

# ZBORNİK

PREDAVANJ 52. PODIPLOMSKEGA TEČAJA

KIRURGIJE ZA ZDRAVNIKE

Dobrna, 18. in 19. november 2022

KATEDRA ZA KIRURGIJO MEDICINSKE FAKULTETE UNIVERZE V LJUBLJANI

V SODELOVANJU S  
KATEDRO ZA KIRURGIJO MEDICINSKE FAKULTETE UNIVERZE V MARIBORU

*SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO*

Izdajatelj: Slovensko zdravniško društvo

Urednik: prof. dr. Radko Komadina, dr. med., višji svetnik

Tisk: Grafika Gracer d.o.o., Lava 7b, Celje

Naklada: 150 izvodov

Ljubljana, 2022

**Urednik:**

Prof. dr. Radko Komadina, dr. med., višji svetnik

**Recenzenti:**

Doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med.

Doc. dr. Jurij Matija Kališnik, dr. med.

Doc. dr. Matjaž Horvat, dr. med.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

617.5(082)  
617-089:616-022.1(082)

PODIPLOMSKI tečaj kirurgije za zdravnike (52 ; 2022 ; Dobrna)

Zbornik predavanj 52. podiplomskega tečaja kirurgije za zdravnike : Dobrna, 18. in 19. november 2022 / [urednik Radko Komadina]. - Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo, 2022

ISBN 978-961-7092-37-0  
COBISS.SI-ID 128405763

## **52. PODIPLOMSKI TEČAJ KIRURGIJE**

**Perioperativna antibiotična profilaksa**

**Kirurški infekti**

**Novosti v kirurgiji**

**Perioperative antimicrobial prophylaxis**

**Prevention and treatment of infections**

**New technologies in surgery**

Dobrna, 18. in 19. november 2022

Kongresni center Terme Dobrna

### **Organizacijski odbor – organizing committee:**

- prof. dr. Radko Komadina, dr. med., višji svétnik, predsednik organizacijskega odbora
- doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med., predstojnik Katedre za kirurgijo MF UL
- prof. dr. Anton Crnjac, dr. med., višji svétnik, predstojnik Katedre za kirurgijo MF UM
- doc. dr. Mladen Gasparini, dr. med., predstojnik Kirurškega oddelka SB Izola
- doc. dr. Jurij Matija Kališnik, dr. med., Oddelek srčne kirurgije, Klinika Nürnberg in Paracelsus medicinska univerza Nürnberg, Nemčija

# KAZALO

## CONTENT

UREDNIKOVA BESEDA	
Radko Komadina.....	10
<b>KIRURŠKE OKUŽBE, ANTIBIOTIČNA PERIOPERATIVNA PROFILAKSA</b>	
NADZOROVANA RABA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL PRI ZDRAVLJENJU IN PREPREČEVANJU OKUŽB V KIRURGIJI	
Nina Gorišek Miksić, Lea Papst .....	11
SMERNICE ZA OBRAVNAVO ODRASLIH BOLNIKOV S SEPSO IN SEPTIČNIM ŠOKOM	
Dragoslav Leković.....	21
PREVENTIVNA UPORABA LOKALNEGA VANKOMICINA PRI OSTEOSINTEZAH RIZIČNIH ZLOMOV	
Žiga Žigman .....	32
LOKALNA UPORABA VANKOMICINA ZA PREPREČEVANJE SEPTIČNEGA ARTRITISA PO ARTROSKOPSKIH REKONSTRUKCIJAH KOLENSKIH VEZI	
Tomaž Malovrh .....	37
SEPTIČNI ARTRITIS PO ARTROSKOPSKIH REKONSTRUKCIJAH KOLENSKIH VEZI	
Tomaž Malovrh .....	45
SEPTIČNI OSTEOARTRITIS PRI DIABETIČNEM STOPALU	
Iza Korpar Igor Frangež .....	53
DEHISCENCA KRNA PO AMPUTACIJI – KAZALEC NEUSPEHA POSEGA ALI MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE?	
Iza Korpar, Nadja Alikadić, Igor Frangež.....	61
MOŽNOSTI IN OMEJITVE KIRURŠKE OSKRBE OKUŽENE KRONIČNE RANE	
Iza Korpar, Igor Frangež, Danijela Semenič.....	72
HIDRADENITIS SUPPURATIVA – NOVI VIDIKI IN POJASNITEV POMENA AKUTNEGA STANJA	
Ljupcho Gjorshevski .....	80
PERIOPERATIVNA ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA PRI UROLOŠKIH POSEGIH	
Dragana Taskovska .....	97
PERIOPERATIVNA ANTIBIOTIČNA ZAŠČITA V ABDOMINALNI KIRURGIJI, GINEKOLOGIJI IN UROLOGIJI	
Andreja Möller Petrun.....	113

OKUŽBE PO ODPRTI NARAVNAVI IN UČVRSTITVI ZLOMOV KOLKOV V UKC MB Aleksandar Bogičević, Ivan Novak, Andrej Čretnik .....	122
OKUŽBA SKLEPNE PROTEZE Samo Hrašovec, Andrej Moličnik .....	135
ASEPTIČNA OPERATIVNA TEHNIKA IN PERIOPERATIVNA ANTIBIOTIČNA ZAŠČITA PRI REKONSTRUKCIJAH DOJKE Z VSADKI Minja Gregorič.....	147
OKUŽBA KIRURŠKE RANE PO APENDEKTOMIJI PRI OTROCIH V UKC MARIBOR V OBDOBJU 2017-2021 Sibila Unuk, Maja Vičič, Milena Senica Verbič .....	153
ZDRAVLJENJE OKUŽB AORTNIH TORAKALNIH PROTEZ S PREVEZO NA NEGATIVNI TLAK IN INSTILACIJO Miha Antonič, Rene Petrovič .....	161
INTRAOPERATIVNA HEMOADSORPCIJA PRI PACIENTIH Z LEVOSTRANSKIM AKUTNIM INFEKTIVNIM ENDOKARDITISOM Spela Leiler, Hazem Mamdooh, Janez Žibert, Thomas Bertsch, Theodor Fischlein, Jurij Matija Kališnik.....	170
OKUŽBE V FUNKCIONALNI NEVROKIRURGIJI Tomislav Felbabič, Žiga Samsa, Mitja Benedičič .....	181
OKUŽBE PRI NEVROKIRURŠKIH BOLNIKI V SPLOŠNI BOLNIŠNICI CELJE Žiga Samsa, Borut Hribernik .....	186
INFEKCIJE VENTRIKULOPERITONEALNIH DRENAŽ PRI PEDIATRIČNI POPULACIJI, ZDRAVLJENI NA KLINIČNEM ODDELKU ZA NEVROKIRURGIJO V LJUBLJANI Barbara Haber, Peter Spazzapan, Tomaž Velnar .....	193
ANALIZA POOPERATIVNIH INFEKCIJ PO OPERACIJAH OBRABNOSTNIH SPREMEMB LEDVENE HRBTENICE Hojka Rowbottom, Valentin Rokavec, Matjaž Voršič, Tomaž Šmigoc, Janez Ravnik .....	200
OKUŽBE KIRURŠKE RANE PO NEVROKIRURŠKIH POSEGIH V PEDIATRIJI – RETROSPEKTIVNA ANALIZA ODDELKA ZA OTROŠKO KIRURGIJO UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA Veronika Osterman, Peter Spazzapan .....	214
ANALIZA POOPERATIVNIH INFEKCIJ PO OPERACIJAH OBRABNOSTNIH SPREMEMB VRATNE HRBTENICE IN PRIKAZ PRIMERA Rok Kovačič, Jan Štangelj, Rok Končnik, Tomaž Šmigoc, Matjaž Voršič, Gorazd Bunc, Janez Ravnik.....	225

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE OKUŽB GLOBOKIH VRATNIH PROSTOROV Z VAC SISTEMOM (VACUUM-ASSISTED CLOSURE)	
Bogdan Vidmar .....	231
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJSKEGA ENDOKARDITISA V UKC LJUBLJANA V OBDOBJU 2017–2021	
Blaž Orožen, Mateja Logar, Primož Trunk, Juš Kšela .....	233
Z DOKAZI PODPRTA PRIPOROČILA SVETOVNE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE ZA PREPREČEVANJE OKUŽB KIRURŠKE RANE V ABDOMINALNI KIRURGIJI	
Blaž Trovšek .....	239
POIMEN IN IMPLEMENTACIJA PERORALNE ANTIBIOTIČNE KIRURŠKE PROFILAKSE S PREGLEDOM LITERATURE IN TRENUTNE KLINIČNE PRAKSE	
Tadeja Pintar, Miha Tavčar, Massimo Sartelli, Bojana Beović .....	255
<b>NOVOSTI V KIRURGIJI</b>	
ZDRAVLJENJE HRUSTANČNIH LEZIJ Z AVTOLOGNO IMPLANTACIJO MLETEGA HRUSTANCA	
Domen Stropnik .....	266
ROBOTSKO ASISTIRANO ZDRAVLJENJE OBOLENIJ KOLOREKTUMA	
Igor Černi .....	271
REKONSTRUKCIJA STERNALNEGA DEFEKTA PO KRONIČNEM GLIVIČNEM VNETJU STERNOTOMIJSKE RANE Z MIŠIČNIM REŽNJEM (VRAM)	
Klemen Lovšin, Aleš Porčnik, Dime Stefanovski, Tadeja Kolar, Primož Trunk.....	281
IMUNOTERAPIJA RAKA PROSTATE	
Simon Hawlina, Helena H. Chowdhury, Tomaž Smrkolj, Robert Zorec.....	288
ROBOTSKO ASISTIRANA RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA	
Sandi Poteko, Klemen Jagodič, Miha Pukl.....	302
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA ŽELODCA Z ROBOTSKIM SISTEMOM DA VINCI XI – IZKUŠNJE UKC LJUBLJANA	
Primož Sever, Aleš Tomažič, Jan Grosek, Jure Salobir .....	305
KONSERVATIVNO ZDRAVLJENJE OPEKLIN – SODOBNI PRISTOP	
Albin Stritar, Klemen Lovšin .....	313
VLOGA MULTIMODALNE PERIOPERATIVNE ANALGEZIJE PRI PREPREČEVANJU KRONIČNE POOPERATIVNE BOLEČINE	
Jasmina Markovič-Božič, Neli Vintar, Alenka Spindler-Vesel .....	320
UPORABA VAC TERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU OKUŽB KIRURŠKE RANE NA KO ZA KIRURGIJO SRCA IN OŽILJA	
Aleša Kotnik, Primož Trunk .....	328



POVEČANO ŠTEVILO ARTERIJSKIH TROMBOZ NA ODDELKU ZA ŽILNO KIRURGIJO PRI BOLNIKI S KORONAVIRUSOM Matej Makovec, Božidar Mrđa, Barbara Štirn, Nina Kobilica .....	339
REKONSTRUKCIJA PRSNICE S 3D TISKANO TITANIJEVO PROTEZO NAREJENO PO MERI PO KARDIOKIRURŠKI OPERACIJI Urška Intihar, Miha Antonič .....	348
UPORABA VAC PRI ZDRAVLJENJU ZAPLETENIH INTRAPLEVRALNIH OKUŽB Matic Domjan, Tomaž Štupnik, Matevž Srpčič .....	355
PROKSIMALNA GASTREKTOMIJA Jure Salobir, Gregor Norčič .....	357
ZDRAVLJENJE DEHISCENC ANASTOMOZ IN PERFORACIJ ZGORNJIH PREBAVIL Z ENDOLUMINALNO VAKUUMSKO TERAPIJO Jera Novič, Matic Domjan, Boris Greif, Tomaž Štupnik .....	363
POTREBA PO UVEDBI SIMULACIJSKEGA UČENJA V KURIKULUM KIRURŠKIH SPECIALIZACIJ Vesna Novak Jankovič .....	365
AVTORJI .....	372

# UREDNIKOVA BESEDA

Spoštovane gospe kolegice in gospodje kolegi,

pred vami je zbornik 52. kirurških dnevov Katedre za kirurgijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Začeli so jih naši učitelji na tedaj edini medicinski fakulteti v Sloveniji na čelu s profesorjem Pavlom Kornhauserjem, v nadaljevanju s profesorjem Vladimirjem Smrkoljem v časih, ki so bili popolnoma drugačni kot danes. Za prenos znanja so tedaj uporabljali pretežno tiskana znanstvena in strokovna sporočila, po Zborniku smo se tedanji specializanti učili za izpit. Kirurški dnevi so bili v tedanji organizaciji zdravstva namenjeni vertikalnem prenosu znanja s klinikov na splošne zdravnike.

