

Update on Infections Associated with orthopaedic Implants:Diagnosis and management

ESCMID

Pamplona 7-9.06

EUCAST-i tööühma koosolek 24.10



Pamplona

- Linn Hispaania-Prantsusmaa piiril, Baskimaa ajalooline pealinn
- 195 853 elanikku



Pamplona

- Kuulus oma linna kaitsepühakule San Ferminile pühendatud festivali poolest
- San Fermi festival 6-14 juuli ja tähtsaim üritus pullijooks



Kursus, osalejad

- Osalejaid 110, väga erineva taustaga-
- kirurgid, infektsioonhaiguste arstid, mikrobioloogid.
- Üle maailma-India, Austraalia, LAV, Euroopa (Leedu, Poola)
- Tore sotsiaalprogramm-Pamplona Ülikooli muuseumi külastus, viinamarjakasvatuse /veinitööstuse väisamine.

Teemad

1. Biofilm, teke, probleemid.
2. Ortopeediliste implantaatidega seotud infektsioonide diagnostika.
3. Infektsioonide ravi.
4. Ravile raskesti alluvad infektsioonid.
5. Infektsioonide preventatsioon.

PJI liigeseimplantaadi ümbrise infektsioon, mis tekib peale totaalset artroplastikat

PJI periprosthetic joint infection

Kliinik-valu, liigese funktsiooni häirumine

Sagedus

- 2% puusa proteesimisel
- 2,4% põlve proteesimisel
- Diagnoos keeruline, ravi pikaajaline ja kallis.
-

PJI, MSIS (musculoskeletal infection society) kriteeriumid

- Siinustrakti moodustumine või
- On isoleeritud mikroob vähemalt 2-s erinevas proovis
- 4–6-st kriteeriumist
- Mäda eritumine liigesest
- Leukotsüütide hulga tõus sünoviaalvedelikus
- Neutrofiilide % tõus leukotsüütides
- SR ja CRP tõus veres
- Histoloogiline uuring
- Tekitaja isoleerimine ühes proovis

Biofilm

Kirurgide levinud ettekujutus bakteritest

- Kasvavad planktooniliselt, s.t. vabalt
- Paljunevad kiiresti
- On alati kultiveeritavad, aga
 - implantaatidega seotud infektsioonide ravis peab tuginema biofilmi teooriale
- 1970-l a-l koos EM-ga, bakterid elavad täiesti erinevat elu, kui nad on vabalt või kui nad moodustavad kogumikke (biofilmi)
-

Biofilm

BF on kapseldunud bakterite populatsioon, mida hoiab koos ja kaitseb bakterite poolt toodetud limataoline rakuväline aine (polüsahhariid)-maatriks.

Võib kinnituda pinnale (haav, kateeter vm) või hõljuda agregaadina, võib olla mono- või polümikroobne.

1. Planktooniliste (vabade) bakterite kinnitumine -sek
2. Mikrokolooniate moodustumine sek/min
3. Ekstratsellulaarse maatriksi moodustamine tunnid/päevad
4. BF küpsemine, tunnid /päevad.
5. Biofilmis algab bakterite kiire paljunemine ja nad paisatakse välja planktonina, bakterid tungivad kudedesse -infektsiooni ägenemine.

