



“The Tai Chi Man”
Günther von Hagens



PROTEZ ENFEKSİYONLARI (PE)

Dr. Yasemin HEPER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

**Proceedings of the International
Consensus Meeting on
Periprosthetic**

IDSA GUIDELINES

Chair

Javad Parviz

Diagnosis and Management of Prosthetic Joint
Infections: Clinical Practice Guidelines

THE JOURNAL OF
Arthroplasty

VOL 34, NO 2S

February 2019

CONTENTS

**PROCEEDINGS OF THE SECOND INTERNATIONAL CONSENSUS
MEETING ON MUSCULOSKELETAL INFECTION**



<https://www.sciencedirect.com/journal/the-journal-of-arthroplasty/vol/34/issue/2/suppl/S>

Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections

Evidence-Based Clinical Practice Guideline

Adapted by:

The American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors
March 11, 2019

The American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)
The American Association of Hip and Knee Surgeons
The American Society for Clinical Pathology
The American Society for Microbiology
The Infectious Disease Society of America
The Hip Society
The Knee Society
The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
The College of American Pathologists
The American College of Radiology



■ ARTHROPLASTY

The EBJIS definition of periprosthetic joint infection

A PRACTICAL GUIDE FOR CLINICIANS

**M. McNally,
R. Sousa,
M. Wouthuyzen-
Bakker,
A. F. Chen,
A. Soriano,
H. C. Vogely,
M. Clauss,
C. A. Higuera,
R. Trebše**

*From The European
Bone & Joint Infection
Society, Rolle,
Switzerland*

Aims

The diagnosis of periprosthetic joint infection (PJI) can be difficult. All current diagnostic tests have problems with accuracy and interpretation of results. Many new tests have been proposed, but there is no consensus on the place of many of these in the diagnostic pathway. Previous attempts to develop a definition of PJI have not been universally accepted and there remains no reference standard definition.

Methods

This paper reports the outcome of a project developed by the European Bone and Joint Infection Society (EBJIS), and supported by the Musculoskeletal Infection Society (MSIS) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group for Implant-Associated Infections (ESGIAI). It comprised a comprehensive review of the literature, open discussion with Society members and conference delegates, and an expert panel assessment of the results to produce the final guidance.

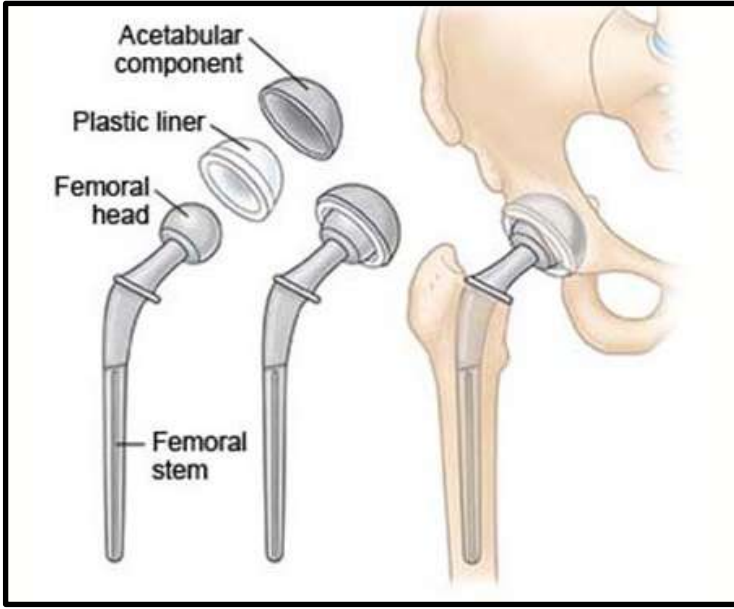
Results

This process evolved a three-level approach to the diagnostic continuum, resulting in a definition set and guidance, which has been fully endorsed by EBJIS, MSIS, and ESGIAI.

Conclusion

The definition presents a novel three-level approach to diagnosis, based on the most robust evidence, which will be useful to clinicians in daily practice.

Cite this article: *Bone Joint J* 2021;103-B(1):18–25.



Protez Enfeksiyonları



Ne sıklıkta ?

- Kalça: primer % 1.7, tekrarlayan cerrahilerde % 3.2
- Diz: primer % 2.5, tekrarlayan cerrahide % 5.6
- Omuz: ortalama % 1.3

- Primer cerrahiden 2 yıl sonra
 - Kalça: % 1.63
 - Diz: % 1ç55
- Primer cerrahiden 10 yıl sonra → %2

- Aseptik protez kaybı ???

- Gerçek insidans / prevalans?

Risk faktörleri

- Protez bölgesinde daha önce de ameliyat geçirmek
- RA veya postravmatik eklem harabiyeti
- İmmün baskılanma (hastalık / ilaç)
- Diyabet
- Yetersiz glukoz kontrolü (>200 mg/L)
- Kötü beslenme
- Obezite (BMI >40) veya kaşeksi (<18.5)
- Psöriazis
- Uzun süreli üriner kateterizasyon
- D-vit eksikliği ?
- Depresyon, anksiete
- Anemi
- Bakımevinde yaşamak
- Daha önce hastanede yatış
- Erkek cinsiyet
- Zenci ırk
- Sigara içmek (>1 paket/gün)
- Alkolizm
- İleri yaş
- Hipotermi
- Cerrahın deneyimi
- HIV enfeksiyonu ve düşük CD4+ lenfosit sayısı ????
- Kronik KC hastalığı

Tanımlar

- **Erken PE**
 - Semptomların ameliyattan sonra ilk bir ay içinde ortaya çıkması
- **Akut ‘per continuitatem’ veya hematojen PE**
 - Sorunsuz bir postoperatif dönemden sonra 3 haftayı aşmayan semptomlar
- **Kronik PE:**
 - Semptomların 3 haftayı aşması / postoperatif 1 aydan sonra gelişen enfeksiyonlar

Table 2. Classification of periprosthetic joint infection (PJI)

	Acute PJI (immature biofilm)	Chronic PJI (mature biofilm)
Pathogenesis		
• Perioperative	< 4 weeks after surgery (early)	≥ 4 weeks after surgery (delayed/low grade)
• Haematogenous or ‘per continuitatem’	< 3 weeks duration of symptoms	≥ 3 weeks of duration of symptoms
Clinical features	Acute pain, fever, red/ swollen joint, prolonged post-operative discharge (>7–10 days)	Chronic pain, loosening of the prosthesis, sinus tract (fistula)
Causative micro-organism	High-virulence: <i>Staphylococcus aureus</i> , gram-negative bacteria (e.g. <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Low-virulence: Coagulase-negative staphylococci (e.g. <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Cutibacterium species</i>
Surgical treatment	Debridement and retention of prosthesis (change of mobile parts)	Complete removal of prosthesis (exchange in one or two stages)

Tanı

İyi bir anamnez!!

- Protezin takılma tarihi (primer cerrahi)
- Protezin türü
- Cerrahi seyir, komplikasyon
- Yara iyileşme sorunları
- Eklemde geçirilmiş diğer ameliyatlarda
- Geçmişteki enfeksiyon ve antibiyoterapiler, önceki kültür sonuçları
- Komorbid durumlar
- İlaç alerjileri, karaciğer ve böbreklerin durumu



Görüntüleme yöntemleri

- Röntgen: ile protezde gevşeme veya yerinden çıkma, kemik-çimento arasında radyolusans, kemikte erozyon, subperiostal kemik oluşumu gibi bulguların görülebilir hale gelmesi için 3-6 ay gerektiği unutulmamalıdır. Ancak PE düşünülen her olguda mutlaka çekilmelidir
- Diğer görüntüleme yöntemlerinin rutin değil
 - BT ve MR sorunlu...
- Sintigrafi çok duyarlı, ancak implantasyondan bir yıl sonrasına kadar protez çevresinde aktivite tutulumu (özellikle dizde)
- Lökosit ve monoklonal anti-antigranülosit sintigrafiler ve PET daha duyarlı ve özgül

