

Anže Militarov¹, Marija Gubina², Dragica Smrke³

Okužbe umetnih sklepov

Prosthetic Joint Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: proteze okužbe – diagnostika – zdravljenje, sklep umetni, biofilmi

Zaradi demografskih trendov in napredka v kirurgiji se zdravljenje z umetnimi sklepi v razvitem svetu povečuje. Ortopedska protetika s sklepnimi protezami omogoča neštetim bolnikom mobilnost in življenje brez bolečin ter tako korenito spreminja sodobno medicino. Okužbe umetnih sklepov so relativno redke, vendar predstavljajo najhujši zaplet tovrstnega zdravljenja in predstavljajo velik delež zdravstvenih izdatkov. Raznovrstni mikrobi, ki povzročajo vnetja vsadkov, rastejo v biofilmu, ki mikroorganizme ščiti pred antibiotiki in imunskim sistemom gostitelja. Zaradi tega je pomembno kar se da hitro in natančno prepoznati ter zdraviti okužbe umetnih sklepov. Kljub hitremu razvoju raznovrstnih slikovnih, mikrobioloških, molekularno-bioloških in drugih diagnostičnih metod moderna diagnostika okužb umetnih sklepov ni vedno enostavna in tudi danes temelji na osamitvi povzročitelja iz sinovialne tekočine ali obproteznega tkiva v kulturi. Okužbe vsadkov zahtevajo poleg antimikrobnega, tudi kirurško zdravljenje z nekrektomijo, spiranjem, drenažo, lokalnimi antibiotiki in odstranitvijo ali zamenjavo proteze. Rezultati kombiniranega, antimikrobnega in kirurškega zdravljenja, so v veliki večini dobri.

ABSTRACT

KEY WORDS: prosthesis – related infections – diagnosis – therapy, joint prosthesis, biofilms

Demographic trends and advances in surgery have led to an increase in treatment of prosthetic joints in the developed world. Orthopedic replacement surgery has revolutionized medicine with various joint implants and has thus provided millions of people with mobility and a life free of pain. Prosthetic joint infections are relatively rare, however, they are the most severe complication and account for a substantial proportion of health care expenditures. Pathogens causing the infection of implants typically grow in biofilms that protect the microorganisms against the host's immune defences and antibiotics. It is therefore imperative to promptly and accurately recognise, diagnose and treat prosthetic joint infections. Despite the rapid development of various diagnostic techniques such as diagnostic imaging, microbiological, biomolecular diagnostics and others, modern diagnostics for prosthetic joint infection are not always straightforward and current laboratory methods still depend on isolation of a pathogen by culture from synovial fluid or periprosthetic tissue. Successful treatment of prosthetic joint infections requires antimicrobial therapy in combination with surgical treatment including necrectomy, drainage, local antibiotic treatment or even removal of the prosthesis and re-implantation. Combined, antimicrobial and surgical treatment regimens are predominantly effective.

¹ Anže Militarov, dr. med., Klinični oddelek za kirurške infekcije, SPS Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

² Prof. dr. Marija Gubina, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

³ Doc. dr. Dragica Smrke, dr. med., Klinični oddelek za kirurške infekcije, SPS Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

UVOD

Zdravljenje z umetnimi sklepi v razvitem svetu in tudi v Sloveniji narašča, saj zaradi demografskih trendov in napredka v kirurgiji v zadnjih desetletjih narašča število bolnikov z degenerativnimi in travmatološkimi indikacijami za vstavev umetnega sklepa. Umetni sklepi izboljšajo gibljivost in lajšajo bolečine v poškodovanih oz. degenerativno spremenjenih sklepih in so zato odlična metoda zdravljenja. Okužbe umetnih sklepov so redke, vendar povzročajo pomembno število obolenj in prispevajo k relativno velikemu deležu porabe zdravstvenih izdatkov. V ZDA so izračunali, da zdravljenje enega bolnika z okužbo kolčne endoproteze stane 50.000–60.000 ameriških dolarjev. Z napredkom v preventivi in zdravljenju okužb umetnih sklepov (perioperacijska protimikrobna profilaksa, aseptičen način dela v kirurških prostorih ipd.) se je zmanjšalo število okužb na manj kot 1 % pri vstavitvi kolčne oz. ramenske proteze, pri vstavitvi kolenske proteze na manj kot 2 % in pri komolčni endoprotezi na 2–3 % (1).

Najpogostejši povzročitelji okužb umetnih sklepov so: koagulazno negativni stafilokoki (20–43 %), *Staphylococcus aureus* (12–25 %), streptokoki (10 %), po Gramu negativni bacili (6–11 %), enterokoki (3–7 %) in anaerobi (2–10 %). V 11 % primerov očitnih okužb niso dokazali nikakršnih mikrobov, v 10–19 % so dokazali več povzročiteljev (1, 2).

