

# 8 Mart Kadınlar Günümüz Kutlu Olsun



8 Mart 1857



"The Tai Chi Man"  
Günther von Hagens



# PROTEZ ENFEKSİYONLARI TEDAVİDE YENİLİKLER

Yasemin HEPER – Bursa Uludağ Üniversitesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

# Sempozyum 16: Protez Eklem Enfeksiyonları

Öğrenim hedefleri:

Oturumun sonunda katılımcılar;

- Ortopedik protez enfeksiyonu tanısında yeni gelişmeleri bilecek ve bu yeni tanı yöntemlerinin kullanılabilirliğini açıklayabileceklerdir.

- ✘ • Ortopedik protez enfeksiyonu tedavisinde yeni gelişmeleri bilecekler ve bu yeni tedavi yöntemlerinin uygulanabilirliğini değerlendirebileceklerdir.

- ✘ • Biyofilme etki eden yeni tedavi yaklaşımlarını değerlendirebileceklerdir.

## PE tedavisinde sorunlar

- Yabancı cisim enfeksiyonu
- Biyofilim
- Tekrarlayan cerrahiler
- Morbidite, hatta mortalite
- Yaşam kalitesine olan etkisi
- Uzun süreli, yüksek doz antibiyotik kullanımı
- Çoğu hasta geriatric yaş grubunda
- Mutlaka multidisipliner yaklaşım gerektirir
- Çok pahalı



## Rehberler ?

- Randomize, kontrollü çalışma çok az
- Önerilerin kanıt düzeyleri düşük, sıklıkla uzman görüşü
- Yaklaşım / görüş farklılıkları
- Tedavi mutlaka bireysel



# PE'lerde 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).

• Ente

Konvansiyonel kültürlerle gerçekten  
PE'lerdeki tüm etkenler saptanıyor mu???

• Ana

• Nadi

**HAYIR!**

teriler...

• *Cutibacterium acnes* özellikle omuz protezlerinde

% 11 olguda etken  
saptanamamakta



# Mikrobiyolojik tanı tedavide en önemli dayanak

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

**Kültürler doğru alınmış mı?**

# Tedavi multidisipliner



ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

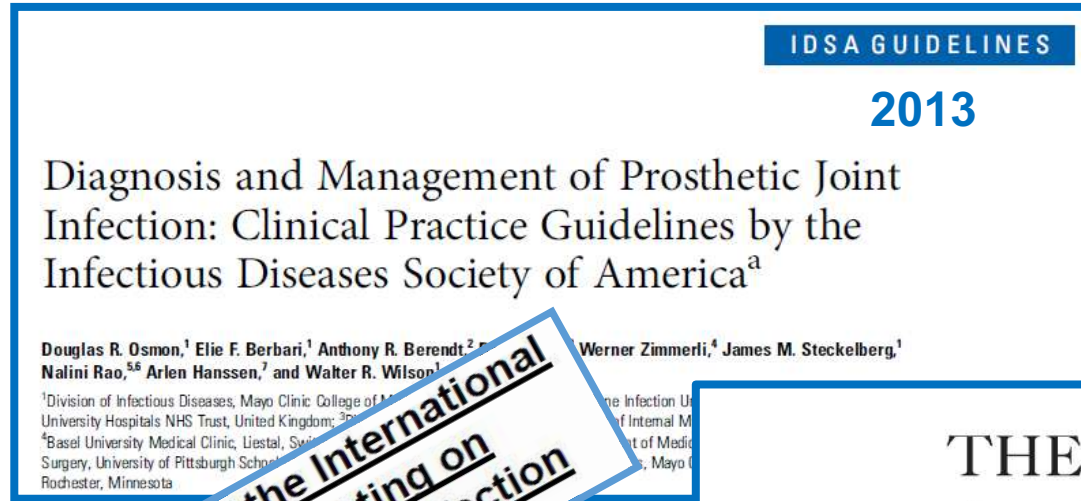
## Cerrahi:

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



# Rehberlerde farklı öneriler...

- *IDSA – 2013*
- 2. Uluslararası Konsensüs Toplantısı – 2019 (ICM2019)
- **TEDAVİ: ETKEN, AMELİYAT TÜRÜ, HASTA....**



Toplam ve parenteral tedavi süreleri kısaltılmış, oral tedavinin ağırlığı artmış

2013  
**Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection**



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.I. Hemsley, K. Bisnauthsing, J.A.T. Sandoe, I. Aggarwal, S.C. Ellis, N. McMeekin, A. T.H.N. Wong, L.K. G.E. Thwaites, P. Bejon, and M. Scarborough, for the OVIVA Trial Collaborators\*

26 merkez – UK

1054 hasta, 1:1 randomize

### 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 Bouji<sup>1</sup>, Sijin Wen<sup>2</sup>, and Matthew J. Dietz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedics, School of Medicine, West Virginia University, Morgantown, WV 26506, USA

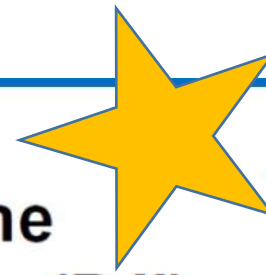
<sup>2</sup>Department of Epidemiology and BioStatistics, School of Public Health, West Virginia University,  
Morgantown, WV 26506, USA

521 TKP, 530 TDP  
i.v. tedavinin < 4 hafta olması (kısa)

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.



