

## Analiza a 71 de cazuri de artroplastie totală de genunchi infectate: monitorizare pe termen mediu și lung

Valentin Antoci<sup>1†</sup>, Matthew J. Phillips<sup>2†</sup>,  
Valentin Antoci Jr.<sup>3†</sup>, Kenneth A. Krackow<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de Chirurgie Ortopedică și Reabilitare, Universitatea Tech din Texas, Centrul de Științe ale Sănătății, Școala de Medicină Paul L. Foster, El Paso, Texas, Statele Unite ale Americii;

<sup>2</sup>Departamentul de Chirurgie Ortopedică, Spitalul General Buffalo, Universitatea de Stat din New York, Buffalo, New York, Statele Unite ale Americii;

<sup>3</sup>Departamentul de Chirurgie Ortopedică a Universității Harvard, Spitalul General Massachusetts, Boston, Statele Unite ale Americii.

### Autor corespondent:

Valentin Antoci, dr. șt. med., conf. univ.  
624 W Riverside Ave, Sunnyside, WA 98944  
e-mail: viantoci@hotmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu au fost efectuate studii clinice controlate, care să compare rezultatele debridării chirurgicale cu menținerea protezei (combinată cu terapia antimicrobiană), înlocuirii într-o etapă și înlocuirii în două etape în cazul artroplastiei totale de genunchi infectate.

### Ipoteza de cercetare

Evaluarea rezultatelor tratamentelor infecției de ATG la termen mediu și lung, care au fost bazate pe indicații și protocoale de tratament contemporane, pe tehnici chirurgicale și implanturi moderne.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă rezultatele îndepărtate ale tratamentului prin diferite metode și abordări ale infecției de ATG, după o supraveghere postoperatorie a pacienților timp de 5-20 de ani.

### Rezumat

**Introducere.** În cadrul acestui studiu au fost evaluate caracteristici și rezultate la termen mediu și lung ale cazurilor de artroplastie totală de genunchi (ATG) și ale infecțiilor asociate cu acestea, care au fost tratate prin diferite metode.

**Material și metode.** Studiul retrospectiv reflectă rezultatele a 71 de cazuri de ATG, infectate și tratate în perioada august 1993 – august 2005. Datele colectate includ înregistrări

## A review of 71 cases of infected total knee arthroplasty: mid-term to long-term follow-up

Valentin Antoci<sup>1†</sup>, Matthew J. Phillips<sup>2†</sup>,  
Valentin Antoci Jr.<sup>3†</sup>, and Kenneth A. Krackow<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedic Surgery & Rehabilitation, Texas Tech University, Health Sciences Center, Paul L. Foster School of Medicine, El Paso, Texas, USA;

<sup>2</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Buffalo General Hospital, State University of New York, Buffalo, New York, USA;

<sup>3</sup>Harvard University Orthopaedic Surgery Department, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA.

### Corresponding author:

Valentin Antoci, MD, PhD, associate professor  
624 W Riverside Ave, Sunnyside, WA 98944  
e-mail: viantoci@hotmail.com

### What is not known yet, about the topic

Controlled clinical trials that would compare results between surgical debridement and knee prosthetic preservation (combined with antibiotic therapy), between single-stage and two-stage exchanges have not been made.

### Research hypothesis

Evaluation of treatment results of infected TKA, mid-term and long-term follow-up, based on indications and protocols of modern treatment, surgical techniques and modern implants.

### Article's added novelty on this scientific topic

This article presents approaches and long-term results of infected TKA treatment, after a follow-up from 5 up to 20 years of the patients.

### Abstract

**Introduction.** In the present study, the characteristics and mid-term to long-term outcomes of total knee arthroplasty (TKA) associated infections treated with different types of approaches were evaluated.

**Material and methods.** A retrospective study of the results of 71 infected TKA treated between August 1993 and August 2005. The data included medical records, gender, pe-

medicale cu privire la sexe, clasificarea infecțiilor periprotectice (IPP), comorbiditatea pacienților, criteriile de diagnostic ale IPP, rezultatele microbiologice și histopatologice, tratamentele chirurgicale și antimicrobiene, modalitățile de tratament, complicațiile, consecințele, precum și rezultatele tratamentului. *Nivelul de evidență: nivel terapeutic III.*

**Rezultate.** Vârsta medie a pacienților a constituit 70 de ani (extreme, 43–88 de ani). Mediana duratei de supraveghere – 10,8 ani (extreme, 5 – 20 de ani). Treizeci și trei (46,5%) de pacienți au prezentat multipli factori de risc pentru IPP. Principali patogeni izolați au fost stafilococii coagulazo-negativi – 26 (37%), *Staphylococcus aureus* – 16 (22,4%). Metodele de tratament ale ATG infectate au fost: înlocuirea în două etape – 59 (83%) de cazuri, debridare și retenție – 5 (7,2%) cazuri, artrodeza – 5 (7,2%) cazuri, excizie-artroplastie – 2 (2,8%) cazuri. La sfârșitul perioadei de supraveghere, 17 genunchi (24%) au suportat intervenție repetată, dintre care 10 (14%) – îndepărtarea componentelor din cauza reinfecției. Doi genunchi s-au reinfecat de 3 ori, trei genunchi – de două ori. Prima reintervenție după reinfecție a fost efectuată după 1,2 ani (mediana), cu extreme cuprinse între 0,04 și 2,5 ani. Analiza curbelor Kaplan-Meier „de supraviețuire” a constatat că la 5 ani fără reintervenție au ajuns 90,5% (95% CI între 85,3% și 96,1%) dintre pacienți, iar la 10 ani – 82% (95% CI între 70,3% și 94,5%). Scorurile Asociației Genunchiului (engl. *Knee Society score*): scorurile de durere, scorurile funcționale, amplitudina mișcării (engl. *range of motion*, ROM) – îmbunătățite.

**Concluzii.** Tratamentul ATG infectate este o sarcină dificilă, cu rezultate nesatisfăcătoare la termen mediu și lung. Aproximativ fiecare al patrulea pacient a necesitat o reintervenție, iar 14% dintre pacienți s-au reinfecat în primii 2,5 ani. Jumătate dintre pacienții cu reinfecție a ATG s-au reinfecat din nou. În majoritatea cazurilor, pacienții s-au reinfecat cu același microorganism, dar mai virulent. Tratamentul unei ATG infectate ar putea fi ales în funcție de tipul de infecție (acută sau cronică), durata ei, stabilitatea implantului, specia agentului patogen, calitatea și integritatea osului și țesutului moale.

**Cuvinte cheie:** artroplastie totală de genunchi, infectare, rezultate la distanță.

## Introducere

Protezarea articulațiilor este una dintre cele mai răspândite intervenții chirurgicale, cu o rată înaltă de succes și beneficii evidente în termeni de ameliorare a calității vieții. De acest tip de intervenții beneficiază un număr impunător de pacienți, cu cerințe în creștere a numărului de intervenții, dar și a calității rezultatelor [1, 2].

În pofida unui succes demonstrat, infecția asociată cu inserarea unui implant este o complicație severă, cu consecințe nefaste, care impune intervenții chirurgicale repetate, urmată de invalidizare și perioadă îndelungată de reabilitare. Infecția afectează atât pacientul cât și societatea prin generarea de mari cheltuieli, durere și suferință. Infecția asociată cu artroplastia totală de genunchi (ATG) apare la 1-4% din pacienți după în-

riprosthetic infection (PPI) classification, patients' comorbidities, PPI diagnostic criteria, microbiology and histopathology results, surgical and antimicrobial therapy, treatment modality, complications, follow up, and treatment results. *Level of Evidence: Therapeutic Level III.*

**Results.** Median age was 70 years (range, 43–88). Median follow-up 10.8 years (range, 5–20). Thirty-three patients had multiple risk-factors for PPI. The main pathogens isolated were *Coagulase-negative staphylococci* 26 (37%), *Staphylococcus aureus* 16 (22.4%). The treatment methods of TKA infection were two-stage exchange in 59 (83%), debridement and retention – 5 (7.2%), arthrodesis – 5 (7.2%), excision arthroplasty 2 (2.8%). At final follow up, 17 knees (24%) had required reoperation: 10 knees (14%) – component removal for reinfection. Two knees were reinfected 3 times, three knees – two times. The median time to first reoperation for reinfection was 1.2 years (range, 0.04–2.5 years). By Kaplan-Meier survival analysis the estimated survivals free of reoperation for infection were 90.5% (95% confidence intervals, 85.3% to 96.1%) at 5 years and 82% (95% confidence intervals, 70.3% to 94.5%) at 10 years. The Knee Society scores: Pain scores, Functional scores, ROM improved.

