

Rafał Pokrowiecki<sup>1\*</sup>, Stefan Tyski<sup>2,3</sup>, Małgorzata Zaleska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Chirurgii Stomatologicznej Instytutu Stomatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, ul. Montelupich 4, 31-155 Kraków

<sup>2</sup>Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii Narodowego Instytutu Leków w Warszawie, ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa

<sup>3</sup>Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Oczki 3, 02-007 Warszawa

Wpłynęło w marcu 2014 r.

1. Wstęp. 2. Patogeneza zakażenia okołowszczepowego. 3. Klasyfikacja zakażeń okołowszczepowych. 4. Diagnostyka. 5. Profilaktyka zakażeń. 6. Leczenie zakażeń. 6. Podsumowanie

### Infections associated with implantable biomaterials

**Abstract:** Bacterial infections accompanying implanted medical devices create serious clinical problems. Using titanium implants may reduce the rate of these infections. Physicochemical properties of titanium allow using it as implantable biomaterial to maintain osseointegration, phenomenon described as “biological and functional connection of the implant with the living bone”. One of the most important factors which can affect osseointegration is bacterial colonization of the implant surface and development of Biomaterial Associated Infection (BAI). Impaired osseointegration can increase the risk of subsequent loosening due to micromotion. BAI’s in orthopaedics and maxillofacial surgery are serious complications, which ultimately lead to osteomyelitis with consequent devastating effects on bone and surrounding soft tissues. Implant associated infections are caused by microorganisms which adhere to the implant surface and then live clustered together in a highly hydrated extracellular matrix attached to the surface, known as bacterial biofilm. Simple debridement procedures with retention of prosthesis and chemotherapy with antimicrobial agents are the treatments not always effective against infections already established.

1. Introduction. 2. Pathogenesis of biomaterial associated infection. 3. Classification. 4. Diagnostics. 5. Prophylaxis. 6. Treatment. 6. Summary

**Słowa kluczowe:** Biofilm, chirurgia, implanty, infekcja, stomatologia, wyroby medyczne z tytanu

**Key words:** Biofilm, surgery, implants, infection, dentistry, titanium medical devices

## 1. Wstęp

Problem zakażeń okołowszczepowych, zwanych również zakażeniami związanymi z biomateriałem (BAIs – *Biomaterial Associated Infections*) nie został do końca poznany. Tytan, współcześnie stosowany w implantowanych wyrobach medycznych, w porównaniu z innymi materiałami takimi jak lateks, poli(chlorek winylu) (PVC), teflon czy stal nierdzewna, wykazuje najmniejszą podatność na adhezję bakterii [21, 24, 99]. Ponadto unikatowa cecha tego pierwiastka sprawia, że materiały tytanowe mogą uzyskać funkcjonalne połączenie z żywą tkanką kostną w procesie zwanym osteointegracją [16, 32]. Jednym z czynników, które mogą zakłócić ten proces jest kolonizacja powierzchni przez bakterie inicjujące rozwój zakażenia [42, 57]. Powstanie stanu zapalnego zapoczątkowuje proces resorpcji tkanki kostnej wokół wszczepu. Tym samym zaburzona zostaje stabilizacja wszczepu prowadząc do jego obluźwienia na skutek mikro-ruchów. Postępująca ruchomość implantu upośledza prawidłowe przenoszenie sił mechanicznych, co w konsekwencji prowadzi do jego utraty [11, 12]. Zakażenia okołowszczepowe mogą być przyczyną nieprawidłowego zrostu lub braku zrostu odłamów kostnych, zapalenia skóry lub błon śluzowych,

zakażeń systemowych, wydłużenia czasu hospitalizacji i obniżenia jakości życia pacjenta [103]. Dodatkowo, zakażenia te niosą ryzyko groźnych dla życia powikłań na skutek bakteriemii u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu bądź z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca [37, 60].

Zakażenia okołowszczepowe są inicjowane przez drobnoustroje, które przyłączając się do powierzchni implantu żyją w postaci biofilmu [56]. Procedury lecznicze obejmujące chirurgiczne oczyszczenie powierzchni implantu oraz antybiotykoterapię (miejscową bądź ogólnoustrojową) nie zawsze są skuteczne [107, 110]. Przyczyną tego zjawiska jest fakt, że bakterie żyjące w biofilmie wykazują prawie 1000-krotnie wyższą oporność na większość środków bakteriobójczych niż formy planktonowe tych samych szczepów bakterii [29, 80]. Dodatkową przyczyną małej skuteczności antybiotykoterapii jest fakt, że penetracja leku do tkanek zmienionych zapalnie, niedotlenionych, niekiedy martwiczych, jest znacznie obniżona [27]. Bakterie odpowiedzialne za większość zakażeń okołowszczepowych należą do gatunków oportunistycznych, co ma bezpośredni związek z faktem, że tkanki w okolicy okołowszczepowej charakteryzują się obniżoną odpornością na zakażenie. Strefa ta nazywana jest *locus minoris*

\* Autor korespondencyjny: Zakład Chirurgii Stomatologicznej Instytutu Stomatologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum; ul. Montelupich 4, 31-155 Kraków; tel.: 691-226-414; e-mail: rpokrowiecki@o2.pl

*resistentiae* i jest wyjątkowo podatna na penetrację bakterii [43, 74]. Tytan oraz jego stopy są obecnie uważane za najbardziej biokompatybilne materiały metaliczne, dlatego stosowane są w produkcji wielu wyrobów medycznych, również tych przeznaczonych do chirurgii kostnej w ortopedii, chirurgii szczękowo-twarzowej i chirurgii stomatologicznej. Właściwości fizykochemiczne tytanu pozwalają na bezpieczne stosowanie go jako materiału przeznaczonego na implanty krótko-czasowe (stabilizatory kostne), jak i długo-czasowe (implanty dentystyczne, endoprotezy stawów). Dzięki warstwie dwutlenku tytanu na powierzchni materiały te posiadają unikatową zdolność do trwałego połączenia z żywą tkanką kostną [16]. Biologiczne aspekty integracji tytanu są badane od ponad 40 lat i mają ścisły związek ze stale udoskonalanymi technikami inżynierii implantów medycznych. Współczesne metody projektowania skupiają się głównie na takich cechach materiału jak kompatybilność biologiczna (biokompatybilność) oraz wytrzymałość mechaniczna. Mają one na celu taki wybór parametrów, aby wszczepiony implant funkcjonował prawidłowo w środowisku biologicznym oraz szybko integrował się z tkanką kostną [32, 82].

## 2. Patogeneza zakażenia okołowszczepowego

Współcześnie uważa się, że patomechanizm rozwoju zakażenia okołowszczepowego jest złożony i zależy od właściwości materiału tworzącego implant, czynników wirulencji bakterii oraz stanu chorego [88, 105]. Wśród cech związanych z powierzchnią materiału, najważniejsze są właściwości fizykochemiczne oraz ewentualne nierówności powstałe podczas etapu produkcji materiału (topografia powierzchni), sprzyjające adhezji komórek [21]. Czynniki związane z bakteriami

to mechanizmy wykorzystywane w procesie zasiedlenia powierzchni i formowania biofilmu [96]. Czynniki związane z chorem to te, których współwystępowanie sprzyja rozwojowi zakażenia (Tabela I).

Bezpośrednio po wprowadzeniu implantu do organizmu, jego powierzchnia zostaje zwilżona przez płyny ustrojowe, a następnie opłaszczona przez białka surowicy lub macierzy pozakomórkowej takie jak fibrynogen, fibronektyna, albuminy, witronektyna i inne [6, 84]. Obecność tych białek jest niezbędna do zainicjowania procesu adhezji komórek macierzystych i ich późniejszego różnicowania w kierunku osteoblastów, a co za tym idzie rozpoczęcia procesu osteointegracji [62, 93]. Za przyłączenie się białek macierzy oraz komórek odpowiadają takie właściwości fizykochemiczne powierzchni jak topografia powierzchni, hydrofobowość, ładunek i swobodna energia powierzchniowa [56]. Zarówno bakterie jak i komórki osteoblastów oraz fibroblastów oddziałują z powierzchnią wszczepu [84]. Oznacza to, że bakterie i komórki konkurują ze sobą o powierzchnię implantu od momentu jego wprowadzenia do organizmu. Zjawisko to zostało określone w 1987 roku przez Gristina jako „wyścig o powierzchnię” [42]. W swoich badaniach Gristina wykazał, że planktonowe formy bakterii konkurują z osteoblastami o przyłączenie się do białek macierzy zewnątrzkomórkowej obecnej na powierzchni wszczepu [42, 43]. Komórki macierzyste w procesie adhezji wykorzystują wyspecjalizowane białka receptorowe (integryny), które łączą się z wybranymi białkami [39, 93]. Zdolność do adhezji bakterii, reagowanie na zmiany otaczającego środowiska oraz właściwości sprzyjające tworzeniu biofilmu są determinowane przez tzw. dwuskładnikowe systemy regulacyjne. Proces formowania biofilmu bakteryjnego na powierzchni abiotycznej, w tym wszczepów tytanowych [7, 9], przebiega w czterech

Tabela I

Podział czynników związanych z zakażeniami okołowszczepowymi [19, 20, 38, 78]

Czynniki sprzyjające rozwojowi zakażenia okołowszczepowego związane z:		
Powierzchnią wszczepu	Komórkami bakteryjnymi	Chorem
Zwilżalność Swobodna energia powierzchniowa Ładunek Chropowatość: obecność nierówności powierzchni Skład chemiczny	Właściwości fizykochemiczne ściany komórkowej Białka adhezyjne z grupy MSCRAMM Białka adhezyjne umożliwiające koagregację (PIA, PNAG, BAP, AAP) Fimbrie EPS Glikokaliks Śluz Peptydoglikan Endotoksyny Egzotoksyny Enzymy	Miejscowe
		Rodzaj oraz rozległość urazu Stan tkanek okolicznych Miejscowa higiena implantu (np. implanty dentystyczne, stabilizatory zewnętrzne)
		Ogólnoustrojowe
		Cukrzyca Immunosupresja Wiek Stan socjoekonomiczny Stosowanie używek (alkohol, tytoń)

fazach: adhezji wstępnej, adhezji trwałej, dojrzewania oraz dyspersji [18, 38, 44].

