

Periprostetinės Sąnarių Infekcijos (PSI) Diagnostikos ir Gydomo Kišeninis Vadovas



Version 7:
1 October 2017

Dėl individualių rekomendacijų kreiptis į Konsultacijų aptarnavimo centro internetinį puslapį: cs.pro-implant-foundation.org
Daugiau informacijos rasite registruodamiesi į mūsų seminarą PSI infekcijas: www.pro-implant-foundation.org/events/workshops

APIBRĖŽIMAS

Periprostetinė sąnarių infekcija diagnozuojama, kai atitinka ≥ 1 kriterijų:

Tyrimas	Kriterijus	Jautrumas	Specifiškumas
Klinikiniai požymiai	Fistulė (sinus tract) <u>ar</u> Pūliavimas apie endoprotezą ^a	20-30%	100%
Leukocitų kiekis sinoviniame skystyje ^b	> 2000/ μ l leukocytų <u>ar</u> > 70% granulocitų (PMN)	\approx 90%	\approx 95%
Periprostetinio audinio histologija ^c	Uždegimas (≥ 23 granulocitų 10-yje high-power fields)	73%	95%
Mikrobiologija	Bakterijų augimas: • Sinoviniame skystyje <u>ar</u> • ≥ 2 audinių pavyzdžių ^d <u>ar</u> • Sonikacijos (UG paveiktame) skystyje (>50 CFU/ml) ^e	45-75% 60-80% 80-90%	95% 92% 95%

^a Metalas-ant-metalo endoprotezo dalys gali simuliuoti pūlius («pseudopūliai»), leukocitų kiekis paprastai būna normalus (matoma metalo debris)

^b Leukocitų kiekis gali būti didelis be infekcijos per pirmas 6 sav. po operacijos, reumatinių sąnarių ligų atveju (įskaitant kristalopatiją), periprostetinį lūžį ar išnirimą. Leukocitų kiekį reiktų nustatyti per 24h po aspiracijos mikroskopijos ar automatinio citozės skaičiavimo būdu; sukrešę mėginiai apdorojami 10 μ l hialuronidazės būdu

^c Klasifikacija pagal Krenn ir Morawietz: PSI atitinka 2 tipo ar 3 tipo

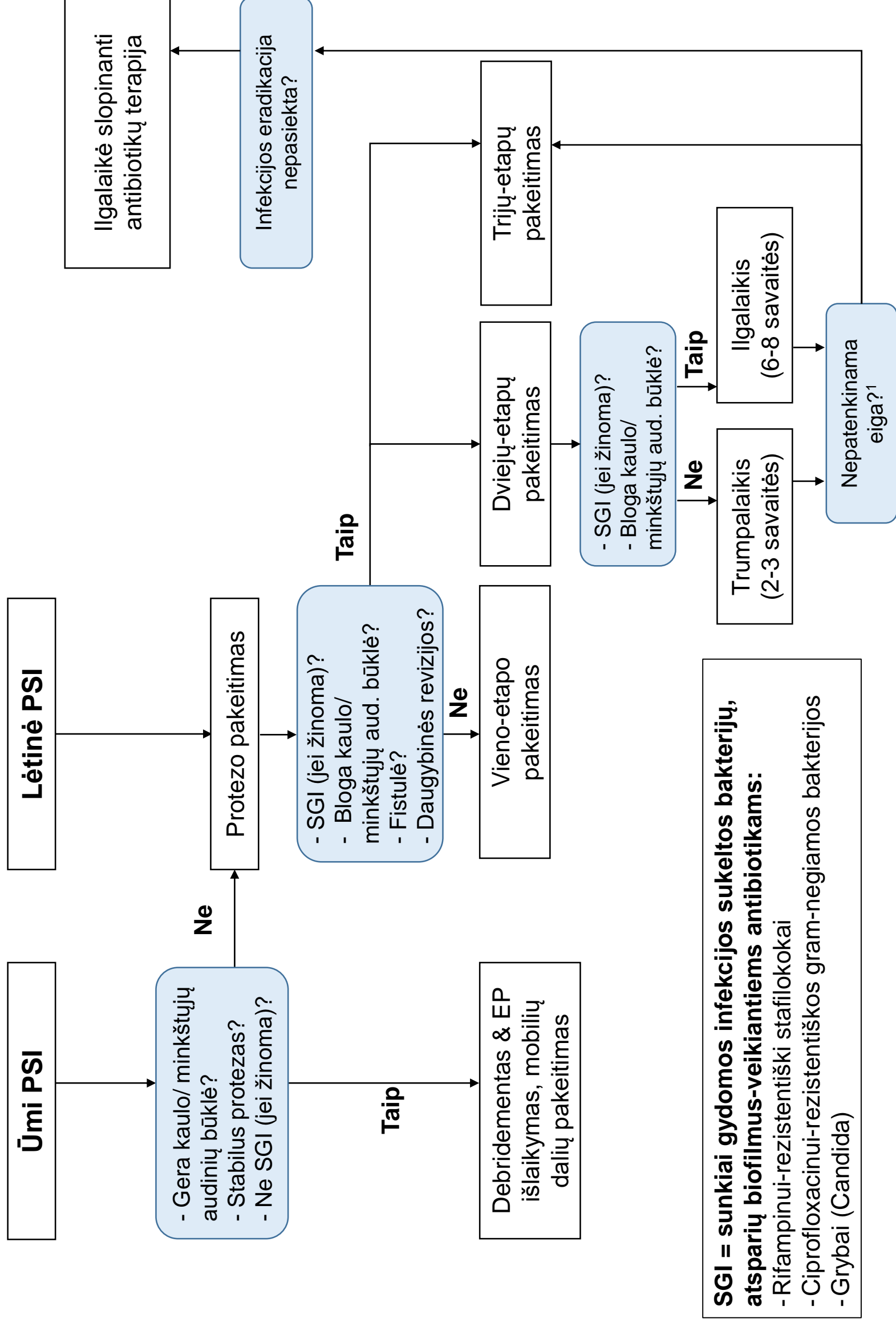
^d labai virulentiškoms bakterijoms (e.g. *S. aureus*, streptococci, *E. coli*) ar pacientams vartojantiems antibiotikus, jau net vienas teigimas mėginys patvirtina infekciją