**Conclusions.** TKA infections treatment is a difficult task leading to a high rate of unsatisfactory mid-term and long-term results. About one fourth of patient require reoperation, 14% become reinfected in first 2.5 years. Half of reinfected patients get reinfected repeatedly. In most cases patients are reinfected with the same microorganism but more virulent. TKA infection treatment option should be chosen according to the type of infection (acute or chronic), the duration of infection, the stability of the implant, the type of microorganism causing infection, bone quality and integrity, and the quality of the soft-tissue.

**Key words:** total knee arthroplasty, infection, long-term results.

## Introduction

Joint arthroplasty is one the most popular procedures in medicine, with high success rates, tremendous benefits to the well-being of a large patient population, and continuously increasing demand for more and better joint replacements [1, 2].

Despite the proven success, implant associated infection remains an immensely destructive complication that leads to repeat surgical interventions, extensive disability, and long rehabilitation. Infection harms both the patient and society at large with increasing costs, pain, and suffering. Infection associated with total knee arthroplasty (TKA) occurs in 1-4% of patients following primary knee replacement [3-6] and about 6% – following revision knee replacement [4]. Treatment of such infections costs three-to-four times more than the primary arthroplasty itself [7].

Treatment options can be classified into prosthesis retention, prosthesis exchange and salvage procedures (arthrodesis or amputation). The goal of therapy is eradication of infecti-

locuirea primară a genunchiului [3-6] și aproximativ în 6% din cazuri – după o intervenție de revizie [4]. Costurile de tratament al acestor infecții sunt de trei-patru ori mai mari decât costurile protezării primare propriu-zise a genunchiului [7].

Opțiunile de tratament în cazul infectării ATG sunt: menținerea vechii proteze, înlocuirea ei cu alta sau intervențiile de salvare – artrodeza sau amputarea. Scopul tratamentului este eradicarea infecției și obținerea unei articulații funcționale, fără durere. Tratamentele antimicrobiene, artrodeza sau amputarea nu îndeplinesc decât parțial obiectivele terapeutice. Din contră, debridarea chirurgicală cu menținerea protezei (combinată cu terapia antimicrobiană), înlocuirea într-o etapă și înlocuirea în două etape sunt cele trei proceduri care au potențialul de a atinge obiectivul propus.

Deoarece nu există studii clinice controlate care să compare rezultatele acestor opțiuni chirurgicale, alegerea tratamentului optim rămâne a fi un subiect de discuții. În prezent, selectarea intervenției chirurgicale este determinată, în mare parte, de tradiția instituțională și nu este bazată pe criterii bine definite. În multe instituții, înlocuirea chirurgicală în două etape a protezei este considerată procedura cu cele mai mari șanse de reușită în vindecarea infecției [3, 8-11]. Totuși, intervenția dată este costisitoare, laborioasă și poate leza semnificativ osul, țesuturile moi și pielea.

Scopul acestui studiu a constat în evaluarea rezultatelor tratamentelor infecției de ATG la termen mediu și lung, care au fost bazate pe indicații și protocoale de tratament contemporane, pe tehnici chirurgicale și implanturi moderne.

### Material și metode

Au fost studiate retrospectiv rezultatele a 71 de cazuri de ATG infectate, tratate în perioada august 1993 – august 2005. Datele colectate din dosarele medicale au inclus: vârsta pacienților diagnosticați primar cu ATG infectată, sexul, articulația afectată, indicația de bază pentru protezarea articulației, clasa infecției periprotetice, comorbiditățile, criteriile de diagnosticare ale infecției periprotetice, manifestările și simptomele de infecție, parametrii de laborator ai infecțiilor, rezultatele microbiologice și histopatologice, procedurile imagistice, tratamentul chirurgical și cel antimicrobian, modalitățile de tratament (irigare, debridare, administrarea de antibiotice, înlocuirea protezei într-o singură etapă sau în două etape, excizie-artroplastie, artrodeză, amputare etc.), complicațiile (reinfecție, artrodeză nereușită etc.), tratamentul complicațiilor, sechelele, rezultatele tratamentului și perioada de supraveghere.

Diagnosticul de articulație protezată infectată a fost stabilit atunci când două sau mai multe culturi din probe colectate intraoperatoriu sau din lichidul sinovial au prezentat același tip de microorganism, sau în jurul protezei (la momentul înlocuirii ei) era un lizereu purulent, sau examenul histopatologic prezenta un tablou inflamator acut, sau dacă exista o fistulă care comunica cu proteza [12, 13].

În funcție de răstimpul implantare – onsetul clinic al infecției, aceasta a fost calificată în Tip 1 (două sau mai multe

on, resulting in a pain-free, functional joint. Antimicrobial suppression, arthrodesis or amputation fulfils these requirements only partly. In contrast, debridement with retention (combined with appropriate antimicrobial therapy), one-stage exchange and two-stage exchange are the three procedures which have the potential to achieve the above goal.

Since controlled trials comparing these different surgical options are lacking, the choice of the optimal treatment is still a matter of debate. Currently, the selection of surgical intervention is still driven mainly by the tradition at individual institutions, and is not based on well-defined criteria. In many centres, two-stage exchange is considered to be the procedure with the best chance of curing infection [3, 8-11]. Nevertheless, this procedure is costly, time-consuming, and may result in increased damage to bone, soft-tissue and skin.

The purpose of this study was to evaluate the mid-term to long-term results of treatment for infection of a TKA using contemporary indications, up to date treatment protocols, and current operative techniques and implants.

### Material and methods

We performed a retrospective study of the results of 71 infected TKA treated between August 1993 and August 2005. The data included medical records, age when patients were first time diagnosed with TKA infection, gender, affected joint, the underlying diagnosis leading to the index knee replacement, periprosthetic infection classification, patients' comorbidities, periprosthetic infection diagnostic criteria, signs and symptoms of infection, laboratory parameters of infection, microbiology and histopathology results, imaging procedures, surgical and antimicrobial therapy, treatment modality (irrigation, debridement, and antibiotic therapy; one stage prosthesis exchange; two stage prosthesis exchange; excision arthroplasty; arthrodesis; amputation etc.), complications (re-infection, arthrodesis failure etc.), complications' treatment, follow up, and treatment results.

Prosthetic joint infection was diagnosed if two or more cultures of intra-operative specimens or synovial fluid yielded the same microorganisms, if there was purulence surrounding the prosthesis at the time of removal of the prosthesis, if there was acute inflammation on operative histopathological examination, or if a sinus tract communicated with the prosthesis [12, 13].

According to the time-interval between implantation and clinical onset of infection, infections were categorised into Type 1: positive intraoperative culture (more than two positive cultures), Type 2: early postoperative (less than 4 weeks postoperatively), Type 3: acute hematogenous (seeding from a distant source), Type 4: late chronic (longer than 1 month) [14-16]. The Knee Society rating score was used to assess functional outcome [17, 18]. Major re-operations included amputation, arthrodesis, and revision TKA for persistence of infection or mechanical loosening.

All statistical analyses were completed using SAS statistical software (*Statistical Analysis System*, Cary, NC). The Ka-

culturi intraoperatorii pozitive), Tip 2 (postoperatoriu precoce, la mai puțin de 4 săptămâni), Tip 3 (hematogenă acută, însămânțată de la o sursă îndepărtată) și Tip 4 (cronică, târzie – mai mult de 1 lună postoperatoriu) [14-16]. Pentru evaluarea stării funcționale, a utilizat Scorul Asociației Genunchiului (engl. *Knee Society Score, KSS*) [17, 18]. Reintervenițiile majore au inclus: amputarea, artrodeza și revizuirea ATG din cauza persistenței infecției sau relaxării mecanice.

