>o obiettivi del trattamento (approccio standard o personalizzato);</li> <li>o risorse disponibili.</li> </ul>
1#	9	9
2#	7	9
3#	9	9
4#	9	9
5#	9	9
6#	9	9
7#	7	8
8#	8	9
9#	9	8
10#	9	9
11#	9	9
12#	9	9
<b>ACCORDO</b>	(12/12) "7-9"	(12/12) "7-9"
<b>LIVELLO DI CONSENSO</b>	Accordo pieno (100%)	Accordo pieno (100%)
<b>Minimo</b>	7	8
<b>Quartile 1</b>	8.75	9
<b>Mediana</b>	9	9
<b>Quartile 3</b>	9	9
<b>Massimo</b>	9	9

*continua*

## ALLEGATO I. votazione raccomandazioni e livello di consenso (Prima tornata) - segue

	<p><b>QUESITO 5</b>                      Nei pazienti con infezione periprotetica trattati con spaziatore nell'ambito di una procedura di revisione protesica in due tempi chirurgici (<i>Two Stage Exchange - TSE</i>), quale <i>timing</i> per il reimpianto protesico e quale strategia di terapia medica sono più efficaci nel favorire la risoluzione dell'infezione e il successo del reimpianto?  <b>RACCOMANDAZIONE</b>                      Il panel raccomanda di basare il timing del reimpianto sui marcatori sierici, gli esami microbiologici e l'analisi del liquido sinoviale, sebbene non siano ancora definiti dei valori soglia per i singoli parametri.                      Il panel raccomanda inoltre di non sospendere la terapia antibiotica prima del reimpianto (<i>holiday period</i>) in quanto tale pratica non è supportata da evidenze sufficienti, mentre l'utilizzo di una terapia antibiotica continua per 6-8 settimane fino al reimpianto potrebbe ridurre il rischio di recidiva di infezione.</p>	<p><b>QUESITO 6</b>                      Nei pazienti con infezione periprotetica non idonei a revisione dell'impianto, quali sono le indicazioni alla terapia antibiotica soppressiva (<i>Suppressive Antibiotic Therapy - SAT</i>)?  <b>RACCOMANDAZIONE</b>                      Il panel raccomanda di riservare il trattamento SAT a pazienti con bassa probabilità di guarigione non eleggibili, per età avanzata o per gravi comorbidità, a chirurgia potenzialmente risolutiva.</p>
1#	9	9
2#	8	9
3#	9	9
4#	9	9
5#	8	9
6#	9	9
7#	6	8
8#	9	9
9#	9	9
10#	9	9
11#	9	9
12#	9	9
<b>ACCORDO</b>	(11/12) "7-9"	(12/12) "7-9"
<b>LIVELLO DI CONSENSO</b>	Forte consenso (91.7%) (91.7% favorevoli; 8.3% neutrali)	Accordo pieno (100%)

<b>Minimo</b>	6	8
<b>Quartile 1</b>	8.75	9
<b>Mediana</b>	9	9
<b>Quartile 3</b>	9	9
<b>Massimo</b>	9	9

**ALLEGATO II - Indicatori per il monitoraggio dell'aderenza alle RBPCA - segue**

Raccomandazione	Nome	Definizione sintetica	Formula	Fonte dati	Frequenza
1	Aderenza al percorso DAIR raccomandato	Percentuale di pazienti con PJI acuta eleggibile in cui il DAIR è eseguito entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi e con componenti modulari sostituite quando possibile	<p>[Pazienti con PJI acuta di anca/ginocchio (precoce &lt;4 sett. o ematogena a esordio acuto &lt;3 sett.) trattati con DAIR entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi], con documentata sostituzione delle componenti modulari quando possibile</p> <p>/</p> <p>[N° totale pazienti con PJI acuta di anca/ginocchio eleggibili a DAIR (secondo criteri della raccomandazione) trattati nel periodo considerato]</p> <p>× 100</p>	registro operatorio, cartella clinica	Annuale
2	Appropriatezza dell'indicazione al trattamento OSE	Percentuale di pazienti sottoposti a OSE che soddisfano i criteri di selezione definiti dalle RBPCA.	<p>[Pazienti con PJI cronica di anca/ginocchio trattati con OSE nei quali è documentato che: la ferita può chiudersi per prima intenzione, il paziente è immunocompetente e non sono presenti controindicazioni assolute (sepsi, impossibilità di debridement radicale)]</p> <p>/</p> <p>[N° totale pazienti trattati con OSE per PJI cronica di anca/ginocchio nel periodo considerato]</p> <p>× 100</p>	registro operatorio, cartella clinica	Annuale