^e Vartojant antibiotikus, esant *S. aureus* ir anaerobams, <50 CFU/ml gali būti reikšmingas

KLASIFIKACIJA

	Ūmi PSI (nebrandus biofilmas)	Lėtinė PSI (brandus biofilmas)
Patogenezė		
▪ Perioperacinis	<4 savaitių po operacijos (ankstyva)	≥4 savaitių po operacijos (pavėlintas/mažo agresyvumo)
▪ Hematogeninis ar per continuitatem	<3 savaitių besitęsiantys simptomai	≥3 savaitių besitęsiantys simptomai
Klinikiniai požymiai	Ūmus skausmas , karščiavimas, paraudęs/patinęs sąnarys, ilgesnė pooperacinė gulėjimo trukmė (>7-10 dienų)	Lėtinis skausmas , endoprotezo išklibimas, fistulė (sinus tract)
Sukėlėjai, bakterijos	Aukšto virulentiškumo: <i>Staphylococcus aureus</i> , gram-neigiamos bakterijos (pvz., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>)	Mažai virulentiški: Koaguliazei-neigiami stafilokokai (pvz., <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Cutibacterium acnes</i>)
Chirurginis gydymas	Debridementas & protezo išsaugojimas (judančių dalių pakeitimas)	Pilnas endoprotezo pašalinimas (vieno ar dviejų etapų pakeitimas)

