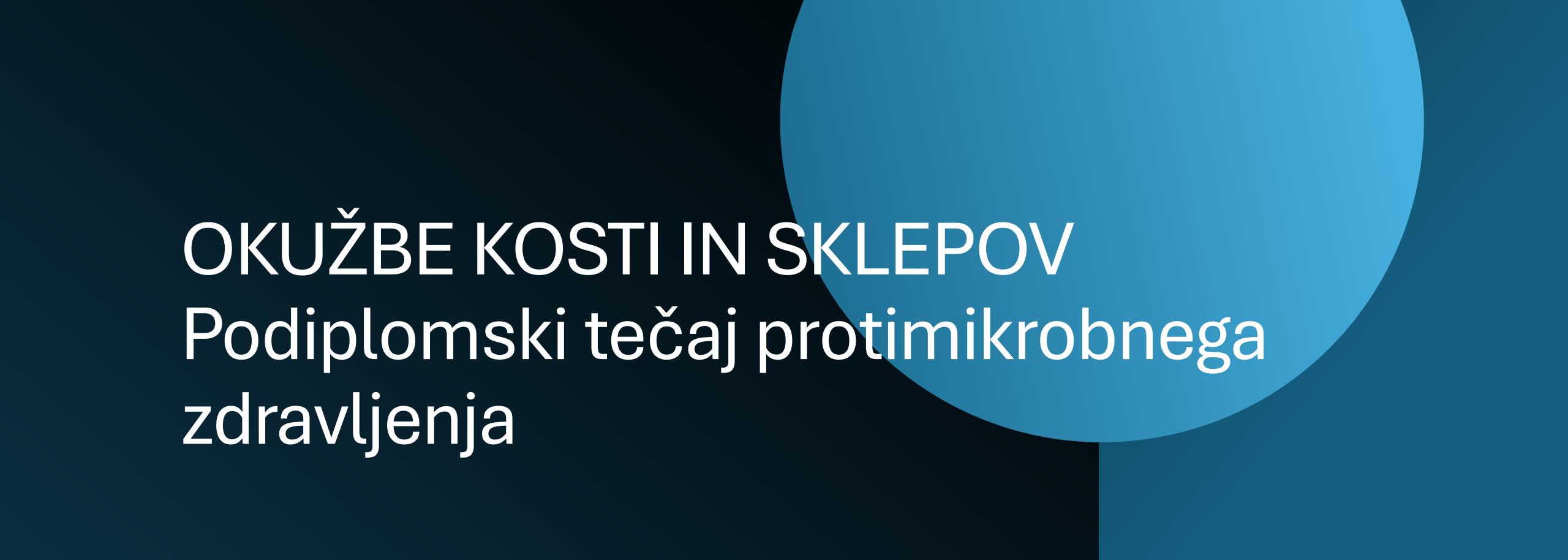


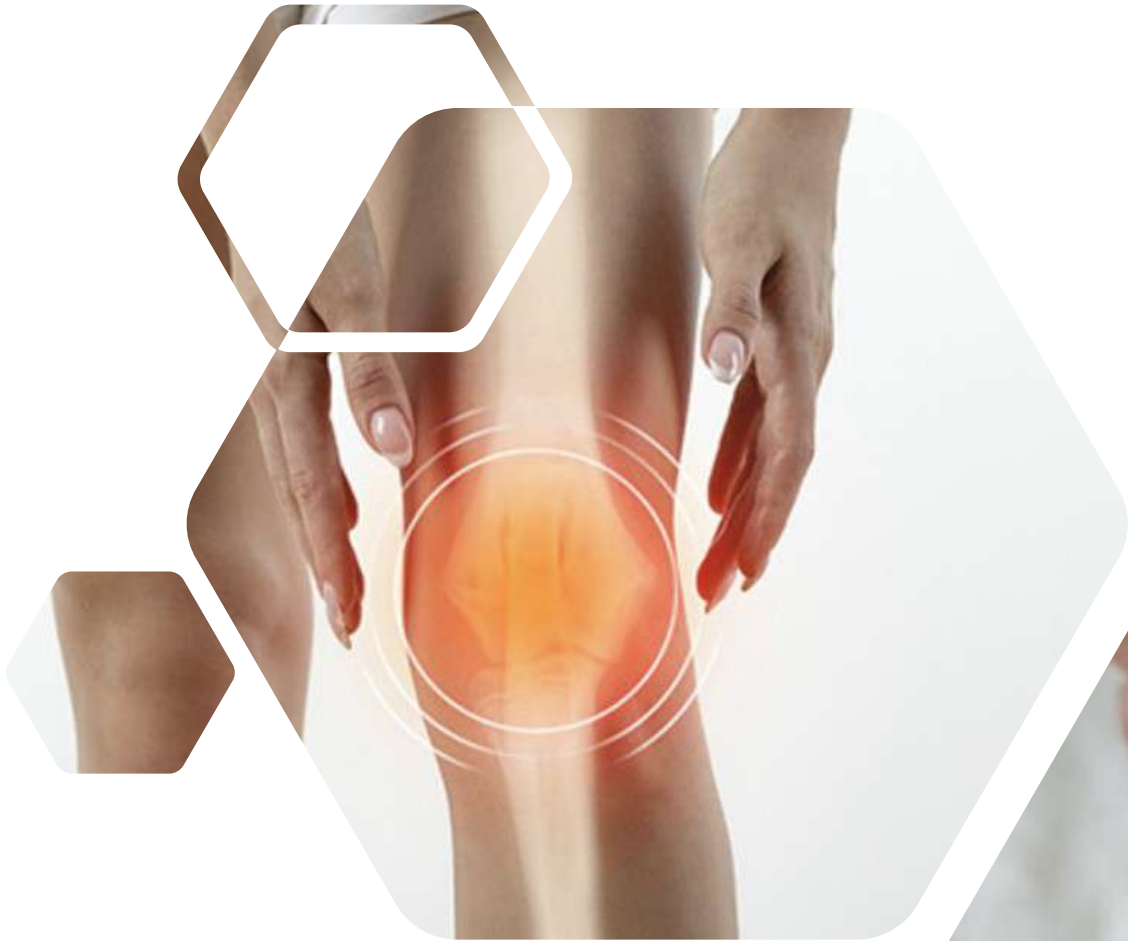


OKUŽBE KOSTI IN SKLEPOV

Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja

Lea Papst, dr. med.