BF moodustumine

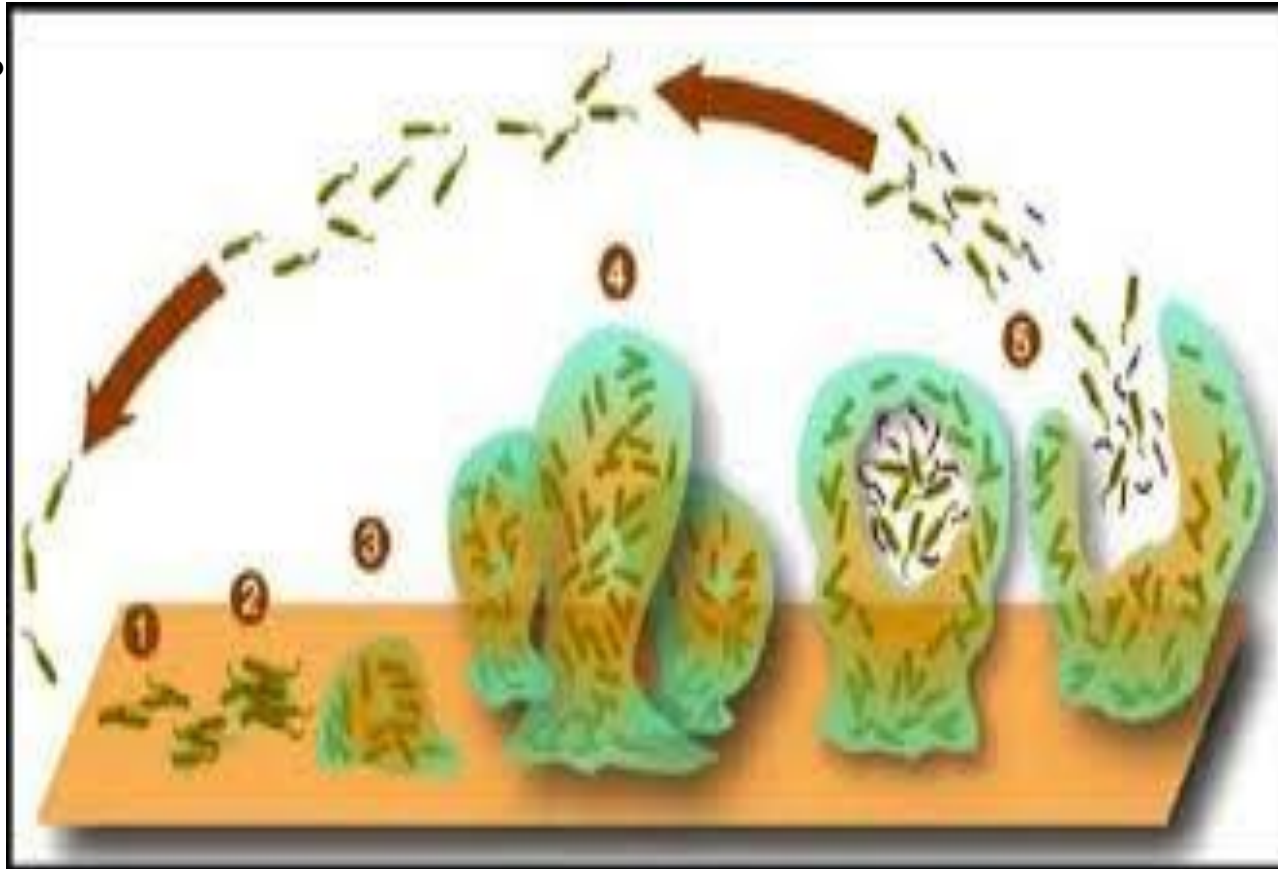
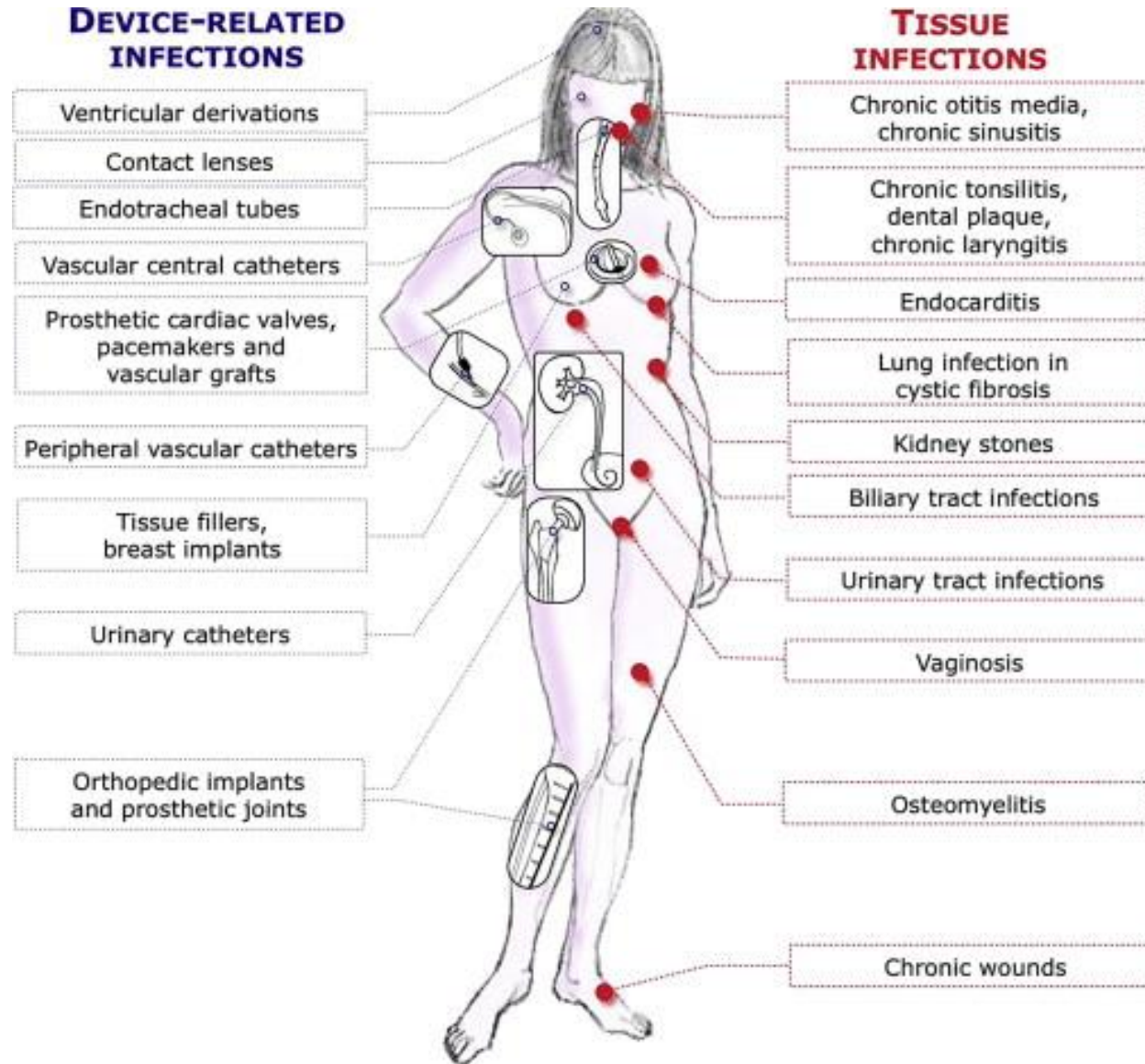