GYDYMO ALGORITMAS



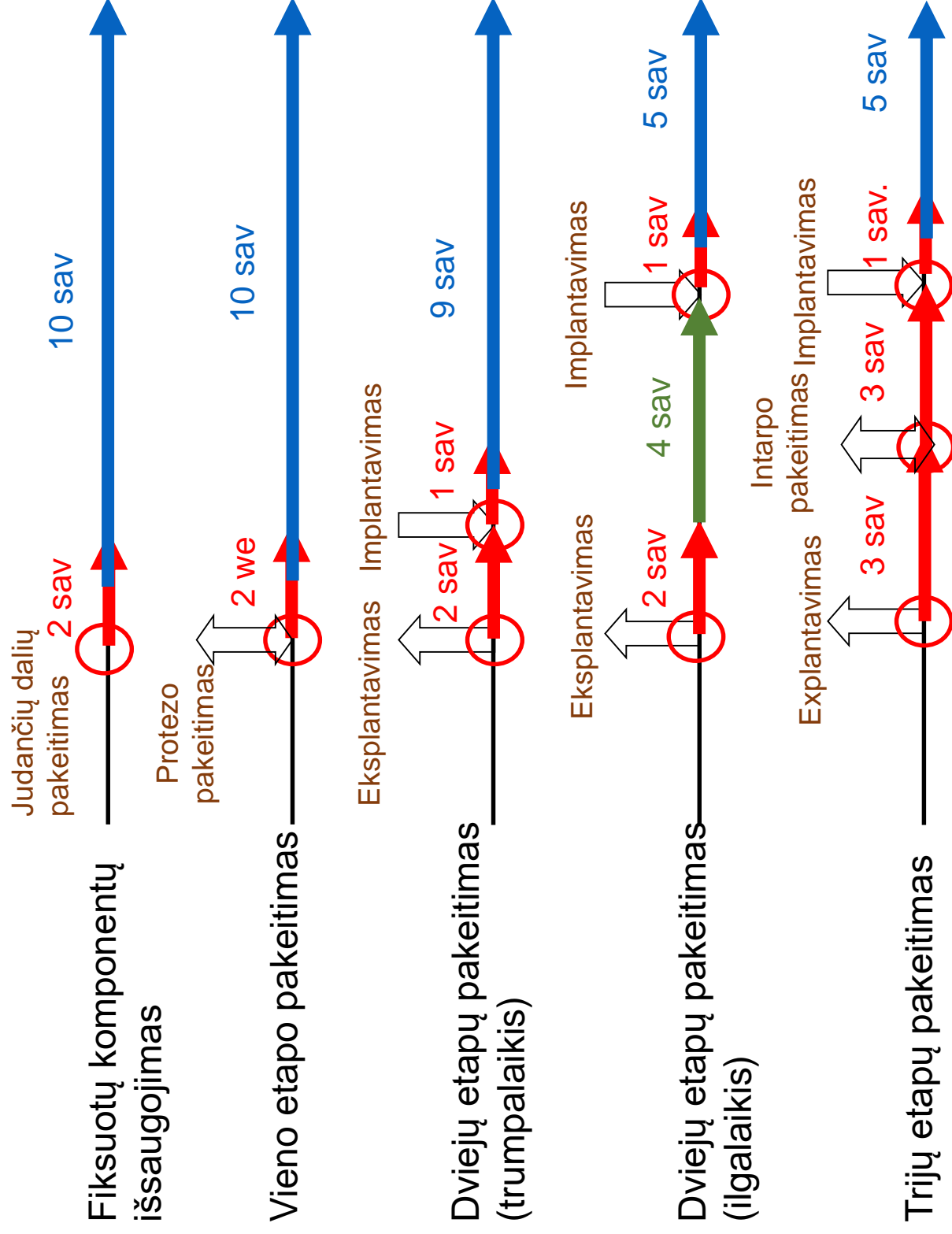
SGI = sunkiai gydomos infekcijos sukeltos bakterijų, atsparių biofilmus-veikiantiems antibiotikams:

- Rifampinui-rezistentiški stafilokokai
- Ciprofloksacinui-rezistentiškos gram-negiamos bakterijos
- Grybai (Candida)

¹ klinikiniai infekcijos požymiai, padidėjęs CRB, intraoperaciniai pūliai, problemiški audiniai

CHIRURGINĖS PROCEDŪROS

Operacijos tipas Intervencija Antibiotikai (bendra trukmė 12 savaitių) Sąvokos



DIAGNOSTIKOS ALGORITMAS

- Klinikinis ištyrimas
- Laboratoriniai tyrimai (CRB)
- Ro⁴ tyrimas (protezo)

Septinis pacientas?

taip

Sąnario punkcija nedelsiant ir kraujo pasėlis (KP)

ne

Fistulė (sinus tract) - nuolatinė ar laikina?

ne

taip

Teigiamas KP

Neigiamas KP

< 6h

Sąnario punkcija:
- Leukocitų kiekis/diferencijavimas
- Mikrobiologinis tyrimas (pasėlis)

Hematogeninė infekcija: ieškoti nutolusio židinio:

- TEE (vegetacijos)
- OPG
- Intravaskuliniai prietaisai (centrinė vena, daugkartinio punktavimo prietaisas, IKD/kardiostimuliatorius)
- Urinalizės tyrimas
- Plaučių ro⁴ tyrimas