Reorganizacija zdravstvenega sistema je demokratizirala sodelovanje med zdravniki primarnega, sekundarnega in terciarnega nivoja. V središče je postavila bolnika, ki ga obravnava njegov izbrani družinski zdravnik v sodelovanju z različnimi specialisti. Zato so Kirurški dnevi sedaj forum različnih specialnosti za izmenjavo znanja in izkušenj.

Že vrsto let pri Kirurških dnevih partnersko sodeluje Katedra za kirurgijo Medicinske fakultete v Mariboru in vsi kirurgi iz 21 strokovnih združenj s področja kirurške dejavnosti, združeni v Združenju kirurgov Slovenskega zdravniškega društva. Sodelovanje nas krepi in bogati, to se odraža tudi v vsako leto debelejšem zborniku izbranih predavanj.

Kljub novim informacijskim tehnologijam uspevamo izdati recenziran zbornik - monografijo s strokovnimi in znanstvenimi prispevki domačih in tujih avtorjev, s tem skrbimo za ohranjanje slovenske medicinske terminologije in medicinskega strokovnega slovstva v slovenskem jeziku. Vsem avtorjem se iskreno zahvaljujem za njihove napore.

Letošnji temi dvodnevne konference sta posvečeni prva antibiotični profilaksi v kirurgiji in protimikrobnem zdravljenju pri kirurškem bolniku, za kar smo povabili k sodelovanju tudi infektologe iz domovine in tujine ter druga, tradicionalna tema o novitetah v kirurgiji.

Želim nam uspešno strokovno delo in prijetno druženje v gosteh Term Dobrna,

R. prof. dr. Radko Komadina, dr. med., višji svétnik  
specialist splošne kirurgije in travmatologije  
Katedra za kirurgijo MF UL

# NADZOROVANA RABA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL PRI ZDRAVLJENJU IN PREPREČEVANJU OKUŽB V KIRURGIJI

## ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF INFECTIONS IN SURGERY

**Nina Gorišek Miksić, Lea Papst**

### **Ključne besede:**

nadzorovana raba protimikrobnih zdravil; večkratno odporne bakterije; perioperativna antibiotična zaščita; kirurške okužbe; multidisciplinarni pristop

### **Key words:**

antimicrobial stewardship; multidrug-resistant bacteria; perioperative antibiotic prophylaxis; surgical infections; multidisciplinary approach

### **IZVLEČEK**

Protimikrobna zdravila so ena izmed najpogosteje neustrezno predpisanih zdravil v bolnišnicah. Neustrezna raba protimikrobnih zdravil povečuje obolevnost in umrljivost, najnevarnejši pa je vpliv neustrezne rabe antibiotikov na razvoj večkratno odpornih ter pan-rezistentnih bakterij, kar nas vodi v post-antibiotično obdobje medicine. Kirurški bolniki pogosto potrebujejo protimikrobna zdravila. Pri nekaterih je že osnovno obolenje vezano na okužbo, pri drugih je potrebno antibiotično zdravljenje zaradi bolnišničnih okužb, tretji prejmejo perioperativno antibiotično zaščito. Pri preprečevanju in zdravljenju okužb v kirurgiji je potrebno upoštevati osnovna načela nadzorovane rabe protimikrobnih zdravil. Le tako bomo dosegli optimalne rezultate zdravljenja in ohranili njihovo učinkovitost za prihodnje generacije.

### **ABSTRACT**

Antimicrobials are one of the drugs that are most commonly prescribed inappropriately. Inappropriate use of antimicrobials leads to higher morbidity and mortality, but the most dangerous consequence of inappropriate use is the development of multidrug-resistant and pan-resistant bacteria, leading us into the post-antibiotic era of medicine. Patients in surgical wards often require antimicrobial treatment. For some, the primary cause of admission is infection, others require treatment for hospital-acquired infections, and still others receive perioperative antimicrobial prophylaxis. The basic principles of antimicrobial stewardship must be followed for prevention and treatment of infections. Only then can we achieve optimal treatment outcomes and preserve antimicrobials for future generations.

## UVOD

Protimikrobna zdravila so ena izmed najpogosteje predpisanih zdravil v bolnišnicah. V raziskavi, ki je zajela več bolnišnic v Združenih državah Amerike, so ugotovili, da je polovica vseh bolnikov v bolnišnicah prejela vsaj eno protimikrobno zdravilo na dan raziskave<sup>1</sup>. Hkrati pa so protimikrobna zdravila ena izmed najpogosteje neustrezno predpisanih zdravil, saj več kot polovica vseh bolnikov, ki prejema protimikrobna zdravila, teh bodisi ne potrebuje, bodisi jih prejema predolgo ali je izbira zdravila ali načina zdravljenja neustrezna. Neustrezna raba protimikrobnih zdravil povečuje obolevnost in umrljivost ter je neposredno povezana s povečanjem stroškov zdravljenja. Najnevarnejši pa je vpliv neustrezne rabe antibiotikov na razvoj večkratno odpornih ter pan-rezistentnih bakterij (odpornih proti vsem znanim protimikrobnim zdravilom), kar nas vodi v post-antibiotično obdobje medicine s pomembnimi negativnimi vplivi na številne dejavnosti. Leta 2019 je v svetu umrlo več kot 1,3 milijona neposredno zaradi odpornih bakterij, posredni vzrok smrti pa je bila odpornost bakterij pri 5 milijonih ljudi<sup>2</sup>. Ocenjuje se, da na leto v Evropi utrpi okužbo z odpornimi bakterijami več kot pol milijona prebivalcev, 33.000 ljudi pa letno umre neposredno zaradi okužb z odpornimi bakterijami. Po napovedih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) bo leta 2050 umrlo več bolnikov zaradi odpornih bakterij kot zaradi raka. Po grobi oceni znašajo letni stroški v Sloveniji zaradi dodatnih hospitalizacij, ki jih povzročijo bolnišnične okužbe (okužbe kirurške rane, pljučnice, okužbe v zvezi z žilnimi katetri, okužbe sečil ter okužbe s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (MRSA) in *Clostridium difficile*), med 55 in 118 milijonov EUR<sup>3</sup>. Podatki, ki jih prejmemo iz mrež za spremljanje odpornosti European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (vključene države EU, Norveška in Islandija) ter Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) (13 držav centralne Azije, Balkana, Švica in Velika Britanija), prikazujejo zelo razširjen problem odpornih bakterij v vsej Evropi in Centralni Aziji. Delež zelo odpornih gramnegativnih bakterij (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp.) se značilno večja od držav zahodne Evrope proti vzhodu (zahodno-vzhodni gradient), med tem razlika med državami zahodnega in vzhodnega dela Evrope ni tako značilna za odporne grampozitivne bakterije (*S.aureus*, enterokoki, pnevmokok)<sup>4</sup>.

Tudi ob ustrezni rabi antibiotikov se lahko pojavijo neposredni in posredni zapleti, kot so alergične reakcije, toksični vplivi zdravila, okužbe žilnih katetrov ob znotrajvenskih rabi antibiotikov, pojav z antibiotiki povezane driske in klostridijske driske. Zato je ključno, da je raba protimikrobnih zdravil zmeraj dobro premišljena.

## **NADZOROVANA RABA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL (angl. ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP)**

Programi nadzorovane (smotrne) rabe protimikrobnih zdravil/antibiotikov (NRA) (angl. antimicrobial stewardship) predstavljajo temelj za izboljšanje strukture predpisovanja

antibiotikov tako v bolnišnicah, kot tudi izven njih. Programi se izvajajo v slovenskih bolnišnicah v različnem obsegu in vsebujejo skupek različnih aktivnosti: spremljanje in nadzor nad porabo protimikrobnih učinkovin, omejevanje predpisovanja rezervnih antibiotikov s svetovanjem, izdajanje priporočil za antibiotično zaščito in priporočil za izkustveno zdravljenje, poročanje in analiza učinkov idr. Vsi ukrepi so usmerjeni k boljšemu predpisovanju antibiotikov, boljšemu kliničnemu izidu zdravljenja, zmanjševanju stranskih učinkov, zmanjševanju selekcijskega pritiska in razvoju odpornosti in nižjim stroškom zdravljenja. Za učinkovito delovanje programov NRA je ključna zavezanost vodstva ter zdravnikov k skupnemu cilju – optimalnemu zdravljenju bolnika v vseh aspektih in zavedanju pomena ohranjanja protimikrobnih zdravil tudi za generacije za nami. Zavedati se moramo, da je z optimizacijo protimikrobnega zdravljenja možno pomembno znižati umrljivost bolnikov ter znižati stroške zdravljenja. Kljub temu, da se morda zdi, da je NRA bolj osredotočen na skupne cilje, ostaja prvi cilj vedno optimalno zdravljenje posameznega bolnika.

V Sloveniji se v okviru Nacionalne medresorske komisije za smiselno rabo protimikrobnih zdravil pri Ministrstvu za zdravje že od leta 2005 redno srečujejo strokovnjaki tako iz področja humane medicine, veterine, kmetijstva ter okolja. Svetovna zdravstvena organizacija se zaveda, da je odpornost mikrobov proti protimikrobnim zdravilom ena izmed največjih zdravstvenih tveganj, s katerimi se spoprijema svet. V Sloveniji se problema zavedamo, zato smo se pridružili drugim državam članicam EU in prav tako osnovali Državno strategijo »Eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov 2019-2024<sup>3</sup>. Namen strategije je zagotoviti skupno in celovito medsektorsko in medinstitucionalno delovanje za ustavitev oziroma zmanjšanje odpornosti protimikrobnih zdravil na področju zdravstva, veterinarstva oziroma kmetijstva in okolja ter s tem prispevati k zmanjševanju na svetovni ravni. Protimikrobna zdravila so skupno dobro in njihovo učinkovitost moramo ohraniti za prihodnje generacije<sup>3</sup>.