W fazie adhezji wstępnej interakcja pomiędzy powierzchnią, a planktonowymi formami bakterii odbywa się głównie za sprawą niespecyficznych oddziaływań jak siły hydrofobowe, elektrostatyczne i siły van der Waalsa [19, 44]. Przeprowadzono wiele badań na modelach *in vitro* mających na celu wyjaśnienie roli tych sił we wstępnym etapie kolonizacji powierzchni abiotycznych. Wśród wymienionych, główną rolę odgrywają siły hydrofobowe, których wartość zależy od charakteru powierzchni bakterii i samego wszczepu [46, 59]. Jednym z najważniejszych parametrów powierzchni implantu jest jej zwilżalność, czyli zdolność do oddziaływania z cieczami [44]. Powierzchnie charakteryzujące się wysokim stopniem zwilżalności mają charakter hydrofilny (wartość kąta zwilżania  $< 90^\circ$ ), natomiast te o niskim stopniu zwilżalności – hydrofobowe (wartość kąta zwilżania  $> 90^\circ$ ). Zwilżalność powierzchni implantu można modyfikować poprzez jego odpowiednią obróbkę [32]. Uważa się, że hydrofobowy charakter w środowisku wodnym sprzyja kolonizacji większości szczepów bakterii [49].

Siły elektrostatyczne odgrywają mniejszą rolę w kolonizacji powierzchni. Obecna na powierzchni tytanu warstwa tlenków, w fizjologicznych wartościach pH (7.4) wykazuje nieznacznie ujemną wartość ładunku [81, 59]. Podobnie komórki bakterii, w środowisku wodnym charakteryzują się ujemnymi wartościami ładunku ściany komórkowej. Jednoimiennosc ładunków powoduje odpychanie komórki bakteryjnej od powierzchni wszczepu. Oznacza to, że siły elektrostatyczne powinny wywoływać efekt spowalniający kolonizację powierzchni. Tak się jednak nie dzieje ze względu na siły hydrofobowe, które są znacznie silniejsze niż oddziaływanie elektrostatyczne i w odległości kilkudziesięciu nanometrów od powierzchni implantu inicjują zbliżenie komórki do powierzchni wszczepu. Dodatkowo, w odległości ok. 10 nm pojawiają się siły van der Waalsa, które działają synergicznie z siłami hydrofobowymi [42, 44]. Zjawisk zachodzących pomiędzy komórką bakteryjną, a powierzchnią nie można interpretować jedynie w oparciu o wyniki badań *in vitro*, ze względu na fakt, że na powierzchni wszczepu w warunkach *in vivo*, tuż po jego implantacji pojawiają się białka z surowicy i płynu tkankowego [82]. Obecność tych białek wpływa na właściwości fizykochemiczne implantu oraz inicjuje aktywację specyficznych mechanizmów kolonizacji wszczepu przez bakterie [44, 46].

Na skutek oddziaływań niespecyficznych, komórka bakteryjna może zbliżyć się do powierzchni wszczepu na odległość nawet 1–2 nm. Taka odległość umożliwia skuteczne połączenie się bakterii z białkami obecnymi na powierzchni implantu [42]. W procesie tym biorą już udział specyficzne mechanizmy kolonizacji,

do których zalicza się bakteryjne adhezyny. Najlepiej poznane zostały białka adhezyjne inicjujące nieodwracalne połączenie z powierzchnią u bakterii z gatunków *S. aureus* i *S. epidermidis*, które są głównymi czynnikami zakażeń okołowszczepowych [107, 112]. Ekspresja białek powierzchniowych wspólnie określanymi jako MSCRAMM (*Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules*) jest charakterystyczna we wstępnej fazie kolonizacji powierzchni przez ziarenkowce. Wśród poznanych białek z grupy MSCRAMM wyróżnia się między innymi: FnBPA, (*fibronectin binding protein A*), FnBPB (*fibronectin binding protein B*), białko A, Bbp (*bone sialoprotein binding protein*), Ebps (*elastin binding protein*), Emp (*extracellular matrix protein binding protein*) oraz gronkowcowe czynniki zlepne A i B (*clumping factor A i B*) [48, 113, 117]. Geny kodujące te białka wykryto u szczepów *S. aureus* kolonizujących implanty ortopedyczne [4]. W jamie ustnej wśród bakterii biorących udział w procesie adhezji wstępnej wymienia się przede wszystkim paciorkowce oraz bakterie z rodzaju *Actinomyces* [115]. Paciorkowce z grupy *viridans* wykorzystujące w tym procesie cząsteczki należące do MSCRAMM to *S. mutans*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. sanguinis* oraz *S. gordonii* [52, 55]. Ponadto, szczepy te, jak również gatunki *A. naeslundii* czy *A. viscosus* w procesie adhezji wykorzystują receptory dla białek bogatych w prolinę (PRP – *Proline-Rich Protein*) oraz cząsteczki z grupy *lecithine-like proteins* umożliwiające przyłączanie się bakterii do polisacharydów, glikoprotein czy glikopeptydów obecnych na powierzchni [92]. W przypadku bakterii Gram-ujemnych w procesie adhezji mogą brać udział również powierzchniowe struktury – fimbrie [31, 49].

Ekspresja białek adhezyjnych inicjuje trwałe i nieodwracalne wiązanie się bakterii z białkami opłaszczającymi powierzchnię wszczepu. Podczas tej drugiej fazy, bakterie zaczynają proces koagregacji oraz tworzą mikrokolonie [29]. Za proces ten odpowiadają specyficzne adhezyny takie jak polisacharydowa adhezyna międzykomórkowa (PIA – *polysaccharide intercellular adhesins*), PNAG (*polymeric N-acetyl glucosamine*), białko BAP (*biofilm associated protein*), AAP (*accumulation-associated protein*) i inne. Występują one zarówno na powierzchni bakterii Gram-dodatnich (*S. aureus*, *S. epidermidis*), jak również Gram-ujemnych (*E. coli*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) [3, 59]. Proces koagregacji w jamie ustnej początkowo zachodzi pomiędzy pionierskimi gatunkami paciorkowców oraz promieniowców dzięki obecnym na ich powierzchni adhezynom z grupy SspA oraz SspB [59]. Wraz z dojrzewaniem biofilmu, może pojawiać się coraz więcej gatunków bakterii [18, 63, 78]. Zjawisko to można szczególnie zaobserwować w środowisku jamy ustnej [31, 115]. Zakażenia związane z implantami dentystycznymi są związane z obecnością takich szczepów

jak *T. denticola*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* oraz *P. gingivalis* [73]. W zakażeniach implantów ortopedycznych dominują natomiast gatunki *S. aureus* bądź *S. epidermidis* (60–90% przypadków) [4, 17, 106, 121].

Faza trzecia tworzenia biofilmu, nazywana jest okresem dojrzewania i prowadzi do powstania w pełni uformowanej struktury biofilmu. W okresie tym bakterie wytwarzają pozakomórkową substancję polimeryczną (EPS), w skład której wchodzi: polisacharydy, białka, kwasy nukleinowe (e-DNA), surfaktanty, lipidy oraz woda [66]. Dojrzały biofilm posiada zróżnicowaną architekturę, a jego budowa zależy od takich czynników jak lokalizacja w organizmie, skład gatunkowy bakterii oraz ich właściwości. Struktura biofilmu ma charakter wielowarstwowy i składa się z trzech głównych poziomów: warstwy wewnętrznej bezpośrednio stykającej się z powierzchnią implantu, warstwy podstawowej, w której ściśle ułożone są komórki drobnoustrojów oraz warstwy powierzchniowej [38, 68]. Bakterie znajdujące się na różnych poziomach wytworzonej przez siebie macierzy zewnątrzkomórkowej wykazują zróżnicowane właściwości fenotypowe, nawet w obrębie jednego gatunku [116]. Bakterie zlokalizowane w warstwie powierzchniowej wykazują szybki metabolizm dzięki dobremu dostępowi do substancji odżywczych i tlenu i przez to są bardziej narażone na działanie układu odpornościowego gospodarza, natomiast inne komórki zlokalizowane w głębszych warstwach, charakteryzują się powolnym metabolizmem i są trudne w eliminacji [66]. Drobnoustroje kontaktują się między sobą dzięki obecności licznych kanałów wodnych umożliwiających przepływ płynów, gazów oraz składników odżywczych i produktów przemiany materii. Ponadto bakterie występujące w biofilmie wykazują zdolność chemicznego porozumiewania się za pomocą cząsteczek sygnałowych w procesie zwanym „*quorum sensing*” (QS) [67]. Umożliwia to regulację cech fenotypowych bakterii i reagowanie na zmiany środowiska, obecność leków czy mechanizmów obronnych gospodarza [48, 114].

W fazie czwartej zwanej fazą dyspersji następuje odrywanie się fragmentów biofilmu lub uwolnienie pojedynczych komórek bakteryjnych, które mogą się przemieszczać i kolonizować nowe obszary powierzchni wszczepu [30].

