PROFILASSI ANTIBIOTICA PERIOPERATORIA NELLA CHIRURGIA PROTESICA DELL'ANCA E DEL GINOCCHIO

GRUPPO DI LAVORO LINEE GUIDA SIOT

Responsabile del progetto
PIETRO BARTOLOZZI

Coordinatori
ANDREA PICCIOLI
EMILIO ROMANINI

Redazione del documento
GABRIELE TUCCI
Roma
EMILIO ROMANINI
Roma
GUSTAVO ZANOLI
Ferrara
GLOBE, Gruppo di Lavoro Ortopedia basata sulle prove di efficacia

Revisori Esterni
ENZO MEANI
Centro per il Trattamento delle Complicanze Ortopediche Settiche, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano
CARLO LUCA ROMANÒ
Centro di Chirurgia Ricostruttiva e delle Infezioni Osteo-articolari, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
ERCOLE CONCIA
Dipartimento Patologia e Diagnostica, Sezione Malattie Infettive, Università di Verona
NICOLA PETROSILLO
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive, I.R.C.C.S. "Lazzaro Spallanzani", Roma
MARIO VENDITTI
Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali, Sapienza Università di Roma

Valutazione, selezione e tabulazione delle prove di efficacia
LUCIANO SAGLIOCCA
Napoli
GIOVANNA DE MARCO
Trieste

Indirizzo per la corrispondenza
lineeguidasiot@siot.it

OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

1. Razionalizzare l'uso degli antibiotici in profilassi sulla base delle evidenze scientifiche.
2. Ridurre l'incidenza delle infezioni del sito chirurgico.
3. Ridurre al minimo gli effetti collaterali dell'impiego dei farmaci antimicrobici.
4. Ridurre il rischio di insorgenza di antibiotico-resistenze batteriche.
5. Minimizzare i costi dell'intervento migliorando il rapporto costo/beneficio nella profilassi antibiotica.

FONTI BIBLIOGRAFICHE

Sono state utilizzate le seguenti fonti bibliografiche per la ricerca della letteratura:

- linee guida istituzionali (in particolare SIGN, SNLG, NICE, HTA);
- Cochrane Library;
- MEDLINE;
- EMBASE;
- CINAHL;
- AMEDEO Medical Literature Guide;
- GOOGLE SCHOLAR per la ricerca di letteratura grigia.

QUESITI AFFRONTATI DALLA LINEA GUIDA

- Necessità della profilassi antibiotica.
- Scelta dell'antibiotico.
- Tempi di somministrazione.
- Durata della profilassi.

ASPETTI CHE QUESTA LINEA GUIDA *NON* TRATTA (MA CHE SARANNO OGGETTO DI SUCCESSIVI DOCUMENTI)

- Profilassi antibiotica nei pazienti portatori di protesi che si devono sottoporre a procedure invasive endoscopiche o a cure odontoiatriche.
- Eliminazione dei fattori di rischio relativi al paziente che si deve sottoporre all'intervento.
- Utilità della profilassi con mupirocina nei pazienti candidati ad intervento di chirurgia protesica.
- Procedure per il contenimento della contaminazione batterica in Reparto ed in Camera Operatoria.
- Utilità del cemento antibiotico nella prevenzione delle infezioni.
- Terapia antibiotica delle infezioni periprotesiche.

INTRODUZIONE

La prevenzione delle infezioni chirurgiche rappresenta uno dei presupposti fondamentali per garantire il successo della procedura intrapresa.
Le conseguenze economiche e sociali delle infezioni ospedaliere sono ben note e il loro impatto sulla salute pubblica sta ottenendo sempre maggiore attenzione da parte delle autorità sanitarie a tutti i livelli.
Le infezioni postoperatorie costituiscono all'incirca il 25% di tutte le infezioni ospedaliere, e rappresentano le più impegnative da debellare sia in termini di difficoltà sia di costi [1-3].
La profilassi antibiotica perioperatoria rappresenta il metodo che, preso singolarmente, risulta più efficace nella prevenzione delle infezioni ortopediche. Sono quindi importanti lo sviluppo e l'adozione di protocolli di profilassi adeguati e condivisi che possano essere recepiti agevolmente e stabilmente inseriti nella pratica clinica di tutti i chirurghi ortopedici.
Scopo principale della profilassi antibiotica è quello di ridurre l'incidenza di infezioni del sito chirurgico, senza nel contempo alterare le difese del paziente e con il minor numero di effetti collaterali, impiegando protocolli supportati da evidenze cliniche. La profilassi antibiotica perioperatoria non rappresenta un tentativo di sterilizzare i tessuti, ma persegue lo scopo di ridurre la crescita batterica secondaria alla contaminazione intraoperatoria a un livello che possa essere contenuto dalle difese immunitarie dell'ospite, in particolare dalla fagocitosi, mantenendo al minimo gli effetti sulla flora batterica endogena (Tab. I).

TABELLA I.
Obiettivi della profilassi antibiotica perioperatoria.

• Ridurre l'incidenza di infezioni del sito chirurgico
• Diminuire morbilità e mortalità
• Ridurre costi e durata del trattamento
• Non determinare conseguenze negative per la flora microbica del paziente o dell'ospedale

In generale la chirurgia ortopedica d'elezione è considerata una chirurgia "pulita" per definizione, e in quanto tale gravata da un'incidenza d'infezione inferiore al 2%. In questi casi la profilassi antibiotica non è indicata, tuttavia il posizionamento di corpi estranei all'interno dell'organismo rende l'ospite maggiormente suscettibile allo sviluppo dell'infezione, anche in presenza di inoculi relativamente modesti di microrganismi. Inoltre, le conseguenze spesso devastanti delle complicanze infettive, in termini di morbilità e di prolungata ospedalizzazione nei pazienti portatori di protesi articolari, giustificano in pieno l'impiego della profilassi antibiotica in questo tipo di chirurgia.
Tra la fine degli anni '90 e i primi anni 2000 si sono susseguite una serie di pubblicazioni che sottolineavano come, nonostante la disponibilità di raccomandazioni circa il corretto impiego della profilassi antibiotica (pubblicate nel contesto più generale delle misure atte a contenere il problema globale delle infezioni del sito chirurgico), nella pratica clinica la somministrazione perioperatoria era ancora soggetta a grande variabilità ed a numerosi tipi di errori (scelta del farmaco, timing, durata) [4-13].
Successivamente è stato riferito che si può ottenere il rispetto di queste procedure di buona pratica clinica attraverso dei programmi "educativi" [14]. Di recente, tuttavia, due ampi sondaggi condotti tra gli ortopedici canadesi e statunitensi hanno rivelato che esiste tuttora una notevole variabilità di comportamento [15 16]. Appare quindi utile passare in rassegna le attuali conoscenze sulla profilassi antibiotica nel campo specifico della chirurgia protesica ortopedica per stabilire quali pratiche siano supportate da prove di efficacia clinica, limitando la revisione della letteratura agli studi effettivamente condotti in ambito ortopedico e segnalando gli aspetti che ancora devono essere chiariti e per i quali possono essere fornite solo indicazioni di massima.

NECESSITÀ DELLA PROFILASSI ANTIBIOTICA

Sebbene sia stato in passato argomento controverso, è oramai accertato che l'impiego della profilassi antibiotica in chirurgia ortopedica maggiore rappresenta il metodo più efficace nella prevenzione delle infezioni chirurgiche postoperatorie. Già da molti anni le esperienze di diversi autori e, in seguito, numerose evidenze provenienti da revisioni e studi randomizzati controllati (RCT) hanno infatti dimostrato la validità della somministrazione di farmaci antibiotici nella prevenzione delle infezioni protesiche rispetto al placebo [17-25]. In realtà l'efficacia della corretta somministrazione di antibiotico nella fase perioperatoria è stata dimostrata in maniera così inequivocabile che eventuali studi di confronto antibiotico *vs.* placebo nei pazienti sottoposti ad artroprotesi rappresentano una procedura non più eticamente accettabile. In maniera analoga numerosi lavori hanno confermato l'efficacia della profilassi antibiotica nella prevenzione delle infezioni nell'inchiodamento endomidollare a cielo chiuso, come riassunto in una recente revisione sistematica della Cochrane Collaboration [26]. Attualmente si ritiene che la profilassi antibiotica in chirurgia protesica sia in grado di prevenire un'infezione ogni 13 pazienti ai quali viene somministrata (NNT = 13) [27]. Pertanto le prove inequivocabili a favore dell'efficacia della profilassi antibiotica perioperatoria in queste categorie di pazienti hanno portato a considerare questa pratica lo standard di trattamento in occasione dell'intervento chirurgico e sono stati condotti grandi sforzi per diffondere questa consapevolezza in tutti gli operatori sanitari coinvolti al fine di ottimizzare le procedure che ne garantiscono una somministrazione efficace.