Za področje humane medicine so cilji Strategije (povzeto iz Strategije »Eno zdravje«)<sup>3</sup>:

- zmanjšati celotno ambulantno rabo antibiotikov (izraženo v DDD na 1000 prebivalcev na dan) za 20 % v primerjavi z letom 2017,
- znižati ambulantno rabo širokospektralnih antibiotikov, kot so amoksisilin s klavulansko kislino, fluorokinolonov, makrolidov z dolgo razpolovno dobo (azitromicin) in cefalosporinov 2. in 3. generacije,
- v bolnišnicah za 10% zmanjšati rabo antibiotikov do leta 2024 v primerjavi 2017,
- znižati rabo antibiotikov, in sicer cefalosporinov 3. generacije, karbapenemov in zlasti fluorokinolonov, v bolnišnicah v primerjavi z letom 2017,
- znižati predpisovanje antibiotikov s 485 receptov na 1000 prebivalcev na leto, ki so bili predpisani v letu 2017, na 350 receptov na 1000 prebivalcev na leto,
- izboljšati ozaveščenost zdravstvenih delavcev in prebivalstva ter razumevanje razlogov za razvoj in širjenje odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom,
- nadgraditi zdajšnji sistem spremljanja porabe protimikrobnih zdravil z vključitvijo spremljanja porabe v socialnih zavodih, ki opravljajo zdravstveno

dejavnost, z ločevanjem porabe pri hospitaliziranih in ambulantno obravnavanih bolnikih v bolnišnicah, in s spremljanjem porabe antibiotikov za parenteralno uporabo zunaj bolnišnic,

- izboljšati kakovost predpisovanja s sodobno mikrobiološko diagnostiko čim bližje bolniku,
- vzpostaviti stabilni sistem spremljanja odpornosti, ki bo zagotavljal zanesljive, pravočasne in primerljive podatke o odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom,
- vzpostaviti sistem za zgodnje zaznavanje in odziv na izredne dogodke pojava in sumov kopičenja odpornih mikrobov,
- znižati pojavnost vseh okužb, povezanih z zdravstvom, predvsem najpomembnejših (pljučnic, okužb krvi, okužb sečil in okužb kirurške rane) na vseh oddelkih, tudi v enotah intenzivnega zdravljenja,
- vzpostaviti stabilni sistem epidemiološkega spremljanja okužb, povezanih z zdravstvom, v skladu z epidemiološkim spremljanjem okužb, povezanih z zdravstvom, ki ga koordinira Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni,
- vzpostaviti programe preprečevanja in obvladovanja okužb, povezanih z zdravstvom v vseh zavodih, kjer se izvaja zdravstvena dejavnost, in ustanovah za dolgotrajno oskrbo v skladu z mednarodnimi strokovnimi smernicami,
- pospešiti razvoj novih zdravil, protimikrobnih učinkovin (npr. mikrobiote) in tehnoloških inovacij za izboljšano diagnosticiranje, učinkovitejše (tarčno) spremljanje porabe zdravil in nadomeščanje rabe antibiotikov z novimi alternativnimi pristopi in učinkovinami.

## **VLOGA KIRURGA PRI NADZOROVANI RABI PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL – KAJ LAHKO NAREDI KIRURG?**

Kirurški bolniki pogosto potrebujejo protimikrobna zdravila. Pri nekaterih kirurških bolnikih je že osnovno obolenje vezano na okužbo (apendicitis, holecistitis itd.), pri drugih pa je potrebno antibiotično zdravljenje zaradi bolnišničnih okužb, tretji prejmejo perioperativno antibiotično zaščito (PAZ). V raziskavi, opravljeni v bolnišnici John Hopkins v ZDA, so preučili ustreznost predpisovanja antibiotikov pri bolnišničnih okužbah pri kirurških bolnikih in v  $\frac{3}{4}$  je raba antibiotikov odstopala od priporočil. Pri četrtini bolnikov so uporabili antibiotik preširokega spektra, polovica bolnikov je bilo zdravljenih predolgo<sup>5</sup>.

Glede na različne raziskave je neustrezna raba protimikrobnih zdravil na kirurških oddelkih pogosta. Okužbe v kirurgiji (okužbe kirurške rane, tako povrhnje, kot globoke, bolnišnične pljučnice, okužbe sečil, okužbe povezane z osrednjimi žilnimi katetri idr.) so pogoste, kirurški bolniki pa večinoma bolj ranljivi in krhki. To potrjuje tudi podatek, da je umrljivost kirurških bolnikov z okužbo bistveno višja v primerjavi z umrljivostjo bolnikov z okužbo, ki se zdravijo na konzervativnih oddelkih<sup>6</sup>. Hkrati pa so v švicarski

raziskavi, opravljeni v Zürichu, so ugotovili, da so na kirurških oddelkih pogosteje neustrezno predpisani antibiotiki v primerjavi z predpisovanjem protimikrobnih zdravil na internističnih oddelkih. Najpogosteje je bila raba neustrezna, kadar so antibiotike predpisovali za zdravljenje okužb, nekoliko bolje so jih predpisovali za namen PAZ. Skoraj v polovici vseh primerov je bila protimikrobna terapija predpisana neustrezno, najpogosteje je bila neustrezna indikacija za uvedbo protimikrobnih učinkovin (nejasen razlog za uvedbo antibiotika), sledila je neustrezna izbira učinkovine in neustrezno odmerjanje zdravila oziroma način aplikacije<sup>7</sup>. Med pomembnimi razlogi za neustrezno rabo protimikrobnih učinkovin, ki so jih raziskovalci opazovali, so poleg nejasne diagnoze, tudi pomanjkanje znanja in izkušenj v diagnostiki in zdravljenju okužb, nepoznavanje lokalnih mikrobioloških podatkov (vzorcev odpornosti bakterij), neustrezna interpretacija mikrobioloških izvidov, morda pomanjkanje domačih smernic in priporočil za zdravljenje okužb v kirurgiji ter pomanjkanje nadzora nad rabo s povratno informacijo s strani ustanove. Izobraževanje na področju kirurških strok pogosto tudi v tujini v sklopu specializacije nima predvidenega dodatnega izobraževanja na področju zdravljenja okužb ter ustrezne rabe protimikrobnih zdravil, četudi so te pomemben del obravnave kirurških bolnikov.

Pomembno je, da se na pragu post-antibiotične dobe zavest o pazljivem ravnanju z antibiotiki vtke v naš vsakdan in v dobro klinično prakso. Smotrna raba protimikrobnih učinkovin je definirana kot izbira **najprimernejšega antibiotika** v **optimalnem odmerku** in **trajanju zdravljenja**, da dosežemo eradikacijo okužbe in hkrati zmanjšamo toksičnost zdravila in selekcijski pritisk na ustvarjanja odpornih sevov.

Aktivno izvajanje programov smotrne rabe protimikrobnih zdravil na kirurških oddelkih se je v raziskavi izkazalo v izboljšanju uspešnost ozdravljenja okužb kar za 70 %<sup>8</sup>. V ZDA so preučili učinkovitost intervencij za izboljševanje predpisovanja antibiotikov na kirurških oddelkih in na internističnih oddelkih in ugotovili, da nasvete glede prilagoditve antibiotične terapije bolj upoštevajo zdravniki na internističnih oddelkih, kot na kirurških. V splošnem so bolje upoštevali nasvete v zvezi z menjavo antibiotične terapije kadar prej izbrani antibiotik ni učinkoval na povzročitelja, manj pogosto pa so upoštevali nasvete, ki so se nanašali na zmanjševanje selekcijskega pritiska, torej nasvete v smeri ožjega spektra in krajšega zdravljenja<sup>9</sup>. Izsledki niso tako nenavadni, saj se tudi sami pri rednem delu pogosto srečujemo z zadržanostjo zdravnikov kadar predlagamo ožji spekter antibiotikov ali krajše trajanja zdravljenja.

## PERIOPERATIVNA ANTIBIOTIČNA ZAŠČITA

S smotrno rabo antibiotikov na kirurških oddelkih je potrebno začeti že pri predpisovanju PAZ, saj le-ta predstavlja 15 % vseh predpisanih protimikrobnih zdravil v akutnih bolnišnicah<sup>10</sup>. Cilj PAZ je preprečiti okužbo kirurško rane (OKR) pri čistih-kontaminiranih in nekaterih čistih posegih. OKR predstavljajo po podatkih ECDC skoraj 20 % vseh bolnišničnih okužb<sup>11</sup>. Metaanalize randomiziranih raziskav so

pokazale, da PAZ pri širokem spektru operativnih posegov statistično značilno zmanjša tveganje za OKR, ne glede na tip operacije ali kontaminacijo rane (RR 0,18-0,85)<sup>12</sup>. Gre za zelo učinkovit ukrep, saj je z ustrezno PAZ je pričakovati zmanjšanje OKR za 40-60 %<sup>13</sup>.

Za optimalen učinek PAZ je potrebno izbrati antibiotik z ustreznim spektrom, ob tem sta pomembna tudi čas aplikacije, njegov odmerek in trajanje PAZ. V vsakdanji praksi obstajajo med bolnišnicami velike razlike pri predpisovanju PAZ; rezultati objavljenih raziskav kažejo, da je v skladu s smernicami predpisane od 24 do 90 % PAZ<sup>11,14,15</sup>. Raziskava, izvedena v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani, je pokazala, da je PAZ popolnoma v skladu s priporočili prejelo le 26 % bolnikov<sup>16</sup>. Ustrezno prepisovanje PAZ je rezultat več dejavnikov in kompleksnih procesov, kar so pokazali raziskovalci iz Norveške, ki so izvedli etnografsko raziskavo perioperativnih procesov in komunikacije med osebjem z namenom boljšega razumevanja dejavnikov, ki pripeljejo k (ne)ustreznemu izboru in aplikaciji PAZ<sup>17</sup>. Ugotovili so, da do zakasnitve PAZ lahko pride v primeru alergij na antibiotike ali v primeru nejasnosti glede odmerjanja pri novorojenčkih, prekomerno težkih ali starejših bolnikih. Po evropskih priporočilih je za PAZ odgovoren anesteziolog, ponekod drugod je PAZ odgovornost lečečega kirurga<sup>11</sup>. Pomembno je, da so navodila glede odgovornosti za ustreznost PAZ jasna, sicer lahko pride do zakasnitve ali opustitve PAZ.

Raziskave o ustreznosti PAZ konsistentno kažejo najslabše rezultate upoštevanja priporočil glede trajanja PAZ. Za veliko večino kirurških posegov velja, da zadostuje en odmerek antibiotika, ki pa mora biti dan v ustreznem odmerku in časovnem oknu; v primeru daljše operacije ali večje izgube krvi se odmerek ponovi<sup>18</sup>. Pri določenih posegih se dovoljuje podaljšanje PAZ na 24<sup>h</sup> (kirurgija vsadkov) oz. 48<sup>h</sup> (kirurgija srca in prsnega koša), vendar je potrebno poudariti, da novejša raziskava dodatnih odmerkov antibiotika po koncu posega ne podpirajo, tudi v primeru prisotnih drenov ne. Metaanaliza 69 randomiziranih raziskav ni pokazala razlik v incidenci OKR med enim odmerkom in podaljšano PAZ<sup>19</sup>. Podaljšanje PAZ tudi v primeru imunokompromitiranih bolnikov ni vodilo k zmanjšanju pojavnosti okužb<sup>20</sup>. V vsakodnevni praksi se trajanje PAZ torej pogosto po nepotrebnem podaljšuje, ob prepričanju da se bolnikom s tem ne škoduje. Na tem mestu je potrebno izpostaviti rezultate raziskave, objavljene 2019, v katero je bilo vključenih 79.085 bolnikov s kardiovaskularnimi, ortopedskimi ali abdominalnimi operacijami. Vsak dodaten dan PAZ je vodil v povečano tveganje za akutno ledvično okvaro in drisko, povzročeno s *C. difficile*, ob tem da podaljšanje PAZ ni vodilo v zmanjšanje incidence OKR<sup>21</sup>. Raziskava nazorno pokaže, da z nepotrebnim podaljševanjem PAZ kršimo prvo medicinsko pravilo po Hipokratu – »Primum non nocere!« ali »Najprej ne povzročaj škode!«.