FIG. 1



Probleemid, mis seotud BF-ga

- BF adheseerub kiiresti proteesile(ka luule) ja inimese granulotsüüdid ei suuda seda elimineerida, tekib **krooniline põletik**
- Raviprobleemid-60-65 % mikroobidest jääb **biofilmis ellu**
- Lihtsam on rünnata noort BF(alla 1 kuu on noor)
- Profülaktika BF suhtes on efektiivne ja mõistlik

Biofilm

- Krooniline infektsioon
- Ei allu AB ravile
- Resistentne peremehe kaitsemehhanismidele
- Raske diagnoosida
- Kuidas kultiveerida, kuidas ravida??

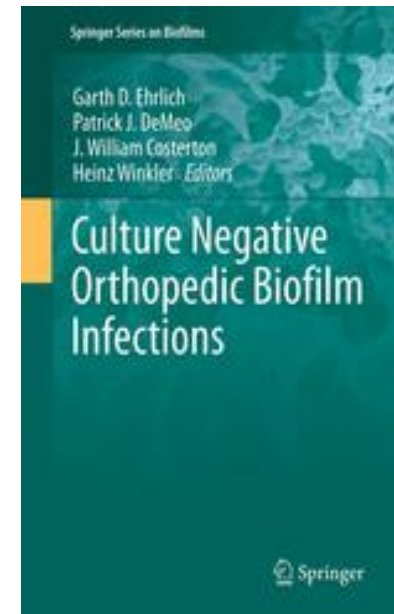
Ravi

- Alustada kohe peale haava revideerimist
- Daptomütsiin+ rifampitsiin
- Vankomütsiin+rifampitsiin
- Fluorokinoloonid
- Tulemused paremad kui tegemist noore biofilmi, korraliku annuse, pika raviga.
- NB! Lokaalne AB ravi pole mõistlik.

2. Implantaatidega seotud infektsioonide diagnostika. Kuidas parandada konventsionaalseid kultiveerimise tehnikaid (Maria Portello)

20-25%(-50%) ortopeediliste implantaatidega seotud infektsioonidest on kultuurnegatiivseid

- Eelnev AB ravi
- Aeglaselt kasvavad mikroobid
- Mittekultiveeritavad mikr-d
- Väikeste kolooniate variant



Külvamine-Kuldne standard

Külvamisele minev materjal sonifitseerida, seejärel külvata aeroobselt ja anaeroobselt ja inokuleerida puljongisse

