

## Περιπροθετικές λοιμώξεις στην Ορθοπαιδική

Κωνσταντίνος Τσικόπουλος, Παναγιώτης Καλούδης, Αλέξιος Τσικόπουλος, Παρασκευή Παπαϊωαννίδου

Α΄ Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Λέξεις κλειδιά: περιπροθετική λοίμωξη, χειρουργικά εμφυτεύματα, βιομεμβράνες

**Citation:** K. Tsikopoulos, P. Kaloudis, A. Tsikopoulos, P. Papaioannidou. Periprosthetic joint infections in Orthopaedics. Epitheorese Klin. Farmakol. Farmakokinet. 2023, 41, 2, 115-119.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8421186>

Received: 11 June 2023

Accepted: 12 June 2023

Published: 09 October 2023

**Publisher's Note:** PHARMAKON-Press stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2023 by the authors.  
Licensee PHARMAKON- Press, Athens, Greece.  
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Corresponding author:** Dr K. Tsikopoulos, 1<sup>st</sup> Department of Pharmacology, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Greece. E-mail: kostastsikop@gmail.com

**Π ε ρ ί λ η ψ η.** Οι περιπροθετικές λοιμώξεις στην ορθοπαιδική αποτελούν μία σημαντική χειρουργική επιπλοκή μετά από ολική αρθροπλαστική, με συχνότητα εμφάνισης που κυμαίνεται μεταξύ 1 και 2%. Εξαιτίας της δημιουργίας βιοϋμενίων στην επιφάνεια των χειρουργικών εμφυτευμάτων, η εκκρίωση των παθογόνων μικροοργανισμών με την χρήση αντιβιοτικών είναι συνήθως ανεπιτυχής. Η χρήση νέων διαγνωστικών μεθόδων, όπως το υπερηχητικό λουτρό, και η θέσπιση νέων διαγνωστικών κριτηρίων για περιπροθετικές λοιμώξεις, έχει οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας για την διάγνωση αυτής της επιπλοκής. Η θεραπεία εξαρτάται από την χρονιότητα της πάθησης και περιλαμβάνει την έκπλυση της άρθρωσης με διατήρηση των εμφυτευμάτων, καθώς και την αναθεώρηση σε ένα ή δύο στάδια. Η επιτυχία της αναθεώρησης σε δύο στάδια κυμαίνεται μεταξύ 80 και 100% εφόσον τηρούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες. Ο μέγιστος χρόνος θεραπείας με αντιβιοτικά στις αρθροπλαστικές επεμβάσεις αναθεώρησης δεν πρέπει να ξεπερνά τις 12 εβδομάδες.

### ΠΕΡΙΠΡΟΘΕΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ως περιπροθετική λοίμωξη (Periprosthetic Joint Infection, PJI) ορίζεται η λοίμωξης εξεργασία που συμβαίνει μετά από χειρουργική επέμβαση με χρήση ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων και αφορά τόσο το εμφύτευμα όσο και τους πέριξ ιστούς της άρθρωσης. Αποτελεί μια καταστροφική επιπλοκή που αυξάνει τη νοσηρότητα και θνητότητα, και συμβαίνει σε ποσοστό 1%-2% σε πρωτογενείς (primary) αρθροπλαστικές και σε ποσοστό 4% σε αναθεωρήσεις (revisions) [1,2]. Οι περιπροθετικές λοιμώξεις εντοπίζονται πιο συχνά στον αγκώνα, σε ποσοστό 2%-4% των αρθροπλαστικών [3], και ακολουθεί η περιοχή του γόνατος σε ποσοστό 0,5%-2%, του ώμου σε ποσοστό 0,5%-1% και του ισχίου σε ποσοστό κάτω από 1% [4].

Η επιπλοκή αυτή προσθέτει ένα σημαντικό οικονομικό βάρος τόσο στο επίπεδο των ασθενών όσο και στο επίπεδο των συστημάτων υγείας σε παγκόσμια κλίμακα. Υπολογίζεται ότι στην Αμερική η αντιμετώπιση κοστίζει περίπου 36.500 δολάρια ανά περίπτωση [5].

### ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι περιπροθετικές λοιμώξεις ταξινομούνται στις πρώιμες (acute) και στις όψιμες (chronic). Οι πρώιμες εκδηλώνονται σε ένα διάστημα μέχρι 4 εβδομάδων μετά την επέμβαση και οι όψιμες εκδηλώνονται συνήθως 3-12 μήνες μετά την επέμβαση [6].

### ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι πρώιμες λοιμώξεις οφείλονται σε μικροοργανισμούς υψηλής λοιμογόνου δράσης όπως *Staphylococcus aureus* και Gram αρνητικά βακτήρια (*E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) και εκδηλώνονται με πιο θορυβώδη κλινική συμπτωματολογία [7,8].

Οι όψιμες λοιμώξεις οφείλονται σε μικροοργανισμούς χαμηλής λοιμογόνου ισχύος όπως οι εξής: *coagulase negative Staphylococcus*, *Cutibacterium species*, *Propionibacterium anches*, *Actinomyces* και *Enterococcus*. Οι όψιμες λοιμώξεις εκδηλώνονται με πιο ήπια συμπτώματα, αλλά η εκρίζωσή τους καθίσταται πολύ πιο δύσκολη λόγω της ανάπτυξης βιομεμβρανών [9].

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ

#### Κλινική διάγνωση

Η πρώιμη λοίμωξη εκδηλώνεται τόσο με συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετό και κακουχία, όσο και με τοπικά σημεία φλεγμονής, όπως τοπικό πόνο, ερυθρότητα, οίδημα, καθώς και με προβλήματα στην επούλωση του τραύματος [10]. Επίσης, η φυσική ιστορία της εξεργασίας αυτής μπορεί να οδηγήσει και στη δημιουργία συριγγίου (sinus tract) το οποίο αποτελεί και το πλέον παθογνωμικό σημείο στη διάγνωση της λοίμωξης.

Αντίθετα, οι χρόνιες λοιμώξεις είναι πιο δύσκολο να εντοπιστούν κλινικά και εκδηλώνονται με υποξεία συμπτώματα, όπως ήπιο χρόνιο πόνο και μειωμένη λειτουργικότητα και κίνηση στην άρθρωση [11, 12]. Επομένως, είναι σημαντικό να βρεθούν κατάλληλοι δείκτες οι οποίοι θα γίνονται αποδεκτοί επί υψηλής κλινικής υποψίας.

#### Εργαστηριακή διάγνωση

Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες να βρεθεί ο κατάλληλος αλγόριθμος διάγνωσης των περιπροθετικών λοιμώξεων. Το 2018 ορίστηκε από την Εταιρεία Μυοσκελετικών Λοιμώξεων (Musculoskeletal Infection Society, MSIS) ένα σύστημα με μείζονα και ελάσσονα κριτήρια. Το σύστημα αυτό έχει ευαισθησία 97,7% και ειδικότητα 99,5% στο να ανιχνεύει και να διαγιγνώσκει τις περιπροθετικές λοιμώξεις.

Μείζονα κριτήρια, από τα οποία αρκεί η ύπαρξη τουλάχιστον ενός για την διάγνωση της λοίμωξης, είναι α) η ύπαρξη συριγγίου (draining sinus) που επικοινωνεί με την πρόθεση και β) η απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού από δυο διεγχειρητικές καλλιέργειες.

Ως ελάσσονα ορολογικά κριτήρια έχουν προταθεί η αυξημένη CRP (C-reactive protein) ορού (2 πόντοι), τα αυξημένα D-dimers (>860 ng/mg) και η αυξημένη ΤΚΕ (Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών) >30 mm/h (1 πόντος).