Glavne ovire pri pravilnem in odgovornem predpisovanju PAZ so odsotnost ali zastarelost priporočil, nestrinjanje s njimi ter organizacijske težave. Ključnega pomena je, da je za oblikovanje priporočil zadolžen multidisciplinarni tim, v katerem sodelujejo kirurgi, anesteziologi, infektologi in mikrobiologi<sup>11</sup>. Na ta način se na podlagi lokalnih



antibiogramov sestavi izbor antibiotikov za določen kirurški poseg, ob tem morajo biti tudi jasno določeni odmerki in pa alternative v primeru kontraindikacij za antibiotik prvega izbora. Pravočasna aplikacija antibiotika mora biti vključena v rutinski proces v operacijski dvorani, odgovornost za PAZ mora biti jasno določena (anesteziolog, kirurg). Priporočila se morajo redno osveževati. Glede na relativno nizko ustreznost predpisovanja PAZ lahko z določenimi ukrepi hitro dosežemo izboljšanje. Med glavne take ukrepe spadajo izobraževanje kirurgov, anesteziologov in sester, podpora z računalniškimi sistemi z opomniki, check-liste in avtomatski stop PAZ po koncu posega<sup>11</sup>.

## ZDRAVLJENJE OKUŽB V KIRURGIJI

Pomembna razlika pri obravnavi/zdravljenju okužb v kirurgiji je gotovo ta, da okužbe v kirurgiji pogosto zahtevajo dodatne kirurške intervencije za **sanacijo izvora okužbe** (*angl.* source control), ki pa je ključna za uspešno zdravljenje. Nezdostna sanacija izvora vnetja je najpomembnejši dejavnik neuspeha zdravljenja in je povezana z nastankom odpornosti<sup>22</sup>. Pogosto je prvo vprašanje, ki ga zastavi infektolog pri predpisovanju antibiotične terapije ob neuspehu predhodnega zdravljenja ali je izvor okužbe saniran. Pri svetovanju glede smotrne protimikrobne terapije je tako ključno medsebojno sodelovanje in zaupanje med kirurgom in infektologom. Neredko se dojema infektološko posredovanje kot omejevanje ali zaviranje rabe antibiotikov, včasih tudi kot poseganje v avtonomijo kirurga. Infektologi pa se, na drugi strani, ne zavedamo vedno tveganj, ki jih prinašajo vnovični kirurški posegi pri krhkih, polimorbidnih kirurških bolnikih<sup>23</sup>. Zelo pomembno je, da so pri interdisciplinarnem načrtovanju optimalnega zdravljenja kirurških okužb vključeni specialisti z izkušnjami iz področja zdravljenja okužb v kirurgiji, ki upoštevajo celostni aspekt zdravljenja (tako tveganja, ki jih prinašajo bolniku dodatni posegi, kot tudi vsa tveganja, ki jih prinaša dolgotrajna antibiotična terapija brez ustrezne sanacije izvora vnetja). Ob tem pa je pomembno, da se z ustreznimi postopki zdravljenja v kirurgiji ne odlaša, saj je tudi odlašanje povezano s slabšim izidom zdravljenja. Tako je pomembno tudi, da se ob ugotovitvi okužbe pri bolniku uvede antibiotična terapija čimprej, zlasti, če gre za bolnika z znaki sepse ali septičnega šoka. Tudi odlašanje z uvedbo antibiotične terapije, kadar je ta potrebna, je povezano s slabšim izidom zdravljenja.

Ker pogosto pri bolnikih s kirurškimi okužbami uvedemo antibiotično terapijo izkustveno, torej preden imamo na voljo izvide mikrobioloških preiskav, se pogosto, zlasti pri prizadetih bolnikih, odločimo za širši spekter antibiotične terapije. Pomembno je, da nato ob prejemu mikrobioloških izvidov čimprej (po cca 3 dneh) **sestopimo na antibiotike, ki imajo ožji spekter delovanja**. Raziskave niso ugotovile, da bi bilo preživetje boljše, če nadaljujemo s širokospektralnim antibiotikom.

Prav tako je pomembno, da antibiotično zdravljenje zaključimo pravočasno in ga ne podaljšujemo za vsak slučaj. Pogosto zadostuje mnogo krajše trajanje antibiotičnega

zdravljenja od tega, kar smo navajeni. Kljub temu, da so mnogi koraki smotrne rabe protimikrobnih zdravil enostavni, jih pogosto pozabimo. V boju proti odpornim bakterijam moramo pričetki s prvimi koraki, ki jih lahko naredimo ob rednem delu.

Med pomembnimi enostavnimi ukrepi za bolj smotrno rabo protimikrobnih zdravil v kirurgiji sodijo sledeči ukrepi<sup>5</sup>:

1. Perioperativna antibiotična zaščita naj se za rutinske kirurške posege zaključi ob koncu kirurškega posega. Podaljševanje antibiotične zaščite (tudi znotraj 24 ur) ne zmanjša tveganja za nastanek okužb kirurške rane.
2. Lokalna (topična) raba antibiotikov ob ustrezni PAZ ni indicirana. V raziskavi so potrdili, da vpliv topične rabe antibiotikov na zmanjšanje tveganja za okužbo kirurške rane izzveni, če prejme bolnik ustrezno PAZ.
3. Kratkotrajna protimikrobna terapija zadostuje tudi za zdravljenje zapletenih okužb v trebušni votlini, če je bil izvor okužbe ustrezno odpravljen. Randomizirana raziskava je potrdila enako učinkovito 4-dnevno antibiotično zdravljenje napram običajno daljšemu (8 dnevnemu) zdravljenju okužb v trebušni votlini.
4. Incizija in drenaža povrhnjih kožnih abscesov je v večini zadostna terapija in bolnik ne potrebuje dodatne antibiotične terapije ob ustrezni drenaži abscesa.
5. Zdravljenje nezapletenega divertikulitisa po izsledkih raziskav ne zahteva nujno antibiotičnega zdravljenja. Kot učinkovito se je izkazalo zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatskimi zdravili.
6. Pomembno je ločiti asimptomatsko bakteriurijo od okužbe sečil tudi v postoperativnem obdobju. Asimptomatska bakteriruija (razen izjemoma pri nosečnicah in po transuretralnih posegih) ne potrebuje antibiotičnega zdravljenja in je zelo pogosta v postoperativnem obdobju.
7. Preiskavo blata na klostridij opravljamo le pri bolnikih z drisko (odvajanjem več kot 3 tekočin stolic dnevno). Ob normalnem odvajanju blata prisotnost bakterije *C.difficile* v blatu pomeni le kolonizacijo in ne potrebuje zdravljenja.

## ZAKLJUČEK

Za ohranjanje učinkovitih protimikrobnih zdravil, ki so preprečila mnoge smrti in so omogočila velik razvoj medicine, je nujno, da se že danes pričnemo zavedati naše dolžnosti, da jih uporabljamo zelo preudarno. Naloga vodstva bolnišnic je, da se zaveda te nevarnosti in podpre vse aktivnosti, ki so usmerjene v nadzorovano rabo antibiotikov (organizacijsko, kadrovsko in finančno). Naloga infektologov, mikrobiologov in kliničnih farmacevtov je, da z našim znanjem organiziramo in izvajamo aktivnosti NRA, kar zahteva dodeljen čas. Covid-19 je negativno vplival na porabo protimikrobnih učinkovin povsod po svetu, povečal se je delež večkratno odpornih bakterij tudi v naših bolnišnicah in večinoma so zaradi preobremenjenosti infektologov in drugih deležnikov zastale aktivnosti na področju izvajanja programov NRA. Sedaj je pomembno, da čimprej nadaljujemo z delom na tem področju tako v

bolnišnicah in tudi izven njih. Za uspešno bitko z odpornimi mikroorganizmi je ključno multidisciplinarno delo. Pomembno je, da se znamo poslušati in razumemo različne perspektive v zdravljenju bolnika ter najdemo najboljšo rešitev za bolnika. Naloga vsakega od nas je, da v klinični praksi ravnamo z antibiotiki zelo skrbno in se zavedamo, da lahko bolniku škodimo tudi s predolгим zdravljenjem, z zdravljenjem kadar le-to ni potrebno ali z izbiro antibiotikov, ki imajo preširok spekter delovanja. Hkrati pa škodimo tudi celotni družbi, saj se zelo odporne odporne bakterije, ki nastajajo v bolnišnici, širijo med vsemi bolniki in vodijo v daljše trajanje bolnišnične oskrbe, povečujejo smrtnost bolnikov, povečujejo pa tudi stroške zdravljenja.

Časa za razmislek in načrtovanje ukrepov ni več veliko, zato pričnimo že danes.

## Literatura in viri:

1. Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, et al. Prevalence in antimicrobial use in US Acute Care hospital, May-September 2011. *JAMA*. 2014;312(14):1438-46.
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
3. Državna strategija »eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov (2019-2024). Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2019 [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://www.gov.si/novice/nov-vlada-sprejela-drzavno-strategijo-eno-zdravje-za-obvladovanje-odpornosti-mikrobov-2019-2024-z-akcijskim-nacrtom-za-obdobje-2019-2021/>
4. World Health Organization and the European Centre for Disease Prevention and Control, 2022. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022. 2020 Data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022 [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>
5. Leeds IL, Fabrizio A, Cosgrove SE, Wick EC. Treating Wisely: The surgeon's role in Antibiotic Stewardship. *Ann Surg*. 2017;265(5):871-3.
6. Bauman Z, Gassner M, Horst H, Blyden D, Kather R, Rubinfeld I. Causes of surgical mortality is it pathology or hospital harms? *Crit Care Med*. 2013;41:A8–A9.
7. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef C, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: A prevalence study. *PLoS ONE*. 2010;5(11): e14011.
8. Fishman N. Antimicrobial Stewardship. *Am J Med*. 2006;119(6 Suppl 1):S53-61.
9. Duane TM, Zuo JX, Wolfe LG, Bearman G, Edmond MB, Lee K, et al. Surgeons do not listen: Evaluation of compliance with antimicrobial stewardship program recommendations. *Am Surg*. 2013;79(12):1269-72.

10. Ansari F, Ertnell M, Goossens H, Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1496-504.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013 [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/systematic-review-and-evidence-based-guidance-peri-operative-antibiotic>.
12. Bowater RJ, Stirling SA, Lilford RJ. Is antibiotic prophylaxis in surgery a generally effective intervention? Testing a generic hypothesis over a set of meta-analyses. *Ann Surg*. 2009;249(4):551-6.
13. Najjar PA, Smink DS. Prophylactic antibiotics and prevention of surgical site infections. *Surg Clin North Am*. 2015;95(2):269-83.
14. Haney V, Maman S, Prozesky J, Bezinover D, Karamchandani K. Improving intraoperative administration of surgical antimicrobial prophylaxis: a quality improvement report. *BMJ Open Qual*. 2020;9(3):e001042.
15. Prospero E, Barbadoro P, Marigliano A, Martini E, D'Errico MM. Perioperative antibiotic prophylaxis: improved compliance and impact on infection rates. *Epidemiol Infect*. 2011;139(9):1326-31.
16. Zidan Zupan A, Beović B, Gomišček B. Skladnost antibiotične kirurške profilakse s priporočili v UKC Ljubljana. *Zdrav Vest*. 2018;87(3-4):105-13.
17. Valen Wæhle H, Harthug S, Søfteland E, Sevdalis N, Smith I, Wiig S, et al. Investigation of perioperative work processes in provision of antibiotic prophylaxis: a prospective descriptive qualitative study across surgical specialties in Norway. *BMJ Open*. 2019;9(6):e029671.
18. Bratzler DW, Patchen Dellinger E, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect*. 2013;14(1):73-156.
19. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Zeynep Kubilay N, de Jonge S, de Vries F, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):e288-e303.
20. Orlando G, Manzia TM, Sorge R, Iaria G, Angelico R, Sforza D, et al. One-shot versus multidose perioperative antibiotic prophylaxis after kidney transplantation: a randomized, controlled clinical trial. *Surgery*. 2015;157(1):104-10.
21. Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K. Association of duration and type of surgical prophylaxis with antimicrobial-associated adverse effects. *JAMA Surg*. 2019;154(7):590-8.
22. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Mertes PM; Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015;34(2):117-30.
23. Robinson ED, Volles DF, Krammer K, Mathers AJ, Sawyer RG. Collaborative Antimicrobial Stewardship for surgeons. *Infect Dis Clin N Am*. 2020;34:97-108.

