



Λοιμώξεις της κοινότητας: τεκμηριωμένη θεραπεία

Οστεομυελίτιδα - αρθρίτιδα

ΜΙΧΟΥΛΑ ΑΣΠΑΣΙΑ

ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α΄

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

- Σύγκρουση συμφερόντων: καμία

Λοιμώξεις οστών & αρθρώσεων στα παιδιά

Σηπτική αρθρίτιδα

4/100.000 παιδιά /χρόνο
συνήθως σε αγόρια <5 ετών

Οστεομυελίτιδα

2-13/100.000 παιδιά /χρόνο

Οστεοαρθρίτιδα

Peltola H et al. *Arch Dis Child*. 2012;97:287–292
Dodwell ER et al. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:58–63
Gutierrez K et al. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:779-794

Λοιμώξεις μυοσκελετικού συστήματος στα παιδιά

Πυομυοσίτιδα:

πιθανή επιπλοκή των λοιμώξεων οστών ή/και αρθρώσεων

Επιπλεγμένες λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων

Σε νεογνά και μικρά βρέφη

Σε σηψαιμία

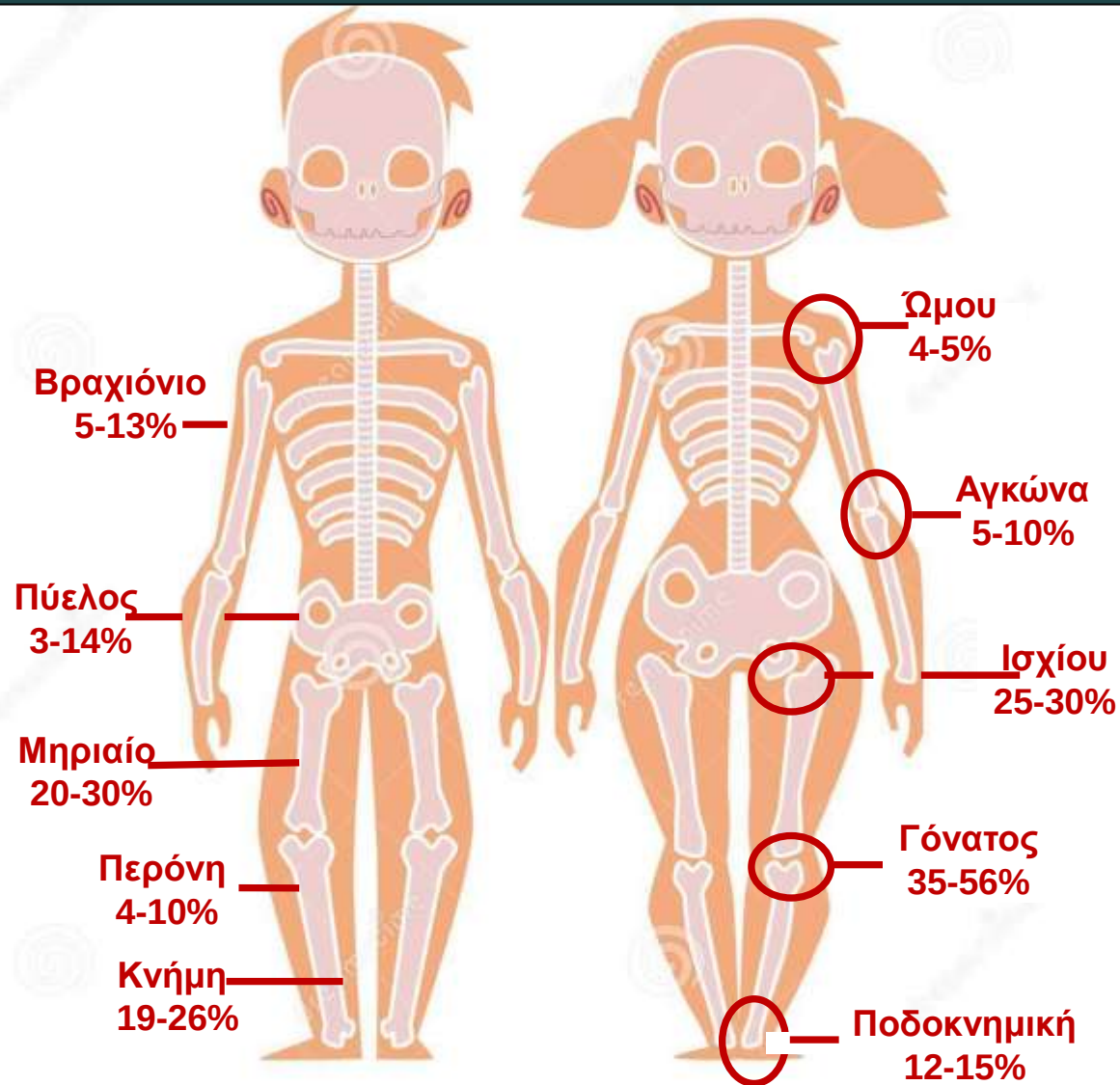
Σε πυομυοσίτιδα

Σε απόστημα υποπεριοστικό ή ενδοστικό ή έντονη οστική καταστροφή

Σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

Όταν αίτιο είναι: ***Salmonella*, MRSA, PVL+**

Πιθανές εστίες οστεομυελίτιδας & σηπτικής αρθρίτιδας στα παιδιά



Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children

Catherine L. Lee,¹ Arnold Bayer,^{2,3} Sara E. Casagrove,⁴ Robert S. Daum,⁵ Scott K. Fridkin,⁶ Rachel J. Gerwitz,⁷ Sheldon L. Kaplan,¹⁰ Adolf W. Karchmer,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹⁴ Michael J. Rybak,^{12,13} David A. Talan,^{4,5} and Henry F. Chambers^{1,2}