Bakterie obecne w biofilmie wykazują zdolność wytwarzania czynników wirulencji [59, 115]. Poprzez zróżnicowane mechanizmy regulacji, bakterie dostosowują ekspresję określonych czynników wirulencji do warunków środowiskowych, w których się znajdują [21, 29]. Proces ten regulowany jest dzięki chemicznej komunikacji mikroorganizmów między sobą w mechanizmie zwanym „*quorum sensing*” QS oraz we wspomnianym wcześniej procesie koagregacji [116]. Zjawisko QS może mieć miejsce również na wcześniejszych etapach tworzenia biofilmu w przypadku bakterii takich

jak np. *F. nucleatum* [53], *P. aeruginosa* czy *E. coli* [59]. Rozwój zakażenia inicjuje wytwarzanie toksyn zewnątrzkomórkowych, które mogą być odpowiedzialne za ominięcie procesów odpornościowych gospodarza. Mogą one powodować hemolizę krwi, hamowanie chemotaksji komórek immunokompetentnych, zwiększoną ekspresję genów odpowiedzialnych za aktywację limfocytów supresorowych [11, 21]. Ponadto, adhezyny takie jak PIA występujące u *S. aureus* i *S. epidermidis* chronią komórki bakteryjne przed fagocytozą [89]. Przeciwciała nie są w stanie wnikać w głąb biofilmu, ponieważ są wiązane przez elementy EPS [21, 115]. Wytwarzana przez bakterie katalaza uniemożliwia skuteczne działanie reaktywnej postaci tlenu, natomiast lipopolisacharydy ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych nasilają produkcję cytokin pozapalnych przez komórki gospodarza. Aktywacja cytokin jak IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , PGE 2 oraz metaloproteinaz nasila procesy prowadzące do resorpcji tkanki kostnej oraz otaczających tkanek. Co więcej, enzymy takie jak hialuronidaza, kolagenaza, proteazy i fibrynolizyny wykazują działanie destrukcyjne wobec elementów tkanki łącznej prowadząc do wzrostu jej przepuszczalności dla bakterii, co sprzyja dalszemu szerzeniu się zakażenia [9, 11, 25].

### 3. Klasyfikacja zakażeń okołowszczepowych

Etiologia zakażenia implantu jest uzależniona od pierwotnej przyczyny jego implantacji, rodzaju zabiegu (w ramach ostrego dyżuru, zabieg planowy), warunków operacyjnych, techniki chirurgicznej, obecności bądź braku stanu zapalnego tkanek okolicznych oraz stanu ogólnego chorego [75, 102]. W związku z dużą różnorodnością stosowanych obecnie implantów tytanowych, związane z nimi zakażenia mogą posiadać odmienną etiologię oraz objawy kliniczne oraz przebieg. Przykłady najczęściej stosowanych implantów tytanowych w medycynie, częstotliwość związanych z nimi zakażeń oraz najczęściej izolowane szczepy bakterii przedstawia Tabela II.

Zakażenia okołowszczepowe mogą być sklasyfikowane w oparciu o: drogę szerzenia, czas kontaminacji implantu, okres wystąpienia objawów oraz przebieg zakażenia.

Droga szerzenia się infekcji może być zewnątrzpochodna oraz wewnątrzpochodna [107]. Zakażenia zewnątrzpochodne związane są przyczynowo oraz skutkowo z przeprowadzonym zabiegiem i wynikają z bezpośredniej kontaminacji powierzchni wszczepu bakteriami pochodzącymi ze środowiska zewnętrznego. Zakażenia zewnątrzpochodne stanowią znakomitą większość i występują zwłaszcza wokół implantów przeznaczonych do stabilizacji złamań w traumatologii narządu ruchu i chirurgii szczękowo-twarzowej, wśród

Tabela II

Charakterystyka poszczególnych zakażeń okołowszczepowych

Rodzaj wyrobu medycznego	Przykład zastosowania	Najczęściej izolowane szczepy	Częstość występowania	Piśmiennictwo
Płytki i śruby do stabilnej osteosyntezy płytkowej	Traumatologia narządu ruchu	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. caprae</i>	3–7%	[65, 91]
	Chirurgia szczękowo- twarzowa	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. caprae</i> , <i>S. viridans</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Bacterioides</i> spp.	3–30%	[33, 118]
Gwoździe śródszpikowe	Traumatologia narządu ruchu	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. caprae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	1–13%	[77, 119, 120]
Stabilizatory zewnętrzne	Traumatologia narządu ruchu	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i>	2–30%	[58, 76, 83]
Implanty dentystryczne	Chirurgia stomatologiczna i szczękowo- twarzowa	<i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. micros</i> , <i>B. forsythus</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>C. rectus</i> , <i>E. corrodens</i> , <i>T. denticola</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>T. forsytha</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. nicrescens</i> , <i>Bacterioides</i> spp.	5–8%	[2, 8, 73, 79, 94]
Endoprotezy stawów (biodrowego, kolanowego)	Pierwotna alloplastyka stawu	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. caprae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. acnes</i> , <i>P. aeruginosa</i>	1–3 %	[45, 98]
	Wtórna alloplastyka stawu	<i>E. coli</i> , <i>Actinomyces</i> spp.	> 20%	[24, 45, 97]

których można wyróżnić stabilizatory zewnętrzne oraz wewnętrzne (systemy do stabilnej osteosyntezy płytkowej oraz gwoździe śródszpikowe) [17]. Stan zapalny wokół elementów stabilizatora może być wynikiem zbyt wczesnej implantacji po urazie lub jako powikłanie pozabiegowe (zakażenie szpitalne): w postaci nieprawidłowego gojenia rany lub zakażenie z tkanek sąsiadujących [107]. Na zakażenia zewnątrzpochothane narażone są przede wszystkim implanty, które częściowo pozostają w kontakcie ze środowiskiem zewnętrznym takie jak stabilizatory zewnętrzne (wkrety stabilizatora przechodzą przez powłoki skórne) oraz implanty dentystryczne (łącznik protetyczny przechodzący przez błonę śluzową jamy ustnej) [17]. Miejsca, w których implant przekracza barierę naturalnych powłok ciała są wyjątkowo podatne na kolonizację drobnoustrojów i rozwój infekcji [95]. Zakażenia wewnątrzpochothane wynikają z osiedlenia się bakterii na powierzchni wszczepionego implantu podczas epizodów przejściowej bakteriemii, która może występować jako powikłanie odległych ognisk infekcji takich jak zakażenia zębopochodne, zakażenia dróg moczowych i oddechowych, czy towarzyszących operacjom w obrębie jamy brzusznej. Tego typu zakażenia są charakterystyczne przede wszystkim dla endoprotez stawów [95, 107, 121].

Ze względu na czas kontaminacji, zakażenia okołowszczepowe można również podzielić na przedoperacyjne (uraz), okołoperacyjne (jako zakażenie miejsca operowanego) oraz pooperacyjne (nieprawidłowe gojenia, zakażenie przez ciągłość tkanek z sąsiedztwa) [23, 95, 121].

W oparciu o przebieg procesu zapalnego, wyróżnia się zakażenia ostre oraz przewlekłe. Niektórzy autorzy

wymieniają również tzw. zakażenia powolne. Cechy ostrego stanu zapalnego to zaczerwienienie, obrzęk, nieprawidłowe gojenie rany, zgłaszany przez chorego ból oraz podwyższona temperatura ciała [23]. Cechy zakażenia przewlekłego to pojawienie się postępującej utraty stabilizacji implantu, wzmożona ruchomość oraz obecność przetok ropnych. Zakażenie powolne jest odmianą zapalenia przewlekłego, które często trudno odróżnić od tzw. aseptycznego obłuzowania implantu, które nie wynika z infekcji, lecz z nieprawidłowych warunków biomechanicznych. [50, 107].

Czas wystąpienia objawów infekcji klasyfikuje zakażenia jako wczesne (do pierwszego miesiąca po implantacji) bądź późne (powyżej jednego miesiąca). W przypadku objawów, które pojawiają się w okresie do 1 roku po zabiegu chirurgicznym należy podejrzewać zakażenie szpitalne. Wczesna manifestacja objawów infekcji jest charakterystyczna dla zakażeń zewnątrzpochothane i przedstawia zazwyczaj cechy ostrego zapalenia. Objawy zakażeń późnych są często nieuchwytnie przez dłuższy czas, zwłaszcza w przypadku implantów umiejscowionych głęboko w tkankach, a ich przebieg ma najczęściej charakter przewlekły lub powolny [50, 102, 122].

#### 4. Diagnostyka

Obecność zakażenia wokół implantu ortopedycznego można rozpoznać na podstawie specyficznych objawów klinicznych, które zostały ujęte w wytycznych *Centers for Disease Control* z 1999 (CDC, Atlanta, USA) [50]. Kryteria CDC wymieniają następujące przypadki, w których rozpoznanie zakażenia jest zasadne: ropna

wydzielina w ranie, wynik dodatni posiewu z rany, rozecie rany, stwierdzony ropień, obecność subiektywnych objawów jak wysięk czy zaburzone gojenie rany przy ujemnym wyniku posiewu z rany [77]. W przypadku implantów dentystycznych, kliniczne objawy stanu zapalnego tkanek okołowszczepowych to: obrzęk, zaczerwienienie oraz krwawienie z kieszonki dziąsłowej pojawiające się podczas szczotkowania bądź samoistnie [2, 7].

Diagnostyka obejmuje badania obrazowe (rentgenodiagnostyka, tomografia komputerowa, scyntygrafia), laboratoryjne krwi (wartości białka C-reaktywnego oraz odczynu opadania krwinek czerwonych) oraz mikrobiologiczne [23, 40, 121].

