

OKUŽBE KOSTI IN SKLEPOV

Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja

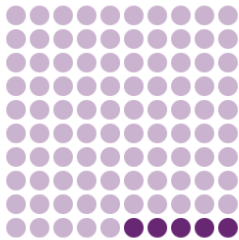
Lea Papst, dr. med.

Ljubljana, maj 2024



Arthritis Prevalence Among US Adults by Age, 2019-2021 National Health Interview Survey

18-44 Years



No Arthritis 95%
Arthritis 5%

45-64 Years



No Arthritis 74%
Arthritis 26%

≥65 Years



No Arthritis 53%
Arthritis 47%

- OSTEOARTROZA
 - 528 milijonov ljudi
 - 20-30% nad 45 let, 60% ženske
- PROTIN
 - 3,9% populacije
- REVMATOIDNI ARTRITIS
 - 1% populacije
- SEPTIČNI ARTRITIS
 - 0,01% populacije

1. GBD 2019: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.
2. Juraschek SP, et al. Arthritis Care Res, 2013.
3. Crowson CS, et al. Arthritis Rheum, 2011.
4. Kaandorp CJ, et al. Arthritis Rheum, 1997.

Vrsta artritisa oz. etiologija	Klinična slika
INFEKCIJSKI ARTRITIS	
Septični (gnojni bakterijski) artritis (<i>Staphylococcus aureus</i> , streptokoki, po Gramu negativne bakterije)	Običajno prizadet en sklep, ki je boleč, otečen, koža nad njim je pordela. Pogosto pridruženi vročina in mrzlica.
Gonokokni artritis (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	- Tenosinovitis, dermatitis (pustule, vezikule, hemoragične lezije ali papule, najpogosteje periartikularno) in migrirajoči poliartritis/poliartralgije. - Gnojni artritis brez kožnih sprememb. Razsejana gonokokna okužba pogosto poteka brez sprememb na sluznicah.
Lymski artritis (<i>Borrelia burgdorferi</i> s.l.)	Praviloma prizadeti veliki sklepi, vnetje pogosto poteka v zagonih. V sklopu borelijske okužbe možna prizadetost kože in živčevja.
Virusni artritis	
• Parvovirus B19	Vročina z izpuščajem, aplastična anemija, akutni artritis: - otroci: asimetrični oligoartritis, prizadetost večjih sklepov, - odrasli: simetrični poliartritis malih sklepov rok, zapestja.
• Virus hepatitisa B	Simetrični poliartritis, prizadetost proksimalnih interfalangealnih sklepov, kolen, gležnjev. Lahko pridruženi vročina, oslabelost, izpuščaj, mialgije. Artritis velikokrat izzveni ob pojavu zlatenice.
• Virus hepatitisa C	- Simetrični poliartritis malih sklepov. - Krioglobulinemični vaskulitis: oligoartritis srednjevelikih in velikih sklepov, najpogosteje gležnjev.
• HIV	Mono- ali poliartritis.
• Virus chikungunya	Poliartritis, prizadetost malih in velikih sklepov (pogosto > 10 sklepov). Ob akutni okužbi pridruženi vročina, izpuščaj, mialgije. Artritis občasno preide v kronično obliko, ki traja več mesecev ali let. Lahko pridruženi tenosinovitis, sindrom karpalnega kanala, Raynaudov fenomen.
• Virus denga	Artralgie, redkeje artritis. Vročina z izpuščajem.
Glivični artritis	Običajno monoartritis, s počasnim in dolgotrajnejšim potekom. Najpogosteje je prizadeto koleno.
Tuberkulozni artritis (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	Počasi razvijajoč se artritis, ki prizadene nosilne sklepe (kolk, koleno, gleženj). Sklep je otečen, boleč, vnetje je manj izraženo kot pri septičnih artritisih. V sklopu okužbe z mikobakterijami pogosto pridruženi vročina, hujšanje.

REVMATOIDNI ARTRITIS	
	Kronični aditivni simetrični poliartritis malih sklepov (pogosto prizadene: zapestja, metakarpofalangealne, proksimalne interfalangealne in metatarzofalangealne sklepe. Bolečine najhujše v jutranjih urah, spremlja jih jutranja okorelost. Postopen razvoj bolezni, lahko pridruženi utrujenost, nespečnost, znojenje. Pri napredovali bolezni prisotne deformacije sklepov.
SPONDILOARTRITIS	
Aksialni spondilartritis	Bolečine v spodnjem delu hrbtenice in sakroiliakalno > 3 mesece pri mlajših od 45 let. Lahko pridružena prizadetost velikih perifernih sklepov (ramenski, kolčni, kolenski), entezitis npr. Ahilove tetive, anteriorni uveitis.
Psoriatični artritis	- Nesomerni oligoartikularni artritis: proksimalni in distalni interfalangealni sklepi rok in nog, metatarzofalangealni sklepi. V primeru pridruženega tenosinovitisa je otečen celoten prst (daktilitis - klobasast prst). - Prizadetost distalnih interfalangealnih sklepov s psoriatično spremenjenimi nohti. - Somerni poliartritis: simetrična prizadetost malih sklepov. Kasneje v poteku bolezni možna sakroileitis in spondilitis.
Reaktivni artritis	Nastopi 1-4 tedne po okužbi dihal, sečil ali prebavil. Praviloma poteka kot nesomerni oligoartritis, najbolj pogosto prizadeti sklepi so kolena, gležnji in kolki. Lahko pridruženi vročina, daktilitis, vnetje plantarne aponevroze, uretritis, uveitis, konjunktivitis.
Enteropatični artritis	Artritis ob kronični vnetni črevesni bolezni. Praviloma prizadetost velikih sklepov, gre za nesomerni oligoartritis, vnetje sklepov se seli. Lahko prisotni tudi spondilitis, uveitis, nodozni eritem in razjede v ustih.