# Pocket Guide to Diagnosis & Treatment for the Periprosthetic Joint Infection (PJI)



PRO-IMPLANT  
FOUNDATION

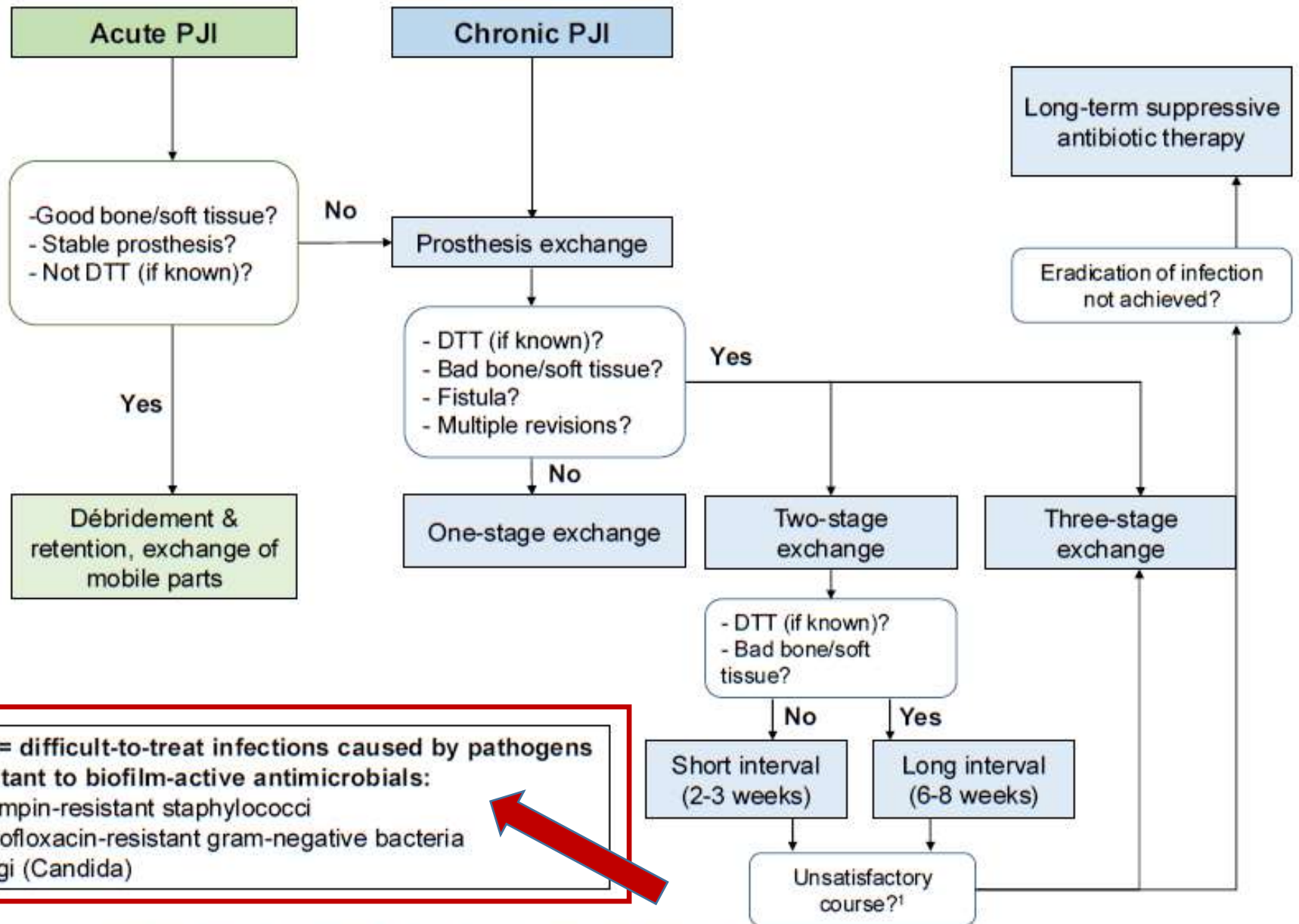
PRO-IMPLANT Workshops: [www.pro-implant.org](http://www.pro-implant.org)  
Online Consultation Portal: <http://cp.pro-implant.org>

Version 11: November 2023

## PE SINIFLANDIRMASI

	<b>Akut (immatür biyofilm)</b>	<b>Kronik (matür biyofilm)</b>
<b>Patogenez</b>		
*Perioperatif	Postop < 4 hafta (erken)	Postop ≥ 4 hafta (gecikmiş, low grade)
*Hematojen – per continuitatem	Semptom süresi < 3 hafta	Semptom süresi ≥ 3 hafta
<b>Klinik</b>	Akut ağrı, ateş, eklemdede şişlik-kızarıklık, postop. uzamış drenaj (>7-10 gün)	Kronik ağrı, protezin gevşemesi/kaybı, fistül (sinüs traktı)
<b>Etken</b>	Yüksek virulanslı: <i>S aureus</i> , Gram negatifler ( <i>E coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsilla</i> , <i>P aeruginosa</i> )	Düşük virulanslı: KNS ( <i>S epidermidis</i> ), <i>Cutibacterium</i> spp.
<b>Cerrahi yaklaşım</b>	Protez korunarak debridman (DAIR) Mobil kısımların değiştirilmesi	Protezin komple çıkartılması (Bir veya iki aşamalı)

## TREATMENT ALGORITHM

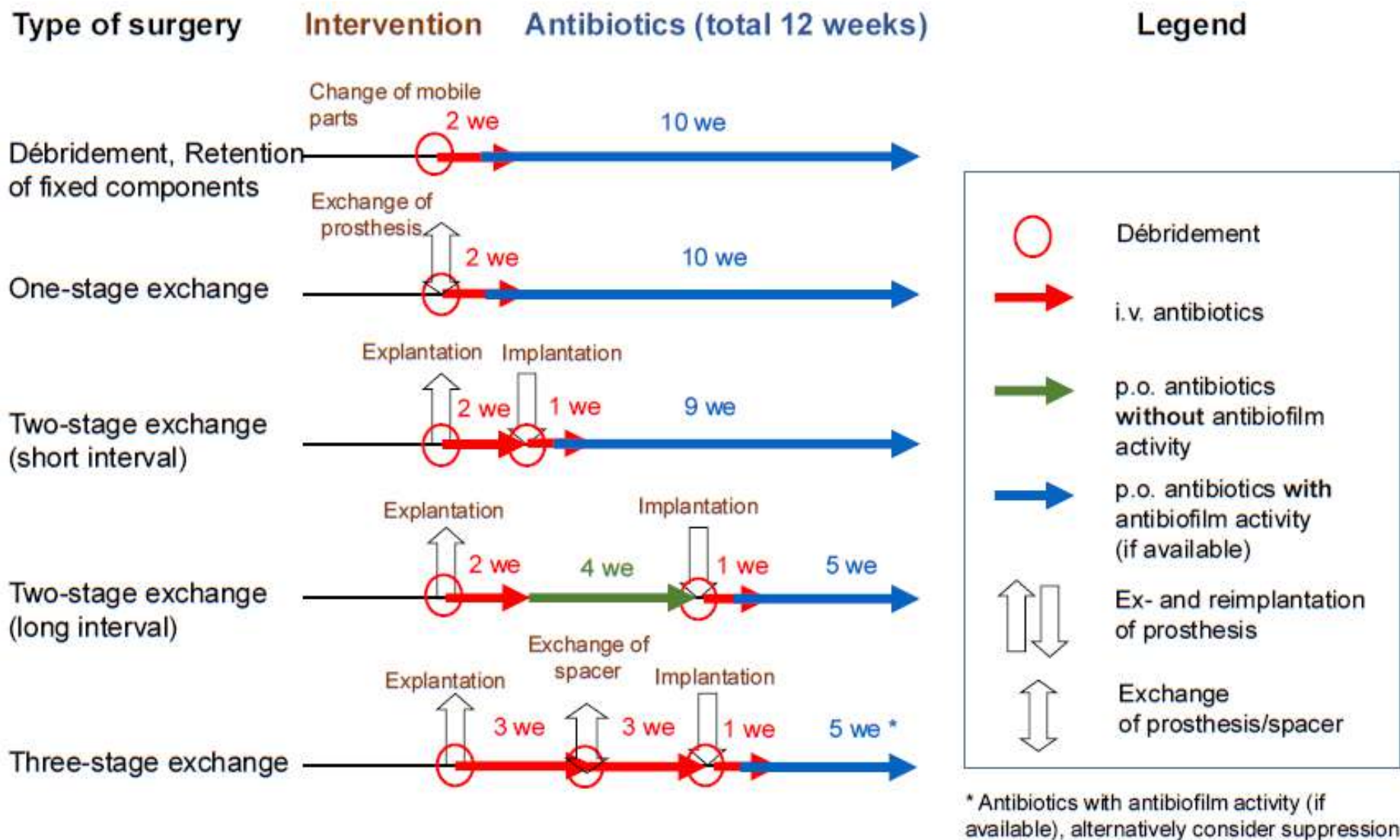


**DTT = difficult-to-treat infections caused by pathogens resistant to biofilm-active antimicrobials:**

- Rifampin-resistant staphylococci
- Ciprofloxacin-resistant gram-negative bacteria
- Fungi (Candida)