Badania mikrobiologiczne są nieodłącznym elementem diagnostyki zakażeń okołowszczepowych [107]. W przypadku zakażeń implantów ortopedycznych materiałem pobranym do badania może być płyn stawowy, tkanka ziarninowa, elementy wymienne implantu bądź tkanki go otaczające [74, 107]. Nie jest zalecane rutynowe pobieranie wymazu z przetoki, ponieważ istnieje duże ryzyko uzyskania wyników fałszywie dodatnich (identyfikacja szczepów, które nie są przyczyną zakażenia) bądź fałszywie ujemnych (brak wzrostu mimo aktywnego zakażenia) [100, 121]. W takich sytuacjach, materiał powinien zostać pobrany z dojścia innego niż kanał przetoki. W celu hodowli należy pobrać, co najmniej 3 fragmenty tkanek. W przypadku zakażeń związanych z endoprotezami, ze względu na niewielką ilość komórek bakteryjnych w tej okolicy zalecane jest pobranie 5 lub 6 fragmentów tkanek otaczających [81, 101]. Przed pobraniem materiału do badania mikrobiologicznego, wskazane jest zaprzestanie antybiotykoterapii na co najmniej 14 dni, jeżeli to możliwe [85]. Niemniej jednak, hodowla materiałów na standardowych podłożach mikrobiologicznych może być niewystarczająca w przypadku zakażeń wywołanych obecnością biofilmu bakteryjnego [26]. Ze względu na niską czułość metod polegających na hodowli materiału pobranego śródoperacyjnie, coraz częściej jako uzupełnienie diagnostyki zaleca się stosowanie metody sonikacji [13, 35]. Polega ona na poddaniu usuniętych elementów protezy działaniu ultradźwięków w kąpeli wodnej. Proces ten dzięki zjawisku kawitacji umożliwia rozbicie biofilmu na drobne fragmenty. Uzyskany płyn sonikacyjny służyć może jako materiał do założenia hodowli bakteryjnej i dalszych badań molekularnych [10, 85, 101]. Wadą tej metody jest negatywny wpływ ultradźwięków na niektóre szczepy bakterii, co może przekładać się na uzyskanie wyników fałszywie ujemnych [101]. Diagnostyka z wykorzystaniem metody sonikacji ułatwia identyfikację również szczepów o niskiej wirulencji takich jak postacie Small Colony Variants (SCV) *S. aureus*, które są problemem zarówno diagno-

stycznym jak i terapeutycznym zakażeń związanych z endoprotezami stawów [35, 111]

Zastosowanie metod PCR (*Polymerase Chain Reaction*) oraz LAMP (*Loop-mediated Isothermal Amplification*) jest przydatne w diagnostyce mikrobiologicznej zakażeń okołowszczepowych w obrębie jamy ustnej. Umożliwiają one identyfikację takich szczepów bakterii jak *P. gingivalis*, *T. denticola* czy *T. forsythia*, które są wyjątkowo trudne do wyhodowania metodami standardowymi, a których obecność w okolicy okołowszczepowej jest główną przyczyną niepowodzenia terapii [14, 113]. Metoda PCR może być również wykorzystana jako uzupełniające badanie diagnostyczne po przeprowadzeniu sonikacji usuniętego implantu [35].

## 5. Profilaktyka zakażeń

Celem profilaktyki antybiotykowej w przypadku zabiegów wszczepienia materiału sztucznego jest zminimalizowanie ryzyka kontaminacji bakteryjnej w okresie okołoperacyjnym i we wczesnym etapie gojenia rany [87]. W tym celu stosowane są antybiotyki o szerokim spektrum działania. Ich zastosowanie zmniejsza ryzyko śródoperacyjnej i wczesnej pooperacyjnej drogi infekcji [34, 87]. Profilaktyka antybiotykowa w chirurgii kostnej stosowana jest zarówno w przypadku zabiegów przeprowadzanych w trybie planowym jak i tych, które z racji zaistniałych okoliczności muszą być przeprowadzone w trybie dyżurowym. W oparciu o wytyczne CDC w celu określenia ryzyka wystąpienia tzw. zakażenia miejsca operowanego (ZMO) wyróżnia się podział ran na: czyste (zabieg planowy, rana zamknięta pierwotnie), czyste skażone (zabiegi z dostępem przez błony śluzowe), skażone (otwarta rana pourazowa, penetrujący uraz w okresie do 4 h od zabiegu), brudne (penetrujący uraz powyżej 4 h od zabiegu, tkanka martwicza) [50]

Zgodnie z zaleceniami *The Sanford Guide of Antimicrobial Therapy* z 2010 roku [41], profilaktyka antybiotykowa w przypadku wszczepienia endoprotezy stawu powinna zostać wdrożona nie mniej niż 30 minut przed zabiegiem operacyjnym. Gdy zabieg ulega przedłużeniu, należy powtarzać dawkę, co każde 3 godziny. Antybiotyki najczęściej stosowane to cefalosporyny I i II generacji: cefazolina (1 g dożylnie w dawce pojedynczej lub co 8 h na dobę przed operacją), cefuroksym (1,5 g w pojedynczej dawce lub co 8 h) oraz glikopeptydy – wankomycyna (1 g w pojedynczej dawce). Dodatkową profilaktykę stosuje się u pacjentów ze stwierdzonym nosicielstwem szczepów MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) lub na oddziałach ze stwierdzonym wzmożonym ryzykiem wystąpienia zakażeń szpitalnych. Na oddziałach szpitalnych ze stwierdzonym ryzykiem zakażeń szpitalnych wywo-

łanych przez szczepy MRSA stosuje się wankomycynę wraz z cefazoliną [41, 64].

W przypadku wszczepienia implantu dentystycznego zagadnienie celowości stosowania profilaktyki antybiotykowej było przedmiotem dyskusji wśród wielu badaczy [34]. Zabiegi implantologiczne zostały zakwalifikowane jako zabiegi czyste skażone, wśród których ryzyko zakażenia miejsca operowanego jest oceniane na mniej niż 10% [87]. Przed wykonaniem zabiegu obowiązuje przeprowadzenie pełnej sanacji jamy ustnej, czyli eliminację wszelkich ognisk infekcji. Antybiotykiem z wyboru stosowanym zarówno w profilaktyce jak i leczeniu większości zakażeń w obrębie jamy ustnej są antybiotyki z grup penicylin (amoksycylina) lub lincozamidy (klindamycyna) [1, 8]. Zazwyczaj stosowane dawki to 2 g amoksycyliny lub 600 mg klindamycyny podawanych doustnie na 1–2 h przed zabiegiem [1, 22]. W przypadku zabiegów rozległych lub wykonywanych u pacjentów obciążonych współistniejącymi chorobami ogólnymi, antybiotykoterapię kontynuuje się w okresie pooperacyjnym w dawkach standardowych przez 3–7 dni. W każdym przypadku zaleca się dodatkowo płukanie jamy ustnej 0.02% roztworem chlorheksydyny, zarówno przed jak i po zabiegu [22, 34].

Osobnym zagadnieniem jest profilaktyka antybakteryjna zakażeń w traumatologii narządu ruchu. Uważa się, że o profilaktyce można mówić wówczas, gdy wdrożenie leku nastąpiło do 6 h od urazu, gdy rana nie jest zakażona. W przypadku złamań zamkniętych zalecane jest podanie antybiotyków z grupy cefalosporyn np. ceftriaksone w pojedynczej dawce 1–2 g dożylnie lub domięśniowo [106, 107]. Profilaktyka w przypadku złamań otwartych uwzględnia ogólnoustrojową antybiotykoterapię z wykorzystaniem cefazoliny we wlewie dożylnym w ilości 1–2 g co 6 h. Okres podawania antybiotyku powinien trwać od 24 do 72 h w zależności od rodzaju i rozległości złamania [47, 104]. Nie zaleca się przedłużania profilaktyki antybiotykowej, ponieważ zbyt długie stosowanie cefazoliny sprzyja późniejszym zakażeniom wywoływanym przez bakterie Gram-ujemne i gronkowce odporne na metycylinę [106]. Według rekomendacji ESAG (*East Practice Management Guidelines Work Group, USA*) z 2011 roku, nie zaleca się stosowania fluorochinolonów ze względu na ich niekorzystny wpływ na proces gojenia i wzrost prawdopodobieństwa na zakażenia wywoływane przez gronkowce [47].

Zagadnienie miejscowej profilaktyki antybiotykowej z wykorzystaniem gąbek bądź cementów kostnych z gentamycyną lub wankomycyną było przedmiotem badań przez wiele lat [17, 28]. Obecnie uważa się, że ta forma profilaktyki niesie ze sobą ryzyko rozwoju lekooporności bakterii [28]. Wynika to z faktu zmiany ilości uwalnianego antybiotyku w czasie. Początkowe, duże ilości antybiotyku wykazują skuteczne właściwości

przeciwdrobnoustrojowe, lecz w miarę upływu czasu ilość antybiotyku w okolicy okołowszczepowej może nie osiągać wartości MIC, co sprzyja rozwojowi lekooporności [109]. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że obecność antybiotyku może zmniejszać adhezję komórek bakteryjnych do powierzchni implantu i tym samym opóźnić proces formowania biofilmu bakteryjnego. Efekt ten utrzymuje się natomiast przez krótki okres czasu. Według różnych autorów wynosi on od kilkunastu godzin do kilku dni [72, 108]. Ponadto, nie zaobserwowano skutecznego działania takich materiałów, gdy gęstość bakteryjnego inokulum wynosiła więcej niż  $1 \times 10^3$  komórek/ml [108]. Taka liczba bakterii może znaleźć się w polu operacyjnym, gdy zostanie przeniesiona ze skóry poddanej wcześniej przedoperacyjnej dezynfekcji [108]. W miejscach z obecnym procesem zapalnym liczba bakterii jest znacznie wyższa i wynosi nawet  $1 \times 10^7$  komórek/ml [71, 108]. W związku z brakiem dostatecznych dowodów na kliniczną skuteczność takich materiałów w profilaktyce zakażeń, obecne rekomendacje ESAG negują stosowanie miejscowej antybiotykoterapii z wykorzystaniem gąbek z gentamycyną [47, 64, 72].