Clinical Infectious Diseases 2011;52(3):e18–e55

ESPID CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Bone and Joint Infections

Jesús Saavedra-Lozano, MD, PhD,*† Oana Falup-Pecurariu, MD, PhD,† Saul N. Faust, MB BS, MRCPCH, PhD,§
Hermann Girschick, MD,¶|| Nico Hartwig, MD, PhD,** Sheldon Kaplan, MD,††‡§ Mathie Lorrain, MD, PhD,§§
Elpis Mantadakis, MD,¶¶ Heikki Peltola, MD, DTM&H,||| Pablo Rojo, MD, PhD,***
Theoklis Zaoutis, MD, MSCE,††† and Anton LeMair, MD,†††

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 36, Number 8, August 2017

Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society

ORIGINAL ARTICLE

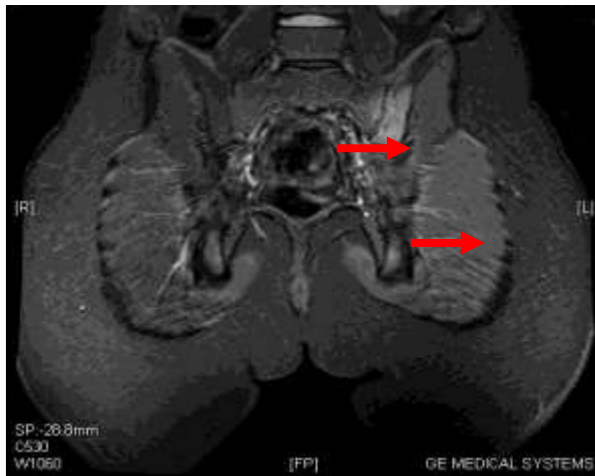
Clinical Care Guideline for Improving Pediatric Acute Musculoskeletal Infection Outcomes

Murray D. Spruiell,^{1,4} Justin Benjamin Seams,^{1,5} Travis C. Heare,⁶ Jesse L. Roberts,⁷ Erin Wylie,⁸ Laura Pyle,⁹ Nathan Donaldson,¹ Jaime R. Stewart,¹ Heather Heizer,¹ Jennifer Reese,¹ Halden F. Scott,¹ Kelly Pearce,¹ Colin J. Anderson,¹ Mark Erickson,¹ and Sarah K. Parker²

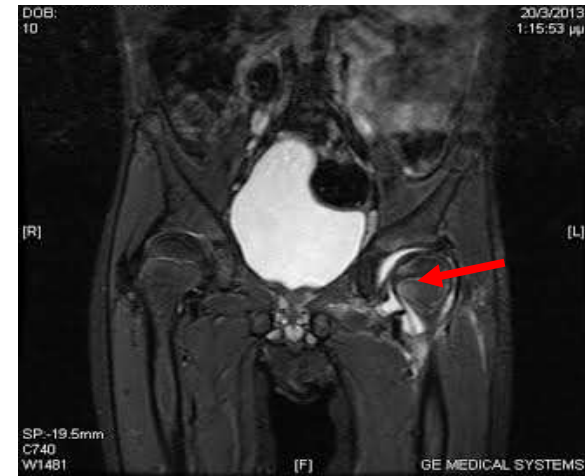
Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2017;6(3):e86–e93



Λοιμώξεις οστών & αρθρώσεων στα παιδιά



Πυομυοσίτιδα + Οστεομυελίτιδα + Ιερολαγονίτιδα
12,5 ετών
Καλλιέργειες αίματος: **MSSA**



Σηπτική αρθρίτιδα ισχίου
3,5 ετών
Καλλιέργεια αίματος: ***Streptococcus pyogenes***