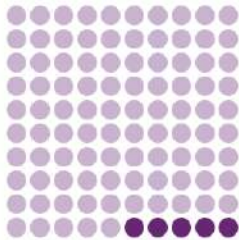
Ljubljana, junij 2025





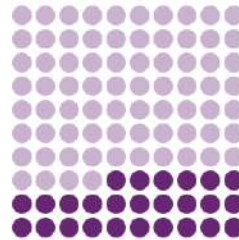
Arthritis Prevalence Among US Adults by Age, 2019-2021 National Health Interview Survey

18-44 Years



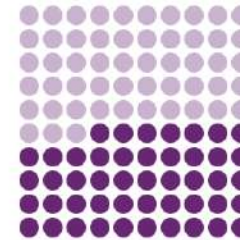
No Arthritis 95%
Arthritis 5%

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	Artralgije, 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

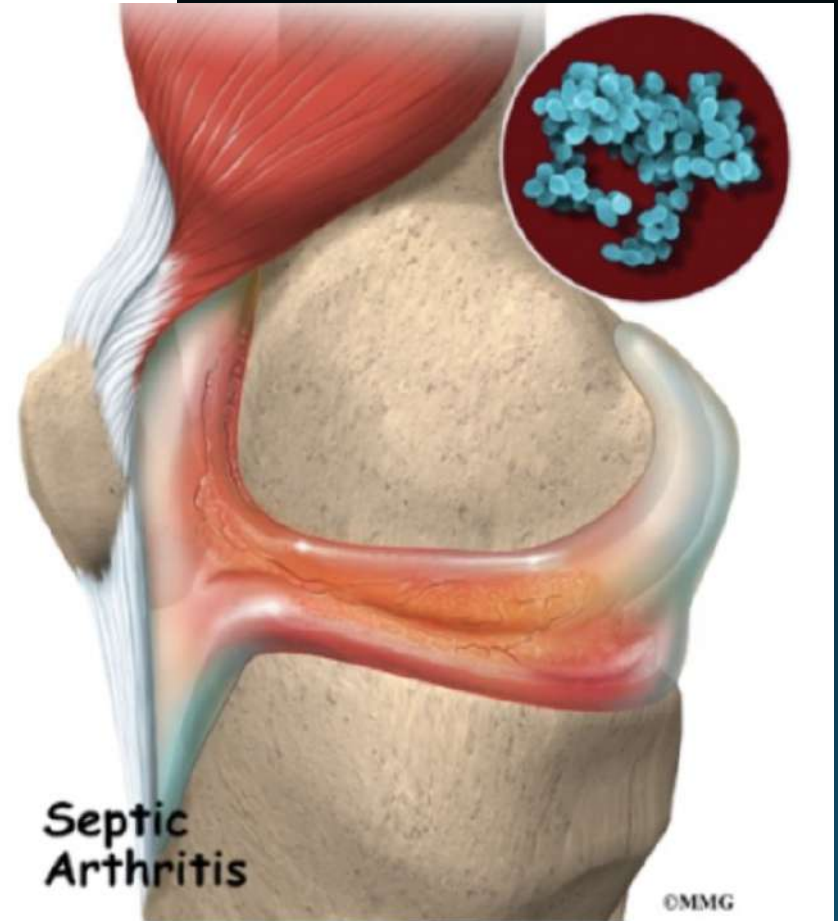
SEPTIČNI ARTRITIS

Uničujoče bakterijsko vnetje sklepa, ki lahko zaradi akutnega poteka v razmeroma kratkem času privede do trajne okvare sklepnega hrustanca.

- hematogeni razsoj ali neposredni vnos

Dejavniki tveganja:

- starost > 80 let
- osnovna bolezen sklepa
- intravenska uporaba drog
- imunska oslabelost
- osnovna kronična bolezen (SB, KLB, ciroza jeter)



- *S. aureus* (37–65%), bolniki z revmatoidnim artritisom (do 75%)
- *Streptococcus* spp.
 - *Streptococcus pyogenes*, β -hemolitični streptokoki skupin C, F in G
 - *Streptococcus agalactiae* (pogosteje pri bolnikih s sladkorno boleznijo, malignomi, nenormalnostmi urogenitalnega trakta; prizadetost več sklepov)
 - *Streptococcus pneumoniae* (6%)
- po Gram negativni bacili (5–20%)
 - *Escherichia coli* (starostniki, imunsko oslabei, polimorbidni)
 - *Pseudomonas aeruginosa* (IVUD, po krg. posegih in aplikacijah zdravila v sklep)
- *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella* spp, *Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga* spp.



SEPTIČNI ARTRITIS

- monoarthritis; rdečina, oteklina, bolečina sklepa
- vročina
- povišani vnetni parametri
- **URGENTNO STANJE!**



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

- **4 tedne**

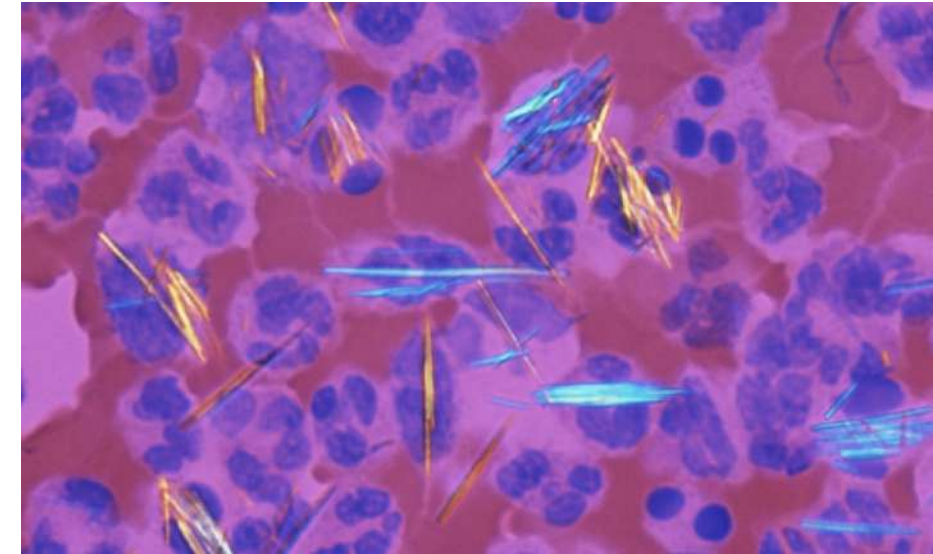
- vsaj 2 tedna iv, nato možen prehod na per os, v kolikor lahko izberemo antibiotik z dobro biološko razpoložljivostjo