Όσον αφορά την ανάλυση του αρθρικού υγρού, οι ορολογικοί και μικροβιολογικοί δείκτες είναι οι εξής: αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων > 3000, θετική εξέταση λευκοκυτταρικής εστεράσης στο αρθρικό υγρό (1 πόντος), θετικό test alpha defensin (3 πόντοι), ουδετερόφιλα πάνω από 80% (2 πόντοι) και αυξημένη CRP αρθρικού υγρού (1 πόντος). Σκορ μεγαλύτερο ή ίσο του 6 επιβεβαιώνει τη διάγνωση, σκορ κειμενόμενο στο 2-5 θέτει πιθανή τη διάγνωση της λοίμωξης, ενώ σκορ μικρότερο ή ίσο του 1 αποκλείει τη διάγνωση.

Ελάσσονα διεγχειρητικά κριτήρια αποτελούν α) η θετική ιστολογική εξέταση (3 πόντοι), η ύπαρξη διαπύησης (3 πόντοι) β) μια θετική καλλιέργεια (2 πόντοι). Σκορ μεγαλύτερο ή ίσο με 6 θέτει την διάγνωση, σκορ 4-5 θέτει υποψία για την ύπαρξη λοίμωξης, ενώ σκορ ίσο ή μικρότερο από 3 αποκλείει την λοίμωξη [13].

Στη διάγνωση, η μοριακή τεχνική PCR του αρθρικού υγρού για την εύρεση του παθογόνου μικροοργανισμού έχει ευαισθησία 86% και ειδικότητα 91% [14, 15].

Η τεχνική του υπερηχητικού λουτρού (sonicator) χρησιμοποιείται επίσης για την διάγνωση. Με τη χρήση υπερήχων χαμηλής συχνότητας προκαλείται αποκόλληση των βιοϋμενίων (biofilms) από την πρόθεση, και κατόπιν το εναιώρημα που προκύπτει καλλιεργείται για τη διαπίστωση, την απομόνωση και τον προσδιορισμό μικροοργανισμών. Η

ευαισθησία της τεχνικής αυτής είναι περίπου 79% και η ειδικότητα αγγίζει το 99% [2, 16].

#### ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

##### *Ακτινογραφίες υψηλής ευκρίνειας*

Απεικονιστικά σημεία που θέτουν υποψία λοίμωξης είναι η οστεόλυση, η περιοστεϊκή αντίδραση, οι διαυγαστικές περιπροθετικές γραμμές, η τοπική οστεοπόρωση περιπροθετικά. Είναι χαρακτηριστικό ότι τα παραπάνω σημεία εμφανίζονται όψιμα και οι ακτινογραφίες έχουν χαμηλή ευαισθησία (< 50%) [11].

##### *Υπερηχογράφημα*

Το υπερηχογράφημα έχει εφαρμογή στην ανάδειξη περιπροθετικών συλλογών και στην υποβοήθηση της παρακέντησης ή / και της αρθροκέντησης.

##### *Αξονική τομογραφία (CT)*

Με την αξονική τομογραφία μπορεί να αναδειχθεί με αξιοπιστία η έκταση της φλεγμονώδους εξεργασίας, ενώ παράλληλα λαμβάνονται χρήσιμες πληροφορίες για τον προεγχειρητικό σχεδιασμό.

##### *Μαγνητική τομογραφία (MRI)*

Η μαγνητική τομογραφία παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στην ανάδειξη παθολογικών αλλοιώσεων στους πέριξ ιστούς αλλά χαμηλή ειδικότητα των ευρημάτων για λοίμωξη.

##### *Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες (σπινθηρογράφημα)*

Οι ραδιοϊσοτοπικές μελέτες παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία και σχετικά χαμηλή ειδικότητα καθώς δεν διαχωρίζουν τη σηπτική χαλάρωση ή τη λοίμωξη από την άσηπτη χαλάρωση των εμφυτευμάτων.

Το σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα (99mTc-anti-NCA 90, 99mTc Sulesomab, Leukoscan) είναι χρήσιμο, κυρίως για τον αποκλεισμό της λοίμωξης, με ευαισθησία 67-91% και ειδικότητα 81-99%.

Σε εξειδικευμένα κέντρα, η χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με 18-φθορο-δεοξυγλυκόζη (FDG-PET Scan) παρέχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (ευαισθησία 82-95%,

ειδικότητα 50-97%), ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμη σαφή κριτήρια για την χρησιμοποίησή της.