## 6. Leczenie zakażeń

Zastosowanie profilaktyki antybiotykowej znacznie zmniejszyło częstotliwość występowania zakażeń okołowszczepowych w chirurgii kostnej. Niemniej jednak, zakażenia pooperacyjne związane z implantowanym materiałem cały czas stanowią realne zagrożenie dla chorego (Tabela II).

Częstotliwość występowania zakażeń związanych z biomateriałami tytanowymi jest zróżnicowana. Zakażenia pooperacyjne związane z płytkami do stabilnej osteosyntezy pomimo odpowiedniej profilaktyki antybiotykowej przed zabiegowej mogą występować odpowiednio w 3–30% złamań żuchwy [33, 118], 3–7% złamań kości długich, w zależności od rodzaju urazu (otwarte bądź zamknięte), jego rozległości (pojedyncze lub mnogie) [65, 91] oraz rodzaju użytego systemu do osteosyntezy (wielkość płytek i śrub) [5, 33]. Częstotliwość zakażeń związanych z gwoźdźmi śródszpikowymi zakażeń określana na 1–13%, przy czym duże znaczenie w patogenezie zakażenia ma rodzaj gwoźdźcia oraz technika opracowania jamy szpikowej [77, 119, 120]. Zakażenia związane ze stabilizatorami zewnętrznymi najczęściej występują w miejscu, w którym groty przechodzą przez tkanki i określane są jako *pin sites infections*, których częstotliwość wynosi 2–30% [58, 69, 76, 83].

Postępowanie z implantami do stabilizacji złamań jest uzależnione od stopnia stabilności zespolenia odłamów. Dopóki zespolenie jest stabilne, a stopień

zaawansowania zakażenia nie zagraża powodzeniu terapii oraz pacjentowi, postępowanie ograniczone jest do ogólnoustrojowej i miejscowej antybiotykoterapii, chirurgicznym oczyszczeniu okolicy implantu z ziarniny, drenażu rany oraz usunięciu wydzielonych martwiaków kostnych [28, 76, 83]. Miejscowe stosowanie antybiotyków, choć obecnie kwestionowane, stosowane jest w przypadkach wysokiego ryzyka infekcji [47, 104]. Antybiotykoterapia ogólnoustrojowa w przypadku złamań trwa zazwyczaj od 4–6 tygodni i jest uzależniona od wyników badania posiewu bezpośredniego wraz z antybiogramem [64, 104]. Bardzo ważnym jest właściwe zidentyfikowanie drobnoustroju wywołującego zakażenie. W przypadku zakażeń wywołanych przez metycylinowrażliwe szczepy *S. aureus* i *Streptococcus* spp. stosuje się dożylnie antybiotyki beta-laktamowe (penicyliny bądź cefalosporyny). Zakażenia szczepami MRSA bądź *S. epidermidis* wymagają terapii z wykorzystaniem glikopeptydów (wankomycyna, teikoplanina) bądź chemioterapeutyków z grupy oksazolidynonów (linezolid). Zakażenia wywołane przez *Enterobacteriaceae* są wskazaniem do zastosowania antybiotyków z grupy fluorochinolonów lub cefalosporyn III generacji. Infekcje związane z obecnością *P. aeruginosa* leczone są przez podawanie cefalosporyn III oraz IV generacji lub piperacyliny bądź fluorochinolonów [100, 104, 106]. Zakażenia wywołane beztlenową florą mieszaną wymagają podania linkozamidów. Przejście na formę doustną jest możliwe po 14 dniach dożylniej antybiotykoterapii oraz gdy zakażenie jest wywołane szczepami wrażliwymi na antybiotyki o dobrej biodostępności. Długość antybiotykoterapii ustalana jest indywidualnie [36, 47]. Gdy zespolecie jest niestabilne, oprócz antybiotykoterapii należy usunąć materiał zespalający, martwicze tkanki i zastosować inny rodzaj stabilizatora. Niekiedy ubytek kostny należy uzupełnić autogennym przeszczepem z talerza kości biodrowej lub strzałki [33, 74]. Najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia zakażeń związanych ze stabilizatorami to obecność obszarów martwicy tkanki kostnej, nieprawidłowo zidentyfikowany drobnoustrój wywołujący zakażenie, pierwotna bądź nabyta lekooporność bakterii i zły stan ogólny chorego [104, 121].

Częstotliwość zakażeń okołowszczepowych związanych z endoprotezami stawów jest oceniana na 1–3% w przypadku pierwotnej alloplastyki stawu [45, 98]. Niemniej jednak, endoprotezy stawów jako implanty pozostające w organizmie przez długi okres czasu, mogą zostać poddane zakażeniu drogą krwiopochodną [122]. W większości przypadków zakażenia endoprotez stawów wywoływane są przez jeden gatunek bakterii. *S. aureus* bądź *S. epidermidis* są najczęściej izolowanymi szczepami z zakażonych endoprotez [58, 121]. Inne gatunki, które mogą występować to *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Pseudomonas aeruginosa* oraz rzadziej

beztlenowce [45, 97]. Objawy toczącego się zapalenia są często nieuchwytnie przez dłuższy czas i również w swoim przebiegu mogą imitować znacznie częściej występujące zjawisko aseptycznego obłuzowania [40, 100]. W przypadku stwierdzenia zakażenia, postępowanie lecznicze obejmuje leczenie chirurgiczne polegające na oczyszczeniu powierzchni implantu oraz tkanek okolicznych z biofilmu bakteryjnego z pozostawieniem materiału lub jego usunięciem, w zależności od zaawansowania zakażenia [45, 75]. Antybiotykoterapia uzależniona jest od wyników badania posiewu bezpośredniego i antybiogramu. Stosowane są grupy antybiotyków jak w przypadku leczenia zakażeń związanych ze stabilizatorami [104, 106]. W przypadku pozostawienia endoprotezy po jej chirurgicznym kiretażu, antybiotykoterapia może trwać nawet do 6 miesięcy [121]. Niestety w wielu przypadkach zachowanie zakażonego implantu jest niemożliwe. Pozostawienie protezy po jej dokładnym oczyszczeniu możliwe jest jedynie, gdy zakażenie zostało szybko zdiagnozowane. Zaobserwowano, że jeżeli objawy występowały dłużej niż dwa tygodnie i wywołane były obecnością bakterii innych niż *S. aureus*, to leczenie polegające na pozostawieniu oczyszczonej protezy kończyło się niepowodzeniem [26, 40, 51]. Wszczepienie nowej protezy może odbywać się jednocześnie podczas usunięcia zakażonego implantu. Taka sytuacja może mieć miejsce, gdy wśród drobnoustrojów wywołujących zakażenie nie występują szczepy *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, szczepy MRSA, ponadto naciek zapalny wokół implantu jest niewielki, nie stwierdza się obecności przetoki, a liczba bakterii pozostających na powierzchni usuwanego materiału jest niewielka [61]. Postępowanie dwuczaskowe, z odroczeniem wszczepienia nowego materiału, o co najmniej o 6 tygodni, dotychczas uważano za najbardziej przewidywalne [107]. M a s t e r i wsp. w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa nie wykazali natomiast przewagi tego protokołu postępowania nad jednoczasowym [70]. Zastosowanie cementu kostnego z dodatkiem antybiotyku zmniejsza ryzyko rozwoju infekcji [61, 98]. Należy pamiętać, że w przypadku wtórnej alloplastyki, niezależnie od protokołu postępowania ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych jest znacznie wyższe i oceniane na ponad 30% [24, 97].