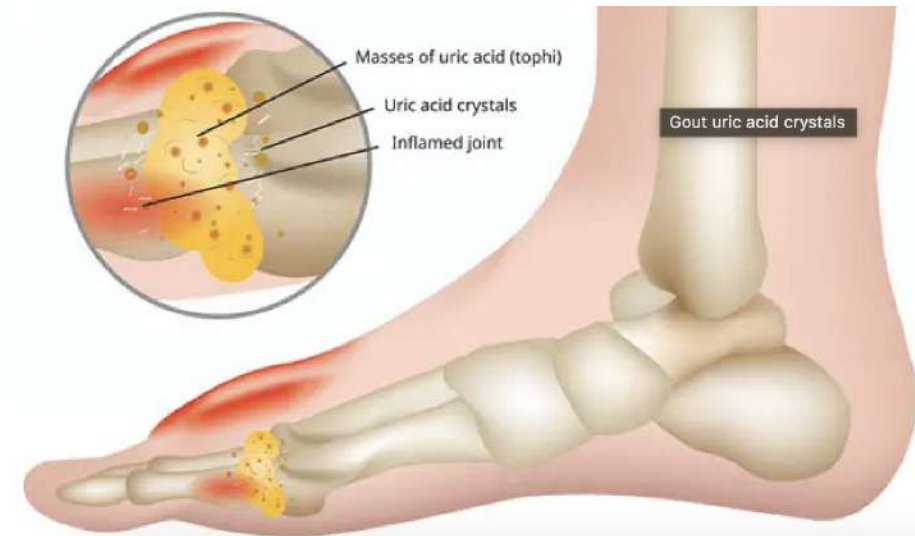
- antibiotično zdravljenje
- lavaža, sinovektomija
- fizikalno zdravljenje

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: hondrokalcinoza	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

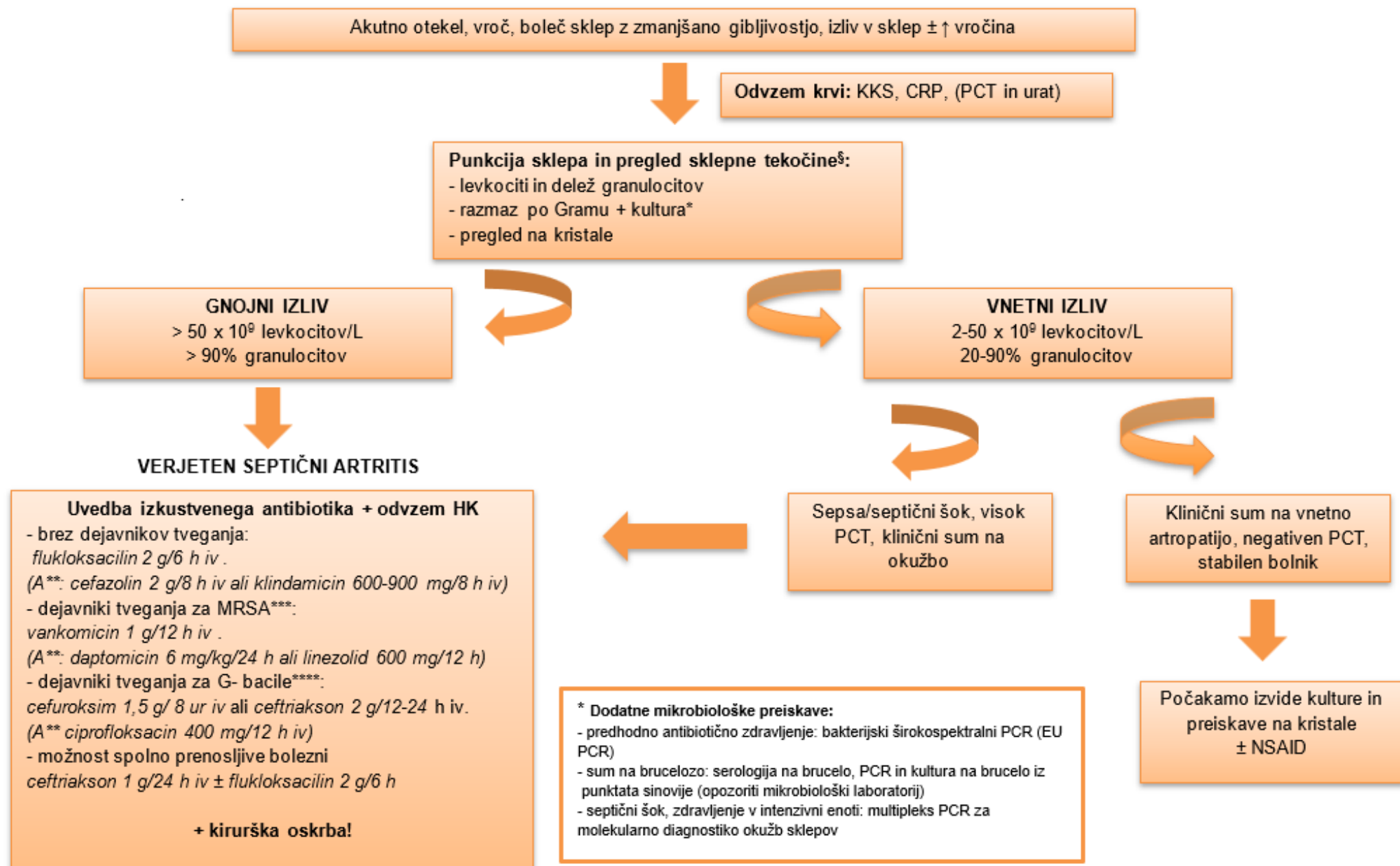
	Št. točk
Moški	2
Ponavljajoči se artritis	2
Nastanek znotraj enega dneva	0,5
Prisotna rdečina sklepa	1
Prizadetost prvega metatarzofalangealnega sklepa	2,5
Arterijska hipertenzija ali vsaj ena druga srčnožilna bolezen	1,5
Serumski urat > 350 $\mu\text{mol/l}$	3,5