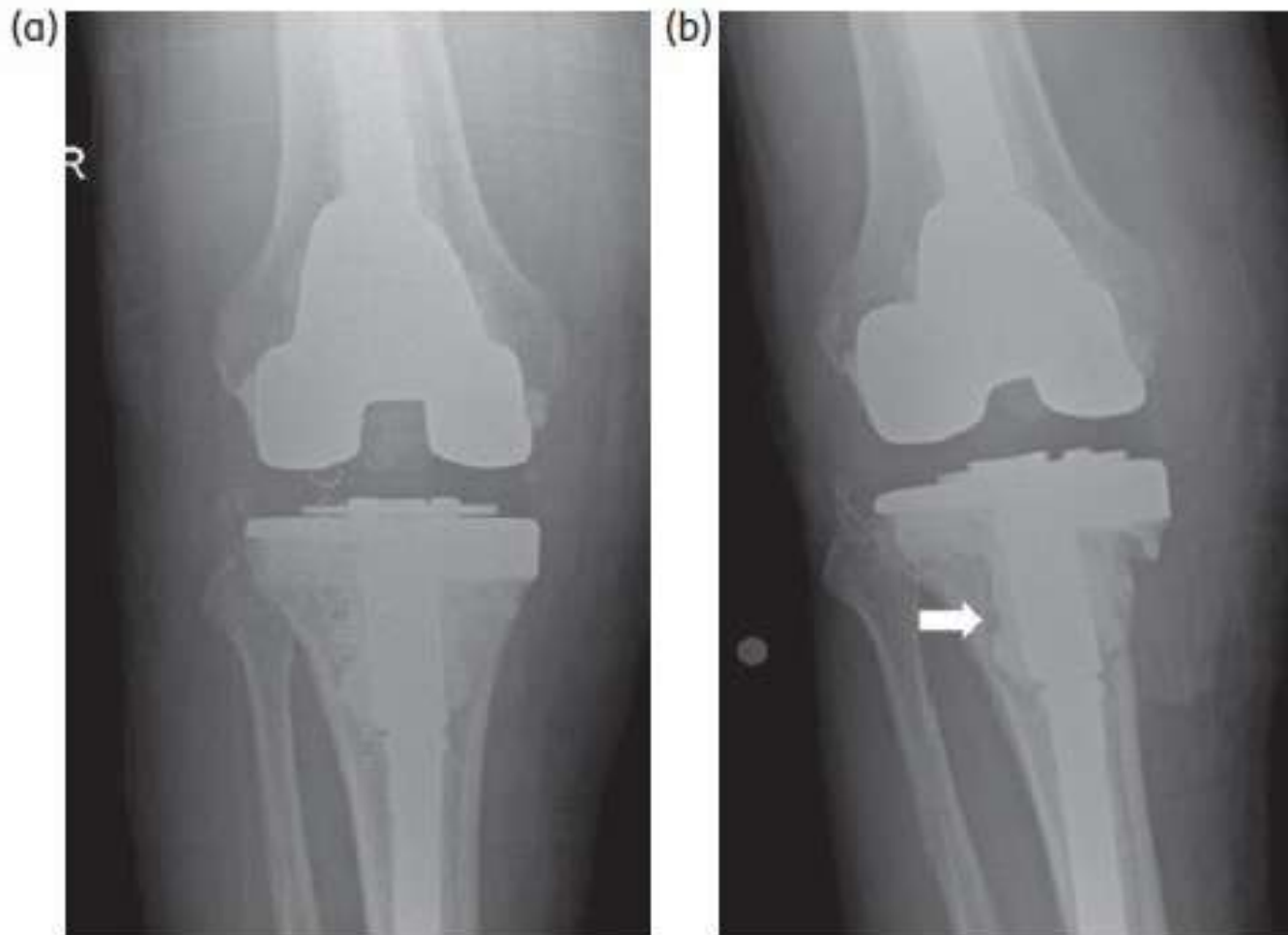


Figure 2. Serial plain antero-posterior radiographs from a patient with a right long-stemmed total knee arthroplasty in the early post-operative phase (a) and 3 years later (b) where lucency surrounding the tibial component supported the clinical diagnosis of late chronic PJI.

Laboratuvar

Ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında

- Periferik kan
 - CRP, ESH, IL-6
- Sinovial sıvı
 - Lökosit, lökosit esterez
 - CRP, α -defensin
 - Kültür, PZR.
- Doku örnekleri
 - Histopatoloji
 - Kültür, PZR, NGS
- Protez sonikasyon sıvısı...
 - Kültür, PZR, NGS



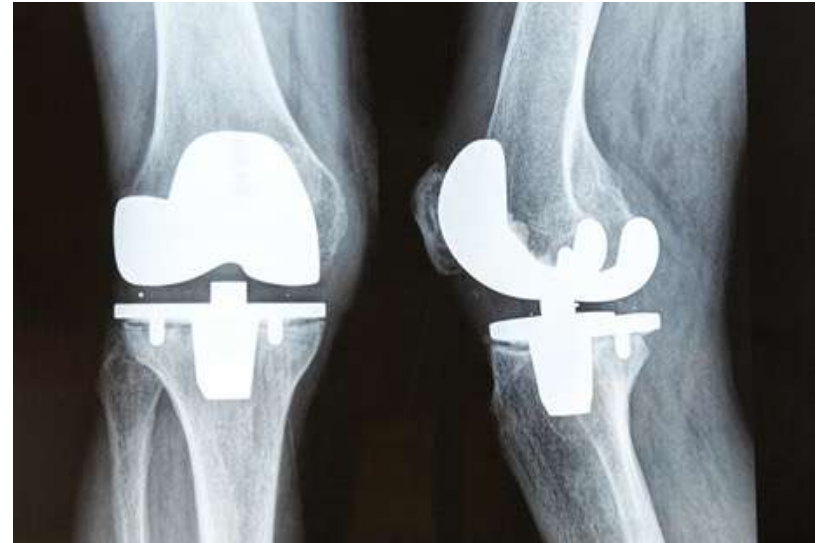
*PZR: polimeriz zincir reaksiyonu,
NDS: next generation sequencing-yeni nesil dizileme*

ESH ve CRP (serumda)

- CRP daha özgül ve duyarlı
- Ameliyattan sonra CRP 2 hafta, sedimantasyon 6 hafta ↑

Cutt-off değerleri:

- Kronik PE: Son ameliyattan en az 6 hafta sonra
 - CRP >10 mg/L
 - ESH >30 mm/saat
- Akut PE:
 - CRP için > 100 mg/L
 - ESH için bir cutt-off yok



D-dimer

- CRP ve ESR'ye göre daha iyi...

IL-6 (serum)

- Postop 6. saatte artar, 48 saatte normale döner
- Aseptik kayba göre enfeksiyonda çok daha yüksek
- Polietilen wear kullanılanlarda yüksek çıkar
- Adipoz doku varsa yüksek çıkar

α -defensin (sinovial sıvı)

- Enflamatuar artrit- enfeksiyon ayrımında
- Antibiyotik kullanımından etkilenmez
- Bakteri türünden etkilenmez
- Metal korozyonda da artar

Ponksiyonla sinovial sıvıdan örnek almak (artrosentez)

- Akut PE kuşkusunu,
- Kronik ağrılı protez
- Açıklanamayan CRP ve ESH yüksekliği varsa
 - Kristal analizi (ayırma için)
- Klinik olarak PE tanısı almış ve zaten cerrahi planlanan hastalara artrosentez yapmaya gerek yoktur.
 - *Preop. etkeni saptamak için olabilir ?*

Mikrobiyolojik tanı

- Sinovial sıvı kültürlerinde üreme oranı perop doku örnekleri kadar (% 45-100)
- Kliniği stabil hastalarda kültürden en az 2 hafta önce antibiyotikler kesilmeli !!!
Ameliyatta antibiyotik (proflaksi) örnekler alındıktan sonra
- Ameliyatta standart olarak 4 örnek (en az 3, en çok 5)
- Her örnek farklı yerden, ayrı steril aletler kullanılarak enfekte protez çevresinden, protez çıkartılmadan ve çimento manto zedelenmeden alınmalı
- Hemen steril kaba (mümkünse kan kültür şişesine) konmalı, oda ısısında tutmalı, en geç 2 saatte laboratuvara ulaşmalı
- *Cutibacterium acnes* gibi zor üreyen etkenler için uzun inkübasyon (14-21 gün, pasajlar yararlı)
- Çıkartılan proteze sonikasyon uygulanması, etkeni üretme olasılığını arttırmaktadır → sonikasyon sıvısından kültür, PZR, NGS
- Ateşi olan, akut başlangıçlı ya da ek olarak bakteriyemi ile seyredabilen bir hastalık olasılığı varsa aerob ve anaerob kan kültürleri de alınmalıdır.

Kültür negatif

- **Öncesinde antibiyotik kullanımı**
 - Materyalin laboratuvara geç ulaşması
 - Kültür tekniklerinin yetersizliği
 - Zor üreyen etkenler
-
- İnkübasyon süresini uzatmak
 - C. acnes*'te kültür
 - 1 haftada %45
 - 2 haftada %86
 - 3 haftada %97
 - 4 haftada %100 pozitif
-
- Atipik etkenler düşünölmeli

 - Moleküler yöntemler
 - PCR, NGS...

Sinüs ağız kültürü:

Tedavi kararı için yetersiz !

S. aureus ve Gram neg: %40-80 etken

Erken postop enfeksiyonda ↑,

Geç-kronik enfeksiyonda ↓

Mikrobiyolojik tanı

- PE için kesin kanıt:
 - İntraoperatif kültürlerden iki veya daha fazlasında aynı etken
 - Artrosentez ve intraoperatif kültürlerde aynı etken
- Ancak *S aureus* veya Gram negatifler gibi virülan bir bakterinin tek bir kültürde üremesi de PE göstergesi olabilir
- KNS veya *Cutibacterium acnes* gibi sıklıkla kontaminan olan bir bakterinin tek kültürde üremesi tanı için yeterli değil, dikkatle değerlendirilmeli

Etkenler

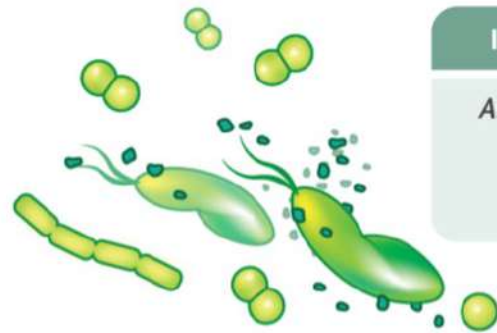
Merkezler arasında farklılıklar olsa da:

- KNS (% 30-43)
- *S. aureus* (% 12-23)
- Miks flora (% 12-19)
- Streptokoklar (% 9-10)
- Gram negatif basiller (%3-6),
- Enterokoklar (% 3-7)
- Anaeroblar (%2-4)
- Nadiren Candida, Brusella, Mikobakteriler...
- *Cutibacterium acnes* özellikle omuz protezlerinde

% 11 olguda etken saptanamamakta

Histopatolojik inceleme:

- Protez çevresi dokudan frozen ile histopatolojik inceleme!! → cerrahi planını yönlendirir
- x400 büyütmede en az beş HPF alanın incelenmesinde, görülen lökosit sayısı
- Frozen sonucu PE'ni kuvvetle düşündürür, ancak kesin kanıt olmayabilir.
 - Metal tozu etkisi, yabancı cisim reaksiyonu...