Analiza statistică au fost realizată cu ajutorul soft-ului statistic SAS (*Statistical Analysis System, Cary, NC*). Rezultatele la distanță, exprimate prin durate fără intervenție din cauze de infecție sau defecțiune mecanică, au fost reprezentate prin intermediul curbelor „de supraviețuire” Kaplan-Meier [19]. În scopul evaluării gradului de asociere dintre valoarea preoperatorie și cea postoperatorie a scorurilor KSS, au fost aplicate testele t pereche sau, după caz, testul Wilcoxon al rangurilor pereche. O valoare  $p \leq 0,05$  a fost considerată statistic semnificativă.

### Rezultate

Treizeci și patru dintre artroplastiile infectate au provenit din instituția noastră și alte 37 au fost îndreptate pentru tratament din alte instituții. Tabelul 1 sumarizează datele demografice ale pacienților cu cele 71 de ATG infectate și durata supraviețuirii lor. Diagnosticul de bază, care a reprezentat indicația primară de ATG, a fost în 66 dintre cazuri osteoartrita (OA), în 4 cazuri – artrita post-traumatică și într-un caz – artrita reumatoidă (AR).

**Tabelul 1**

Date demografice

Vârsta medie (extreme), ani	70 (43 – 88)
Bărbați, <i>n</i> (%)	37 (52)
Femei, <i>n</i> (%)	34 (48)
Genunchi drept, <i>n</i> (%)	39 (55)
Genunchi stâng, <i>n</i> (%)	32 (45)
Mediana duratei de supraviețuire (extreme), ani	10,8 (5 – 20)

**Tabelul 2**

Factorii de risc asociați cu infecția protezei de genunchi la 33 de pacienți

Obezitate, <i>n</i>	18
Diabet zaharat, <i>n</i>	15
Hipotiroidism, <i>n</i>	14
Utilizare cronică de steroizi, <i>n</i>	11
Boli maligne și chimioterapie sau radioterapie, <i>n</i>	7
Consum de tutun pe termen lung (peste 40 de ani), <i>n</i>	7
Insuficiență renală, <i>n</i>	2
Alcoolism, <i>n</i>	2
Demență, <i>n</i>	1
Infecție de șold cu MRSA, <i>n</i>	1

Pacienții au fost supravegheați și examinați clinic la intervale egale de timp cel puțin 5 ani postoperatoriu. Treizeci și

plan-Meier survival method was used to estimate long-term, postoperative survival free of major reoperation for infection or mechanical failure [19]. Paired *t*-tests or Wilcoxon signed-rank tests, were used where appropriate to assess the association of preoperative and postoperative Knee Society scores. *P* values  $< 0.05$  were considered to be statistically significant.

### Results

Thirty four of the index arthroplasties had been done at our institution and 37 were done elsewhere and referred to us for the care of the infected knee arthroplasty. Table 1 summarises demographic data of TKA-associated infection in 71 patients and follow-up time. The underlying diagnosis leading to the index knee replacement was osteoarthritis (OA) in 66 patients, posttraumatic arthritis in 4 patients, and rheumatoid arthritis (RA) in one patient.

Patients were followed up at regular intervals after arthroplasty by examination. All patients had a minimum of 5 years of follow-up. Thirty-three patients had risk-factors for prosthetic joint-associated infection as presented in Table 2. Many of these patients had more than one risk-factor.

**Table 1**

Demographics

Median age (range), years	70 (43 – 88)
Male, <i>n</i> (%)	37 (52)
Female, <i>n</i> (%)	34 (48)
Right knee, <i>n</i> (%)	39 (55)
Left knee, <i>n</i> (%)	32 (45)
Median follow-up (range), years	10.8 (5 – 20)

**Table 2**

Risk-factors for prosthetic joint-associated infection in 33 patients

Obesity, <i>n</i>	18
Diabetes mellitus, <i>n</i>	15
Hypothyroidism, <i>n</i>	14
Chronic steroid use, <i>n</i>	11
Malignancy and chemotherapy or radiotherapy, <i>n</i>	7
Long term tobacco use (over 40 years), <i>n</i>	7
Renal failure, <i>n</i>	2
Alcoholism, <i>n</i>	2
Dementia, <i>n</i>	1
MRSA infected hip, <i>n</i>	1

Table 3 presents infection's characteristics in our patient population. Preoperative knee aspiration yielded a positive culture in 57 cases (80.1%). In five knees two organisms were cultured. In five cases that yielded negative culture in knee aspirate, the intra-operative cultures were positive. The rest of the cases were diagnosed identifying gross purulence surrounding the prosthesis at the time of removal of the prosthesis,

trei de pacienți au prezentat factori de risc pentru infecții protetice articulare (Tabelul 2); o serie de pacienți au avut mai mult de un factor de risc.

Tabelul 3 caracterizează infecția de proteză totală de genunchi. Aspirația din genunchi preoperatoriu a dat rezultate pozitive de culturi în 57 (80,1%) de cazuri. Din cinci genunchi au fost cultivate două tipuri de microorganisme. În cinci cazuri au fost determinate culturi negative prin aspirație, însă pozitive intraoperatoriu. Restul cazurilor au fost diagnosticate datorită unui lizereu purulent dens în jurul protezei în momentul înlăturării ei, sau unui tablou inflamator acut la examinarea histopatologică intraoperatorie, sau datorită unei comunicări a fistulei cu proteza.

**Tabelul 3**  
Caracteristici ale infecției de proteză totală de genunchi

Mediana duratei dintre ATG și prima infecție (extreme), luni	36,6 (0,3 – 206)
Infecție repetată, <i>n</i> (%)	10 (14)
<b>Tipul de infecție</b>	
Acută ( $\leq 4$ săptămâni), <i>n</i> (%)	8 (11)
Hematogenă acută, <i>n</i> (%)	15 (21)
Cronică ( $> 4$ săptămâni), <i>n</i> (%)	48 (68)
<b>Markeri</b>	
Mediana vitezei de sedimentare a hematiilor (extreme), mm/h	58,5 (14 – 133)
Mediana nivelului de proteină C-reactivă (extreme), mg/L	77,2 (0,15 – 413)
Mediana numărului de leucocite (extreme), [ $\text{mm}^3$ ] <sup>-1</sup>	10300 (5200 – 19400)
Mediana proporției de polimorfonucleare (extreme), %	71,3 (25,0 – 89,4)
Mediana numărului de leucocite în aspiratul din genunchi (extreme), [ $\text{mm}^3$ ] <sup>-1</sup>	45606 (22600 – 79640)
Mediana proporției de polimorfonucleare în aspiratul din genunchi (extreme), %	77,2 (43 – 97)

Microorganismele izolate în cazurile de infecții totale ale protezei de genunchi sunt menționate în Tabelul 4. Agenții Gram-pozitivi au cauzat infectarea în cele mai multe cazuri. Metodele de tratament ale primei infectări de ATG sunt prezentate în Tabelul 5. Cincizeci și nouă de pacienți au fost supuși înlocuirii protezei în două etape. Cinci pacienți au suportat de două ori schimbul de proteză în două etape, din cauza reinfectării. Doi dintre acești pacienți au făcut reinfecție și a treia oară, fapt care impus artrodeza genunchiului. La un pacient, prima încercare de artrodeza a eșuat, pe când cea de a doua a dat rezultate pozitive. La un pacient, după artrodeza, infecția a continuat să persiste sub forma osteomielitei cronice. La un pacient cu infecție persistentă s-a efectuat doar tratament cu antibiotice, deoarece acesta refuzase orice altă intervenție chirurgicală.

Intervenția în două etape a constat în eliminarea tuturor componentelor protetice, înlocuirii cimentului vechi cu unul

acute inflammation on operative histopathologic examination, or a sinus tract communicated with the prosthesis.