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

SEPTIČNI ARTRITIS - ALGORITEM OBRAVNAVE V URGENTNI AMBULANTI



Šče punkcija ne more biti izvedena oz. je suha, uvedemo antibiotik v primeru sepse/septičnega šoka ali kliničnega suma na okužbo.

A** alternativa v primeru alergije ***znana kolonizacija MRSA ****starejši, imunsko oslabei, IVDU, nedavna okužba sečil ali kir. poseg v trebuhu

OLIGO ali POLIARTRITIS

osteoartroza

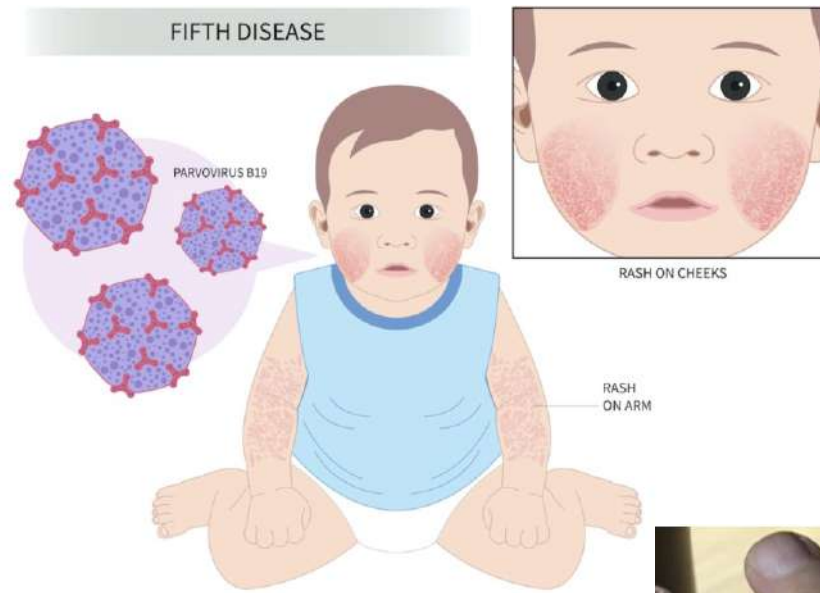
revmatoidni artritis

spondiloartritisi (aksialni, psoriatični, reaktivni, enteropatični)