A CLINICAL

Clinical features



C-reactive protein



B LABORATORY

Synovial fluid



Microbiology



Histology



C RADIOLOGY

Nuclear imaging



Infection Unlikely

All findings negative

A^X B^X C^X

Clear alternative reason for implant dysfunction

Leukocyte count \leq 1500
PMN \leq 65%

All cultures negative
No growth on sonication

Negative

Negative 3-phase isotope bone scan

Infection Likely

Two positive findings

A[✓] B[✓] or A[✓] C[✓]

Early radiographic loosening
Wound healing problems
Recent fever/bacteraemia
Purulence around prosthesis
CRP > 10mg/l

Leukocyte count > 1500
PMN > 65%

Single positive culture (aspiration or intra-operative)
> 1 CFU/ml any organism on sonication

Presence of \geq 5 neutrophils in a single HPF

Positive white blood cell labelled scintigraphy

Infection Confirmed

Any positive finding

A[✓] or B[✓]

Sinus tract communication with the joint +/- visualization of prosthesis

Leukocyte count > 3000
PMN > 80%
Positive Alpha-defensin

\geq 2 positive samples with the same microorganism
> 50 CFU/ml any organism on sonication

Presence of \geq 5 neutrophils in \geq 5 HPF
Visible microorganisms



- **Postoperatif ateş:**

- İlk günlerde (5 gün) $38,5^{\circ}\text{C}$ 'ı geçen ateşler olabilir
- 3. günden sonra devam ediyorsa araştırılmalı

- **Postop. yara drenajı:**

- 3 günden fazla akıyorsa: Persistan drenaj
- 7 günü geçerse → ameliyata alınmalı

- Enflamatuar artritler (RA)
- Kristal artropatisi
- Yabancı cisim reaksiyonu
- Metal korozyonu
- Aseptik kayıp



Tedavi

Multidisipliner



Cerrahi:

- ★ Protez korunarak debridman
- ★ Tek aşamalı revizyon
- ★ İki aşamalı revizyon
- ★ Rezeksiyon artroplastisi
- ★ Artrodez
- ★ Amputasyon

Protez korunarak debridman

Debridement Antibiotic Implant Retention (DAIR)

- Yakınmalarının süresi üç haftayı geçmemiş
 - Sinüs traktı olmayan
 - Protezi gevşememiş olgular için uygun olabilir
-
- Yaşam beklentisi kısa olan yaşlı hastalarda, etken Stafilokok veya Streptokok ise ve protez gevşememişse bu yöntem yaşam kalitesi açısından tercih edilebilir

Tek aşamalı revizyon

- Ameliyatta doku kültürleri alınması, protezin tüm komponentlerinin çıkartılması, etkili debridman ve aynı seansta antibiyotikli çimentoyla yeni protez yerleştirilmesi
- Yumuşak doku ve kemik rezervinin iyi olmalı, kemik grefti veya flep gerektirmemeli
- **Etkenin saptanmış ve uygun antibiyotiklere duyarlı olmalı**
 - Cement ve tedavi için
- Çabuk mobilizasyon, ancak % 0-14 nüks riski
- Etkenin saptanamamış veya septik olgularda kontrendike!
 - **Başarılı:** Postop. yara komplikasyonu gelişmemiş, kalça PE, genel sağlığı iyi, MSSE, MSSA, Streptokok ise ve çimentoya konan antibiyotiğe duyarlı ise
 - **Başarısız:** *P aeruginosa* ve Gram negatifler, MRSA, D grubu Streptokoklar, Enterokoklar, polimikrobiyal

İki aşamalı revizyon

- En başarılı yöntem: Başarı >% 90, nüks % 0.6-8.3
- I. Aşama-rezeksiyon: Doku kültürleri alındıktan sonra tüm enfekte dokular rezeke edilir, protez tüm komponentleri ile çıkartılır, antibiyotikli çimento/spacer yerleştirilir.
- Uygun bir süre antibiyoterapi
- II. Aşama-reimplantasyon: yeni protez takılır
- Hastanın tıbbi durumu tekrarlayan ameliyatlara ve kemik-yumuşak dokuları da reimplantasyona uygun olmalı
- Reimplantasyona uygun zamanı belirleme?!
 - Sedimantasyon, CRP, D-dimer, lökosit esteraz, IL-6, α -defensin...

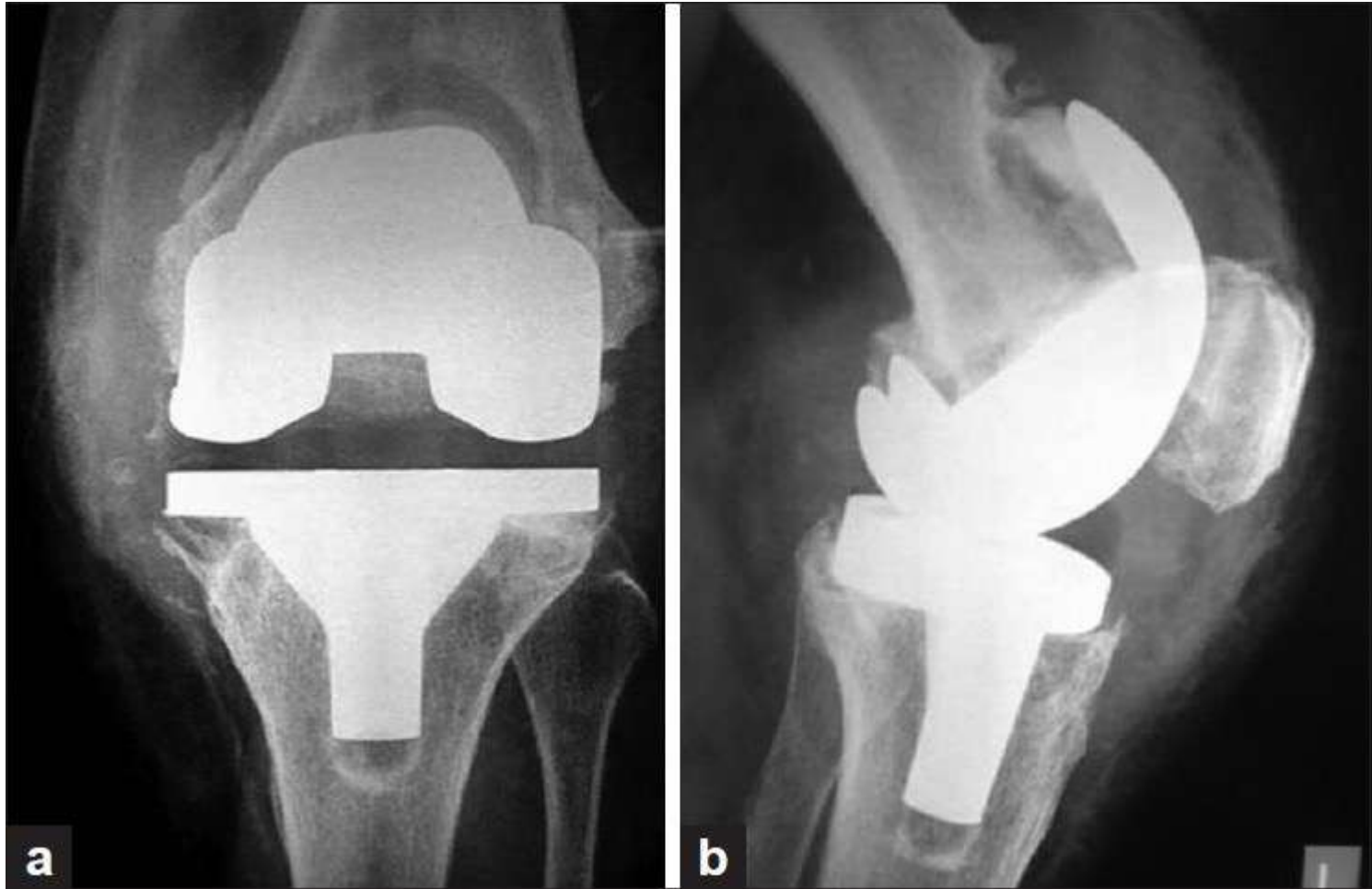


Figure 1: Anteroposterior (a) and lateral radiographs (b) of knee joint showing osteolysis around femoral and tibial components. TKA was done 2 years ago