PATOGENEZA

Mikrobi dosežejo površino vsadka z neposrednim vnosom na mesto vsadka med samim kirurškim posegom, hematogeno med bakteriemijo ali pa z razširitvijo okužbe iz sosednjih tkiv (3). V začetni fazi se približajo površini vsadka s pomočjo nespecifičnih fizikalno-kemičnih sil, kot so površinska napetost, elektrostatske sile, hidrofobne in van der Waalsove vezi (4). Kasnejše pritrjevanje je interakcija gostiteljevih beljakovin in mikrobov. Bakterije so razvile raznovrstne sisteme, s katerimi se pripenjajo na površino vsadka. Med bolje preučeni mehanizmi pripenjanja na vsadek je interakcija *S. aureus* z gostiteljevimi proteini, kot so fibrinogen, fibronektin, vitronektin, trombospondin in kostni sialoprotein, ki prekrrijejo vsadek takoj po vsaditvi.

S. aureus ima poleg kapsule in površinskih beljakovin tudi toksine (hemolizine, levkocidin, enterotoksine ...) in encime (koagulaza, hialuronidaza, fibrinolizin, proteaza, lipaza ...), s katerimi okvarja tkivo, zato so okužbe s to bakterijo hude (5). *S. epidermidis* uporabi za vezavo na vsadke polisaharidni adhezin, ki ga kodira genski lokus *ica*. Z njim se veže neposredno na površino vsadka, pa tudi z drugimi mikrobi. *Pseudomonas aeruginosa* in *Escherichia coli* se s površino vsadka povežeta s pilusi in flageli (6).

Ko so mikrobi povezani z vsadkom, preidejo iz planktonične oblike (ko živijo prosto v tekočini) v sesilno obliko (ko se pritrjujejo na površino). Ob stiku s površino se aktivirajo potrebni geni za nastanek biofilma, na kar vpliva tudi dostopnost hranil, temperatura, pH, osmolarnost, dostopnost železa in signalnih molekul. Biofilm je skupek mikrobnih mikrokolonij, prekritih z glikokaliksom, ki je prepreden s kanali, skozi katere vstopajo hranila in se odvajajo celični produkti. Biofilm je tesno povezan s površino vsadka. Najdemo ga na površinah žilnih ali urinskih katetrov, različnih kirurških vsadkih (npr. na umetnih zaklopkah, srčnih spodbujevalcih, vsadkih v dojkah ...), kontaktnih lečah ipd. V biofilmu lahko najdemo eno samo, še pogosteje pa več bakterijskih vrst hkrati (4). Z medsebojno komunikacijo s signalnimi molekulami, pri po Gramu negativnih bakterijah so to acilhomoserinlaktoni, pri po Gramu pozitivnih bakterijah pa različni oligopeptidi, pride do aktivacije genov, potrebnih za kontrolo produkcije biofilma. Fenomen komunikacije med bakterijami in zaznavanje gostote bakterijskih celic s signalnimi molekulami, ki jih mikrobi sintetizirajo in sproščajo v okolje, imenujemo quorum sensing (7). Bakterije so v biofilmu zaščitene pred komplementom, protitelesi, fagocitozo, antibiotiki in razkužili. Antibiotiki slabo prodirajo v plasti biofilma in so slabše aktivni v kislem ter anaerobnem okolju znotraj biofilma, vzrok pa so tudi bakterije v biofilmu, ki se delijo počasi in postopoma pridobivajo gene za odpornost. Zato je pri zdravljenju večine okužb vsadkov poleg ustreznega antibiotskega zdravljenja potrebna tudi odstranitev okuženega vsadka.

Na tujkovih površinah se ob prisotnosti mikrobov aktivirajo nevtrofilci, ki sprostijo

nevtrofilne peptide in tako aktivirajo granuloците, kar v kaskadi naslednjih korakov sproži proces vnetja (8).

KLINIČNA SLIKA

Glede na čas razvoja in klinično sliko delimo okužbe umetnih sklepov v tri skupine (1, 2).

- Zgodnje okužbe se razvijejo v manj kot enem mesecu po operaciji in se običajno kažejo z akutno bolečino v sklepu, povišano telesno temperaturo, sklepnim izlivom, motenim celjenjem rane, rdečino in toplo-to kože nad mestom vsadka. Povzročitelji so običajno virulentni mikrobi (npr. *S. aureus*) eksogenega izvora (med samo vsaditvijo). Med okužbo se lahko nad mestom vsadka razvije klinično pomemben celulitis ali formira fistula z gnojnim izcedkom.
- Zapoznele okužbe se razvijejo 1–24 mesecev po operaciji. Klinično se kažejo z razvojem postopnih bolezenskih sprememb in znakov, kot so npr. vztrajajoča bolečina v sklepu in/ali razmajanje vsadka (kar je težko ločiti od aseptičnega razmajanja vsadka). Infekte običajno povzročajo manj virulentni mikrobi, kot so koagulazno negativni stafilokoki in anaerobi – npr. *Propionibacterium acnes*. Izvor zapoznelih okužb je običajno eksogen (med vsaditvijo proteze).
- Pozne okužbe nastanejo dve leti ali več po vsaditvi umetnega sklepa, običajno so hematogenega izvora. Najpogostejši izvor bakteriemije so mikrobi iz kože, respiratorne in urinarne poti ter obzobnih tkiv: streptokoki, *S. aureus* in po Gramu negativni bacili.