Αίτια σηπτικής αρθρίτιδας & οστεομυελίτιδας/οστεοαρθρίτιδας

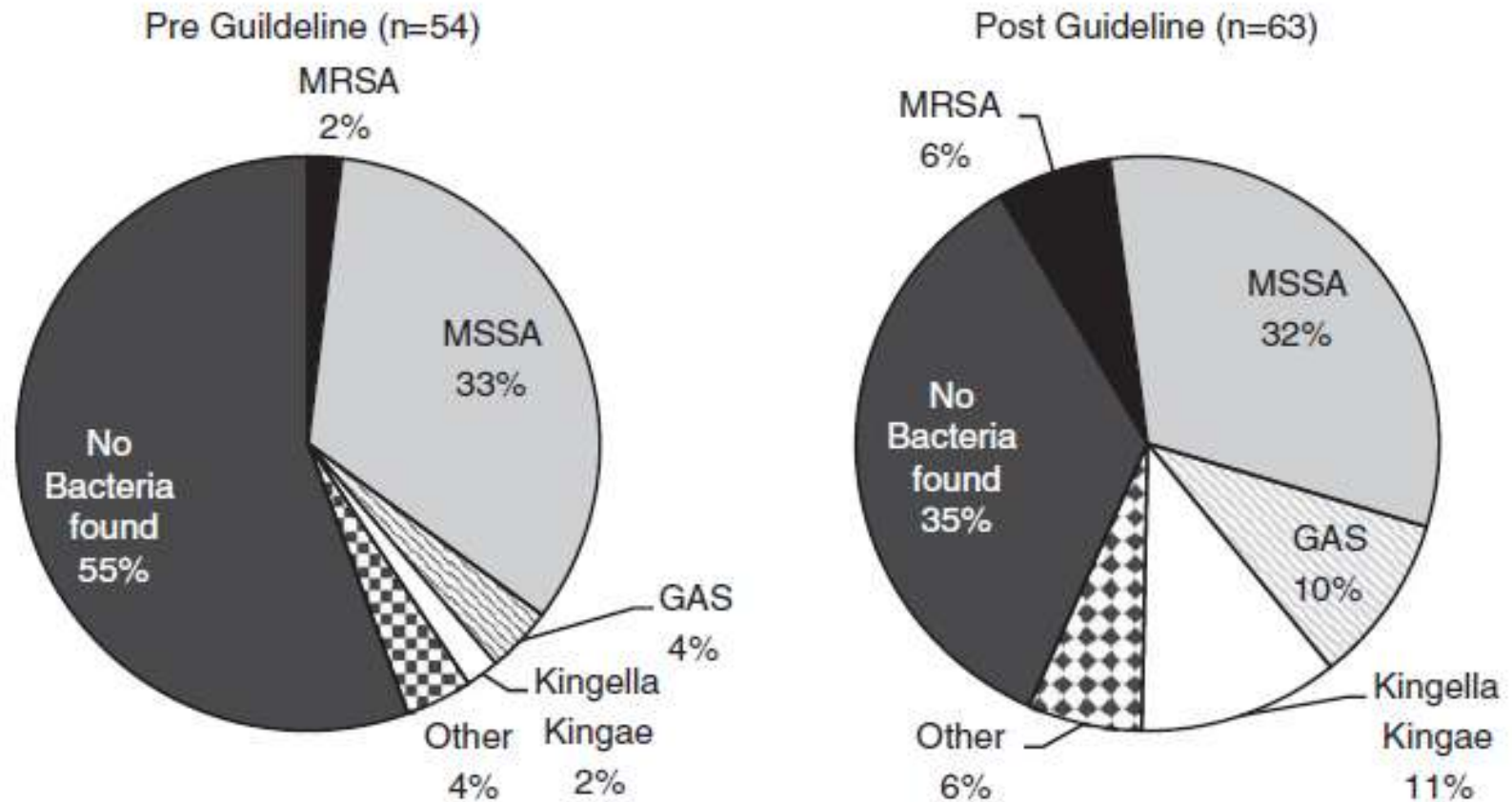
Ηλικία	Παθογόνο
Βρέφη <3 μηνών	<i>S. aureus</i> <i>E. Coli</i> και άλλα gram - βακτήρια GBS <i>Candida albicans</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (νεογέννητα)
≥3 μηνών – <5 ετών	<i>S. aureus</i> <i>K. kingae</i> GAS <i>S. pneumoniae</i> (ιδιαίτερα <2 ετών) <i>H. influenzae</i> type b (σε ανεμβολίαστους πληθυσμούς)
≥ 5 ετών	<i>S. aureus</i> GAS <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (σε ενεργώς σεξουαλικά εφήβους)

Προδιαθεσικοί παράγοντες λοιμώξεων μυοσκελετικού συστήματος

- Προωρότητα, νεογέννητα, λύση του δέρματος, κεντρικές γραμμές/καθετήρες, πρόσφατος τραυματισμός
- Τραύματα διαπεραστικά (π.χ αναέροβια και *pseudomonas*)
- Βλάβες από πρόσφατη ανεμευλογιά (*Streptococcus pyogenes*)
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία (*Salmonella* spp)
- Κτηνοτροφική οικογένεια/επάγγελμα (*Brucella* spp)

Τεκμηρίωση των παθογόνων βακτηρίων σε λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων στα παιδιά Texas, 2009 - 2016

Εφαρμογή αλγόριθμου διαχείρισης περιστατικών με σηπτική αρθρίτιδα ή οστεομυελίτιδα σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών – 18 ετών:
Σεπτέμβριος 2013



TEM-PCR (Target enriched multiplex PCR): Η χρήση της στις λοιμώξεις του μυοσκελετικού συστήματος

Ιανουάριος 2016 - Ιανουάριος 2017

25 δείγματα από 24 παιδιά

(6 μηνών – 18 ετών)

με λοίμωξη

μυοσκελετικού συστήματος

Καλλιέργειες υλικών (+) **68%**

17/25 (όλες *S. aureus*)
(5/17 MRSA)

TE-PCR (+) **80%**

20/25 (18 *S. aureus* + 2 *K. kingae*)
(5/18 MRSA)
(9/18 PVL+)

Μυοσκελετικές λοιμώξεις από *S. aureus* στα παιδιά

	pvl (+) (n=59)	pvl (-) (n=26)	<i>p</i>
Πολλαπλές εστίες n (%)	9 (15,3)	1 (1,8)	
Νοσηλεία σε ΜΕΘ n (%)	11 (18,6)	1 (3,8%)	0,01
Maximum CRP	n=53	n=23	<0,0000001
mean ± SD mg/dl	24,6 ± 16,8	7,5 ± 6,7	
median (range) mg/dl	23,8 (0,7-79,4)	6,4 (1,1-35,2)	
Συνυπάρχουσα μυοσίτιδα/πυομυοσίτιδα στην MRI n/N (%)	28/45 (62,2)	6/19 (31,6)	0,05
Υποπεριοστικό/ενδοοστικό απόστημα στην MRI n/N (%)	34/75 (75,6)	9/19 (47,4)	0,06

Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων από *S. aureus* στα παιδιά «Η Αγία Σοφία» & «Π. & Α. Κυριακού», 2007 -2015

123 παιδιά ηλικίας 0-16 ετών με σταφυλοκοκκική λοίμωξη οστών και αρθρώσεων
MRSA: 44 (35,8%)