Zakażenia związane z implantami dentyścycznymi charakteryzują się odmienną etiologią, objawami oraz leczeniem. W środowisku jamy ustnej, podobnie jak zęby naturalne, implant jest stale poddawany zjawisku formowania biofilmu bakteryjnego. Rozwój zakażenia jest ściśle związany z nawykami higienicznymi pacjenta, a jego częstotliwość oceniana jest na 5–8% [8, 79]. Występowanie infekcji jest również częstsze wśród pacjentów ze współistniejącymi chorobami ogólnymi, które prowadzą do obniżenia odporności. Liczba



wszczepianych implantów stale rośnie, a w samych Stanach Zjednoczonych w ciągu roku wszczepianych jest ich ponad milion [103]. Zakażenie okołowszczepowe może przebiegać jako *peri-implant mucositis*, którego objawy to zaczerwienie i obrzęk dziąseł oraz krwawienie lub jako „*periimplantitis*”, kiedy do opisanych objawów dołącza się zjawisko okołowszczepowej resorpcji kości [2, 7, 8]. Leczenie polega przede wszystkim na edukacji pacjenta i poprawy nawyków higienicznych w celu usunięcia przyczyny zakażenia. Metody zachowawcze leczenia *peri-implant mucositis* oraz *periimplantitis* obejmują mechaniczne oczyszczanie okolicy wszczepu, polerowanie powierzchni implantu w celu zmniejszenia adhezji bakterii oraz miejscowe stosowanie antyseptyków takich jak 0.02% roztwór chlorheksydy [90, 110]. W przypadku *peri-implant mucositis* oraz początkowej fazy *periimplantitis* powtarzalne leczenie chirurgiczne daje zadowalające efekty [2]. Niestety zaawansowany proces zapalny wywołany przez dojrzały biofilm bakteryjny w skład którego wchodzi takie drobnoustroje jak *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola* czy rzadziej *A. actinomycetemcomitans* jest znacznie trudniejszy do wyleczenia [7, 34, 90]. Bakterie bytujące głęboko w tkankach okołowszczepowych nie mogą zostać usunięte za pomocą standardowych procedur higienicznych oraz niechirurgicznych. Również penetracja antybiotyków do miejsca objętego procesem zapalnym jest niewystarczająca. Dlatego, w wybranych przypadkach oprócz ogólnoustrojowej antybiotykoterapii przeprowadzane są również procedury chirurgiczne mające na celu usunięcie biofilmu z powierzchni wszczepu i tkanki ziarninowej z okolicy implantu [56, 71]. Celem leczenia jest zatrzymanie stanu zapalnego oraz możliwie jak najdłuższe utrzymanie implantu, dopóki spełnia on swoją funkcję [54]. Wśród najczęściej stosowanych antybiotyków w leczeniu *periimplantitis* wymienia się: penicyliny (amoksylicyna), linkozamidy (klindamycyna), tetracykliny (doksycyklina, minocyklina), makrolidy (azytromycyna), chinolony (cyprofloksacyna) oraz metronidazol [1, 34, 110]. Gdy stwierdzona zostanie klinicznie ruchomość implantu, jest to wskazanie do jego usunięcia [56, 34].

## 7. Podsumowanie

Obecnie nie istnieje jeden sprawdzony protokół postępowania diagnostycznego w przypadku zakażeń okołowszczepowych. We wszystkich przypadkach o ostatecznym rozpoznaniu decyduje wystąpienie charakterystycznych objawów klinicznych wraz z odpowiednimi wynikami analiz laboratoryjnych krwi, badań mikrobiologicznych, histopatologicznych oraz diagnostyki obrazowej [2, 106]. Leczenie zakażeń okołowszczepowych jest trudne, długotrwałe i często kończy

się niepowodzeniem w wyniku, którego implant należy usunąć i zastosować inny algorytm postępowania leczniczego. Występowanie zakażeń okołowszczepowych znacznie wydłuża okres hospitalizacji chorego, generuje koszty, przyczynia się do obniżenia jakości jego życia oraz w niektórych przypadkach może prowadzić nawet do zgonu chorego [37, 45]. W związku z faktem, że leczenie zakażeń okołowszczepowych jest w dalszym ciągu wyzwaniem dla współczesnej medycyny, należy minimalizować ryzyko ich występowania [98].

W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień na temat konieczności zmiany protokołów postępowania profilaktycznego w zakażeniach okołowszczepowych [15, 25]. Nadmierne stosowanie antybiotyków sprzyja stałemu wzrostowi liczby szczepów lekoopornych, a ponadto bardzo często jest nieskuteczne. Konieczność usunięcia implantu związana jest z faktem, że aktywna antybiotykoterapia jest skuteczna głównie w leczeniu objawów w fazie zaostrzeń procesu zapalnego. W procesie przewlekłego zapalenia, które postępuje powoli i często bezobjawowo, współczesne antybiotyki w większości przypadków są nieskuteczne [96]. Specyfika okołowszczepowych stanów zapalnych związana jest bezpośrednio ze złożoną naturą biofilmu bakteryjnego [87, 99]. W związku z tym faktem zasadne wydaje się być twierdzenie, że najskuteczniejszą metodą w walce z zakażeniami byłoby stosowanie materiałów, które wykazywałyby właściwości bakteriobójcze lub hamujące tworzenie biofilmu na powierzchni implantu [57, 80]. Współcześnie produkowane implanty tytanowe nie hamują jednak adhezji bakterii i rozwoju biofilmu [14].

## Piśmiennictwo

1. Ahmad N., Saad N.: Effects of antibiotics on dental implants: a review. *J. Clin. Med. Res.* **4**, 1 – 6 (2012)
2. Algraffee H., Borumandi F., Cascarini L.: Peri-implantitis. *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* **50**, 689–694 (2012)
3. Amarasinghe J.J., Scannapieco F.A., Haase E.M.: Transcriptional and translational analysis of biofilm determinants of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in response to environmental perturbation. *Infect. Immun.* **77**, 2896–2907 (2009)
4. Arciola C.R., Campoccia D., Gamberini S., Baldassarri L., Montanaro L.: Prevalence of *cna*, *fnbB* adhesins genes among *Staphylococcus aureus* isolates from orthopedic infections associated to different types of implants. *FEMS Microbiol. Lett.* **246**, 81–86 (2005)
5. Barei D.P., Nork S.E., Mills W.J., Henley M.B., Benirschke S.K.: Complications associated with internal fixation of high-energy bicondylar tibial plateau fractures utilizing a two-incision technique. *J. Orthop. Trauma.* **18**, 649–657 (2004)
6. Belanger M.C., Marois Y.: Hemocompatibility, biocompatibility, inflammatory and *in vivo* studies of primary reference materials low-density polyethylene and polydimethylsiloxane: A review. *J. Biomed. Mater. Res. A*, **58**, 467–477 (2001)
7. Belibasakis G.N.: Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases. *Arch. Oral Biol.* **59**, 66–72 (2014)

8. Berglundh T, Persson L, Klinge B.: A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J. Clin. Periodontol.* **29**, 197–212 (2002)
9. Bjarnsholt T.: The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl.* **136**, 1–51 (2013)
10. Bjerkan G., Witsf E., Bergh K.: Sonication is superior to scraping for retrieval of bacteria in biofilm on titanium and steel surfaces in vitro. *Acta Orthop.* **80**, 245–250 (2009)
11. Bonsignore L.A., Anderson J.R., Lee Z., Goldberg V.M., Greenfield E.M.: Adherent lipopolysaccharide inhibits the osseointegration of orthopedic implants by impairing osteoblast differentiation. *Bone*, **52**, 93–101 (2013)
12. Bonsignore L.A., Colbrunn R.W., Tatro J.M., Messerschmitt P.J., Hernandez C.J., Goldberg V.M., Stewart M.C., Greenfield E.M.: Surface contaminants inhibit osseointegration in a novel murine model. *Bone*, **49**, 923–930 (2011)
13. Borens O., Yusuf E., Steinrücken J., Trampuz A.: Accurate and early diagnosis of orthopedic device-related infection by microbial heat production and sonication. *J. Orthop. Res.* **3**, 1700–1703 (2013)
14. Boutaga K., van Winkelhoff A.J., Vandenbroucke-Grauls C.M., Savelkoul P.H.: Periodontal pathogens: a quantitative comparison of anaerobic culture and real-time PCR. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **45**, 191–199 (2005)
15. Bumgardner J.D., Adatrow P., Haggard W.O., Norowski P.A.: Emerging antibacterial biomaterial strategies for the prevention of peri-implant inflammatory diseases. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* **26**, 553–560 (2011)
16. Butz F., Aita H., Wang C.J., Ogawa T.: Harder and stiffer bone osseointegrated to roughened titanium. *J. Dent. Res.* **85**, 560–565 (2006)
17. Campoccia D., Montanaro L., Arciola C.R.: A review of the clinical implications of anti-infective biomaterials and infection-resistant surfaces. *Biomaterials*, **34**, 8018–8029 (2013)
18. Chagnot C., Zorgani M.A., Astruc T., Desvieux M.: Proteinaceous determinants of surface colonization in bacteria: bacterial adhesion and biofilm formation from a protein secretion perspective. *Front. Microbiol.* **4**, 1–26 (2013)
19. Chavant P., Gaillard-Martinie B., Talon R., Hébraud M., Bernardi T.: A new device for rapid evaluation of biofilm formation potential by bacteria. *J. Microbiol. Methods.* **68**, 605–612 (2007)
20. Chung K.C., Shauer M.J., Yin H., Kim H.M., Baser O., Birkmeyer J.D.: Variations in the use of internal fixation for distal radial fracture in the United States medicare population. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* **93**, 2154–2162 (2011)
21. Costerton J.W., Montanaro L., Arciola C.R.: Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int. J. Artif. Organs.* **28**, 1062–1068 (2005)
22. Cutando-Soriano A., Galindo-Moreno P.: Antibiotic prophylaxis in dental patients with body prostheses. *Med. Oral.* **7**, 348–359 (2002)
23. Cytevala C., Bourdon A.: Imaging orthopedic implant infections. *Diagn. Interv. Imaging.* **93**, 547–557 (2012)
24. Dale H., Hallan G., Hallan G., Espehaug B., Havelin L.I., Engesaeter L.B.: Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty. *Acta Orthop.* **80**, 639–645 (2009)
25. de la Fuente-Núñez C., Reffuveille F., Fernández L., Hancock R.E.: Bacterial biofilm development as a multicellular adaptation: antibiotic resistance and new therapeutic strategies. *Curr. Opin. Microbiol.* **16**, 580–589 (2013)
26. Del Pozo J.L., Patel R.: Infection associated with prosthetic joints. *N. Engl. J. Med.* **361**, 787–794 (2009)
27. Diefenbeck M., Haustedt N., Schmidt H.G.: Surgical debridement to optimise wound conditions and healing. *Int. Wound J.* **1**, 43–47 (2013)
28. Diefenbeck M., Mückley T., O Hofmann G.: Prophylaxis and treatment of implant-related infections by local application of antibiotics. *Injury*, **37**, 95–104 (2006)
29. Donlan R.M.: Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. *Trends Microbiol.* **17**, 66–72 (2009)
30. Dunne N., Hill J., McAfee P., Todd K., Kirkpatrick R., Tunney M., Patrick S.: *In vitro* study of the efficacy of acrylic bone cement loaded with supplementary amounts of gentamicin: effect on mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation. *Acta Orthop.* **78**, 774–785 (2007)
31. Dunne W.M.: Bacterial adhesion: seen any good biofilm lately? *Clin. Microbiol. Rev.* **15**, 155–166 (2002)
32. Elias C.N., Oshida Y., Lima J.H., Muller C.A.: Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **3**, 234–242 (2008)
33. Ellis E.: Treatment methods for fractures of the mandibular angle. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* **28**, 243–252 (1999)
34. Esposito M., Grusovin M.G., Loli V., Coulthard P., Worthington H.V.: Does antibiotic prophylaxis at implant placement decrease early implant failures? A Cochrane systematic review. *Eur. J. Oral. Implantol.* **3**, 101–110 (2010)
35. Esteban J., Alonso-Rodríguez N., del-Prado G., Ortiz-Pérez A., Molina-Manso D., Cordero-Ampuero J., Sandoval E., Fernández-Roblas R., Gómez-Barrena E.: PCR-hybridization after sonication improves diagnosis of implant-related infection. *Acta Orthop.* **83**, 299–304 (2012)
36. Estes C.S., Beauchamp C.P., Clarke H.D., Spangehl M.J.: A two-stage retention debridement protocol for acute periprosthetic joint infections. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **468**, 2029–2038 (2010)
37. Fang G., Keks T.F., Getry L.O., Harris A.A., Rivera N., Gett K., Fuchs P.C., Gustafson M., Wong E.S., Goetz A., Wagner M.M., Yu V.L.: Prosthetic Valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective, multicenter study. *Ann. Intern. Med.* **119**, 560–567 (1993)
38. Fitzpatrick F., Humphreys H., O’Gara J.P.: Environmental regulation of biofilm development in methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus Aureus*. *J. Hosp. Infect.* **62**, 120–122 (2006)
39. Forgacs G.: On the possible role of cytoskeletal filamentous networks in intracellular signaling: an approach based on percolation. *J. Cell. Sci.* **108**, 2131–2143 (1995)
40. Gemmel F., Van den Wyngaert H., Love C., Welling M.M., Gemmel P., Palestro C.J.: Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* **39**, 892–909 (2012)
41. Gilbert D.N., Moellering R.C., Eliopoulos G.M., Chambers H.F., Saag M.S.: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010*. 40th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy 2010.
42. Gristina A.G.: Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*, **237**, 1588–1595 (1987)
43. Gristina A.G.: Implant failure and the immuno-incompetent fibroinflammatory zone. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **298**, 106–118 (1994)
44. Habimana O., Semião A.J.C., Casey E.: The role of cell-surface interactions in bacterial initial adhesion and consequent biofilm formation on nanofiltration/reverse osmosis membranes. *J. Memb. Sci.* **454**, 82–96 (2014)
45. Haleem A.A., Berry D.J., Hanssen A.D.: Mid-term to long-term follow up of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **428**, 35–39 (2004)
46. Heard J., Johnson B.B., Wells J.D., Angove M.J.: Colloid and measuring ‘hydrophobicity’ of filamentous bacteria found in wastewater treatment plants. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **72**, 289–294 (2009)

