

Septisk arthritis

Niels Christian Kromann¹, Maria Egede Johansen² & Jesper Hvolris³



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

- 1) Ortopædkirurgisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
2) Anæstesiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
3) Infektionskirurgisk Afsnit, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2017;179:V03160183

Septisk arthritis (SA) er en vigtig differentialdiagnose hos patienter, der har akut opstået monoartikulær eller polyartikulær arthritis. Hurtig diagnostik og behandling kan begrænse morbiditet og mortalitet ved SA [1].

Forekomsten af SA varierer i forskellige opgørelser, men i Vesteuropa er incidensen 4-10/100.000 [1] og stigende [2]. En stor del af stigningen skyldes en vækst i artroskopier og injektionsbehandling af led [2]. SA forekommer i alle aldersgrupper, men oftest hos børn og ældre [1]. Hos børn er patogenese og behandling en anden end hos voksne, og behandling af børn uddybes ikke i denne artikel.

En række kroniske sygdomme disponerer for SA og kan forværre prognosen [3], og en grundig anamnese er derfor vigtig for korrekt diagnostik samt adækvat behandling. I takt med stigende forekomst af antibiotikaresistente bakterier kompliceres behandlingen af SA.

Formålet med denne artikel er at gennemgå epidemiologi, symptomatologi, udredning og behandling af SA, idet der er tale om en tilstand, der kræver hurtig visitation til relevant specialistbehandling.

DEFINITION

SA defineres som infektion i et synovialt led. Der er ikke international konsensus om de diagnostiske kriterier, men hyppigst benyttes en modificeret udgave af Newmans definition (**Tabel 1**). Det hyppigst afficerede led i bevægeapparatet er knæledet, efterfulgt af hofte-, skulder-, ankel-, albue- og håndled, men alle synoviale led, herunder de store led i columna, kan afficeres [4-7].

PATOFYSIOLOGI

Invasion af patogene organismer i synovialmembranen skaber inflammation, hvilket fører til nekrose af synovi-

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Septisk arthritis er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet, og incidensen er stigende.
- ▶ Diagnosen er vanskelig at stille og især at afkræfte.
- ▶ Alle patienter, hos hvem der er mistanke om, at de har septisk arthritis, bør indlægges til videre diagnostik og behandling i ortopædkirurgisk regi.

almembranen og effusion af væske, leukocytter, fibrin og blod til ledhulen [8]. Inflammatoriske mediatorer og tryk fra effusionen leder til hurtig destruktion af ledbrusken og den omkringliggende knoglestruktur [1, 9]. Cytokinerne tumornekrosefaktor-alfa og interleukin 1 og 10 er væsentlige i mobiliseringen af et adækvat immunrespons, hvorimod øget produktion af interleukin 4 synes at disponere for udvikling af SA. Ydermere er toksin- og enzymproduktion samt cellulære komponenter hos den patogene mikroorganisme af betydning for sygdommens udvikling [1].

ÆTIOLOGI

Den hyppigste årsag til SA er hæmatogen spredning af patogene mikroorganismer fra et andet infektionsfokus [3]. Næsthypigst ses iatrogene årsager, typisk følger efter injektionsbehandling eller operation (incidens på op til 0,42% pr. procedure) [3, 10]. Andre årsager er spredning fra lednær bløddelsinfektion og osteomyelitis eller følger af penetrerende traumer i leddet [3].

Historisk set inddeles SA i gonokokkal (*Neisseria gonorrhoeae*) SA og nongonokokkal SA, hvoraf sidstnævnte udgør 80% af sygdomstilfældene. Patienter med SA forårsaget af *N. gonorrhoeae* er typisk unge og seksuelt aktive. Det hyppigste agens hos voksne er grampositive kokker [11].

I et stort engelsk studie med patienter med SA fandt man, at stafylokokker (40,6%), navnlig *Staphylococcus aureus*, er den hyppigste patogene mikroorganisme, efterfulgt af streptokokker (28%), gramnegative stave (19%), mykobakterier (7,7%), gramnegative kokker (2,8%), anaerobe bakterier (1,4%) og grampositive kokker (0,6%) [12]. Mere sjældent ses SA som følge af infektion med *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium tuberculosis* eller forskellige svampe [1].

TABEL 1

Diagnostiske kriterier: Newmans definition.