S KRISTALI POVZROČENI ARTRITIS	
Protin	Zagon artritisa najpogosteje monoartikularen, pri bolnikih s slabo vodeno boleznijo je lahko zagon tudi oligo do poliartrikularen. Pridruženi vročina in mrzlica. Najpogosteje vnet sklep je prvi metatarzofalangealni sklep (podagra), pogosto prizadeti so še nart, gleženj, koleno, zapestje, mali sklepi rok in komolec. Prisotnost tofov.
Pseudoprotin (bolezen odlaganja kalcijevega pirofosfat dihidrata)	- Tip A: potek je lahko podoben protinu, najpogosteje prizadeti sklepi so gleženj, koleno, rama, zapestje in komolec; artritis se pogosto seli. - Tip B: potek podoben kot pri revmatoidnem artritisu, prizadetih je običajno manj sklepov. - Tip C: osteoartritoza s sklepnim vnetjem.
OSTEOARTROZA	
	Boleči, razobličeni sklepi, omejena gibljivost sklepov, jutranja okorelost (< 30 min). Najpogosteje prizadeti so proksimalni (Bouchardova osteoartritoza) in distalni (Heberdenova osteoartritoza) interfalangealni sklepi, kolena, kolki, vratna in ledvena hrbtenica. Bolečine so sprva hujše po telesni aktivnosti, kasneje so prisotne tudi v mirovanju.
POŠKODBA SKLEPA, KRVAVITEV V SKLEP	
	Bolečina, oteklina, hematoma.

Bolnik z artritisom - obravnava



NASTANEK

- akuten: septični artritis, kristalopatije, reaktivni artritis
- postopen: osteoartroza, revmatoidni artritis

MONO ali POLIARTRITIS

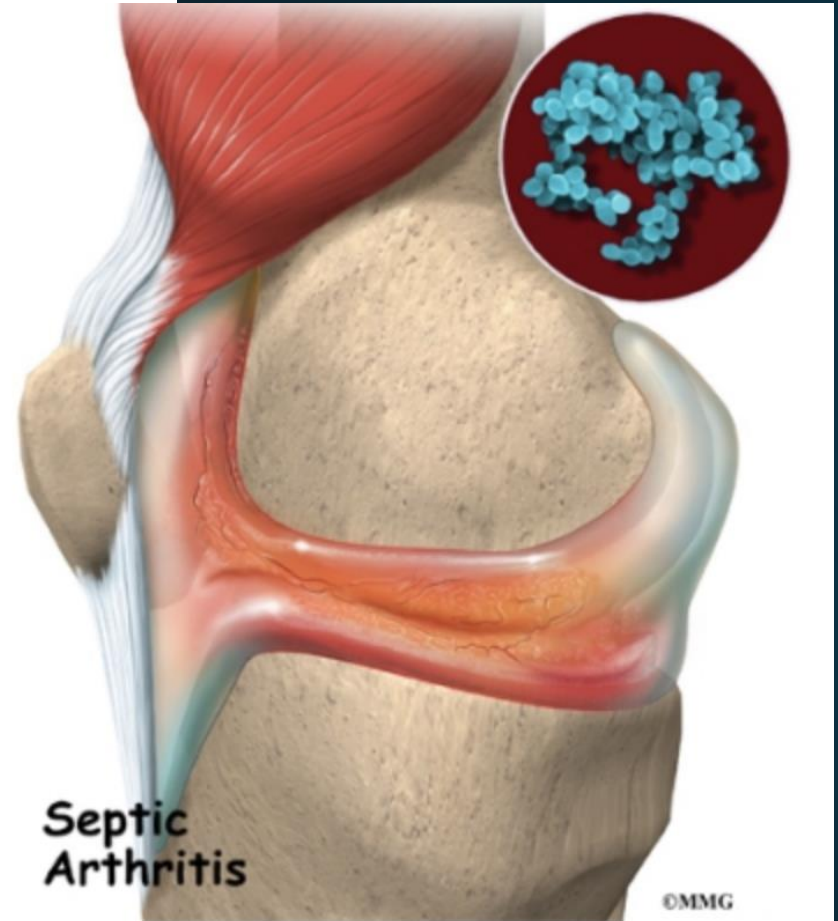
- monoartritis: septični artritis, kristalopatije
- oligo/poliartritis: revmatoidni artritis, osteoartroza, spondiloartritis, virusni artritis, kristalopatije

SIMETRIJA

- simetrični: revmatoidni artritis
- asimetrični: spondiloartritis, osteoartroza, kristalopatije

SEPTIČNI ARTRITIS

- *S. aureus*, streptokoki, po Gramu negativne bakterije
- Dejavniki tveganja:
 - >80 let
 - sladkorna bolezen
 - vnetna bolezen sklepov
 - predhodni poseg na sklepu
 - IVDU
 - imunokompromitirani



Vrste sklepnega izliva

Vrsta izliva	Normalen	Nevnetni	Vnetni	Gnojni	Hemoragični
Viskoznost	velika	velika	majhna	spremenljiva	spremenljiva
Videz	prozorna, rahlo rumena	prozorna, rahlo rumena	motna, temno rumena	zelo motna, temno rumena do zelena, rjavkasta	motna, rožnata do rdeča oz. krvava
Št. levkocitov ($10^9/l$)	<0,2	0,2-2,0	2-50	>50, pogosto >100	0,2-2,0
Delež granulocitov (%)	<10	<20	20-75	>75	50-75

- **Mikrobiološke preiskave**
 - Hemokulture (+ pri 50%)
 - Sinovijska tekočina: gramski razmaz (+ pri 30–50%) in kultura (+ pri 80%) (+specifična gojišča), evbakterijski PCR/specifični PCR
- Pregled **sinovijske tekočine na kristale** (protin, psevdoprotin)

Izkustveno zdravljenje

- flukloksacilin 2 g/6 ur iv
- dejavniki tveganja za MRSA:
vankomicin 1 g/12 ur iv
- dejavniki tveganja za okužbo z G –
bacili (starejši, oslabei, nedavna
okužba sečil ali krg poseg v trebušni
votlini):
cefuroksim 1,5 g/8 ur iv ali
ceftriakson 2 g/24 ur iv ali
cefotaksim 2 g/8 ur iv