*continua*

**Indicatori per il monitoraggio dell'aderenza alle RBPCA - segue**

Raccomandazione	Nome	Definizione sintetica	Formula	Fonte dati	Frequenza
3	Adesione ai criteri di indicazione al trattamento TSE	Percentuale di pazienti sottoposti a TSE che presentano <u>almeno una</u> delle indicazioni e non hanno controindicazioni maggiori.	<p>[Pazienti con PJI cronica di anca/ginocchio trattati con TSE nei quali è <u>documentata almeno una indicazione</u> (fallimento di precedente chirurgia per PJI; presenza di fistola; tessuti molli compromessi ma gestibili; infezione da Gram-, S. aureus, funghi, MDR o colture preoperatorie negative) e <u>nessuna controindicazione maggiore</u> (impossibilità a sostenere 2 interventi; condizioni locali gravemente compromesse; multipli fallimenti di precedenti TSE)]</p> <p>/</p> <p>[N° totale pazienti trattati con OSE per PJI cronica di anca/ginocchio nel periodo considerato] × 100</p>	Cartella clinica, referti microbiologici, registro operatorio	Annuale
4	Documentazione della scelta dello spaziatore	Percentuale di TSE in cui la scelta del tipo di spaziatore è esplicitamente basata su motivazione clinica, preferenze del paziente, vincoli o risorse disponibili	<p>Interventi di TSE per PJI di anca/ginocchio in cui è documentato il tipo di spaziatore scelto e almeno uno tra: motivazione clinica, preferenze del paziente, vincoli o risorse disponibili</p> <p>/</p> <p>Tutti gli interventi di TSE per PJI di anca/ginocchio in cui è stato impiantato uno spaziatore × 100</p>	Cartella clinica, registro operatorio	Annuale

*continua*

**Indicatori per il monitoraggio dell'aderenza alle RBPCA - segue**

Raccomandazione	Nome	Definizione sintetica	Formula	Fonte dati	Frequenza
5	Uso di percorso diagnostico-terapeutico "guidato" al reimpianto	Percentuale di pazienti in TSE nei quali la decisione di reimpianto è preceduta da valutazione multimodale (marker sierici + analisi del liquido sinoviale) e terapia antibiotica continua	<p>[Pazienti sottoposti a reimpianto (2° tempo TSE) per PJI di anca/ginocchio nei quali prima del reimpianto sono stati valutati marker sierici (PCR, VES), conta leucocitaria e % neutrofili nel liquido sinoviale e la terapia antibiotica è stata proseguita in modo continuo per ~6-8 settimane fino al reimpianto]</p> <p>/</p> <p>[Tutti i pazienti sottoposti a reimpianto (2° tempo TSE) per PJI di anca/ginocchio nel periodo considerato] x 100</p>	Cartella clinica, referti di laboratorio	Annuale
6	Appropriatezza dell'uso della SAT	Percentuale di pazienti in SAT non candidabili a chirurgia potenzialmente risolutiva per età/comorbidità	<p>Pazienti con PJI di anca/ginocchio nei quali è stata avviata SAT ed è documentato almeno uno tra: età avanzata con valutazione geriatrica/anestesiologica sfavorevole alla chirurgia, gravi comorbidità che controindicano un intervento potenzialmente risolutivo</p> <p>/</p> <p>Tutti i pazienti con PJI di anca/ginocchio n SAT nel periodo considerato x 100</p>	Cartella clinica	Annuale

**ALLEGATO III. Dichiarazione di conformità delle raccomandazioni con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.**

Le raccomandazioni contenute nella presente BPCA sono state elaborate nel rispetto delle leggi italiane vigenti, delle norme e dei regolamenti emanati dal Ministero della Salute e dalle agenzie regolatorie nazionali, inclusa l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Il gruppo di lavoro dichiara che:

- tutte le raccomandazioni sono coerenti con i principi e le finalità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN),
- non sono in contrasto con quanto previsto dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) stabiliti con D.P.C.M. 12 gennaio 2017 e successive modificazioni,
- rispettano le disposizioni del Decreto Legislativo n. 502/1992, della Legge n. 24/2017 (Legge Gelli-Bianco) e dei regolamenti applicativi in materia di qualità e sicurezza delle cure,
- tengono conto delle norme vigenti in tema di autorizzazione, accreditamento e appropriatezza dell'assistenza sanitaria,
- non interferiscono con le competenze delle autorità regolatorie e non sostituiscono in alcun modo le determinazioni ufficiali del Ministero della Salute o dell'AIFA in materia di sicurezza, efficacia e impiego dei dispositivi medici o dei farmaci.

Le raccomandazioni hanno valore clinico-assistenziale e sono destinate a supportare il processo decisionale dei professionisti sanitari, nel rispetto dell'autonomia professionale e delle normative nazionali e regionali vigenti.

**ALLEGATO IV – Dichiarazioni di conflitto di interesse**