virusni

PARVOVIRUS B19

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



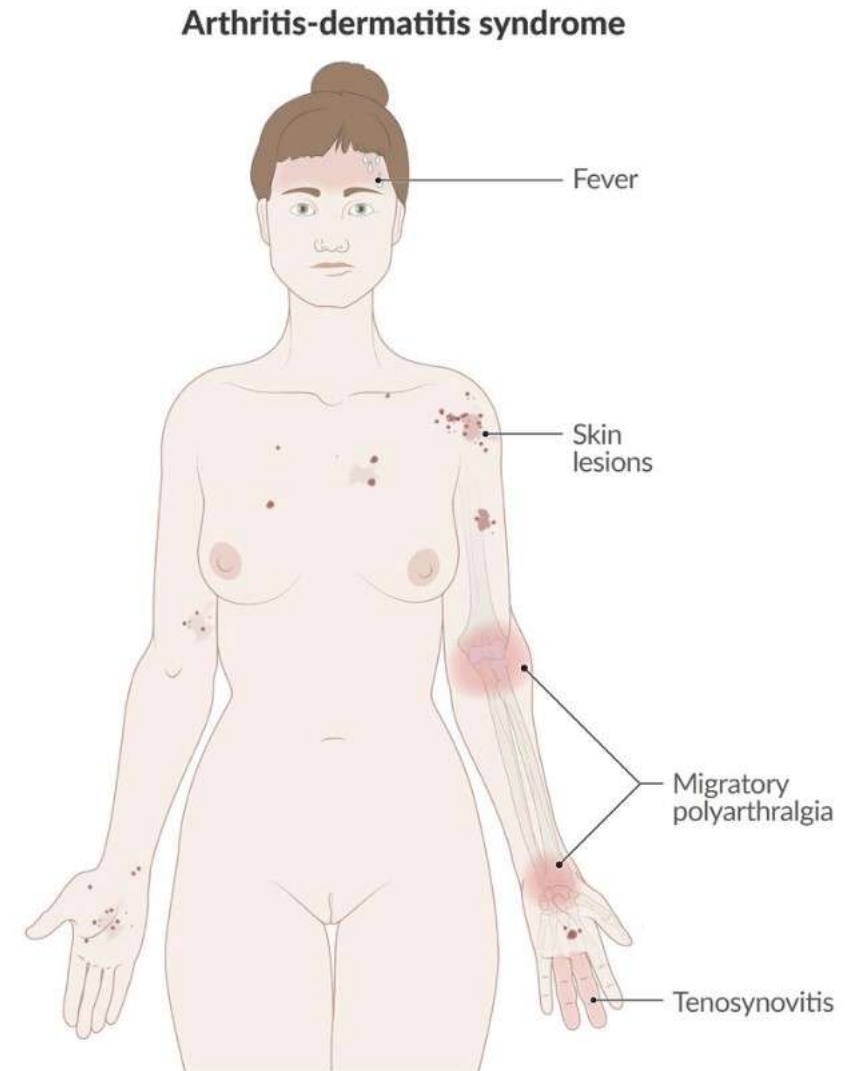
CHIKUNGUNYA

- 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

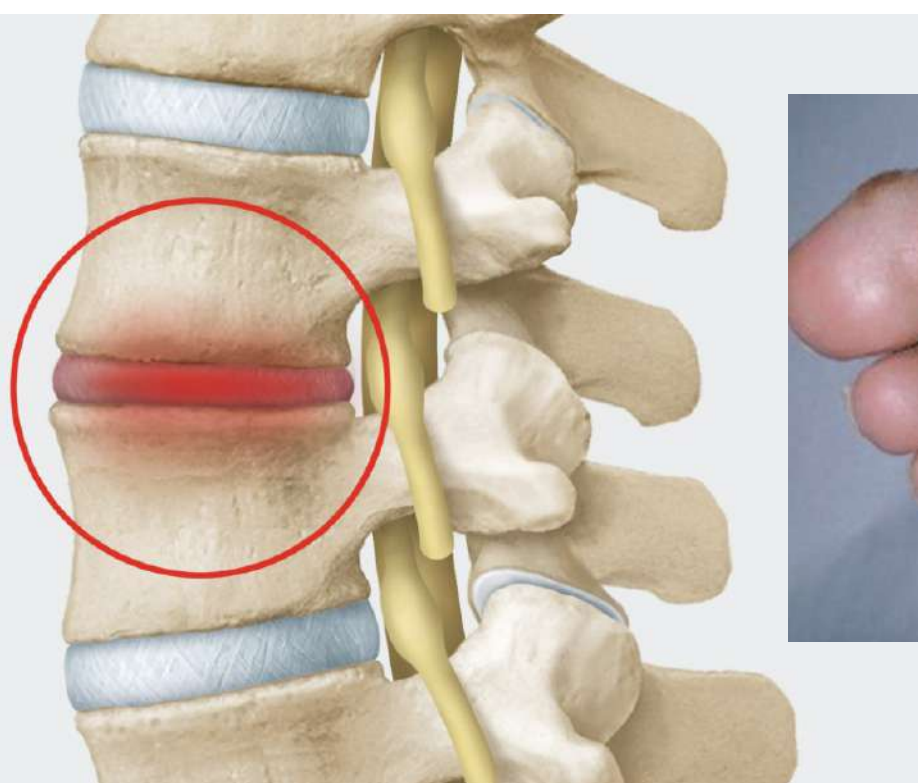
- razsejana gonokokna okužba
- 2 obliki:
 - artritis-dermatitis sindrom (migrirajoči poliartritis/poliartralgije, tenosinovitis, izpuščaj)
 - gnojni artritis
- Ceftriakson 1 g/24 ur iv, 7 dni



BORELIJSKI ARTRITIS

- Praviloma prizadeti veliki sklepi; vnetje velikokrat poteka v zagonih.
- Normalne vrednosti vnetnih parametrov; vnetna sklepna tekočina.
- Diagnoza: pozitivna kultura ali PCR na borelijo iz sinovijske tekočine.
- Pozitivna serologija ni dovolj za postavitev diagnoze!
- Doksiciklin 100 mg/12 ur, 4 tedne



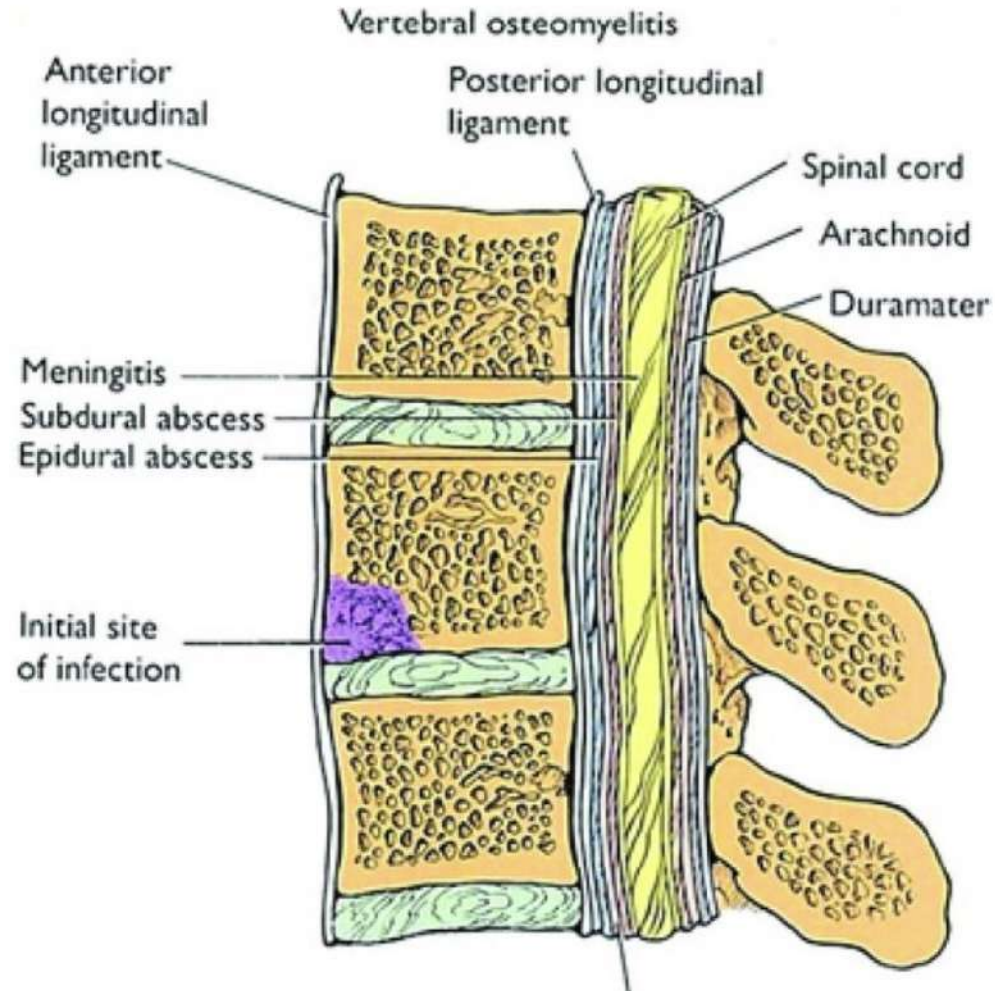
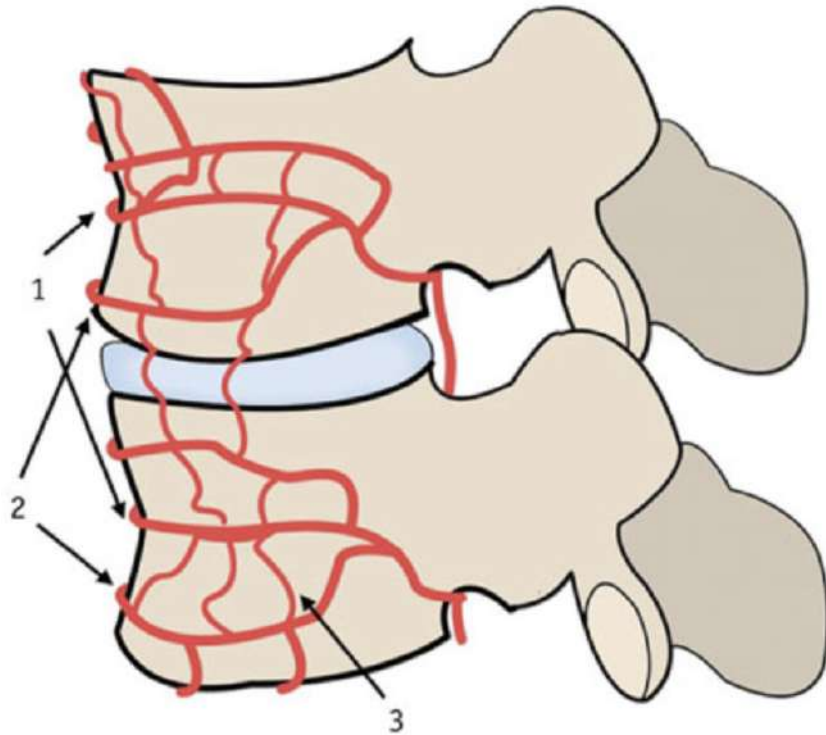