# SMERNICE ZA OBRAVNAVO ODRASLIH BOLNIKOV S SEPSO IN SEPTIČNIM ŠOKOM

## GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK IN ADULT PATIENTS

**Dragoslav Leković**

**Ključne besede:**

sepsa; septični šok; odrasli

**Key words:**

sepsis; septic shock; adults

### IZVLEČEK

V prispevku je prikazano zgodnje odkrivanje in sodoben pristop k zdravljenju bolnikov s sepsa in septičnim šokom. Predstavljene so najnovejše mednarodne smernice za zdravljenje sepse in septičnega šoka iniciative *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) iz leta 2021. Omenjene smernice se redno posodabljaajo in sledijo načelom medicine podprte z dokazi (*angl.* evidence-based medicine, EBM). Takšen pristop omogoča lečečim zdravnikom, ki skrbijo za bolnike s sepsa ali septičnim šokom, da svojim bolnikom ponudijo najsodobnejše in z dokazi podprto zdravljenje ter izboljšajo izide zdravljenja.

### ABSTRACT

The article presents early identification and a modern approach to the treatment of patients with sepsis and septic shock. The latest international guidelines for management of sepsis and septic shock of the *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) from 2021 are presented. These guidelines are regularly updated and follow the principles of evidence-based medicine (EBM). Such an approach enables treating physicians caring for patients with sepsis or septic shock to offer their patients modern, evidence-based treatment and improve treatment outcomes.

### UVOD

Sepsa predstavlja življenje ogrožajočo disfunkcijo organov povzročeno z neustreznim odgovorom gostitelja na okužbo (definicija po *Sepsis-3*)<sup>1</sup>. Septični šok je definiran kot oblika sepse pri kateri so cirkulacijske in celične/presnovne motnje tako resne, da pomembno povečajo umrljivost. Septični šok ima vse značilnosti sepse iz prejšnje definicije, obvezna pa je prisotnost persistentne hipotenzije, ki zahteva uporabo vazopresorjev za vzdrževanje srednjega arterijskega tlaka (MAP)  $\geq 65$  mmHg in vrednost serumskega laktata  $\geq 2$  mmol/L kljub ustrezni tekočinski resuscitaciji.

Upošteva je omenjene kriterije bolnišnična umrljivost pri septičnem šoku znaša >40 %<sup>1</sup>. V Sloveniji letno zdravimo okoli 2000 bolnikov s sepso ali septičnim šokom<sup>2</sup>. Potrebno je poudariti, da omenjene definicije po *Sepsis-3*, ki so v veljavi od leta 2016, ne vključujejo že znanih SIRS kriterijev zaradi njihove slabe specifičnosti. SIRS kriteriji so, namreč, pozitivni pri številnih stanjih, ki niso povzročena z okužbo. Zgodnje odkrivanje in ustrezna obravnava tekom prvih ur po nastanku sepse izboljšata izid zdravljenja omenjene skupine bolnikov<sup>3</sup>.

## ZGODNJE ODKRIVANJE

Za zgodnje odkrivanje sepse in/ali septičnega šoka uporabljamo podatke, ki jih pridobimo z anamnezo, kliničnim pregledom, instrumentalnim monitoringom vitalnih funkcij (krvni tlak, EKG, nasičenost krvi s kisikom, temperatura itn.), laboratorijskimi, funkcijskimi in slikovnimi preiskavami. V pomoč so nam lahko namensko narejeni točkovni sistemi, ki zajamejo določene podatke iz kliničnega pregleda in monitoringa vitalnih funkcij. Imamo na voljo več takšnih presejalnih orodij kot so: nacionalni zgodnji opozorilni seštevek (*angl.* National Early Warning Score, NEWS), modificiran zgodnji opozorilni seštevek (*angl.* Modified Early Warning Score, MEWS) ali slovenska različica »Zgodnja opozorilna skala« (ZOS). Vsi omenjeni točkovni sistemi upoštevajo stanje zavesti, krvni tlak, frekvenco utripa, frekvenco dihanja, telesno temperaturo, nekateri izmed njih (NEWS) pa še nasičenost krvi s kisikom in potrebo po dodatku kisika. Prednost uporabe takšnih točkovnikov je v relativno enostavni in hitri identifikaciji bolnikov pri katerih je prišlo do poslabšanja stanja. Doseženo število točk govori o resnosti bolnikovega stanja, ne more pa identificirati konkretnih bolezni.

Dodatna orodja, ki nam lahko pomagajo pri zgodnjem odkrivanju sepse so npr. pozitivni SIRS kriteriji (*angl.* systemic inflammatory response syndrome), hitri SOFA seštevek (*angl.* quick Sequential Organ Failure Score, qSOFA) ali SOFA seštevek (*angl.* Sequential Organ Failure Score, SOFA)<sup>3</sup>.

Najnovejše smernice SSC odsvetujejo uporabo qSOFA seštevka kot edinega presejalnega orodja za sepso in septični šok v primerjavi s točkovniki kot so SIRS, NEWS ali MEWS. Seštevek qSOFA uporablja tri spremenljivke za napovedovanje smrti ali podaljšanega zdravljenja v EIT pri bolnikih z znano ali možno diagnozo sepse: GCS<15, frekvenco dihanja≥22/min in sistolni krvni tlak≤100 mmHg. Seštevek je pozitiven, če je prisotno vsaj dvoje od naštetega. Raziskave so pokazale, da je qSOFA bolj specifičen in manj senzitiven od pozitivnih SIRS kriterijev (dva ali več od štirih) za zgodnje ugotavljanje disfunkcije organov povzročene z okužbo<sup>4</sup>. Ne SIRS ne qSOFA nista idealni presejalni orodji. Čeprav je *Sepsis-3* definicija vpeljala qSOFA seštevek, nove smernice odsvetujejo njegovo uporabo kot edinega presejalnega orodja predvsem zaradi slabe senzitivnosti<sup>3</sup>.

Povišana koncentracija laktata v krvi direktno korelira z umrljivostjo bolnikov s sumom na okužbo in sepso<sup>5</sup>. Merjenje koncentracije laktata v krvi/serumu po veljavnih

smernicah sodi v sveženj ukrepov, ki jih je treba opraviti v prvi uri pri bolnikih s sepsa (*angl. SSC Hour-1 sepsis bundle*)<sup>6</sup>. Prav tako je povišan laktat del *Sepsis-3* definicije septičnega šoka. Treba je poudariti, da sam laktat ni ne dovolj senzitivni ne specifičen za potrditev ali izključevanje diagnoze sepse. Povišana vrednost laktata spremeni predtestno verjetnost sepse pri bolnikih s sumom in še nepotrjeno diagnozo<sup>3</sup>.

## ZAČETNA OBRAVNAVA

Glede na to, da sta sepsa in septični šok nujni stanji, je treba z zdravljenjem pričeti takoj.

Pravočasna tekočinska resuscitacija je bistvenega pomena za odpravljanje tkivne hipoperfuzije povzročene s sepsa ali septičnim šokom. Pri bolnikih s hipoperfuzijo povzročeno s sepsa ali septičnim šokom SSC smernice priporočajo intravensko aplikacijo 30 mL/kg (idealne telesne mase) kristaloidne raztopine tekom prvih 3 ur resuscitacije<sup>3</sup>. Neizpolnjevanje omenjenega priporočila tekom prvih 3 ur je povezano s povečano umrljivostjo, daljšim trajanjem hipotenzije in bivanja v EIT, ne glede na komorbidnosti kot sta ledvična bolezen in srčno popuščanje<sup>7</sup>.

Večina bolnikov po začetni resuscitaciji potrebuje kontinuirano dajanje intravenskih tekočin. Ob tem je treba biti pozoren na tveganje akumulacije tekočin in potencialno škodo povezano s prebitkom tekočin (podaljšana mehanska ventilacija, poslabšanje akutne ledvične okvare in povečana umrljivost)<sup>3</sup>. V izogib premajhnemu ali prevelikemu vnosu tekočin po obdobju začetne resuscitacije (prve 3 ure), vodimo tekočinsko zdravljenje glede na znotrajžilni volumski status in perfuzijo organov. Srčna frekvenca, CVP in sistolni krvni tlak (statični kazalci) so slabi indikatorji volumskega statusa. Iz tega razloga SSC smernice svetujejo uporabo dinamičnih kazalcev polnitve, ki bolje napovejo odzivnost bolnika na tekočinsko zdravljenje<sup>3</sup>. Mednje sodijo nihanje pulznega tlaka (*angl. pulse pressure variation, PPV*), nihanje utripnega volumna (*angl. stroke volume variation, SVV*), spremembe utripnega volumna (SV) po aplikaciji bolusa tekočin ali pasivnem dvigu nog (*angl. passive leg raise, PLR*). Dinamični kazalci nam napovejo ali bo aplikacija dodatne tekočine pri bolniku privedla do porasta minutnega volumna srca (*angl. cardiac output, CO*), kar je glavni razlog dajanja intravenskih tekočin. Če oprema za merjenje dinamičnih kazalcev oz. SV in CO ni na voljo, lahko izvedemo PLR test v trajanju 60-90 sekund: več kot 15% porast pulznega tlaka (razlika med sistolnim in diastolnim krvnim tlakom) lahko napove tekočinsko odzivnost bolnika<sup>8</sup>.

Serumski laktat je pomemben kazalnik tkivne hipoksije in disfunkcije, vendar ni parameter, ki lahko opredeli ali je tkivna perfuzija zadostna<sup>3</sup>. SSC smernice sicer še vedno svetujejo nižanje in normalizacijo koncentracije laktata kot tarčo pri resuscitaciji bolnikov v zgodnji fazi sepse ali septičnega šoka. Potrebno je poudariti, da je treba vrednost serumskega laktata vedno umestiti v klinični kontekst. Zadnje smernice SSC poleg laktata svetujejo spremljanje kapilarnega povratka kot kliničnega znaka tkivne

perfuzije<sup>3</sup>. Raziskava *ANDROMEDA-SHOCK* je celo pokazala, da je strategija resuscitacije s ciljem normalizacije kapilarnega povratka bolj učinkovita od strategije normalizacije ali znižanja serumskega laktata<sup>9</sup>.

## SREDNJI ARTERIJSKI TLAK

Srednji arterijski tlak (*angl.* mean arterial pressure, MAP) je ključna determinanta perfuzijskega tlaka v večini organov. Minutni volumen srca (ki je pretočna spremenljivka) je premo sorazmeren MAP-u in obratno sorazmeren sistemski žilni upornosti (SVR). Zaradi omenjenega velja, da dvig MAP-a ponavadi poveča CO in s tem tudi pretok krvi skozi posamezna tkiva, kar pomeni izboljšano tkivno perfuzijo. Če pa dvig MAP-a spremlja sočasen porast SVR in/ali dvig polnitvenih tlakov desnega srca, lahko ostane CO (pretok) nespremenjen ali celo pride do upada pretoka (perfuzije). Posamezni organi kot so možgani ali ledvice imajo mehanizme avtoregulacije krvnega pretoka v določenem območju MAP. To pomeni, da bo pretok krvi skozi te organe neodvisen od krvnega tlaka dokler je ta v območju avtoregulacije. Ko pa krvni tlak pade pod spodnjo mejo avtoregulacije, bo pretok krvi skozi organe upadal premo sorazmerno (linearno) s krvnim tlakom.