	MSSA (n=72)	MRSA (n=35)	<i>p</i>
C-reactive protein (mg/L)*	90,3 (±78,9)	125,2 (±95,0)	0,04
ESR (mm)*	60,3 (± 29,9)	70,7 (± 45,4)	0,15
Length of stay in hospital (days)	16,7 (±11,2)	21,6(±10,7)	0,04
Surgical intervention	45 (62,5%)	25 (71,4%)	0,39
PICU admission	0	2 (5,7%)	0,04

Απεικονιστικός έλεγχος των μυοσκελετικών παθήσεων: ρόλος της Μαγνητικής τομογραφίας με σκιαγραφικό

Παλαιότερα δεδομένα

Απλή ακτινογραφία

Σπινθηρογράφημα οστών

Νέα δεδομένα:

σύσταση
για MRI με σκιαγραφικό (γαδολίνιο)
λόγω υψηλής τεκμηρίωσης
αλλοιώσεων:

σηπτικής αρθρίτιδας,
πυομυοσίτιδας,
οστεομυελίτιδας,
αποστημάτων μυών,
και φλεβικής θρόμβωσης

Συστάσεις για ακτινολογικό έλεγχο και απεικονιστική τεκμηρίωση σε λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων στα παιδιά

Είδος λοίμωξης του μυοσκελετικού συστήματος	Προτεινόμενη απεικονιστικός/ακτινολογικός έλεγχος
Σε όλους τους ασθενείς	✓ Ακτινογραφία πάσχουσας περιοχής (άρθρωσης ή οστού) ως «σημείο αναφοράς» αλλά και για τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων
Σε ασθενείς με σηπτική αρθρίτιδα	✓ Υπερηχογράφημα είναι η εξέταση εκλογής με τη μεγαλύτερη ευαισθησία (μικρότερη όμως ειδικότητα) ✓ Οι λοιπές εξετάσεις (π.χ MRI) συστήνονται επί αμφιβολίας ή επί ενδείξεων επιπλεγμένης λοίμωξης

Συστάσεις για **ακτινολογικό έλεγχο και απεικονιστική τεκμηρίωση** σε λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων στα παιδιά

Είδος λοίμωξης του μυοσκελετικού συστήματος	Προτεινόμενη απεικονιστικός/ακτινολογικός έλεγχος
Σε όλους τους ασθενείς	✓ Ακτινογραφία πάσχουσας περιοχής (άρθρωσης ή οστού) ως «σημείο αναφοράς» αλλά και για τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων
Σε ασθενείς με σηπτική αρθρίτιδα	✓ Υπερηχογράφημα είναι η εξέταση εκλογής με τη μεγαλύτερη ευαισθησία (μικρότερη όμως ειδικότητα) ✓ Οι λοιπές εξετάσεις (π.χ MRI) συστήνονται επί αμφιβολίας ή επί ενδείξεων επιπλεγμένης λοίμωξης
Σε ασθενείς με οστεομυελίτιδα	✓ Σε μονήρη/εντοπισμένη εστία: MRI ✓ Σε συστηματική νόσο, άγνωστη η εστία ή σε νόσο με >1 εντοπίσεις συστήνεται σπινθηρογράφημα οστών (Tc⁹⁹ scintigraphy) ✓ Μόνο αν δεν διατίθεται MRI συστήνεται CT scan ✓ Σε απλά, μη-επιπλεγμένα περιστατικά καλής έκβασης: καμία εξέταση

Που αντιμετωπίζονται οι παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη του μυοσκελετικού συστήματος?

Σχεδόν όλα τα παιδιά με λοίμωξη του μυοσκελετικού συστήματος λαμβάνουν είτε ως αρχή ή ολόκληρη την αγωγή παρεντερικώς στο νοσοκομείο.

Δυνητικά θα μπορούσαν ίσως ήπιες λοιμώξεις και χωρίς παράγοντες κινδύνου να λάβουν την αγωγή όλη από το στόμα χωρίς κίνδυνο κακής έκβασης ή αποτυχίας.



ΑΛΛΑ κάτι τέτοιο με τα υπάρχοντα δεδομένα δεν δύναται να είναι επίσημη κατευθυντήρια οδηγία.