V nedavni retrospektivni študiji je Giulieri s sodelavci od 63 okužb umetnih sklepov, nastalih v 16 letih, ugotavljal 29% zgodnjih, 41% zapoznelih in 30% poznih okužb (9). Murdoch s sodelavci je dokazal, da se med bakteriemijo s *S. aureus* razvije okužba vsadka pri 15 od 44 bolnikov z umetnim sklepom, okužba ne nastane le pooperacijsko, ampak lahko kadarkoli do konca življenja (10).

Na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani so od leta 1995 do vključno leta 2003 zdravili 23 bolnikov z okužbo kolčne endoproteze. Povprečna starost bolnikov je bila 69 let (49–88 let). Do razvoja okužbe je prišlo v povprečju po 108 mesecih

(9 let) po operacijskem posegu, v razponu od enega meseca do 19 let. Zgodnjo pooperacijsko okužbo so ugotavljali le pri enem bolniku (14 dni po posegu), pri sedmih je nastala v obdobju od 9 mesecev do dveh let po vsaditvi endoproteze. Pri 15 bolnikih (65,2%) je prišlo do okužbe umetnega sklepa po več kot dveh letih po operacijskem posegu. Med pomembnejšimi dejavniki tveganja v omenjeni skupini bolnikov so z retrospektivno analizo popisov ugotavljali ženski spol (73,9%), sladkorno bolezen (21,7%) in spremljajoče maligno obolenje (8,7%) (11).

DIAGNOSTIKA OKUŽB UMETNIH SKLEPOV

Klinično diagnozo okužbe umetnega sklepa postavimo, če je prisoten vsaj eden od naslednjih kriterijev (1, 2):

- rast enakega mikroba v treh ali več kulturah sinovijske tekočine ali ob sklepnega tkiva,
- gnojenje na mestu vsadka ali prisotnost gnoja v sinovijski tekočini,
- akutno vnetje na histopatološkem pregledu ob sklepnega tkiva,
- fistula, ki komunicira s protezo,
- rdečina, oteklina, bolečina, ki nastane na prej neprizadetem sklepu.

Pri ugotavljanju okužbe umetnih sklepov so nam v pomoč:

- Krvne preiskave. Levkocitoza, patološka diferencialna krvna slika, sedimentacija eritrocitov in vrednosti C-reaktivnega proteina niso zadosten dokaz za prisotnost oziroma odsotnost okužbe. Te vrednosti so lahko namreč še nekaj tednov po operacijskem posegu zvišane, zato so bolj informativne pooperacijske serijske preiskave vnetnih parametrov kot njihova enkratna določitev (1, 8).
- Laboratorijske preiskave sklepne tekočine. Z artrocentezo pridobljena sinovijska tekočina je primerna za ocenjevanje patoloških procesov v sklepih. Kadar je v sinovijalni tekočini skupno število levkocitov večje od $1,7 \times 10^9/L$ ali če je nevtrofilcev več kot 65%, lahko z 94–97% senzitivnostjo in 88–98%, specifičnostjo potrdimo okužbo umetnega sklepa (12).

- Histopatološke študije. Variabilnost med opazovalci je visoka in stopnja infiltracije z vnetnimi celicami lahko močno variira med vzorci, vzetimi pri istem bolniku. Le mesta z najbolj očitnimi vnetnimi spremembami so primerna za odvzem vzorca. Histopatološki pregled ima senzitivnostjo več kot 80 % in specifičnost več kot 90 % (1, 8).
- Slikovna diagnostika. Serijska slikanja z RTG-žarki nam lahko pomagajo pri ugotavljanju okužbe po vsaditvi umetnega sklepa. Nova subperiostalna kostna rast in transkortikalni sinusni trakt sta specifična za okužbo umetnega sklepa; vendar pa se premik vsadka in periprotetična osteoliza lahko pojavi tudi ob odsotnosti okužbe. Artrografija je dragocena diagnostična metoda za prikazovanje razrahljanih vsadkov, abscesov in psevdoburz (13). Ultrazvočna preiskava obolelega sklepa je neinvazivna metoda, s katero ugotavljamo stabilnost endoproteze (izpah ali omajanje), navzočnost tekočine (hematoma ali gnoja), ter služi v diagnostične namene, ko z diagnostično punkcijo skušamo odvzeti kužnine in z bakteriološko preiskavo dokazati povzročitelja (14). Računalniška tomografija (CT) dobro prikazuje kontrast med normalnim in vnetno spremenjenim tkivom, vendar pa artefakti, ki jih povzročajo metalni vsadki, omejujejo njeno uporabo (15). Magnetnoresonančno slikanje (MRI) je možno uporabiti le pri bolnikih, ki imajo vsadke iz neferomagnetnih materialov (npr. titanijeve ali tantalove) (15). Nuklearna scintigrafija prikaže vnetje v periprotetičnem tkivu. Čeprav ima kostna scintigrafija s Tc^{99m} -metil difosfonatom visoko senzitivnost, pa ima glede infektov slabo specifičnost. Preiskava z radioaktivnim tehnejem lahko ostane pozitivna še več kot eno leto po implantaciji zaradi periprotetične remodelacije kostnine. Ker je testiranje z In^{111} -označenimi avtolognimi levkociti časovno zamudno, so v Evropi tehniko nadomestili s Tc^{99m} -označenimi monoklonskimi anti-NCA-90 imunoglobulinskimi Fab-fragmenti, ki imajo 81 % natančnost (15).
- Mikrobiološke preiskave. Mikrobiološka metoda kulture je ustrezna kužnine je še