± flukloksacilin 2 g/6 ur iv

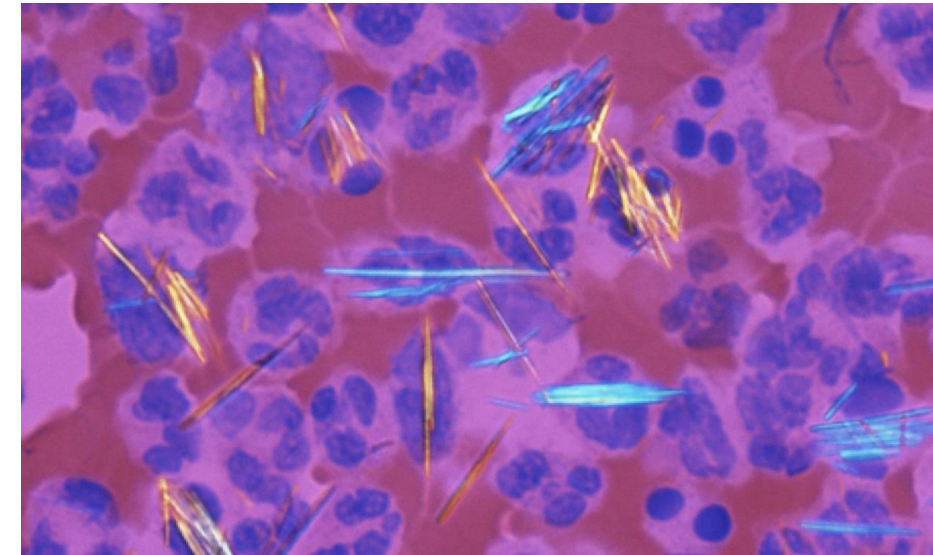
- **4 tedne**

- vsaj 2 tedna iv, nato možen prehod na per os, v kolikor lahko izberemo antibiotik z dobro biološko razpoložljivostjo:
 - KINOLON
 - AMOKSICILIN
 - KLINDAMICIN
 - LINEZOLID
 - TMP/SMX

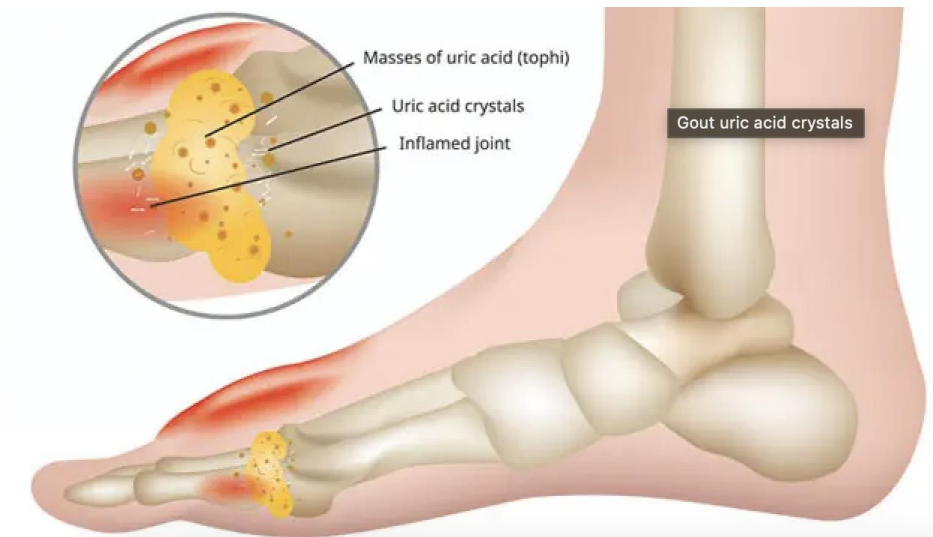
- antibiotično zdravljenje
- lavaža, sinovektomija
- fizikalno zdravljenje

PROTIN

- mono- ali poliartritis
- vročina
- prisotnost tofov
- dejavniki tveganja: moški spol, starost, alkoholizem, KLB, diuretiki



S kristali povzročeni artritisi	- povišane vrednosti vnetnih parametrov - vnetna sinovijska tekočina	Protin: - RTG: oteklina mehkih tkiv okrog sklepa, tofi in okolna erozija kosti - UZ »dvojni obris« sklepa Psevdoprotin: - RTG: hondrokalcihoza	Protin: - povišana vrednost serumskega urata - igličasti, dvolomni kristali natrijevega urata v sinovijski tekočini ali vsebini tofa Psevdoprotin: - šibko pozitivno dvolomni, paličasti ali romboidni kristali kalcijevega pirofosfat dihidrata
--	---	---	---



Točkovnik verjetnosti protina

	Št. točk
Moški	2
Ponavljajoči se artritis	2
Nastanek znotraj enega dneva	0,5
Prisotna rdečina sklepa	1
Prizadetost prvega metatarzofalangealnega sklepa	2,5
Arterijska hipertenzija ali vsaj ena druga srčnožilna bolezen	1,5
Serumski urat > 350 µmol/l	3,5