¹ clinical signs of infection, elevated CRP, intraoperative pus, compromised tissue

# SURGICAL PROCEDURES



Başlangıçta IV tedavi

Yüksek doz  
Uzamış/devamlı inf.  
PK/PD optimizasyonu  
Klinik farmakolog  
İlaç düzeyi takibi

Duyarlı mikroorganizma  
Yara tam kapatılmış  
Enfeksiyon kontrolü tam  
Masif kemik kaybı yok  
Antibiyotiği tolere edebilecek  
Kontrollerine gelebilecek  
Tedaviyi anlamış ve kabul etmiş

EVET

HAYIR

Erken oral tedavi  
(Postop 7-10. gün)  
Erken takip konsültasyonları (APAT)

IV tedaviye devam

*Review*

## Antibiotic Therapy for Prosthetic Joint Infections: An Overview

Benjamin Le Vasseur<sup>1,2</sup> and Valérie Zeller<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Referral Center for Complex Bone and Joint Infections, Diaconesses Croix Saint-Simon Hospital, 75020 Paris, France; levasseur@hopital-dcss.org

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Diaconesses Croix Saint-Simon Hospital, 75020 Paris, France

\* Correspondence: vzeller@hopital-dcss.org

# ANTİBİYOTİK SEÇİMİ



**etken, ameliyat ve hastaya göre**

Ampirik tedavi sadece **erken postop enfeksiyonda** (polimikrobiyal olabilir)  
Piperasilin-Tazobaktam veya Sefepim + Daptomisin veya Vankomisin  
ESBL (+) bakteri riski varsa karbapenem

**Akut hematojen enfeksiyon** %99 monomikrobiyal  
Sefazolin veya *Kloksasilin*  
Gram (-) olasılığı varsa 3. kuşak sefalosporin  
MRSA riski varsa glikopeptit



## Targeted eradication therapy (deescalate as soon as the pathogen is known):

<b>Microorganism</b> (red: difficult-to-treat)	<b>Antibiotic<sup>a</sup></b> (check susceptibility before)	<b>Dose<sup>b</sup></b> (blue: renal adjustment needed)	<b>Route</b>
<b><i>Staphylococcus</i> spp.</b>			
- Oxacillin-/methicillin-susceptible	Cefazolin <sup>c</sup> +/- Fosfomycin <sup>d</sup>	3 x 2 g 2 x 8 g (or 3 x 5 g)	i.v. i.v.
	for 2 weeks, followed by (according to susceptibility)		
	Rifampin <sup>e</sup> +	2 x 450 mg	p.o.
	Levofloxacin or	2 x 500 mg	p.o.
	Rifampisin: Başlangıçta parenteral ? Yüksek doz Dirençli ise:		p.o.
			p.o.
			p.o.
- Oxacillin-/r-resistant	Fosfomisin+Vankomisin/Teikoplanin/Linezolid/Daptomisin Linezolid+Daptomisin		i.v. i.v.
	+/- Fosfomycin <sup>d</sup>	2 x 8 g (or 3 x 5 g)	i.v.
	for 2 weeks, followed by an oral rifampin combination as above		
- Rifampin-resistant	Intravenous treatment for 2 weeks (as above), followed by long-term suppression according to susceptibility for ≥1 year		

Microorganism (red: difficult-to-treat)	Antibiotic <sup>a</sup> (check susceptibility before)	Dose <sup>b</sup> (blue: renal adjustment needed)	Route
<b><i>Streptococcus</i> spp.</b>	Penicillin G <sup>c</sup> or Ceftriaxon for 2-4 weeks, followed by: Amoxicillin or Doxycycline (consider suppression for 1 year)	4 x 5 million U 1 x 2 g 3 x 1g 2 x 100 mg	i.v. i.v. p.o. p.o.
<b><i>Enterococcus</i> spp.</b>			
- Ampicillin- susceptible	Ampicillin + Gentamicin <sup>g</sup> +/- Fosfomycin for 2-3 weeks, followed by:	4 x 2 g 1 x 120 mg 2 x 8 g (or 3 x 5 g)	i.v. i.v. i.v.
- Ampicillin-resistant	Vancomycin <sup>f</sup> or Daptomycin +/- Fosfomycin for 2-4 weeks, followed by Linezolid (max. 4 weeks)	2 x 1 g 1 x 10 mg/kg 2 x 8 g (or 3 x 5 g) 2 x 600 mg	i.v. i.v. i.v. p.o.
- Vancomycin- resistant (VRE)	Individual; removal of the implant <u>or</u> life-long suppression necessary (for instance with doxycycline, if susceptible)		

<b>Microorganism</b> (red: difficult-to-treat)	<b>Antibiotic<sup>a</sup></b> (check susceptibility before)	<b>Dose<sup>b</sup></b> (blue: renal adjustment needed)	<b>Route</b>
<b>Gram-negative</b>			
- Enterobacterales	Ciprofloxacin <sup>h</sup>	2 x 750 mg	p.o.
- Nonfermenters ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.)	Piperacillin/tazobactam or Meropenem or Ceftazidime (or cefepime) + Gentamicin or Tobramycin for 2-3 weeks, followed by: Ciprofloxacin	4 x 4.5 g 3 x 2 g 3 x 2 g 1 x 240 mg 1 x 300 mg 2 x 750 mg	i.v. i.v. i.v. i.v. i.v. p.o.
- Ciprofloxacin-resistant	Depending on susceptibility: meropenem 3 x 2 g i.v., colistin 3 x 3 million U i.v., fosfomycin <sup>d</sup> 2 x 8 g (or 3 x 5 g) i.v., followed by oral suppression.		
<b><i>Candida</i> spp.</b>			
- Fluconazole-susceptible	Caspofungin <sup>i</sup> Anidulafungin for 1-2 weeks, followed by: Fluconazole (suppression for ≥1 year)	1 x 70 mg 1 x 100 mg (1 <sup>st</sup> day: 200 mg) 1 x 400 mg	i.v. i.v. p.o.
- Fluconazole-resistant	Suppression (e.g. voriconazole, posaconazol) or removal of implant		
<b>Culture-negative</b>			
	Ampicillin/sulbactam <sup>c</sup> <sup>+/-</sup> Vancomycin for 2 weeks, followed by: Rifampin <sup>e</sup> + Levofloxacin	3 x 3 g 2 x 1g 2 x 450 mg 2 x 500 mg	i.v. i.v. p.o. p.o.

