Κεφάλαιο 10

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ, ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ

Συντονιστής:
Περικλής Παναγόπουλος

Ομάδα Εργασίας:
Κυριακή Κανελλακοπούλου, Πέτρος Ραφαηλίδης, Κωνσταντίνος Μαλίζος, ΕιρήνηΤερζή

1. Ορισμός

Η οστεομυελίτιδα είναι μία φλεγμονώδης εξεργασία του οστού που προκαλείται από παθογόνο μικροοργανισμό και συνοδεύεται από οίδημα, αγγειακή συμφόρηση, θρόμβωση των μικρών αγγείων και, τελικά, οστική νέκρωση. Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης (π.χ. Cierny-Mader, Waldvogel) ανάλογα με την παθογένεια (αιματογενής, κατά συνέχεια ιστού, μετατραυματική), τη διάρκεια (οξεία, υποξεία, χρόνια), τον ξενιστή (ανοσοεπαρκής, ανοσοκατασταλμένος).
Τα συχνότερα παθογόνα αίτια είναι οι σταφυλόκοκκοι (60-80%) και ακολουθούν άλλα Gram θετικά μικρόβια (στρεπτόκοκκοι, εντερόκοκκοι) καθώς και Gram αρνητικά, ενώ λιγότερο συχνά ανευρίσκονται αναερόβια, και σπανιότερα μύκητες και μυκοβακτηρίδια. Η οξεία οστεομυελίτιδα στον ενήλικα εντοπίζεται συχνότερα στα πλατέα οστά και ιδίως στη σπονδυλική στήλη. Τα συχνότερα αίτια είναι σταφυλόκοκκοι και Gram αρνητικά παθογόνα. Η χρόνια οστεομυελίτιδα συνήθως προκαλείται από βλάβη που επινέμεται το περιόστεο (δήγμα, νήσουσα βλάβη μαλακών μορίων), ανοιχτά κατάγματα, χειρουργικές επεμβάσεις πλησίον του οστού, καθώς και προσβολή οστού κατά συνέχεια ιστών από γειτνιάζουσα σηπτική εστία μαλακών μορίων. Η ύπαρξη νεκρωμένου οστού είναι χαρακτηριστικό της χρόνιας οστεομυελίτιδας.

2. Μικροβιολογία

Πίνακας 1. Συνήθη βακτηριακά αίτια χρόνιας οστεομυελίτιδας

Βακτήριο	**Επιδημιολογικά στοιχεία**
Staphylococcus aureus	50-70% το συνηθέστερο παθογόνο

Coagulase-negative Staphylococci Gram αρνητικά αερόβια (π.χ. *Escherichia coli*) *Pseudomonas aeruginosa*	30-50% σε παρουσία ξένων σωμάτων 25% σε νοσοκομειακή λοίμωξη ή επιμολυσμένο, επιπλεγμένο κάταγμα, 50%, σε μετατραυματική οστεομυελίτιδα, σε χρήστες IV ουσιών
Salmonella sp. *Streptococcus pneumoniae* Αναερόβια	20% σε δρεπανοκυτταρική νόσο 20% σε δρεπανοκυτταρική νόσο >5% του συνόλου, μεικτές λοιμώξεις

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά παθογόνα αίτια οστεομυελίτιδας σε ειδικούς πληθυσμούς

Δρεπανοκυτταρική ή μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία	*Salmonella spp., Streptococcus pneumoniae*
Ασθενείς HIV (+)	*Bartonella henselae, Bartonella quintana*
Μετά από δήγματα ζώων	*Pasteurella multocida, Eikenella corrodens*
Ανοσοκατασταλμένοι	*Aspergillus spp., Candida albicans, Mycobacterium spp.*
Πληθυσμοί σε ενδημικές περιοχές	*Brucella melitensis, Coxiella burnetii*
Χρήστες IV ουσιών	*Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Eikenella spp., Candida spp., Mycobacterium tuberculosis*

3. Διαγνωστική προσέγγιση οστεομυελίτιδας **(Σχήμα 1)**

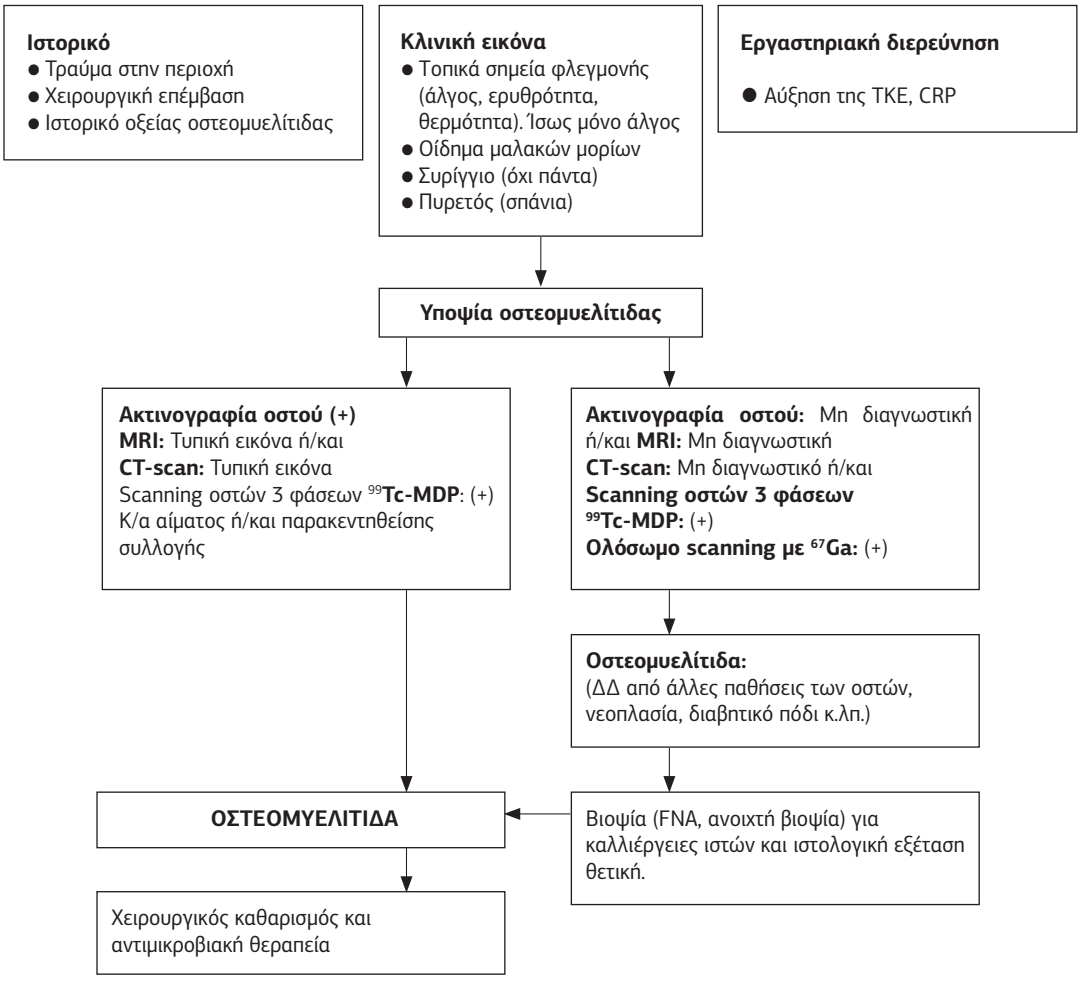
α) Δείκτες φλεγμονής: ποσοτική CRP, ΤΚΕ. Είναι χρήσιμοι και για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου.
β) Καλλιέργειες:
- Καλλιέργεια αίματος: είναι θετική στο 50% των περιπτώσεων της οξείας αιματογενούς οστεομυελίτιδας.
- Καλλιέργειες οστού μετά από ανοικτή ή κλειστή βιοψία (FNA) μέσα από υγιές δέρμα.
- Στη χρόνια οστεομυελίτιδα συνιστάται διακοπή τυχόν χορηγουμένων αντιμικροβιακών για >2 εβδομάδες, διότι έτσι αυξάνεται η ευαισθησία των διεγχειρητικών καλλιεργειών.
- Διεγχειρητικές καλλιέργειες: χρειάζονται >6 για την τεκμηρίωση του παθογόνου αίτιου.
- Καλλιέργεια συριγγίου: αναξιόπιστη. Ίσως αντανακλά το παθογόνο, μόνο όταν απομονώνεται *S. aureus*.

γ) Παθολογοανατομική εξέταση διεγχειρητικών δειγμάτων: είναι υποχρεωτική. Η παρουσία >5-10 ουδετεροφίλων ανά οπτικό πεδίο σε περισσότερες από 2 ιστολογικές τομές είναι ενδεικτική λοίμωξης (ευαισθησία 43-84%, ειδικότητα 93-97%).
δ) Πολυπλεγματική αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης οστικού δείγματος: μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση γενετικού υλικού μικροοργανισμών που ενέχονται στην παθογένεια, σε συντομότερο χρόνο. Μπορεί, όμως, να ανιχνεύει μικροοργανισμούς λόγω επιμόλυνσης του δείγματος.
ε) Απεικονιστικές μέθοδοι:
- *Ψηφιακή ακτινογραφία*: καθυστέρηση στην απεικόνιση ευρημάτων όπως τοπική οστεοπενία, πάχυνση και σκλήρυνση του οστικού φλοιού και υπέγερση του περιοστέου τις πρώτες 10-14 ημέρες της νόσου. Οστεόλυση και δημιουργία νέου οστού δεν παρατηρούνται, παρά μόνο αν έχει προσβληθεί >50% της οστικής εξωκυττάριας ουσίας. Συνεπώς, αρνητική ακτινογραφία δεν αποκλείει την οστεομυελίτιδα.

- *U/S*: Χρήσιμο για τη διάγνωση σε πραγματικό χρόνο μιας εξελισσόμενης συλλογής στα μαλακά μόρια καθώς και για καθοδηγούμενη παρακέντηση της συλλογής.
- *CT-scan*: Απεικόνιση της έκτασης της βλάβης. Ζητείται και όταν υπάρχει αντένδειξη MRI (βηματοδότης, προσθετική βαλβίδα, μη συμβατά ορθοπαιδικά εμφυτεύματα.
- *MRI*: Μέθοδος εκλογής. Ευαισθησία 95-100%, ειδικότητα 90%. Ωστόσο, δεν συνιστάται στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου μετά από θεραπεία. Με την προσθήκη σκιαγραφικού και ειδικούς αλγορίθμους αυξάνεται η ειδικότητα. Πλεονεκτεί στην ανάδειξη επισκληρίδιου αποστήματος.
- *Πυρηνική ιατρική* (σπινθηρογραφήματα):

α) Scanning οστών 3 φάσεων με τεχνήτιο ^{99m}Tc-MDP: Ευαισθησία >90%, ειδικότητα ~33%. Θετικό για οστική φλεγμονή, όταν και οι 3 φάσεις είναι θετικές. Το αρνητικό αποτέλεσμα ουσιαστικά αποκλείει την ενεργό νόσο. Μετά από χειρουργική επέμβαση, παραμένει θετικό επί 1-1,5 έτος. Επί υποψίας οστεομυελίτιδας, ενδείκνυνται επίσης το ^{99m}Tc-Sulfur Colloid ή το Leukoscan.

Σχήμα 1. Διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος χρόνιας οστεομυελίτιδας



β) Scanning με 67Ga: ευαισθησία 70%, ειδικότητα ως 100%. Ο συνδυασμός των σπινθηρογραφημάτων με τεχνήτιο και γάλλιο αυξάνει τη διαγνωστική αξία των μεθόδων αυτών.
γ) FDG-PET CT scan (Fluorodeoxyglucose - Positron Emission Tomography CT): υψηλή ευαισθησία (>95%). Η μέχρι τώρα εμπειρία αφορά τη διάγνωση οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι και στη σπονδυλική στήλη, όπου διαφαίνεται θετική προγνωστική αξία έως 94% και αρνητική προγνωστική αξία 90%. Η εξέταση αποβαίνει θετική τόσο σε οστεομυελίτιδα με θετική καλλιέργεια όσο και σε οστεομυελίτιδα με αρνητική καλλιέργεια. Μπορεί να βοηθήσει στα σπάνια περιστατικά που η MRI είναι αρνητική ή δεν δύναται να διενεργηθεί λόγω αντένδειξης.

4. Θεραπεία

Δεν συνιστάται μακροχρόνια αντιμικροβιακή αγωγή πριν τον χειρουργικό καθαρισμό. Η θεραπεία της οστεομυελίτιδας είναι πρωτίστως χειρουργική. Συνιστάται συνδυασμός *εκτεταμένου* χειρουργικού καθαρισμού επί υγιών ιστών και αντιμικροβιακής αγωγής.