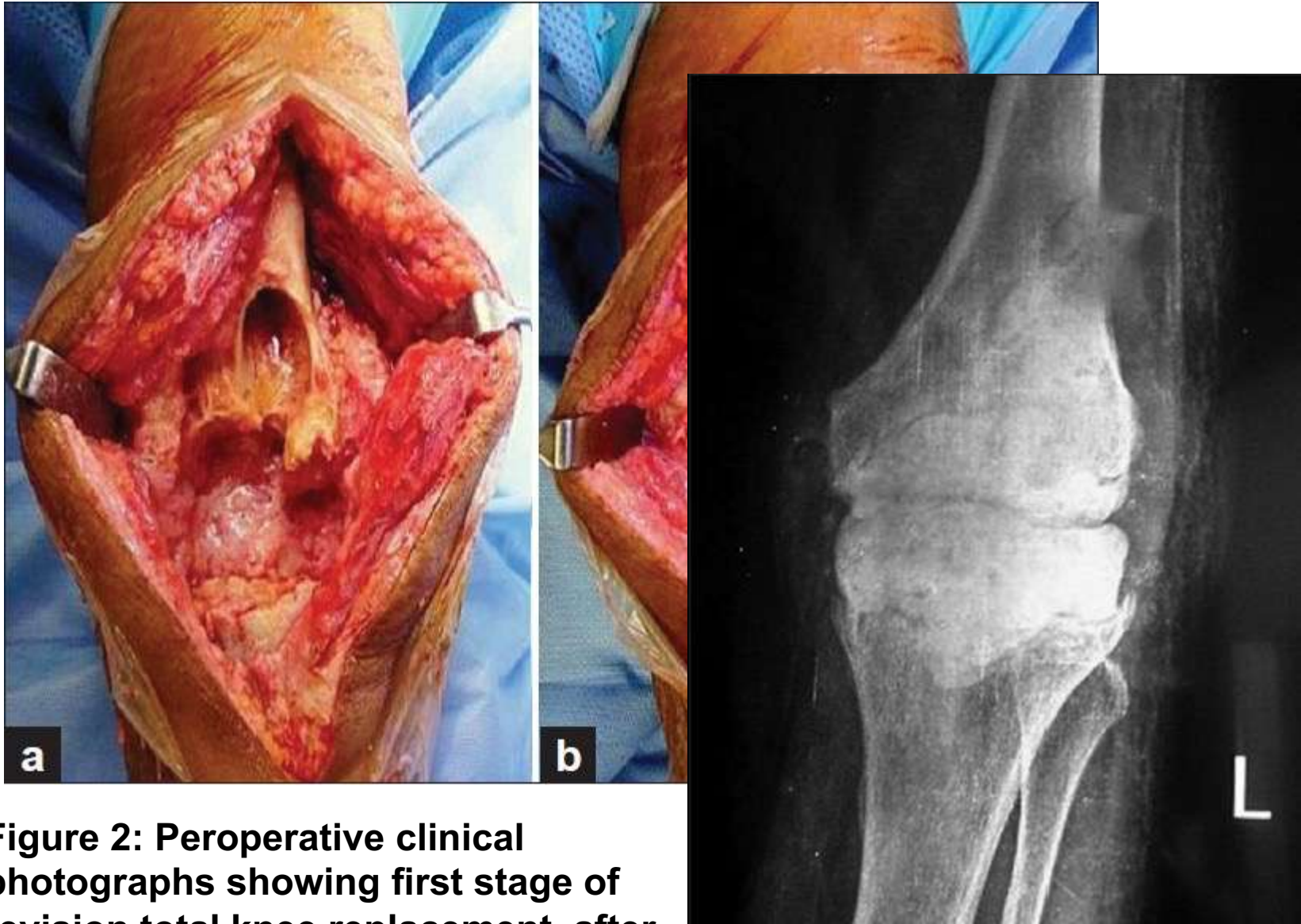


Figure 2: Peroperative clinical photographs showing first stage of revision total knee replacement, after implant (a) removal and cement spacer inserted (b)

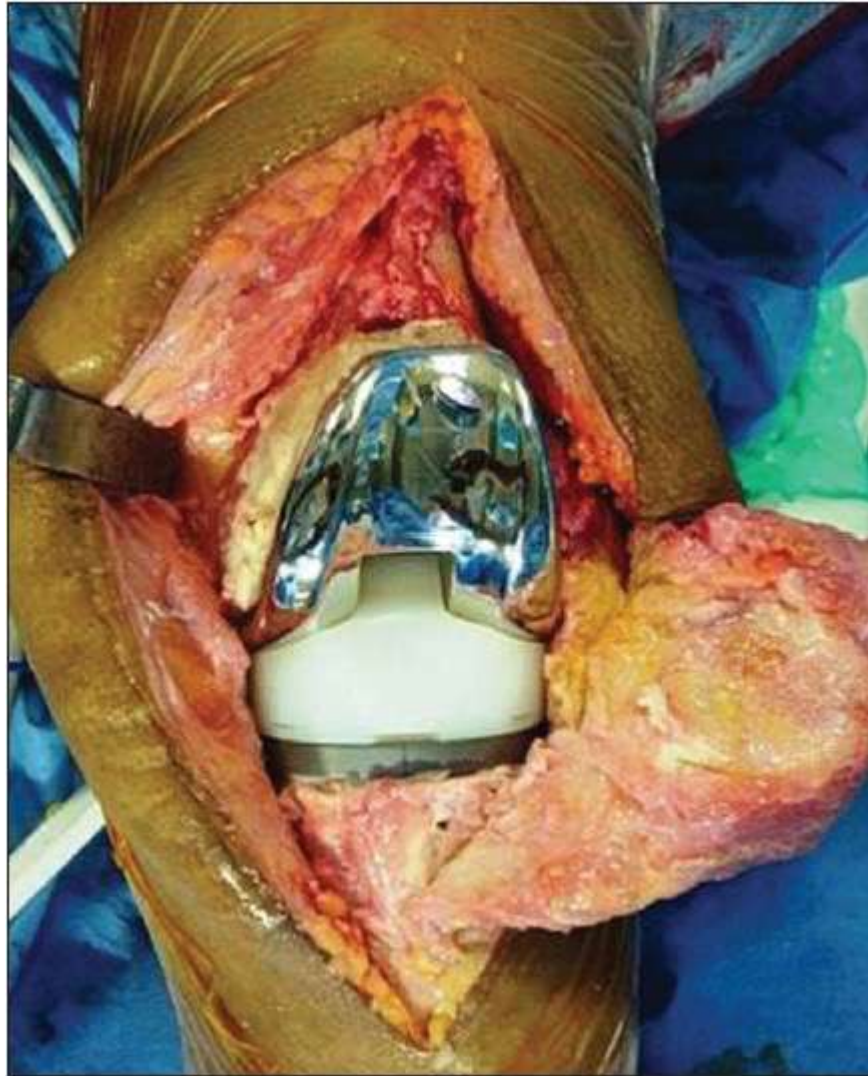


Figure 4: Peroperative clinical photograph showing second stage of revision total knee replacement with final implants

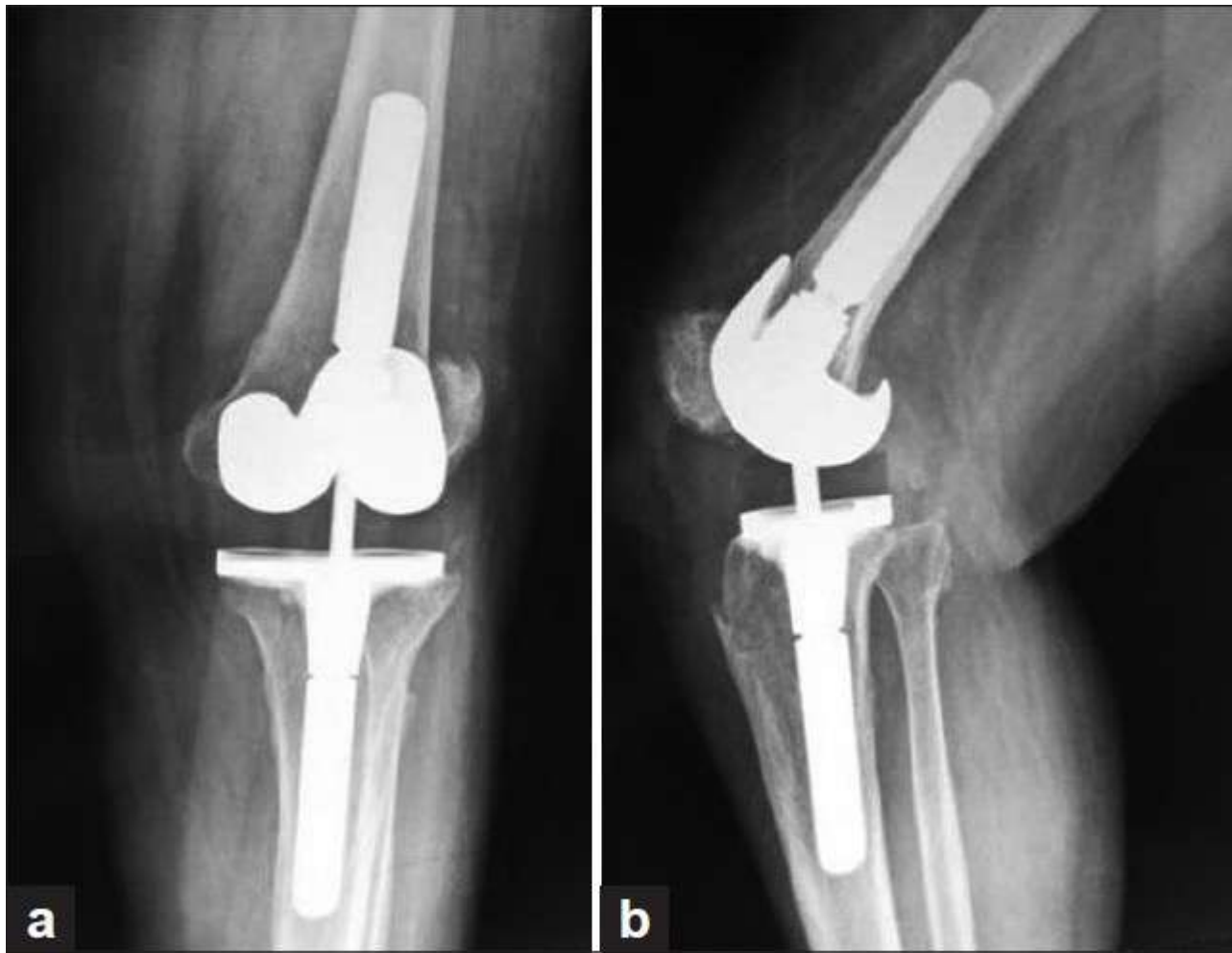


Figure 5: Anteroposterior (a) and lateral (b) photographs of knee joint at 24 months followup showing implant in situ