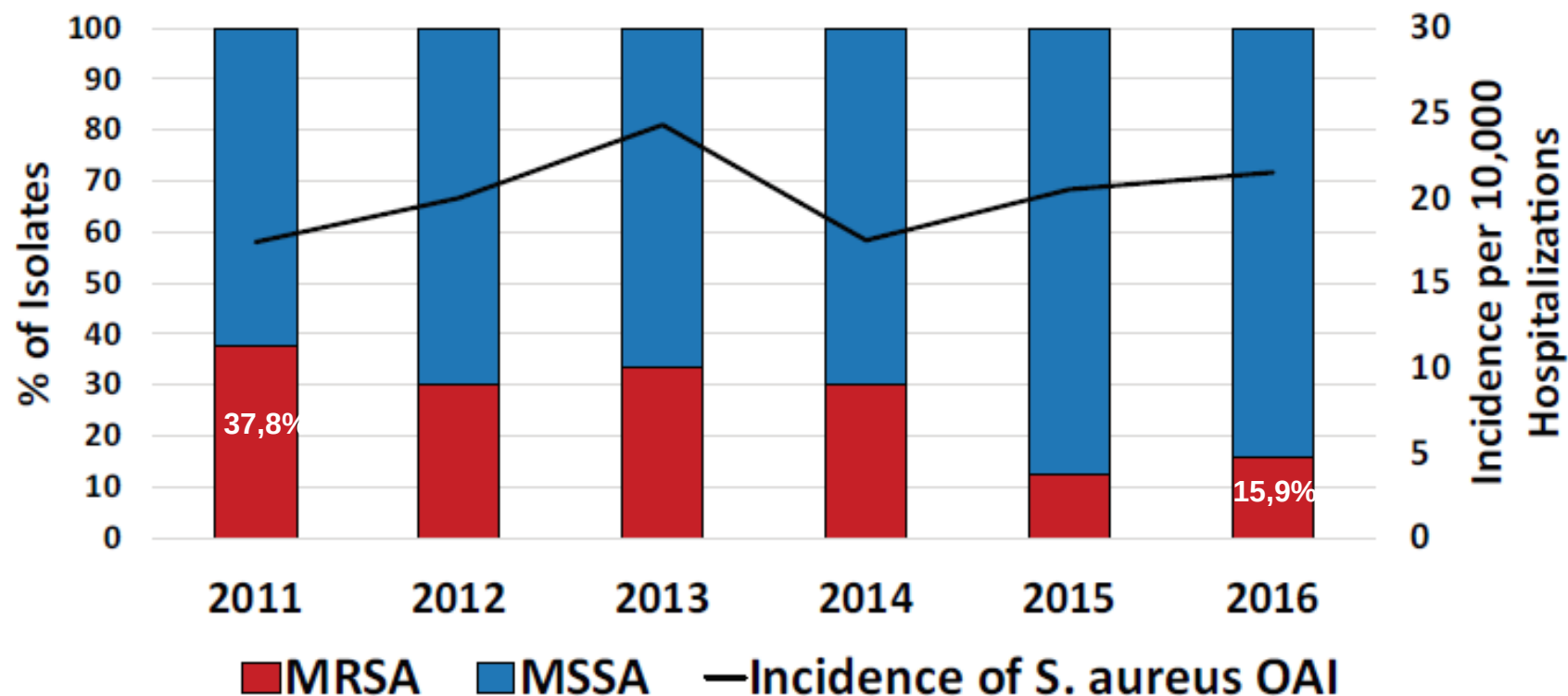
Συστάσεις για αντιμικροβιακή αγωγή ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα

Ηλικία	Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή
Βρέφη <3 μηνών	Κεφαζολίνη (ή αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη) + γενταμικίνη Εναλλακτικά: αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη + κεφοταξίμη
≥3 μηνών — <5 ετών	✓ Κεφαζολίνη ή κεφουροξίμη ✓ Κλινταμυκίνη ✓ Εναλλακτικά: αμοξυκιλλίνη /κλαβουλανικό οξύ ή αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή κεφτριαξόνη (σε ανεμβολίαστα παιδιά) ή αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη
≥ 5 ετών	IV αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη ή κεφαζολίνη ή κλινταμυκίνη Όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου (δρεπανοκυτταρική αναιμία): κεφτριαξόνη (± αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη ή κλινταμυκίνη)

Συστάσεις για εμπειρική αγωγή σε παιδιά >3 μηνών ανάλογα με την αντοχή του *S. aureus* στα αντιβιοτικά

Ποσοστά MRSA στην περιοχή (όριο χαμηλά/υψηλά ποσοστά MRSA: 10-15%)	Προτεινόμενη αντιμικροβιακή αγωγή
Χαμηλά ποσοστά MRSA	1 ^{ης} ή 2 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες Εναλλακτικά: αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες ή 3 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες
Υψηλά ποσοστά MRSA	Κλινταμυκίνη ± ριφαμπικίνη ± αντισταφυλοκοκκικό β-λακταμικό αντιβιοτικό
Υψηλά ποσοστά MRSA + ή σοβαρή λοίμωξη ή ποσοστά αντοχής στην κλινταμυκίνη ≥10% ή σε αποτυχία της 1 ^{ης} αγωγής	Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη ± ριφαμπικίνη ± κλινταμυκίνη Εναλλακτικά: Δαπτομυκίνη ή Λινεζολίδη (IDSA-MRSA 2011)

MRSA και λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων στα παιδιά 2011-2016, Texas Children's Hospital, Houston



Τι δεν πρέπει να ξεχνάμε.....