SCELTA DEL FARMACO

L'agente antimicrobico ideale da impiegare in profilassi dovrebbe avere un'eccellente attività in vitro nei confronti dei microrganismi più comunemente responsabili delle infezioni periprotesiche, penetrare efficacemente nei tessuti, possedere un'emivita sierica relativamente lunga (in maniera da garantire un'azione antimicrobica adeguata per la durata dell'intervento), essere relativamente non tossico e infine, fattore di notevole importanza in un periodo di grande attenzione alla riduzione delle spese, avere un costo contenuto.

La scelta della molecola ideale è resa ancora più difficile dal fatto che l'incidenza d'infezione registrata nelle grandi casistiche di chirurgia protesica di anca e ginocchio, pur con discreta variabilità, è sostanzialmente bassa. In generale la percentuale d'infezione dopo atroprotesi d'anca o di ginocchio è rispettivamente dello 0,5-1,5% e dell'1,5-2,5% (Tab. II). Questa incidenza si è modificata poco nel corso degli anni e lo spartiacque in questo senso è rappresentato proprio dall'introduzione della profilassi antibiotica di routine, che contribuì a far scendere i tassi di complicanze settiche degli anni '70, vicini al 10%, al valore attuale.

Da questi valori risulta chiaro che condurre un RCT per valutare l'efficacia relativa di due antibiotici è virtualmente impossibile.

Ad esempio nella chirurgia protesica dell'anca, con una percentuale d'infezione di circa l'1%, un RCT che paragonasse due antibiotici con il 90% di probabilità di dimostrare una riduzione d'infezione del 25% in un gruppo (95% CI) dovrebbe arruolare 50.000 pazienti (Box 1: *Dimensioni del campione (sample size) e potenza statistica*).

TABELLA II.
Percentuale d'infezione in alcune grandi casistiche.

Autore	Anno	Int.	N. interventi	N. infezioni	%
Charnley [28]	1972	THR	582	22	3,8%
Charnley [29]	1972	THR	708	9	1,3%
Fitzgerald et al. [30]	1977	THR	3215	42	1,3%
Hill et al. [20]	1981	THR	951	10	1,05%
Salvati et al. [31]	1982	THR	2289	34	1,5%
Salvati et al. [31]	1982	TKR	886	23	2,6%
Lidwell et al. [32]	1982	THR TKR	8055 (6781 THR - 1274 TKR)	86	1,07%
Eftekhar e Tzitzikalakis [33]	1986	THR	696	6	1%
Brady et al. [34]	1986	THR	352	5	1,4%
Schutzer e Harris [35]	1988	THR	659	6	0,9%
Wilson [36]	1990	TKR	4171	67	1,6%
Bengtson e Knutson [37]	1991	TKR	12118	206	1,7%
Fitzgerald et al. [38]	1992	THR	1628	1	0,06%
Schmalzried et al. [39]	1992	THR	3051	43	1,4%
Wymenga et al. [40]	1992	THR TKR	2651 362	17 9	0,64% 2,5%
Espehaug et al. [41]	1997	THR	10905*	40	0,37%
Eveillard et al. [42]	2001	THR	790	14	1,8%
Engesaeter et al. [43]	2003	THR	22170*	102	0,46%
Blom et al. [44]	2004	TKR	956	9	1%
Hamilton e Jamieson [45]	2008	THR	1993	29	1,45%
Willis-Owen et al. [46]	2010	THR TKR	5277	51	0,98%

* Dati da registro nazionale.
THR = protesi totale d'anca; TKR = protesi totale di ginocchio.

Considerando queste limitazioni e per il fatto che gli studi presenti in letteratura (comprese tre metanalisi di confronto tra cefalosporine e altri antibiotici) non forniscono prove definitive, si può affermare che sulla base dei dati disponibili non è possibile stabilire la superiorità di una singola molecola rispetto ad un'altra.
La scelta dell'antibiotico dovrebbe quindi essere effettuata sulla base dei patogeni attesi in quella particolare disciplina, tenendo anche in considerazione le caratteristiche dell'ecosistema locale in termini di resistenza agli antibiotici.
Dalle casistiche relative all'eziologia delle infezioni postchirurgiche si desume che i principali agenti di infezione in chirurgia ortopedica sono *Staphylococcus species* coagulasi negative, soprattutto *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*, che vengono isolati nella maggior parte delle infezioni postoperatorie (Tab. III).
La profilassi è quindi essenzialmente antistafilococcica.

I farmaci che hanno ricevuto maggiore attenzione in termini di studi clinici in ortopedia sono le cefalosporine, i glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina) e alcune penicilline in associazione a inibitori delle betalattamasi. Nel 1999

TABELLA III.
Microrganismi responsabili delle infezioni periprotesiche.

Autore	Rivista e anno	Popolazione studiata (N. infezioni - %)	Microrganismi isolati (N. o %)	
Johnson [47]	JBJS 1986	471 TKR in un periodo di 5 anni: 23 infezioni superficiali (4,9%), 29 profonde (6,2%)	**Superficiali**	**Profonde**
			S. aureus 7	*S. aureus* 13
			S. albus 12	*S. albus* 7
			Streptococcus spp. 2	*Streptococcus spp.* 5
			Corynebacterium 0	*Corynebacterium* 1
			Gram – 2	Gram – 3
Wilson [36]	JBJS 1990	4173 TKR tra il 1973 e il 1987 (67 infezioni - 1,6%)	*S. aureus* 42. *Streptococcus spp.* 5 Gram – 5 Flora mista 2	
Tsukayama [48]	JBJS Am 1996	106 infezioni (147 isolamenti) in un singolo centro dal 1980 al 1991 (popolazione totale non specificata)	* Gram positivi (109) 74% MSSA 33 SCN 56 (48% MR) 9 *Streptococcus spp.* 14 *Enterococcus spp.* 6 * Gram negativi (21) 14% *Enterobacteriaceae* 16 *P. aeruginosa* 5 * Anaerobi 12 * Miscellanea 5	
Segawa [49]	JBJS Am 1999	88 infezioni su TKR trattate tra il 1980 e il 1995 (diversi centri, comprese 133 revisioni - popolazione totale non specificata)	*S. aureus* 31 SCN 33 *Streptococcus spp.* 11 *Enterococcus spp.* 9 *Pseudomonas* 2 *Enterobacter* 1 *Propionibacterium* 1	
Pandey [50]	Arch Orthop Trauma Surg 2000	617 revisioni di THR tra il 1992 ed il 1996 (81 isolamenti - 13%)	SCN 39 *S. aureus* 11 *Streptococcus spp.* 8 *Enterococcus spp.* 6 *Corynebacterium* 3 *P. aeruginosa* 2 *Propionibacterium spp.* 2 Flora mista 10	

(continua)

(Tab. III - segue)