ORIGINAL ARTICLE

Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection

H.-K. Li, I. Rombach, R. Zambellas, A.S. Walker, M.A. McNally, B.L. Atkins, B.A. Lipsky, H.C. Hughes, D. Bose, M. Kümin, C. Scarborough, P.C. Matthews, A.J. Brent, J. Lomas, R. Gundle, M. Rogers, A. Taylor, B. Angus, I. Byren, A.R. Berendt, S. Warren, F.E. Fitzgerald, D.J.F. Mack, S. Hopkins, J. Folb, H.E. Reynolds, E. Moore, J. Marshall, N. Jenkins, C.E. Moran, A.F. Woodhouse, S. Stafford, R.A. Seaton, C. Vallance, C.J. Hemsley, K. Bisnauthsing, J.A.T. Sandoe, I. Aggarwal, S.C. Ellis, D.J. Bunn, R.K. Sutherland, G. Barlow, C. Cooper, C. Geue, N. McMeekin, A.H. Briggs, P. Sendi, E. Khatamzas, T. Wangrangsimakul, T.H.N. Wong, L.K. Barrett, A. Alvand, C.F. Old, J. Bostock, J. Paul, G. Cooke, G.E. Thwaites, P. Bejon, and M. Scarborough, for the OVIVA Trial Collaborators*

CONCLUSIONS

Oral antibiotic therapy was noninferior to intravenous antibiotic therapy when used during the first 6 weeks for complex orthopedic infection, as assessed by treatment failure at 1 year. (Funded by the National Institute for Health Research; OVIVA Current Controlled Trials number, ISRCTN91566927.)

J. Bone Joint Infect., 7, 191–202, 2022
<https://doi.org/10.5194/jbji-7-191-2022>
© Author(s) 2022. This work is distributed under
the Creative Commons Attribution 4.0 License.



Intravenous antibiotic duration in the treatment of prosthetic joint infection: systematic review and meta-analysis

Nour Bouji¹, Sijin Wen², and Matthew J. Dietz¹

¹Department of Orthopaedics, School of Medicine, West Virginia University, Morgantown, WV 26506, USA

²Department of Epidemiology and BioStatistics, School of Public Health, West Virginia University,
Morgantown, WV 26506, USA

otics and reflecting a more homogenous population ($I^2 = 51\%$, $p = 0.06$). **Conclusion:** This study highlights the limited data available for evaluating IV antibiotic duration in the setting of PJI. We found that a shorter duration of IV antibiotics was non-inferior to a longer duration, with an improved OR of 2.45 for treatment success, likely shortening inpatient stay as well as lessening side effects and antimicrobial resistance with a lower cost to patients and overall healthcare.

REVIEW

Management of prosthetic joint infections: a guidelines comparison

M. Ometti¹ · E. Delmastro² · V. Salini²

Table 1 DAIR indications

	IDSA	AAOS	MSIS + EBJIS
Timing	Post-operative < 1 month Symptoms < 3 weeks	THA: Post-operative/ Symptoms > 2weeks < 4weeks TKA: < 4 weeks	Post-operative < 3 months Symptoms < 3 weeks
Indications	-Well-fixed -No sinus-tract -Antibiotic-susceptibility	-Well-fixed -No sinus-tract -Antibiotic-susceptibility	-Well-fixed -No sinus-tract -Antibiotic-susceptibility
Surgical technique	Removal of modular components	Removal of modular components	Removal of modular components
Medical treatment	-Staphylococcal PJI: THA: 3 months TKA: 6 months -Non-Staphylococcal PJI: 4-6 weeks	6 weeks	THA: 3 months TKA: 6 months

IDSA—Infectious Disease Society of America; AAOS—American Academy of Orthopaedic Surgeons; MSIS—Musculoskeletal Infection Society; EBJIS—European Bone and Joint Infection Society; THA—Total Hip Arthroplasty; TKA—Total Knee Arthroplasty; PJI—Prosthetic Joint Infection

Table 2 1-stage revision indications

	IDSA	AAOS	MSIS + EBJIS
Timing	Post-operative > 1 month Symptoms > 3 weeks	Post-operative < 2 weeks	Post-operative > 3 months Symptoms > 3 weeks
Indications	-Good soft tissue conditions -Pathogen identified -Good bone stock -No sinus-tract -No Sepsis -Susceptibility to oral agents	-Non-MRSA -Cementless THA -No sinus-tract	<u>Relative contraindications:</u> -Pathogen not identified -Sinus-tract -Severe soft tissue involvement <u>Absolute contraindications:</u> -Sepsis -No susceptibility to antibiotics
Surgical technique	Antibiotic impregnated bone cement	Extensive debridement	Antibiotic impregnated bone cement
Medical treatment	-Staphylococcal PJI: 3 months -Non-staphylococcal PJI: 4-6 weeks	6 weeks	2-6 weeks

IDSA—Infectious Disease Society of America; AAOS—American Academy of Orthopaedic Surgeons; MSIS—Musculoskeletal Infection Society; EBJIS—European Bone and Joint Infection Society; MRSA—Meticillin-resistant Staphylococcus Aureus; PJI—Prosthetic Joint Infection

Table 3 2-stage revision indications

	IDSA	AAOS	MSIS + EBJIS
Timing	Post-operative > 1 month Symptoms > 3 weeks	Post-operative > 4 weeks	Post-operative > 3 months Symptoms > 3 weeks
Indications	-Highly resistant pathogen -Sepsis -Sinus-tract -Poor soft tissue conditions -Delayed reimplantation feasible	-MRSA periprosthetic infection -Within 2 weeks of surgery if cemented (no indication to debridement) -Sinus-tract	- Highly resistant pathogen -Sepsis -Sinus-tract -Poor soft tissue conditions -Infection appears obvious but no organism identified
Surgical technique	- Antimicrobial impregnated spacer -3 periprosthetic tissue samples -Articulating spacer	-Antimicrobial impregnated spacer -3 periprosthetic tissue samples	-Antimicrobial impregnated spacer -3 periprosthetic tissue samples -Articulating spacer
Medical treatment	4-6 weeks	6 weeks	2-6 weeks
Time from resection to reimplantation	2weeks-several months (Antibiotic-free period of 2-8 weeks)	(Information not found)	No antibiotic-free period
Type of prosthetic implant	Cemented / non-cemented	(Information not found)	Cemented arthroplasty with antibiotic-laden bone cement

Table 4 Salvage procedures indications

	IDSA	AAOS	MSIS + EBJIS
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Multiple major surgeries precluded - Failure of a previous 2-stage replacement - Walking inability - Limited bone stock - Poor soft tissue coverage - Highly resistant organisms 	<ul style="list-style-type: none"> - Multiple major surgeries precluded - Failure of a previous 2-stage replacement 	<ul style="list-style-type: none"> - Multiple major surgeries precluded - Failure of a previous 2-stage replacement
Knee	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrodesis - Amputation 	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrodesis - Amputation 	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrodesis - Amputation
Hip	Resection arthroplasty	Arthrodesis	<ul style="list-style-type: none"> - Resection arthroplasty - Arthrodesis - Amputation

IDSA—Infectious Disease Society of America; AAOS—American Academy of Orthopaedic Surgeons; MSIS—Musculoskeletal Infection Society; EBJIS—European Bone and Joint Infection Society