**Table 3**  
Characteristics of total knee arthroplasty infection

Median time between the index TKA and first infection (range), months	36.6 (0.3 – 206)
Re-infection, <i>n</i> (%)	10 (14)
<b>Type of infection</b>	
Acute ( $\leq 4$ weeks), <i>n</i> (%)	8 (11)
Acute hematogenic, <i>n</i> (%)	15 (21)
Chronic ( $> 4$ weeks), <i>n</i> (%)	48 (68)
<b>Markers</b>	
Median erythrocyte sedimentation rate (range), mm/hr	58.5 (14 – 133)
Median C-reactive protein (range)	77.2 (0.15 – 413)
Median white blood cell (WBC) count (range)	10300 (5200 – 19400)
Median polymorphonuclear (PMN) leucocytes (range), %	71.3 (25 – 89.4)
Median knee aspirate WBC count (range)	45606 (22600 – 79640)
Median knee aspirate PMN leucocytes (range), %	77.2 (43 – 97)

Pathogens isolated from cases of total knee arthroplasty infections were presented in Table 4. Gram-positive microorganisms were responsible for the infection in most knees. The treatment methods of first TKA infection are presented in Table 5. Fifty nine patients underwent two stage prosthesis exchanges. Five patients experienced two stage prosthesis exchanges twice because of reinfection. Two of these patients became reinfected third time and ended up with arthrodesis. In one patient first attempt to arthrodesis failed but second was successful. In one patient infection persisted after arthrodesis leading to chronic osteomyelitis. In one patient the infection persisted but he refused anymore surgical treatment and he was on suppressive antibiotic therapy.

The two-staged procedures included removal of all prosthetic components and cement, and placement of static antibiotic-loaded cement followed by organism-specific intravenous antibiotic therapy and delayed reimplantation of the total knee prosthesis fixed with antibiotic-loaded bone cement. First stage consisted of excision of the sinuses, drainage of all abscesses and removal of all components, cement, foreign materials and any potentially infected tissues.

Minimum three sets of deep cultures (aerobic and anaerobic) were taken from the joint fluid, soft tissue and bone at the time of debridement. The choice of antibiotics in the cement was determined according to the results of bacterial cultures obtaining from the draining sinuses or pre-operative joint aspirations. If the infecting micro-organism could not be found pre-operatively or if infection was an unexpected finding, we used a combination of vancomycin 1 gram per 40 gram cement pack with tobramycin 1.2 gram per cement pack. This antibiotic combination was used in 55 patients: in 51 cases

**Tabelul 4**

Agenți patogeni, izolați în cazurile de infecție a protezei totale de genunchi

Microorganism	n (%)
Stafilococi coagulazo-negativi, sensibili la meticilină	13 (18,5)
Stafilococi coagulazo-negativi, rezistenți la meticilină	13 (18,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la meticilină	8 (11,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină (MRSA)	8 (11,2)
Enterococi	5 (7)
Streptococul beta-hemolitic de grup B	3 (4,2)
Streptococul alfa-hemolitic	3 (4,2)
<i>Streptococcus viridans</i>	3 (4,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2,8)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2,8)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,4)
Streptococ beta-hemolitic de grup G	1 (1,4)
Streptococ gamma-hemolitic	1 (1,4)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1,4)
Streptococ difteroid	1 (1,4)
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (1,4)
<i>Klebsiella</i>	1 (1,4)
Fără creștere	4 (5,6)

**Tabelul 5**

Tratamentul infecției de proteză totală de genunchi

Metode de tratament	Pacienți, n (%)
Înlocuirea protezei în două etape	59 (83)
Debridare cu menținerea protezei	5 (7,2)
Artrodeză	5 (7,2)
Excizia definitivă a artroplastiei	1 (1,4)
Garnitură tijată, impregnată cu antibiotic (tratament definitiv)	1 (1,4)

impregnat cu antibiotic bacteriostatic, totul acompaniat de antibioterapie intravenoasă țintită. Reprotezarea articulației genunchiului se face mai târziu, cu ciment osos impregnat cu antibiotice. Intervenția într-o singură etapă constat în excizia sinusurilor, drenajul abceselor și îndepărtarea tuturor componentelor, cimentului, corpurilor străine, precum și a țesuturilor potențial infectate.

Minim trei seturi de culturi (microorganismele aerobe și anaerobe) au fost extrase din lichidul articular, țesuturile moi și cel osos la momentul debridării. Alegerea antibioticului care să fie amestecat cu cimentul a fost făcută în funcție de sensibilitatea culturilor bacteriene, obținute fie din drenajul sinusurilor, fie din puncția-aspirație de genunchi preoperatoriu. În cazul în care infectarea nu a putut fi depistată preoperatoriu sau în cazul unei infecții neprevăzute, a fost folosită o combinație

**Table 4**

Pathogens isolated from cases of total knee arthroplasty infection

Microorganism	n (%)
Coagulase-negative staphylococci methicillin-sensitive	13 (18.5)
Coagulase-negative staphylococci methicillin-resistant	13 (18.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-sensitive	8 (11.2)
<i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-resistant	8 (11.2)
<i>Enterococci</i>	5 (7)
<i>Beta-hemolytic Streptococcus</i> group B	3 (4.2)
<i>alpha-hemolytic Streptococcus</i>	3 (4.2)
<i>Streptococcus viridans</i>	3 (4.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2.8)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2.8)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1.4)
<i>Beta-hemolytic Streptococcus</i> group G	1 (1.4)
<i>gamma-hemolytic Streptococcus</i>	1 (1.4)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1.4)
<i>Streptococcus diptheroids</i>	1 (1.4)
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (1.4)
<i>Klebsiella</i>	1 (1.4)
No growth	4 (5.6)

**Table 5**

Treatment of first TKA

Treatment method	Patients, n (%)
Two-stage exchange	59 (83)
Debridement and retention	5 (7.2)
Arthrodesis	5 (7.2)
Excision arthroplasty as definitive	1 (1.4)
Antibiotic impregnated rod-spacer as definitive	1 (1.4)

with Simplex cement (*Simplex™ P Bone Cement*, Stryker; Mahwah, New Jersey, United States) and in 4 cases with Palacos cement (*Palacos*, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Germany). Ampicillin was added once to this combination. Tobramycin alone (1.2 gram per 40 gram cement pack) was used in 5 patients. Ancef was combined with tobramycin one time. Vancomycin alone (1 gram per 40 gram cement pack) was used in 2 patients, one patient got reinfected. Gentamycin 160 mg per 40 gram cement pack) was used in 2 patients. The average duration of intravenous antibiotics treatment was 8 weeks. The selection was determined according to the microbiological assessment before operation and modified according to the results from the operative cultures.

The median interval between resection and reimplantation was 116 days (range, 28–666 days). The second-stage

de 1 gram de vancomicină și 1,2 grame de tobramicină pentru un pachet de 40 de grame de ciment. Această combinație de antibiotice a fost folosită la 55 de pacienți: în 51 de cazuri – cu ciment Simplex (*Ciment Simplex P Bone™*, Stryker; Mahwah, New Jersey, SUA) și în 4 cazuri – cu ciment Palacos (*Palacos; Heraeus Kulzer, Wehrheim, Germania*). Ampicilina a fost adăugată la această combinație numai o singură dată. Doar tobramicină (1,2 grame la un pachet de 40 de grame de ciment) a fost aplicat la 5 pacienți. Cefazolina a fost combinată cu tobramicina o singură dată. Numai vancomicină a fost administrată (1 gram la un pachet de 40 de grame de ciment) la 2 pacienți, dintre care la unul s-a reinfecat proteza. Gentamicina (160 mg la un pachet de 40 de grame de ciment) a fost utilizată la 2 pacienți. Durata medie a antibioterapiei intravenoase a fost de 8 săptămâni. Selectarea antibioticelor a fost efectuată în funcție de sensibilitatea microorganismelor; estimată preoperatoriu și modificată, la necesitate, în funcție de rezultatele intraoperatorii.