Isolation af en patogen organisme fra et afficeret led
Isolation af en patogen organisme fra et andet sted med samtidigt fund af et rødt hævet led med mistanke om infektion
Typiske kliniske manifestationer og fund af skyet ledvæske efter forudgående antibiotisk behandling
Post mortem-karakteristika eller patologiske karakteristika som kan give mistanke om septisk arthritis

DIAGNOSE

Kliniske manifestationer

SA forekommer oftest i led, som i forvejen er beskadiget af enten kronisk sygdom, kirurgi eller tidligere traumer. Monoarthritis udgør ca. 80% af SA-tilfældene, mens de resterende 20% er polyartikulære [1].

Hurtigt indsættende smerter, hævelse, rødme og varme samt bevægeindskrænkning i et led bør vække mistanke om SA [3]. Ofte er patienten bemærkelsesværdigt upåvirket, og feber ses kun hos ca. 60% af patienterne [1]. Påvirket almentilstand skal dog forstærke mistanken om SA.

Polyartikulær SA ses oftest hos patienter med betydelig komorbiditet som reumatoid arthritis, artrose, diabetes mellitus, intravenøst misbrug, alkoholmisbrug og nyresygdom med dialysebehov samt hos immunsupprimerede patienter [1] (**Tabel 2**). Hos patienter med reumatologiske ledlidelser kan den kliniske præsentation af SA være særlig svær at erkende. Forudgående inflammation kan maskere tilstanden, og typiske symptomer kan mindskes af immunsuppression iværksat i antiinflammatorisk øjemed [1]. Alle patienter, hos hvem der er mistanke om eller diagnosticeret SA, bør udredes for disponerende faktorer til SA.

Laboratorieundersøgelser

Koncentrationerne af C-reaktivt protein (CRP)- og leukocytter er ofte forhøjede i forbindelse med SA, men normale værdier betyder ikke, at tilstanden kan udelukkes. Ydermere ses der forhøjede fasereaktanter også ved andre former for akut arthritis [11]. CRP- og leukocytkoncentration er dog væsentlig i monitorering af behandlingsrespons ved SA [11]. Serumkoncentrationen af procalcitonin er forhøjet hos patienter med SA, men det vides ikke, om man vha. markøren kan skelne SA fra anden akut arthritis [13]. Der findes ingen biomarkør, hvormed man kan skelne SA fra andre former for akut arthritis [14].

Ledvæsken skal analyseres for leukocyt- og glukosekoncentration. En leukocytkoncentration på > 50.000/mikroliter betragtes generelt som værende indikativt for SA, til trods for at dette ikke er reproducerbart i forskningsforsøg [15-19]. Lave glukoseværdier i ledvæsken i forhold til glukoseværdier i serum øger sandsynligheden for bakteriel infektion. Dette mål er dog hverken sensitivt eller specifikt for SA [16]. Arbitrært opfattes en ledvæskeglukoseværdi på < 50% af blod-sukkerværdien som værende forenelig med SA. Ved mikroskopi kan krystalarthritis (tilstedeværelse af urat eller pyrofosfatkrystaller) udelukkes [14].

Mikrobiologi

Det er vigtigt at sikre mikrobiologisk materiale i form af ledvæske, bloddyrkning og dyrkning fra relevante ekstraartikulære fokuser. Patienten bør ikke have fået

TABEL 2

Risikofaktorer for udvikling af septisk arthritis.

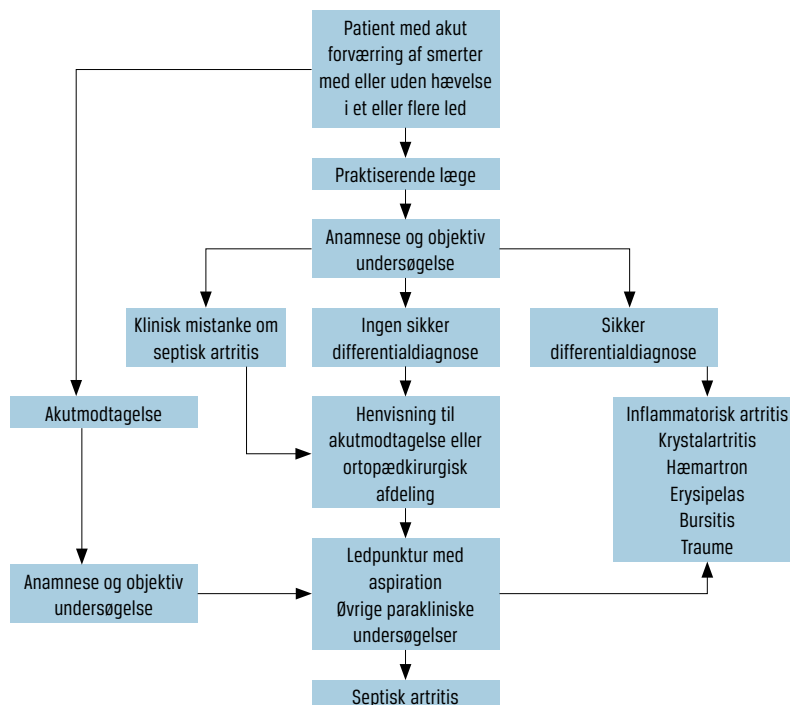
Reumatoid arthritis eller osteoarthritis
Ledprotese
Diabetes mellitus
Alkoholafhængighedssyndrom
Intravenøst misbrug
Tidligere intraartikulær kortikosteroidinjektion
Lav socioøkonomisk status
Kutan ulceration