SURGICAL PROCEDURES

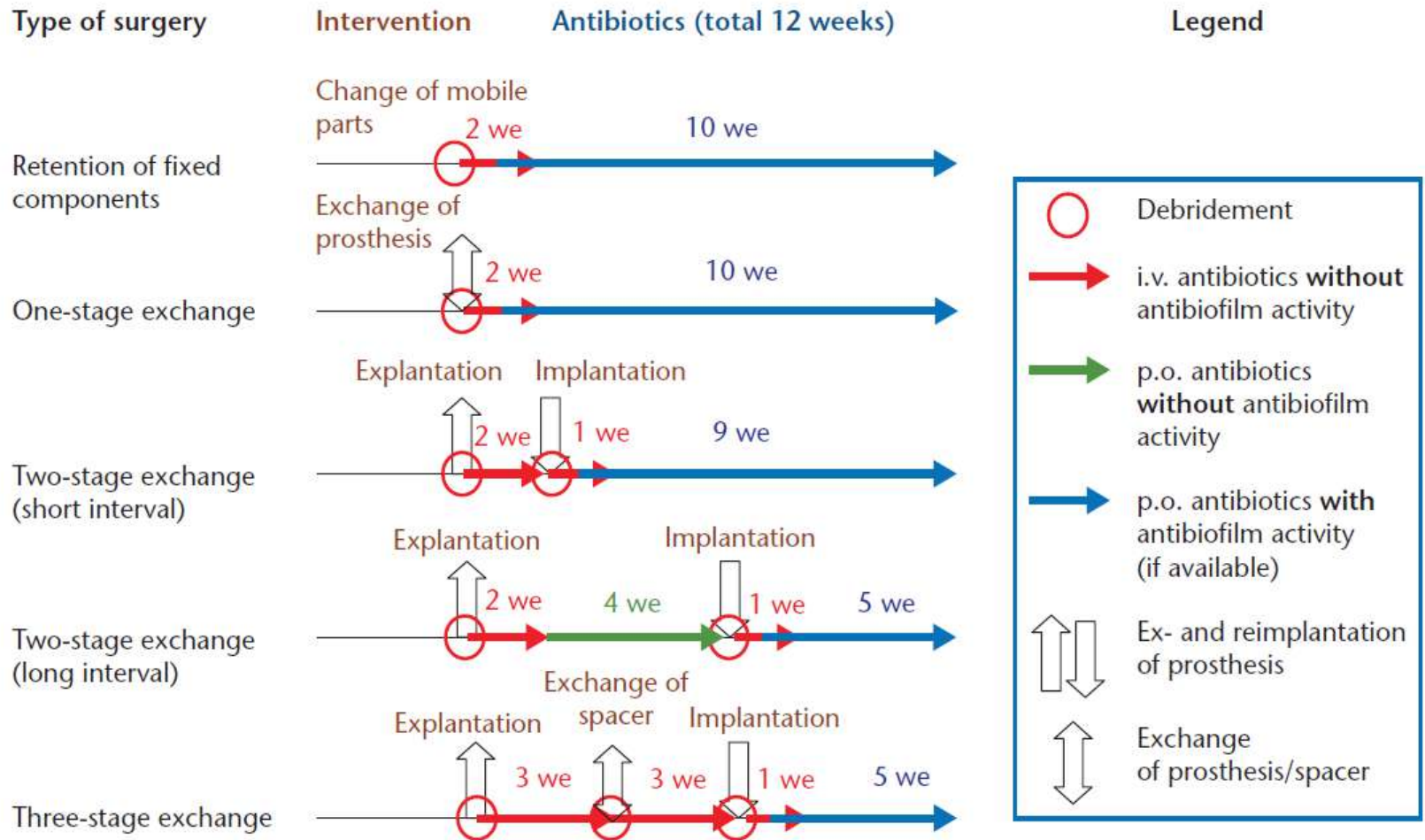


Fig. 3 Overview of surgical procedures for PJI. Reproduced with permission from the Pocket Guide to Diagnosis & Treatment of PJI, PRO-IMPLANT Foundation (version 9, October 2019).

**Tedavi sonrası yeni protez yerleştirilirken
veya
aseptik revizyonda alınan kültürde üreme var**

Birden fazla kültürde aynı üreme: Tedavi

Başlangıçtaki etkenin üremesi: Tedavi

Tek kültürde üreme?? (Enfeksiyon olasılığı %13)

Artrosentez vs ileri incelemeler

Rezeksiyon artroplastisi sonrasında

- 2-6 hafta parenteral/oral antibiyotik
 - Kombine antibiyotik
- Etkin debridman + antibiyotikli cement/beads yerleştirilmesi durumunda 2 hafta veya daha kısa süreli olabilir (ancak yeterli çalışma yok)

Artrodez ve ampütasyon

- Reenfeksiyon riski çok yüksek,
- Ağır immün baskılanma,
- Uyuşturucu bağımlısı,
- Revizyon cerrahisinden yarar göremeyecek,
- Kemik ve yumuşak doku rezervi yetersiz
- İmmobil hasta
- Tedavisi çok güç olan etkenler (Gram negatif, polimikrobiyal)

söz konusuysa gerekebilir

Amputasyonda antibiyoterapi:

- Tüm enfekte kemik ve dokular çıkartılmış ve hasta stabil ise ameliyat sonrası 24-48 saat yeterli
- Septik ise tedavi süresi buna göre
- Rezidü enfekte kemik veya yumuşak doku kalmışsa 4-6 hafta parenteral veya oral antibiyotik

Baskılayıcı antibiyoterapi ?

- Cerrahinin hiç uygulanamayacağı hastalarda
- Hastaya ve etkene göre düzenlenmeli
- Süre ????
- Uzun süreli baskılayıcı tedavide rifampisin tartışmalı

Protez enfeksiyonu tedavisi sonrası izlem süresi ?

- Çalışma yok

- ICM2019 önerisi:

Postop 1,5 - 3 – 6 – 12. ay, daha sonra yılda bir

PROTEZ CERRAHİSİNDE PROFLAKSİ

- **1. kuşak sefalosporinler: SEFAZOLİN (2. kuşak: sefuroksim de olabilir)**
 - > 70 kg → 2 gram, > 120 kg → 3 gram
 - Kesiden 1 saat önce
 - Maksimum 24 saat (primer cerrahide tek doz)
- Anafilaktik olmayan penisilin/sefalosporin alerjisi
 - Ameliyathanede gözlem altında sefalosporin (2.-3. kuşak)
- Anafilaktik penisilin/sefalosporin alerjisi
 - **Vankomisin, Teikoplanin, Klindamisin**
 - Anafilaktik penisilin alerjisi: deri testi yapılarak sefalosporin (2.-3. kuşak)
- Daha önce protez enfeksiyonu geçiren hastaya rutin proflaksiye ek olarak bilinen etkeni de kapsayacak proflaksi verilmeli

Profilakside Vankomisin / Teikoplanin

- MRSA taşıyıcısı olduğu bilinen hasta
- Penisilin-sefalosporin alerjisi varsa
- MRSA insidansı yüksek olan bir bölge / hastane
- Sağlık çalışanı ise, bakımevinde yaşıyorsa, yoğun bakımda yatma öyküsü varsa, diyaliz hastası ise (MRSA riski nedeniyle)

- Vankomisin 15-20 mg/kg
 - Kan düzeyleri?, daha yüksek dozlar?, nefrotoksik, yavaş infüzyon (red man sendromu)
- **Teikoplanin 800 mg (400 mg?) ★ ★ ★**

- Kesiden 2 saat önce

Kombine proflaksi

- Yüksek enfeksiyon riski taşıyan revizyon cerrahilerinde veya yüksek MRSA riski olan hastalarda
 - BMI yüksek, erkek, DM, sigara içen, multiple op. öyküsü....
- Vankomisin/teikoplanin + sefazolin (veya gentamisin)
 - Enfeksiyon gelişme oranları aynı / **daha az...**

Vankomisin proflaksisinde (sefazoline göre) enfeksiyon riski daha fazla, özellikle Gram negatiflerle

Proflaksi kültür alındıktan hemen sonra

- ★ Revizyon cerrahisinde proflaksi (kültür öncesi)
 - PE olasılığı düşükse
 - Etken zaten belliyse



Assessment of periprosthetic joint infection prevention methods amongst Turkish orthopedic surgeons in total joint replacement: A survey

Oğuzhan Çimen, MD¹, Nesrullah Azboy, MD², Bilgehan Çatal, MD³, İbrahim Azboy, MD³

¹Department of Orthopedics and Traumatology, Istanbul Medipol Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Public Health, Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Hatay, Turkey

³Department of Orthopedics and Traumatology, Medipol University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Ocak-Şubat 2019

Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Anket: 2.267 gönderim, 354 yanıt

Proflakside rehberlere uyulmuyor, uzatılıyor
Kan şekeri ve idrar tahlilini(!) çoğu yapıyor
Alkol ve sigara kullanımı sorgulanmıyor
D-vit bakılmıyor

Protezi olanlarda girişimler öncesi profilaksi

- Protez elemanlarının kemiğe kaynaması tamamlanana kadar acil olmayan dental girişimlerden kaçınılmalı
- Dental girişimlerde profilaksi dental girişimin invaziv olup olmamasına ve hastanın risk faktörlerine göre
 - İnflamatuvar artropati, immün baskılanma, insülin bağımlı diyabet, hemofili, sistemik majör bir enfeksiyon gibi...
- Oral / parenteral
- Üriner veya gastrointestinal endoskopi ya da minimal cerrahi işlemlerde sadece protez enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastalara profilaksi önerilmektedir.
 - Alt gastrointestinal girişimlerinde risk biraz daha fazla

ANTİBİYOTİKLER

Biyofilme etkili

- Rifampisin
- Kinolonlar
- Daptomisin
- Linezolid
- Fosfomisin
- Kolistin

Biyofilim yapan mikroorganizmalar:
Stafilokok, Streptokok, Enterokok, E. coli,
Klebsiella, Pseudomonas, Candida