8 točk ali več: bolnik ima zelo verjetno protin

5-7 točk: za potrditev diagnoze je potrebna analiza sklepne tekočine

4 točke ali manj: bolnik skoraj zagotovo nima protina

OLIGO ali POLIARTRITIS

osteoartroza

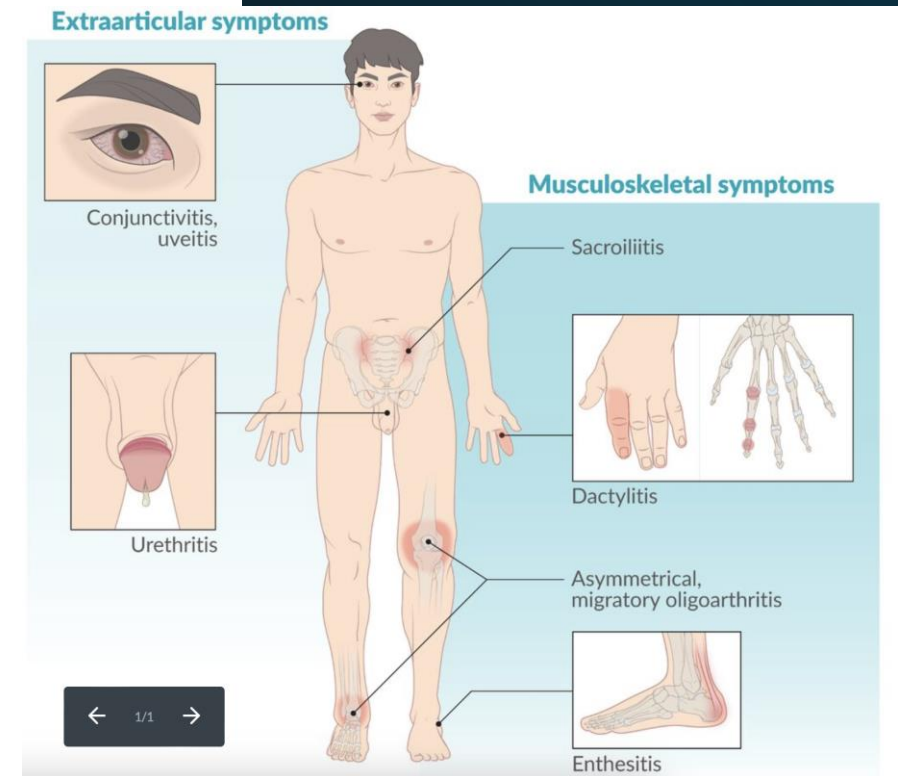
revmatoidni artritis

spondiloartritisi (aksialni, psoriatični, reaktivni, enteropatični)

virusni

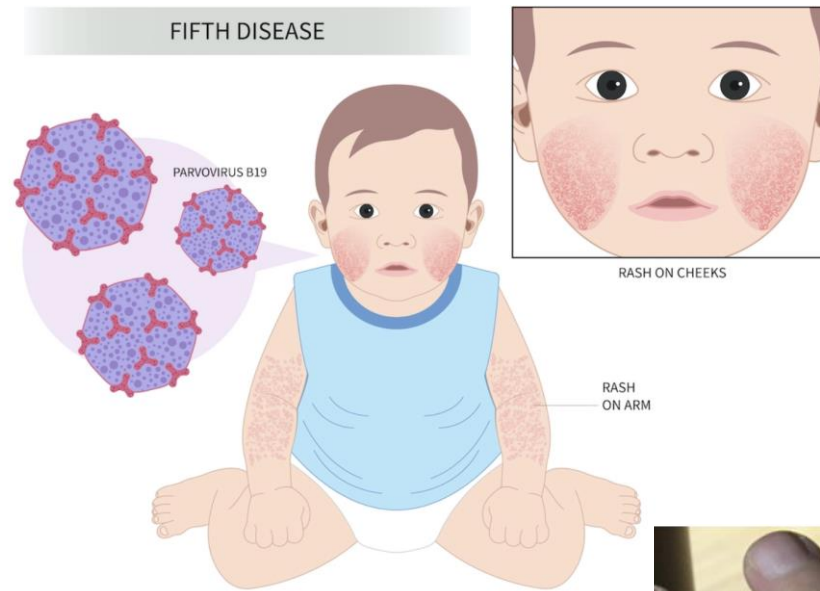
REAKTIVNI ARTRITIS

- 1-4 tedne po okužbi prebavil, genitourinarnega trakta, dihal
- nosilci HLA-B27 antigena
- nesomerni oligoartritis (kolena, gležnji, kolki)
- vročina, daktilitis, uretritis, uveitis
- Reiterjev sindrom (uretritis, artritis, konjunktivitis)
- klamidije, salmonеле, jersinije, kampilobaktri, šigele



PARVOVIRUS B19

- vročina z izpuščajem
- anemija
- artritis
 - otroci: asimetrični oligoartritis, veliki sklepi
 - odrasli: simetrični artritis malih sklepov rok, zapestja



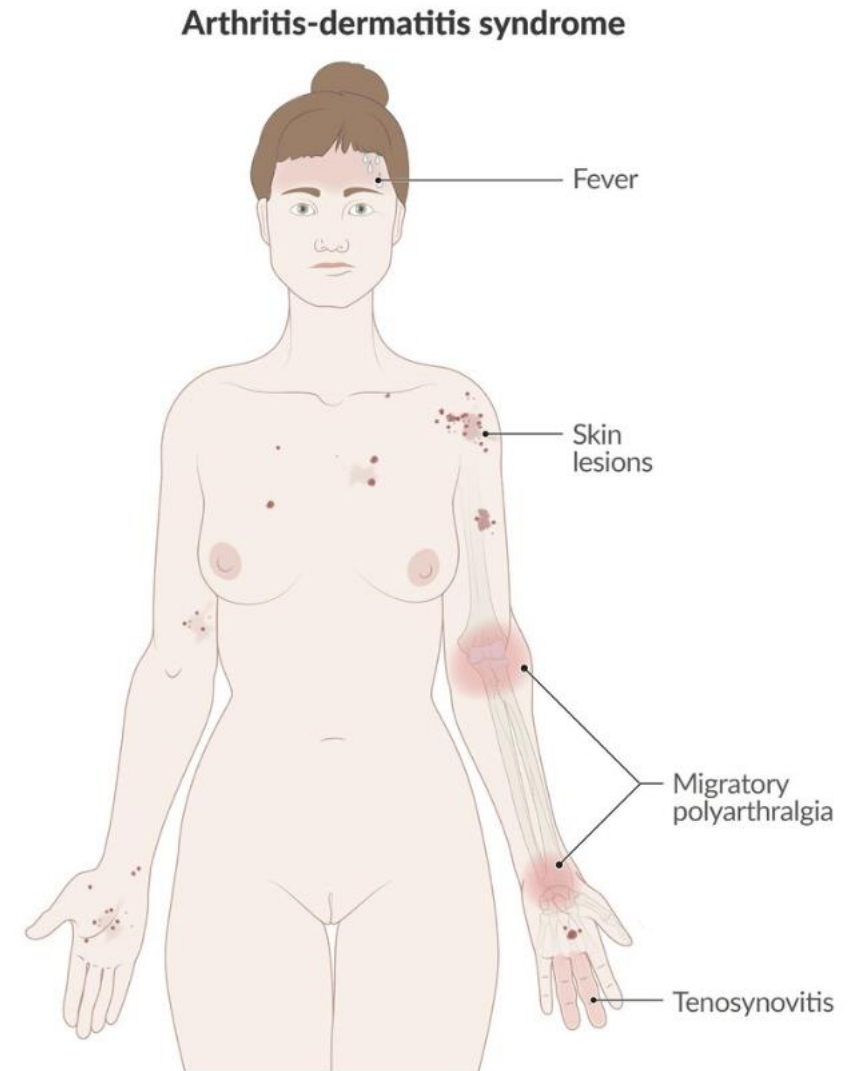
CHIKUNGUNYA

- vročina, izpuščaj, mialgije
- poliartritis (prizadetost malih in velikih sklepov, > 10 sklepov)
- Artritis lahko preide v kronično obliko (več mesecev, let). Dejavniki tveganja: starost, ženski spol, vnetna bolezen sklepov.