vedno zlati standard diagnostike okužb vsadkov in temelji na osamitvi mikrobov iz kliničnih vzorcev. Vzorce iz predhodno sterilnih predelov lahko dobimo s punkcijo sinovialne tekočine predoperacijsko ali z odvzemom vzorcev tkiva med samim operacijskim posegom, brisi imajo na splošno slabšo občutljivost (16–18).

Za uspešno pridobitev vzorca iz vsadka je treba prekiniti biofilm. Planktonične mikrobe lahko, za razliko od sesilnih, odvezamo na običajen način med operacijskim posegom. Za ločevanje pritrjenih bakterij v biofilmu od tuje materiala se uspešno uporabljajo različne metode: biokemične (encimska razgradnja), električne in mehanske (ločevanje z ultrazvokom, vorteksiranje) (19).

Atkins in sodelavci so v prospektivni študiji ocenili kriterije mikrobiološke diagnostike okužbe umetnih sklepov. Operacijsko so odvzeli 334 bolnikom številne vzorce tkiva ob protezi, jih kultivirali, naredili preparate, obarvane po Gramu, in rezultate primerjali s histološkimi izvidi. Od pregledanih je bilo 41 vnetno spremenjenih in od teh jih je le 65 % poraslo v kulturi. Kultura enakih mikrobov v treh ali več vzorcih je imela visoke napovedne vrednosti: senzitivnost 65 % in specifičnost 99,6%; medtem ko je imel preparat, obarvan po Gramu, senzitivnost 12 % in specifičnost 98%. Zaključili so s priporočilom, naj bo vedno odvzetih več vzorcev. Trije vzorci, kjer se dokaže en mikrob, predstavljajo dokončnega povzročitelja okužbe (17).

V klinični praksi se najpogosteje odločajo za naslednje mikrobiološke preiskave:

- Kultura iz obproteznega tkiva – Predstavlja najbolj zanesljiv način zaznavanja patogena in jo relativno pogosto uporabljajo kot referenčni standard za diagnostiko okužb, povezanih z umetnimi sklepi. Med operacijskim posegom kirurg odvzame vsaj tri vzorce za kulture. Pri predhodnem oziroma istočasnem antimikrobnem zdravljenju dobimo v več kot 50 % primerov lažno negativne rezultate, zato je pomembno, da antibiotično zdravljenje vsaj dva tedna pred pridobitvijo vzorca prekinemo. Prav tako počakamo z medoperacijsko profilakso med ponovno operacijo, dokler nismo odvzeli vzorca za mikrobiološko preiskavo. Senzitivnost te metode je 65–94 % (1, 8, 16).

- Barvanje po Gramu – barvanje periproteičnega tkiva po Gramu ima nizko senzitivnost (26 %) in visoko specifičnost (97 %) (1, 17). Vendar informacija o prisotnosti mikroba ni zadostna, saj le dokaz mikroba v kulturi omogoča določitev njegove občutljivosti za antibiotike.
- Kultura sinovijske tekočine – senzitivnost mikrobiološke preiskave sinovijske tekočine je 45–100 %. Kulture so lahko negativne zaradi predhodnega antimikrobnega zdravljenja, nizkega števila mikrobov, počasne rasti bakterij ali predolgega transporta v mikrobiološki laboratorij (1).
- Kulturam iz fistule se je najbolje izogniti, ker mnogokrat predstavljajo komenzalne organizme iz okolišnje kože. Izolacija *S. aureus* iz fistule pomeni najverjetnejši vzrok vnetja, če je vzorec odvzet dovolj globoko iz tkiva, pri vseh ostalih mikrobih je pričakovana vrednost nizka (16).
- Kultura iz eksplantirane proteze – celotno odstranjeno protezo ali njene dele speremo – vorteksiramo, obdelamo v ultrazvočni kopeli in kultiviramo izpirek. Prednost metode je v tem, da mesto infekta testiramo neposredno. Obstaja velika možnost kontaminacije vzorca, poleg tega je ta metoda tehnično težje izvedljiva (18).
- Verižna reakcija s polimerazo (PCR) – je izredno občutljiva diagnostična metoda, s katero lahko pomnožujemo odseke DNA, ki so specifični za določen mikroorganizem. Genska tehnologija veliko obeta tudi pri diagnostiki okuženih umetnih sklepov, a ima tudi pomanjkljivosti:
 - a) v primeru mešanih okužb lahko prihaja do otežene interpretacije rezultatov,
 - b) s PCR ne pridobimo podatka o antimikrobni občutljivosti mikroba, ki predstavlja kliniku ključni želeni podatek; z izjemo MRSA, kjer je mogoče dokazati značilen rezistenčni *mecA* gen v petih urah (19),
 - c) dokazovanje bakterijskega 16S rRNA-gena še ni standardizirano in dokazovanje majhnih količin bakterij, npr. *P. acnes* in *Micrococcus* spp. pod 10^5 cfu/ml ni bilo mogoče (18, 20).