Oral seçenekler

- **Florokinolonlar**
- **Rifampisin**
- Fusidik asit
- Linezolid
- Trimetoprim-sulfametoksazol
- Doksisisiklin
- Klindamisin
- Metronidazol
- β -Laktamlar

• Vankomisin

- MSSA'ya etkisi zayıf
- Nefrotoksik, yavaş infüzyon, serum düzeyi takibi
- MRSA'da giderek artan MIC değerleri, direnç

• Teikoplanin

- Penetrasyonu daha iyi, yan etkileri daha az
- İntramüsküler de kullanılabilir, tek doz

• Daptomisin : ICM2019: MRSA için alternatif tedavi

- MRSA ve MSSA etkinliği aynı, **biyofilme etkili**, tek doz,
- Monoterapide direnç riski var (+ Rifampisin, Linezolid, β -laktamlar, karbapenem, aminoglikozid...)
- İlk iki hafta yüksek doz: 8 mg/kg
- Miyopati, rabdomiyoliz, eozinofilik pnömoni

Beta Laktamlar

- Parenteral verildiklerinde MIC düzeylerinin üzerine ulaşırlar, oral kullanımda değil
 - Klasik olarak erişkinlerde oral tedavide, özellikle de yabancı cisim varsa önerilmez (?)
 - Parenteral tedaviyi takiben ardışık oral tedavide
 - IDSA kılavuzu: MSSA'ya bağlı PE'lerinde Rifampisinle kombine olarak uzun süreli oral tedavide (uzman görüşü)

Rifampisin

- Asla tek başına kullanılmaz → direnç
- İlaç etkileşimi, hepatotoksite, interstisiyel nefrit, sitopeni
- İmplant varlığında eklenmeli
 - Etkenin Stafilokok olduğu DAIR ve tek aşamalı revizyonda !!
- **Ne zaman eklenmeli??**
- İmplant çıkartılmışsa??
- Yüksek doz, günde çift veya tek doz? (≥ 900 mg/gün)
- En başarılı kombinasyon Rifampisin + Kinolon!!

- Levofloksasin, Moksifloksasin, Fusidik asit, Linezolid, Trimetoprim-Sulfametoksazol, Klindamisin (i.v.), tetrasiklinler, Vankomisin, Daptomisin, sefalosporinler, karbapenem, Fosfomisin ile kombinasyon başarılı

Rifampisin direnci varsa

- Yine de etkili olabilir??
- Fosfomisin +
Vankomisin/Teikoplanin/Linezolid/Daptomisin
 - *Rifampisinli kombinasyonlardan daha iyi*
- Linezolid + Daptomisin

Kinolonlar

- Duyarlı saptansa bile *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'da tek başına başarısız
 - kombine verilmeli (*S aureus* için rifampisin ile)
- ★ En fazla deneyim Siprofloksasin ile
- ★ Gram (-) için Siprofloksasin, Gram (+) için Levofloksasin

Levofloksasin, Moksifloksasin, Gemifloksasin, Gatifloksasin gibi yeni kinolonların Gram pozitiflerde MIC değerleri ve dirençli suşları seçme olasılığı daha ↓, biyoyararlanımları daha ↑ Monoterapi !?!

Trimetoprim-sulfametoksazol

- Özellikle Stafilokokal enfeksiyonlarda iyi bir oral monoterapi (?) seçeneđi
- Trimetoprim kemiğe serum düzeylerinin % 50'si kadar penetre olur, sinovial sıvıya ise % 100 geçer
 - Sulfametoksazol kemiğe daha az geçer, sinovial sıvıya geçmez
- Eksojen timidin varlığında etkisi azalacağından apse veya nekrotik doku varlığında tedavi başarısız olur
 - İyi bir drenaj veya debridman sonrasında kullanılmalıdır!

Fusidik asit

- Kemige çok iyi penetre olur
- Aerob-anaerob Gram pozitiflere etkili
- Biyofilme etkili

- Kolay direnç gelişebilir: Tek başına verilmez
 - Monoterapide direnç % 5
 - **Florokinolon** veya **rifampisin** ile kombinasyonda % 1'e düşer

Klindamisin

- Monoterapi veya kombinasyon şeklinde Stafilokokal kemik-eklem enfeksiyonlarında kullanılabilir
 - Çocuklarda daha sık kullanılmakta
 - Stafilokoklarda indüklenebilir klindamisin direnci araştırılmalı

Tetrasiklinler

- Monoterapi ve kombinasyonlarının kemik-eklem enfeksiyonlarındaki sonuçları çelişkili
- Minosiklin, Doksisisiklin

Tigesiklin

- Geniş spektrumlu
 - MRSA dahil Gram pozitiflere, ESBL pozitif ve karbapenemazlar üretenler dahil Gram negatifler (Pseudomonas hariç), anaeroblar
- Kemige serumun 4 misli geçer
- Bulantı-kusma: 400 ml dekstroz içine yavaş inf.
- Rifampisin, Amikasin, Kolistin ile kombine
- **ICM2019:** Duyarlı ise MDR Gram negatif ve pozitif enfeksiyonlarda kombinasyon şeklinde kullanılabilir

Linezolid

- Oral ve parenteral
- Oral biyoyararlanımı çok yüksek
- Uzun süreli kullanımda yan etkiler (trombositopeni)
- Biyofilme etkili
- Monoterapi
- Rifampisin ile kombinasyon daha da başarılı
- Rifampisin dirençli Stafilokoklarda kullanılabilir
- Vankomisin dirençli Enterokoklarda Gentamisin ile kombine

Fosfomisin

- Geniş spektrum
- Kemiğe geçiş çok iyi, biyofilme etkili
- Protez enfeksiyonlarında deneyim giderek artmakta
- Daptomisin, Rifampisin, Tigesiklin, Kolistin, karbapenemlerle kombinasyon şeklinde
- **ICM2019:** MDR Gram negatif ve pozitif enfeksiyonlarda Daptomisin, Rifampisin veya Tigesiklin ile kombine kullanılabilir

Antifungaller

- Lipozomal Amfotesisin B
 - (ısıya dayanıklı, semente katılabilir)
- Vorikonazol
 - (ısıya dayanıklı, semente katılabilir)
- Flukanozol
- Caspofungin

Table 4. Recommended antimicrobial treatment

Empirical antibiotic therapy:

- Ampicillin/sulbactam 3 x 3 g IV or amoxicillin/clavulanic acid 3 x 1.2 g IV (+/- vancomycin 2 x 1 g IV in septic patients, known MRSA carriers, multiple previous surgeries, suspected low-grade infection)

Interval/suppressive therapy

Micro-organism	Antibiotic (according to susceptibility, dose see table below)
<i>Staphylococcus spp.</i>	Cotrimoxazole, doxycyclin, clindamycin
<i>Streptococcus spp.</i>	Amoxicillin, clindamycin, levofloxacin
<i>Enterococcus spp.</i>	Amoxicillin, (linezolid)
Anaerobes (gram-positive)	Clindamycin, amoxicillin, doxycycline
Anaerobes (gram-negative)	Metronidazole, clindamycin
Gram-negative organisms	Ciprofloxacin, cotrimoxazole
Fungi (<i>Candida spp.</i>)	Fluconazole

Targeted eradication therapy (de-escalate as soon as the pathogen is known)

Micro-organism (red: difficult-to-treat)	Antibiotic ^a (check pathogen susceptibility before)	Dose ^b	Route
Staphylococcus spp.			
- Oxacillin-/methicillin-susceptible	Flucloxacillin ^c (+/- Fosfomicin ^d) for 2 weeks, followed by (according to susceptibility)	4 x 2 g (3 x 5 g)	IV IV
	Rifampin ^e +	2 x 450 mg	p.o.
	- Levofloxacin or	2 x 500 mg	p.o.
	- Cotrimoxazole or	3 x 960 mg	p.o.
	- Doxycyclin or	2 x 100 mg	p.o.
	- Fusidic acid	3 x 500 mg	p.o.
- Oxacillin-/methicillin-resistant	Daptomycin or Vancomycin ^f (+/- Fosfomicin ^d) for 2 weeks, followed by an oral rifampin combination as above	1 x 8 mg/kg 2 x 1 g (3 x 5 g)	IV IV IV
- Rifampin-resistant	Intravenous treatment according susceptibility for 2 weeks (as above), followed by long-term suppression for ≥ 1 year		
Streptococcus spp.			
	Penicillin G ^c or Ceftriaxon	4 x 5 million U 1 x 2 g	IV IV
	for 2–3 weeks, followed by:		
	Amoxicillin or Levofloxacin (consider suppression for ≥ 1 year)	3 x 1000 mg 2 x 500 mg	p.o. p.o.
Enterococcus spp.			
- Penicillin-susceptible	Ampicillin+ Gentamicin ^g (+/- Fosfomicin ^d) for 2–3 weeks, followed by:	4 x 2 g 1 x 120 mg (3 x 5 g)	IV IV IV
- Penicillin-resistant	Amoxicillin Vancomycin ^f or Daptomycin + Gentamicin ^g (+/- Fosfomicin ^d) 2–4 weeks, followed by	3 x 1000 mg 2 x 1 g 1 x 10 mg/kg 1 x 120 mg (3 x 5 g)	p.o. IV IV IV IV
- Vancomycin-resistant (VRE)	Linezolid (max. 4 weeks) Individual; removal of the implant or life-long suppression necessary	2 x 600 mg	p.o.