4.1. Χειρουργική θεραπεία

- Χειρουργικός καθαρισμός (Bone debridement),
- Κάλυψη νεκρού χώρου (Reconstruction & dead space management),
- Οστική σταθεροποίηση (Bone stabilization),
- Οστική αποκατάσταση με αυτόλογα οστικά μοσχεύματα ή/και διατατική οστεογένεση,
- Κάλυψη μαλακών μορίων (Soft tissue coverage). Σε αδυναμία κάλυψης σε πρώτο χρόνο το τραύμα παραμένει ανοικτό, γίνεται πλήρωση του κενού χώρου με ακρυλικό τσιμέντο προσμεμειγμένο με σκόνη αντιμικροβιακών (βανκομυκίνη, ιμιπενέμη κ.λπ.) και κάλυψη με αποστειρωμένη αυτοκόλλητη μεμβράνη για 3-4 ημέρες. Αλλαγή και επανάληψη του καθαρισμού, εάν ο κενός χώρος δεν είναι καθαρός.

4.2. Αντιμικροβιακή αγωγή

Ως χρόνος έναρξης της αντιμικροβιακής αγωγής θεωρείται η ημερομηνία του χειρουργικού καθαρισμού. Αρχικά, χορηγείται ενδοφλέβια αγωγή για τουλάχιστον 2 εβδομάδες και στη συνέχεια per os θεραπεία.

4.1.1. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή μέχρι το αποτέλεσμα των διεγχειρητικών καλλιεργειών.

Α. Ασθενείς από την κοινότητα χωρίς προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών το τελευταίο τρίμηνο:

- Κλινδαμυκίνη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (κοτριμοξαζόλη) ή κινολόνη ή αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή φουσιδικό Na ή μινοκυκλίνη. Ο συνδυασμός ενός από τα παραπάνω αντιμικροβιακά με ριφαμπικίνη είναι δυνατός. Άλλοι συνδυασμοί αντιμικροβιακών: α) κλινδαμυκίνη + κινολόνη ή κοτριμοξαζόλη, β) φουσιδικό Na + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη και δ) μινοκυκλίνη + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη.
- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από MRSA κοινότητας, χορηγείται βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη, σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη. Εναλλακτικά δύναται να χορηγηθεί δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη.
- Σε ασθενείς με αιμοφαιρινοπάθεια συνιστάται αντισταφυλοκοκκική αγωγή σε συνδυασμό με σιπροφλοξασίνη ή κεφτριαξόνη.
- Σε χρήστες IV ουσιών συνιστάται συνδυασμένη αντισταφυλοκοκκική και αντιψευδομοναδική αγωγή (ενδεικτικά: σιπροφλοξασίνη + κλινδαμυκίνη). Επί υποψίας MRSA επιβάλλεται τροποποίηση της αγωγής.

Β. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για νοσοκομειακό στέλεχος MRSA ή πολυανθεκτικών Gram αρνητικών μικροβίων (μετεγχειρητική οστεομυελίτιδα).

- Συνιστώνται γλυκοπεπτίδια (βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη) σε συνδυασμό με καρβαπενέμες (ιμιπενέμη, μεροπενέμη - εξαιρούμενης της ερταπενέμης που δεν είναι δραστική στην ψευδομονάδα).

- Σε σηπτικό νοσοκομειακό ασθενή ή ασθενή ΜΕΘ εξετάζεται η προσθήκη κολιμυκίνης.
- Εναλλακτικά στα γλυκοπεπτίδια, χορηγείται δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη.

4.1.2. Αιτιολογική θεραπεία βάσει του αποτελέσματος των διεγχειρητικών καλλιεργειών **(Πίνακας 3)**

Πίνακας 3. Αιτιολογική αντιμικροβιακή θεραπεία οστεομυελίτιδας

Μικροοργανισμός	**Επιλογές αντιμικροβιακών***
S. aureus (ευαίσθητος στη μεθικιλλίνη - MSSA)	● Αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (π.χ. κλοξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη) i.v. ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη **ή** τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη **ή** σιπροφλοξασίνη **ή** μινοκυκλίνη **ή** φουσιδικό Na. ● Φουσιδικό Na ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη (τα ανωτέρω μπορούν να συνδυασθούν μεταξύ τους ανάλογα με τις ευαισθησίες του στελέχους. Η αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη συνιστάται στην αρχική ενδοφλέβια αγωγή). ● Νταλμπαβανσίνη**
S. aureus (ανθεκτικός στη μεθικιλλίνη - MRSA)	● Βανκομυκίνη **ή** τεϊκοπλανίνη (εναλλακτικά δαπτομυκίνη σε υψηλές δοσολογίες ως 10 mg/kg ή λινεζολίδη). Αν MIC στη βανκομυκίνη >1 μg/ml) ή δεν συνιστάται η χορήγηση βανκομυκίνης, προτείνεται δαπτομυκίνη σε υψηλές δοσολογίες ως 10 mg/kg ή λινεζολίδη ± ριφαμπικίνη βάσει των ευαισθησιών του αντιβιογράμματος. ● Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη **ή** νεότερη κινολόνη (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη αλλά και λεβοφλοξασίνη/μοξιφλοξασίνη) **ή** μινοκυκλίνη **ή** φουσιδικό Na. ● Φουσιδικό Na ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη. ● Νταλμπαβανσίνη**
Coagulase-negative Staphylococci (CNS)	Όπως σε MR *S. aureus*. Προσοχή στη MIC της βανκομυκίνης/τεϊκοπλανίνης. Συνήθως οι CNS έχουν αυξημένη MIC στην τεϊκοπλανίνη και ενίοτε και στη βανκομυκίνη.
Streptococcus sp.	Πενικιλλίνη G **ή** αμπικιλλίνη **ή** κλινδαμυκίνη **ή** κινολόνη (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη) **ή** κεφτριαξόνη.
Enterococcus sp.	Αμπικιλλίνη **ή** αμοξυκιλλίνη ± γενταμικίνη **Επί αντοχής στην αμπικιλλίνη:** Βανκομυκίνη. Αν **VRE** (ανθεκτικός στα γλυκοπεπτίδια εντερόκοκκος): λινεζολίδη **ή** δαπτομυκίνη σε υψηλή δοσολογία (βλ. ανωτέρω)
Gram αρνητικά βακτηρίδια πλην *P. aeruginosa*	Νεότερη κινολόνη (σιπροφλοξασίνη ή οφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη) **ή** αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη **ή** αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό i.v. **ή** πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη i.v. **ή** κεφαλοσπορίνη γ'-δ' γενεάς (κεφτριαξόνη, ή κεφταζιδίμη, ή κεφοταξίμη ή κεφεπίμη) i.v. **ή** αζτρεονάμη **ή** καρβαπενέμες (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη, ερταπενέμη) i.v.
Pseudomonas aeruginosa	Σιπροφλοξασίνη (iv/po) **ή** κεφταζιδίμη **ή** κεφεπίμη **ή** αζτρεονάμη **ή** καρβαπενέμη (μεροπενέμη, ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, πλην ερταπενέμης) **ή** κολιμυκίνη **ή** κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη** **ή** κεφτολαζόνη/ταζομπακτάμη**

** Για τα δοσολογικά σχήματα βλ. σχόλια στη διάρκεια θεραπείας (4.1.3.).*
*** Off-label χρήση σε επιλεγμένα περιστατικά.*

4.1.3. Διάρκεια θεραπείας
Οξεία οστεομυελίτιδα: 4-6 εβδομάδες.
Η διάρκεια θεραπείας της **χρόνιας οστεομυελίτιδας** είναι >6 εβδομάδες, συνήθως 3 μήνες, δυνατόν μέχρι και 6 μήνες, ανάλογα με την κλινικοεργαστηριακή πορεία του ασθενούς. Η θεραπεία εξατομικεύεται. Μακρύτερος χρόνος θεραπείας απαιτείται σε οστεομυελίτιδα ποδοκνημικής (>3 μήνες) ή σε τοποθέτηση οστικών μοσχευμάτων (έως 6 μήνες).
Δοσολογικά σχήματα:
- Πενικιλλίνη G: 3-4.000.000 IU x 6, i.v.
- Αμπικιλλίνη: 2g x 4, i.v.
- Αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (κλοξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη): 2 g x 6, i.v. ή 1 g x 4, p.o.
- Αμπικιλλίνη ή αμοξυκιλλίνη: 3 g x 4, i.v. ή 1 g x 3, p.o
- Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη: 3 g x 4, i.v.
- Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό: 1,2 g x 3, i.v.
- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη: 4,5 g x 4, i.v.
- Κεφαλοσπορίνη γ'-δ' γενεάς: κεφτριαξόνη 2 g x 1 i.v. ή i.m., κεφταζιδίμη 2 g x 3 i.v., κεφοταξίμη 2 g x 3 i.v., κεφεπίμη 2 g x 3 i.v.
- Αζτρεονάμη: 2 g x 3, i.v.
- Κλινδαμυκίνη: 600 mg x 3, i.v. ή 300 mg x 4, p.o.
- Κοτριμοξαζόλη: 960 mg x 3 ή x 2, i.v. ή p.o.
- Φουσιδικό Na: 500 mg x 3, i.v. ή p.o.
- Ριφαμπικίνη: 600 mg + 300 mg, i.v. ή p.o. (δεν χρησιμοποιείται ποτέ ως μονοθεραπεία αλλά πάντα σε συνδυασμό με άλλο αντιβιοτικό, λόγω ταχείας ανάπτυξης αντοχής).
- Σιπροφλοξασίνη: 600 mg x 2 (ή 400 mg x 3), i.v. ή 750 mg x 2 (1g x 2 σε ψευδομονάδα), p.o.
- Οφλοξασίνη: 400 mg x 2, i.v. ή p.o.
- Λεβοφλοξασίνη: 750 mg x 1 ή 500 mg x 2, i.v. ή p.o.
- Μοξιφλοξασίνη: 400 mg x 1, i.v. ή p.o.
- Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη: 2,5 g x 3, i.v. (off-label χρήση)
- Κεφτολαζόνη/ταζομπακτάμη: 3 g x 3, i.v. (off-label χρήση)
- Γενταμικίνη: 1 mg/kg x 3, i.v.
- Βανκομυκίνη: 15-20 mg/kg x 2, i.v.
- Δαπτομυκίνη: 8-10 mg/kg x 1, i.v.
- Τεϊκοπλανίνη: 10-12 mg/kg, i.v. ή i.m. (μετά από φόρτιση με 400 mg ανά 12ωρο κατά το πρώτο 24ωρο της αγωγής).
- Λινεζολίδη: 600 mg x 2, i.v. ή p.o.
- Νταλμπαβανσίνη: 1500 mg τις ημέρες 1 και 8 (off-label χρήση)

5. Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στην ορθοπαιδική

Η επιλογή του αντιβιοτικού εξαρτάται από την επιδημιολογία και τη μικροβιακή αντοχή σε κάθε νοσοκομείο (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 4. Χημειοπροφύλαξη στην ορθοπαιδική

Ενδείξεις χημειοπροφύλαξης	**Δοσολογία (i.v.)**	**Αριθμός δόσεων**
Ολική αρθροπλαστική	Βανκομυκίνη 1 g **ή** Τεϊκοπλανίνη 10 mg/kg **ή** Κεφαζολίνη 1 - 2 g **ή** Κεφουροξίμη 1,5 g	1-2 1 1-2 1-2
Εσωτερική οστεοσύνθεση κλειστού κατάγματος	Ως επί αρθροπλαστικών	1-2
Ανοικτά κατάγματα (ταξινόμηση Gustilo)	**Ημερήσια δοσολογία**	**Διάρκεια αγωγής**
Τύπου I & II	Κεφουροξίμη 1,5 g x 3 **ή** Κλινδαμυκίνη 600 mg x 3	1 ημέρα
Τύπου III	Κεφουροξίμη 1,5 g x 3 + μετρονιδαζόλη 500 mg x 3 **ή** Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάνη 3 g x 4 **ή** Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό 1 g x 3	3-5 ημέρες

Σχόλια:

1. Η πρώτη δόση των αντιμικροβιακών χορηγείται με την είσοδο στην αναισθησία. Η επόμενη δόση της κεφουροξίμης και της κεφαζολίνης χορηγείται 8 ώρες μετά από την πρώτη δόση.
2. Η χρήση της βανκομυκίνης ή της τεϊκοπλανίνης συνιστάται: α) σε νοσοκομεία με επιπολασμό σταφυλόκοκκων ανθεκτικών στη μεθικιλλίνη (MRSA και MRSE) >20% και β) επί αλλεργίας στις β-λακτάμες. Η πρώτη δόση της βανκομυκίνης χορηγείται 1 ώρα πριν την έναρξη του χειρουργείου και με διάρκεια έγχυσης 1 ώρα. Η δεύτερη δόση χορηγείται μετά από 12 ώρες.
3. Αν συμβεί μεγάλη αιμορραγία (>1,5 l αίματος) ή αν η χειρουργική επέμβαση παραταθεί, χορηγείται επιπλέον δόση βανκομυκίνης (σε παράταση >6 ωρών) ή κεφαζολίνης (σε παράταση >3 ωρών).
4. Η αντιμικροβιακή προφύλαξη των ανοιχτών καταγμάτων συνιστά, ουσιαστικά, θεραπεία. Η αγωγή αυτή προηγείται του χειρουργικού καθαρισμού και πρέπει να χορηγείται παρεντερικώς και άμεσα, κατά το δυνατόν εντός 3 ωρών και οπωσδήποτε εντός 6-8 ωρών από τον τραυματισμό. Αν ακολουθήσει δεύτερος χειρουργικός χειρισμός (π.χ. τοποθέτηση οστικού μοσχεύματος, σύγκλειση τραύματος), χορηγούνται εκ νέου αντιμικροβιακά το πολύ για άλλες 3 ημέρες και με βάση τα αποτελέσματα των ενδοεγχειρητικών καλλιεργειών. Οι τοπικές πλύσεις με αντιμικροβιακά δεν συνιστώνται.
5. Αν χρησιμοποιηθεί εγγύς περιχειρίδα (tourniquet), η έγχυση του αντιμικροβιακού πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 20 min πριν την τοποθέτησή της.
6. Δεν συνιστάται η συνεχιζόμενη χορήγηση αντιμικροβιακών πέραν της ενδεδειγμένης διάρκειας, παρά τις διάφορες αιτιάσεις (π.χ. αντιμικροβιακά έως ότου αφαιρεθούν οι παροχετεύσεις μετά την επέμβαση).
7. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ρευματοειδή αρθρίτιδα, λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και πρόσφατη (<2 έτη) τοποθέτηση αρθροπλαστικής, συνιστάται χημειοπροφύλαξη, όπως για τις αιματηρές οδοντιατρικές επεμβάσεις και τους ουρολογικούς χειρισμούς.