GONOKOKNI ARTRITIS

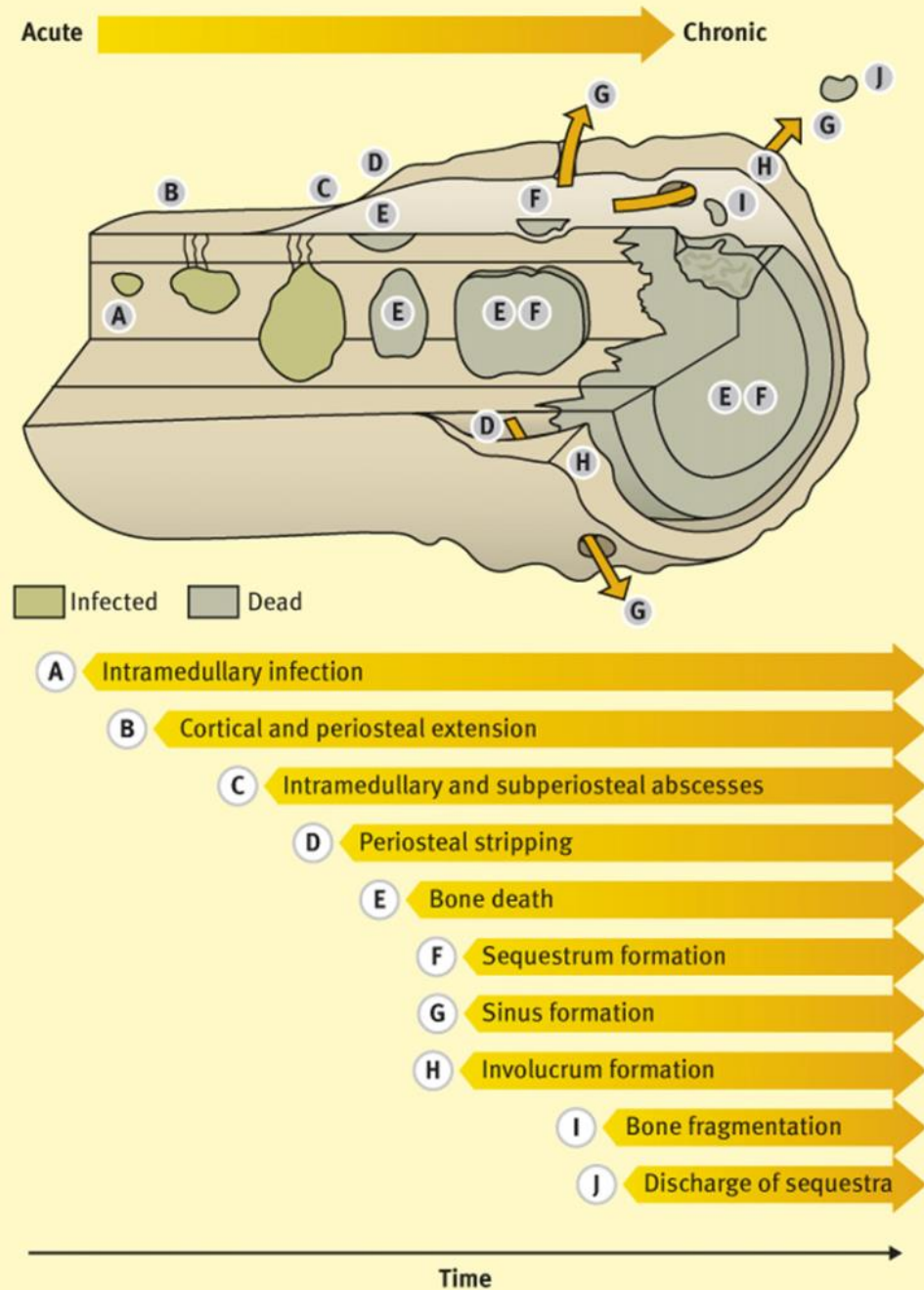
- razsejana gonokokna okužba
- 2 obliki:
 - arthritis-dermatitis sindrom (migrirajoči poliartritis/poliartralgije, tenosinovitis, izpuščaj)
 - gnojni artritis