Tunney in sodelavci so primerjali uspešnost odkrivanja bakterijske okužbe pri 120 bolnikih, ki so jim zamenjali kolčno protezo.

S kultivacijo vzorcev, dobljenih iz odstranjenih vsadkov, ki so jih obdelali v ultrazvočni kopeli, so dokazali okužbo v 22 %. Ko pa so te vzorce pregledali z imunofluorescenco, so opazili bakterije v 63 %, a z verižno reakcijo s polimerazo so v 72 % vzorcev dokazali bakterijske 16S rRNA-gene (18).

ZDRAVLJENJE OKUŽENIH UMETNIH SKLEPOV

Cilj zdravljenja okuženega umetnega sklepa je neboleč in funkcionalen sklep, kar dosežemo z izkoreninjenjem okužbe. Sodoben način zdravljenja vključuje antimikrobno in kirurško zdravljenje. Način zdravljenja je odvisen od različnih dejavnikov, kot so trajanje okužbe, patogeneza, občutljivost povzročitelja na antibiotike, stanje kostnine in okolišnjih mehkih tkiv, pa tudi od drugih spremljajočih obolenj, ki jih bolnik morda ima.

Antimikrobno zdravljenje

Antimikrobno občutljivost patogena je treba določiti pred antibiotičnim zdravljenjem (tabela 1) (1, 2, 21).

Do danes se je med vsemi antibiotiki najbolje izkazal rifampin, ki ima baktericidno aktivnost proti počasi rastočim mikrobom s sposobnostjo površinske adherence in dobro prodira skozi plasti biofilma. Zaradi možnosti razvoja odpornosti ga praviloma predpisujemo v kombinaciji z drugim antibiotikom, npr. kinoloni, ki imajo dobro biorazpoložljivost, antimikrobno aktivnost in toleranco.

Pri bolnikih z znanim povzročiteljem in brez znakov omajanja umetnega sklepa lahko s kombinacijo rifampina in ciprofloksacina dosežemo ozdravljenje okužb tudi brez odstranitve umetnega sklepa (2). Dolgotrajno antibiotično zdravljenje (brez hkratnega kirurškega zdravljenja) je smiselno pri bolnikih, pri katerih operacijski poseg zaradi drugih obolenj ni mogoč ali poseg zavrača. Cilj takšnega zdravljenja je izboljšanje bolnikove klinične slike.

Kirurško zdravljenje

Zaporedje postopkov zdravljenja okuženega umetnega sklepa prikazujeta shemi 1 in 2 (1).

Tabela 1. Antibiotiki, ki se uporabljajo pri zdravljenju okuženih umetnih sklepov (z dovoljenjem povzeto po W. Zimmerli in sod.: *Prosthetic joint infections, NEJM; 2004*) (1). Odmarki antibiotikov so prirejeni odraslim bolnikom z normalno ledvično in jetrno funkcijo; Rifampin v odmerku 450 mg v Sloveniji ni na voljo, pri nas uporabljamo odmerek 300 mg/12 h ali 600 mg + 300 mg; MRSA – proti meticilinu odporen *S. aureus*.