6. Σηπτική αρθρίτιδα

6.1. Ορισμός - Επιδημιολογία

Η σηπτική αρθρίτιδα είναι μία κατά κανόνα αιματογενής μικροβιακή φλεγμονή του αρθρικού υμένα, που απειλεί την ακεραιότητα του αρθρικού χόνδρου και απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση. Η νοσοκομειακή θνητότητα είναι ~2,6%. Οι συνηθέστερες εντοπίσεις είναι το γόνατο (45%) και το ισχίο (15%). Οι προδιαθεσικοί παράγοντες (στο 88% των περιπτώσεων) παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5** και τα κυριότερα παθογόνα στον **Πίνακα 6.**

Πίνακας 5. Προδιαθεσικοί παράγοντες για ανάπτυξη σηπτικής αρθριτίδας

Πρωτεύοντες	**Δευτερεύοντες**
Ρευματοειδής αρθρίτιδα Ερυθηματώδης λύκος Οστεοαρθρίτιδα Ουρική - ψευδοουρική αρθρίτιδα Τραύμα Χειρουργική επέμβαση	Αρθροσκόπηση Ενδαρθρική έγχυση φαρμάκων Ψωρίαση Έκζεμα Άτονα έλκη Ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών Σακχαρώδης διαβήτης Νεφρική ανεπάρκεια Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα Χρήση anti-TNF παραγόντων Ηλικία άνω των 80 ετών

Πίνακας 6. Κυριότερα παθογόνα σηπτικής αρθρίτιδας

Gram θετικοί μικροοργανισμοί (90%)	**Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί**	**Ειδικά παθογόνα**
Staphylococcus aureus (44%) *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus pneumoniae*	*Neisseria gonorrhoeae* *Neisseria meningitidis* *Pseudomonas aeruginosa* (χρήστες iv ουσιών) Άλλα Gram αρνητικά βακτηρίδια	*Mycobacterium tuberculosis και non tuberculosis* *Brucella* spp. *Streptobacillus moniliformis* Άλλα σπανιότερα

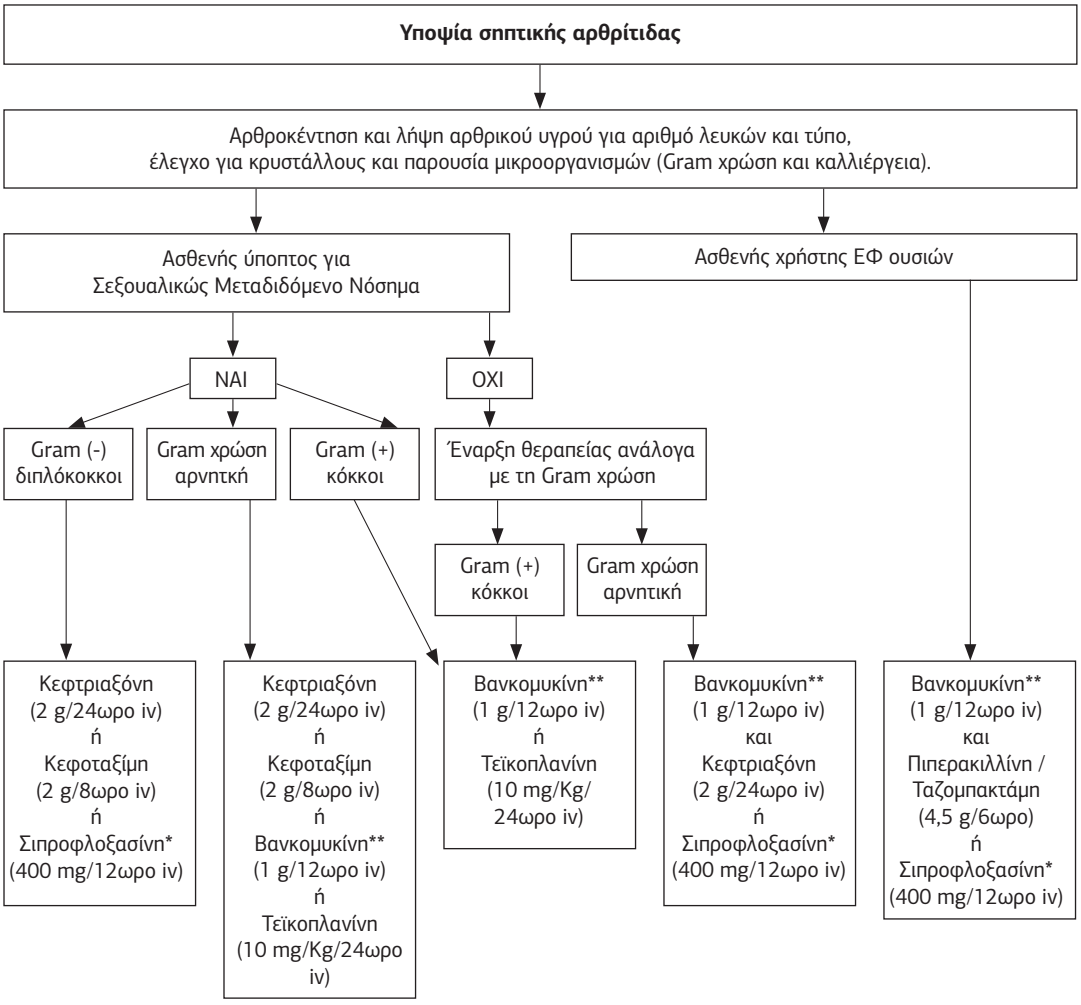
Διαγνωστική προσέγγιση

- Αρθροκέντηση και λήψη αρθρικού υγρού: λευκά αιμοσφαίρια >50.000/mm^3, με υπεροχή των πολυμορφοπυρήνων (στο 65%).
- Άμεσος κατά Gram χρώση: 71% θετική αν το παθογόνο είναι Gram θετικό.
- Καλλιέργεια αρθρικού υγρού: σε γονοκοκκική αρθρίτιδα είναι θετική σε <50%. Σε μη γονοκοκκική αρθρίτιδα είναι θετική σε >90%.
- Το αρθρικό υγρό πρέπει να ενοφθαλμίζεται σε θρεπτικό υλικό καλλιεργειών αίματος.
- Η χρήση πολυπλεγματικής PCR μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση γενετικού υλικού μικροοργανισμών που ενέχονται στην παθογένεια σε συντομότερο χρόνο.

Απεικονιστικός έλεγχος:

- Ακτινογραφίες: μη βοηθητικές σε πρώιμη φάση.
- Υπερηχογράφημα: ιδιαίτερα χρήσιμο για τη διάγνωση συλλογής υγρού στο ισχίο και στον ώμο και για την καθοδήγηση της αρθροκέντησης.
- MRI: πρώιμη διάγνωση ενδαρθρικής συλλογής και διαβρώσεων χόνδρων και οστών.
- CT: χαμηλή διαγνωστική αξία σε πρώιμο στάδιο, μπορεί να αναδείξει τις οστικές αλλοιώσεις σε παραμελημένες περιπτώσεις.

Σχήμα 2. Αλγόριθμος εμπειρικής θεραπείας σηπτικής αρθρίτιδας



**Σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά. **Εναλλακτικά: δαπτομυκίνη, λινεζολίδη.*

Σχόλια:

- Το εμπειρικό σχήμα τροποποιείται ανάλογα με το αποτέλεσμα των καλλιεργειών.
- Διάρκεια θεραπείας: 14 ημέρες i.v. και στη συνέχεια 14 ημέρες από του στόματος.
- Θεραπεία γονοκοκκικής αρθρίτιδας: 7-10 ημέρες.
- Απαραίτητη η παροχέτευση με αρθροκέντηση, μέχρι την εξαφάνιση της συλλογής και την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών. Η αρθροκέντηση που αποδίδει πύο απαιτεί **αρθροσκόπηση** για παροχέτευση της άρθρωσης, **έκπλυση** του πύου και επί ανεύρεσης σηπτικού «πάνου» εκτελείται **αρθροτομή** για ανοικτό καθαρισμό της άρθρωσης, προκειμένου να αποφευχθεί η χονδρόλυση και η ανεπιστρεπτί απώλεια της λειτουργικότητας.
- Δεν συνιστάται η ενδαρθρική έγχυση διαλυμάτων αντιμικροβιακών.
- Στη σηπτική αρθρίτιδα του ισχίου, σε περίπτωση ανεπιτυχούς ανταπόκρισης μετά από αντιμικροβιακή θεραπεία με συνοδό αρθροκέντηση, επιβάλλεται άμεση χειρουργική παροχέτευση.

7. Σπονδυλοδισκίτιδα

7.1. Ορισμοί - Επιδημιολογία

- Σηπτική δισκίτιδα: προσβολή μεσοσπονδυλίου δίσκου από λοιμώδη αίτια.
- Σπονδυλοδισκίτιδα: εγκατεστημένη λοίμωξη με διαβρώσεις παρακειμένων σπονδύλων–πλακών.
- Είναι δυνατόν να επιπλακούν από επισκληρίδια ή παρασπονδυλική συλλογή και σπανιότερα από μηνιγγίτιδα.
- Αποτελούν το 2-7% των οστεομυελίτιδων
- Προσβολή αυχενικής μοίρας (15-20%), θωρακικής (35%), οσφυϊκής (50%).

7.2. Παράγοντες κινδύνου (>25%)

- Σακχαρώδης διαβήτης.
- Χρήση ενδοφλεβίων ουσιών.
- Λοιμώξεις ουροποιητικού.
- Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων.
- Ηλικιωμένοι.
- Νεφρική ανεπάρκεια.
- Άρρεν φύλο.
- Ρευματολογικά νοσήματα.
- Ανοσοκαταστολή (HIV λοίμωξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών, μονοκλωνικών αντισωμάτων και άλλων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων).

7.3. Παθογόνοι μικροοργανισμοί (Πίνακας 7)

Παθογόνο	**Χαρακτηριστικά**
S. aureus	Το συχνότερο παθογόνο (60% επί του συνόλου)
CNS[1]	Συνήθως μετεγχειρητικά
Streptococcus spp[2]	Πιο συχνά σε ενδοκαρδίτιδα
Enterococcus spp	Πιο συχνά σε ενδοκαρδίτιδα
Enterobacter spp	Μετεγχειρητικά
Pseudomonas aeruginosa	Χρήστες iv ουσιών
Salmonella spp.	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Fungi[3]	Χρήστες iv ουσιών, ανοσοκατασταλμένοι
Mycobacterium tuberculosis	Αυξημένη συχνότητα σε ενδημικές περιοχές
Brucella spp., *Coxiella burnetii*	Ανευρίσκονται στις Μεσογειακές χώρες

1. Coagulase-negative Staphylococci.
2. β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος ομάδα Β και G, S. pneumoniae.
3. Candida spp., Aspergillus spp., Cryptococcus spp.

Η σπονδυλοδισκίτιδα μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να αποτελεί δευτεροπαθή εντόπιση άλλης λοίμωξης (π.χ. ενδοκαρδίτιδας, βακτηριαιμίας από κεντρικό αγγειακό καθετήρα, ενδοκοιλιακής λοίμωξης), γι' αυτό και πρέπει πάντα να διερευνάται η τυχόν ύπαρξη πρωτοπαθούς εστίας λοίμωξης.