Peersman [51]	Clin Orthop 2001	6489 TKR tra il 1993 ed il 1999 (116 infezioni - 1,8%)	MSSA 35% MSSE 15% *Streptococcus agalactiae* 6% *E. coli* 4% MRSA 4% Polimicrobiche 9% Altri 11% Nessun isolamento 19%
Blom [44]	JBJS Br 2004	956 TKR tra il 1993 e il 1996 (9 infezioni - 1%)	SCN 5 *S. aureus* 1 *S. epidermidis* 1 Flora mista 1 Nessun isolamento 1
Ridgeway [52]	JBJS Br 2005	Multicentrico: studio di sorveglianza (dati raccolti tra il 1997 ed il 2001) su 24808 THR, revisioni di anca, endoprotesi, revisioni di endoprotesi (102 ospedali)	**THR**: MRSA 24,3%; MSSA 21,9%; SCN 15,3%; *Enterococcus spp.* 8,6%; coliformi 7,7%; *Pseudomonas spp.* 7,5%; *Proteus spp.* 1,5%; *Bacillus spp.* 2%; altri 11,1% **Revisioni anca**: MRSA 41,3%; MSSA 22,6%; SCN 6,5%; *Enterococcus spp.* 8,7% coliformi 5,9%; *Pseudomonas spp.* 3,9%; *Proteus spp.* 1,9%; *Bacillus spp.* 1%; altri 9% **Endoprotesi**: MRSA 20,3%; MSSA 20,3%; SCN 13,5%; *Enterococcus spp.* 6%; coliformi 7,5%; *Pseudomonas spp.* 4,5%; *Proteus spp.* 2,2%; *Bacillus spp.* 3%; altri 21,8% **Revisioni di endoprotesi**: MRSA 39%; MSSA 11%; SCN 5,5%; *Enterococcus spp.* 5,5%; coliformi 5,5%; *Pseudomonas spp.* 11%; *Proteus spp.* 5,5%; *Bacillus spp.* 0%; altri 17%
Phillips [53]	JBJS Br 2006	Isolamenti dal 1987 al 2001 su 5947 THR (34 - 0,57%) e 4788 TKR (41 - 0,86%)	SCN 27 (36%) MSSA 19 (25%) *Enterococcus spp.* 7 (9%) *Streptococcus spp.* 5 (7%) MRSA 3 (4%) *E. coli* 3 (4%) *P. aeruginosa* 3 (4%) *Klebsiella spp.* 2 (3%) *Acinetobacter spp.* 1 (1%) *Aerococcus viridans* 1 (1%) *Corynebacterium spp.* 2 (3%) *Propionibacterium 1* (1%) *Salmonella spp.* 1 (1%)
Fulkerson [54]	JBJS Am 2006	Analisi retrospettiva su 194 isolamenti tra il 1991 ed il 2003	*Staphylococcus aureus* 67 (35%) *Staphylococcus epidermidis* 61 (31%) *Streptococcus spp.* 22 (11%) *Enterococcus spp.* 14 (7%) *E. coli* 4 (2%) *Pseudomonas aeruginosa* 5 (3%) *Corynebacterium spp.* 4 (2%) Altri 17 (9%)
Joshy [55]	J Orthop Surg 2007	27 isolamenti tra il 1998 ed il 2004	MSSA 11 MRSA 6 MRSE 5 MSSE 1 *S. haemolyitcus* 1 *Propionibacterium* 1 *Serratia marcescens* 1 *E. coli* 1

(continua)

(Tab. III - segue)

Muller [56]	J Orthop Surg Res 2008	50 pazienti sottoposti a revisione 2-stage di THR per sospetta infezione tra il 2005 ed il 2007 (37 isolamenti)	SCN 13 MSSA 10 *Enterococcus faecalis* 4 *Propionibacteria* 3 *B streptococcus* 2 *E. coli* 2 *Pseudomonas aeruginosa* 2 MRSA 1		
Chesney [57]	J Arthroplasty 2008	1509 casi TKR tra il 1998 ed il 2005 (16 infezioni - 1%)	SCN 5 MSSA 3 MRSA 2 *Pseudomonas* 2 SCN + *Serratia marcescens* 1 Streptococco gruppo C 1 Nessun isolamento 2		
Pulido [58]	Clin Orthop 2008	9245 THR e TKR tra il 2001 e il 2006 (63 infezioni - 0,7%)	MRSA 12 MSSA 12 MRSE 7 MSSE 5 *Staphylococcus lugdunensis* 1 *Streptococcus agalactiae* 3 *Streptococcus pyogenes* 1 *Streptococcus mitis* 3 *Streptococcus pneumoniae* 1 *Corynebacterium striatum* 1 *E. coli* 2 *Klebsiella pneumoniae* 2 *Proteus mirabilis* 1 *P. aeruginosa* 1 *Serratia marcescens* 1 Polimicrobiche 4 Nessun isolamento 6		
Hamilton [45]	Can J Surg 2008	1993 operate nel periodo 72-2000 (29 infezioni - 1,45%)	*S. aureus* 10 *S. epidermidis* 5 *Streptococcus spp.* 5 Flora mista 4 *Enterobacter* 2 *E. coli* 1 *Pseudomonas* 1 Nessun isolamento 1		
Rao [59]	Clin Orthop 2008	Isolamenti in un singolo centro dal 2002 al 2005 (N. non riferito - incidenza 1,1%)		THR	TKR
			MSSA	34%	32%
			MRSA	31%	21%
			SCN	23%	14%
			Enterococcus spp.	0%	12%
			Gram –	12%	21%

THR = protesi totale d'anca; TKR = protesi totale di ginocchio; MSSA = *S. aureus* meticillino-sensibile; MRSA = *S. aureus* meticillino-resistente; MSSE = *S. epidermidis* meticillino-sensibile; SCN = Stafilococchi coagulasi negativi.

è stata condotta un'esauriente revisione sistematica sulla profilassi antibiotica nella chirurgia protesica dell'anca a cura dell'*Health Technology Assessment* commissionata dal servizio sanitario nazionale britannico [60]. Questo studio ha preso in considerazione tutti gli RCT pubblicati tra il 1966 ed il 1998 che valutavano la profilassi antimicrobica nella prevenzione delle infezioni dopo artroprotesi totale d'anca. Il risultato per quanto riguarda gli

BOX 1
Dimensioni del campione (*sample size*) e potenza statistica

La ricerca clinica che valuta trattamenti e risultati si basa su prove statistiche. Poiché è solitamente impossibile eseguire degli studi sull'intera popolazione di riferimento, si utilizzano dei campioni il più possibile rappresentativi della popolazione stessa e rispondenti a dei criteri d'inclusione. Questi campioni vengono studiati nel dettaglio valutando le caratteristiche d'interesse alla ricerca di eventuali differenze. Il risultato estratto dal campione rappresenta un'approssimazione del risultato "reale" che i avrebbe studiando tutti i soggetti della popolazione con le medesime caratteristiche predefinite. In linea di massima maggiori sono le dimensioni del campione più precisa risulterà la stima del risultato reale.
Uno studio clinico prevede di solito il confronto fra 2 o più gruppi, esposti a interventi diversi. Nel caso in cui vengano riscontrate delle differenze tra i gruppi si pone il problema se le differenze osservate siano reali o dovute solamente al caso. Attraverso l'analisi statistica è possibile valutare in che misura l'informazione estratta dal campione sia rappresentativa di un risultato reale. Lo scopo principale dei test statistici è minimizzare la probabilità di un errore di tipo I, cioè quella situazione in cui si conclude che vi sono differenze tra i due gruppi quando in realtà questa disparità non esiste. A questa probabilità (p) si assegna un valore alfa (α), convenzionalmente stabilito di 0,05 al cui livello c'è una probabilità su 20 (5%) che la differenza individuata sia interamente dovuta al caso. Per convenzione questa probabilità inferiore ad 1/20 viene considerata tanto piccola da essere trascurabile ed è per questo motivo che se un test statistico produce un risultato di $p < 0,05$ è possibile affermare che la differenza osservata tra i due bracci di trattamento è reale. Scegliendo un $p < 0,01$ la "certezza" aumenta al 99%. Uno studio può produrre risultati statisticamente non significativi per due motivi: non vi sono reali differenze tra le due variabili in esame, e questa è la condizione auspicabile. È possibile, tuttavia, che le differenze esistano, ma lo studio non abbia la potenza sufficiente a dimostrarne l'esistenza, in altre parole che il campione sia troppo piccolo per raggiungere una significatività statistica. Questo è l'errore di tipo II. La probabilità di commettere un errore di tipo II è quantificata come beta (ß). La probabilità di evitare questo tipo di errore è il complemento di beta (1- ß) e definisce la potenza statistica dello studio. Una potenza statistica di norma accettata in uno studio è dell'80-90% (errore ß < 0,2; < 0,1): uno studio con una possibilità dell'80% di individuare come statisticamente significativa una reale differenza tra i due gruppi se essa esiste. In definitiva l'errore α è la possibilità di considerare erroneamente non casuale una differenza tra i due bracci dovuta in realtà al caso, mentre l'errore ß si riferisce alla possibilità di considerare falsamente dovuta al caso una differenza tra i due bracci che in realtà esiste.
Quando la dimensione del campione (*sample size*) è piccola, lo studio è particolarmente suscettibile all'errore di tipo II. D'altra parte più piccola è la differenza che si prevede di rilevare tra i due gruppi, maggiore sarà il numero di pazienti da reclutare nella ricerca.
Quindi nel pianificare uno studio randomizzato controllato, affinché i risultati possano fornire stime credibili, è importante stabilire a priori la numerosità del campione e tener conto della differenza attesa nella misura di outcome che si prevede tra i due gruppi, dell'errore α accettato e dell'errore ß accettato.