# LOCAL ANTIMICROBIALS IN BONE CEMENT (PMMA)

(Supporting systemic antimicrobial treatment – not replacing it)

Situation	Antimicrobials	Fixation cement	Spacer cement
		Dose: per 40 g PMMA cement Black: industrially admixed antimicrobials Red: manually admixed antimicrobials	
<b>Standard situation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• susceptible or unknown pathogen(s)</li> </ul>	Gentamicin + Clindamycin	1 g 1 g	1 g 1 g (+2 g vancomycin)
<b>Special situations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxacillin-/methicillin-resistant staphylococci (MRSE/MRSA) or enterococci</li> </ul>	Gentamicin + Vancomycin + Daptomycin		0.5 g 2 g (+2 g <sup>a</sup> ) 3 g
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycin-resistant enterococci (VRE)</li> </ul>	Gentamicin Linezolid Daptomycin Fosfomycin-sodium	2 g	0.5 (or 1 g) 2 g 3 g 2-4 g
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistant gram-negative pathogens (e.g. <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Pseudomonas</i> spp.)</li> </ul>	Gentamicin + Colistin <sup>c</sup> <u>or</u> Fosfomycin-sodium <sup>b</sup> <u>or</u> Meropenem <u>or</u> Ciprofloxacin <sup>e</sup>	0.5 g 5-10 Mio IU 2 g <sup>a</sup> 2 g 2 g	0.5 (or 1 g) 10-20 Mio IU 2-4 g 3 g <sup>d</sup> 3 g
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yeasts (<i>Candida</i> spp.) or molds (e.g., <i>Aspergillus</i> spp.)</li> </ul>	Gentamicin + Amphotericin B liposomal <u>or</u> Voriconazol	0.5 g 0.2 g <sup>e</sup> 0.2 g	0.5 (or 1 g) 0.4 g <sup>a,e</sup> 0.4 g <sup>a</sup>



<sup>a</sup> These antimicrobial concentrations do not fulfill the mechanical ISO requirements for fixation cement.

<sup>b</sup> Fosfomycin-sodium is preferred over fosfomycin-calcium due to better mechanical properties of PMMA.

<sup>c</sup> Available as colistin-sodium or colistin-sulfate (equal efficacy).

<sup>d</sup> Improved efficacy and antimicrobial release in combination with gentamicin 1 g and clindamycin 1 g, which can be used as basis for admixing additional antimicrobials.

<sup>e</sup> Literature is still controversial regarding minimal effective concentrations.

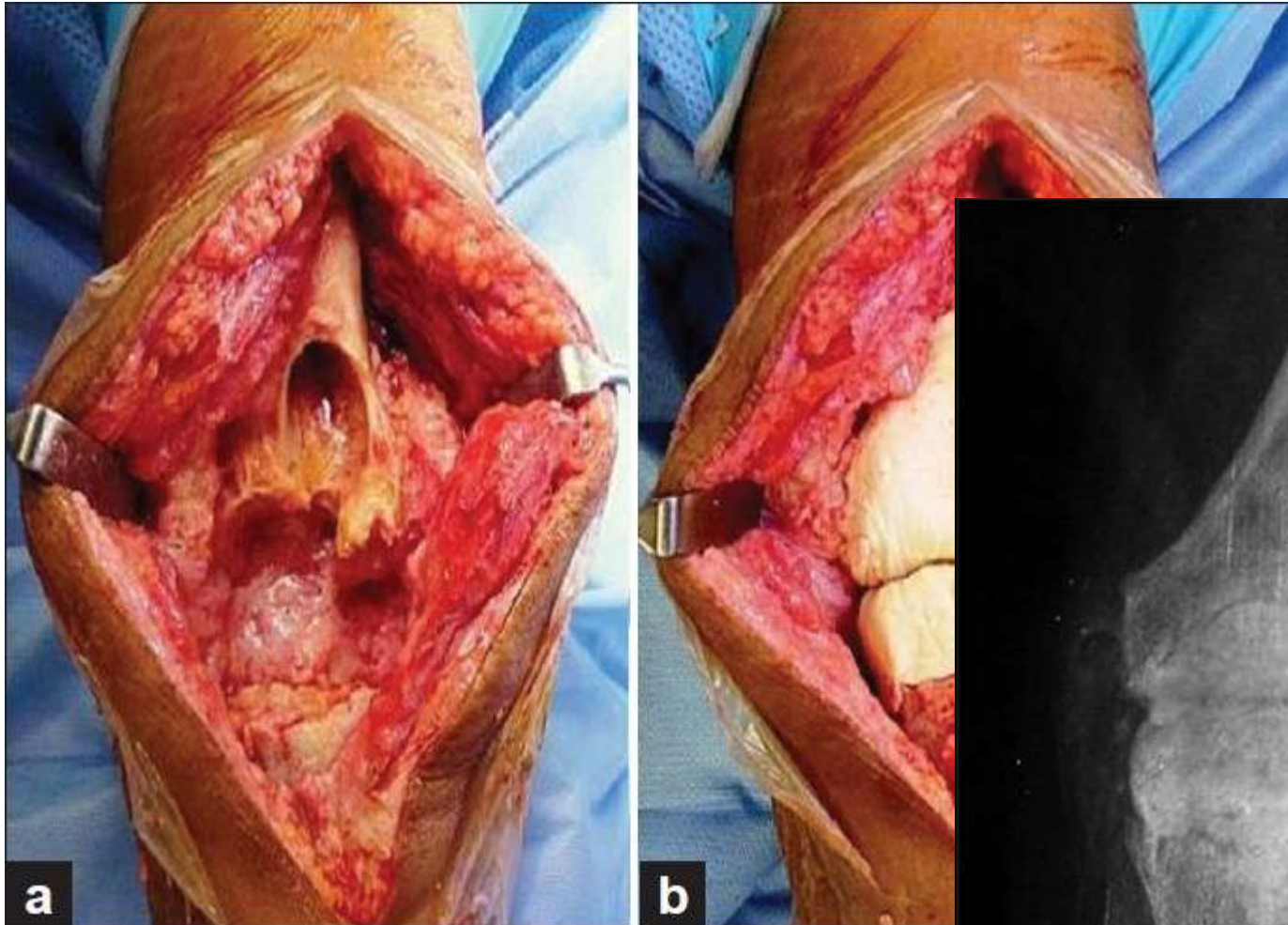
- Uygun dozda antibiyotik serbestleşmesi ancak 24-48 saat sonra
- 10-14 gün yüksek konsantrasyonda antibiyotik serbestleşmesi
- Postoperatif dönemde böbrek yetmezliği...
- İki aşamalı cerrahide spacer'e bağlı komplikasyon %15
  - Çıkık, spacer veya çevre kemiklerde kırık, ilaç yan etkileri
- İki aşamalı cerrahide çıkartılan spacer yüzeylerinde de bakteriyel biyofilim mevcut !!
- Fazla kalmamalı → enfeksiyon!