7.4. Διαγνωστική προσέγγιση (Πίνακας 8)

Κλινική εικόνα	**Συχνότητα**	**Εργαστηριακός έλεγχος**	**Συχνότητα**
Τοπικό άλγος - μυϊκός σπασμός	>90%	ΤΚΕ ↑	>90%
Πυρετός	30%	WBC ↑	<50%
Συρίγγιο κυρίως επί υλικών σπονδυλοδεσίας	Σπάνια	CRP ↑	>90%
Επισκληρίδιο απόστημα	20 - 50%	Αιμοκαλλιέργειες θετικές	50 - 70%
Παρασπονδυλικό απόστημα	20 - 50%	Έλεγχος βρουκέλλωσης*	
Νευρολογική σημειολογία συμπίεσης νωτιαίου μυελού. Απαιτεί κατεπείγουσα παροχέτευση.		Βιοψία διά βελόνης υπό απεικονιστικό έλεγχο ή ανοιχτή βιοψία οστού/δίσκου.	
		Καλλιέργεια ιστού και άμεση αναζήτηση κοινών μικροβίων, μυκήτων και μυκοβακτηριδίων.	
		Φυματινοαντίδραση Mantoux.	
		PCR ιστού βιοψίας για: *M. tuberculosis, Brucella spp., Coxiella burnetii**.	

** Οι μοριακές μέθοδοι σε εξειδικευμένα εργαστήρια αναφοράς.*

Απεικονιστικός έλεγχος:

- Ακτινογραφία (σε όρθια στάση): χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανάδειξη βλάβης λοιμώδους αιτιολογίας. Απαραίτητη για την απεικόνιση της στατικής κατάστασης της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ).
- Μαγνητική τομογραφία (MRI) με χορήγηση γαδολινίου: εξέταση εκλογής. Αναδεικνύει οστικές αλλοιώσεις των σωμάτων των σπονδύλων και την ύπαρξη παρασπονδυλικού ή επισκληριδίου αποστήματος. Δυνατή και σε εμφυτεύματα με ορισμένα μέταλλα (π.χ. τιτάνιο, ταντάλιο).
- Αξονική τομογραφία (CT): χρήσιμη στην καθοδήγηση παρακέντησης και βιοψίας σπονδύλων/παρασπονδυλικών μαζών. Η πολυτομική αξονική τομογραφία (multi-slice CT) είναι χρήσιμη στον ακριβή προσδιορισμό της οστικής βλάβης και στον προγραμματισμό της χειρουργικής αποκατάστασης της ΣΣ.
- Υπερηχογράφημα μαλακών μορίων: πρακτικά είναι χρήσιμο για την ανάδειξη βλαβών της αυχενικής μοίρας της ΣΣ.

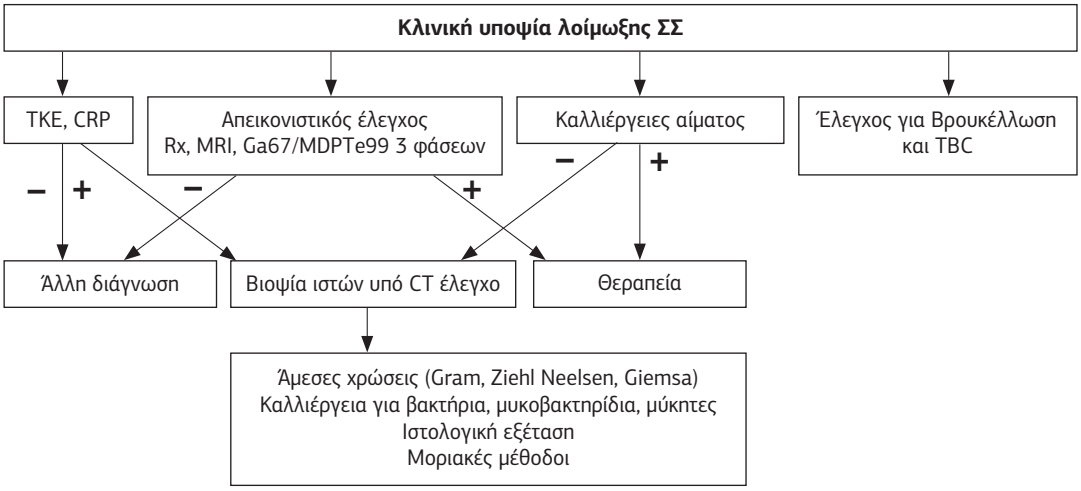
Ο συνδυασμός ακτινογραφίας, multi-slice CT και MRI είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στη διάγνωση σπονδυλοδισκίτιδας παρουσία εμφυτευμάτων.

7.5. Θεραπεία ασθενών με οξεία σπονδυλοδισκίτιδα

Συνδυασμένη αντιμικροβιακή αγωγή με βάση τις ευαισθησίες του παθογόνου που απομονώθηκε σε καλλιέργεια υλικού παρακέντησης ή/και από αιμοκαλλιέργειες (βλ. θεραπεία οστεομυελίτιδας). Συνιστάται αρχικά παρεντερική αγωγή για τουλάχιστον 15 ημέρες και στη συνέχεια από του στόματος αγωγή. Επί μη ανίχνευσης παθογόνου, εμπειρικά προτείνεται συνδυασμός αντισταφυλοκοκκικής αγωγής για MRSA (βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη και εναλλακτικά δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη), σε συνδυασμό με αγωγή για Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς με βάση την τοπική επιδημιολογία αντοχής (κοινότητας ή νοσοκομείου). Η ελάχιστη διάρκεια αγωγής είναι 6-8 εβδομάδες και δύναται να παραταθεί μέχρι 3-6 μήνες σε επιπλεγμένες περιπτώσεις ή επί ύπαρξης εμφυτευμάτων. Το είδος και η συνολική διάρκεια της αγωγής εξατομικεύονται. Πρέπει, επίσης, να λαμβάνονται μέτρα στήριξης της σπονδυλικής στήλης (κηδεμόνας, ακινησία).

Κριτήρια για διακοπή της αγωγής είναι η αποκατάσταση της κλινικής εικόνας και των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP).
Ο αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης ασθενών με σπονδυλοδισκίτιδα παρουσιάζεται στο **Σχήμα 3.**

Σχήμα 3



7.5.1. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης της οξείας σπονδυλοδισκίτιδας

- Σημαντική νευρολογική επιβάρυνση με σημειολογία αισθητικού και κινητικού νευρώνα.
- Αστάθεια σπονδυλικής στήλης.
- Ευμεγέθες απόστημα.
- Ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη υπό συντηρητική θεραπεία.
- Για την τεκμηρίωση της μικροβιολογίας της λοίμωξης της ΣΣ, συνοδευόμενη από χειρουργικό καθαρισμό επί υγιών ιστών και αποκατάσταση της ΣΣ.

7.5.2. Αντιμετώπιση μετεγχειρητικής σπονδυλοδισκίτιδας

Μετά από χειρουργική αντιμετώπιση κήλης μεσοσπονδυλίου δίσκου χωρίς εμφυτεύματα (διαδερμική μικροδισκεκτομή, ablation) η αντιμετώπιση είναι ως επί οξείας σπονδυλοδισκίτιδας (βλ. ανωτέρω).
Μετά από σπονδυλοδεσία με εμφυτεύματα, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει παροχέτευση, χειρουργικό καθαρισμό και χορήγηση αντιμικροβιακών επί μακρόν ή/και χειρουργική αποκατάσταση, αναλόγως του βαθμού επιβάρυνσης της εμβιομηχανικής της σπονδυλικής στήλης. Επί επανεμφάνισης αστάθειας ΣΣ, συνιστάται αφαίρεση όλων των εμφυτευμάτων και αποκατάσταση της ΣΣ σε συνδυασμό με αντιμικροβιακή αγωγή επί μακρόν. Σημειώνεται ότι όλα τα αφαιρεθέντα υλικά πρέπει να αποστέλλονται για καλλιέργεια με επιθυμητές τις νέες τεχνικές (sonication)

7.5.3. Θεραπεία ειδικών λοιμώξεων σπονδυλικής στήλης

Α. Φυματιώδης σπονδυλοδισκίτιδα

Τα θεραπευτικά σχήματα φυματιώδους σπονδυλοδισκίτιδας αναφέρονται στον **Πίνακα 9**. Συνοπτικά, η αρχική θεραπεία είναι 4πλή (ισονιαζίδη + ριφαμπικίνη + πυραζιναμίδη + εθαμβουτόλη) για 2 τουλάχιστον μήνες ακολουθούμενη από 10μηνη χορήγηση συνδυασμού ισονιαζίδης + ριφαμπικίνης. Επί δυσανεξίας στην αγωγή αυτή ή επί ανθεκτικής νόσου (MDR) συνιστάται η συμβουλή ειδικού.

Πίνακας 9. Θεραπευτική αγωγή φυματιώδους σπονδυλοδισκίτιδας

Φάρμακο	**Δοσολογία**	**Διάρκεια αγωγής**	**Έλεγχος τοξικότητας**
Ριφαμπικίνη	600 mg, q24 h	12 μήνες	ALT, AST, γGT, ALP, χολερυθρίνη μηνιαίως
Ισονιαζίδη	300 mg, q24h	12 μήνες	
Εθαμβουτόλη	15-20 mg/kg	2 μήνες	Έλεγχος οπτικής νευρίτιδας μηνιαίως
Πυραζιναμίδη	20-25 mg/kg	2 μήνες	Έλεγχος υπερουριχαιμίας
Κινολόνη	Συνήθης δοσολογία	Επί MDR	

Β. Βρουκελλική σπονδυλοδισκίτιδα

Δεν υπάρχουν συντεταγμένες οδηγίες για το είδος και τη διάρκεια της αντιβρουκελλικής αγωγής. Προτείνεται αγωγή για 3 μήνες και σε υποτροπή ή ατελή αρχική θεραπεία, παράτασή της έως 6 μήνες. Στα κλασικά σχήματα της οξείας βρουκελλώσεως (δοξυκυκλίνη 100 mg x 2, p.o. για 45 ημέρες + στρεπτομυκίνη 1g x 1, i.m., για 21 ημέρες, ή εναλλακτικά δοξυκυκλίνη 100 mg x 2, p.o. + ριφαμπικίνη 900 mg x 1, p.o. για 45 ημέρες, προτείνεται η συγχορήγηση 3ου φαρμάκου, είτε κινολόνης (σιπροφλοξασίνης, οφλοξασίνης) ή κοτριμοξαζόλης.

7. Λοιμώξεις ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων

7.1. Επιδημιολογία

Η επίπτωση των λοιμώξεων στα περισσότερα κέντρα διεθνώς κυμαίνεται μεταξύ 0,5-1% σε αρθροπλαστικές ισχίου, 0,5-2% σε αρθροπλαστικές γόνατος, <1 % σε αρθροπλαστικές ώμου και 5% στα υπόλοιπα εμφυτεύματα. Γενικά, η επίπτωση είναι υψηλότερη κατά τα πρώτα δύο μετεγχειρητικά έτη. Η επίπτωση υπερτριπλασιάζεται σε αναθεωρήσεις αρθροπλαστικών (5-6% σε αναθεώρηση αρθροπλαστικής γόνατος έναντι 3-4% σε ισχίου). Στο μακροβιότερο μητρώο (Swedish Arthroplasty Register) με τη μακροχρόνια συστηματική παρακολούθηση εμφυτευμάτων, οι λοιμώξεις παρουσιάζουν μια αυξητική τάση σε συνδυασμό με τη μακροχρόνια επιβίωση των αρθροπλαστικών.

Οι λοιμώξεις ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων ταξινομούνται με βάση το χρονικό διάστημα εμφάνισής τους από τη χειρουργική επέμβαση (**Πίνακας 10**). Η προτεινόμενη από 10ετίας και πλέον ταξινόμηση αυτή συχνά αμφισβητείται, καθώς τα όρια των ορισμών δεν είναι σαφή και υπάρχει σημαντική επικάλυψη.

Ο χρόνος έναρξης της λοίμωξης μπορεί να αποτελεί ένα στοιχείο στον καθορισμό το λοιμογόνου παράγοντα (**Πίνακας 10**). Αρκετοί είναι οι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να προδιαθέτουν στην ανάπτυξη λοιμώξεων στα ορθοπαιδικά εμφυτεύματα (**Πίνακας 11**). Οι καλλιέργειες είναι συχνά θετικές σε πρώιμης έναρξης λοίμωξη και αρνητικές σε ασθενείς με χαλαρές, επώδυνες προθέσεις. Σε μικρό ποσοστό, αρνητική καλλιέργεια μπορεί να οφείλεται σε παραλλαγές μικρών αποικιών (small colony variants) σταφυλοκόκκων, λόγω της αργής τους ανάπτυξης, ή σε σπάνια παθογόνα που σχετίζονται με αρνητικές καλλιέργειες όπως *Coxiella burnetii*, *Brucella* sp., *Bartonella* sp., *Mycoplasma* sp., *Mycobacterium* sp. και μύκητες (**Πίνακας 12**).