Užkrečiama infekcija: ieškoti greta esančio židinio:

- Odos ištyrimas (celiulitas)
- Pilvo/dubens (abscesas) ir nugaros (slankstelių osteomielitas) vaizdinimo tyrimai

Leukocitų kiekis ar pasėlis atitinkantys infekciją?¹

taip

Septinė protezo² revizija su intraoperacine diagnostika³

ne

Kitos priežastys atmestos?

ne

Svarstyti kitas priežastis:
- Aseptinis išklėbimas
- Periprostetinis lūžis
- Išnirimas
- Raumenų patologija
- Judančių komponentų susidėvėjimas
- Metalozė
- Kitos

taip

Nuolatinis infekcijos įtarimas⁴ ar sunki ligos eiga?

taip

Svarstyti artroskopinę ar atvirą biopsiją⁴

ne

Pakartoti diagnostinę punkciją po 3 mėnesių

¹ Leukocitų kiekis: >2000/μl leukocitų ar >70% granulocitų; mikrobiologinis tyrimas: labai virulentiškiems organizmams (pvz. *S. aureus*, *E. coli*) jau vienas teigiamas mėginys patvirtina infekciją, mažai virulentiškiems organizmams (pvz. *S. epidermidis*, *P. acnes*) ≥2 teigiami mėginiai yra reikalingi infekcijos patvirtinimui

² Pagal PSI gydymo algoritmą

³ Leukocitų kiekis/diferencijavimas, histopatologinis ir mikrobiologinis tyrimai (+/-sonikacija/poveikis UG)

⁴ Padidėjęs CRB, didelės rizikos anamnezė (pailginta sekrecija ar revizinė operacija po pirminio implantavimo), ankstyvas protezo išklėbimas

KP: kraujo pasėlis, TEE: transezofagnė echokardiografija, OPG: ortopantomograma-panoraminė dantų ro⁴

REKOMENDUOJAMAS ANTIMIKROBINIS GYDYMAS

Empirinė antibiotikų terapija:

- Ampicilinas/sulbaktamas^c 3 x 3 g i.v. (+/- vankomicinas^e 2 x 1 g i.v. septiniams pacientams, žinomiems MRSA-nešiotojams, anamnezėje daug ankstesnių operacijų, įtariama nedidelio agresyvumo infekcija)

Slopinantis gydymas (supresija)

Mikroorganizmas	Antibiotikas (pagal jautrumą, dozes nurodytas lentelėje žemiau)
<i>Staphylococcus spp.</i>	Kotrimoksazolis, doksiciklinas, klindamicinas
<i>Streptococcus spp.</i>	Amoksicilinas, klindamicinas, levofloksacinas
<i>Enterococcus spp.</i>	Amoksicilinas, (linezolidas)
Anaerobes (gram-positive)	Klindamicinas, amoksicilinas
Anaerobes (gram-negative)	Metronidazolis, klindamicinas
Gram-negative organisms	Ciprofloksacinas, kotrimoksazolis
Fungi (<i>Candida spp.</i>)	Flukonazolis

Tikslinė eradikacijos terapija (peržiūrėti kai tik sužinomas sukėlėjo jautrumas):

Mikroorganizmas (raudona: sunkiai gydoma infekcija)	Antibiotikas ^a (prieš tai patikrinti sukėlėjo jautrumą)	Dozė ^b (mėlyna: koreguoti dozę inkstų ligų atveju)	Skyrimo būdas
Staphylococcus spp.			
- Oksacilinui/meticilinui jautrus	Oksacilinas ^c	4 x 2 g	i.v.
	2 sav., paskui skiriama (pagal jautrumą)		
	Rifampicinas ^d +	2 x 450 mg	p.o.
	- Levofloksacinas ar	2 x 500 mg	p.o.
	- Kotrimoxazolis ar	3 x 960 mg	p.o.
	- Doksiciklinas	2 x 100 mg	p.o.
- Oksacilinui/meticilinui rezistentiškas	Vankomicinas ^e	2 x 1 g	i.v.
	2 sav., paskui peroralinė rifampicino kombinacija (žr. aukščiau)		
- Rifampicinui-rezistentiškas	Intraveninis gydymas pagal jautrumą 2 savaites (žr. aukščiau), paskui ilgalaikė supresija ≥1 metų		
Streptococcus spp.			
	Penicilinas G ^c ar	4 x 5 mln. VV	i.v.
	Ceftriaksonas	1 x 2 g	i.v.
	2-3 sav., paskui skiriama:		
	Amoksicilinas ar	3 x 1000 mg	p.o.
	Levofloksacinas	2 x 500 mg	p.o.
	(svarstyti supresiją 1 metus)		
Enterococcus spp.			
- Penicilinui-jautrus	Ampicilinas +	4 x 2 g	i.v.
	Gentamicinas ^f	1 x 120 mg	i.v.
	2-3 sav., paskui skiriama:		
	Amoksicilinas	3 x 1000 mg	p.o.
- Penicilinui-atsparus	Vankomicinas ^e	2 x 1 g	i.v.
	+		
	Gentamicinas ^f	1 x 120 mg	i.v.
	2-4 sav., paskui skiriama		
	Linezolidas(max. 4 sav.)	2 x 600 mg	p.o.
- Vankomicinui-atsparus (VRE)	Individualiai; implanto pašalinimas <u>ar</u> būtina viso gyvenimo trukmės supresija		