Mediana răstimpului dintre rezecție și reimplantare a fost de 116 zile (extreme: 28–666 de zile). Cea de a doua etapă a intervenției a fost realizată după vindecarea plăgii și revenirea markerilor inflamatorii la valori normale. Minim trei seturi de culturi bacteriene au fost luate la a doua etapă. În timpul reimplantării, toate protezele au fost fixate cu ciment osos, impregnat cu antibiotice (vancomicină 1 gram și tobramicină 1,2 grame la 80 de grame de ciment). Această combinație de antibiotice cu ciment Simplex a fost folosită la 29 de pacienți. Tobramicina singură (1,2 grame per 80 de grame de ciment) a fost aplicată la 18 pacienți. Vancomicina singură (1 gram per 80 de grame de ciment) – la 15 pacienți. Cefazolina singură (1 gram per 40 de grame de ciment) – la 2 pacienți.

După reimplantare, antibioticele au fost suspendate atunci, când au venit rezultatele culturilor din eșantioanele prelevate intraoperatoriu; excepție au făcut 2 pacienți (2 genunchi), la care s-au prescris o antibioterapie perorală de lungă durată.

La sfârșitul perioadei de supraveghere, 17 (24%) genunchi au necesitat reintervenție. La zece genunchi (14%) au trebuit îndepărtate componentele din cauza reinfecției; la 2 (2,5%) genunchi – înlăturarea hematomului și debridare; un genunchi (1,4%) a necesitat scurtarea tijei protezei din cauza durerii provocate; un genunchi (1,4%) – reducere deschisă a dislocării; un genunchi (1,4%) – îndepărtarea șuruburilor asamblajului din cauza durerii provocate; 1 genunchi (1,4%) a necesitat amputare.

Doi genunchi au fost reinfecțați de 3 ori, trei genunchi – de două ori. Mediana răstimpului dintre prima infectare și infectarea repetată a protezei a fost de 1,2 ani, cu extreme cuprinse între 0,04 și 2,5 ani. Șase dintre acești pacienți au fost imunocompromiși (din cauza diabetului zaharat, chimioterapiei, utilizării de corticosteroizi sau imunosupresoare, aferente transplantului renal); toți șase pacienți sufereau de obezitate. A existat o asociere semnificativă între starea de imunodeficiență a pacientului și reintervenția pentru infecția protezei.

Analiza curbelor Kaplan-Meier „de supraviețuire” a consta-

procedure was carried out when the wound had healed, the inflammatory markers had returned to normal and surgery was medically feasible. Minimum three sets of deep bacterial cultures were taken at the second stage. During reimplantation all prosthesis were fixed with antibiotic-loaded bone cement. The antibiotics used in antibiotic-loaded cement were a combination of vancomycin 1 gram per 80 gram of cement with tobramycin 1.2 gram per 80 gram of cement. This antibiotic combination was used in 29 patients with Simplex cement. Tobramycin alone (1.2 gram per 80 gram cement) was used in 18 patients. Vancomycin alone (1 gram per 80 gram cement) was used in 15 patients. Ancef alone (1 gram per 40 gram cement) was used in 2 patients.

After reimplantation, antibiotics were stopped when the intraoperative cultures were finalized except in 2 patients (2 knees) in whom chronic oral suppressive antibiotic therapy was used.

At final follow up, 17 knees (24%) had required reoperation. Ten knees (14%) required component removal for reinfection, two knees (2.5%) required hematoma irrigation and debridement, one knee (1.4%) required revision for stem end pain – revision to shorter stem, one knee (1.4%) required open reduction for dislocation, one knee (1.4%) required painful retained hardware removal – screws, one knee (1.4%) required amputation.

Two knees were reinfected 3 times, three knees – two times. The median time to first reoperation for reinfection was 1.2 years (range, 0.04–2.5 years). Of these ten patients, six were immunocompromised (due to diabetes, chemotherapy, corticosteroid use, or immunosuppressive medication related to renal transplantation). All six patients were obese. There was a significant association between a patient's immunocompromised status and reoperation for infection.

By Kaplan-Meier survival analysis the estimated survivals free of reoperation for infection were 90.5% (confidence intervals, 85.3% – 96.1%) at 5 years and 82% (confidence intervals, 70.3% – 94.5%) at 10 years (Figure 1). In particular, the estimated survivals free of reoperation for infection at 5 years and 10 years were 90.9% and 87.1%, respectively in patients who were not immunocompromised and 89.4% and 72.3%, respectively, in those who were immunocompromised.

Four reinfections occurred in the first year after reoperation and six occurred after the first year. Three of the four infections in the first year were with the same microorganism; four of the six infections after the first year were with the same organism. In most cases of reinfection there was cultured the same organism but more virulent (methicillin-sensitivity turned in methicillin-resistance). The difference in recurrence rate between patients with methicillin-resistant organisms and methicillin-sensitive organisms was not significant.

The preoperative Knee Society Pain and Function scores improved significantly when compared with scores calculated at final follow-up (patients that ended up with arthrodesis or amputation were excluded).

The preoperative pain scores improved ( $p < 0.01$ ) from a

tat că la 5 ani fără reintervenție au ajuns 90,5% (95% CI între 85,3 și 96,1%) dintre pacienți, iar la 10 ani – 82% (95% CI între 70,3% și 94,5%), Figura 1. În plan particular, pacienții cu statut imun necompromis au ajuns la 5 ani și la 10 ani fără necesitate de reintervenție în proporție de 90,9% și, respectiv, de 87,1%, iar cei cu statut imun compromis – în proporție de, respectiv, 89,4% și 72,3%.

Patru cazuri de reinfecție s-au produs în primul an după reintervenție, iar șase – după un an. Trei dintre cele patru cazuri infectate în primul an și patru dintre cele 6 cazuri infectate după un an au fost produse de același agent patogen, dar cu o virulență sporită (meticilino-sensibili transformați în metilino-rezistenți). Diferența dintre ratele de recurență între pacienții cu organisme rezistente la metilino și organisme sensibile la metilino nu a fost semnificativă.

La sfârșitul perioadei de supraveghere, a fost constatată o ameliorare semnificativă a indicatorilor scorurilor de durere și de funcție ai Societății Genunchiului (engl. *Knee Society Pain and Function scores*), comparativ cu perioada preoperatorie; din analiză au fost excluse cazurile soldate cu artrodeză sau amputație.

Scorul de durere s-a îmbunătățit de la o mediană preoperatorie de 48 de puncte (extreme 5–82 de puncte) la o mediană postoperatorie de 87 de puncte (extreme 33–96 de puncte),  $p < 0,01$ . Scorul funcțional s-a îmbunătățit de la o mediană preoperatorie de 7 puncte (extreme 0–89 de puncte) la o mediană postoperatorie de 46 de puncte (extreme 14–100 de puncte),  $p < 0,01$ . Amplituda mișării (engl. *Range of Motion, ROM*) a avut o mediană preoperatorie de 61° (extreme 30°–118°), iar ROM la ultima examinare – o mediană de 100° (extreme 55°–120°). Mediana schimbării a fost de 15° ( $p < 0,01$ ), variind, ca extreme, între o diminuare de 25° și o ameliorare de 60°.

### Discuții

Infecția după artroplastia totală de genunchi este considerată a fi cea mai severă complicație a intervenției, pentru care, deocamdată, nu au fost găsite soluții pentru a obține rezultate bune. În studiul dat, au fost evaluate rezultatele la termen mediu și lung ale infecției de ATG, tratate prin diferite metode.

Reimplantarea întârziată, efectuată după tratamentele în două etape și folosirea de polimetil metacrilat (PMMA), im-

median of 48 points (range, 5 – 82 points) to a median of 87 points (range, 33 – 96 points) postoperatively. Preoperative functional scores improved ( $p < 0,01$ ) from a median of 7 points (range, 0 – 89 points) to a median of 46 points (range, 14 – 100 points) postoperatively. The preoperative range of motion (ROM) had a median of 61° (range, 30° – 118°), and the ROM at last follow-up had a median of 100° (range, 55° – 120°). The

median change was an improvement ( $p < 0,01$ ) of 15°, ranging from a loss of 25° to a gain of 60°.

### Discussion

Infection is commonly considered one of the most devastating possible complications following total knee arthroplasty for which we have yet to achieve optimal outcomes. In the present study, the characteristics and mid-term to long-term outcomes of TKA-associated infections treated with different types of approaches were evaluated.