Πίνακας 10. Ταξινόμηση λοιμώξεων παρουσία ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισης της λοίμωξης

Κατηγορία λοιμώξεως	**Παθογένεια**	**Χρονική έναρξη μετά την επέμβαση**	**Κύρια παθογόνα αίτια**	**Κλινική εικόνα**
Πρώιμη μετεγχειρητική (early)	Αποκτάται κατά τη στιγμή της εμφύτευσης ή λιγότερο συχνά στα πλαίσια μετεγχειρητικής επιπλοκής (αιμάτωμα, διάσπαση τραύματος, επιπολής νέκρωση τομής) με κατά συνέχεια ιστού διασπορά των μικρο-οργανισμών, από επιφανειακά στρώματα σε βαθύτερες δομές.	**<2-4 εβδομάδες** (οξεία) ή από 2 εβδομάδες έως 3 μήνες, εφόσον πρόκειται για λοίμωξη χαμηλής εντάσεως (υποξεία).	*S. aureus* Gram αρνητικά βακτήρια Αναερόβια Πολυμικροβιακή λοίμωξη	Συνήθως, συμπτώματα/σημεία οξείας φλεγμονής: πυρετός, ρίγος, τοπικά σημεία φλεγμονής στο δέρμα ή την περιοχή της τομής (πόνος θερμότητα, ερύθημα, οίδημα ή σκληρία ή νέκρωση στην χειρουργική τομή, διάσπαση τομής ή εκροή υγρού) ή συλλογή στην άρθρωση. Πιθανώς συρίγγιο.
Όψιμη χρονία (delayed)	Συχνά αποκτάται κατά τη στιγμή της εμφύτευσης*.	**>4 εβδομάδες – 12 μήνες** (ή από 3 μήνες έως 2 έτη, εφόσον πρόκειται για λοίμωξη χαμηλής εντάσεως).	Coagulase negative *Staphylococci* (CNS) *Cutibacterium* spp. Εντερόκοκκοι	Αμβλυχρότερη εικόνα σε προηγουμένως καλά λειτουργούσα αρθροπλαστική, με επίμονο ή επιδεινούμενο άλγος, δυσκαμψία, οίδημα, πυρετό (<30%), πιθανώς συρίγγιο, με ή χωρίς χαλάρωση υλικού.
Όψιμη αιματογενής (late)	Στο πλαίσιο αιματογενούς διασποράς από λοίμωξη σε μία άλλη θέση (ενδοαγγειακός καθετήρας, λοίμωξη μαλακών ιστών ουρολοίμωξη, bowel leakage).	**>12 μήνες**	*Streptococcus* spp. *S. aureus* Gram αρνητικά βακτήρια	Οξείας ή υποξείας ενάρξεως φλεγμονή, δυσλειτουργία μιας άρθρωσης που προηγουμένως λειτουργούσε καλώς, συνοδός ή απομεμακρυσμένη άλλη πηγή λοίμωξης (π.χ. από δέρμα, ουροποιητικό ή αναπνευστικό σύστημα, οδόντες ή μετά από σήψη).

** Δεν είναι δυνατόν να αποδειχθεί αυτό και συχνά επισύρει και ιατρονομικές εμπλοκές.*

Πίνακας 11. Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων

Παρουσία συννοσυροτήτων (π.χ. φλεγμονώδης αρθροπάθεια, ΧΝΑ, ΣΔ, κακοήθεια, υποθρεψία)
Φάρμακα (π.χ. κορτικοστεροειδή, βιολογικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες)
Προηγούμενη αρθροπλαστική ή λοίμωξη στην ίδια χειρουργική θέση
Παρατεταμένη διάρκεια χειρουργείου
Μετεγχειρητικές επιπλοκές (π.χ. αιμάτωμα, διάσπαση τραύματος)
Βακτηριαιμία από *Staphylococcus aureus*
Κακοήθης παχυσαρκία
Κάπνισμα
Αλκοολισμός
Χρήση ενδοφλέβιων εθιστικών ουσιών
Κακή υγιεινή στόματος

Πίνακας 12. Παθογόνα αίτια και συχνότητα αυτών σε ορθοπαιδικές λοιμώξεις με εμφυτεύματα

Παθογόνος μικροοργανισμός	**Συχνότητα**
Coagulase-negative *Staphylococci* (CNS)	20-43%
Staphylococcus aureus	12-25%
Πολυμικροβιακές	10-19%
Gram αρνητικά βακτηρίδια	3-11%
Streptococcus spp.	8-10%
Αναερόβια βακτήρια	2-10%
Enterococcus spp.	3-7%
Candida sp., *Brucella* sp., *Mycobacterium* sp., *Cutibacterium acnes*	Σπάνια
Μη ανίχνευση παθογόνου	7-39%

7.2. Διαγνωστική προσέγγιση λοιμώξεων σε ορθοπαιδικά εμφυτεύματα

7.2.1. Κλινική εικόνα (βλ. ***Πίνακα 10****)*

Η διαφορική διάγνωση της όψιμης χρονίας λοίμωξης από άσηπτη χαλάρωση είναι συχνά δύσκολη. Ασυμπτωματική λοίμωξη μπορεί να ανιχνευθεί στο πλαίσιο χειρουργείου αναθεώρησης της αρθροπλαστικής για άλλες ενδείξεις.

7.2.2. Εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής

Αύξηση λευκών: μικρή ειδικότητα και χρησιμότητα.

Δείκτες φλεγμονής (CRP - ΤΚΕ): υψηλή ευαισθησία, χαμηλή ειδικότητα. Χρήσιμες οι διαδοχικές μετρήσεις τους (ιδίως της CRP). Η φυσιολογική τιμή και των δύο δεικτών αποτελεί ισχυρό, αλλά όχι απόλυτο, δείκτη απουσίας της φλεγμονής.

7.2.3. Απεικονιστικός έλεγχος

Ακτινογραφίες (με εστίαση στην πρόθεση και υψηλής ευκρίνειας): χαμηλή ευαισθησία (<50%). Οι βλάβες εμφανίζονται σε 3-6 μήνες. Η παρουσία χαλάρωσης ή ταχέως εξελισσόμενων ακτινοδιαυγάσεων (>2mm πέριξ της προθέσεως) εγείρουν ιδιαίτερη υποψία για πιθανότητα λοίμωξης. Η περιοστική αντίδραση στην περιοχή του μηριαίου στελέχους αποτελεί δείκτη ενδεικτικό λοίμωξης και χαλάρωσης στις αρθροπλαστικές του ισχίου.

Υπερηχογράφημα: συμβάλλει: α) στην απεικόνιση της παρουσίας και έκτασης συλλογής στο ισχίο και β) υποβοηθά την αρθροκέντηση.

Υπολογιστική αξονική τομογραφία (CT): είναι χρήσιμη στην καθοδήγηση παρακέντησης στο ισχίο. Η πολυτομική αξονική τομογραφία (multislice CT) παρέχει τη δυνατότητα καλύτερης απεικόνισης των διεπιφανειών, χωρίς όμως απόλυτη ευκρίνεια λόγω παραθλάσεων από τα μέταλλα της αρθροπλαστικής.

Μαγνητική τομογραφία (MRI): μεγάλη ευαισθησία στην ανάδειξη παθολογικών αλλοιώσεων στους πέριξ ιστούς αλλά χαμηλή ειδικότητα των ευρημάτων για λοίμωξη. Είναι ακίνδυνη σε εμφυτεύματα τιτανίου ή ταντάλιου.

Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες (Πίνακας 13): ευαίσθητες τεχνικές με σχετικά μικρή ειδικότητα – δεν διαχωρίζουν τη σηπτική χαλάρωση ή τη λοίμωξη από την άσηπτη χαλάρωση των εμφυτευμάτων.

7.2.4. Μικροβιολογικές και ιστολογικές εξετάσεις

Η λήψη των αντιμικροβιακών συνιστάται να διακόπτεται 14 ημέρες πριν την αρθροκέντηση και 14-28 ημέρες πριν την ανοιχτή βιοψία. Η διεγχειρητική προφύλαξη με αντιμικροβιακά πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά τη λήψη δειγμάτων.

Καλλιέργεια συριγγίου: γενικά αναξιόπιστη. Πιθανώς αξιολογείται μόνο η απομόνωση *S. aureus* από βαθεία λήψη.

Αρθροκέντηση: ταχεία και ακριβής εξέταση. Η ανεύρεση στο υγρό της αρθροκέντησης >3.000 λευκοκυττάρων/μl και/ή >80% πολυμορφοπυρήνων είναι συμβατή με λοίμωξη της αρθροπλαστικής. Η χρώση Gram του υγρού έχει χαμηλή ευαισθησία (26-32%), αλλά υψηλή ειδικότητα (>97%). Η καλλιέργεια έχει ευαισθησία 45-100% και ειδικότητα 82-97%. Το υγρό της παρακέντησης πρέπει να ενοφθαλμισθεί σε φιαλίδιο καλλιέργειας αίματος.

Διεγχειρητικά περιπροσθετικά δείγματα: απαραίτητη η λήψη τουλάχιστον 6-10 κατάλληλα σημασμένων διεγχειρητικών δειγμάτων περιπροθετικού πύου, ιστού και μεμβρανών και ταχεία αποστολή αυτών στο εργαστήριο (εντός 2 ωρών). Η χρώση Gram των υλικών αυτών παρουσιάζει μικρή ευαισθησία (6-19%), αλλά μεγάλη ειδικότητα (97-99,5%). Οι καλλιέργειες των υλικών παρουσιάζουν για το γόνατο και το ισχίο ευαισθησία 67% και 100% και ειδικότητα 93% και 96%, αντίστοιχα. Για την πιστοποίηση της λοίμωξης απαιτούνται τουλάχιστον 2 θετικά δείγματα καλλιεργειών με τον ίδιο μικροοργανισμό. Δεν συνιστώνται διεγχειρητικές λήψεις καλλιεργειών με στυλεό.

Ταχεία βιοψία των ιστών πέριξ των εμφυτευμάτων: ιστολογική απόδειξη της φλεγμονής ορίζεται η ανεύρεση ≥5 ουδετερόφιλων ανά οπτικό πεδίο σε μεγέθυνση x400 και το κριτήριο αυτό πρέπει να πληρούν ≥50% των 10 ελεγμένων οπτικών πεδίων (ευαισθησία 50-93%, ειδικότητα 77-100%).

Μετεγχειρητική καλλιέργεια εμφυτευμάτων: προς αποφυγή επιμολύνσεων, πρέπει να τα χειριζόμαστε με καθαρά εργαλεία ή γάντια. Η χρήση υπερήχων (sonication) αυξάνει την ευαισθησία από 60% σε 78,5% και διατηρεί υψηλή ειδικότητα (99%), ενώ είναι ιδιαιτέρως χρήσιμη, εάν έχει προηγηθεί λήψη αντιμικροβιακών (αύξηση ευαισθησίας από 45% σε 75%).

Μοριακές μέθοδοι: βρίσκονται υπό αξιολόγηση (multiplex PCR, PlexID).

Πίνακας 13. Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος στη διάγνωση λοιμώξεων οστικών εμφυτευμάτων

Σπινθηρογράφημα με διφωσφονικό Τεχνήτιο (99mTc-MDP) 3 φάσεων	**Σπινθηρογράφημα με Γάλλιο (Ga 67)**	**Σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα λευκά (Ινδιο-111, Τεχνήτιο HMPAO)**
● Ευαισθησία έως 100%, ειδικότητα 40%. ● Παραμένει θετικό έως 1-2 έτη μετά την επέμβαση. ● Το αρνητικό αποτέλεσμα αποτελεί ισχυρή ένδειξη απουσίας λοίμωξης	● Ευαισθησία 40%, ειδικότητα έως 100%. ● Απαιτεί 48 ώρες και η προσθήκη του στο σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο ωφελεί περιορισμένα.	● Ευαισθησία 60%, ειδικότητα 73%. ● **Ο συνδυασμός με σπινθηρογράφημα ^{99m}Tc-sulfur-colloid αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια σε 95%.** ● Εργώδες, χρονοβόρο, δύσκολα διαθέσιμο, υψηλό κόστος.