antibiotika i 48 timer forud for ledpunkturen. Fund af patogene mikroorganismer i aspireret ledvæske er guldstandard for diagnosen, men SA kan ikke udelukkes på baggrund af negative dyrkningssvar. Ved negative dyrkningssvar kan man forsøge med polymerasekædereaktionsanalyse for at opspore dyrkningsresistente mikroorganismer [20]. Vha. gramfarvning og mikroskopi kan man i halvdelen af tilfældene påvise patogene mikroorganismer før dyrkning [11].

Hvis der ikke påvises en patogen mikroorganisme i ledvæsken, kan den i op mod 20% af tilfældene påvises i bloddyrninger eller andetsteds [1, 11]. Bloddyrkning er positiv hos næsten 24% af de patienter, hvor der er positive dyrkninger af ledvæske [11].

FIGUR 1

Forslag til udredningsalgoritme for septisk arthritis



Monoartikulær septisk artritt i venstre albueled



Hos patienter med formodet SA er komplikationsraten og mortaliteten identisk, uanset om der påvises en patogen mikroorganisme eller ej. Grupperne fremstår homogene, hvad angår disponerende faktorer samt behovet for understøttende terapi og parakliniske analyser [21]. Således bør alle patienter med formodet SA modtage samme behandling også i fraværet af positive mikrobiologiske fund.

Billeddiagnostik

Der findes ingen billeddiagnostiske modaliteter, hvorved man kan skelne SA fra andre former for akut artritt. Som standard tages der røntgenbillede af leddet, hvorved tilstedeværende osteomyelitis eventuelt kan visualiseres [20].

Med MR-skanning kan man ligeledes påvise osteomyelitis og effusion af pus til bløddele fra et inficeret led, og skanning kan således få behandlingsmæssige

konsekvenser[1]. Ved mistanke om SA i dybereliggende led vil man vha. ultralydskanning kunne påvise inflammation, og modaliteten er nyttig ved aspiration fra disse led samt fra led med sparsom ledvæske [1]. Ultralydskanning bør derfor være tilgængelig som en akut undersøgelsesprocedure.

Differentialdiagnostik

De vigtigste differentialdiagnoser til SA er angivet i Tabel 3.

BEHANDLING

Alle patienter med formodet SA bør indlægges akut til udredning og behandling på et hospital, hvor man har ortopædkirurgisk kompetence. Behandlingen består i primær trykafstning med drænage, antibiotisk behandling og i visse tilfælde kirurgisk intervention, enten som åben kirurgi eller artroskopi [1].

Antibiotika

Der foreligger ikke randomiserede kliniske studier til belysning af antibiotikavalg eller behandlingsvarighed [1], ligesom der i Danmark ikke findes nationale guidelines for antibiotikavalg. I en stor metaanalyse af antibiotisk behandling af SA og osteomyelitis kunne man ikke påvise fordele ved et behandlingsregime frem for et andet [22]. Da stafylokokker og streptokokker er de hyppigste agenser, bør empirisk antibiotisk behandling have baktericid effekt mod disse [1]. Empirisk vælges betalactamasestabile penicilliner eller cefalosporiner [23], og behandlingen justeres efter mikrobiologiske analyseresultater.

Antibiotika skal typisk gives i seks uger, hvoraf behandlingen i de første to uger bør gives intravenøst. Det kliniske forløb og udviklingen i infektionsparametre er bestemmende for behandlingsvarigheden og valget af administrationsvej [23]. Man bør være varsom med at seponere antibiotisk behandling på trods af negative resultater af mikrobiologiske undersøgelser [20].