antibiotici considerati è stato che non è possibile stabilire la superiorità di un farmaco su un altro. In seguito è stato ulteriormente dimostrato che nessuno studio o revisione con caratteristiche metodologiche adeguate ha documentato la maggiore efficacia di una cefalosporina di III o di IV generazione rispetto ad altri antibiotici con spettro più limitato. Sono sempre maggiori invece le segnalazioni riguardanti la possibilità di selezione di ceppi di microrganismi antibiotico-resistenti (in particolare MRSA – *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente) a seguito dell'utilizzo di cefalosporine a spettro più ampio (Box 2: *Il problema della resistenza agli antibiotici: una sfida globale*).
L'impiego di antibiotici ad ampio spettro e in particolare delle cefalosporine di III e IV generazione è stato inoltre associato alla comparsa delle coliti da *C. difficile*, una delle complicanze più temibili della terapia antibiotica. Fino al 16% dei casi di colite da *C. difficile* nei pazienti chirurgici sono conseguenza diretta della sola somministrazione della profilassi antibiotica perioperatoria [61]. Inoltre studi recenti hanno rivelato che dal 1984 al 2000 si è verificato un aumento dell'incidenza di mortalità legata al *C. difficile* dal 3,5 al 15,3% [62].
È particolarmente importante sottolineare in questo contesto che, al contrario, quando la profilassi antibiotica perioperatoria viene somministrata in maniera razionale, l'incidenza di coliti da *C. difficile* in chirurgia protesica di anca e ginocchio tende ad essere molto bassa [63]. Questa complicanza dell'utilizzo improprio degli antibiotici si è di recente nuovamente imposta all'attenzione della comunità scientifica internazionale oltre che per la sua frequenza, anche per la comparsa di ceppi particolarmente aggressivi di *C. difficile* (cosiddetti PCR ribotype 027) associati ad una morbilità e mortalità particolarmente elevate [64 65].
Nel 2008 è stata pubblicata una revisione sistematica condotta con la stessa strategia di ricerca bibliografica della monografia HTA del 1999 (e di cui rappresenta in sostanza un aggiornamento) sulla profilassi antibiotica in chirurgia protesica [27].
Questo studio recente conferma che a tutt'oggi non è possibile effettuare una scelta ragionata in termini di effica-

BOX 2
Il problema della resistenza agli antibiotici: una sfida globale

La resistenza batterica è un fenomeno che si verifica quando i microrganismi subiscono dei mutamenti che riducono o eliminano l'efficacia degli agenti utilizzati per combattere l'infezione. Negli ultimi 60 anni i batteri, in particolare i patogeni per l'uomo, hanno progressivamente sviluppato fenomeni di resistenza agli antibiotici. Se da un lato non si può impedire questo processo che avviene casualmente e fa parte della normale evoluzione dei batteri, d'altra parte è dimostrato che la diffusione e la trasmissione della resistenza batterica sono fortemente associate all'uso (e all'abuso) della terapia antibiotica. La comparsa della resistenza batterica dipende dalla velocità di replicazione dei batteri: il tempo di generazione di un patogeno per l'uomo in condizioni favorevoli è di circa 20 minuti, circa 500.000 volte più veloce di quello dell'uomo (20 anni): ad esempio le cellule di E. *coli* in un colon umano si dividono 2 x 10^{10} volte al giorno. Quindi le mutazioni evoluzionistiche che avvengono nell'arco di generazioni in campo microbiologico possono verificarsi in tempi di ore o giorni. Con queste velocità di replicazione i batteri acquisiscono velocemente fenomeni di resistenza agli antibiotici utilizzati per combatterli, soprattutto quando questi vengono utilizzati in maniera inappropriata. L'impiego degli antibiotici è aumentato progressivamente nel corso degli anni. Attualmente questi farmaci rappresentano il 20-50% dell'intera spesa farmaceutica e vengono somministrati a circa il 50% dei pazienti ospedalizzati. Ogni anno vengono somministrati 180 milioni di kg di antibiotici e circa il 50% delle prescrizioni risulta inappropriato. Questo utilizzo massiccio altera l'ecosistema dei batteri e li sottopone a un'enorme pressione di selezione, mai riscontrata in precedenza nella storia dell'evoluzione. È facile comprendere come questa pressione di selezione, unita al frequente scambio di materiale genetico possa portare, con una velocità di replicazione tale, alla rapida comparsa della resistenza agli antibiotici con cui i batteri vengono a contatto. Dopo l'introduzione di un agente antibatterico i microrganismi sviluppano rapidamente fenomeni di resistenza: il primo esempio nella storia è rappresentato dall'aumento della resistenza alla penicillina nello S. *aureus* passata da meno dell'8% nel 1945 a circa il 60% nel 1949 (oggi oltre il 95% degli isolamenti di S. *aureus* nel mondo risultano resistenti). Attualmente molti altri organismi patogeni hanno acquisito la resistenza ad uno o più antibiotici un tempo efficaci per debellarli. Il problema viene amplificato dal fatto che negli uomini gli antibiotici vengono utilizzati ampiamente per trattare e prevenire le malattie infettive, ma il loro utilizzo è notevole anche in agricoltura in cui la somministrazione di antibiotici non si pratica solo per la prevenzione ed il trattamento delle infezioni, ma anche per accelerare la crescita degli animali negli allevamenti intensivi. Inoltre gli agenti antimicrobici vengono usati nel trattamento delle infezioni batteriche delle piante e dei pesci. Questo uso estensivo (ed inappropriato) degli antibiotici ha portato nel corso degli ultimi anni alla comparsa di fenomeni di multiresistenza sempre più preoccupanti e che riguardano microrganismi patogeni responsabili di gravi problemi di morbilità e mortalità (ad es. MRSA, VRE). Queste considerazioni, che hanno portato alcuni autorevoli microbiologi a preconizzare un'era "postantibiotica", spiegano l'enfasi con cui le Autorità sanitarie e gli specialisti del settore trattano l'argomento della resistenza agli antibiotici e le importanti campagne rivolte a tutti gli operatori del settore, ma anche, più recentemente, all'opinione pubblica in generale. Attualmente la resistenza agli antibiotici viene considerata un problema medico, economico e sociale di dimensioni enormi ed il timore che in un prossimo futuro si possano diffondere ceppi di microrganismi resistenti ad ogni tipo di antibioticoterapia (cosidddetti *superbugs*) giustifica appieno le preoccupazioni e gli sforzi messi in campo per contenere questa emergenza.

cia comparativa basata su prove desunte da studi clinici (Tab. IV). Ancora una volta viene sottolineato che la scelta del farmaco si deve basare, oltre che sui resoconti della letteratura circa gli agenti eziologici delle infezioni periprotesiche, sulle politiche decisionali delle singole istituzioni sanitarie in rapporto anche ai progetti locali di sorveglianza epidemiologica.
In definitiva le cefalosporine di prima o seconda generazione rappresentano i farmaci più studiati e raccomandati, mentre i glicopeptidi sono stati utilizzati e indagati in particolare quali farmaci alternativi in caso di allergia o in contesti nei quali si ritenga necessario inserirli in profilassi per agire nei confronti di un ecosistema locale con un'elevata prevalenza di MRSA, MRSE o MRSCN.
A questo proposito si è andato accentuando negli ultimi anni il problema legato alla comparsa di ceppi resistenti alle cefalosporine di I-II generazione negli isolati da contaminazione intraoperatoria o da protesi infette [54 66]. Numerosi studi sottolineano la crescita di questi isolamenti (soprattutto MRSA) in particolare per quanto riguarda le infezioni che insorgono in comunità in soggetti che hanno contatti con le strutture sanitarie (*healthcare associated infections*), ma più recentemente anche in campo ortopedico [52 67-71]. Sulla base di queste considerazioni alcuni esperti suggeriscono di utilizzare i glicopeptidi nella profilassi di interventi ad alto rischio con impianto di materiale protesico quando si osserva una frequenza particolarmente alta di infezioni del sito chirurgico da MRSA.
L'isolamento di una percentuale significativa di stafilococchi meticillino-resistenti all'interno di una singola struttura è stato tradizionalmente ritenuto il segnale per iniziare a valutare la possibilità di modificare l'agente antimicrobico utilizzato in profilassi. Questa evenienza giustificherebbe infatti l'impiego routinario di glicopeptidi in profi-

TABELLA IV.
Studi comparativi tra diversi antibiotici in Chirurgia Ortopedica.