Delayed reimplantation following two-stage treatment protocols using antibiotic laden polymethyl methacrylate (PMMA) spacers remains the most popular approach discussed in the recent literature [3, 14, 20, 21]. The use of antibiotic-impregnated cement spacers as local delivery devices to treat periprosthetic infections in either single-stage [22] or two-stage surgery [16, 23] is now well established. Traditionally, two-stage exchange, combined with treatment with intravenous antibiotics for 6-8 weeks, is the preferred regimen in many centers [3, 14, 20, 21].

Initially, a two-stage procedure with delayed reimplantation after administration of 4 to 6 weeks of intravenous antibiotics and without the use of antibiotics in the fixation cement yielded an 88% success rate for eradication of infection [24]. The addition of antibiotics to cement fixation at the second stage of a delayed reimplantation has yielded over 90% [25] success at 5 years and up to 85% at 10 years with implant removal for reinfection as the end point [23].

In our study, the estimated survivorship free of implant revision for reinfection was 90.5% (95% confidence intervals, 85.3% to 96.1%) at 5 years and 82% (95% confidence intervals, 70.3% to 94.5%) at 10 years after two-stage exchange treatment. The estimated survivorship free of implant revision for reinfection is much lower in immunocompromised patients.

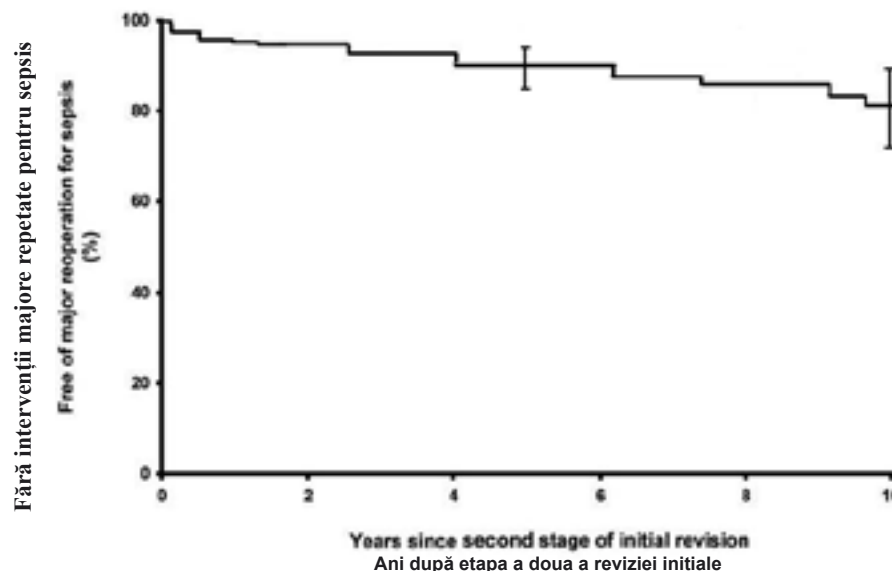


Fig. 1 Curba Kaplan-Meier a duratei fără intervenții majore repetate pentru infecția de artroplastie totală de genunchi.

Fig. 1 Survivals free of reoperation.



pregnat cu antibiotice, rămâne a fi cea mai populară abordare, discutată în literatura recentă [3, 14, 20, 21]. Utilizarea garniturilor cimentate, impregnate cu antibiotice pentru tratamentul local al infecțiilor periprotetice, atât în cadrul strategiilor într-o singură etapă [22], cât și în două etape [16, 23], este bine fundamentată la momentul actual. În mod tradițional, abordarea în două etape, combinată cu antibioterapia intravenoasă timp de 6-8 săptămâni, este metoda preferată de multe instituții medicale [3, 14, 20, 21].

Mai înainte, practicarea strategiei în două etape, cu reprotizare întârziată și antibioterapie intravenoasă timp de 4-8 săptămâni, dar fără utilizarea garniturilor cimentate, impregnate cu antibiotice, asigura o rată de succes de 88% [24]. Impregnarea cimentului cu antibiotice la a doua etapă a reimplantării întârziate a condus la obținerea unor rate de succes de peste 90% la 5 ani [25] și de până la 85% - la 10 ani (punctul final fiind îndepărtarea implantului din cauza reinfecției) [23].

În studiul nostru, după înlocuirea în două etape a protezei infectate, proporția de pacienți cu „supraviețuirea” fără reinfecție a implantului la 5 ani postoperatoriu a fost de 90,5% (95% CI între 85,3% și 96,1%) și la 10 ani - de 82% (95% CI între 70,3% și 94,5%); pacienții imunocompromiși au prezentat rezultate semnificativ inferioare.

Cinci pacienți, care s-au infectat repetat, au avut multipli factori de risc (Tabelul 2). În seria noastră, aproximativ o pătrime dintre pacienții tratați prin metoda în două etape, au necesitat reintervenție; dintre acestea, 14% s-au infectat din nou în primii 2,5 ani. Ulterior, jumătate dintre pacienții reinfecțati, au mai făcut o infecție de implant. În majoritatea cazurilor de reinfecție, agentul patogen a fost același, însă prezenta o virulență sporită.

Haleem A. și colab. (2004) descrie o serie de 94 de pacienți (96 de genunchi infectați), tratați prin metoda reimplantării în două trepte, în care 16% au necesitat reintervenție: 9% - înlăturarea componentelor infectate și 6% - mobilizare aseptică [23]. Mediana timpului până la reintervenție din cauza infecției a fost de 1 an (extreme, 0,1-9,8 ani). Reimplantarea în două etape a fost cea mai de succes opțiune terapeutică și ar trebui să fie utilizată ori de câte ori este posibilă, în scopul eradicării definitive a infecției și asigurării mobilității articulației genunchiului. În infecțiile periprotetice, asociate cu distrugere și pierderea masivă de țesut osos, noi am folosit ciment impregnat cu antibiotic pentru fixarea stabilă a genunchiului cu garnitură tijată; astfel, a fost asigurată distribuția locală de antibiotic, menținerea spațiului articular, păstrarea nivelului de tensiune a țesuturilor moi în jurul articulației prin îmbunătățirea stabilității și menținerii lungimii ei [26].

Reprotezarea totală a articulației genunchiului, urmând metoda în 2 etape, poate asigura nu numai vindecarea infecției, dar și păstrarea unui genunchi durabil, cu un rezultat funcțional excelent, fapt confirmat de ameliorarea scorului KSS. Adăugarea de antibiotice în cimentul osos nu pare să pună în pericol integritatea pe termen lung a protezei, fapt care a fost confirmat ulterior de lipsa de linii radiotransparențe semnificative la monitorizarea pacienților timp de până la

Five patients that became reinfected repeatedly had multiple risk factors presented in Table 2. In our series, about one fourth of patient treated with two-stage exchange required reoperation, 14% became reinfected in first 2.5 years. Half of reinfected patients got reinfected repeatedly. In most cases patients were reinfected with the same microorganism but more virulent.

In Haleem *et al.* (2004) series of 94 patients (96 infected knees) treated with two-stage reimplantation 16% had required reoperation: 9% had component removal for reinfec-tion and 6% were revised for aseptic loosening [23]. The median time to reoperation for reinfec-tion was 1 year (range, 0.1-9.8 years). Two-stage reimplantation has been the most successful functional option and should be used whenever possible to definitively eradicate the infection and ensure good function of the knee joint. In periprosthetic infections associated with bone destruction and massive loss we used an antibiotic-impregnated cement rod-spacer that provided stable fixation across the knee, local antibiotic delivery, maintained the joint space, preserved soft-tissue tension around the joint through enhanced stability and length maintenance [26].

Total knee arthroplasties reimplanted using the 2-stage technique can provide not only cure of infection but also a durable knee that has an excellent functional result, as confirmed by improved knee score. Inclusion of antibiotics in bone cement appears not to jeopardize the long-term integrity of the prosthesis, as shown by lack of significant radiolucent lines at follow up for as long as 20 years (mean, 10.8 years). Antibiotic concentrations associated with antibiotic bone cements may cause skeletal cell toxicity [27]. An adequate balance between the targeted microbicidal effects and host cellular toxicity is critical for skeletal cell survival and function. We did not have any revision for aseptic loosening in our series.