*Current concepts on the application, pharmacokinetics and complications of antibiotic-loaded cement spacers in the treatment of PJI*  
Samelis et al. Cureus, 2022 DOI:10.7759/cureus20968

*Local antibiotic delivery options in PJI*  
Steadmen et al. Antibiotics, 2023 DOI: 10.3390/antibiotics12040752

*Is the routine use of local antibiotics in the management of PJI justified?*  
Bourget-Murray et al. HIP International, 2023 DOI: 10.1177/1120700021139467





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



## İki aşamalı revizyonda:

- II. aşamadan en az iki hafta önce antibiyotikleri kesmek ???
- Tedavisi güç bir mikroorganizma varsa:  
En az iki hafta antibiyotiklerin kesilmesi → II. Aşama sırasında kültürlerin alınması → üreme olmaz ise postoperatif antibiyotik başlanmaması, ürerse kalça protezlerinde üç, diz protezlerinde altı ay antibiyoterapi
- II. aşamadan önce, artrosentez rutin değil. Seçili hastalarda rekküren enfeksiyon gelişebilecek hastaları belirlemede yararlı (antibiyotikler en az 2 hafta kesildikten sonra )

yeni protez yerleřtirilirken (2-3 AŞAMALI REVİZYONDA)  
 veya  
 aseptik revizyonda alınan kültürde üreme varsa?

- Birden fazla kültürde aynı reme → Tedavi
- Bařlangıçtaki etkenin üremesi → Tedavi
- Tek kültürde reme???
  - Enfeksiyon olasılığı %13
  - Atroplasti aspirasyonu ile tetkik





REVIEW

## Management of prosthetic joint infections: a guidelines comparison

M. Ometti<sup>1</sup> · E. Delmastro<sup>2</sup> · V. Salini<sup>2</sup>

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	2 weeks-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



## 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, dokular ve yabancı cisimler çıkartılmış ve hasta stabil ise ameliyat sonrası 24-48 saat yeterli
- Septik ise tedavi süresi buna göre
- Rezidü enfekte kemik / 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 ne olmalı?

- Çalışma yok
- ICM2019 önerisi:

Postop 1,5 - 3 - 6 - 12. aylarda,  
Daha sonra yılda bir



# 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
- $\beta$ -Laktamlar (penisilin ve sefalosporinler)

# Operasyonda lokal antibiyotik kullanımı

Yüksek doza ulaşabilmek

- BİYOFİLME ETKİ
- Antibiyotikli çimento
- IO (intraosseal),
- IVRA (iv regional),
- Antibiyotikli boncuklar (CaS, CaP),
- Antibiyotikli kemik allograftlar,
- İrrigasyon solüsyonlarına antibiyotik/antiseptik katılması...
- Cerrahi alana antibiyotik serpilmesi (vankomisin)

Antibiyotik dışı yaklaşımlar:

- Bal, sirke, sarımsak ekstresi, hidrojen peroksit vs ...



## New Innovations in the Treatment of PJI and Biofilms—Clinical and Preclinical Topics

Mariam Taha<sup>1,2</sup> · Hesham Abdelbary<sup>2</sup> · F.

Received: 20 October 2021 | Revised: 11 April 2022 | Accepted: 16 April 2022

DOI: 10.1002/jor.25345

Journal of  
Orthopaedic  
Research®

REVIEW

### Current treatments for biofilm-associated periprosthetic joint infection and new potential strategies

Anabelle Visperas<sup>1</sup>  | Daniel Santana<sup>1,2</sup>  | Alison K. Klika<sup>1</sup>  |  
Carlos A. Higuera-Rueda<sup>3</sup>  | Nicolas S. Piuze<sup>1</sup> 

**YENILIKLER...**

DOI 10.1002/jor.24019

JOURNAL OF ORTHOPAEDIC RESEARCH® SEPTEMBER 2018


## Periprosthetic Bacterial Biofilm and Quorum Sensing

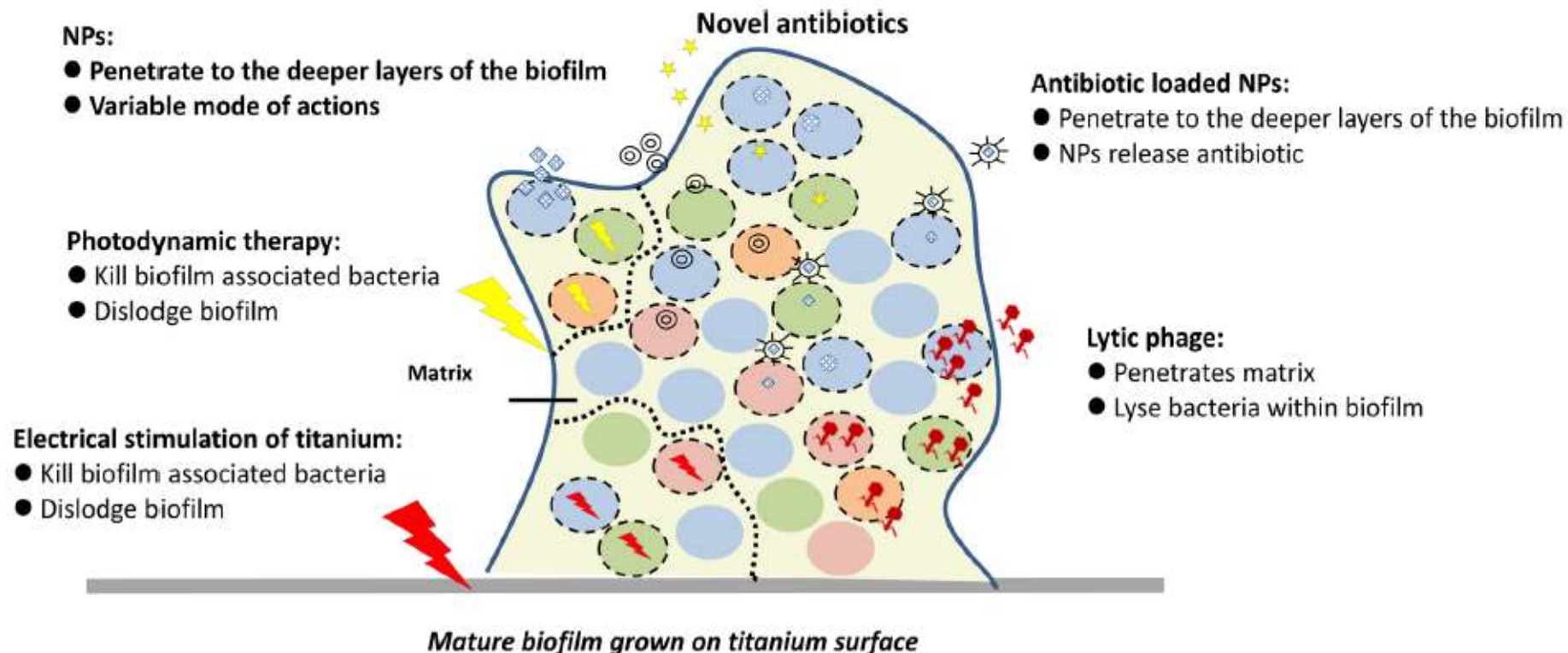
Jake A. Mooney,<sup>1</sup> Eric M. Pridgen,<sup>2</sup> Robert Manasherob,<sup>3</sup> Gina Suh,<sup>4</sup> Helen E. Blackwell,<sup>5</sup> Annelise E. Barron,<sup>6</sup> Paul L. Bollyky,<sup>7</sup> Stuart B. Goodman,<sup>3</sup> Derek F. Amanatullah<sup>3</sup>