Micro-organism (red: difficult-to-treat)	Antibiotic ^a (check susceptibility before)	Dose ^b	Route
Gram-negative			
- Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> etc.)	Ciprofloxacin ^h	2 x 750 mg	p.o.
- Non-fermenters (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.)	Piperacillin/tazobactam or Meropenem or Ceftazidim + Tobramycin (or gentamicin) for 2–3 weeks, followed by: Ciprofloxacin	3 x 4.5 g 3 x 1 g 3 x 2 g 1 x 300 mg 1 x 240 mg 2 x 750 mg	IV IV IV IV IV p.o.
- Ciprofloxacin-resistant	Depending on susceptibility: meropenem 3 x 1 g, colistin 3 x 3 million U and/or fosfomycin ^d 3 x 5 g IV, followed by oral suppression.		




Micro-organism (red: difficult-to-treat)	Antibiotic ^a (check susceptibility before)	Dose ^b	Route
Anaerobes			
- Gram-positive (<i>Cutibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Fingoldia magna</i>)	Penicillin G ^c or Ceftriaxon for 2 weeks, followed by: Rifampin ^e + - Levofloxacin or - Amoxicillin	4 x 5 million U 1 x 2 g 2 x 450 mg 2 x 500 mg 3 x 1000 mg	IV IV p.o. p.o. p.o.
- Gram-negative (<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i>)	Ampicillin/sulbactam ^c for 2 weeks, followed by Metronidazol	3 x 3 g 3 x 400 mg or 500 mg	IV p.o.
<i>Candida</i> spp.			
- Fluconazole-susceptible	Caspofungin ⁱ or Anidulafungin for 1–2 weeks, followed by: Fluconazole (suppression for ≥ 1 year)	1 x 70 mg 1 x 100 mg (1 st day: 200 mg) 1 x 400 mg	IV IV p.o.
- Fluconazole-resistant	Individual (e.g. with voriconazole 2 x 200 mg p.o.); removal of the implant or long-term suppression		
Culture-negative	Ampicillin/sulbactam ^c for 2 weeks, followed by: Rifampin ^e + Levofloxacin	3 x 3 g 2 x 450 mg 2 x 500 mg	IV p.o. p.o.

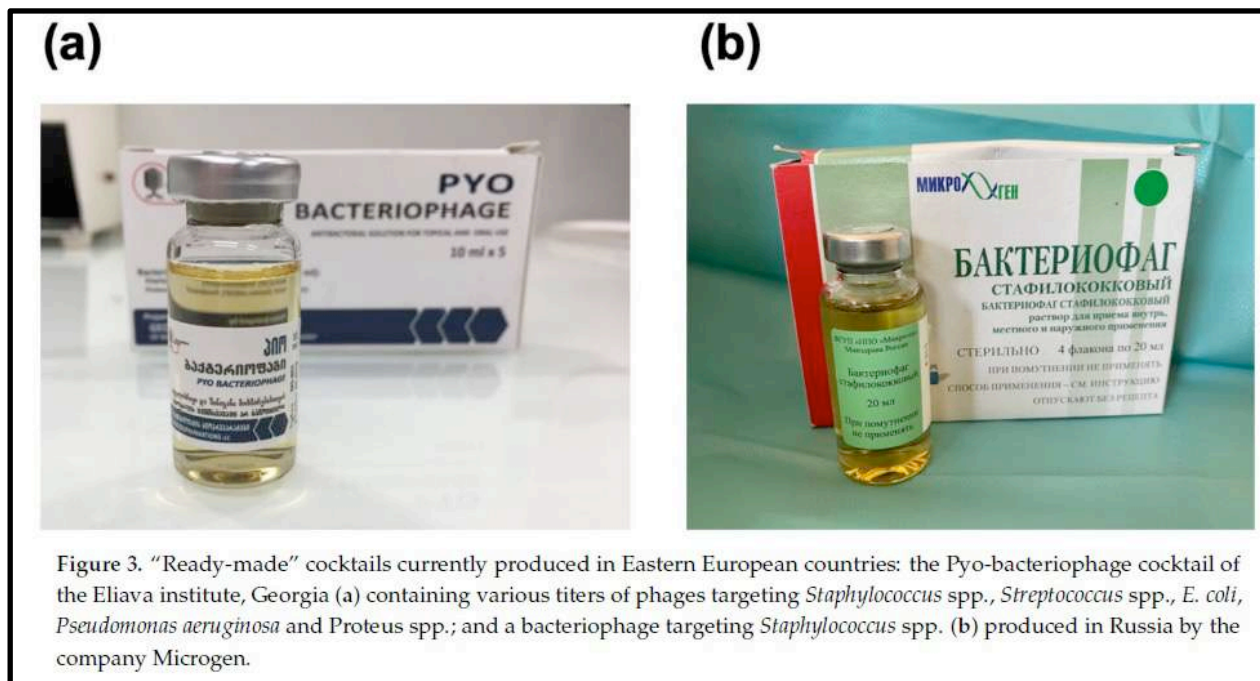
Operasyonda lokal antibiyotik

- *Vankomisin tozu önerilmiyor: etkisiz (spinal cerrahide?)*
- Yüksek doza ulaşabilmek
- Biyofilme etki
- IO (intraosseal), IVRA (iv regional), **cement**, taşıyıcılar (CaS, CaP), kemik allograftlar, irrigasyon solüsyonlarına katılarak...
- Antibiyotik dışı: bal, sirke, sarımsak ekstresi, hidrojen peroksit vs vs vs

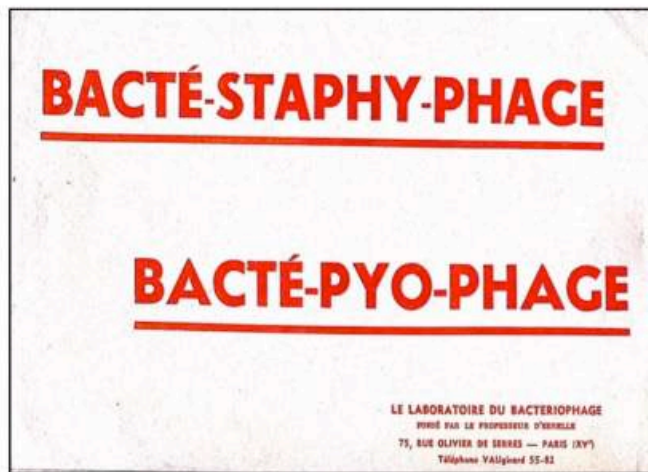
Review

Past and Future of Phage Therapy and Phage-Derived Proteins in Patients with Bone and Joint Infection

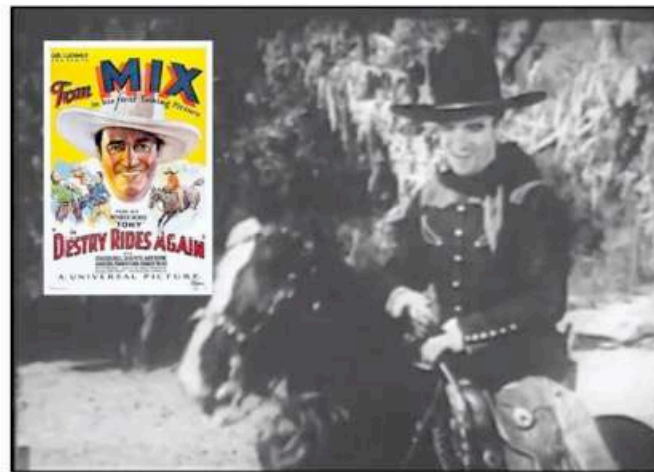
Tristan Ferry ^{1,2,3,4,*} , Camille Kolenda ^{1,2,3,4}, Thomas Briot ¹ , Aubin Souche ^{1,2,3,4}, Sébastien Lustig ^{1,2,3}, Jérôme Josse ^{1,2,3,4} , Cécile Batailler ^{1,2,3}, Fabrice Pirot ^{1,2,5}, Mathieu Medina ¹, Gilles Leboucher ¹, Frédéric Laurent ^{1,2,3,4}, on behalf of the Lyon BJI Study Group [†] and on behalf of the PHAGEinLYON Study Group [‡]



(a) **BACTÉ-STAPHY-PHAGE**



(b)



(c)



(d)



Figure 2. In the 1930–1940s, “ready-made” phage cocktails dedicated to specific clinical syndromes were produced and marketed by the Bacteriophage Laboratory (a). As these “ready-made” cocktails were considered not fully and constantly active, personalized phage therapy based on demonstrating the activity of the phage on the patient’s strain was developed to treat the American Western actor Tom Mix, who was cured during the movie *Destry Rides Again* (1932) that came out 1 year after he received abdominal phage therapy injection for life-threatening peritonitis (b). In the 1970s, Pr. Bertoye’s team (c) at the Infectious Diseases Clinic of the Lyon Croix-Rousse Hospital (d) identified patients in clinical failure for treatment, in partnership with the Lyon Institut Pasteur. Potentially active phages were selected and trained before use. This “personalized medicine” was used to treat 70 patients a year. Original pictures c and d are the property of T. Ferry, and have already been published in the journal *Virologie* (John Libbey Eurotext).



**PROTEZ
ENFEKSİYONLARIYLA
UĞRAŞANLARA KOLAY
GELSİN**