Mikroorganizmas (raudona: sunkiai gydoma infekcija)	Antibiotikas^a (prieš tai patikrinti sukėlėjo jautrumą)	Dozė^b (mėlyna: koreguoti dozę inkstų ligų atveju)	Skyrimo būdas
Gram-negative			
- Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> etc.)	Ciprofloksacinas ^g	2 x 750 mg	p.o.
- Neturintys fermento (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.)	Piperacilinas/tazobactamas ar Meropenemas ar Ceftazidimas ar gentamicinas	3 x 4.5 g 3 x 1 g 3 x 2 g 1 x 240 mg	i.v. i.v. i.v. i.v.
	2-3 sav., paskui skiriama: Ciprofloksacinas	2 x 750 mg	p.o.
- Ciprofloksacinui-atšparus	Priklausomai nuo jautrumo: meropenemas 3 x 1 g, kolistinas 3 x 3 mln. VV, paskui skirtina supresija per os.		
Anaerobai			
- Gram-teigiami (<i>Cutibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Finegoldia magna</i>)	Penicilinas G ^c ar Ceftriaksonas	4 x 5 million U 1 x 2 g	i.v. i.v.
	2 sav., paskui skiriama: Rifampicinas ^d + - Levofloksacinas ar - Amoksicilinas	2 x 450 mg 2 x 500 mg 3 x 1000 mg	p.o. p.o. p.o.
- Gram-neigiami (<i>Bacteroides</i>)	Ampicilinas/sulbaktamas ^c	3 x 3 g	i.v.
	2 sav., paskui skiriama Metronidazolis	3 x 400 mg or 3 x 500 mg	p.o.
Candida spp.	Flukonazolis	1 x 400 mg	i.v.
- Flukonazoliui-jautri	(supresija, trunkanti ≥1 metų)		p.o.
- Fluconazoliui-atšpari	Individualiai (pvz. vorikonazolis 2 x 200 mg p.o.); implanto pašalinimas ar ilgalaikė supresija		
Neigiamos kultūros (bakterijų augimo nėra)	Ampicilinas/sulbaktamas ^c	3 x 3 g	i.v.
	2 sav., paskui skiriama: Rifampicinas ^d + Levofloksacinas	2 x 450 mg 2 x 500 mg	p.o. p.o.

^a **Bendra gydymo trukmė: 12 savaičių**, įprastai 2 sav. intraveniškai, paskui tęsiama per os

^b Laboratoriniai testai 2x sav.: leukocitų sk., CRB, kreatininas/eGFR, kepenų fermentai (AST/SGOT ir ALT/SGPT). Dozės korekcija pagal **inkstų funkciją** ir kūno svorį (<40/>100kg)

^c **Alergija penicilinui NE-1 tipo** (pvz. odos bėrimas): cefazolinas (3 x 2 g i.v.). Anafilaksijos atveju (=1 tipo alergija, kaip antai Quincke's edema, bronchospazmas, anafilaktinis šokas) ar alergija cefalosporinui: vankomicinas (2 x 1 g i.v.). Ampicilinas/sulbaktamas yra atitinkantis amoksiciliną/klavulano rūgštį (3 x 2.2 g i.v.)