47. Hoff W.: East Practice Management Guidelines Work Group: Update to Practice Management Guidelines for Prophylactic Antibiotic Use in Open Fractures. *J. Trauma*. **70**, 751–754 (2011)
48. Hojo K., Nagaoka S., Ohshima T., Maeda N.: Bacterial interactions in dental biofilm development. *J. Dent. Res.* **88**, 982–989 (2009)
49. Holmberg K.V., Abdolhosseini M., Li Y., Chen X., Gorr S.U., Aparicio C.: Bio-inspired stable antimicrobial peptide coatings for dental applications. *Acta Biomater.* **9**, 8224–8231 (2013)
50. Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis W.R.: The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for the prevention of surgical site infection, 1999. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **20**, 247–280 1999. <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/SSIguidelines.pdf>
51. Isiklar Z.U., Landon G.C., Tullos H.S.: Amputation after failed total knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **299**, 173–178 (1994)
52. Jakubovics N.S., Brittan J.L., Dutton L.C., Jenkinson H.F.: Multiple adhesin proteins on the cell surface of *Streptococcus gordonii* are involved in adhesion to human fibronectin. *Microbiology*, **155**, 3572–3580 (2009)
53. Jang Y.J., Choi Y.J., Lee S.H., Jun H.K., Choi B.K.: Autoinducer 2 of *Fusobacterium nucleatum* as a target molecule to inhibit biofilm formation of periodontopathogens. *Arch. Oral. Biol.* **58**, 17–27 (2013)
54. Javed F., Alghamdi A.S., Ahmed A., Mikami T., Ahmed H.B., Tenenbaum H.C.: Clinical efficacy of antibiotics in the treatment of peri-implantitis. *Int. Dent. J.* **63**, 169–176 (2013)
55. Kang M., Ko Y.P., Liang X., Ross C.L., Liu Q., Murray B.E., Höök M.: Collagen-binding microbial surface components recognizing adhesive matrix molecule (MSCRAMM) of Gram-positive bacteria inhibit complement activation via the classical pathway. *J. Biol. Chem.* **288**, 20520–20531 (2013)
56. Katsikogianni M., Missirlis Y.F.: Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterials and of techniques used in estimating bacteria-material interactions. *Eur. Cell Mater.* **8**, 37–57 (2004)
57. Kazemzadeh-Narbat M., Lai B.F., Ding C., Kizhakkedathu J.N., Hancock R.E., Wang R.: Multilayered coating on titanium for controlled release of antimicrobial peptides for the prevention of implant-associated infections. *Biomaterials*, **34**, 5969–5977 (2013)
58. Kazi H.A., de Matas M., Pillay R.: Reduction of halo pin site morbidity with a new pin care regimen. *Asian Spine J.* **7**, 91–95 (2013)
59. Kolenbrander P.E., Lerud R.F., Blehert D.S., Eglund P.G., Foster J.S., Palmer R.J.: The role of coaggregation in oral biofilm formation (w) Biofilms in Medicine, Industry and Environmental Biotechnology, red. Lens P., O'Flaherty V., Moran A.P., Stoodley P., Mahony T. IWA Publishing, UK, 2003, s. 31–62
60. Kriaras I., Michalopoulos A., Turina M., Geroulanos S.: Evolution of antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **18**, 440–446 (2000)
61. Kuiper J.W.P., Vos S.J., Saouti R., Vergroesen D.A., Graat H.C.A., Debets-Ossenkopp Y.J., Peters E.J.G., Nolte P.A.: Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention): Analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop.* **84**, 380–386 (2013)
62. Kuzyk P.R.T., Schemitsch E.H.: The basic science of peri-implant bone healing. *Indian. J. Orthopaedics*, **45**, 108–115 (2011)
63. Landini P., Antoniani D., Burgess J.G., Nijland R.: Molecular mechanisms of compounds affecting bacterial biofilm formation and dispersal. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **86**, 813–823 (2010)
64. Lane J.C., Mabvuure N.T., Hindocha S., Khan W.: Current concepts of prophylactic antibiotics in trauma: A review. *Open Orthop. J.* **6**, 511–517 (2012)
65. Lau T., Leung F., Chan C., Chow S.: Wound complication of minimally invasive plate osteosynthesis in distal tibia fractures. *Int. Orthop.* **32**, 697–703 (2008)
66. Lazar V., Chifiriuc M.C. Architecture and physiology of microbial biofilms. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* **69**, 95–107 (2010)
67. Lazar V.: Quorum sensing in biofilms-how to destroy the bacterial citadels or their cohesion/power? *Anaerobe*, **17**, 280–285 (2011)
68. Marsh P.D.: Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res.* **38**, 204–211 (2004)
69. Marshall P.D., Saleh M., Douglas D.L.: Risk of deep infection with intramedullary nailing following the use of external fixators. *J. R. Coll. Surg. (Edinb.)*, **36**, 268–271 (1991)
70. Masters J.P.M., Smith N.A., Foguet P., Reed M., Parsons H., Sprowson A.P.: A systematic review of the evidence for single stage and two stage revision of infected knee replacement. *BMC Musculoskelet Disord.* **14**, 222 (2013)
71. McLorinan G.C., Glenn J.V., McMullan M.G., Patrick S.: *Propionibacterium acnes* wound contamination at the time of spinal surgery. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **437**, 67–73 (2005)
72. Moehring H.D., Gravel C., Chapman M.W., Olson S.A.: Comparison of antibiotic beads and intravenous antibiotics in open fractures. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **372**, 254–261 (2000)
73. Mombelli A., Moëne R., Décaillet F.: Surgical treatments of peri-implantitis. *Eur. J. Oral. Implantol.* **5**, 61–70 (2012)
74. Montanaro L., Campoccia D., Arciola C.R.: Advancements in molecular epidemiology of implant infections and future perspectives. *Biomaterials*, **28**, 5155–5168 (2007)
75. Morgan M., Howard A.: Clinician - led surgical site infection surveillance of orthopedic procedures: a UK multi-centre pilot study. *J. Hosp. Infect.* **60**, 201–212 (2005)
76. Moroni A., Vannini F., Mosca M., Giannini S.: State of the art review: techniques to avoid pin loosening and infection in external fixation. *J. Orthop. Trauma.* **16**, 189–195 (2002)
77. Morris B.J., Unger R.Z., Archer K.R., Mathis S.L., Perdue A.M., Obremskey W.T.: Risk factors of infection after ORIF of bicondylar tibial plateau fractures. *J. Orthop. Trauma.* **27**, 196–200 (2013)
78. Niemann H.H., Schubert W.D., Heinz D.W.: Adhesins and invasins of pathogenic bacteria: a structural view. *Microbes Infect.* **6**, 101–112 (2004)
79. Oates T.W., Huynh-Ba G., Vargas A., Alexander P., Feine J.: A critical review of diabetes, glycemic control and dental implant therapy. *Clin. Oral. Implants Res.* **24**, 117–127 (2013)
80. Ochsner P.E., Majewski M., Plaass C.: Infection after osteosynthesis: a summary of the scientific presentations at the annual Swiss AO meeting 2005 in Liestal. *Injury, Int. J. Care Injured*, **37**, 117–119 (2006)
81. Oliva A., Nguyen B.L., Mascellino M.T., D'Abramo A., Iannetta M., Ciccaglioni A., Vullo V., Mastroianni C.M.: Sonication of explanted cardiac implants improves microbial detection in cardiac device infections. *J. Clin. Microbiol.* **51**, 496–502 (2013)
82. Oschida Y., Tuna E.B., Aktören O., Gençay K.: Dental implant systems. *Int. J. Mol. Sci.* **11**, 1580–1678 (2010)
83. Parameswaran A.D., Roberts C.S., Seligson D., Voor M.: Pin tract infection with contemporary external fixation: how much of a problem? *J. Orthop. Trauma.* **17**, 503–507 (2003)
84. Park B.S., Heo S.J., Kim C.S., Oh J.E., Kim J.M., Lee G., Park W.H., Chung C.P., Min B.M.: Effects of adhesion molecules on the behavior of osteoblast-like cells and normal human fibroblasts on different titanium surfaces. *J. Biomed. Mater. Res. A.* **74**, 640–651 (2005)