Trykafstning og kirurgi

Der er konsensus om, at det inficerede led bør trykafstnes og udtømmes for pus, hvilket sker ved den initiale artrocentese [20]. Indikationen for yderligere kirurgiske tiltag beror på en konkret vurdering af det enkelte sygdomsforløb.

Man har ikke tidligere kunnet påvise fordele ved behandling med enten aspiration eller kirurgi [24], men resultaterne af et nyligt publiceret studie med 46 patienter med SA tyder entydigt på, at artroskopisk behandling er bedst hos alle patienter med SA [25]. Dette har dog ikke vundet indpas i den kliniske hverdag.

Efter kirurgisk behandling kan der i den akutte fase være kortvarigt behov for immobilisering som led i

TABEL 3

Differentialdiagnoser til septisk artritt.

<i>Med artritt</i>
Reaktiv artritt: evt. diarré eller urethritis 1-2 uger før debut
Samtidigt udslæt
Evt. tidligere uveitis
Reumatoid artritt
Krystalartritt, arthrit urica eller pyrofosfatartritt: ofte tidligere episoder med ledhævelser
Høj alder, primært pyrofosfatartritt, overvægt, diuretikabehandling, alkoholoverforbrug
Traumatisk ledhævelse
Artrose: langvarige belastningsrelaterede smerter
Sarkoidose
<i>Uden artritt</i>
Dyb venetrombose
Erysipelas
Ødem
Bursitis
Erythema nodosum

smertebehandling, men hurtig mobilisering af leddet ved en fysioterapeut fører til en bedre prognose [10].

PROGNOSE

Mortaliteten ved SA er 11-50% og afhænger af antallet af afficerede led samt studiepopulationen [26].

Op mod 25% af alle patienter med SA får efterfølgende nedsat ledfunktion, og 8% får tilstødende osteomyelitis [11].

PERSPEKTIVERING

Som det fremgår af denne artikel, er der inden for de seneste år ikke kommet nævneværdig ny gennembrudsviden på området, hvilket også er blevet bekræftet på den nyligt afviklede European Bone and Joint Infection Society-kongres i Oxford.

SA, som er forårsaget af multiresistente bakterier, navnlig methicillinresistente *S. aureus* (MRSA), ses med stigende incidens i udlandet, og i et nyere amerikansk studie fandt man at MRSA var agens hos 22,6% af tilfældene af SA i perioden 2000-2013 [27]. Observationer fra Europa underbygger denne tendens. [28]. Der findes ikke nyere publicerede opgørelser over mikrobiologiske fund hos danske patienter med SA. De ovenfor refererede studier kan pga. Skandinaviens særlige MRSA-status ikke umiddelbart overføres til danske forhold.

I et nyligt afsluttet klinisk studie med børn fandt man hurtigere regression af kliniske symptomer og kortere sygdomsvarighed ved brug af kortikosteorid foruden antibiotisk behandling [29]. Der foreligger ikke evidens for effekt af behandling med kortikosteroider hos voksne med SA, men dette bør være et mål for fremtidig forskning. Behandling med bisfosfonater og cytokiner synes lovende, men er kun undersøgt i eksperimentielle dyrestudier [1] og kunne derfor udgøre nye forskningsområder med mennesker. Ydermere kunne det være interessant at undersøge effekten af artroskopisk synevektomi i forhold til konservativ behandling i et randomiseret klinisk studie med den fornødne styrke.

KONKLUSION

SA er en sjælden, men alvorlig tilstand med stor morbiditet og høj mortalitet, hvorfor hurtigt indsættende og korrekt behandling er vigtig.

Ethvert led med akut opstået inflammation må betragtes som værende suspekt for SA. SA er vanskelig at afkræfte både klinisk og paraklinisk. SA forårsaget af multiresistente bakterier udgør et stadig større problem i udlandet, men det er uvist, om denne udvikling er gældende i Danmark. Der findes ikke nationale retningslinjer for diagnostik og behandling af SA i Danmark.

Antibiotisk terapi bør afvente udtagning af prøver til mikrobiologisk diagnostik, men dette hensyn må dog

vige for akut antibiotisk behandling hos svært medtagne patienter, om end blod til dyrkning kan udtages i forbindelse med etablering af en intravenøs adgang.

Vi anbefaler henvisning til vurdering i ortopædkirurgisk regi ved mistanke om SA, og behandlingen samt seponeringen af denne bør være en specialistopgave.