Autore	Rivista	Anno	Farmaci studiati	Popolazione
Pollard	BMJ	1979	Cefaloridina *vs.* flucloxacillina	THR
Ritter	Orthopedics	1983	Cefalotina *vs.* cefamandolo	THR
DeBenedictis	Rev Infect Dis	1984	Cefazolina *vs.* cefonicid	THR/TKR
Soave	Orthopedics	1986	Cefalotina *vs.* ceforanide	THR
Davies	J Antimicrob Chemother	1986	Cefamandolo *vs.* cefradina *vs.* cefuroxime	THR/TKR
Jones	Diagn Microbiol Infect Dis	1987	Ticarcillina/ac. clavulanico *vs.* cefotaxime	THR/TKR
Davis	Orthopedics	1987	Cefazolina *vs.* cefonicid	THR/TKR
Bryan	Clin Orthop	1988	Cefazolina *vs.* cefamandolo	THR/TKR
Vainionpaa	Arch Orthop Trauma Surg	1988	Cefamandolo *vs.* cloxacillina	THR/TKR
Evrard	Int Orthop	1988	Cefazolina *vs.* cefamandolo	THR
Jones	Drugs	1988	Cefazolina *vs.* cefoxitina *vs.* cefotaxime	THR/TKR
Wall	Antimicrob Chemother	1988	Teicolpanina *vs.* cefuroxime	THR/TKR
Mollan	Eur J Surg	1992	Teicoplanina *vs.* cefamandolo	THR/TKR
Mauheran	JBJS (Am)	1994	Cefazolina *vs.* cefuroxime	THR/TKR
Suter	Eur J Clin Microbiol Infect Dis	1994	Teicoplanina *vs.* cefamandolo	THR
Periti	Eur J Clin Microbiol Infect Dis	1999	Teicoplanina *vs.* cefazolina	THR/TKR

(da Albuhairan et al., 2008) [27].

lassi. Il valore soglia all'interno del singolo ospedale oltre il quale sarebbe opportuno passare ad una profilassi con glicopeptidi è tuttora oggetto di discussione (20-50%). Recentemente è stato condotto un notevole studio di analisi costo-efficacia riguardante un tale possibile "switch", da betalattamine ad azione antistafilococcica a glicopeptidi nella profilassi di routine in chirurgia. Sono stati identificati tutti gli studi successivi al 1990 (anno in cui ha cominciato a manifestarsi il problema degli MRSA) e in particolare tre di area ortopedica.
Questa revisione sistematica della letteratura ha concluso che non vi sono evidenze sufficienti a stabilire se vi sia una soglia di prevalenza di MRSA oltre la quale la profilassi routinaria con glicopeptidi potrebbe essere clinicamente ed economicamente efficace [72].
Anche le linee guida redatte da *British Society for Antimicrobial Chemotherapy*, *Hospital Infection Society* e *Infection Control Nurses Association* raccomandano di limitare l'uso dei glicopeptidi a singoli pazienti con una storia di colonizzazione/infezione da MRSA non eradicate o provenienti da realtà dove le infezioni da MRSA sono frequenti. Viene anche in questo caso ribadito che non è mai stato concordato un valore soglia per considerare frequente un'infezione da MRSA e che è importante conoscere i dati epidemiologici locali per decidere la strategia di profilassi più adeguata [73].
In sostanza quindi, mentre da un lato il passaggio a una profilassi di routine con glicopeptidi in chirurgia ortopedica sembra tuttora sconsigliabile, appare importante prendere in considerazione la possibile diffusione ospedaliera (nei pazienti o nello staff sanitario) di MRSA, visto anche l'aumento degli isolamenti di questi ceppi resistenti in Europa, documentato dalle indagini di sorveglianza epidemiologica condotte dalle istituzioni internazionali preposte (*EARSS Annual Report 2008*) [74].
In particolare è stato proposto di considerare la profilassi con glicopeptidi nei pazienti che per motivi vari risultino a rischio di colonizzazione da MRSA. Diversi studi hanno identificato alcuni fattori di rischio specifici (Tab. V) [67 75-78] che potrebbero giustificare una profilassi antibiotica perioperatoria con glicopeptidi.
Tuttavia uno studio recente di ambito ortopedico che ha confrontato tre regimi di antibioticoprofilassi nella chirurgia protesica di anca e ginocchio mette in dubbio la reale efficacia di modificare le attuali raccomandazioni sulle cefalosporine di I-II generazione come farmaci di prima scelta [79].

TABELLA V.
Fattori predisponenti all'infezione da MRSA.

Recente documentazione d'infezione/colonizzazione da MRSA
Soggiorno in reparti di lungodegenza o istituti di riabilitazione
Ricoveri ospedalieri nei precedenti 6-12 mesi
Terapie antibiotiche e.v. nei precedenti 30 gg
Recente somministrazione di fluorochinoloni per os
Pazienti diabetici
Pazienti emodializzati cronici (o altri frequenti accessi ospedalieri per medicazione di ulcere, ferite chirurgiche, ecc.)

TEMPI DI SOMMINISTRAZIONE

Il razionale della profilassi antibiotica è che il farmaco raggiunga la massima concentrazione nei tessuti al momento dell'intervento chirurgico.
Il dosaggio dell'antibiotico scelto, qualunque esso sia, va adattato alle sue caratteristiche farmacocinetiche in maniera tale da garantire il mantenimento di livelli di antibiotico sierici e tessutali in grado di inibire la contaminazione microbica per tutta la durata dell'intervento chirurgico. Per assicurare il corretto raggiungimento e mantenimento dei livelli terapeutici durante l'intervento il farmaco va dunque somministrato *per via endovenosa* entro i 30-60 minuti che precedono l'incisione cutanea* e almeno cinque o dieci minuti prima di gonfiare un'eventuale fascia ischemica, con modeste differenze tra molecole diverse in relazione alla farmacocinetica. Ciò allo scopo di permettere un'adeguata diffusione del farmaco nei tessuti.
Nel corso degli anni si sono andate accumulando una serie di prove scientifiche a supporto del concetto secondo il quale uno dei presupposti essenziali per un'efficace profilassi antibiotica perioperatoria è rappresentato dalla somministrazione della prima dose in prossimità dell'inizio dell'intervento chirurgico. È infatti dimostrato che più ci si allontana dal momento ottimale della somministrazione, maggiore è la percentuale d'infezione negli interventi chirurgici [80 81]. Questo aspetto della prima somministrazione "just in time" è stato negli ultimi anni oggetto di numerose revisioni critiche e successivamente di campagne educative [82]. L'importanza del timing corretto della prima dose è stata recentemente sottolineata in diversi studi clinici e fa ormai parte delle raccomandazioni ufficiali di buona pratica clinica, tanto che negli Stati Uniti è inserita tra le misure "pay-for-performance" [83]. Recentemente sono stati anche studiati i problemi legati alle attività che in camera operatoria possono interferire con il timing corretto di somministrazione[84] e sono state proposte una serie di misure rivolte a tutti gli operatori coinvolti (anche gli anestesisti sono risultati sensibili al problema [85]). Infine è stato proposto di inserire la verifica dei tempi della prima dose nella checklist preoperatoria di routine per favorirne la corretta tempistica [86 87].
Le dosi successive andranno stabilite sulla base della farmacocinetica del farmaco scelto. Se si utilizzano cefalosporine (ad emivita relativamente breve) la somministrazione nelle 24 ore dopo l'intervento avverrà ogni 6-8 ore. Nel caso di profilassi con glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina) è raccomandata la dose singola (Tab. VI).