Mitu proovi - 3-6

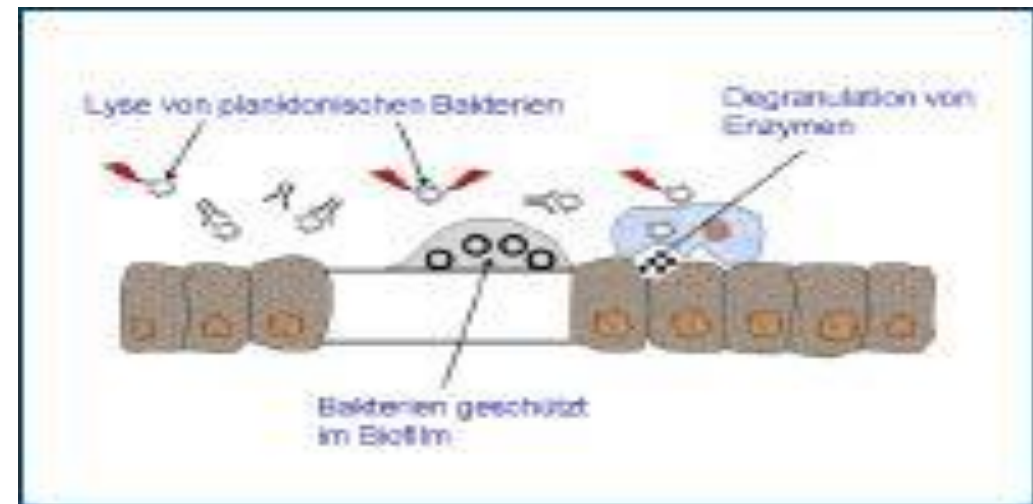
- Aeroobne külv 5-7 päeva
- Anaeroobne külv 14 päeva (Propionibacter acnes)
- Isoleerida kõik morfoloogilised variandid
- Puljong 14 päeva, kust teha uued väljakülvid.
- Kulturnegatiivsed puljongid uurida molekulaarselt.
-

Sonikatsioon

- Materjal asetatakse tihedalt suletavasse konteinerisse ja toimetatakse laborisse
- Lisatakse Ringeri lahust ja töödeldakse vorteksiga 30 ''
- Sonifitseeritakse
- s.t.madala sageduse ja intensiivsusega ultraheli vabastab bakterid biofilmist ümbritsevasse vedelikku(sonikaati)

Sonikatsioon 2

- Sonikatsiooni vedelik külvatakse tassidele.



Sonikatsiooni olulisus.

1. **Täpsus**-ultraheli ei tapa mikroobe ,nad eemaldatakse implantaadist/biofilmist ja neid on võimalik välja kasvatada(ka väikeste kolooniate variant)
2. **Kiirus**(võimaldab vähendada mikroobide määramise aega)
3. **Kvantitatiivne BF hindamine**(kuna bakterid jäävad ellu,kuid ei paljune sonikaadis,on võimalik nende kvantitatiivne hindamine (CFU/ml)
4. **Täiendavad uuringud** sonikaadis on bakterite tihedus kõrge ,tänu millele on võimalikud täiendavad mikrobioloogilised(PCR,Maldi)ja immunoloogilised uuringud(biomarkerid).

Sonikatsioon(SG) vs ilma sonikatsioonita.(NSG)

- Portugal T Reis jk
- 14 päeva pärast materjali inkubeerimist TSP-s(biopsia,periproteetiline materjal)
- sonifitseeriti 10 ``50 Hz,külvati aeroobselt ja anaeroobselt
- SG 51,7 % tekitaja
- NSG 35,5% tekitaja
-

Uuringud 2

- Hispaania, Bordonabe jk 2017
- 47 patsienti ,kel implantaat eemaldatud infektsiooni-nähtude tõttu
- Implantaadid sonifitseeriti,sonikaat külvati
- 10 ml Bactec pudelitesse (aeroob/anaeroob)
- tassidele
- lisaks konventsionaalne koetüki/sünoviaalvedeliku külv tassidele
- 23% positiivne,77 %negatiivne(kõik olid saanud AB ravi enne operatsiooni),
- 23 % olid Bactec pudelist Maldi-Tofiga

Mida teha kulturnegatiivse infektsiooniga

1. 2 nädalat mitte ravida antibiootikumidega
2. Uus materjal 3-5 erinevat (klaaspärlid+vorteks,sonikatsioon)külvata uuesti.
3. Multipleks PCR sonikaadist(sensitiivsus 88%, spetsiifilisus 20%)
4. Maldi sonikaadist
5. Mikrokalorimeetria(reguleeritud tingimustel on kasvuga kaasnev soojushulk kindla mikroorganismi jaoks iseloomulik suurus)

Biomarkerid PJI diagnoosimisel

Biomarkerid aastast 1973

- Sünoviaalne CRV (sens.85%,spetsiifilsus 95%)
- Sünoviaalne kalprotektiin(S/S 90 %)-ägeda infektsiooni puhul oluline
- Sünoviaalne leukocyte esterase
- HNE(Human Neutophil Elastate)

Alpha-defensin, 2003

Alpha-defensiin on antimikroobne peptiid, mida toodetakse neutrofiilide poolt vastusena patogeenide toimele.