Review

*Antibiotics* 2023, 12, 54. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010054>

## Physical Approaches to Prevent and Treat Bacterial Biofilm

Alexa A. Ciarolla<sup>1</sup>, Norman Lapin<sup>2</sup>, Dustin Williams<sup>3</sup>, Rajiv Chopra<sup>2</sup> and David E. Greenberg<sup>4,5,\*</sup> 



● Bacterial cell

● Persister bacterial cell

● Antibiotic resistant bacterial cell

● Metabolically inactive bacterial cell

○ Lysed bacterial cell

◆ Antibiotic: cannot penetrate biofilm matrix

★ Novel antibiotic

◆ Antibiotic: requires metabolically active bacteria

● Lytic phage

☀ Antibiotic loaded nanoparticles (NPs)

○ Nanoparticles (NPs)

⚡ Photodynamic therapy (laser and phenothiazinic dye)

⚡ Cathodic voltage-controlled electrical stimulation

## Yeni antibiyotikler

Oritavansin ve Dalbavansin  
FDA onayı: Gram (+) cilt enfeksiyonları  
Kemik ve ekleme geçişleri çok iyi  
Dalbavansin biyofilme etkili  
Hayvan modellerinde başarılı  
Henüz çok pahalı

## Monoklonal antikorlar

*S aureus* yüzey protein A (SasA)  
MSCRAMM'ler, 514G3...  
Hayvan deneyleri umut verici

## Antibiyotik taşıyan lipozomlar (lipozomal antibiyotikler)

*S aureus* fagositik ve nonfagositik hücrelerde intrasellüler kolonize olmakta  
Lipozomal vankomisin...

## Antibiyotik-antikor konjugasyonları (AAC)

Ekstrasellüler bakterilere bağlanır: Oponizasyon  
Makrofaj, endotel ve epitelial hücrelerce fagosite edilir  
İntrasellüler proteazlar ile antibiyotik serbestleşir ve bakteri ölür

## Antibiyotik-antiseptik taşıyıcı veya bakterisidal etkili Nanopartiküller (NP)

Matriksleri organik veya inorganik olabilmekte,  
Hidrofilik-hidrofobik ilaçları taşıyabilmekte,  
Antibiyotikler, antiseptikler: rifampisin, tobramisin, triklosan...  
Gümüş, bakır, çinko, kuantum nokta teknolojisi ile doğrudan bakterisidal NP'ler  
Biyofilme penetrasyon  
Bakteriye girince bakteriyel lipaz NP matriksini parçalar, antibakteriyel serbest kalır  
*S aureus*, *S epidermidis*, dirençli *P aeruginosa* biyofilimlerinde çok başarılı

## **Antimikrobiyal peptidler (AMP)**

5-100 aminositlik küçük oligopeptidler

Binlerce doğal ve sentetik AMP var

Bakteri, virüs, parazitlere etkili

Bakteride hücre membranını deler veya DNA, RNA, protein sentezini bozar

Direnç riski toksisite, immünojenite riski çok düşük

İn-vitro: Biyofilimlere çok etkili

Limitasyonları: Üretim maliyeti, proteazlarca degrade edilebilmeleri

## **Fotodinamik tedavi**

Metilen mavisi gibi non-toksik bir fenotiyazin + oksijen + belli dalga boyunda ışık

Oluşan reaktif oksijen deriveleri bakteri plazma membranını ve DNA'yı hasarlar

Birkaç dakikada etki gösterir

Farklı bakterilere ve matür biyofilme çok etkili, ancak in-vivo sağlıklı dokuya etkisi ?

## **Titanyuma elektriksel stimülasyon**

Katodik voltaj kontrollü elektriksel stimülasyon (CVCES)

Üç elektrod ile titanyuma katodik voltaj uygulanması

Etki mekanizması? – Titanyumda elektrokimyasal değişiklikler

Biyofilmin yüzeyden ayrılmasına yol açmakta

Antibiyotikle kombine kullanılması daha da etkili: Biyofilimden çevreye yayılan bakteriler

## **Quorum sensing bozucu yaklaşımlar**

Yolakları ve sinyal kaskadlarını etkileyen moleküller

Savarin *S aureus* enfeksiyonunda etkili, ayrıca direnç gelişimini de önüyor (tek in-vivo çalışma)

Bakterinin erkenden planktonik forma dönüşmesini tetikleyici mekanizmalar

## Faj tedavisi (Litik fajlar)

İlk kez Félix d'Hérelle (1873–1949), Pasteur Enstitüsü 1917

Kemik enfeksiyonlarında ilk kullanım 1930 - André Raiga-Clémenceau (d'Hérelle'nin öğrencisi)

Çok spesifik, mikrobiyotaya zararı yok

Dirençi bakterilere, matür biyofilme etkileri kanıtlanmış

ABD'de gıda endüstrisi ve tarımda FDA onaylı, insan için değil

Doğu Avrupa'da 1920'lerden beri, halen kullanılmakta

Antibiyotiklerle birlikte sinerjik, daha da başarılı

PE'lerinde umut verici: Özel endikasyonlarda, özel izinler ile kullanılabilir (özellikle Avrupa'da)




-Faj kaynaklı proteinler (lizinler) de denenmekte. Örneğin fajı olmayan *S epidermidis*'te etkili.