SUMMARY

Niels Christian Kromann, Maria Egede Johansen & Jesper Hvolris: Septic arthritis

Ugeskr Læger 2017;179:V03160183

Septic arthritis (SA) is a rare, but crucial differential diagnosis in any patient with acute arthritis and is associated with high morbidity and mortality. Many chronic diseases predispose for the development of SA and poor prognosis. Reports speak of increasing rates of SA due to multiresistant bacteria, but the development in Denmark is uncertain. Diagnosis is difficult, and absence of positive microbiological findings does not disprove the diagnosis. In addition, evidence supporting one regiment of treatment over another is scarce. Thus, SA requires prompt treatment by orthopaedic specialists.

KORRESPONDANCE: Niels Christian Kromann. E-mail: krysl08@hotmail.com

ANTAGET: 23. november 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 16. januar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Mathews CJ, Weston VC, Jones A et al. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010;375:846-55.
- Geirsson AJ, Statkevicius S, Vikingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. *Ann Rheum Dis* 2008;67:638-43.
- Horowitz DL, Katzap E, Horowitz S et al. Approach to septic arthritis. *Am Fam Physician* 2011;84:653-60.
- Ross JJ, Saltzman CL, Carling P et al. Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases. *Clin Infect Dis* 2003;36:319-27.
- Cooper C, Cawley MI. Bacterial arthritis in an English health district: a 10 year review. *Ann Rheum Dis* 1986;45:458-63.
- Deesomchok U, Tumrasvin T. Clinical study of culture-proven cases of non-gonococcal arthritis. *J Med Assoc Thai* 1990;73:615-23.
- Morgan DS, Fisher D, Merianos A et al. An 18 year clinical review of septic arthritis from tropical Australia. *Epidemiol Infect* 1996;117:423-8.
- Brown SG. Infectious arthritis and wounds of joints. *Vet Clin North Am* 1978;8:501-10.
- Smith JW, Piercy EA. Infectious arthritis. *Clin Infect Dis* 1995;20:225-30.
- Paul J, Kirchoff C, Imhoff AB et al. Infection after arthroscopy. *Orthopade* 2008;37:1048.
- Weston VC, Jones AC, Bradbury N et al. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991. *Ann Rheum Dis* 1999;58:214-9.
- Ryan MJ, Kavanagh R, Wall PG et al. Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four year period. *Br J Rheumatol* 1997;36:370-3.
- Hügler T, Schuetz P, Mueller B et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:453-6.
- Söderquist B, Jones I, Fredlund H et al. Bacterial or crystal-associated arthritis? Discriminating ability of serum inflammatory markers. *Scand J Infect Dis* 1998;30:591-6.
- Li SF, Cassidy C, Chang C et al. Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis. *Emerg Med J* 2007;24:75-7.
- Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D et al. Does this adult patient have septic arthritis? *Jama* 2007;297:1478-88.

17. Coutlakis PJ, Roberts WN, Wise CM. Another look at synovial fluid leucocytosis and infection. *J Clin Rheumatol* 2002;8:67-71.
18. McGillicuddy DC, Shah KH, Friedberg RP et al. How sensitive is the synovial fluid white blood cell count in diagnosing septic arthritis? *Am J Emerg Med* 2007;25:749-52.
19. Abdullah S, Young-Min SA, Hudson SJ et al. Gross synovial fluid analysis in the differential diagnosis of joint effusion. *J Clin Pathol* 2007; 60:1144-7.
20. Mathews CJ, Kingsley G, Field M et al. Management of septic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2007;66:440-5.
21. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. Prospective comparative study of patients with culture proven and high suspicion of adult onset septic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:327-31.
22. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:175-88.
23. Coakley G, Mathews C, Field M et al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1039-41.
24. Goldenberg DL, Brandt KD, Cohen AS et al. Treatment of septic arthritis: comparison of needle aspiration and surgery as initial modes of joint drainage. *Arthritis Rheum* 1975;18:83-90.
25. Aim F, Delambre J, Bauer T et al. Efficacy of arthroscopic treatment for resolving infection in septic arthritis of native joints. *Orthop Traumatol Surg Res* 2015;101:61-4.
26. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:24-30.
27. Lim SY, Pannikath D, Nugent K. A retrospective study of septic arthritis in a tertiary hospital in West Texas with high rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Rheumatol Int* 2015;35: 1251-6.
28. Murillo O, Grau I, Lora-Tamayo J et al. The changing epidemiology of bacteraemic osteoarticular infections in the early 21st century. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:254.
29. Arti H, Mousapour A, Alavi SM. The effect of intravenous dexamethasone in the treatment of septic arthritis. *Pak J Med Sci* 2014;30:955-7.