TABELLA VI.
Protocollo di profilassi antibiotico a breve termine (24 ore).

Farmaco	Dose preoperatoria	Dosi successive (2-3 dosi)
Cefazolina	1-2 g	1 g ogni 8 ore
Cefamandolo	2 g	1-2 g ogni 2 ore
Cefuroxime	2 g	1 g ogni 6 ore
Vancomicina	1 g	-
Teicoplanina	400-800 mg	-

TABELLA VII.
Dose intraoperatoria aggiuntiva (*Redosing*).

Farmaco	Emivita (ore)	Intervallo dosi intraoperatorie (ore)
Cefazolina	1,9	4
Cefuroxime	1,8	4
Cefamandolo	1	1-2
Clindamicina	2,4	5-6
Vancomicina	4-9	-
Teicoplanina	48-72	-

Nonostante non vi siano evidenze certe in proposito, solitamente viene raccomandata un'ulteriore dose di antibiotico nel caso che l'intervento superi le 3-4 ore, e comunque una volta trascorso un tempo pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato (Tab. VII). Analogamente viene

* La via endovenosa consente di ottenere livelli adeguati di farmaco in circolo indipendentemente da variabili legate all'assorbimento da parte del paziente. Inoltre i dati sulla biodisponibilità e sulle caratteristiche farmacocinetiche dei singoli farmaci sono stati desunti da studi che prevedevano la somministrazione endovenosa degli agenti antibatterici.

consigliato un "redosing" quando durante l'intervento si verifichi una considerevole perdita di sangue (superiore ai 1500 ml o se è stata eseguita un'emodiluizione oltre i 15 ml/kg), naturalmente dopo aver provveduto al riequilibrio delle condizioni circolatorie.

DURATA DELLA PROFILASSI

Negli ultimi 25 anni una mole di evidenze cliniche si è andata accumulando a favore dell'impiego di una profilassi antibiotica a breve termine. La già citata revisione sistematica di Glenny [60] che prendeva in esame tutti gli RCT pubblicati tra il 1966 e il 1998, concludeva che *non vi è alcuna evidenza che prolungare la terapia antibiotica oltre le 24 ore postoperatorie riduca la percentuale di infezioni*.

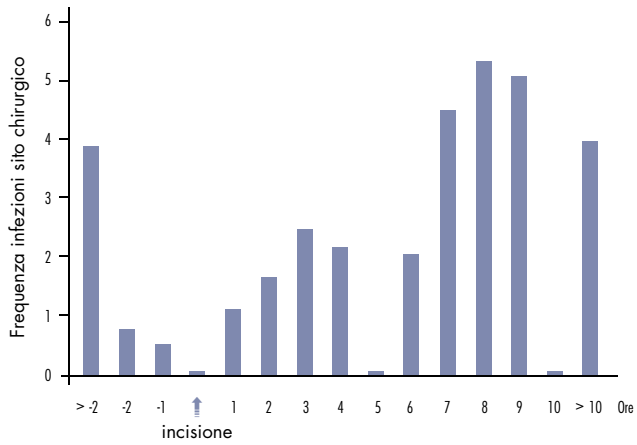
Diverse altre successive linee guida e direttive basate sulla raccolta di simili evidenze hanno confermato l'indicazione ad eseguire una profilassi a breve termine, con dose singola o con un massimo di tre dosi postoperatorie, e comunque limitata alla prima giornata postoperatoria [1 88-90].

In definitiva un prolungamento della profilassi antibiotica perioperatoria oltre le 24 ore è inutile in quanto tende ad aumentare i costi in assenza di una maggiore efficacia nella prevenzione delle infezioni ed espone il paziente al rischio di sviluppare la colite da *C. difficile*.

Inoltre, in una visione più ampia, la profilassi prolungata oltre le 24 ore presenta un effetto negativo sulla flora batterica del singolo paziente e del reparto in quanto favorisce la selezione di microrganismi patogeni resistenti alla terapia antibiotica.

In questo contesto bisogna sottolineare il fatto che l'efficacia della somministrazione della dose singola preoperatoria di antibiotico si è andata progressivamente affermando nella letteratura ortopedica per quanto riguarda il campo dell'osteosintesi di fratture non esposte. Nel 2004 una metanalisi riguardante la chirurgia per fratture di collo femore (periodo di ricerca 1966-2000) concludeva che l'efficacia della profilassi antibiotica nei confronti della riduzione dell'incidenza d'infezione sembrava essere uguale in caso di dose singola preoperatoria o di dosi multiple [91]. Analogamente, in seguito, un'altra metanalisi ha preso in considerazione gli studi di confronto tra dose singola e dosi multiple nelle fratture chiuse [92]. Questa revisione della letteratura ha sofferto di problemi metodologici imposti dalla scarsità di lavori specifici sull'argomento, per cui è stato necessario l'accorpamento dei dati, fatto che ha portato ad intervalli di confidenza piuttosto ampi che inficiano parzialmente le conclusioni. Pur con queste limitazioni, espressamente sottolineate dagli autori, sembra che l'impiego di dosi multiple postoperatorie non fornisca reali vantaggi nei confronti del rischio d'infezione. La dose singola si è dimostrata anche vantaggiosa in termini di costo-efficacia [93]. Sulla base di questi riscontri

FIGURA 1.
Più la prima somministrazione dell'antibiotico è lontana dal momento dell'incisione maggiore è la probabilità d'infezione.



(da Classen et al., 1992; SNLG 17 Antibioticoprofilassi perioperatoria nell'adulto, mod.) [80 90]

di recente alcuni autori hanno proposto di estendere la profilassi antibiotica perioperatoria con singola dose alla chirurgia protesica [94 95].

In realtà per quanto concerne questo particolare argomento (dose singola *vs.* multipla in chirurgia protesica ortopedica) la ricerca sistematica della letteratura ha mostrato, a differenza della traumatologia delle fratture non esposte, una sorprendente carenza di RCT specifici. È in questi casi di scarsità di prove certe provenienti da studi randomizzati controllati che bisogna ricercare altrimenti le migliori informazioni disponibili (*best available evidence*) [96]. In quest'ottica è stato tenuto in grande considerazione un vasto studio osservazionale di coorte pubblicato nel 2003 che riporta i dati che emergono dal registro nazionale delle protesi norvegese [43]. L'analisi di questa mole di dati (22.170 protesi d'anca nel periodo 1987-2001) dimostra un'incidenza d'infezione leggermente minore nei pazienti che hanno ricevuto una protesi con cemento antibiotico e una profilassi sistemica con 4 dosi di antibiotico il giorno dell'intervento. Simili risultati a favore della dose multipla nelle 24 ore erano già stati ottenuti in uno studio randomizzato controllato con un campione insufficiente a raggiungere risultati statisticamente significativi [97].

In attesa quindi di ulteriori prove derivanti da studi ben ideati e ben condotti con campioni adeguati, appare prudente e in linea con le evidenze disponibili consigliare ancora, nel campo specifico della chirurgia protesica di anca e di ginocchio, una profilassi antibiotica a breve termine (24 ore) con 2-3 dosi postoperatorie di antibiotico.

IMPLEMENTAZIONE, AGGIORNAMENTO, REVISIONE

Questo documento si intende efficace ed aggiornato al momento della sua presentazione attuale, ma prevede un costante processo di revisione ed aggiornamento che andrà basato sulle nuove informazioni eventualmente provenienti dalla letteratura. In particolare è importante considerare quanto esposto a proposito dell'evoluzione dei fenomeni e delle caratteristiche di resistenza dei microrganismi che peraltro possono variare a seconda delle specifiche realtà epidemiologiche locali. Con scadenze prestabilite andrà valutato inoltre l'impatto dell'applicazione delle attuali Linee Guida di profilassi antibiotica perioperatoria sulla flora microbica delle singole realtà ospedaliere tenendo in debito conto la frequenza e la tipologia degli isolamenti batterici. Sulla base di questi riscontri sarà possibile, se necessario, valutare modifiche alle raccomandazioni attuali. Inoltre sono auspicabili procedure periodiche di audit che consentano, sulla base anche delle esigenze e dei rilievi effettuati da tutto il personale sanitario coinvolto nell'applicazione dei protocolli, di rivalutare nel tempo le eventuali problematiche connesse alla sua applicazione.