Klasifikacija osteomielitisa

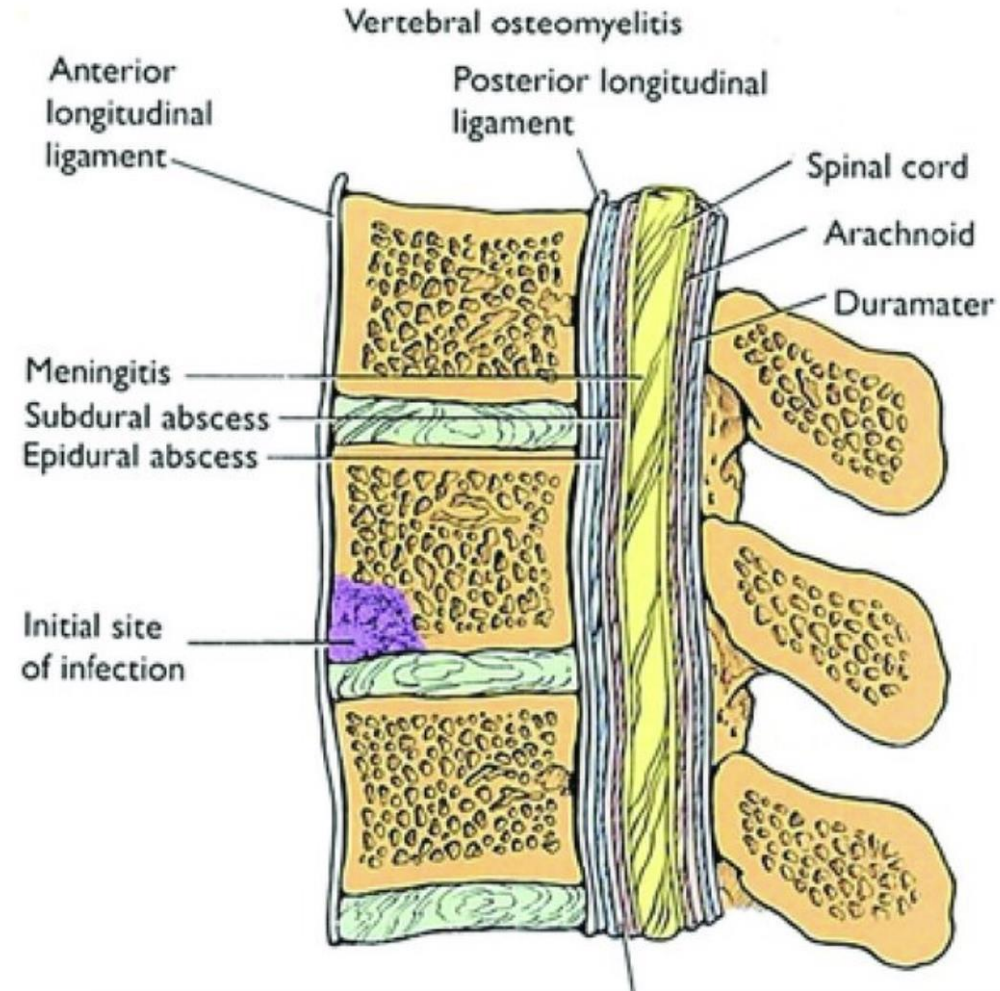
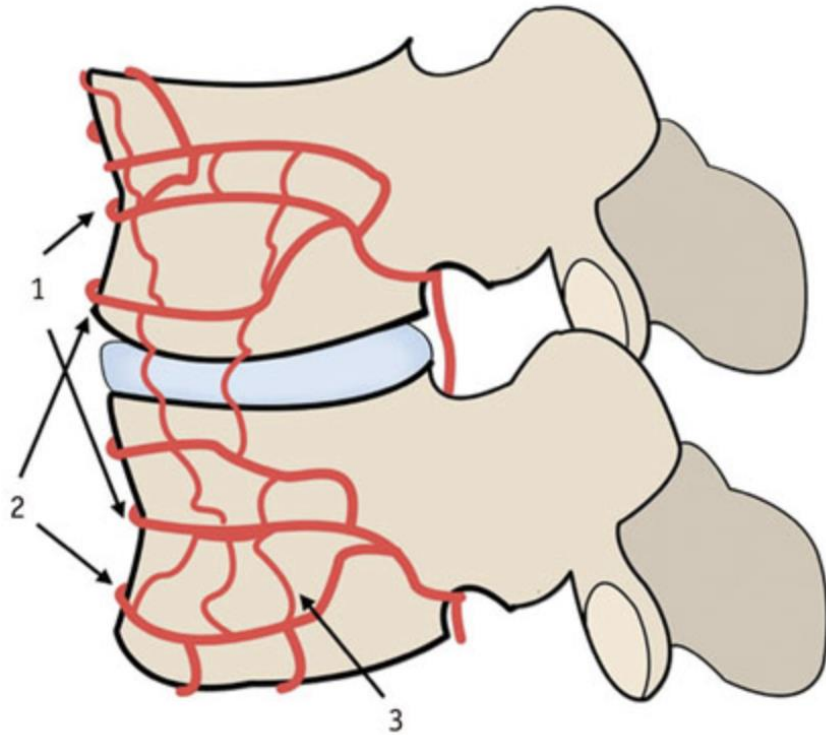
- AKUTNI (< 6 tednov) in KRONIČNI
- HEMATOGENI in OSTEOMIELITIS ZARADI NEPOSREDNEGA VNOSA MIKROORGANIZMOV/ŠIRJENJA IZ SOSEDNJIH TKIV
- OKUŽBA KOSTI Z VSTAVLJENIM OSTEOSINTETSKIM MATERIALOM

Patogeneza



Hematogeni osteomyelitis - odrasli

- odrasli: vretenca

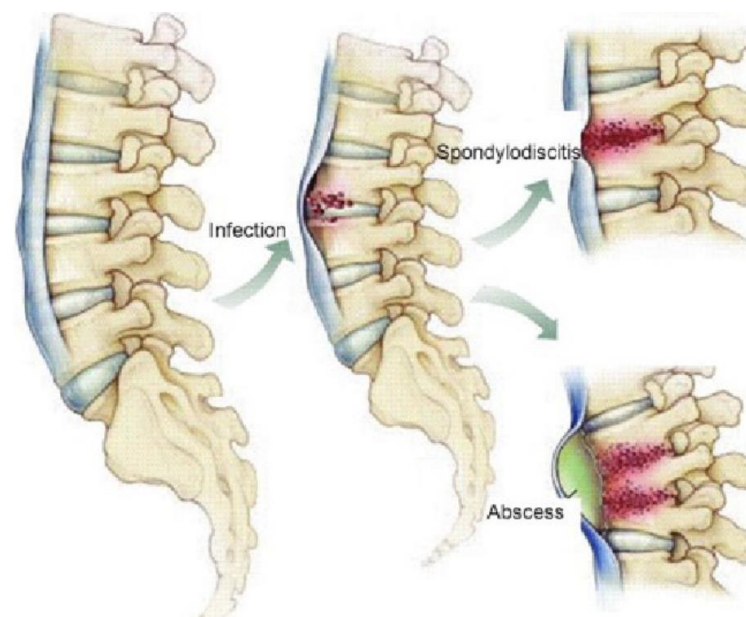


SPONDILODISCITIS

- Osteomyelitis vretenc, ki prizadene dve ali več sosednjih vretenc in medvretenčne ploščice med njimi.
- hematogen razsoj (90%) ali neposredni vnos
- najpogostejše *Staphylococcus aureus* (50%), po Gramu negativne bakterije (30%), streptokoki (10-15%)
- redkejša, pomembna povzročitelja:
 - *Mycobacterium tuberculosis*
 - *Brucella spp*