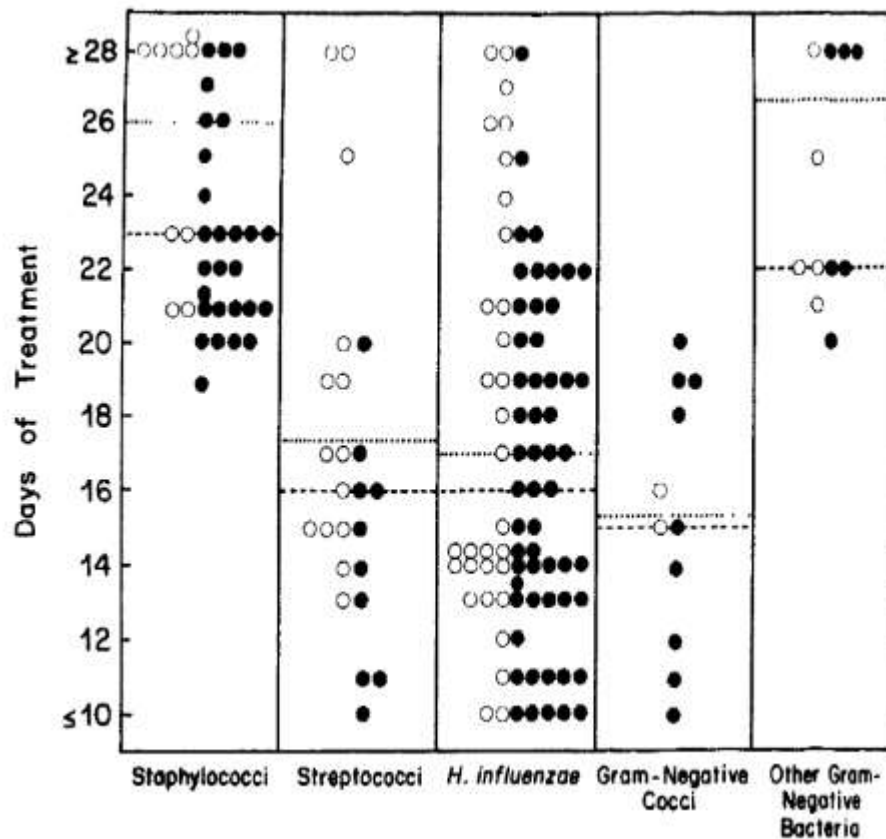
- Η **βανκομυκίνη** δεν κάνει επαρκή επίπεδα στα παιδιά και αν χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να είναι σε δόσεις 60 mg/kg/4 doses.
ΠΡΟΣΟΧΗ: πρέπει να χρησιμοποιηθεί άλλη αγωγή ιδιαίτερα σε μη βελτίωση ή σε MIC στη βανκομυκίνη ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$.
- Σε **PVL+ στέλεχος *S. aureus***: προσθήκη αντιβιοτικού – αναστολέα τοξίνης π.χ κλινταμυκίνη, ριφαμπικίνη ή λινεζολίδη.
- Το όφελος της προσθήκης της **ριφαμπικίνης** έχει μελετηθεί κυρίως στους ενήλικες ενώ στα παιδιά δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.
- Η εμπειρία με την **τριμεθοπρίμη – σουλφαμεθοξαζόλη** στα παιδιά είναι μικρή.

Ανασκόπηση βιβλιογραφίας για σχήματα αγωγής στις λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων

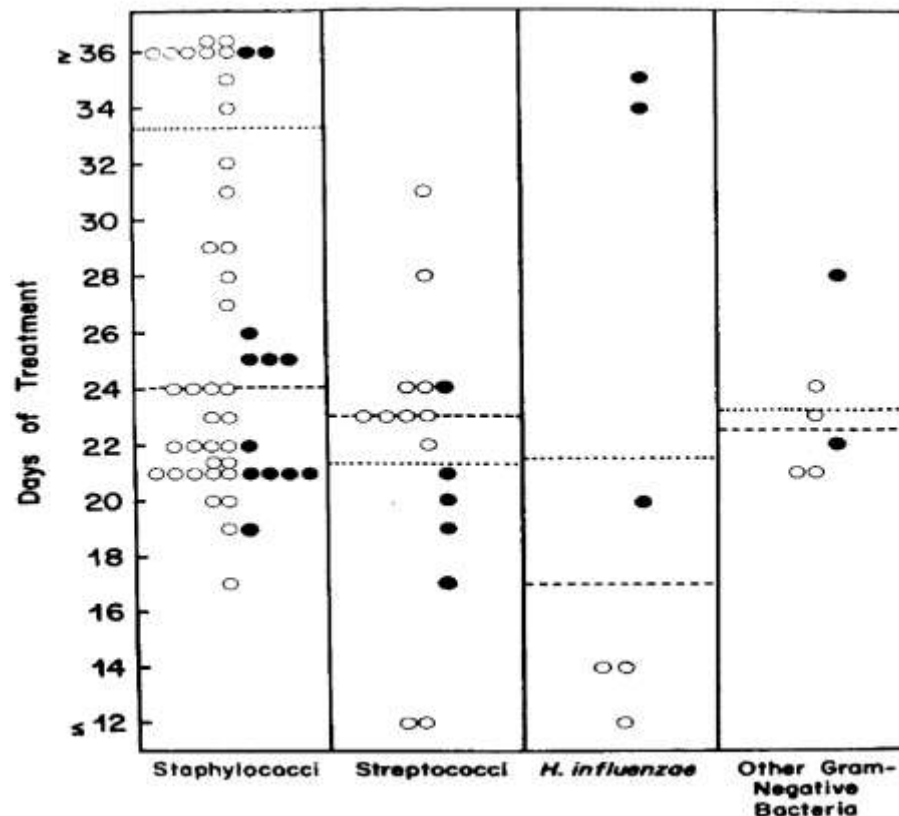
Έτος	Συγγραφέας	Είδος λοίμωξης	IV αγωγή (ημέρες)	IV + ORAL αγωγή (εβδομάδες)
1970	Blockey & Watson	Οστεομυελίτιδα	21	Μέχρι 12
1977	Rodriguez et al	Οστεομυελίτιδα	10	9
1977	Geddes et al	Αρθρίτιδα - Οστεομυελίτιδα	6	14
1985	Jacombs et al	Αρθρίτιδα - Οστεομυελίτιδα	6-7	5

Διάρκεια αγωγής σε λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων στα παιδιά 1974-1983, Dallas