Smernice SSC pri bolnikih s septičnim šokom na vazopresorjih priporočajo začetno tarčno vrednost MAP 65 mmHg raje kot višje vrednosti. Takšno priporočilo bazira predvsem na raziskavi, ki ni pokazala izboljšanja preživetja, če so pri bolnikih vzdrževali višje tarčne tlake (80-85 mmHg), čeprav je analiza podgrup pokazala zmanjšanje potrebe po nadomestnem ledvičnem zdravljenju pri bolnikih s kronično hipertenzijo. Hkrati je vzdrževanje višjih tarčnih vrednosti MAP privedlo do večje pojavnosti atrijske fibrilacije<sup>10</sup>.

## SPREJEM V ENOTO INTENZIVNE TERAPIJE

Izidi zdravljenja kritično bolnih so odvisni od pravočasne obravnave v ustreznem okolju<sup>3</sup>. Odlašanje s sprejemom kritično bolnih iz urgentnih centrov (UC) v EIT je povezano s slabšo complianco glede implementacije svežnjev ukrepanja pri sepsi in povečano umrljivostjo, trajanjem mehanske ventilacije in hospitalizacije v EIT in bolnišnici<sup>11</sup>. Observacijska študija *Cardoso* je pokazala povečanje umrljivosti v EIT za 1,5% za vsako uro odlašanja s premestitvijo iz UC v EIT<sup>12</sup>. Podobni so izsledki britanske študije, ki je zajela 48 bolnišnic in preko 12 tisoč bolnikov: odlašanje s sprejemom v EIT je privedlo do višje 90-dnevne umrljivosti<sup>13</sup>.

Priporočilo SSC predlaga, da bolnike s sepsom ali septičnim šokom, ki potrebujejo sprejem v EIT, sprejmemo tja v roku 6 ur<sup>3</sup>. Potrebno je poudariti, da se kriteriji za sprejem v EIT razlikujejo glede na organizacijo zdravstvenega sistema. Zaradi tega se enako bolne paciente v enih sistemih obravnava v enotah intenzivne terapije (*angl.*



intensive care unit, ICU), v drugih pa v enotah intenzivne nege-EIN (*angl.* high dependency unit, HDU). Če ni možna takojšnja premestitev bolnika iz UC ali navadnega oddelka v EIN/EIT, ne smemo odlašati z ustrežno klinično oceno, monitoringom, diagnostiko in zdravljenjem ne glede na to kje se bolnik nahaja<sup>3</sup>.

## OKUŽBA

SSC smernice svetujejo kontinuirano reevaluacijo in iskanje alternativnih diagnoz pri bolnikih s sumom na sepso ali septični šok, ki nimajo potrjene okužbe. Prav tako priporočajo ukinitve empirično uvedenih protimikrobnih zdravil, če je ugotovljen neinfekcijski vzrok bolezni<sup>3</sup>. Pri vseh bolnikih s sumom na sepso ali septični šok je treba čimprej (<45 minut) odvzeti rutinske kužnine (vključno s hemokulturami) preden začnemo s protimikrobnim zdravljenjem, razen če bi s tem povzročili pomemben zamik aplikacije protimikrobnega zdravila<sup>3</sup>. Znaki in simptomi sepse so nespecifični in se pogosto prekrivajo z drugimi boleznimi. Ker zaenkrat ni na voljo test, ki bi bil »zlati standard« za diagnostiko sepse, vedno ko je pred nami bolnik z disfunkcijo organov imamo med diferencialnimi diagnozami še druge bolezni. Pri dobri tretjini bolnikov z delovno diagnozo sepse ugotovimo, da je vzrok organske disfunkcije neinfekcijski<sup>3</sup>.

Pri bolnikih z možno ali potrjeno diagnozo septičnega šoka, potrjeno sepso ali veliko verjetnostjo sepse je svetovana takojšnja aplikacija protimikrobnih zdravil, optimalno v eni uri od prepoznavanja, da gre za septični šok/sepso. Pri bolnikih z možno diagnozo sepse brez šoka je potrebna hitra ocena verjetnosti ali gre za infekcijski ali neinfekcijski vzrok akutne bolezni. Ocena vključuje anamnezo, klinični pregled, teste na infekcijske in neinfekcijske vzroke akutne bolezni in takojšnje zdravljenje vseh ugotovljenih akutnih stanj. Priporočljivo je, da oceno opravimo v 3 urah od pojava simptomov in znakov, kar nam omogoča pravočasno aplikacijo protimikrobne terapije, če ocenimo, da je verjetnost sepse velika. S takšnim pristopom bodo bolniki z možno diagnozo sepse brez šoka prejeli prvi odmerek protimikrobnih zdravil v 3 urah od prepoznavanja verjetne sepse. Pri bolnikih z majhno verjetnostjo okužbe, ki niso šokirani SSC smernice predlagajo odlašanje s protimikrobnimi zdravili in kontinuirano spremljanje bolnika<sup>3</sup>. Zgodnja aplikacija ustreznih protimikrobnih zdravil je eden najučinkovitejših postopkov, ki zmanjšuje umrljivost zaradi sepse<sup>14</sup>. Zmanjšanje umrljivosti je najbolj izrazito pri bolnikih s septičnim šokom<sup>3</sup>. Pri bolnikih s sepso brez septičnega šoka je povezava med časom aplikacije protimikrobnih zdravil in umrljivostjo manj konsistentna prvih nekaj ur, vseeno pa umrljivost prične naraščati, če z uvedbo odlašamo več kot 3-5 ur od pričetka hospitalizacije oz. prepoznavanja sepse<sup>14</sup>.

SSC smernice pri sumu na sepso/septični šok odsvetujejo uporabo prokalcitonina skupaj s klinično oceno za odločanje o uvedbi protimikrobnih zdravil v primerjavi s samo klinično oceno<sup>3</sup>. Prokalcitonin hitro poraste pri provnetnih stanjih, še posebej bakterijskih okužbah<sup>15</sup>. Metaanaliza 30 raziskav je pokazala 77% senzitivnost in 79%

specifičnost povišanega prokalcitonina za sepsu pri kritično bolnih<sup>16</sup>. Priporočilo je sicer šibko in z zelo nizko kakovostjo dokazov.

Kar zadeva izkustveno antibiotično zdravljenje sepse/septičnega šoka, SSC smernice priporočajo empirično uvedbo antibiotikov, ki krijejo MRSA, če je tveganje okužbe z MRSA visoko in obratno: odsvetujejo empirično kritje MRSA, če je tveganje za MRSA nizko. Prav tako, če je tveganje za okužbo z večodpornimi bakterijami (*angl.* multidrug resistant organisms, MDR) visoko, smernice priporočajo empirično dvojno antibiotično kritje Gram negativnih povzročiteljev pri bolnikih s sepsu/septičnim šokom in obratno: odsvetujejo dvojno kritje Gram negativnih bakterij, če je tveganje za okužbo z MDR nizko. Ko pa sta povzročitelj in občutljivost na antibiotike znana, smernice odsvetujejo dvojno kritje Gram negativnih povzročiteljev, razen če gre za visoko rezistentne organizme. Podobne smernice veljajo za uporabo antimikotikov, tj. njihova empirična uporaba je svetovana, če je tveganje okužbe z glivami ocenjeno kot visoko<sup>3</sup>. V domačem kliničnem okolju vedno imamo na voljo konziliarnega infektologa, ki lahko svetuje ustrezno empirično ali usmerjeno protimikrobno zdravljenje, kar močno olajša delo lečečih zdravnikov.

Najnovejše SSC smernice po začetnem intravenskem bolusu priporočajo podaljšano infuzijo betalaktamskih antibiotikov napram konvencionalni kratkotrajni infuziji<sup>3</sup>. Spremenjena farmakokinetika betalaktamov pri bolnikih s sepsu/septičnim šokom lahko privede do subterapevtskih koncentracij, če antibiotik apliciramo v obliki konvencionalnih intermitentnih infuzij ( $\leq 30$  minut)<sup>17,18</sup>. Podaljšana intravenska infuzija, ki traja vsaj polovico intervala med dozama ali kontinuirana infuzija rezultira v stabilni koncentraciji antibiotika, kar je v skladu s farmakodinamiko betalaktamov<sup>3</sup>. Aplikacija polnitvenega odmerka pred pričetkom prolongirane infuzije je bistvenega pomena za pravočasno doseganje učinkovite koncentracije betalaktamov<sup>19</sup>. Omenjena strategija aplikacije je povezana z zmanjšanjem kratkoročne umrljivosti v primerjavi s konvencionalno tehniko kratkotrajnih intermitentnih infuzij<sup>3</sup>.

Tudi sicer, pri bolnikih s sepsu/septičnim šokom prihaja do sprememb v farmakokinetiki in farmakodinamiki antibiotikov, kar lahko privede do subdoziranja in neučinkovitosti ali predoziranja in toksičnosti<sup>3</sup>. Spremembe ledvičnega očistka, akutna ledvična okvara, hipoalbuminemija, nadomestno ledvično zdravljenje in uporaba ECMO so samo nekateri možni vzroki sprememb farmakokinetike/farmakodinamike antibiotikov pri sepsi. Zato smernice SSC priporočajo uporabo strategij odmerjanja antibiotikov, ki upoštevajo principe farmakokinetike/farmakodinamike<sup>3</sup>. Pri tem so nam v pomoč klinični farmacevti in spremljanje koncentracij zdravil, če je to na voljo.

Ustrezna kontrola oz. odstranitev izvora okužbe (*angl. source control*) je ključni princip zdravljenja sepse in septičnega šoka. Lahko vključuje drenažo abscesa, nekrektomijo, odstranitev potencialno okuženega vsadka, evakuacijo intraabdominalnega abscesa, operativno zdravljenje gastrointestinalne perforacije, ishemije črevesja, holecistitisa itn<sup>3</sup>. Odstranitev infekcijskih fokusov je v več raziskavah bila povezana z izboljšanim preživetjem, treba jo je opraviti čimprej po začetni resuscitaciji, optimalno v 6-12

urah<sup>20</sup>. Prolongirani poskusi stabilizacije, še posebej bolnikov s septičnim šokom, brez ustrezne odstranitve fokusov so odsvetovani<sup>21</sup>. Smernice SSC priporočajo takojšnjo odstranitev žilnih pristopov, ki so potencialni izvor sepse ali septičnega šoka, takoj po vzpostavitvi novega žilnega dostopa<sup>3</sup>. Če gre za tuneliran kateter in je odstranitev nepraktična ter bolnik nima fungemije ali septičnega šoka, lahko poskusimo z »reševanjem« katetra s pomočjo prolongirane antibiotične terapije<sup>22</sup>.

SSC smernice priporočajo vsakodnevno oceno smiselnosti deeskalacije protimikrobne terapije. Dolgotrajna izpostavljenost antibiotikom/antimikotikom je povezana z nastankom mikrobne rezistence. Problem je še posebej relevanten, če je bolnik na empirični, širokospektralni terapiji dokler povzročitelj ni znan. Ko so povzročitelji in njihova občutljivost znani, svetujejo deeskalacijo tj. ukinitve protimikrobnih zdravil, ki niso potrebna (v primeru kombinirane terapije) in/ali uporabo zdravila z ožjim spektrom protimikrobnega delovanja. Prav tako je svetovana zgodnja ukinitve vseh protimikrobnih zdravil, če je okužba izključena. Kar se tiče trajanja protimikrobne terapije, smernice zagovarjajo krajše antibiotične kure, če je kontrola fokusa oz. odstranitev izvora okužbe adekvatna<sup>3</sup>. Pri bolnikih z diagnozo sepse/septičnega šoka in adekvatno kontrolo izvora okužbe, če je optimalno trajanje terapije nejasno, SSC priporoča uporabo prokalcitonina in klinične ocene za odločitev o ukinitvi protimikrobnih zdravil<sup>3</sup>.