Klasifikacija osteomielitisa

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

Hematogeni osteomyelitis - odrasli

- odrasli: vretenca



SPONDILODISCITIS

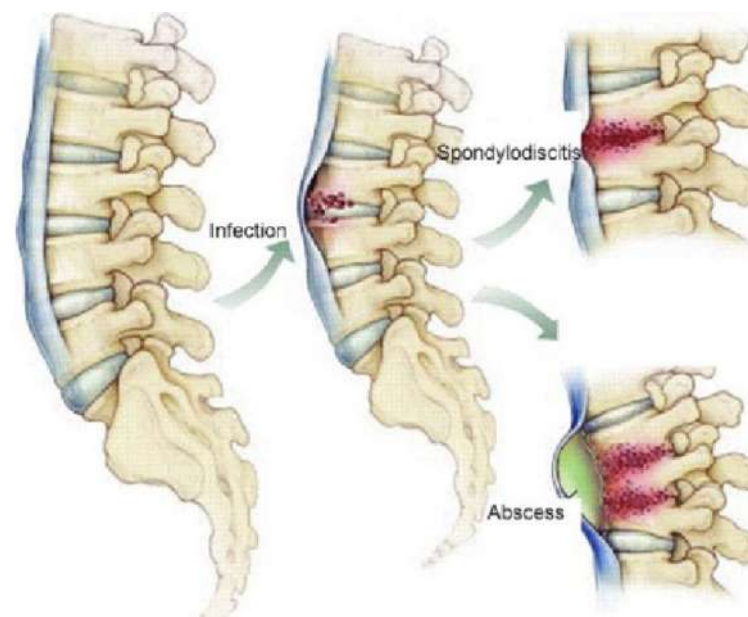
- Osteomyelitis vretenc, ki prizadene dve ali več sosednjih vretenc in medvretenčne ploščice med njimi.
- hematogen razsoj (90%) ali neposredni vnos
- najpogostejše *Staphylococcus aureus* (50%), po Gramu negativne bakterije (30%), streptokoki (10-15%)
- redkejša, pomembna povzročitelja:
 - *Mycobacterium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

- Bolečina v predelu hrbtenice + povišani vnetni parametri (povišana vrednost CRP, SR).
- Vročina ni vedno prisotna.