Povzročitelj	Antibiotik	Odmerek	Aplikacija
<i>S. aureus</i>			
Koagulazno negativni stafilokoki	nafticin ali floksacilin	2 g/6 h	i. v.
Občutljivi za meticilin	+	450 mg/12 h	p. o. ali
	rifampin (2 tedna), sledi	450 mg/12 h	i. v.
		750 mg/12 h	p. o.
	rifampin + ciprofloksacin	750 mg/12 h	p. o.
		1 g/12 h	p. o.
Odporni proti meticilinu	ali levofloksacin	450 mg/12 h	i. v.
	vankomicin + rifampin (2 tedna), nato	450 mg/12 h	p. o. ali
		750 mg/12 h	i. v.
		750 mg/12 h	p. o.
	rifampin + ciprofloksacin ali	400 mg/24 h	p. o.
	levofloksacin ali	500 mg/8 h	p. o.
	teikoplanin ali	160–800 mg/8 h	i. v. ali
	fucidinska kislina	100 mg/12 h	i. m.
	ali trimetoprim-sulfametoksazol		p. o.
	ali minociklin		p. o.
Streptokoki (brez <i>S. agalactiae</i>)	penicilin G ali	5.000.000 enot/6 h	i. v.
	ceftriakson (4 tedne), nato amoksicilin	2 g/24 h	i. v.
		750–1000 mg/8 h	p. o.
Enterokoki, občutljivi za penicilin in <i>S. agalactiae</i>	penicilin G ali	5.000.000 enot/6 h	i. v.
	ampicilin	2 g/24 h	i. v.
	ali amoksicilin + aminoglikozid (2–4 tedne), nato amoksicilin		i. v.
		750–1000 mg/8 h	p. o.
Enterobakterije, občutljive za kinolone <i>P. aeruginosa</i>	ciprofloksacin	750 mg/12 h	p. o.
	ceftazidim ali cefepim + aminoglikozid (2 tedna), nato ciprofloksacin	2 g/8 h	i. v.
		750 g/12 h	i. v.
			p. o.
Anaerobi	klindamicin (2–4 tedne), nato klindamicin	600 mg/6–8 h	i. v.
		300 mg/6 h	p. o.
Mešana flora (brez MRSA)	amoksicilin + klavulanska kisl.	2,2 g/8 h	i. v.
		3 g/6 h	i. v.
	ampicilin + sulbaktam ali karbapenem (2–4 tedne), nato prilagodimo terapijo glede na antimikrobno občutljivost		i. v.

Običajno se kirurg odloči za eno od naslednjih metod zdravljenja:

- Dvostopenjskamenjava sklepne proteze – Ta metoda predstavlja zlati standard pri zdravljenju okuženih umetnih sklepov in ima danes tudi največji uspeh (93%) (22). Indicirana je pri dolgotrajni okužbi sklepne proteze, pri bolnikih s prizadetimi mehkiimi (obsklepnimi) tkivi ali okužbi sklepne proteze z razmajano protezo. Številni avtorji poročajo o uporabi antibiotičnih polnil

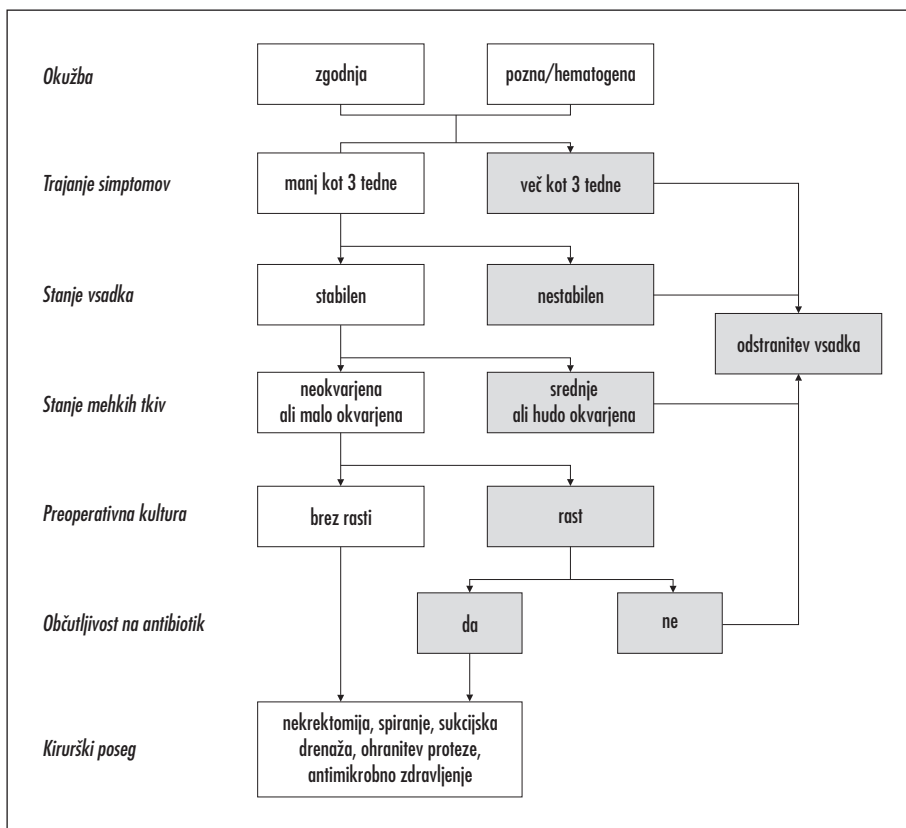
(spacerjev) in antibiotičnega cementa, s katerimi uspešno in relativno hitro izboljšajo vnetje v prvem operacijskem posegu in tako ohranijo prostor za ponovno vsaditev proteze (23, 24). Dva tedna pred vstavitvijo se antibiotično zdravljenje prekine, tako da se lahko med posegom odvzame vzorce tkiva za mikrobiološko preiskavo. Če ostanejo kulture sterilne in če mesto vsadka ne kaže znakov vnetja, se lahko antibiotično zdravljenje ukine. V nasprotnem primeru

se antibiotično zdravljenje nadaljuje, in sicer tri mesece za kolčno in šest mesecev za kolensko protezo. Zdravljenje okužb umetnega kolenskega sklepa je dolgotrajnejše zaradi manj ugodnih razmer v okolnem mehkem tkivu (1, 18). Volin s sodelavci je v nedavno objavljene primerjalni študiji, opravljeni na 46 bolnikih, dokazoval 94,6% uspešnost zdravljenja z dvostopenjskim posegom pri okužbi z nerezistentnimi bakterijami, pri okužbi z MRSA je bil uspeh zdravljenja 88,9% (25).