SCHEMA RIASSUNTIVO DELLA PROFILASSI ANTIBIOTICA IN CHIRURGIA PROTESICA

Efficacia	dimostrata
Antibiotico di scelta	non vi è un'indicazione assoluta: sono raccomandate cefalosporine di I-II generazione, in alternativa possono essere presi in considerazione i glicopeptidi in caso di elevate incidenze/maggiore rischio d'infezione da MRSA
Via di somministrazione	endovenosa
Prima dose	30-60 min prima dell'incisione
Timing	mantenere livelli sierici e tessutali adeguati per tutta la durata dell'intervento (considerare la farmacocinetica del farmaco scelto)
Durata	Breve termine (24 h)

Bibliografia

1. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. *Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:250-278.
2. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, et al. *The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:725-30.
3. Weinstein RA. *Nosocomial infection update*. Emerg Infect Dis 1998;4:416-20.
4. Silver A, Eichorn A, Kral J, et al. *The antibiotic prophylaxis study group. Timeliness and use of antibiotic prophylaxis in selected inpatient surgical procedures*. Am J Surg 1996;171:548-52.
5. Ronveaux O, Mertens R, Jans B, et al. *Methods in surgical antibacterial prophylaxis in Belgium, 1992-1995*. Acta Clin Belg 1996;51:386-94.
6. Evans RS, Pestotnik SL, Burke JP, et al. *Reducing the duration of prophylactic antibiotic use through computer monitoring of surgical patients*. DICP (The Annals of Pharmacotherapy) 1990;24:351-4.
7. Motola G, Russo F, Mangrella M, et al. *Antibiotic prophylaxis for surgical procedures: a survey from an Italian university hospital*. J Chemother 1998;10 375-80.
8. Gorecki P, Schein M, Rucinski JC, et al. *Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues*. World J Surg 1999;23:429-32.
9. Vaisbrud V, Raveh D, Schlesinger Y, et al. *Surveillance of antimicrobial prophylaxis for surgical procedures*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:610-3.
10. Codina C, Trilla A, Riera N, et al. *Perioperative antibiotic prophylaxis in spanish hospitals: results of a questionnaire survey*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:436-9.
11. Zoutman D, Chau L, Watterson J, et al. *A canadian survey of prophylactic antibiotic use among hip-fracture patients*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:752-5.
12. Bailly P, Lallemand M, Thouverez M, et al. *Multicentre study on the appropriateness of surgical antibiotic prophylaxis*. J Hosp Infect 2001;49:135-8.
13. Dettenkofer M, Forster DH, Ebner W, et al. *The practice of perioperative antibiotic prophylaxis in eight German hospitals*. Infection 2002;30:164-7.
14. Burke JP. *Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients: an update from LDS Hospital, Salt Lake City*. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl.2):S78-83.
15. Berry DJ, Bozic K. *Current practice patterns in primary hip and knee arthroplasty among members of the American Association of Hip and Knee Surgeons*. J Arthroplasty 2010;25(6 Suppl):2-4.
16. de Beer J, Petruccelli D, Rotstein C, et al. *Antibiotic prophylaxis for total joint replacement surgery: results of a survey of Canadian orthopedic surgeons*. Can J Surg 2009;52:E229-34.
17. Carlsson AS, Lidgren L, Lindberg L. *Prophylactic antibiotics against early and late deep infections after total hip replacements*. Acta Orthop Scand 1977;48:405-10.

[18] Pollard JP, Hughes SP, Scott JE, et al. *Antibiotic prophylaxis in total hip replacement*. BMJ 1979;1:707-9.
[19] Schulitz KP, Winkelman W, Schoening B. *The prophylactic use of antibiotics on alloarthroplasty of the hip joint for coxarthrosis*. Arch Orthop Trauma Surg 1980;96:79-82.
[20] Hill C, Flamant R, Mazas F, et al. *Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial*. Lancet 1981;1:795-6.
[21] Fitzgerald RH Jr, Thompson RL. *Cephalosporin antibiotics in the prevention and treatment of musculoskeletal sepsis*. J Bone Joint Surg Am 1983:65:1201-5.
[22] Gunst JP, Deletang S, Rogez MJ, et al. *Prophylactic antibiotic therapy by cefamandole in total hip surgery replacement using Charnley's tent: a randomized study*. Pathol Biol (Paris) 1984;32:567-9.
[23] Doyon F, Evrard J, Mazas F, et al. *Long-term results of prophylactic cefaxolin versus placebo in total hip replacement*. Lancet 1987;1:860.
[24] Heath AF. *Antimicrobial prophylaxis for arthroplasty and total joint replacement: discussion and review of published clinical trials*. Pharmacotherapy 1991;11:157-63.
[25] Norden CW. *Antibiotic prophylaxis in orthopaedic surgery*. Rev Infect Dis 1991;13 (Suppl 10):842-6.
[26] Gillespie WJ, Walenkamp GH. *Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures*. Cochrane Database Syst Rev 2010;3:CD000244.
[27] AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. *Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review*. J Bone Joint Surg Br 2008;90:915-9.
[28] Charnley J. *The long-term results of low-friction arthroplasty of the hip performed as a primary intervention*. J Bone Joint Surg Br 197;54:61-76.
[29] Charnley J. *Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room*. Clin Orthop Relat Res 1972;87:167-87.
[30] Fitzgerald RH Jr, Nolan DR, Ilstrup DM, et al. *Deep wound sepsis following total hip arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 1977;59:847-55.
[31] Salvati EA, Robinson RP, Zeno SM, et al. *Infection rates after 3175 total hip and total knee replacements performed with and without a horizontal unidirectional filtered air-flow system*. J Bone Joint Surg Am 1982;64:525-35.
[32] Lidwell OM, Elson RA, Lowbury EJ, et al. *Ultraclean air and antibiotics for prevention of postoperative infection. A multicenter study of 8,052 joint replacement operations*. Acta Orthop Scand 1987;58:4-13.
[33] Eftekhar NS, Tzitzikalakis GI. *Failures and reoperations following low-friction arthroplasty of the hip. A five-to fifteen-year follow-up study*. Clin Orthop Relat Res 1986;211:65-78.
[34] Brady LP, McCutchen JW. *A ten-year follow-up study of 170 Charnley total hip arthroplasties*. Clin Orthop Relat Res 1986;211:51-4.
[35] Schutzer SF, Harris WH. *Deep-wound infection after total hip replacement under contemporary aseptic conditions*. J Bone Joint Surg Am 1988;70:724-7.
[36] Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. *Infection as a complication of total knee replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases*. J Bone Joint Surg Am 1990;72:878-83.
[37] Bengtson S, Knutson K. *The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases*. Acta Orthop Scand 1991;62:301-11.
[38] Fitzgerald RH Jr. *Total hip arthroplasty sepsis. Prevention and diagnosis*. Orthop Clin North Am 1992;23:259-64.
[39] Schmalzried TP, Amstutz HC, Au MK, et al. *Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty. The significance of hematogenous and recurrent infections*. Clin Orthop Relat Res 1992;280:200-7.
[40] Wymenga AB, van Horn JR, Theeuwes A, et al. *Perioperative factors associated with septic arthritis after arthroplasty. Prospective multicenter study of 362 knee and 2,651 hip operations*. Acta Orthop Scand 1992;63:665-71.
[41] Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, et al. *Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995*. J Bone Joint Surg Br 1997;79:590-5.
[42] Eveillard M, Mertl P, Canarelli B, et al. *Risk of deep infection in first-intention total hip replacement. Evaluation concerning a continuous series of 790 cases*. Presse Med 2001;30:1868-75.
[43] Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, et al. *Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register*. Acta Orthop Scand 2003;74:644-51.
[44] Blom AW, Brown J, Taylor AH, et al. *Infection after total knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Br 2004;86 B:688-91.
[45] Hamilton H, Jamieson J. *Deep infection in total hip arthroplasty*. Can J Surg 2008;51:111-7.
[46] Willis-Owen CA, Konyves A, Martin DK. *Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement. An analysis of 5277 cases*. J Bone Joint Surg Br 2010;92 B:1128-33.
[47] Johnson DP, Bannister. *The outcome of infected arthroplasty of the knee*. GC J Bone Joint Surg Br 1986;68:289-91.
[48] Tsukayama, Dean T, Estrada R, et al. *Infection after total hip arthroplasty. A Study of the Treatment of One Hundred and Six Infections*. J Bone Joint Surg Am 1996;78:512-23.
[49] Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, et al. *Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections*. J Bone Joint Surg Am 1999;81:1434-45.
[50] Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. *Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service*. Arch Orthop Trauma Surg 2000;120:570-4.
[51] Peersman G, Laskin R, Davis J, et al. *Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements*. Clin Orthop Relat Res 2001;392:15-23.
[52] Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, et al. *Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip*. J Bone Joint Surg Br 2005;87:844-50.
[53] Phillips JE, Crane TP, Noy M, et al. *The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey*. J Bone Joint Surg Br 2006;88:943-8.
[54] Fulkerson E, Valle CJ, Wise B, et al. *Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites*. J Bone Joint Surg Am 2006;88:1231-7.
[55] Joshy S, Gogi N, Thomas B, et al. *Delayed onset of deep infection after total knee arthroplasty: comparison based on the infecting organism*. J Orthop Surg 2007;15:154-8.
[56] Müller M, Morawietz L, Hasart O, et al. *Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty-evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection*. J Orthop Surg Res 2008;21;3:31.
[57] Chesney D, Sales J, Elton R, et al. *Infection after knee arthroplasty a prospective study of 1509 cases*. J Arthroplasty 2008;23:355-9.
[58] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, et al. *Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors*. Clin Orthop Relat Res 2008;466:1710-5.
[59] Rao N, Cannella B, Crossett LS, et al. *A preoperative decolonization protocol for staphylococcus aureus prevents orthopaedic infections*. Clin Orthop Relat Res 2008;466:1343-8.
[60] Glenny A, Song F. *Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review*. Health Technol Assess 1999;3:1-57.
[61] Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, et al. *Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with Clostridium difficile-associated diarrhea*. Am Surg 1999;65:507-11.