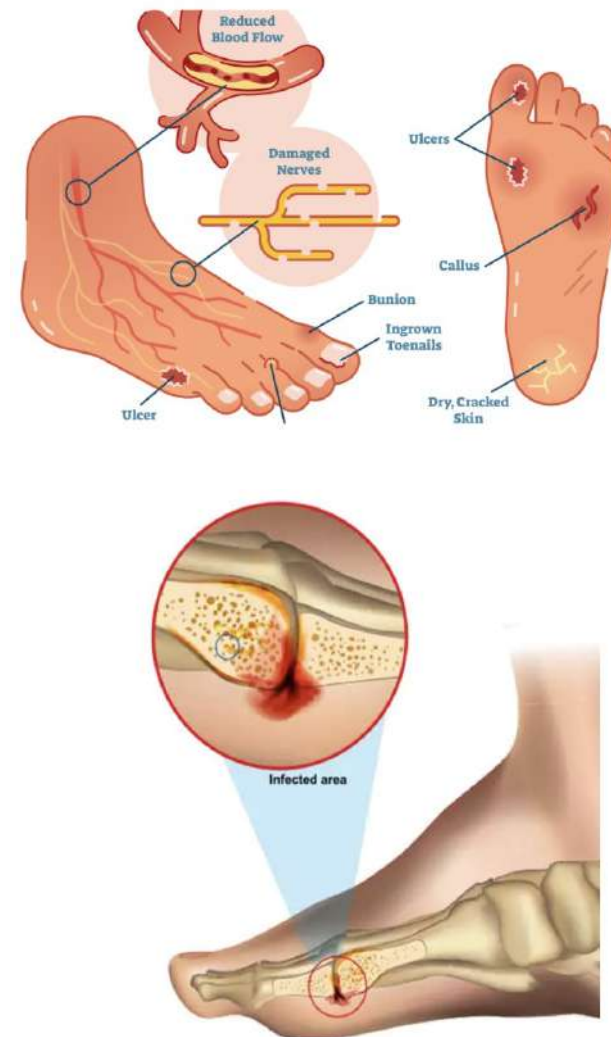
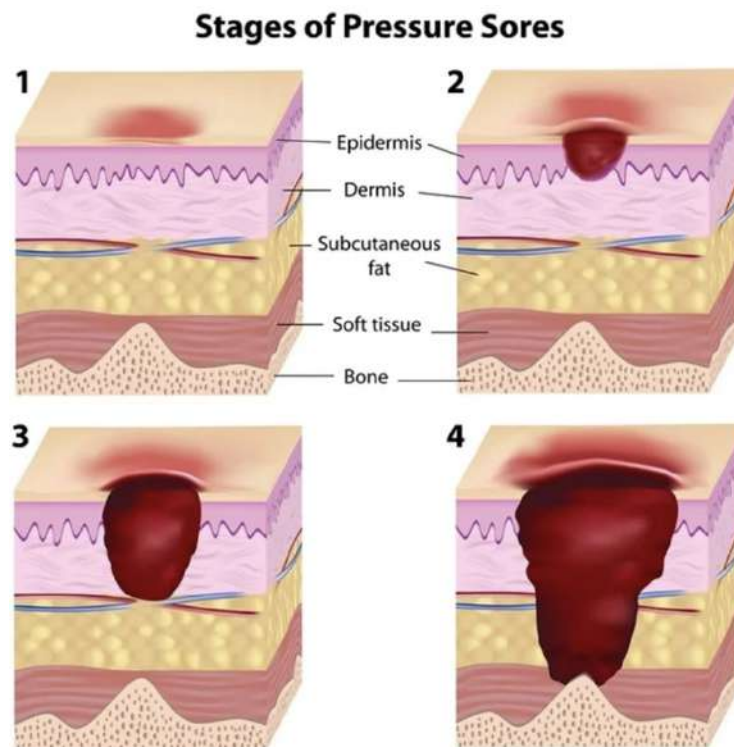
Spondilodiscitis

- 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.

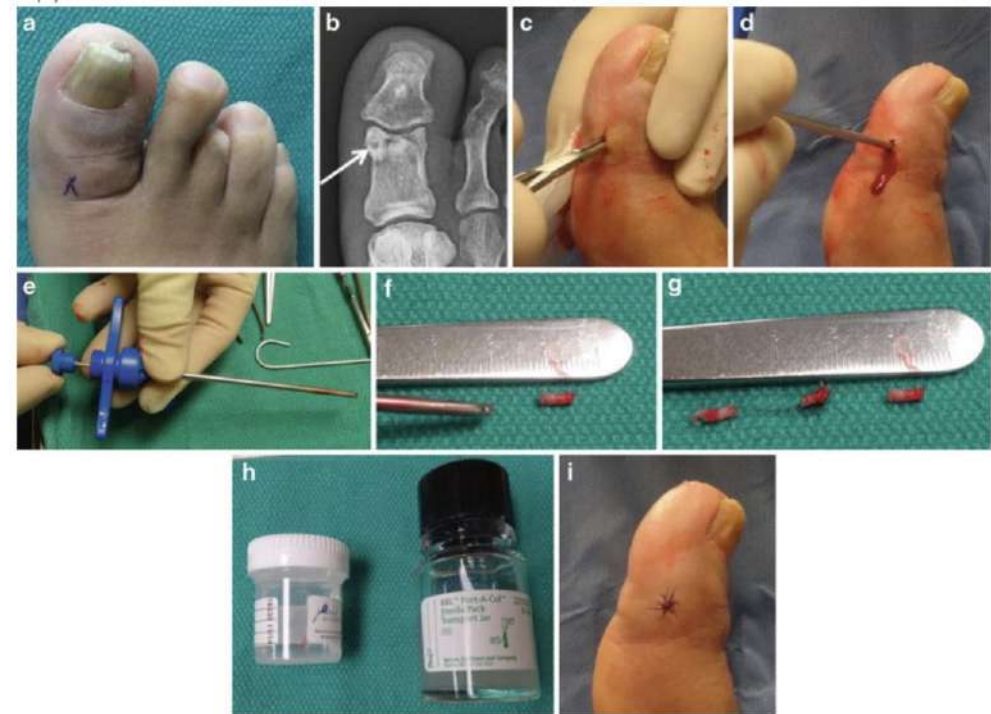
Klinična slika in laboratorijske preiskave

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



Mikrobiološka diagnostika okužb kosti

- 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.
- Spondilodiscitis: flukloksacilin 2 g/6 ur iv + ceftriakson 2 g/24 ur iv