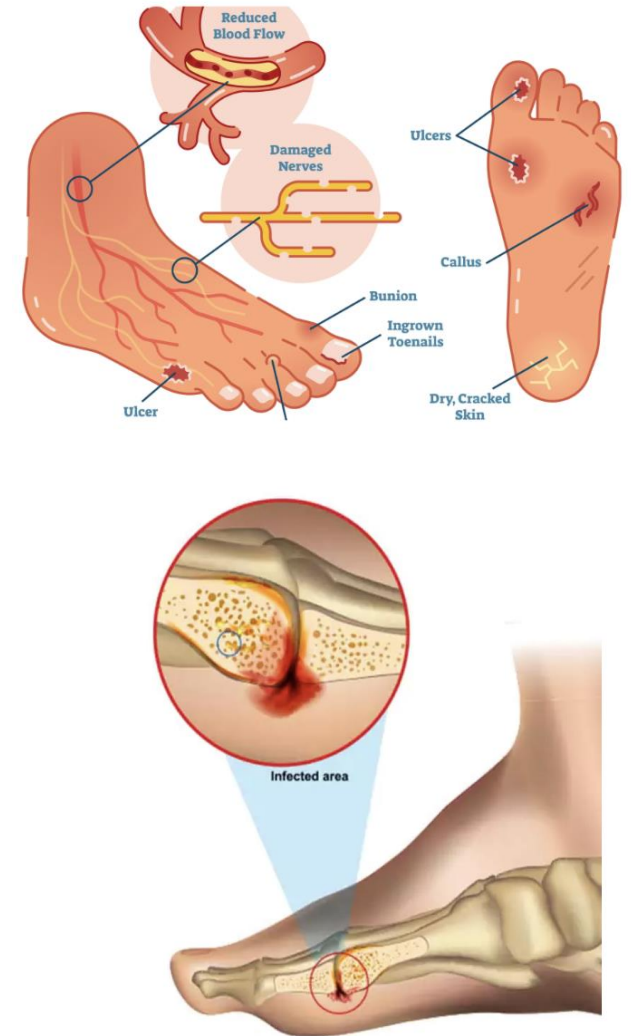
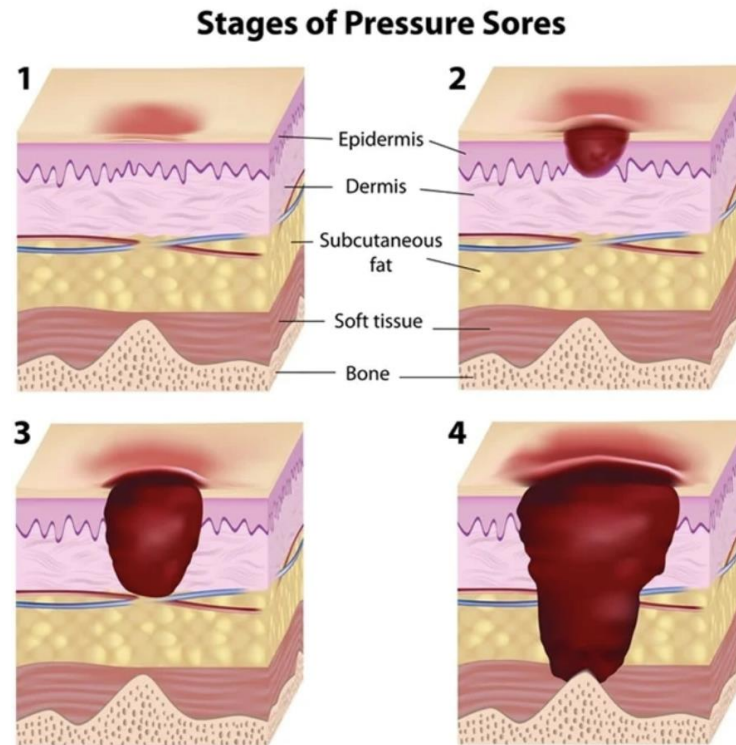
Spondilodiscitis

- Ledveni del (58%), prsni (30%), vratni (11%)
- **ZAPLETI:** epiduralni absces (17%, najpogostejše v prsnem in vratnem delu), paravertebralni absces (26%), absces medvretenčne ploščice (5%)



Osteomyelitis – neposreden vnos ali širjenje iz okolnih tkiv

- diabetično stopalo
- preležanina z osteomyelitisom
- ugrizne rane
- zlomi
- operativni posegi



Povzročitelji

	2013–2017 Cohort	2001–2004 Cohort
Total number of isolates	232	166
Gram positive bacteria		
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	77 (33.2%)	36 (21.7%)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	10 (4.3%)	16 (9.6%)
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	14 (6.0%)	27 (16.3%)
<i>Streptococcus</i> spp.	19 (8.2%)	13 (7.8%)
<i>Enterococcus</i> spp.	15 (6.5%)	8 (4.8%)
Diphtheroids including <i>Propionibacterium</i>	10 (4.3%)	11 (6.6%)
Gram negative bacteria		
Enterobacteriaceae	54 (23.3%)	27 (16.3%)
Aerobic non-fermenting bacilli including <i>Pseudomonas</i> spp.	17 (7.3%)	9 (5.4%)
HACEK group	0	1 (0.6%)
Other microorganisms		
Anaerobic bacteria	12 (5.2%)	15 (9.0%)
<i>Mycobacterium</i> spp.	1	1
Fungi	1	1
Others	2 (0.9%)	1

Dudareva M, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: changes over ten years. J Infect. 2019.