Σπινθηρογράφημα με Τεχνήτιο σεσημασμένο με αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα (99mTc-anti-NCA 90, 99mTcSulesomab, Leukoscan)	**Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου με ^{18}F φθοριοδεοξυγλυκόζη (FDG-PET Scan)**
● Ευαισθησία 67-91%, ειδικότητα 81-99% ● Εύκολο, ταχύ, διαθέσιμο ● Χρήσιμο κυρίως για τον αποκλεισμό της λοίμωξης	● Ευαισθησία 82-95%, ειδικότητα 50-97% ● Συνδυάζεται και με CT (PET-CT) ● Υπό αξιολόγηση, πιθανή εναλλακτική επιλογή

7.2.5. Κριτήρια διάγνωσης λοίμωξης αρθροπλαστικής

Η διάγνωση της λοίμωξης ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων μπορεί να αποτελεί πρόκληση, καθώς ο ορισμός δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια. Έχει προταθεί ένας αριθμός διαγνωστικών κριτηρίων, με τα κριτήρια της Musculoskeletal Infection Society (MSIS) του 2011 (**Πίνακας 14**) να είναι σχετικά ξεκάθαρα και ευρέως χρησιμοποιούμενα, ενώ τα πλέον πρόσφατα κριτήρια του 2021 της European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) (**Πίνακας 15**) αναμένεται, πιθανώς, να υιοθετηθούν ευρέως στην Ευρώπη. Γενικά, η διάγνω-

ση βασίζεται σε έναν συνδυασμό παραγόντων (ιστορικό, κλινική εξέταση, ανάλυση υγρού άρθρωσης, δείκτες φλεγμονής ορού, δεδομένα καλλιεργειών, διεγχειρητικά ευρήματα).

Πίνακας 14. Κριτήρια της Musculoskeletal Infection Society (MSIS) (2011)

Μείζονα κριτήρια
Δύο θετικές περιπροσθετικές καλλιέργειες με φαινοτυπικά όμοιους οργανισμούς Παρουσία συριγγίου που επικοινωνεί με την άρθρωση
Ελάσσονα κριτήρια
Αύξηση CRP/TKE Αύξηση λευκών στο αρθρικό υγρό Αύξηση πολυμορφοπυρήνων στο αρθρικό υγρό Παρουσία πύου στην προσβεβλημένη άρθρωση Θετική ιστολογική εξέταση του περιπροθετικού ιστού Μία θετική καλλιέργεια
Παρουσία λοίμωξης όταν υπάρχει ένα μείζον κριτήριο ή 4 από τα 6 ελάσσονα κριτήρια.

Πίνακας 15. Κριτήρια της European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) (2021)

	Λοίμωξη απίθανη (όλα τα ευρήματα αρνητικά)	**Λοίμωξη πιθανή (δύο θετικά ευρήματα)[a]**	**Λοίμωξη επιβεβαιωμένη (οποιοδήποτε θετικό εύρημα)**
Κλινική και αιματολογική διερεύνηση			
Κλινικά ευρήματα	Σαφής εναλλακτικός λόγος δυσλειτουργίας εμφυτεύματος (π.χ. κάταγμα, θραύση εμφυτεύματος, παρεκτόπιση εμφυτεύματος, όγκος).	1) Ακτινολογικά ευρήματα χαλάρωσης εντός των πρώτων 5 ετών από την εμφύτευση. 2) Προηγούμενα προβλήματα επούλωσης του τραύματος. 3) Ιστορικό πρόσφατου εμπύρετου ή βακτηριαιμίας. 4) Παρουσία πύου γύρω από την πρόθεση[b].	Παρουσία συριγγίου με σημεία επικοινωνίας με την άρθρωση ή εξωτερίκευση της πρόθεσης.
CRP		>10 mg/l (1 ml/dl)[c]	
Κυτταρολογική εξέταση αρθρικού υγρού[d]			
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων[c] (κύτταρα/μl)	≤1.500	>1.500	>3.000
Πολυμορφο-πύρηνα[c] (%)	≤65%	>65%	>80%
Βιοδείκτες αρθρικού υγρού			
Άλφα-ντεφενσίνη[e]			Θετικός ανοσοπροσδιορισμός ή ανοσοχρωματογραφία
Μικροβιολογία[f]			
Αναρρόφηση υγρού		Θετική καλλιέργεια	
Διεγχειρητική λήψη (υγρό και ιστός)	Όλες οι καλλιέργειες αρνητικές	Μία καλλιέργεια θετική[g]	≥δύο θετικά δείγματα με τον ίδιο μικροοργανισμό

Λήψη με τη χρήση υπερήχων (CFU/ml)[h]	Καμία ανάπτυξη	>1CFU/ml οποιουδήποτε μικροοργανισμού[g]	>50 CFU/ml οποιουδήποτε μικροοργανισμού
Ιστολογία[c, i]			
Εξέταση σε μεγάλη μεγέθυνση (x400)	Αρνητική	≥5 ουδετερόφιλα ανά απλό πεδίο	≥5 ουδετερόφιλα σε ≥5 πεδία
			Παρουσία ορατών μικροοργανισμών
Άλλα			
Εξετάσεις Πυρηνικής Ιατρικής	Αρνητικό σπινθηρογράφημα οστών, τριών φάσεων[c]	Θετικό σπινθηρογράφημα λευκών[j]	

Σχόλια

a. Η λοίμωξη είναι μόνο πιθανή, εάν υπάρχει ένα θετικό κλινικό σημείο ή αυξημένη CRP μαζί με άλλη μία θετική εξέταση (αρθρικό υγρό, μικροβιολογία, ιστολογία ή εξετάσεις πυρηνικής).

b. Εκτός από τις περιπτώσεις ανεπιθύμητης τοπικής αντίδρασης των ιστών (adverse local tissue reaction, ALTR) και των κρυσταλλογενών αρθροπαθειών.

c. Πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή όταν υπάρχουν άλλες πιθανές αιτίες φλεγμονής: ουρική ή άλλες κρυσταλλογενείς αρθροπάθειες, μετάλλωση, ενεργός φλεγμονώδης νόσος της άρθρωσης (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα), περιπροσθετικό κάταγμα ή πρώιμη μετεγχειρητική περίοδος.

d. Αυτές οι τιμές ισχύουν για περιπροσθετικές λοιμώξεις γόνατος και ισχίου. Οι παράμετροι ισχύουν όταν λαμβάνεται καθαρό υγρό από την άρθρωση και όχι μετά τη διενέργεια έκπλυσης της άρθρωσης. Ο όγκος του υγρού της ανάλυσης πρέπει να είναι >250 μL, ιδανικά 1 ml, που συλλέγεται σε σωληνάριο που περιέχει EDTA και αναλύεται εντός <1 ώρας, ιδανικά με τη χρήση αυτοματοποιημένων τεχνικών. Για δείγματα μεγάλου ιξώδους, η προθεραπεία με υαλουρονιδάση βελτιώνει την ακρίβεια των οπτικών ή αυτοματοποιημένων τεχνικών. Στην περίπτωση αιματηρού δείγματος, για τον προσδιορισμό των λευκών αιμοσφαιρίων πρέπει να χρησιμοποιείται ο τύπος: WBC= WBC αρθρικού υγρού παρατηρούμενα – [WBC αίματος /RBC αίματος x RBC αρθρικού υγρού].

e. Χωρίς αξία σε περιπτώσεις ALTR, αιματώματος ή οξείας φλεγμονώδους αρθρίτιδας ή ουρικής αρθρίτιδας.

f. Εάν έχει δοθεί αντιμικροβιακή αγωγή (όχι απλή προφύλαξη), τα αποτελέσματα των μικροβιολογικών αναλύσεων μπορεί να είναι επισφαλή. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να έχουν θέση οι μοριακές τεχνικές. Τα αποτελέσματα των καλλιεργειών μπορεί να λαμβάνονται από προεγχειρητική αναρρόφηση αρθρικού υγρού, προεγχειρητική βιοψία αρθρικού ιστού ή (προτιμότερο) από διεγχειρητικά δείγματα ιστού.

g. Η ερμηνεία μίας μόνο θετικής καλλιέργειας (ή <50 CFU/ml στο υγρό μετά την χρήση υπερήχων) πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή και να λαμβάνεται υπόψη μαζί με άλλα δεδομένα. Εάν η προεγχειρητική αναρρόφηση αναγνωρίσει τον ίδιο μικροοργανισμό, θα πρέπει να θεωρείται ως δεύτερο επιβεβαιωτικά θετικό δείγμα. Ασυνήθεις επιμολύνσεις ή υψηλής λοιμογονικότητας οργανισμοί (π.χ. *Staphylococcus aureus* ή Gram αρνητικοί βάκιλλοι) είναι πιο πιθανό να αντιπροσωπεύουν λοίμωξη από ό,τι συνήθεις επιμολύνσεις (όπως CNS, *Micrococci, Cutibacterium acnes*).

h. Εάν εφαρμοστεί φυγοκέντρηση, τότε η προτεινόμενη τιμή όριο είναι 200 CFU/ml για την επιβεβαίωση της λοίμωξης. Εάν χρησιμοποιηθούν άλλες τροποποιήσεις στο πρωτόκολλο, πρέπει να εφαρμόζονται τα δημοσιευμένα όρια αναφοράς (cut-offs) για κάθε πρωτόκολλο.

i. Η ιστολογική εξέταση μπορεί να αφορά προεγχειρητική βιοψία, διεγχειρητικά δείγματα ιστών με προετοιμασία σε παραφίνη ή σε κρυοτόμο.

j. Το σπινθηρογράφημα με λευκά θεωρείται θετικό εάν η πρόσληψη αυξάνεται στη λήψη των 20 ωρών, σε σύγκριση με προηγούμενες λήψεις (ειδικά όταν συνδυάζεται με συμπληρωματικό σπινθηρογράφημα του μυελού των οστών).

7.3. Θεραπεία λοιμώξεων οστικών εμφυτευμάτων

7.3.1. Βασικές αρχές

1. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης και αντιμικροβιακής θεραπείας. Η προσέγγιση εξαρτάται από τον χρόνο της λοίμωξης, τα μικροβιολογικά δεδομένα, την κατάσταση της άρθρωσης και του εμφυτεύματος, την ποιότητα του «φακέλου» των μαλακών ιστών και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς (βλ. **Αλγόριθμος Σχήμα 4**).
2. Η εκρίζωση της λοίμωξης παρουσία εμφυτεύματος πρέπει να θεωρείται εξαιρετικά δύσκολη έως αδύνατη, γι' αυτό και στις περισσότερες των περιπτώσεων απαιτείται η αφαίρεση του εμφυτεύματος.
3. Δεν υπάρχουν κριτήρια πλήρους ίασης. Συστήνεται η παρακολούθηση της πορείας της λοίμωξης με κλινική αξιολόγηση του ασθενούς και διαδοχικές μετρήσεις των δεικτών φλεγμονής (CRP, ΤΚΕ) καθώς και ο τακτικός παρακλινικός έλεγχος για πιθανή φαρμακευτική τοξικότητα. Επί ανταποκρίσεως (υποχώρηση των κλινικών ευρημάτων και φυσιολογικοί δείκτες φλεγμονής) συνιστάται τακτική παρακολούθηση επί 2 έτη μετά το πέρας της αγωγής (στους 1, 3, 6, 12, 24 μήνες), κλινικώς και με τους δείκτες φλεγμονής.

7.3.2. Χειρουργικές επιλογές

I. Καθαρισμός και διατήρηση της αρθροπλαστικής (Debridement, antibiotics and implant retention - DIAR): η μέθοδος αυτή παρουσιάζει χαμηλά ποσοστά διάσωσης της πρόθεσης (50-55%) και υψηλά ποσοστά υποτροπής της λοίμωξης και μπορεί να εφαρμοστεί σε οξεία πρώιμη μετεγχειρητική λοίμωξη ή όψιμη αιματογενή λοίμωξη (διάγνωση της λοίμωξης εντός περίπου 30 ημερών από την εμφύτευση της πρόθεσης ή εντός περίπου τριών εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων) εφόσον η πρόθεση είναι σταθερή, χωρίς την παρουσία συριγγίου ή αποστήματος, και μόνον εφόσον έχει τεκμηριωθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός και η ευαισθησία σε αντιμικροβιακά που μπορούν να δοθούν *per os* για μεγάλο χρονικό διάστημα. Περιλαμβάνει τον άμεσο επιθετικό χειρουργικό καθαρισμό μέσω ανοιχτής αρθροτομής, με αφαίρεση των αρθρουμένων επιφανειών (π.χ. κεραμικού – πλαστικού) και όλων των μαλακών μορίων που εφάπτονται σε αυτά και λήψη δειγμάτων για καλλιέργειες. Ακολουθεί σχήμα συνδυασμού αντιμικροβιακών και τακτική παρακολούθηση της πορείας της λοίμωξης. Επί αποτυχίας ή υποτροπής, η αντιμετώπιση συνεχίζεται με χειρουργική αφαίρεση της προθέσεως (βλ. **Αλγόριθμος Σχήμα 4**).

II. Αντικατάσταση αρθροπλαστικής:

α) Άμεση αντικατάσταση σηπτικής αρθροπλαστικής σε έναν χειρουργικό χρόνο: Δύναται να αποτελεί επιλογή σε φυσιολογικό ξενιστή (host A) και σε γνωστό εκ των προτέρων παθογόνο μικροοργανισμό με χαμηλή λοιμογονικότητα (π.χ. MSSA, MSSE, στρεπτόκοκκοι), και όταν μετά τον χειρουργικό καθαρισμό οστού, μαλακών μορίων και αυλού των οστών εξασφαλίζεται ιστικό περίβλημα του εμφυτεύματος με φυσιολογική αιμάτωση. Πλεονεκτήματα αποτελούν το χαμηλό κόστος, η διαδικασία ενός σταδίου και η πρώιμη κινητοποίηση του ασθενούς, ενώ μειονέκτημα είναι ο υψηλότερος κίνδυνος συνέχισης της λοίμωξης από υπολειμματικούς μικροοργανισμούς (ποσοστό επιτυχίας 75-100%).