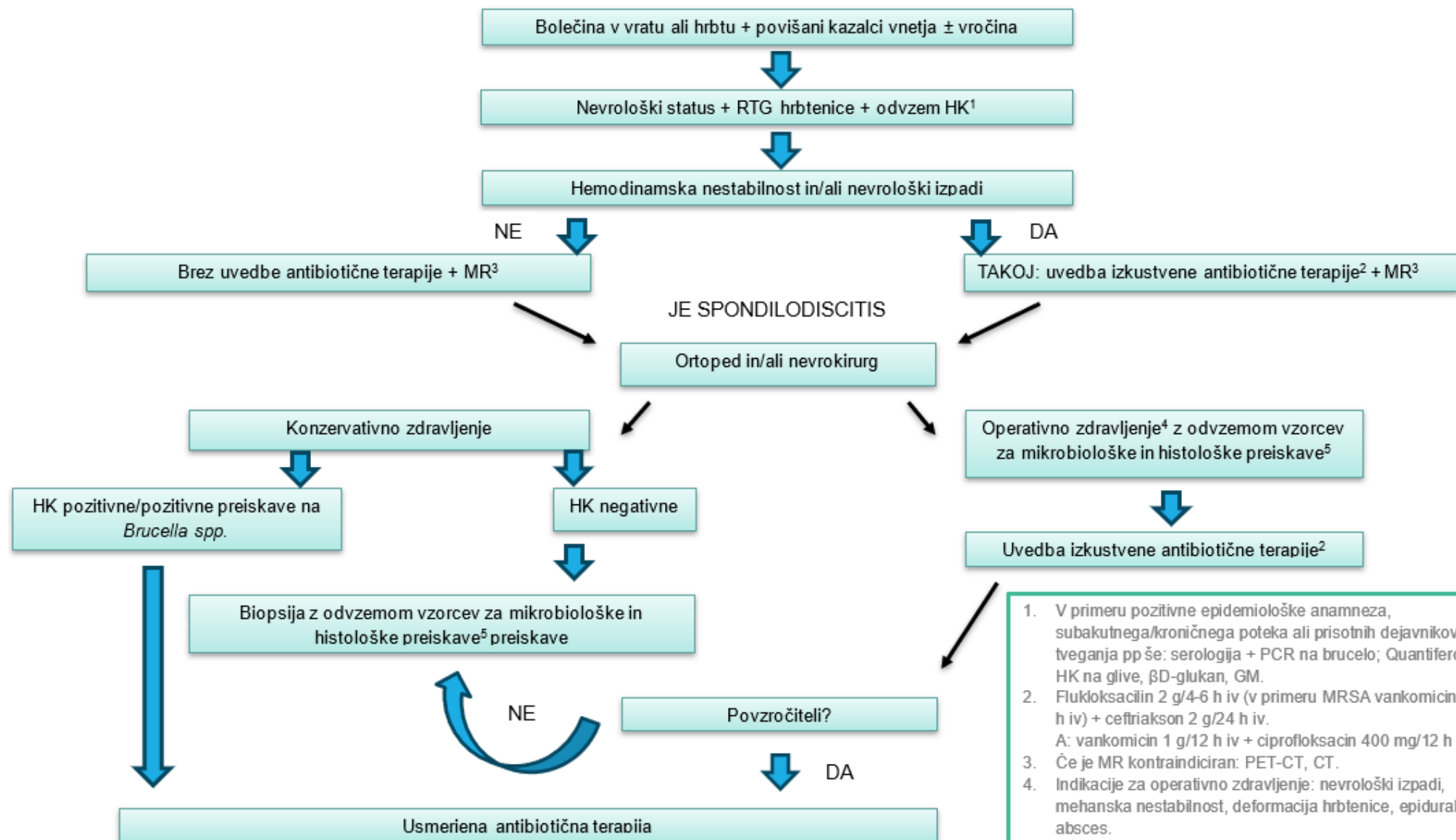
Protimikrobno zdravljenje

- 1-2 tedna parenteralno, nato prehod na peroralno zdravljenje (brez zapletov; možnost zdravljenja z antibiotiki, ki imajo visoko biološko razpoložljivost)
- **Trajanje zdravljenja:**
 - 4-6 tednov
 - 12 tednov pri vstavljenem osteosintetskem materialu
- **Osteosintetski material:** antibiotiki, ki delujejo proti biofilmu (rifampicin, kinoloni)

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

SPONDILODISCITIS - ALGORITEM OBRAVNAVE V URGENTNI AMBULANTI



1. V primeru pozitivne epidemiološke anamneza, subakutnega/kroničnega poteka ali prisotnih dejavnikov tveganja pp še: serologija + PCR na brucelo; QuantiFERON TB; HK na glive, βD-glukan, GM.
2. Flukloksacilin 2 g/4-6 h iv (v primeru MRSA vankomicin 1 g/12 h iv) + ceftriakson 2 g/24 h iv.
A: vankomicin 1 g/12 h iv + ciprofloksacin 400 mg/12 h iv.
3. Če je MR kontraindiciran: PET-CT, CT.
4. Indikacije za operativno zdravljenje: nevrološki izpadi, mehanska nestabilnost, deformacija hrbtenice, epiduralni absces.
5. Vzorce pošljemo na kulturo za bakterijske povzročitelje ter histološko preiskavo. V primeru pozitivne epidemiološke anamneza, subakutnega/kroničnega poteka ali prisotnih dejavnikov tveganja pp še: barvanje + kultura na glive; kultura in PCR na mikobakterije; kultura in PCR na brucelo; evbakterijski PCR.

AB z dobro biološko razpoložljivostjo

Antibiotik (odmerek)	Kost/serum (%)
Ciprofloksacin (500 mg – 750 mg)	30 - 66
Levofloksacin (500 mg)	38 - 99
Moksifloksacin (400 mg)	27 - 49
Linezolid (600 mg)	37 - 51
TMP/SMX (160/800 mg)	50/15
Doksiciklin (200 mg)	2 - 86
Metronidazol (500 mg – 1500 mg)	79 - 100
Klindamicin (600 mg)	45 - 67
Rifampicin (300 mg)	> 100

Stranski učinki

- KINOLONI: tendinopatija, podaljšanje QTc dobe, nevrotoksičnost, hipoglikemija
- RIFAMPICIN: hepatotoksičnost, interakcije z drugimi zdravili, slabost
- TMP/SMX: poslabšanje ledvične funkcije, hiperK, citopenija
- KLINDAMICIN: *C. difficile*
- LINEZOLID: mielosupresija, nevropatija
- DOKSICIKLIN: fototoksičnost, erozivni ezofagitis

- UVEDBA IZKUSTVENE TERAPIJE PO ODVZEMU USTREZNIH KUŽNIN
- OBVEZNA KIRURŠKA OBRAVNAVA