Αρθρίτιδα, n=168



Οστεομυελίτιδα, n=76



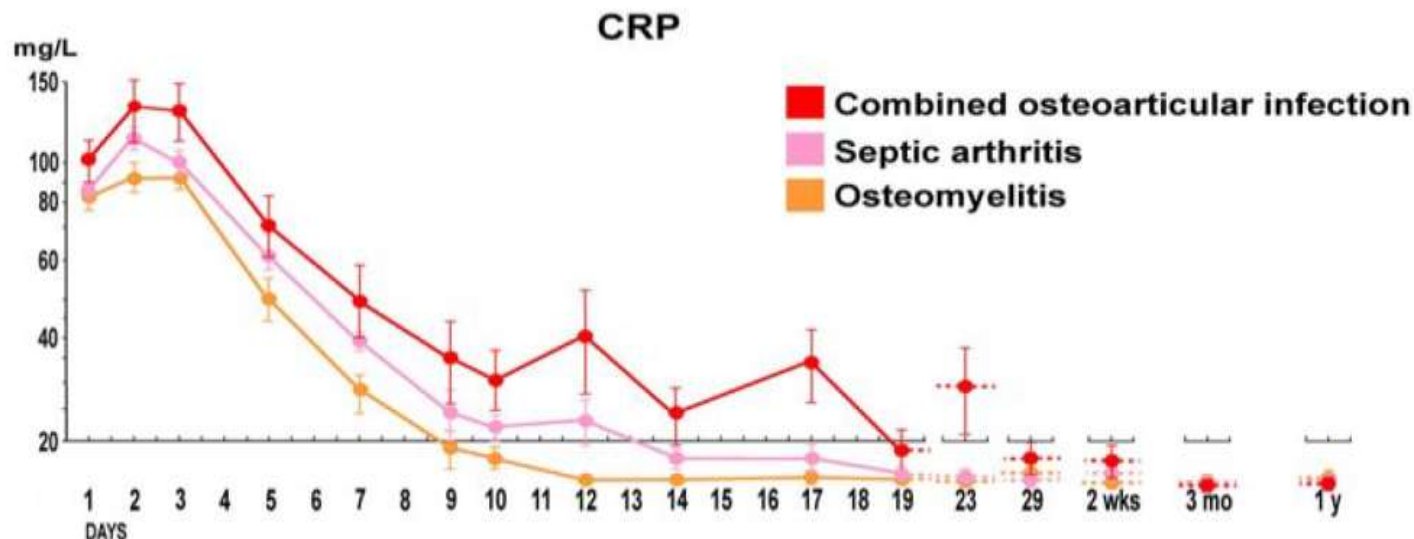
○ Incision and drainage mean
● No open surgical drainage ----- median

Ανασκόπηση βιβλιογραφίας για σχήματα αγωγής στις λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων

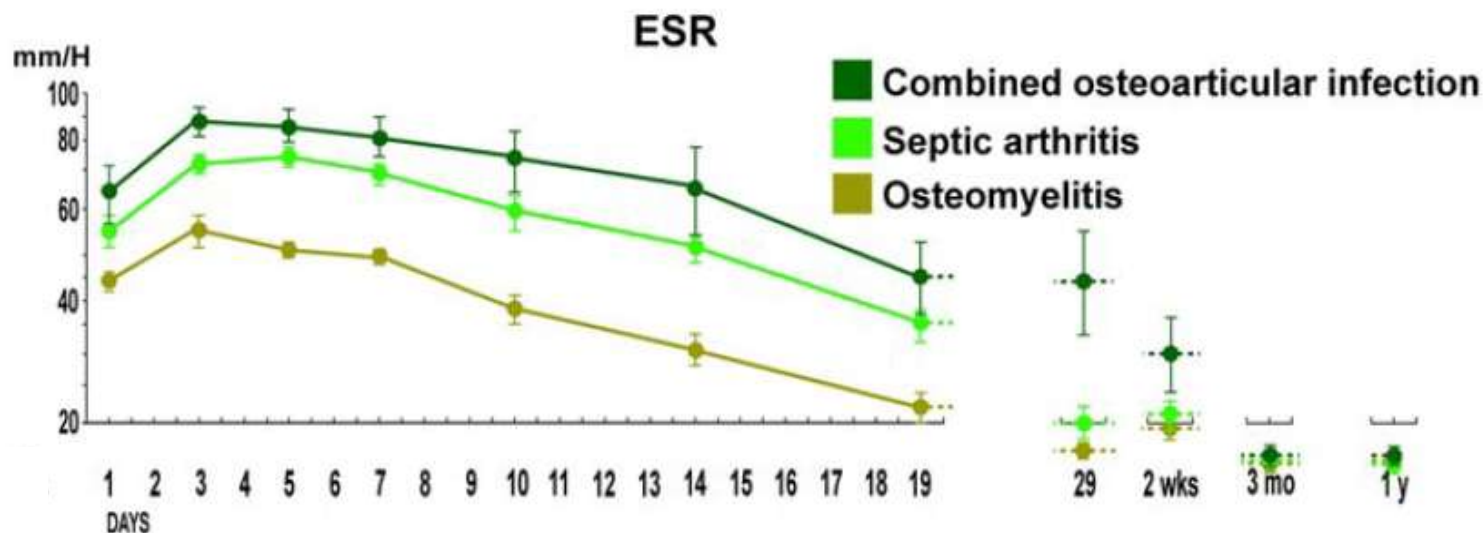
Έτος	Συγγραφέας	Είδος λοίμωξης	IV αγωγή (ημέρες)	IV + ORAL αγωγή (εβδομάδες)
1970	Blockey & Watson	Οστεομυελίτιδα	21	Μέχρι 12
1977	Rodriguez et al	Οστεομυελίτιδα	10	9
1977	Geddes et al	Αρθρίτιδα - Οστεομυελίτιδα	6	14
1985	Jacombs et al	Αρθρίτιδα - Οστεομυελίτιδα	6-7	5
1988	Syrogianopoulos & Nelson	Αρθρίτιδα - Οστεομυελίτιδα	~7	3
1997	Peltola et al	Οστεομυελίτιδα	4	3
2002	Jaberi et al	Αρθρίτιδα - Οστεομυελίτιδα	7 / 10	5 / 5,5
2009	Peltola et al	Αρθρίτιδα - Οστεομυελίτιδα	2-5	1,5 – 2 / 3
2011	Liu et al	Οστεομυελίτιδα (MRSA)	7	3-4

Παρακολούθηση μυοσκελετικών παθήσεων με την C –αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ)

Παιδιά 3 μηνών – 15 ετών με λοίμωξη οστών ή/και άρθρωσης, 1983 -2005



3-8 ημ.