- Ei sõltu antibiootikumravist .
- Annab hea tulemuse kulturnegatiivsetel juhtudel.
-
-

Alpha-defensin

Synovasure Alpha Defensin Lateral Flow Test(Zimmer Biomed) disainitud PJI diagnostikaks

- immuunkromatograafiline test , määrab alpha defensini sünoviaalvedelikus PJI kahtlusega patsientidel
- Synovasure PJI ELISA

Staphylococcus aureuse kandlus ja implantaadi paigaldamine.

- 30% inimestel SAU püsikandlus
- 35% vahelduv kandlus
- 27% ninas, 10-20 %, kurgus, 27% peopesadel
- 6-8% SAU kandjatest operatsiooni-järgsed tüsistused sagedasemad.
- (Maltal kontrollitakse kõiki haiglasse minejaid SAU kandluse osas)
- Külv kromogeensele söötmele või PCR

SAU 2

Analüüsi peaks võtma nii ninast kui kurgust
ühe tampooniga (``Ugly, but cheap``)

(Kurk positiivne, nina negatiivne 25% uuritutest)

Kindlasti peaks dekoloniseerima

diabeetikud, dialüüsihaiged, patsiendid dermatiidiga, pikaajalised
SAU kandjad.

Mupirocin, kloorheksidiin, oktenidiin (hea tundlikkus, madal
toksilisus).

Asüptomaatiline bakteruuria-kas omab mingit tähtsust implantaadi paigaldamise eelselt.

Kas rutiinne skriining ja ravi artroplastikasse tulijatel on vajalik?

Skriinimine vajalik, ravi?

Surrogaatmarker-võib ennustada PJI teket

Asümptomaatilise bakteruuriaga patsientidel on kõrgem PJI, nendel patsientidel sagedamini gramneg tekitaja.

(samamoodi on leitud, et haavas ja uriinis on erinevad tekitajad)

Asümptomaatiline bakteruuria 2

- raviga spetsiifilisi gruppe(üle 65 aastased, diabeetikud, ülekaalulised)
- AB profülaktikasse lisada ertapeneem või gentamütsiin

Antimikroobne profülaktika implantaatide paigaldamisel

Parim on 1 tund enne lõiget(tsefalosporiinid) või 2 tundi-vankomütsiin(FD),

uuemad tööd soovitavad ka pool tundi enne lõiget

1 kordne profülaktika on parem kui pikaajaline,

kui operatsioon üle 3 tunni või operatsioon suure verekaotusega teostatakse korduv AB

Soovitav Cefazolin, kui riigis MRSA >15 %, vanko või teikoplaniin

Lisaks erinevad probleemid

- Kas mõistlikum on reimplanteerida ühes etapis või kahes etapis
- Kuidas ravida resistentseid infektsioone
- Uued materjalid ortopeedias
- Spinaalimplantaadid

Kokkuvõtteks

Kuidas parandada külvi tundlikkust-sonikatsioon(saab kasutada ka i/v kateetrite puhul),Maldi sonikaadist,PCR sonikaadist

Alpha-defensiin test-kas sellest võiks olla ortopeedidele abi,samuti kalprotektiini määramine sünoviaalvedelikust.

Mida arvata uriini külvamisest artroplastikale tulijatel?



Salmonella antigeeni määramine väljaheidetest vs külv

Juuli-oktoober 2016 LTKH

- 42 Salmonella väljakülvi
 - (15 Salm D grupp; 25 Salm B grupp ; 2 Salm.C grupp)
- neist AG positiivne 4-l juhul(Salm B gr)
- (CerTest) 9,5%
- 12 Salmonella külv positiivne
- neist 8-l AG (Mascia Brunelli) positiivne 70%

Campylobacter külv vs AG

Juuli-september 2016

42 Kampülobakteri väljakülvi

(39 Camp.jejuni; 3 Camp.sp)

AG positiivne(Certest)28 juhul (66%)