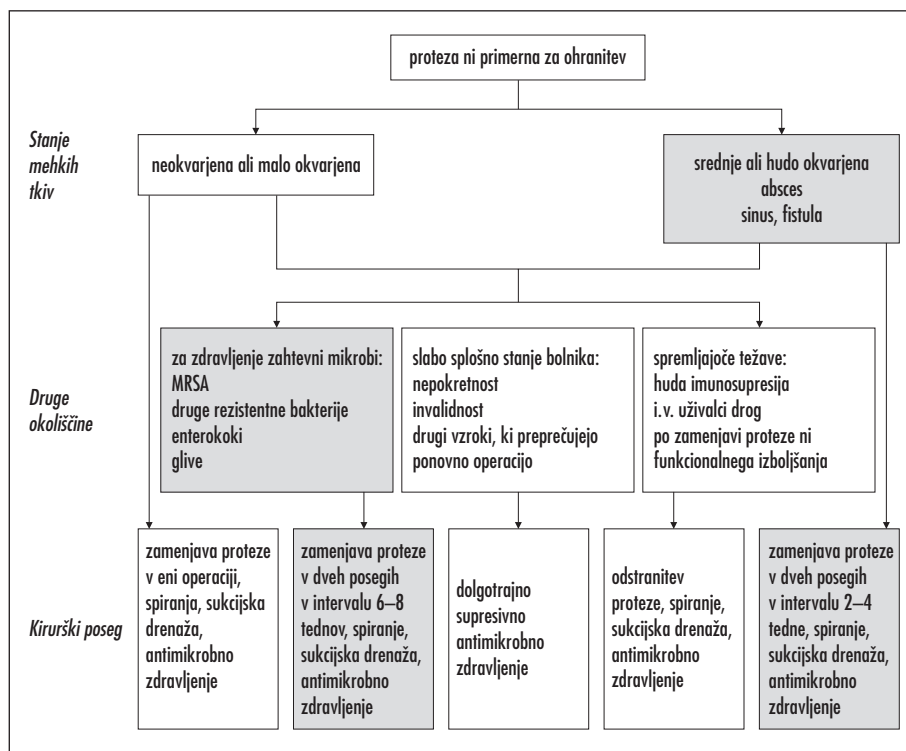
- Enostopenjska menjava z naknadnim šest tednov trajajočim antibiotičnim zdravljenjem ima nekoliko nižji uspeh (82%), vendar se zaradi očitne prednosti enega posega, hitrejše mobilizacije in manjših stroškov vse bolj uveljavlja predvsem pri okuženih umetnih kolkih (22). Predpogoji za zamenjavo sklepne proteze v eni operaciji so: dobro splošno zdravstveno

stanje bolnika, zadovoljivo stanje mehkih tkiv, odsotnost odpornih mikrobov (rezistenca na kinolone ali rifampin) in odsotnost fistule (1, 22).

- Resekcijska artroplastika z nekrektomijo in trajno odstranitvijo proteze brez ponovne vsaditve (npr. ekscizijska artroplastika po Girdlestonu v primeru vnete kolčne endoproteze) je indicirana pri bolnikih, ki imajo okužbo sklepne proteze z odpornejšimi mikrobi, slabo kvaliteto ali primanjkljajem kostnine ter mehkih tkiv, njihovo zdravstveno stanje pa ne dopušča večjih ali več operacijskih posegov. Po operaciji mora bolnik dobivati antibiotike vsaj šest tednov.
- Artrodeza se običajno opravi pri hudo imunsko oslabljenih bolnikih, pri aktivnih intravenskih uživalcih mamil in pri bolnikih, pri katerih z artroplastiko ni pričakovati funkcionalne izboljšave (1, 22).



Slika 1. Algoritem zdravljenja vnetega umetnega sklepa (z dovoljenjem prirejeno po 1).



Slika 2. Algoritem zdravljenja vnetega umetnega sklepa, ko je potrebna odstranitev proteze (z dovoljenjem povzeto po 1).

- Nekrektomija in ohranitev vsadka je običajen način zdravljenja pri bolnikih z zgodnjo ali hematogeno okužbo umetnega sklepa (trajanje okužbe, krajše od treh tednov), s stabilnim vsadkom, z dobrim stanjem mehkih tkiv, in če imamo antibiotik, ki deluje proti mikrobom. Po dveh do štirih tednih intravenskega zdravljenja lahko nadaljujemo s peroralnim antibiotičnim zdravljenjem.

Kadar trajajo simptomi in znaki okužbe več kot tri tedne, je ohranitev vsadka relativno kontraindicirana!