## HEMODINAMIKA

Zdravljenje s tekočinami je ključni del resuscitacije bolnikov s sepsom in septičnim šokom. Smernice SSC priporočajo uporabo kristaloidov kot raztopin prve izbire za tekočinsko resuscitacijo<sup>3</sup>. Uporaba 0,9% raztopine natrijevega klorida (fiziološka raztopina) je povezana s stranskimi učinki kot so hiperkloremična presnovna acidoza, renalna vazokonstrikcija in posledično razvoj akutne ledvične okvare. To so razlogi za SSC priporočilo o uporabi balansiranih kristaloidnih raztopin raje kot fiziološke raztopine<sup>3</sup>. Metaanaliza 14 randomiziranih študij je pokazala, da je bila uporaba balansiranih kristaloidov povezana z manjšo umrljivostjo septičnih bolnikov kakor uporaba fiziološke raztopine<sup>23</sup>. Treba je povedati, da so bile objavljene tudi raziskave, ki zmanjšanja umrljivosti niso dokazale. Kljub temu so avtorji smernic izdali priporočilo o preferenčni uporabi balansiranih kristaloidnih raztopin, saj so lahko povezane z boljšimi izidi v primerjavi s fiziološko raztopino<sup>3</sup>. Raztopine albumina (naravni koloid) teoretično bolje vzdržujejo onkotski tlak plazme kot kristaloidi. Ker so pomembno dražje od kristaloidov in ni jasne koristi od njihove rutinske uporabe, priporočilo SSC svetuje uporabo albuminov pri bolnikih, ki so prejeli velike količine kristaloidov. Uporaba albuminov je bila povezana z višjim krvnim tlakom, višjimi polnilnimi tlaki in manj pozitivno neto tekočinsko bilanco<sup>24</sup>. Tako kot v prejšnji izdaji smernic, ostaja močno priporočilo z visoko kakovostjo dokazov proti uporabi hidroksietilškrobov (HES) pri bolnikih s sepsom/septičnim šokom. Kot je že znano, je uporaba HES raztopin pri septičnih bolnikih povezana z višjo umrljivostjo in večjo potrebo po nadomestnem

ledvičnem zdravljenju v primerjavi s kristaloidi<sup>3</sup>. V pričujoči izdaji SSC smernic so omenjene tudi želatine, ki predstavljajo še eno skupino koloidnih raztopin. Dokazna baza glede želatin je šibka, avtorji smernic pa so identificirali raziskave, ki niso vključevale kritično bolnih. Metaanaliza teh raziskav ni ugotovila vpliva na umrljivost, je pa bilo povečano tveganje za nadomestno ledvično zdravljenje v primerjavi s kristaloidi, prav tako je bilo povečano tveganje za anafilaksijo<sup>25,26</sup>. Zaradi tega so izdali šibko priporočilo proti uporabi želatine za resuscitacijo septičnih bolnikov.

Noradrenalin je simpatikomimetik in kateholamin z agonističnim delovanjem na  $\alpha_1$ -receptorje in v manjši meri na  $\beta_1$ -receptorje. Posledično so njegovi glavni učinki vazokonstrikcija s porastom MAP in minimalnim učinkom na srčno frekvenco. Zaradi zanesljivega učinka in ugodnega profila stranskih učinkov panel ekspertov SSC priporoča uporabo noradrenalina kot vazopresorja prve izbire pri bolnikih s septičnim šokom<sup>3</sup>.

Za bolnike v septičnem šoku SSC smernice svetujejo čimprejšnjo uporabo invazivnega monitoringa arterijskega krvnega tlaka<sup>3</sup>. Neinvazivne meritve krvnega tlaka z »manšeto« postanejo manj zanesljive pri šokiranih bolnikih. Glede na majhno število zapletov arterijske kateterizacije in večjo natančnost meritev so prednosti invazivnega monitoringa krvnega tlaka najverjetneje večje od potencialnih tveganj (krvavitev, hematomi, okužbe, ishemija in gangrena okončine)<sup>3</sup>. Arterijski kateter je treba odstraniti takoj, ko kontinuiran hemodinamski monitoring ni več potreben. Vazopresorji se tradicionalno aplicirajo preko centralnega venskega katetra zaradi strahu pred ekstravazacijo in posledične lokalne ishemije in nekroze tkiv. Po drugi strani je nastavitev centralnega venskega katetra včasih zamuden postopek in lahko privede do prepozne uvedbe vazopresorja<sup>27</sup>. Aplikacija vazopresorjev na periferni venski kanal je načeloma varna. Smernice priporočajo uporabo bolj proksimalnih perifernih ven zgornjih okončin in trajanje infuzije do 6 ur<sup>3</sup>. Večina bolnikov pri katerih so z aplikacijo vazopresorja pričeli na periferni iv kanal je dosegla tarčni MAP>65 mmHg v eni uri, kar je povezano s potencialnim izboljšanjem preživetja<sup>28</sup>. Treba je poudariti, da je pri bolnikih, ki potrebujejo infuzijo vazopresorjev aplikacija preko perifernega kanala le začasen ukrep. Takoj ko je možno, takemu bolniku nastavimo centralni venski kateter.

## NEINVAZIVNA DIHALNA PODPORA

Akutna hipoksemična dihalna odpoved lahko nastane pri bolniku s sepso, ki je povzročena s pljučnico ali pri ekstrapulmonalnih okužbah, ki privedejo do ARDS. Pri takih bolnikih ob odsotni pomembni hiperkapniji lahko uporabimo konvencionalne tehnike oksigenoterapije (binazalna kanila, Venturijeva maska), če niso hudo hipoksični. Pri hudo hipoksičnih kot začasen ukrep lahko apliciramo kisik preko Ohio maske, nato se glede na klinično sliko, plinsko analizo arterijske krvi, splošno stanje bolnika in radiološko sliko odločimo o naprednih oblikah dihalne podpore. Če je zaradi

resnosti stanja indicirana intubacija in invazivna mehanska ventilacija (IMV), takšen bolnik sodi v EIT. Pri ostalih bolnikih imamo na voljo še dve terapevtski modaliteti: neinvazivno ventilacijo (NIV) preko različnih vmesnikov in terapijo z visokimi pretoki kisika preko nosne kanile (*angl.* high-flow nasal cannula, HFNC). Obe modaliteti omogočata izogibanje zapletom intubacije in IMV. Poleg izboljšanja izmenjave plinov NIV lahko zmanjša dihalno delo pri določenih bolnikih. Običajni zapleti NIV so: napihovanje želodca in aspiracija želodčne vsebine, dekubitusi na obrazu, previsoki dihalni volumni in potencialna okvara pljuč ob tem. HFNC omogoča dovajanje visokih koncentracij kisika, segrevanje in vlaženje, izpiranje mrtvega prostora v nazofarinksu in zmerne pozitivne tlake v dihalnih poteh (učinek CPAP oz. PEEP). Manj je učinkovit pri zmanjševanju dihalnega dela in dovajanju višjih vrednosti PEEP<sup>3</sup>. Raziskave so pokazale zmanjšanje umrljivosti pri uporabi HFNC v primerjavi z NIV pri septičnih bolnikih z akutno hipoksemično dihalno odpovedjo in manjšo potrebo po intubaciji<sup>29</sup>. Zato je panel ekspertov SSC svetoval HFNC kot primarno modaliteto dihalne podpore pri hipoksemični dihalni odpovedi povzročeni s sepso<sup>3</sup>. Za omenjene načine dihalne podpore (konvencionalno oksigenoterapijo, HFNC in NIV) velja, da če se bolnik v relativno kratkem času ne odzove ustrezno in se njegova respiratorna insuficienca pogloblja, ni treba odlašati z intubacijo in IMV.

## DODATNO ZDRAVLJENJE

Pri bolnikih s septičnim šokom z vztrajajočo potrebo po vazopresorjih nove SSC smernice svetujejo uporabo iv kortikosteroidov. Zdravilo prve izbire je hidrokortizon v dnevnem odmerku 200 mg bodisi v deljenih odmerkih 50 mg/6h bodisi v kontinuirani intravenski infuziji. Smiselno je pričeti zdravljenje s hidrokortizonom, ko je odmerek noradrenalina  $\geq 0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  vsaj 4 ure. Uporaba hidrokortizona skrajša trajanje šoka in potrebe po vazopresorjih<sup>3</sup>.

## ZAKLJUČEK

Smernice SSC za obravnavo odraslih bolnikov s sepso in septičnim šokom predstavljajo dobro izhodišče za izboljšanje zgodnjega odkrivanja, pravilno diagnostiko in uspešno zdravljenje omenjene skupine bolnikov. Njihova implementacija in nenazadnje kritično vrednotenje lahko potencialno izboljša izide zdravljenja.

## Literatura in viri:

1. N Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016;315(8):801-10

2. Jereb M. Distributivni šok. In: Kremžar B, Grosek Š, Voga G, eds. *Intenzivna Medicina: Učbenik*. Ljubljana, Slovensko združenje za intenzivno medicino (SZIM), 2019: p.185-188
3. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 2021;47:1181–1247
4. Serafim R, Gomes JA, Salluh J et al. A comparison of the quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2018;153:646–655
5. Liu G, An Y, Yi X et al. Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Int J Exp Med* 2017; 10:37–47
6. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018; 44:925–928
7. Kuttab HI, Lykins JD, Hughes MD et al. Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2019; 47:1582–1590
8. Misango D, Pattnaik R, Baker T et al. Global Intensive Care Working Group; of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and the Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU) in Bangkok, Thailand: Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2017; 111:483–489
9. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP et al. The ANDROMEDA SHOCK Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN): Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321:654–664
10. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al. SEPSISPAM Investigators: High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583–1593
11. Mohr NM, Wessman BT, Bassin B et al. Boarding of critically ill patients in the emergency department. *Crit Care Med* 2020;48:1180–1187
12. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: A cohort study. *Crit Care* 2011; 15:R28
13. Harris S, Singer M, Sanderson C et al. Impact on mortality of prompt admission to critical care for deteriorating ward patients: An instrumental variable analysis using critical care bed strain. *Intensive Care Med* 2018; 44:606–615
14. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376:2235–2244
15. Peng F, Chang W, Xie JF et al. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2019; 85:158–166
16. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:426–435

17. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: A systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams. *Crit Care* 2011; 15:R206
18. Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM et al. Continuous infusion vs. bolus dosing: Implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78:94–104
19. De Waele JJ, Lipman J, Carlier M et al. Subtleties in practical application of prolonged infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45:461–463
20. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 2014; 18:R87
21. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:133–164
22. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1–45
23. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A et al. Fluids in Sepsis and Septic Shock Group: Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161:347–355
24. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:84
25. Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A et al. FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock): Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1561–1571
26. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 2016; 35:75–83
27. Delaney A, Finnis M, Bellomo R et al. Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: A retrospective cohort study. *Emerg Med Australas* 2020; 32:210–219
28. Black LP, Puskarich MA, Smotherman C et al. Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020; 1:222–230
29. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. FLORALI Study Group; REVA Network: High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196

# PREVENTIVNA UPORABA LOKALNEGA VANKOMICINA PRI OSTEOSINTEZAH RIZIČNIH ZLOMOV

## VANCOMYCIN POWDER USE IN FRACTURES AT HIGH RISK OF SURGICAL SITE INFECTION

**Žiga Žigman**

**Ključne besede:**

vankomicin; lokalni antibiotiki; okužba pooperativne rane

**Key words:**

vancomycin powder; local antibiotics; surgical site infection

### IZVLEČEK

Okužba operativne rane predstavlja težaven pooperativni zaplet s povečano stopnjo obolevnosti, smrtnosti ter stroškov zdravljenja. Navkljub preventivnim profilaktičnim ukrepom je pogostost okužbe operativne rane po osteosintezah visokoenergijskih poškodb tudi do 67 %. Lokalna aplikacija vankomicina v obliki prahu zagotavlja zadostno koncentracijo antibiotika na mestu operativnega posega ob hkratnem zmanjšanju neželenih sistemskih učinkov. Prispevek vključuje pregled sodobne literature, ki analizira učinkovitost lokalne aplikacije vankomicina pri preprečevanju okužb na mesto zloma pri osteosintezi.