2-3 εβδο.

Απαραίτητες προϋποθέσεις για μετάβαση από παρεντερική σε αγωγή από το στόμα

- Απυρεξία ή τεκμηριωμένα χαμηλές θερμοκρασίες για 24-48 ώρες
- Βελτίωση της συμπτωματολογίας
- Ελάττωση της CRP κατά τουλάχιστον **30-50%** των μέγιστων τιμών
- Χωρίς σημεία **επιπλοκών**: συστηματική νόσος, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, 2^η εστία π.χ ενδοκαρδίτιδα, πνευμονία κ.λ.π
- Όχι σε παθογόνα ιδιαίτερα επιθετικά ή διεισδυτικά: **MRSA ή PVL+**
- Να έχουν αρνητικοποιηθεί οι καλλιέργειες αίματος

Προτεινόμενη συνολική διάρκεια αγωγής σε λοιμώξεις του μυοσκελετικού συστήματος στα παιδιά

Είδος λοίμωξης / χαρακτηριστικά	Σύνολο αγωγής IV + ORAL (weeks)
Σηπτική Αρθρίτιδα	2-3 w
Οστεομυελίτιδα	3-4 w
Πυομυοσίτιδα	2-6 w
{ Ασύνηθες ή ανθεκτικό παθογόνο (MRSA, PVL +, <i>Salmonella</i>) Νεογνά και βρέφη <3 μηνών Επιπλεγμένες λοιμώξεις ή με αργή μη-ικανοποιητική βελτίωση Όταν η περιοχή που συμμετέχει είναι η πύελος ή σπονδυλική στήλη Σε σηψαιμικό ασθενή ή σε ανοσοκαταστολή	4-6 w minimum IV: 21 ημέρες <3 μηνών 10-14 ημέρες ≥3 μηνών

**Λοιμώξεις του μυοσκελετικού συστήματος στα παιδιά
πριν και μετά την εφαρμογή προγράμματος κατευθυντήριων οδηγιών
Colorado, June 2009-June 2011 vs September 2012 –June 2014**

Clinical Care Guideline for Improving Pediatric Acute Musculoskeletal Infection Outcomes

Characteristic	Pre CCG group, n=82				Post CCG group, n=82				<i>p</i>
	n	median	25 th %ile	75 th %ile	n	median	25 th %ile	75 th %ile	
Fever >38,2oC (hours)	60	63	27,5	105	62	38,5	16	67	0,012
Time to normal CRP (days)	33	10	7	13	34	6	5	7	<0,001
Time to first blood culture (days)	70	0,08	0,04	0,21	77	0,08	- 0,08	0,13	0,0185
Time to first antimicrobial (days)	82	0,5	0,17	0,96	82	0,75	0,17	1	0,3060
Length of IV (days)	82	8,33	2,75	16,67	82	3,44	2,38	5	<0.001
Length of IV + ORAL (days)	82	46	32	60	82	44	40	49	0,5638

Πολυκεντρική καταγραφή λοιμώξεων μυοσκελετικού στα παιδιά: Ισπανία, 2008-2012

25 Νοσοκομεία, παιδιά <14 ετών με λοίμωξη μυοσκελετικού συστήματος

	OM (n = 298)	SA (n = 232)	OA (n = 78)	SpD (n = 33)	P
Hospitalization (%)	279 (93.6)	219 (94.4)	77 (98.7)	32 (97)	NS
IV therapy days (SD)	12.9 (7.9)	11.3 (6.6)	15.8 (7.9)	14.7 (6)	0.016
Oral therapy days (SD)	26.5 (30.9)	18.9 (14.8)	24.4 (20.4)	26.6 (18.8)	0.014
Total treatment days (SD)	38 (31.5)	28.9 (16.4)	38.5 (21.9)	40.4 (19.6)	0.001
Hospitalization days (SD)	13.5 (7.8)	12.1 (7.1)	17 (9.3)	14.9 (5)	0.03
Surgery (%)	60 (20)	123 (53)	36 (46.2)	0	0.0001
Types of surgery					
Arthrotomy (%)	8 (2.7)	111 (48)	28 (36)	-	
Arthroscopy (%)	2 (0.7)	3 (1.3)	2 (2.6)	-	
Abscess drainage (%)	27 (9.1)	2 (1.9)	7 (5)	-	
Diagnosed puncture (%)	22 (7.4)	-	-	-	
Complications (%)	40 (13.4)	20 (8.6)	14 (18)	6 (18.2)	NS
Abscess (%)	13 (4.4)	3 (1.3)	3 (3.8)	2 (6.1)	
Pyomyositis (%)	12 (4)	6 (2.6)	7 (9)	2 (6.1)	
Others (%)	15 (5)	11 (4.8)	4 (5.1)	2 (6.1)	
Sequelae (%)	7 (2.3)	9 (3.9)	8 (10.3)	2 (6.1)	0.02
Dysmetria (%)	7 (2.3)	5 (2.2)	4 (5.1)	2 (6.1)	
Pain (%)	4 (1.3)	1 (0.4)	-	-	
Limited movement (%)	1 (0.3)	4 (1.7)	5 (6.4)	-	
Others (%)	5 (1.7)	2 (0.9)	7 (9)	2 (6.1)	

NS indicates not significant.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!