In the present study five patients (7.2%) were treated with debridement and retention. Four of these patients were with acute (less than 4 weeks) infection, one with acute haematogenous infection. In four patients (80%) the success rate was 100%. These patients had a low virulence infection. Infection persisted in one patient with MRSA and he underwent two-stage exchange. Mont *et al.* (1997) reported a failure rate of only 17% in 24 patients with post-operative or late haematogenous infections [28].

The type of infection had a crucial effect on the outcome. The short duration of infection in patients with acute and acute haematogenous infections is a prerequisite for a favourable outcome with debridement and retention. Debridement with retention of the knee arthroplasty can give a similar outcome to two-stage exchange in a healthy patients with acute and acute haematogenous infections with a short duration of symptoms (<4 weeks), a low virulence and an antibiotic sensitive microorganism, a stable implant, reasonable skin and soft-tissue quality, and adequate antimicrobial therapy. If the components are unstable, the patient is immune compromised, the organism is resistant to antibiotics, or the infection

20 de ani (cu o medie de 10,8 ani). Concentrația de antibiotice din cimentul osos poate produce fenomene de toxicitate celulară a scheletului [27]. Un echilibru adecvat între efectele microbicide vizate și toxicitatea față de celulele-gazdă este critica pentru supraviețuirea și buna funcționare a celulelor scheletului. În seria noastră de pacienți, nu am înregistrat nici un caz de revizuire pentru relaxare aseptică.

În prezentul studiu, cinci pacienți (7,2%) au fost tratați prin debridare și imobilizare. Patru dintre acești pacienți au avut infecție acută (<4 săptămâni), iar unul – infecție acută hematogenă; la patru pacienți (80%) rata de succes a fost de 100%, deoarece infecția a avut o virulență redusă. Infecția a persistat la un pacient cu MRSA, care a beneficiat, apoi, de re-protezare în două etape. Mont M. și coaut. (1997) a raportat o rată de eșec de doar 17% din 24 de pacienți cu infecție postoperatorie sau hematogenă tardive [28].

Tipul de infecție a avut un efect decisiv asupra rezultatului. Instalarea recentă a infecției hematogene acute este o condiție prealabilă pentru un rezultat favorabil dat de debridare și imobilizare. Debridarea și imobilizarea genunchiului protezat asigură rezultate similare cu înlocuirea în două etape în cazul pacienților fără comorbidități, cu infecție acută sau hematogenă acută, recent simptomatică (<4 săptămâni), cu microorganisme sensibile la antibiotic și virulență scăzută, cu implant fix, cu calitate bună a pielii și a țesuturilor moi și cu terapie antimicrobiană adecvată. În cazul în care componentele protezei sunt instabile, pacientul este imunologic compromis, bacteriile sunt rezistente la antibiotice, sau infecția a fost activă mai mult de 4 săptămâni, probabilitatea salvării protezei este foarte redusă [15].

Rezecția artroplastiei sau amputarea sunt considerate a fi alternative acceptabile la pacienții cu comorbidități severe, care nu vor mai putea face față tratamentului chirurgical reconstructiv. Intervenția în două etape – rezecția artroplastiei cu impregnarea garniturii de ciment sau garniturii tijate cu antibiotic, antibioterapia sistemică, apoi – artrodeza genunchiului reprezintă o opțiune valoroasă, soldată cu rezultate bune [29].

Recuperarea prin fuziunea de genunchi într-o singură etapă poate fi recomandată la pacienții care nu pot face față intervențiilor multiple [30]. Amputarea, rezecția artroplastiei și artrodeza sunt considerate proceduri de salvare în scopul eradicării infecției.

Punctele forte ale studiului nostru sunt numărul mare de pacienți incluși și perioada îndelungată de supraveghere. Puncte slabe includ diversitatea metodelor de tratament abordate și caracterul retrospectiv al cercetării.

Tratamentul ATG infectate este o sarcină dificilă, soldată cu o rată înaltă de rezultate nesatisfăcătoare la termen mediu și lung. Tratamentul ATG infectate trebuie ales în funcție de tipul de infecție (acută sau cronică), durata infecției, starea imunologică a pacienților, stabilitatea implantului, agentul patogen, calitatea și integritatea osului și a țesuturilor moi.

Abordarea artroplastiei infectate trebuie să fie multidisciplinară, cu implicarea directă a specialiștilor-infecționiști, în

has been active for more than 4 weeks, the probability of successful retention of the components is very low [15].

Resection arthroplasty or amputation is considered satisfactory alternative in patients with extensive comorbid conditions, who will not tolerate more elaborate attempts at reconstruction. Two-stage procedure – resection arthroplasty with insertion of antibiotic-impregnated cement spacers or of antibiotic-impregnated cement rod-spacers, systemic antibiotics, and then arthrodesis of the knee is a valuable option used with good results [29].

Salvage via knee fusion in a single stage [30] may be preferable in those patients unsuitable for multiple procedures. Amputation, resection arthroplasty, arthrodesis are salvage procedures when the goal is the eradication of infection.

The strengths of this study include the large number of patients and the mid-term to long-term follow up period. Weaknesses include the diversity of treatment methods and retrospective study design.

TKA infections treatment is a difficult task leading to a high rate of unsatisfactory mid-term and long-term results. TKA infection treatment option should be chosen according to the type of infection (acute or chronic), the duration of infection, the patients' immunologic status, the stability of the implant, the type of microorganism causing infection, bone quality and integrity, and the quality of the soft-tissue.

Management of infected arthroplasties requires an appropriate multi-disciplinary approach with close involvement of the infectious disease team to identify the pathogens involved [12, 13] and treat the patient appropriately.

Future directions are oriented toward new engineered antibiotic implant surfaces such as innovative self-protective implant with covalently bound antibiotics: a covalently linked vancomycin-titanium implant interface that prevents and eliminates bacterial colonization and is viewed as a potential new tool in preventing or eliminating periprosthetic infection [31-34].

A vancomycin-containing sol-gel film on Ti alloy implants with predictable release kinetics significantly inhibits *S. aureus* adhesion and can be used for the targeted delivery of antibiotics for the treatment of periprosthetic infections [35, 36]. Antibiotics or other active molecules that are tethered to the implant surface through a permanent covalent bond and tethering of antibiotics or other biofactors are likely to transform the practice of orthopedic. This new technology has the potential to eliminate periprosthetic infection, a major and growing problem in orthopedic practice [37-39].

## Conclusions

TKA infections treatment is a difficult task leading to a high rate of unsatisfactory mid-term and long-term results. About one fourth of patient require reoperation, 14% become reinfected in first 2.5 years. Half of reinfected patients get reinfected repeatedly. In most cases patients are reinfected with the same microorganism but more virulent. TKA infection treatment option should be chosen according to the type of infec-

scopul identificării exacte a agentului patogen și prescrierii unui tratament corespunzător [12, 13].

Direcțiile viitoare de cercetare trebuie focalizate la crearea unor noi suprafețe de proteză, ca de exemplu, implanturile autoprotectoare, unde antibioticul este legat covalent de materialul pieselor. Astfel, implantul cu vancomicină, legată covalent de titanul protezei, previne și elimină colonizarea bacteriană și este considerat a fi o abordare nouă în prevenirea sau eliminarea infecției periprotetice [31-34].

Acoperirea implanturilor din aliaj de titan cu un film sol-gel de vancomicină, cu o cinetică de eliberare predictibilă a antibioticului, inhibă simțitor adeziunea *Staphylococcus aureus* și pot fi utilizate pentru eliberarea *in-situ* a preparatului pentru tratamentul infecțiilor periprotetice [35, 36]. Antibioticele sau alte molecule active, care pot fi legate covalent de suprafața implantului pot produce o adevărată schimbare a practicii ortopedice. Această nouă tehnologie are ambiția să elimine infecția periprotetică, care, actualmente este o problemă majoră și în creștere în practica ortopedică [37, 38, 39].