Algoritma se držimo pri bolnikih s kolčno protezo z zapoznelo ali pozno okužbo, več kot tri tedne trajajočimi simptomi, odpornejšimi mikrobi, huje okvarjenimi mehкими tkivi ali hudo spremljajočo boleznijo.

ZAKLJUČEK

V zadnjih desetletjih se je z razvojem ortopedske protetike povečalo število bolnikov s sklepnimi vsadki, vzporedno s tem pa so

naraščale tudi njihove okužbe. Okužbe umetnih sklepov praviloma povzročata majhno število mikrobov, ki rastejo v biofilmu na površini vsadkov. Sedanje metode za diagnostiko proteznih okužb še vedno temeljijo na osamitvi povzročitelja iz sinovijalne tekočine ali obproteznega tkiva v kulturi. Uspešno zdravljenje okužb umetnih sklepov vključuje kirurško in antimikrobno zdravljenje. Antimikrobno občutljivost patogena je treba določiti pred antibiotičnim zdravljenjem. Stabilnost vsadka, vrsta mikroba, interval od začetka simptomov do začetka antibiotičnega zdravljenja in kirurškega posega so kritični napovedniki uspešnosti zdravljenja. Izbira optimalnega kirurškega posega je odvisna od splošnega zdravstvenega stanja bolnika, stanja mehkih tkiv, odsotnosti odpornih mikrobov ipd. Skrbna diagnostika vnetega dogajanja in spremljanje rezultatov kombiniranega antimikrobnega in kirurškega zdravljenja naj bo vodilo pri eradicaciji okužbe umetnih sklepov, da bodo le-ti funkcionalni in tako omogočali kvalitetnejše življenje operiranim bolnikom.

LITERATURA

1. Zimmerli W, Trampuž A, Ochsner P. Prosthetic joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 1645–54.
2. Lotrič - Furlan S, Meglič - Volkar J. Diagnostika, zdravljenje in preprečevanje okužb umetnih sklepov. *Med Razgl* 2002; 41: 85–94.
3. Zimmerli W, Zak O, Vosbeck K. Experimental hematogenous infection of subcutaneously implanted foreign bodies. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 303–10.
4. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 881–90.
5. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, et al. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48: 585–617.
6. Darouiche RO. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1567–72.
7. Steyer A. Interakcije med mikrobi. *Med Razgl* 2004; 43: 37–44.
8. Zimmerli W. Combined surgical/medical treatment of infections associated with prosthetic joints. In: Poljak M, ed. Okužbe vsadkov – zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije; 2004. pp. 6–13.
9. Giulieri SG, Graber P, Ochsner P, et al. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection* 2004; 32: 222–8.
10. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG Jr. Infection of orthopedic prostheses after *S. aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 647–9.
11. Lotrič - Furlan S, Meglič - Volkar J, Lejko - Zupanc T. Okužbe kolčnih endoprotez. In: Poljak M, ed. Okužbe vsadkov – zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije; 2004. pp. 71–78.
12. Trampuž A, Hanssen AD, Osmon DR, et al. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prothetic knee infection. *Am J Med* 2004; 117: 556–62.
13. Tigges S, Stiles RG, Robertson JR. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 377–80.
14. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 2): 94–106.
15. Hain SF, O'Doherty MJ, Smith MA. Functional imaging and the orthopaedic surgeon. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 315–21.
16. Kavčič M, Drinovec B, Trebše R. Mikrobiološka diagnostika okužb ortopedskih vsadkov – naše izkušnje. In: Poljak M, ed. Okužbe vsadkov – zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije; 2004. p. 27–34.
17. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2932–39.
18. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, et al. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3281–90.
19. Tarkin IS, Tarvis JH, Frey PI, et al. PCR rapidly detection methicillin-resistant staphylococci periprosthetic infection. *Clin Orthop Rel Research* 2003; 414: 89–94.
20. Trampuž A. Izboljšanje diagnostike okužb, povezanih s tvorbo biofilmov. In: Poljak M, ed. Okužbe vsadkov – zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije; 2004. pp. 21–26.
21. Widmer AF, Frei R, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis* 1990; 162: 96–102.
22. Joshua A, Garvin KL, Garvin U. Infected total hip arthroplasty. Clarke HD, Scuderi GR, Hanssen AD. Infected total knee arthroplasty. In: Fitzgerald RH, Kaufer H, Malkani AL. *Orthopaedics*. 1st ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2002. pp. 755–79.
23. Hsieh PH, Shih CH, Chang YH, et al. Two-stage revision hip arthroplasty for infection: Comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis. *J Bone Joint Surg* 2004; 86: 1989–97.
24. Yamamoto K, Miyagawa N, Masaoka T, et al. Clinical effectiveness of antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infected implants of the hip joint. *J Orthop Sci* 2003; 8: 823–28.
25. Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL. Two-stage reimplantation of total joint infections. *Clin Orthop* 2004; 427: 94–100.

Prispelo 24. 11. 2005