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία των λοιμώξεων περιλαμβάνει ένα συνδυασμό θεραπείας με αντιβιοτικά, χειρουργικό καθαρισμό, και αναθεώρηση της αρθροπλαστικής, σε ένα ή δυο στάδια.

##### *Βασικές αρχές αντιμετώπισης*

1. Εκρίζωση της λοίμωξης με ευρύ, εκτενή χειρουργικό καθαρισμό με ή χωρίς αφαίρεση του εμφυτεύματος.

2. Λήψη επαρκών διεγχειρητικών ιστικών δειγμάτων (συνιστάται να λαμβάνονται τουλάχιστον έξι δείγματα) για ιστολογική και μικροβιολογική ανάλυση.

3. Χορήγηση αρχικά εμπειρικής αγωγής με αντιβιοτικά και κατόπιν στοχευμένης θεραπείας, πάντα κατόπιν συνεννόησης και κοινού σχεδιασμού με μικροβιολόγους και λοιμωξιολόγους.

4. Επαρκής διαχείριση των μαλακών μορίων με ικανοποιητική κάλυψη του τραύματος σε συνεργασία με πλαστικούς χειρουργούς.

Σε πρώιμες λοιμώξεις, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει μηχανική έκπλυση της άρθρωσης και αντικατάσταση των στοιχείων της άρθρωσης (modular components), καθώς και χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβίωσης.

Αν παρόλα αυτά η σταθερότητα της άρθρωσης δεν είναι επαρκής και αν οι μαλακοί ιστοί δεν είναι σε καλή κατάσταση, τότε συστήνεται ριζικός καθαρισμός και αφαίρεση της πρόθεσης με αναθεώρηση σε δύο στάδια [17]. Συγκεκριμένα, η πρώτη φάση περιλαμβάνει εκτεταμένο χειρουργικό καθαρισμό με αφαίρεση της πρόθεσης και εφαρμογή spacer για τοπική χορήγηση αντιβιοτικών. Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει την τοποθέτηση της μόνιμης πρόθεσης, με την προϋπόθεση ότι οι δείκτες φλεγμονής βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Η έγκαιρη έναρξη εμπειρικής αντιβίωσης και η μετέπειτα προσαρμογή της ανάλογα με τον παθογόνο μικροοργανισμό διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εκρίζωση της λοίμωξης. Η θεραπεία με αντιβιοτικά συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες με παρακολούθηση της διακύμανσης της πορείας των ορολογικών δεικτών [2].

Η πρακτική της αναθεώρησης σε ένα στάδιο, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (μικροοργανισμός χαμηλής λοιμογόνου ισχύος, εμπειρία χειρουργού και χειρουργικό κέντρο με εξειδίκευση) και σε επιλεγμένους ασθενείς (καλή κατάσταση μαλακών ιστών και καλή γενική κατάσταση του ασθενούς) μπορεί να αποτελεί μια βιώσιμη και ασφαλή εναλλακτική επιλογή [17].

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περιπροθετική λοίμωξη είναι μια από τις πιο δύσκολες επιπλοκές στην ορθοπαιδική πρακτική, επιφέροντας σοβαρές συνέπειες όχι μόνο για τους ασθενείς αλλά και για το σύστημα υγείας. Τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί σημαντική πρόοδος σε ότι αφορά την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της φυσικής πορείας της πάθησης. Παρόλα αυτά, πολλές πτυχές του εν λόγω θέματος παραμένουν αδιευκρίνιστες και απαιτούν περαιτέρω έρευνα. Με την επιστημονική πρόοδο στην έγκαιρη διάγνωση και την κατάλληλη θεραπεία της περιπροθετικής λοίμωξης, οι ασθενείς θα μπορέσουν να ωφεληθούν περισσότερο, και βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα.