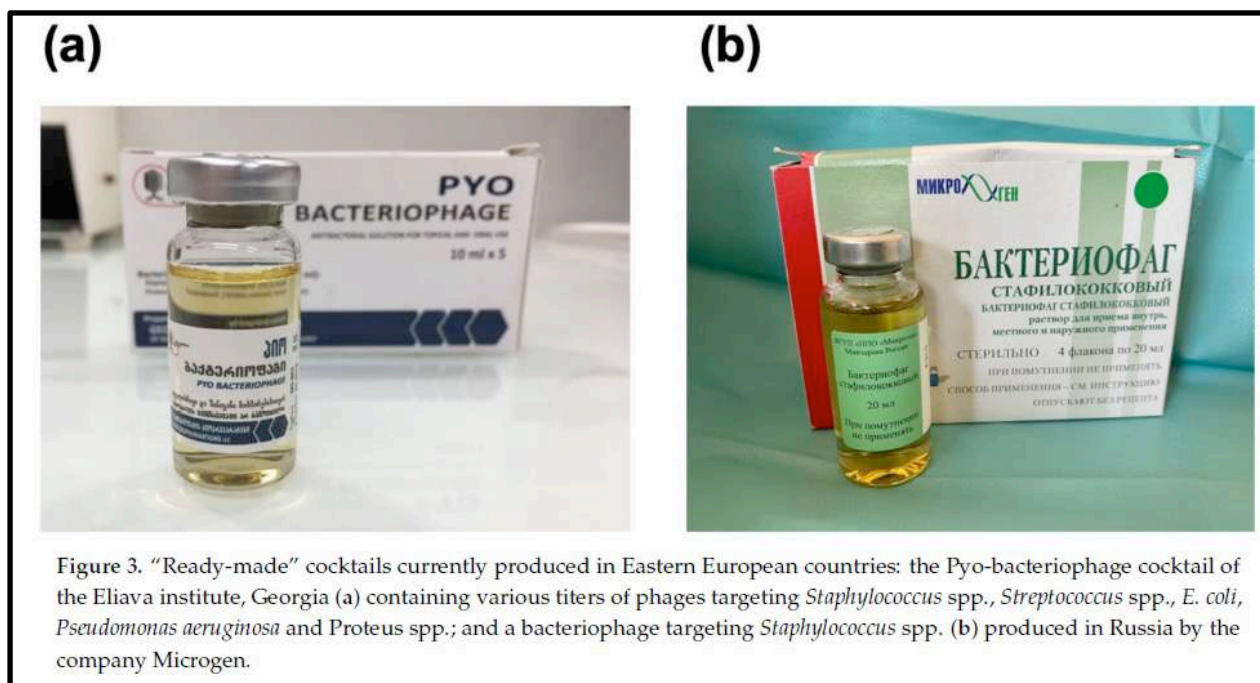




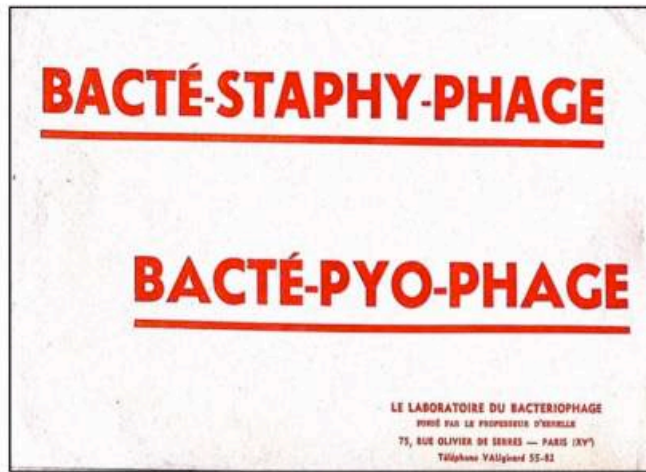
Review

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

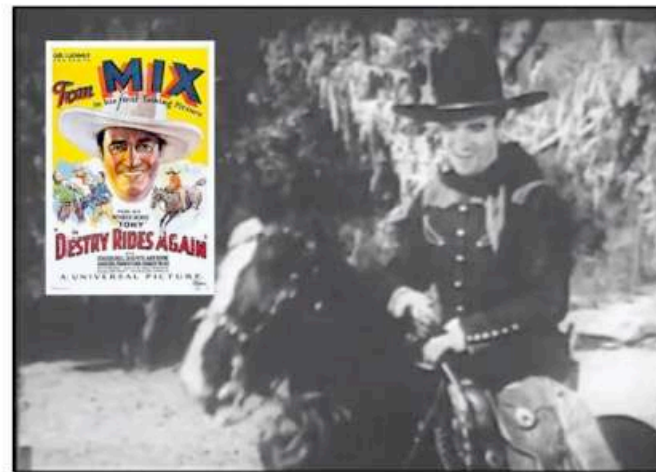
Tristan Ferry <sup>1,2,3,4,\*</sup> , Camille Kolenda <sup>1,2,3,4</sup>, Thomas Briot <sup>1</sup> , Aubin Souche <sup>1,2,3,4</sup>, Sébastien Lustig <sup>1,2,3</sup>, Jérôme Josse <sup>1,2,3,4</sup> , Cécile Batailler <sup>1,2,3</sup>, Fabrice Piro <sup>1,2,5</sup>, Mathieu Medina <sup>1</sup>, Gilles Leboucher <sup>1</sup>, Frédéric Laurent <sup>1,2,3,4</sup>, on behalf of the Lyon BJI Study Group <sup>†</sup> and on behalf of the PHAGEinLYON Study Group <sup>‡</sup>



(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).

*Her Őeye rağmen nüks sık*



## ■ INSTRUCTIONAL REVIEW

# **Adaptive antimicrobial resistance, a description of microbial variants, and their relevance to periprosthetic joint infection**

**C. Hamad,  
M. Chowdhry,  
D. Sindeldecker,  
N. M. Bernthal,  
P. Stoodley,  
E. J. McPherson**

*From University of  
California, Los Angeles,  
Los Angeles, USA*

Periprosthetic joint infection (PJI) is a difficult complication requiring a comprehensive eradication protocol. Cure rates have essentially stalled in the last two decades, using methods of antimicrobial cement joint spacers and parenteral antimicrobial agents. Functional spacers with higher-dose antimicrobial-loaded cement and antimicrobial-loaded calcium sulphate beads have emphasized local antimicrobial delivery on the premise that high-dose local antimicrobial delivery will enhance eradication. However, with increasing antimicrobial pressures, microbiota have responded with adaptive mechanisms beyond traditional antimicrobial resistance genes. In this review we describe adaptive resistance mechanisms that are relevant to the treatment of PJI. Some mechanisms are well known, but others are new. The objective of this review is to inform clinicians of the known adaptive resistance mechanisms of microbes relevant to PJI. We also discuss the implications of these adaptive mechanisms in the future treatment of PJI.

Cite this article: *Bone Joint J* 2022;104-B(5):575–580.