85. Parvizi J, Erkocak O.F, Della Valle C.J.: Culture-negative peri-prosthetic joint infection. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* **96**, 430–436 (2014)
86. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari E.F, Bauer T.W, Springer B.D, Della Valle C.J., Garvin K.L., Mont M.A., Wongworawat M.D., Zalavras C.G.: New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **469**, 2992–2994 (2011)
87. Resnik R.R, Misch C.E.; Pharmacology in Implant Dentistry (w) Contemporary Implant Dentistry, red. Misch C.E., Abbas H.A., Mosby Elsevier, Canda, 2008, s. 468
88. Rochford E.T, Richards R.G., Moriarty T.F.: Influence of material on the development of device-associated infections. *Clin. Microbiol. Infect.* **18**, 1162–1167 (2012)
89. Rohde H., Frankenberger S., Zähringer U., Mack D.: Structure, function and contribution of polysaccharide intercellular adhesin (PIA) to *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation and pathogenesis of biomaterial-associated infections. *Eur. J. Cell. Biol.* **89**, 103–111 (2010)
90. Romanos G.E, Weitz D.: Therapy of peri – implant diseases Where is the evidence? *J. Evid. Base. Dent. Pract.* **12**, 204–208 (2012)
91. Ruedi, T.P., Luscher, J.N.: Results after internal fixation of comminuted fractures of the femoral shaft with DC plates. *Clin. Orthop.* **138**, 74–76 (1979)
92. Ruhl S., Sandberg A.L., Cisar J.O.: Salivary receptors for the proline-rich protein-binding and lectin-like adhesins of oral actinomyces and streptococci. *J. Dent. Res.* **83**, 505–510 (2004)
93. Ruoslahti E.: RGD and other recognition sequences for integrins. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* **12**, 697–715 (1996)
94. Santos V.R., Duarte P.M.; Surgical anti-infective mechanical therapy for peri-implantitis: a clinical report with a 12-month follow-up. *Gen. Dent.* **57**, 236–237 (2009)
95. Santy J.: A review of pin site wound infection assessment criteria. *J. Clin. Nurs.* **14**, 125–131 (2010)
96. Schierholz J.M., Beuth J.: Implant infections: a haven for opportunistic bacteria. *J. Hosp. Infect.* **49**, 87–93 (2001)
97. Sierra R.J., Trousdale R.T., Pagnano M.W.: Above-the-knee amputation after a total knee replacement: prevalence, etiology, and functional outcome. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* **85**, 1000–1004 (2003)
98. Skrämm I., Šaltytė Benth J., Bukholm G.: Decreasing time trend in SSI incidence for orthopaedic procedures: surveillance matters! *J. Hosp. Infect.* **82**, 243–247 (2012)
99. Sofer M., Denstedt J.D.: Encrustation of biomaterials in the urinary tract. *Curr. Opin. Urol.* **10**, 563–569 (2000).
100. Steckelberg J., Osmon D.R.: Prosthetic joint infections (w) Infections Associated with Indwelling Medical Devices. 3rd edition, red. Bisno A.L., Waldvogel F.A. American Society for Microbiology, Washington, 2000, s. 173–209
101. Strzelec-Nowak D., Bogut A., Niedźwiadek J., Koziol-Montewka M., Sikora A.: Mikrobiologiczna diagnostyka zakażeń implantów stawu biodrowego. *Post. Mikrobiol.* **51**, 219–225 (2012)
102. Thomas C., Cadwallader H.L., Riley T.V.: Surgical-site infections after orthopaedic surgery: statewide surveillance using linked administrative databases. *J. Hosp. Infect.* **57**, 25–30 (2004)
103. Thomas J.G., Litton I., Rinde H.: Economic Impact of Biofilms on treatment costs (w) Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy, red. Pace J.L., Rupp M.E, Finch R.G., CRC Press Taylor & Francis Group , Floryda, 2006, s. 31
104. Tice A.D., Rehm S.J., Dalovisio J.R., Bradley J.S., Martinelli L.P., Graham D.R., Gainer R.B., Kunkel M.J., Yancey R.W., Williams D.N.: Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin. Infect. Dis.* **38**, 1651–1672 (2004)
105. Tieszer C., Reid G., Denstedt J.: Conditioning film deposition on ureteral stents after implantation. *J. Urology*, **160**, 876–881 (1998)
106. Trampuz A., Zimmerli W.: Antimicrobial agents in orthopaedic surgery. *Drugs*, **66**, 1089–1105 (2006)
107. Trampuz A., Zimmerli W.: Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury, Int. J. Care Injured.* **37**, 59–66 (2006)
108. Tunney M.M., Dunne N., Einarsson G., McDowell A., Kerr A., Patrick S.: Biofilm formation by bacteria isolated from retrieved failed prosthetic hip implants in an in vitro model of hiparthroplasty antibiotic prophylaxis. *J. Orthop. Res.* **25**, 2–10 (2007)
109. van de Belt H., Neut D., Schenk W., van Horn J.R., van der Mei H.C., Busscher H.J.: Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. A review. *Acta Orthop. Scand.* **72**, 557–571 (2001)
110. van Winkelhoff A.J.: Antibiotics in the treatment of peri-implantitis. *Eur. J. Oral. Implantol.* **5**, 43–50 (2012)
111. von Eiff C.; Staphylococcus aureus small colony variants: a challenge to microbiologists and clinicians. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **31**, 507–510 (2008)
112. Vuong C., Otto M.: *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes Infect.* **4**, 481–489 (2002)
113. Wang X., Seo D.J., Lee M.H., Choi C.: Comparison of conventional PCR, multiplex PCR, and loop-mediated isothermal amplification assays for rapid detection of arcobacter species. *J. Clin. Microbiol.* **52**, 557–563 (2014)
114. Wang Y., Ma S.: Small molecules modulating AHL-based quorum sensing to attenuate bacteria virulence and biofilms as promising antimicrobial drugs. *Curr. Med. Chem.* **21**, 296–311 (2013)
115. Wolf H.F., Rateitschak E.M., Rateitschak K.H.: Biofilm-two-znienie płytki bakteryjnej na powierzchni koron anatomicznych i korzeni zębów (w) Periodontologia, red. Wyd. pol. Czelej, Lublin, 2006, s. 24
116. Wood T.K., Hong S.H, Ma Q.; Engineering biofilm formation and dispersal. *Trends Biotechnol.* **29**, 87–94 (2011)
117. Xiang H., Feng Y., Wang J., Liu B., Chen Y., Liu L., Deng X., Yang M.: Crystal structures reveal the multi-ligand binding mechanism of Staphylococcus aureus ClfB. *PLoS Pathog.* **8**, 1–26 (2012)
118. Yamamoto M.K., D'Avila R.P., Luz J.G.: Evaluation of surgical retreatment of mandibular fractures. *J. Craniomaxillofac. Surg.* **41**, 42–46 (2013)
119. Young S., Lie S.A, Hallan G., Zirkle L.G., Engesaeter L.B., Havelin L.I.: Risk factors for infection after 46,113 intramedullary nail operations in low- and middle-income countries. *World J. Surg.* **37**, 349–355 (2013)
120. Young S., Banza L.N., Hallan G., Beniyasi F., Manda K.G., Munthali B.S., Dybvik E., Engesaeter L.B., Havelin L.I.: Complications after intramedullary nailing of femoral fractures in a low-income country. *Acta Orthop.* **84**, 460–467 (2013)
121. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E.: Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.* **351**, 1645–1654 (2004)
122. Zimmerli W.: Prosthetic-joint-associated infections. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **20**, 1045–1063 (2006)