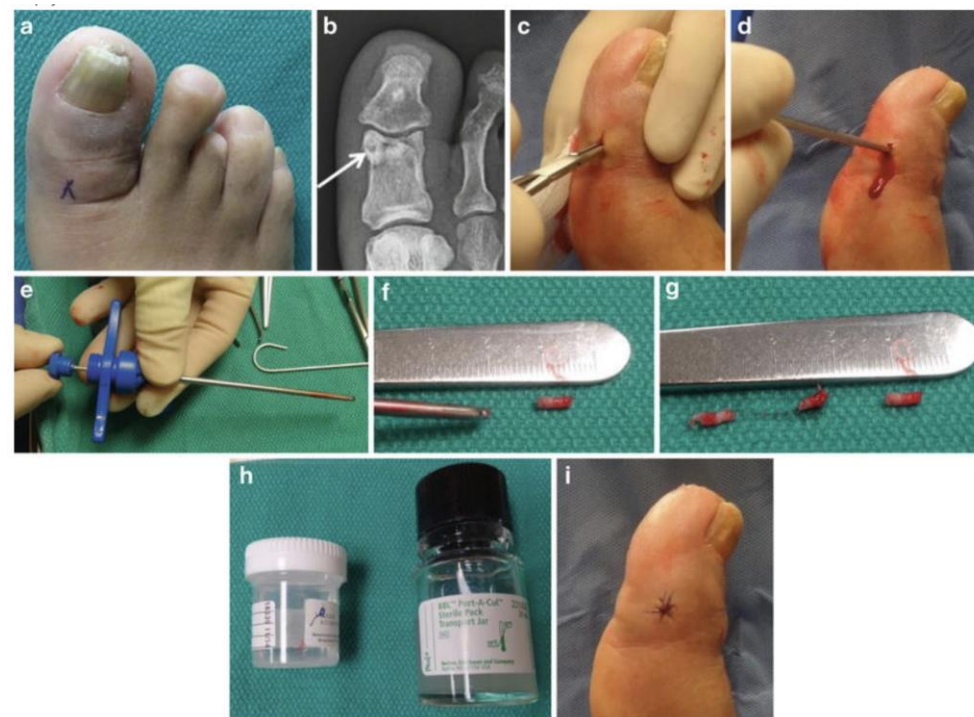
Klinična slika in laboratorijske preiskave

- akutni, hematogeni: bolečina, rdečina, vročina
- kronični: bolečina, fistula, (vročina)
- laboratorij: praviloma povišana vrednost CRP, pospešena vrednost SR, vrednost levkocitov normalna ali povišana



Mikrobiološka diagnostika

- Hemokulture: pri hematogenem osteomielitisu pozitivne pri 50% bolnikov
- Odvzem tkivnih vzorcev:
 - transkutana igelna biopsija



Mikrobiološka diagnostika

-
- Odvzem tkivnih vzorcev med operativnim posegom:
 - 3-5 vzorcev (vsak vzorec odvzet s svojim sterilnim setom instrumentov)
 - umetni material – sonikacija
 - kultura & histologija

Brisi ran ali fistul NISO ustrezni vzorci.

Mikrobiološka diagnostika

-
- molekularno testiranje: PCR, metagenomika
 - preiskave na glive in mikobakterije (kultura, PCR)
 - preiskave na brucelo (serologija, PCR)

Protimikrobno zdravljenje

- Po odvzemu kužnin uvedemo izkustveno zdravljenje, nato glede na mikrobiološko diagnostiko prehod na usmerjeno terapijo.
- 1-2 tedna parenteralno, nato prehod na peroralno zdravljenje (brez zapletov; možnost zdravljenja z antibiotiki, ki imajo visoko biološko rapoložljivost)
- Trajanje zdravljenja:
 - 4-6 tednov
 - 12 tednov pri vstavljenem osteosintetskem materialu

Usmerjena antibiotična terapija

Povzročitelj	Antibiotik izbire, dnevni odmerek
<i>Staphylococcus aureus</i> , KNS (občutljiv na meticilin)	flukloksacilin 2 g/6 ur
MRSA, KNS (proti meticilinu odporni)	vankomicin 1 g/12 ur ali
	linezolid 600 mg/12 ur ali
	daptomicin 6 mg/kg/24 ur
streptokoki	penicilin G 5.000.000 IE/6 ur ali
	ceftriakson 2 g/24 ur ¹
enterokoki	penicilin G 5.000.000 IE/6 ur ali
	ampicilin 3 g/6 ur
	+ gentamicin 3-5 mg/kg/8 ur (največ 240 mg/dan) ²
enterobakterije (občutljive na ciprofloksacin)	ciprofloksacin 400 mg/12 ur, po 2 tednih zdravljenja lahko nadaljujemo s 500-750 mg/12 ur p.o.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidim 2 g/8 ur ali cefepim 2 g/12 ur ± gentamicin 3-5 mg/kg/8 ur (največ 240 mg/dan) ³
anaerobne bakterije	metronidazol 500 mg/8 ur ali
	klindamicin 600-900 mg/8 ur
neznani povzročitelji	posvet z infektologom

- Daljše parenteralno zdravljenje (> 2 tedna):
 - odporne bakterije
 - večji nedrenirani abscesi
- Trajanje > 6 tednov
 - nedrenirani abscesi, MRSA
 - tuberkulozni SD (9-12 mesecev), brucelozni SD (3 mesece)

Park K, et al. Optimal duration of antibiotic therapy in patients with hematogenous vertebral osteomyelitis at low risk and high risk of occurrence. Clin Infect Dis 2016; 62:1262-9.

Oral Agents	Comments
Metronidazole 500 mg PO tid to qid	Can be used in the initial course of NVO due to <i>Bacteroides</i> species and other susceptible anaerobes.
Moxifloxacin 400 mg PO once daily	Is not recommended for use in patients with staphylococcal NVO, but may be used in patients with NVO due to Enterobacteriaceae and other susceptible aerobic gram-negative organisms.
Linezolid 600 mg PO bid	Can be used in the initial course of NVO due to oxacillin-resistant staphylococci when first-line agents cannot be used.
Levofloxacin 500–750 mg PO once daily	Is not recommended for use in patients with staphylococcal NVO as monotherapy but may be used in patients with NVO due to Enterobacteriaceae and other susceptible aerobic gram-negative organisms.
Ciprofloxacin 500–750 mg PO bid	Is not recommended for use in patients with staphylococcal NVO but may be used in patients with NVO due to Enterobacteriaceae and other susceptible aerobic gram-negative organisms including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Salmonella</i> species.
TMX-SMX 1–2 double strength tabs PO bid	Is not recommended for use in patients with staphylococcal NVO but may be recommended as a second-line agent in patients with NVO due to Enterobacteriaceae and other susceptible aerobic gram-negative organisms. May need to monitor sulfamethoxazole levels.
Clindamycin 300–450 mg PO qid	Recommended as second-line choice for sensitive staphylococcal NVO.
Doxycycline and rifampin	Mostly used in patients with brucellar NVO.