# ADAPTİF MEKANİZMALAR

**Transient hipermutabilite**

**Small-colony varyantlar (SCV)**

**Persistan hücreler**

**Adaptif / transiyent direnç**

**Phoenix koloniler**



## • Geçici hipermutabilite

- Stres altındaki (örn. antibiyotik) topluluktaki bazı bakterilerin normal mutasyondan 10-1000 kat fazla mutasyon yapabilmesi → hayatta kalmasına yardımcı mutasyonlar

## • Küçük koloni varyantlar (KKV)

- Çok küçük, irregüler, atipik koloniler oluşturan varyantlar (agarda 72 saatten sonra görülür)



Fig. 1

Differences in morphotype wild-type and small colony variants (SCVs) of *Pseudomonas aeruginosa*. a) The Luria Broth (LB) agar plate shows large, round homogeneous colonies of wild-type *P. aeruginosa*. b) The LB agar plate shows very small, pinpoint SCVs.

- Gıda eksikliği, antibiyotikler, hücre içinde konak antimikrobik katyonlarının etkisi gibi stresler altında metabolik mutasyonlar → Krebs siklusu etkilenir, ATP ↓↓ → KKV
- Hücre duvarı ve protein sentezi üzerinden etki eden antibiyotikler etkisiz
- **Hücre içinde, protez çevresi dokuda, kas-iskelet sisteminde, kemikte osteolaküner kanaliküler ağ içinde kolonize → Ömür boyu?**
- Sitokinler aracılığı ile immün hücreleri anti-inflamatuar statusa sokar: **PE'da lokal immüsupresif çevre!!**
- Ameliyatta/girişimde ortama bol kan geçmesi bunları uyandırıp eklem enfeksiyonunun alevlenmesine yol açabilir.

## • Persistan hücreler

- Bakteri kolonisindeki bakterilerin <math>\lt;1\%</math>'i bu fenotipik varyantta
- Yeterli gıda olmasına rağmen, stres altında (antibiyotik) replikasyonu kesip  $G_0$  fazına geçerler → antibiyotikler etkisiz
- Mekanizma: Stabil toksin + instabil antitoksin
- $G_0$  replikasyon süresi en az 6-8 hafta
- Antibiyotik varlığı bitince vahşi tip metabolizma ve antibiyotik duyarlılığına dönerler
- $G_0$  mikrobiota ne kadar kalıcı, bilinmiyor (ömür boyu?)

## • Adaptif (geçici) direnç

- Bakteri topluluğunda az sayıda bakterinin yeteneği
- Antimikrobiyal varlığında indüklenen effluz pompası
- Stres kalkınca normale döner, bir direnç söz konusu değildir
- Saptamanın tek yolu next-generation DNA sekanslama?

## • Phoenix koloniler (yeni)

- Bakteri topluluğunda çok az sayıda bakterinin yeteneği (<math>\lt;0.1\%</math>)
- Yüksek doz aminoglikozid yüklü boncukla muamele edilen ve *Pseudomonas* içeren biyofilimde, tüm bakteriler eradike edilmişken, 4. günden sonra biyofilmin küllerinden doğan *Pseudomonas* kolonileri: Aşırı yüksek dozda aminoglikozide rağmen ürüyorlar
  - Hep mi oradaydılar, yoksa antibiyotik mi indükledi???
- Morfolojik özellikleri vahşi suşla aynı,  $G_0$ 'da değiller, metabolik olarak aktifler
- Aminoglikozidin etkilediği 30 S Ribozoma bağlı protein sentezinde mRNA'da transkripsiyonel plastisiteye bağlı olabilir (flexible mRNA yapısı)

## Antibiyotiklere ek olarak adjuvan tedaviler gerekmekte

- Kolonizasyonu önleyen protezler
- Biyofilme yönelik tedaviler
- Lokal immünmodölatör ajanlar?
- Per-op protezin kontaminasyonu kesinlikle önlenmeli (?!?)
  - Ya sonra?
- **Rezidü kalmaması için ameliyatta enfekte/kolonize dokuları görünür hale getiren flöresan – biyoluminesan yeni metodların geliştirilmesi**



Complications - Infection

## Periprosthetic Joint Infection and the Trojan Horse Theory: Examining the Role of Gut Dysbiosis and Epithelial Integrity

Emanuele Chisari, MD <sup>a, b</sup>, Jeongeun Cho, BS <sup>a</sup>,  
Marjan Wouthuyzen-Bakker, MD, PhD <sup>b</sup>, Javad Parvizi, MD, FRCS <sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> Rothman Orthopaedic Institute at Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

<sup>b</sup> Department of Medical Microbiology and Infection Prevention, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands

<https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.03.030>

The Journal of Arthroplasty 37 (2022) 1369–1374

PE'da bakterinin bağırsaktan gelebildiğini gösteren ilk klinik çalışma

NGS ve Zonulin düzeyleri (disbiosis ve permeabilite markeri)

Yüksek geçirgenlik gösteren disbiyotik bağırsaklar → PE

**Epitelyal bariyerin bozulması !!!**

Mikrobiyota manüplasyonu tedavinin bir parçası olabilir → **Probiyotikler**

**Proton pompa inhibitörleri** → pH değişikliği ile bağırsak florasını değiştirir

**NSAI** → Kolona sıkı bağlantıları (tight junction) bozarak bakterilerin kana geçmesine yol açar





ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

# The Journal of Arthroplasty

journal homepage: [www.arthroplastyjournal.org](http://www.arthroplastyjournal.org)

Complications - Infection

## Proceedings of the United Kingdom Periprosthetic Joint Infection Meeting 2022: Combined and Arthroplasty Sessions

### Subspecialty Training in Orthopaedic Infections

Statement 2A. A subspecialty society should exist for orthopaedic infections.

Delegate Vote: Agree: 92%, Disagree: 8% (Strong Consensus)

Statement 2B. An orthopaedic infection society should work with existing specialist societies to agree on the requirements for individual surgeons and/or departments to qualify as a specialist in orthopaedic infections and/or a specialist musculoskeletal infection center.

Delegate Vote: Agree: 91%, Disagree: 9% (Strong Consensus)

Statement 2C. An orthopaedic infection society should supervise training and support for surgeons managing acute infections in tertiary centers.

Delegate Vote: Agree: 90%, Disagree: 10% (Strong Consensus)

### Multidisciplinary Team (MDT) Infection Meetings

Statement 3A. An MDT is essential for the management of musculoskeletal infections.

Delegate Vote: Agree: 99%, Disagree: 1% (Strong Consensus)

Statement 3B. The following disciplines should be a part of the MDT for orthopaedic infections.

(1) Orthopaedic surgeon

Delegate Vote: Agree: 99%, Disagree: 1% (Strong Consensus)

(2) Microbiologist and/or infectious diseases physician

Delegate Vote: Agree: 100%, Disagree: 0% (Unanimous)

(3) Plastic surgeon

Delegate Vote: Agree: 71%, Disagree: 29% (Consensus)

(4) Radiologist

Delegate Vote: Agree: 53%, Disagree: 47% (No Consensus)

(5) Pharmacist

Delegate Vote: Agree: 75%, Disagree: 25% (Strong Consensus)