^d **Rifampicinas** skiriamas tik po to, kai implantuojamas naujas endoprotezas. Prieš skiriant rifampiciną, rekomenduojama atlikti plaučių rentgenogramas ir esant įtarimui būtinas ištyrimas dėl tuberkuliozės. Pridėti jį prie esančio intraveninio gydymo, kai tik žaizdos nesekretuoja ir drenai pašalinami; pacientams vyresniems >75 metų, rifampicino dozė yra mažinama iki 2 x 300 mg p.o.

^e Matuoti **Vankomicino** koncentraciją prieš skyrimą (paimti kraują prieš kitą dozę) bent 1x/savaite; terapinė veikimo platuma: 15-20 µg/ml

^f Skirti tik, jei sukėlėjas jautrus **gentamicino didelei-dozei (DD)** (konsultuotis su mikrobiologu). Jei yra gentamicino DD-resistentiškas *E. faecalis*: gentamicinas keičiamas ceftriaksonu (1x2 g i.v.)

^g **Pridėti i.v. gydymą** (piperacilinas/tazobaktamas 3 x 4.5 g ar ceftriaksonas 1 x 2 g ar meropenemas 3 x 1 g i.v.) pirmomis pooperacinėmis dienomis (kol žaizdos nebesekretuos)

VIETIŠKAI VEIKIANTYS ANTIMIKROBINIAI VAISTAI DEDAMI Į KAULŲ CEMENTĄ (PMMA)

(PAPILDANTYS CHIRURGINĮ IR SISTEMINĮ GYDYMĄ ANTIBIOTIKAIS)

	Antibiotikai ^a	Fiksuojantis cementas: maža dozė profilaktikai (paskaičiuota 40 g cemento)	Intarpo cementas: didelė dozė terapiniam gydymui didelė dozė terapiniam gydymui (2 ar 3 antibiotikų kombinacijos iki 4 g dedamų į 40 g cemento)
Standartinis variantas • Esant jautriems patogenams (įsk. anaerobus) • Nesant bakterijų augimo	Gentamicinas + klindamicinas	1 g 1 g	1 g 1 g (+ Vankomicinas 2 g)
Alternatyvus režimas/variantas • Oksacilinui-/meticilinui-atsparūs <i>Staphylococcus</i> spp. ir <i>Enterococcus</i> spp.	Gentamicinas + Vankomicinas	0.5 g 2 g	0.5 g 2 (to 4) g
• Kiti atsparios gram-teigiamos bakterijos (e.g. VRE)	Gentamicinas + Linezolidas ar Fosfomicinas-Natris (intraveninis) Fosfomicinas	0.5 g 1 g 2 g	0.5-1 g 2 g 3 g
• Atsparios gram-neigiamos bakterijos (pvz. <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.)	Gentamicinas + kolistinas ar Fosfomicinas-Natris (intraveninis) ar Meropenemas ar Ciprofloksacinas	0.5 g 2 g (= 60 Mln. VV) 1 g 2 g 2 g	0.5 g 4 g (= 120 Mln. VV) 2 g 3 g 3 g
• <i>Candida</i> spp.	Gentamicinas + Liposominis amfotericinas B ar ar Vorikonazolis	0.5 g 0.1 g 0.2 g	0.5-1 g 0.2 g 0.4 g

^a Dėl geresnių mechaninių savybių pasirinktini komerciniai produktai.

Bendrosios pastabos:

- Atsparumas antibiotikogramose yra pagrįstas sisteminio taikymo pagrindu ir gali būti skirtingas vietiniam vartojimui dėl didesnės vietinės koncentracijos ir galimo sinergizmo.
- Vietinių antibiotikų šalutinis poveikis ir sąveika yra reta, tačiau inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams reikia stebėti kai kurių antibiotikų (pvz., Vankomicino ir gentamicino) koncentraciją serume.
- Naudokite tik sterilius antibiotikus miltelių pavidalu. Skysti antibiotikai nerekomenduojami. Neturėtų būti naudojami antibiotikai, kurie trukdo polimerizacijos procesui (pvz., rifampicinas ar metronidazolis) arba kurie nėra termiškai stabilūs arba jautrūs oksidacijai (pvz., kai kurie beta laktaminiai).
- Netinkamų mechaninio stabilumo duomenų apie daugiau kaip 2 antibiotikų derinius nėra. Bendras antimikrobinų medžiagų kiekis neturi viršyti 10% cemento miltelių svorio daugelio antiinfekcinių medžiagų atveju.