β) Αντικατάσταση αρθροπλαστικής σε δύο χειρουργικούς χρόνους: αποτελεί χειρουργική μέθοδο εκλογής για λοιμώξεις >4 εβδομάδων μετά την αρθροπλαστική (χρόνια φλεγμονή/ όψιμη περίοδος) και σε ασταθείς αρθρώσεις ή σε παρουσία συριγγίου, εφόσον οι ασθενείς είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε πολλαπλά χειρουργεία. Η χειρουργική τεχνική αφορά δύο στάδια.

Στο **πρώτο στάδιο** γίνεται αφαίρεση των εμφυτευμάτων, επιθετικός χειρουργικός καθαρισμός του οστού και όλων των μαλακών μορίων που εφάπτονται σε αυτά και κάλυψη του «κενού χώρου» με PMMA (πολυμεθυλμεθακρυλικό οξύ), στο οποίο έχουν ενσωματωθεί κατάλληλα αντιμικροβιακά (spacer). Ακολουθεί η συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής για 4-6 εβδομάδες.

Το **δεύτερο στάδιο** απαιτεί την επιβεβαίωση της εκρίζωσης της λοίμωξης και αφορά την τοποθέτηση νέας πρόθεσης με ή χωρίς την τοποθέτηση μυϊκού κρημνού. Ακολουθεί, επιπλέον αντιμικροβιακά αγωγή, αναλόγως των καλλιεργειών που ελήφθησαν κατά το χρόνο της επανεμφύτευσης. Το ακριβές χρονικό μεσοδιάστημα μεταξύ της αφαίρεσης της μολυσμένης αρθροπλαστικής και της τελικής αναθεώρησης δεν είναι απόλυτα

τεκμηριωμένο και εξαρτάται κυρίως από το είδος του παθογόνου. Η εκρίζωση της λοίμωξης επιτυγχάνεται σε άνω του 85% των ασθενών, ειδικά στις περιπτώσεις καθυστερημένης (>6 εβδομάδων) επανεμφύτευσης της πρόθεσης.

III. Αφαίρεση αρθροπλαστικής με ή χωρίς αρθρόδεση: μπορεί να αποτελεί κατάλληλη θεραπεία για τους ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε αφαίρεση της πρόθεσης για τον έλεγχο της λοίμωξης, αλλά που δεν πληρούν τα κριτήρια για την επανεμφύτευση, ή σε αυτούς που η επανεμφύτευση δεν προσφέρει σημαντική λειτουργική βελτίωση (όπως οι ασθενείς που είναι χρονίως κατακεκλιμένοι για διάφορους λόγους). Στην κατηγορία αυτή μπορεί να εντάσσονται και ασθενείς με λοίμωξη από μικροοργανισμούς υψηλής αντοχής ή αποτυχία μετά από αλλαγή της αρθροπλαστικής (αυξημένος κίνδυνος υποτροπής της λοίμωξης). Συνιστάται η αφαίρεση της πρόθεσης και η τοποθέτηση εξωτερικής οστεοσύνθεσης στηριζομένης σε υγιές τμήμα του οστού, σε συνδυασμό με αφαίρεση όλων των εφαπτόμενων σε αυτή ιστών και του προσβεβλημένου και νεκρωμένου οστού μέχρις αιμάσσοντος (Paprika sign). Στο έλλειμμα τοποθετούνται, προσωρινά, βόλοι ακρυλικού τσιμέντου με πρόσμιξη αντιμικροβιακών (2 g βανκομυκίνης και 500 mg γενταμικίνης ή 2 g δαπτομυκίνης ή/και 2 g ιμιπενέμης ανά 40 g τσιμέντου). Μετά την αφαίρεση των εμφυτευμάτων και τον χειρουργικό καθαρισμό, η αντιμικροβιακή αγωγή βασίζεται στις διεγχειρητικές καλλιέργειες και ακολουθεί τις οδηγίες της χρονίας οστεομυελίτιδας (βλ. χρόνια οστεομυελίτιδα). Το τσιμέντο αποδίδει τοπικά πολύ υψηλές πυκνότητες αντιμικροβιακών μέχρι την 7η μετεγχειρητική ημέρα. Οι ασθενείς με ολική αρθροπλαστική ισχίου μπορούν να υποβληθούν σε αφαίρεση της αρθροπλαστικής χωρίς αρθρόδεση (διαδικασία Girdlestone). Εκρίζωση της λοίμωξης επιτυγχάνεται στο 60-100% των ασθενών. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η βραχυσκελία και η κακή λειτουργικότητα.

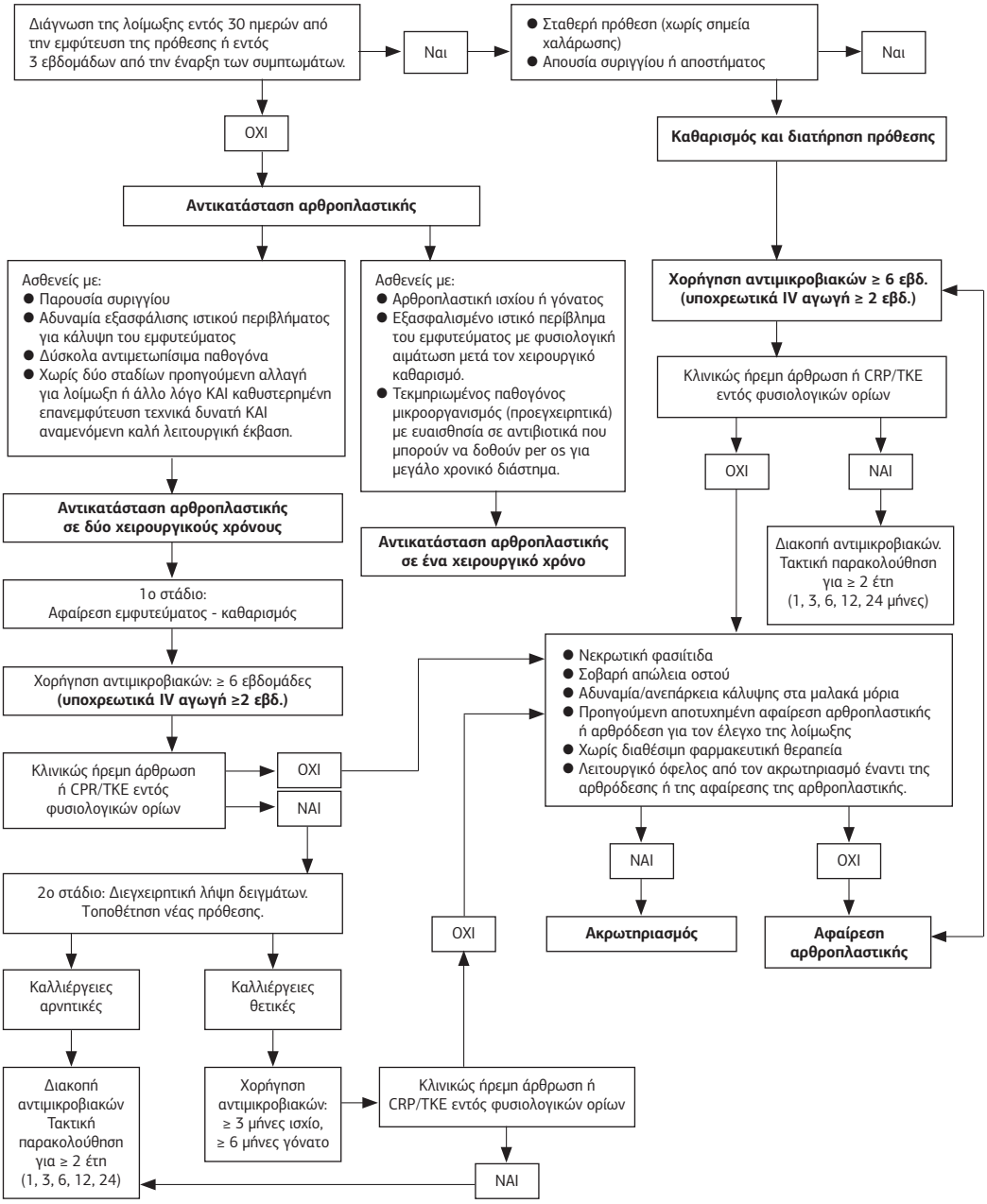
IV. Ακρωτηριασμός: ενδείκνυται, όταν η τοπική κατάσταση των ιστών δεν επιδέχεται περαιτέρω χειρουργικές επεμβάσεις, και σε συνδυασμό με τη βεβαρυμμένη κατάσταση του ασθενούς και τη βαρύτητα της λοίμωξης, θέτει σε περαιτέρω κίνδυνο την ακεραιότητα και τη ζωή του ασθενούς. Παραδείγματα τέτοιων ασθενών είναι: ασθενείς με νεκρωτική φασιίτιδα, σοβαρή απώλεια οστίτη ιστού, ανεπάρκεια μαλακών μορίων για κάλυψη, αποτυχία προηγούμενης προσπάθειας αλλαγής αρθροπλαστικής ή αρθρόδεσης για να ελέγξει την λοίμωξη, λειτουργικό όφελος του ασθενούς από τον ακρωτηριασμό έναντι της αλλαγής αρθροπλαστικής ή της αρθρόδεσης.

7.3.3 Αντιμικροβιακή θεραπεία

Η αντιμικροβιακή αγωγή ακολουθεί τη χειρουργική επέμβαση. Συνιστάται η κατά το δυνατόν αποφυγή της εμπειρικής αγωγής και η χρήση συνδυασμού αντιμικροβιακών, ειδικών προς το παθογόνο (βάση των καλλιεργειών που λαμβάνονται προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά). Τα αντιμικροβιακά που επιλέγονται πρέπει να έχουν καλή φαρμακοκινητική στον οστίτη ιστό και δραστικότητα έναντι μικροοργανισμών που αναπτύσσονται αργά και παράγουν βιομεμβράνη. Το σύνηθες σχήμα αφορά τη χορήγηση ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής αγωγής για τουλάχιστον τις πρώτες δύο εβδομάδες και, ακολούθως από του στόματος, υψηλής βιοδιαθεσιμότητας αντιμικροβιακή αγωγή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες (συνήθως 3 μήνες για αρθροπλαστική ισχίου και 6 μήνες για αρθροπλαστική γόνατος). Για ανθεκτικά σε αντιμικροβιακά ή δύσκολα στην εκρίζωσή τους παθογόνα (π.χ. MRSA, Gram αρνητικά βακτήρια, *Enterococcus* spp, μύκητες), συνιστώνται μεγαλύτερα διαστήματα (>2-4 εβδομάδων) κατά τα οποία ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει συστηματικά αντιμικροβιακή αγωγή. Στην περίπτωση ακρωτηριασμού χωρίς υπολειπόμενο μολυσμένο οστικό ιστό ή ιστό μαλακών μορίων, εφόσον απουσιάζει βακτηριαιμία ή σήψη, προτείνεται η χορήγηση ειδικής προς το παθογόνο αντιμικροβιακής αγωγής για 24-48 ώρες μετά τον ακρωτηριασμό. Σε στείρες καλλιέργειες η εμπειρική πλέον χορήγηση αντιμικροβιακών μπορεί να βασιστεί στο ιστορικό πρόσφατης προηγούμενης λήψης αντιμικροβιακών, νοσηλείας ή χειρουργικής επεμβάσεως, καθώς και στην επικρατούσα αντοχή των σταφυλόκοκκων στο νοσοκομείο. Η τοπική θεραπεία, όπως και οι εκπλύσεις με αντιμικροβιακά, δεν συνιστώνται. Για τοπική συμπληρωματική θεραπεία, θέση έχουν μόνο τα τοπικά συστήματα απελευθέρωσης αντιμικροβιακών, στα οποία έχουν ενσωματωθεί αντιμικροβιακά. Για το είδος και τη δοσολογία των αντιμικροβιακών βλ. **Πίνακα 16**.