## Periprosthetic joint infections in Orthopaedics

Konstantinos Tsikopoulos, Panagiotis Kaloudis, Alexios Tsikopoulos, Paraskevi Papaioannidou

1st Department of Pharmacology, Medical School, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

**Keywords:** Periprosthetic joint infections, surgical implants, biofilms

**Summary.** *Periprosthetic joint infections (PJIs) represent a serious complication following primary arthroplasty, with an incidence varying between 1% and 2%. The reason behind the high morbidity rates is the formation of biofilms on arthroplasty implants that renders antibiotic treatment less effective. With the advent of new diagnostic modalities, such as sonication, and sophisticated diagnostic criteria, sensitivity and specificity for diagnosing this post-operative complication has increased immensely. Treatment of PJIs involves a multi-disciplinary approach, including but not limited to orthopaedic surgeons, plastic surgeons, microbiologists, and*

*physiotherapists. Depending on the chronicity of this problem, options could vary from debridement and implant retention to single or two stage revision, with the latter being the gold standard of treatment. Success rates following two stage revision could be as high as 80-100%, as long as all treatment principles are respected. The maximum recommended antibiotic treatment should not exceed 12 weeks, when it comes to revision arthroplasty surgery.*

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

#### REFERENCES

- Osmon D.R., Berbari E.F., Berendt A.R., Lew D., Zimmerli W., Steckelberg J.M., Rao N., Hanssen A., Wilson W.R.: Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 56: e1-e25 (2013).
- Izakovicova P., Borens O., Trampuz A.: Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Reviews*, 4: 482–494 (2019).
- Ewald F.C., Jacobs M.A.: Total elbow arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 182:137-142 (1984).
- Owens B.D., Williams A.E., Wolf J.M.: Risk factors for surgical complications in rotator cuff repair in a veteran population. *J Shoulder Elbow Surg.* 24:1707-1712 (2015).
- Kurtz S., Ong K., Lau E., Mowat F., Halpern M.: Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 *J.B.J.S.*, 89 pp. 780-785 (2007).
- Beam E., Osmon D.: Prosthetic Joint Infection Update. *Infectious Disease Clinics of North America.* 32:843-859 (2018).
- Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E.: Prosthetic-Joint Infections. *New England Journal of Medicine*, 351: 1645–1654 (2004).
- Del Pozo J.L., Patel R.: Infection Associated with Prosthetic Joints. *New England Journal of Medicine*, 361: 787–794 (2009).
- Boyle K.K., Wood S., Tarity T.D.: Low-Virulence Organisms and Periprosthetic Joint Infection—Biofilm Considerations of These Organisms. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 11: 409–419 (2018).
- Shohat N., Goswami K., Tan T.L., et al.: Fever and erythema are specific findings in detecting infection following total knee arthroplasty. *J. Bone Jt Infect.* 4:92–98 (2019).
- Kapadia B.H., Berg R.A., Daley J.A., Fritz J., Bhave A., Mont M.A.: Periprosthetic joint infection. *The Lancet*, 387(10016), 386–394 (2016).
- Berns E., Barrett C., Gardezi M., Spake C., Glasser J., Antoci V., Born C.T., Garcia D.R.: Current Clinical Methods for Detection of Peri-Prosthetic Joint Infection. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 21:645-653. (2020).
- Ting N.T., Della Valle C.J. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection—An Algorithm-Based Approach. *The Journal of Arthroplasty*, 32: 2047–2050 (2017).

14. Qu X., Zhai Z., Li H., Li H., Liu X., Zhu Z., Wang Y., Liu G., Dai K.: PCR-based diagnosis of prosthetic joint infection. *J. Clin. Microbiol.* 51(8):2742-2746. (2013).
15. Achermann Y., Vogt M., Leunig M., Wüst J., Trampuz A.: Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J. Clin. Microbiol.* 48:1208-1214 (2010).
16. Tsikopoulos K., Christofilos S.I., Kitridis D., Sidiropoulos K., Stoikos P.N., Gravalidis C., Givissis P., Papaioannidou P. Is sonication superior to dithiothreitol in diagnosis of periprosthetic joint infections? A meta-analysis. *Int Orthop.* 46:1215-1224 (2022).
17. Nagra N.S., Hamilton T.W., Ganatra S., Murray D.W., Pandit H. One-Stage versus two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 24:3106–3114 (2016).