[62] Kurd MF, Pulido L, Joshi A, et al. *Difficile infection after total joint arthroplasty: who is at risk?* J Arthroplasty 2008;23:839-42.
[63] Jenkins PJ, Teoh K, Simpson PM, et al. *Breusch Clostridium difficile in patients undergoing primary hip and knee replacement.* J Bone Joint Surg Br 2010;92:994-8.
[64] Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, et al. *Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008.* Euro Surveill 2008;13:pii=18942. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18942 ultimo accesso: 31-1-2011.
[65] Bartlett JG, Perl TM. *The new Clostridium difficile-what does it mean?* N Engl J Med 2005;353:2503-5.
[66] Al-Maiyah M, Hill D, Bajwa A, et al. *Bacterial contaminants and antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty.* J Bone Joint Surg Br 2005;87:1256-8.
[67] Köck R, Becker K, Cookson B, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe.* Euro Surveill 2010;15:pii=19688. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19688 ultimo accesso: 31-1-2011.
[68] Tai CC, Nirvani AA, Holmes A, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in orthopaedic surgery.* Int Orthop 2004;28:32-5.
[69] Nixon M, Jackson B, Varghese P, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus on orthopaedic wards: incidence, spread, mortality, cost and control.* J Bone Joint Surg Br 2006;88:812-7.
[70] Giannoudis PV, Parker J, Wilcox MH. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in trauma and orthopaedic practice.* J Bone Joint Surg Br 2005;87:749-54.
[71] Meehan J, Jamali AA, Nguyen H. *Prophylactic antibiotics in hip and knee arthroplasty.* J Bone Joint Surg Am 2009;91:2480-90.
[72] Cranny G, Elliott R, Weatherly H, et al. *A systematic review and economic model of switching from non-glycopeptide to glycopeptide antibiotic prophylaxis for surgery.* Health Technol Assess 2008;12:1-147.
[73] Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, et al. *Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant. Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the UK.* J Antimicrob Chemother 2006;57:589-608.
[74] European Antimicrobial Resistance Surveillance System EARSS annual report 2008 http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2008_EARSS_Annual_Report.pdf ultimo accesso: 31-1-2011.
[75] Le Blanc L, Pépin J, Toulouse K, et al. *Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Canada.* Emerg Infect Dis 2006;12:1398-405.
[76] Furuno JP, McGregor JC, Harris AD, et al. *Identifying groups at high risk for carriage of antibiotic-resistant bacteria.* Arch Intern Med 2006;166:580-5.
[77] Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L, et al. *Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus at the time of hospital admission.* Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:409-14.
[78] Tacconelli E, Venkataraman L, De Girolami PC, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains.* J Antimicrob Chemother 2004;53:474-9.
[79] Tyllianakis ME, Karageorgos ACh, Marangos MN, et al. *Antibiotic prophylaxis in primary hip and knee arthroplasty: comparison between cefuroxime and two specific antistaphylococcal agents.* J Arthroplasty 2010;25:1078-82.
[80] Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. *The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection.* N Engl J Med 1992;326:281-6.
[81] van Kasteren ME, Manniën J, Ott A, et al. *Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor.* Clin Infect Dis 2007;44:921-7.
[82] Stefánsdóttir A, Robertsson O, W-Dahl A, et al. *Inadequate timing of prophylactic antibiotics in orthopedic surgery. We can do better.* Acta Orthop 2009;80:633-8.
[83] Bhattacharyya T, Hooper DC. *Antibiotic dosing before primary hip and knee replacement as a pay-for-performance measure.* J Bone Joint Surg Am 2007;89:287-91.
[84] Tan JA, Naik VN, Lingard L. *Exploring obstacles to proper timing of prophylactic antibiotics for surgical site infections.* Qual Saf Health Care 2006;15:32-8.
[85] O'Reilly M, Talsma A, VanRiper S, et al. *An anesthesia information system designed to provide physician-specific feedback improves timely administration of prophylactic antibiotics.* Anesth Analg 2006;103:908-12.
[86] Bratzler DW, Houck PM, Richards C, et al. *Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project.* Arch Surg 2005;140:174-82.
[87] Rosenberg AD, Wambold D, Kraemer L, et al. *Ensuring appropriate timing of antimicrobial prophylaxis.* J Bone Joint Surg Am 2008;90:226-32.
[88] Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, et al. *Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures: Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis 1994;18:422-7.
[89] SIGN 104 Antibiotic prophylaxis in surgery (http://www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf) ultimo accesso: 31-1-2011.
[90] SNLG 17 Antibioticoprofilassi perioperatoria nell'adulto (http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_AntibioticoP_Unico_2008.pdf) ultimo accesso: 31-1-2011.
[91] Southwell-Keely JP, Russo RR, March L, et al. *Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a metaanalysis.* Clin Orthop Relat Res 2004;419:179-84.
[92] Slobogean GP, Kennedy SA, Davidson D, et al. *Single- versus multiple-dose antibiotic prophylaxis in the surgical treatment of closed fractures: a meta-analysis.* J Orthop Trauma 2008;22:264-9.
[93] Slobogean JP, O'Brien PJ, Brauer CA. *Single-dose versus multiple-dose antibiotic prophylaxis for the surgical treatment of closed fractures - A cost-effectiveness analysis.* Acta Orthopaedica 2010;81:256-62.
[94] Tang WM, Chiu KY, Ng TP, et al. *Efficacy of a single dose of cefazolin as a prophylactic antibiotic in primary arthroplasty.* J Arthroplasty 2003;18:714-8.
[95] Fonseca SN, Kunzle SR, Junqueira MJ, et al. *Implementing 1-dose antibiotic prophylaxis for prevention of surgical site infection.* Arch Surg 2006;141:1109-13.
[96] Hoppe DJ, Schemitsch EH, Morshed S, et al. *Hierarchy of evidence: where observational studies fit in and why we need them.* J Bone Joint Surg Am 2009;91(Suppl 3):2-9.
[97] Wymenga A, van Horn J, Theeuwes A, et al. *Cefuroxime for prevention of postoperative coxitis. One versus three doses tested in a randomized multicenter study of 2,651 arthroplasties.* Acta Orthop Scand 1992;63:19-24.