Στις περιπτώσεις οψίμου χρονίας λοίμωξης (>1 μήνα - 2 έτη μετά την επέμβαση) με αντένδειξη χειρουργικής

Σχήμα 4. Αλγόριθμος αντιμετώπισης λοιμώξεων ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων



επεμβάσεως λόγω κακής υγείας του ασθενούς (π.χ. υπερήλικες, υποκείμενα νοσήματα κ.ά.), όταν προκύπτει μεγάλη χειρουργική επιβάρυνση από την αφαίρεση της πρόθεσης, όταν ο ασθενής αρνείται να χειρουργηθεί μετά από ενημέρωσή του ότι συνιστάται η χειρουργική επέμβαση, όταν υπάρχουν ενδείξεις ότι συντηρείται εκτεταμένη οστική καταστροφή και εφόσον ο ασθενής έχει την δυνατότητα να λάβει φάρμακα από του στό-

ματος επί μακρόν, μπορεί να εφαρμοστεί **αντιμικροβιακή χημειοκαταστολή**. Το ποσοστό επιτυχίας ποικίλλει ανάλογα με το διάστημα παρακολούθησης με αυξημένο κίνδυνο υποτροπών. Η διάρκεια κατασταλτικής θεραπείας εξατομικεύεται και διαρκεί από 1 έως και >4 έτη. Η επιλογή των αντιμικροβιακών γίνεται, όπως και στη θεραπεία ολικής αρθροπλαστικής, με διατήρηση της προθέσεως. Τις πρώτες 2 εβδομάδες τα αντιμικροβιακά συνιστάται να χορηγούνται ενδοφλεβίως. Προτεινόμενα σχήματα *per os* καταστολής: Μινοκυκλίνη ± κοτριμοξαζόλη, κινολόνη + ριφαμπικίνη, δοξυκυκλίνη ή μινοκυκλίνη ή κοτριμοξαζόλη ή κλινδαμυκίνη ή λινεζολίδη ± ριφαμπικίνη.

Πίνακας 16. Προτεινόμενα αντιμικροβιακά σχήματα στη θεραπεία λοιμώξεων ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων

Μικροοργανισμός	**Προτεινόμενο αντιμικροβιακό σχήμα**	
	Αρχική ενδοφλέβια αγωγή (≥ 2 εβδομάδες)	**Θεραπεία συντήρησης (≥ 3 μήνες ισχίο, ≥ 6 μήνες γόνατο)**
Εμπειρική θεραπεία	Βανκομυκίνη + 3ης ή 4ης γενιάς κεφαλοσπορίνη (π.χ. κεφτριαξόνη, κεφταζιδίμη, κεφεπίμη)	Αναλόγως του παθογόνου (βλ. παρακάτω)
Ειδική για το παθογόνο θεραπεία		
Σταφυλόκοκκοι (*S.aureus* και CNS)		
Ευαίσθητοι στη μεθικιλλίνη	Κλοξακιλλίνη + Ριφαμπικίνη p.o./i.v.	Ριφαμπικίνη p.o. + Σιπροφλοξασίνη p.o. **ή** Λεβοφλοξασίνη p.o.
Ανθεκτικοί στη μεθικιλλίνη	Βανκομυκίνη **ή** Δαπτομυκίνη **ή** Τεϊκοπλανίνη + Ριφαμπικίνη p.o./i.v.	Ριφαμπικίνη p.o. + Σιπροφλοξασίνη p.o. **ή** Λεβοφλοξασίνη p.o. **ή** Τεϊκοπλανίνη i.m. **ή** TMP/SMX p.o.
Στρεπτόκοκκοι (εκτός *S. agalactiae*)	Πενικιλλίνη G **ή** Κεφτριαξόνη, για 4 εβδομάδες	Αμοξυκιλλίνη p.o.
Enterococcus sp (ευαίσθητοι στην πενικιλλίνη) και *S. agalactiae*	Πενικιλλίνη G **ή** Αμπικιλλίνη **ή** Αμοξυκιλλίνη + Γενταμικίνη, για 2-4 εβδομάδες	Αμοξυκιλλίνη p.o.
Εντεροβακτηριακά (ευαίσθητα στις κινολόνες)	Σιπροφλοξασίνη	Σιπροφλοξασίνη p.o.
Pseudomonas aeruginosa	Κεφταζιδίμη ή κεφεπίμη + Αμινογλυκοσίδη, για 2 εβδομάδες	Σιπροφλοξασίνη p.o.
Cutibacterium acnes	Πενικιλλίνη G ή Κεφτριαξόνη	
Αναερόβια	Κλινδαμυκίνη, για 2-4 εβδομάδες	Κλινδαμυκίνη p.o.
Μικτές λοιμώξεις (χωρίς ανθεκτικούς στην μεθικιλλίνη σταφυλοκόκκους)	Αμοξυκιλλίνη κλαβουλανικό **ή** Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη **ή** Καρβαπενέμη, για 2-4 εβδομάδες	p.o. αγωγή αναλόγως της ευαισθησίας στα αντιμικροβιακά

Σχόλια

Ασθενείς με λοιμώξεις από ευαίσθητους στη μεθικιλλίνη σταφυλοκόκκους και ιστορικό τύπου Ι αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα β-λακταμικά μπορούν να αντιμετωπισθούν με βανκομυκίνη ή δαπτομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη. Η χρήση της λινεζολίδης περιορίζεται λόγω του κινδύνου των παρενεργειών της (μυελοκαταστολή, περιφερική νευροπάθεια, οπτική νευρίτιδα). Επιπλέον, μελέτες για τη χρήση τους στη θεραπεία σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων σε ορθοπαιδικά εμφυτεύματα απαιτεί η χρήση νεότερων αντισταφυλοκοκκικών, όπως η κεφταρολίνη, η τελαβανσίνη και η νταλμπαβανσίνη. Στις σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις πρέπει να αποφεύγεται η μονοθεραπεία με κινολόνες, φουσιδικό οξύ και ειδικά η ριφαμπικίνη, διότι επάγεται ταχέως αντοχή. Τα αντιβιοτικά

είναι σκόπιμο να συνδυάζονται με ριφαμπικίνη, η οποία προτιμάται στο τελικό στάδιο των επεμβάσεων, διότι είναι αποδεδειγμένα δραστική στη βιομεμβράνη. Αν όμως χορηγηθεί στην αρχική φάση και μετά την πρώτη επέμβαση, υπάρχει ο κίνδυνος επαγωγής αντοχής σε αυτήν.

Για τους ευαίσθητους στην πενικιλλίνη εντεροκόκκους δεν είναι σαφές εάν πλεονεκτεί η συνδυασμένη αγωγή έναντι της μονοθεραπείας. Ωστόσο, συστήνεται ο συνδυασμός αμπικιλλίνης και κεφτριαξόνης στις περιπτώσεις *E. faecalis*, εφόσον διατηρούνται τα υλικά. Στην περίπτωση εμφύτευσης συστημάτων τοπικής χορήγησης γενταμικίνης, πιθανώς να επαρκεί η μονοθεραπεία. Η βανκομυκίνη και δαπτομυκίνη αποτελούν εναλλακτικές επιλογές σε ανθεκτικούς στην πενικιλλίνη εντεροκόκκους ή σε υπερευαισθησία στα β-λακταμικά.

Για *Cutibacterium acnes* και υπερευαισθησία στα β-λακταμικά εναλλακτικές επιλογές αποτελούν η βανκομυκίνη, η δοξυκυκλίνη ή η μοξιφλοξασίνη.

Δοσολογικά σχήματα αντιμικροβιακών: αμοξυκιλλίνη 750-1000 mg x 3 p.o. ή 2 g x 4-6 i.v., αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό 1,2 g x 3 i.v., αμπικιλλίνη 2 g x 4-6 i.v., αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη 3 g x 4 i.v., βανκομυκίνη 1 g x 2 i.v. (Δόση φόρτισης: 20 mg/kg ή 35 mg/kg σε βαρέως πάσχοντες ή σοβαρές MRSA λοιμώξεις), τυπικά 15-20 mg/kg ανά 8-12ωρο. Παρακολούθηση επιπέδων (επίπεδα trough τουλάχιστον 10 mcg/ml)], δαπτομυκίνη 6-10 mg/kg i.v. άπαξ ημερησίως, κεφιπίμη 2 g x 3 i.v., κεφταζιδίμη 2 g x 3 i.v., κεφτριαξόνη 2 g x 1 i.v., κλινδαμυκίνη 600 mg x 3-4 i.v. ή 300 mg x 4 p.o., κλοξακιλλίνη 2 g x 4 i.v., λεβοφλοξασίνη 750 mg x 1 έως 500 mg x 2 p.o., πενικιλλίνη G 5.000.000 IU x 4 i.v., ριφαμπικίνη 450 mg x 2 p.o. ή i.v., σιπροφλοξασίνη 750 mg x 2 p.o., τεϊκοπλανίνη 12 mg/kg x 2, για 3-5 δόσεις και ακολούθως 12 mg/kg άπαξ ημερησίως i.m. (σύσταση για επίπεδα trough >20 mcg/ml), TMP/SMX 960 mg x 3 p.o.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γαλανάκης Ν. Βρουκέλλωση. Στο: «Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία». Αθήνα 2009: σ. 909-915.
2. Κανελλακοπούλου Κ. Λοιμώξεις οστών. Στο: «Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία», Ε. Γιαμαρέλλου και συν., Αθήνα, Πασχαλίδης; 2010: σ. 613-646.
3. ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των Λοιμώξεων. Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων. Αθήνα 2007: σ. 228-256.
4. American Academy of Orthopaedic Surgeons. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee, guideline and evidence report, 2010. www.aaos.org.
5. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):325-7.
6. Berbari EF, Kani SS, Kowalski TJ et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015;61(6):e26-46
7. Cain AR, Bremmer DN, Carr DR et al. Effectiveness of dalbavancin compared with standard of care for the treatment of osteomyelitis: a real-world analysis. *Open Forum Infect Dis* 2021;9(2):ofab589.
8. Del Pozo J.L., Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med.* 2009;361(8):787-94.
9. Esposito S, Leone S, Bassetti M et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection.* 2009;37(6):478-96.
10. García-De La Torre I, Nava-Zavala A. Gonococcal and nongonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(1):63-73
11. Giannitsioti E, Papadopoulos A, Nikou P et al. Long-term triple-antibiotic treatment against brucellar vertebral osteomyelitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(1):91-3.
12. Johnson LB, Ramani A,Guervil DJ. Ceftaroline Fosamil in Osteomyelitis: CAPTURE Study Experience. *BMC Infect Dis.*2019;19(1):183.
13. Kang SN, Sanghera T, Mangwani J, Paterson JM, Ramachandran M. The management of septic arthritis in children: systematic review of the English language literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(9):1127-33.
14. Kouijzer IJE, Scheper H, de Rooy JWJ et al. The diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT and MRI in suspected vertebral osteomyelitis - a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018:45(5):798-805.

15. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-292. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2011;53:319.
16. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*. 2010;375(9717):846-55.
17. Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):457-62.
18. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis*. 2002;34(10):1342-50.
19. Morita K, Smith KM. Antimicrobial prophylaxis in orthopedic surgery. *Orthopedics*. 2005;28(8):749-51.
20. Osmon D, Hanssen A, Patel R. Prosthetic joint infection: criteria for future definitions. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;437:89-90.
21. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):e1-25.
22. Pertuiset E, Beaudreuil J, Lioté F, et al. Spinal tuberculosis in adults. A study of 103 cases in a developed country, 1980-1994. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(5):309-20.
23. Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V et al. Dalbavancin for the treatment of osteomyelitis in adult patients. a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Open Forum Infect Dis* 2018;6(1):ofy331.
24. Rempenault C, Pagis V, Noussair L, et al. Treatment of bone and joint infections by ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: a cohort study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;25:282-6.
25. Rice DA, Mendez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129(11):1495-1504.
26. Senneville E, Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(6):723-34.
27. Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(4):885-914.
28. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF); Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT); Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP); Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. *Med Mal Infect*. 2010;40(4):185-211.
29. Spellberg B, Aggrey G, Brennan MB et al. use of novel strategies to develop guidelines for management of pyogenic osteomyelitis in adults: A WikiGuidelines group consensus statement. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2211321.
30. Swanson AN, Pappou IP, Cammisa FP, Girardi FP. Chronic infections of the spine: surgical indications and treatments. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;444:100-6.
31. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(17-18):243-51.
32. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645-54.
33. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010;362(11):1022-9.
34. Abad CL, Haleem A. Prosthetic Joint Infections: an Update. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20(7):15.
35. American Academy of orthopaedic surgeons evidence-based clinical practice guideline for diagnosis and prevention of periprosthetic joint infections, 2019. https://www.aaos.org/pjicpg.
36. Anemüller R, Belden K, Brause B et al. Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019; 34(2S):S463-S475.
37. Beam E, Osmon D. Prosthetic Joint Infection Update. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(4):843-859.
38. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015;61(6):e26-e46.
39. Gomez-Urena EO, Tande AJ, Osmon DR, Berbari EF. Diagnosis of prosthetic joint infection: cultures, biomarker and criteria. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(2):219-235.
40. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD; INFORM Team. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150866.
41. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021;103-B(1):18-25.
42. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AT, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56(1):e1-25.
43. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(11):2992-2994.

44. Tande AJ, Gomez-Urena EO, Berbari EF, Osmon DR. Management of Prosthetic Joint Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):237-252.
45. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):302-345.