### Concluzii

Tratamentul ATG infectate este o sarcină dificilă, cu rezultate nesatisfăcătoare la termen mediu și lung. Aproximativ fiecare al patrulea pacient a necesitat o reintervenție, iar 14% dintre pacienți s-au reinfecat în primii 2,5 ani. Jumătate dintre pacienții cu reinfecție a ATG s-au reinfecat din nou. În majoritatea cazurilor, pacienții s-au reinfecat cu același microorganism, dar mai virulent. Tratamentul unei ATG infectate ar putea fi ales în funcție de tipul de infecție (acută sau cronică), durata ei, stabilitatea implantului, specia agentului patogen, calitatea și integritatea osului și țesutului moale.

### Conflict de interese

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea studiului și la elaborarea manuscrisului.

### Referințe / references

1. Bashinskaya B., Zimmerman R., Walcott B., Antoci V. Arthroplasty utilization in the United States is predicted by age-specific population groups. *ISRN Orthop.*, 2012; 2012 pii: 185938.
2. Diaz-Ledezma C., Parvizi J., Zhou Y., Antoci V., Ducheyne P., Freiberg A. *et al.* Prosthesis selection. *J Orthop Res.*, 2014; 32 (Suppl 1): S90-7.
3. Ghanem E., Restrepo C., Joshi A., Hozack W., Sharkey P., Parvizi J. Periprosthetic infection does not preclude good outcome for revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 2007; 461: 54-59.
4. Blom A., Brown J., Taylor A., Pattison G., Whitehouse S., Bannister G. Infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*, 2004; 86: 688-691.
5. Haddad F., Adejwon A. The management of infected total knee arthroplasty. *Orthopedics*, 2007; 30(9): 779-780.
6. Laffer R., Graber P., Ochsner P., Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clinical Microbiology and Infection*, 2006; 12(5): 433-439.
7. Herbert C., Williams R., Levy R., Barrack R. Cost of treating an infected total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res*, 1994; 331: 140-145.
8. Windsor R., Insall J., Urs W., Miller D., Brause B. Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. Further follow-up and refinement of indications. *J Bone Joint Surg Am*, 1990; 72: 272-278.
9. Backe H., Wolff D., Windsor R. Total knee replacement infection after 2-stage reimplantation: results of subsequent 2-stage reimplantation. *Clin Orthop Relat Res*, 1996; 331: 125-131.
10. McPherson E., Patzakis M., Gross J., Holtom P., Song M., Dorr L.

tion (acute or chronic), the duration of infection, the stability of the implant, the type of microorganism causing infection, bone quality and integrity, and the quality of the soft-tissue.

*Level of Evidence: Therapeutic Level III.*

### Conflict of interest

Nothing to declare.

### Authors' contribution

All authors contributed equally in conducting research and writing of the manuscript.

- Infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 1997; 341: 73-81.
11. Whiteside L. Treatment of infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 1994; 299: 169-172.
  12. Parvizi J., Jacovides C., Antoci V., Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am*, 2011; 93 (24): 2242-8.
  13. Ghanem E., Antoci V. Jr., Pulido L., Joshi A., Hozack W., Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis*, 2009; 13 (6): e444-9.
  14. Tsukayama D., Goldberg V., Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 2003; 85: 75-80.
  15. Segawa H., Tsukayama D., Kyle R., Becker D., Gustilo R. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am*, 1999; 81: 1434-1445.
  16. Burnett R., Kelly M., Hanssen A., Barrack R. Technique and timing of two-stage exchange for infection in TKA. *Clin Orthop Relat Res*, 2007; 464: 164-178.
  17. Ewald F. The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system. *Clin Orthop Relat Res*, 1989; 248: 9-12.
  18. Insall J., Dorr L., Scott R., Scott W. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res*, 1989; 248: 13-14.
  19. Kaplan E., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA*, 1958; 53: 457-481.
  20. Cui Q., Mihalko W., Shields J., Ries M., Saleh K. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 2007; 89: 871-882.
  21. Pitto R., Spika I. Antibiotic-loaded bone cement spacers in two-stage management of infected total knee arthroplasty. *Int Orthop*, 2004; 28: 129-133.
  22. Callaghan J., Katz R., Johnston R. One-stage revision surgery of the infected hip. A minimum 10-year followup study. *Clin Orthop Relat Res*, 1999; 369: 139-143.
  23. Haleem A., Berry D., Hanssen A. Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 2004; 428: 35-39.
  24. Insall J., Thompson F., Brause B. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 1983; 65: 1087-1098.
  25. Masri B., Kendall R., Duncan C., Beauchamp C., McGraw R., Bora B. Two-stage exchange arthroplasty using a functional antibiotic-loaded spacer in the treatment of the infected knee replacement: the Vancouver experience. *Semin Arthroplasty*, 1994; 5: 122-136.
  26. Antoci V., Phillips M., Antoci V. Jr., Krackow K. Using an antibiotic-impregnated cement rod-spacer in the treatment of infected total knee arthroplasty. *Am J Orthop*, 2009; 38: 31-33.
  27. Antoci V. Jr., Adams C., Hickok N., Shapiro I., Parvizi J. Antibiotics for local delivery systems cause skeletal cell toxicity *in vitro*. *Clin Orthop Relat Res*, 2007; 462: 200-6.
  28. Mont M., Waldman B., Banerjee C., Pacheco I., Hungerford D. Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 1997; 12: 426-433.
  29. Antoci V., Phillips M., Antoci V. Jr., Krackow K. The treatment of recurrent chronic infected total knee arthroplasty with a two-stage procedure. *J Arthroplasty*, 2009; 24: 159.e13-159.e17.
  30. VanRyn J., Verebelyi D. One-stage debridement and knee fusion for infected total knee arthroplasty using the hybrid frame. *J Arthroplasty*, 2002; 17: 129-134.
  31. Antoci V. Jr., King S., Jose B., Parvizi J., Zeiger A., Wickstrom E. *et al*. Vancomycin covalently bonded to titanium alloy prevents bacterial colonization. *J Orthop Res*, 2007; 25 (7): 858-66.
  32. Antoci V. Jr., Adams C., Hickok N., Shapiro I., Parvizi J. Vancomycin bound to Ti rods reduces periprosthetic infection: preliminary study. *Clin Orthop Relat Res*, 2007; 461: 88-95.
  33. Antoci V. Jr., Adams C., Parvizi J., Ducheyne P., Shapiro I., Hickok N. Covalently attached vancomycin provides a nanoscale antibacterial surface. *Clin Orthop Relat Res*, 2007; 461: 81-87.
  34. Antoci V. Jr., Adams C., Parvizi J., Davidson H., Composto R., Freeman T. *et al*. The inhibition of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation by vancomycin-modified titanium alloy and implications for the treatment of periprosthetic infection. *Biomaterials*, 2008; 29 (35): 4684-90.
  35. Adams C., Antoci V. Jr., Harrison G., Patal P., Freeman T., Shapiro I. *et al*. Controlled release of vancomycin from thin sol-gel films on implant surfaces successfully controls osteomyelitis. *J Orthop Res*, 2009; 27 (6): 701-9.
  36. Radin S., Antoci V., Hickok N., Adams C., Parvizi J., Shapiro I., Ducheyne P. *In vitro* and *in vivo* bactericidal effect of Sol-Gel/antibiotic thin films on fixation devices. *Key Engineering Materials*, 330, 1323-1326.
  37. Parvizi J., Antoci V. Jr., Hickok N., Shapiro I. Selfprotective smart orthopedic implants. *Expert Rev Med Devices*, 2007; 4 (1): 55-64.
  38. Edupuganti O., Antoci V. Jr., King S., Jose B., Adams C., Parvizi J., Shapiro I., Zeiger A., Hickok N., Wickstrom E. Covalent bonding of vancomycin to Ti<sub>6</sub>Al<sub>4</sub>V alloy pins provides long-term inhibition of *Staphylococcus aureus* colonization. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007; 17 (10): 2692-6.
  39. Jose B., Antoci V. Jr., Zeiger A., Wickstrom E., Hickok N. Vancomycin covalently bonded to titanium beads kills *Staphylococcus aureus*. *Chem Biol*, 2005; 12 (9): 1041-8.