### ABSTRACT

Surgical-site infections (SSIs) can lead to greater postoperative morbidity, mortality, and health care costs. Despite current prophylactic measures, rates of SSIs after osteosynthesis have been reported in up to 67% in high-energy fractures. The local application of vancomycin in its powder form ensures adequate surgical-site concentrations while minimizing adverse effects caused by undetectable systemic distribution. The aim of this article is to review the current literature for studies on the intra-wound application of vancomycin powder in fractures treated with osteosynthesis and to analyze its effectiveness in the prevention of postoperative SSI.

### UVOD

Povečana pozornost je namenjena preventivi preprečevanja okužbe operativne rane po osteosintezi zlomov. Tveganje za nastanek okužbe po osteosintezi rizičnih zlomov golenice ter petnice je lahko večje od 50 %<sup>1-4</sup>.



Pri osteosintezi zlomov se rutinsko preoperativno aplicira iv. antibiotik, kar se je pokazalo kot učinkovito pri preprečevanju okužb pooperativne rane<sup>5-8</sup>. Vendar ima sistemska iv. aplikacija številne omejitve ter neželene učinke. Ob sistemski iv. aplikaciji antibiotika se antibiotik distribuira tudi na dele telesa, kjer njegovo kopičenje ni zaželeno, kar lahko privede do sistemske toksičnosti, posledično se zmanjšuje koncentracija antibiotika na mestu kirurške rane. Poškodba običajno povzroči tudi okvaro prekrvavitve, kar dodatno zmanjša možnost distribucije antibiotika na mesto poškodbe. Z lokalno aplikacijo antibiotika se lahko dosežejo višje koncentracije antibiotika na mestu kirurške rane ob hkratni manjši sistemski koncentraciji, s tem se preseže minimalna inhibitorna koncentracija za specifične bakterije, kar poveča učinkovitost antibiotika<sup>9</sup>. Kot antibiotik izbora za lokalno aplikacijo v rano se je uveljavil vankomicin<sup>10-13</sup>, ki je učinkovit pri najpogostejšim bakterijah, ki se pojavljajo pri okužbah po osteosintezi zlomov<sup>14-16</sup>.

Svetovano je, da se za aplikacijo vankomicina v rano pri osteosintezi ob hkratni profilaktični iv. aplikaciji antibiotika odločimo pri pacientih, ki izpolnjujejo naslednje pogoje:

- 1) so starejši od 18 let;
- 2) z zlomi goleni, ki so oskrbljeni z osteosintezo s ploščo in vijaki;
- 3) z zlomi goleni, ki so zaradi narave poškodbe visoko rizični za okužbo:
  - zlomi, pri katerih je bilo potrebno zaradi visoke energije poškodbe in posledično stanja mehkih tkiv namestiti zunanji fiksater in bo dokončna osteosinteza opravljena odloženo v obdobju daljšem od 3 dni
  - odprti, zlomi I, II, IIIA po Gustilo-Anderson klasifikaciji<sup>17,18</sup>
  - zlomi pri katerih je bilo zaradi kompartment sindroma potrebno opraviti fasciotomijo<sup>19</sup>

Odsvetovano je, da se vankomicin aplicirali v kirurško rano pri zlomih goleni pri pacientih, ki:

- 1) imajo že okužbo;
- 2) so utrpeli odprt zlom goleni IIIB ali IIIC po Gustilo-Anderson klasifikaciji;
- 3) pri katerih je bila že opravljena dokončna osteosinteza;
- 4) nosečnice;
- 5) boleajo za s Stevens-Johnson sindromom;
- 6) imajo znano alergijo na vankomicin.

Pri pacientih, ki izpolnjujejo vključitvene kriterije, naj bi se pri operaciji apliciralo 1.000 mg sterilnega vankomicina v obliki praška, ki bi se ga potreslo po celotni kirurški rani ter osteosintetskem materialu pred zaprtjem kirurške rane. Takšna količina v kirurško rano apliciranega vankomicina zagotavlja, da je sistemska obremenitev zelo nizka. Ob aplikaciji ni uporabljen nosilec za antibiotik in posledično se antibiotik absorbira v manj kot enem dnevu<sup>20</sup>.

## PREGLED LITERATURE

Do sedaj opravljene raziskave so pokazale, da se z lokalno aplikacijo vankomicina pri operacijah fiksacije hrbtenice možnost okužbe pooperativne rane zmanjša za približno štirikrat v primerjavi s pacienti, pri katerih vankomicin v rano ni bil apliciran<sup>21-27</sup>. Zapleti ali neželeni učinki ob lokalni aplikaciji vankomicina so bili redki<sup>23-27</sup>. Z lokalno aplikacijo vankomicina v rano so se zmanjšali tudi stroški celotne oskrbe pacientov<sup>28</sup>.

V randomizirani prospektivni multicentrični raziskavi I nivoja, kjer so raziskovali učinkovitost lokalne aplikacije vankomicina na mesto osteosinteze zloma goleni, se je absolutno tveganje za globoko okužbo operativne rane zmanjšalo za 3,4 do 4 % oz. relativno za 35 %<sup>29</sup>.

## ZAKLJUČEK

Iz navedenih raziskav je mogoče sklepati, da lokalna aplikacija vankomicina na mesto osteosinteze zlomov pomembno zmanjša možnost okužbe z gram-pozitivnimi bakterijami z redkimi neželenimi učinki ter minimalno sistemsko toksičnostjo. Gre za stroškovno upravičen ukrep, ki bi ga bilo smiselno uveljaviti profilaksi preprečevanja okužb.

## Literatura in viri:

1. Teeny SM, Wiss DA. Open reduction and internal fixation of tibial plafond fractures: variables contributing to poor results and complications. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;292:108–117.
2. Heier KA, Infante AF, Walling AK, et al. Open fractures of the calcaneus: soft-tissue injury determines outcome. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85:2276–2282.
3. Thornton SJ, Cheluitte D, Ptaszek AJ, et al. Treatment of open intraarticular calcaneal fractures: evaluation of a treatment protocol based on wound location and size. *Foot Ankle Int.* 2006;27:317–323.
4. Young MJ, Barrack RL. Complications of internal fixation of tibial plateau fractures. *Orthop Rev.* 1994;23:149–154.
5. Bratzler DW, Houck PM; Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup Surgical, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the national surgical infection prevention project. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1706–1715.
6. Bratzler DW, Houck PM; Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the national surgical infection prevention project. *Am J Surg.* 2005;189:395–404.
7. Prokuski L. Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16:283–293

8. Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(suppl 2):S66–S88.
9. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, et al. Infection after fracture fixation: current surgical and microbiological concepts. *Injury*. 2016: 30470–3. [Epub ahead of print]
10. O’Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, et al. Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *Spine J*. 2011;11:641–646.
11. Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:2084–2088.
12. Molinari RW, Khera OA, Molinari WJ III. Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period. *Eur Spine J*. 2012; 21(suppl 4):S476–S482.
13. Pahys JM, Pahys JR, Cho SK, et al. Methods to decrease postoperative infections following posterior cervical spine surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:549–554
14. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2006- 2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:996–1011.
15. Torbert JT, Joshi M, Moraff A, et al. Current bacterial speciation and antibiotic resistance in deep infections after operative fixation of fractures. *J Orthop Trauma*. 2015;29:7–17.
16. Gitajn IL, Heng M, Weaver MJ, et al. Culture-negative infection after operative fixation of fractures. *J Orthop Trauma*. 2016;30:538–544.
17. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma*. 1984;24:742–746
18. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58:453–458
19. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58:453–45
20. Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:2084–2088.
21. Bakhsheshian J, Dahdaleh NS, Lam SK, et al. The use of vancomycin powder in modern spine surgery: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *World Neurosurg*. 2015;83:816–823
22. Chiang HY, Herwaldt LA, Blevins AE, et al. Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: a meta-analysis. *Spine J*. 2014;14:397–407

23. Kanj WW, Flynn JM, Spiegel DA, et al. Vancomycin prophylaxis of surgical site infection in clean orthopedic surgery. *Orthopedics*. 2013;36:138–146.
24. O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, et al. Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *Spine J*. 2011;11:641–646.
25. Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:2084–2088.
26. Molinari RW, Khera OA, Molinari WJ III. Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period. *Eur Spine J*. 2012; 21(suppl 4):S476–S482.
27. Pahys JM, Pahys JR, Cho SK, et al. Methods to decrease postoperative infections following posterior cervical spine surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:549–554
28. Qadir R, Costales T, Coale M, et al. Vancomycin Powder Use in Fractures at High Risk of Surgical Site Infection. *J Orthop Trauma*. 2021;35(1):23-28.
29. Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC), O'Toole RV, Joshi M, et al. Effect of Intrawound Vancomycin Powder in Operatively Treated High-risk Tibia Fractures: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021;156(5):e207259.

# LOKALNA UPORABA VANKOMICINA ZA PREPREČEVANJE SEPTIČNEGA ARTRITISA PO ARTROSKOPSKIH REKONSTRUKCIJAH KOLENSKIH VEZI

## LOCAL USE OF VANCOMYCIN TO PREVENT SEPTIC ARTHRITIS IN KNEE LIGAMENT RECONSTRUCTION

**Tomaž Malovrh**

**Ključne besede:**

okužba; vankomicin; artroskopska rekonstrukcija vezi

**Key words:**

infection; vankomicin; arthroscopic knee ligament reconstruction

### IZVLEČEK

Lokalna uporaba antibiotikov, z namenom preprečevanja perioperativnih okužb v ortopedski in travmatološki kirurgiji, je v zadnjem desetletju vzbudila veliko zanimanja. V ta namen se pri artroskopskih rekonstrukcijah vezi za preprečevanje okužbe tetivnih presadkov in s tem razvoja septičnega artritisa vse pogosteje uporablja predvsem antibiotik vankomicin. Njegovo učinkovitost pri zmanjševanju pogostnosti okužbe so potrdile številne primerjalne študije in tudi metaanalize, še posebej smiselna pa je njegova uporaba v primeru, ko je verjetnost okužbe višja, naprimer pri uporabi presadkov iz tetiv strunastih mišic (*angl. hamstrings*).

### ABSTRACT

Local usage of antibiotic for prevention of infection in orthopedic and trauma surgery is becoming increasingly popular in last decade. For the same purpose, vancomycin can be used in arthroscopic ligament reconstruction surgery of the knee, to prevent septic arthritis. Recent literature shows, that vancomycin presoaking of the ligament graft decrease the infection rate. It may be especially important when hamstrings, which are more prone to infection, are used as a graft.

### UVOD

Septični artritis po artroskopskih rekonstrukcijah kolenskih vezi je redek a zelo resen zaplet. Njegova pojavnost je glede na literaturo med 0,14-1,8 %, v večini študij sicer pod 1 %, v povprečju pa 0,6 %<sup>1-3</sup>. Povzročitelji okužbe so v skoraj 70 % stafilokoki, najpogosteje iz skupine koagulaza negativnih stafilokokov<sup>4</sup>.

Dejavniki tveganja za nastanek septičnega artritisa po artroskopskih rekonstrukcijah kolenskih vezi so sladkorna bolezen, moški spol, kompleksnost ter čas trajanja operacije. Pri artroskopskih operacijah kolenskih vezi, kjer je najpogostejša rekonstrukcija sprednje križne vezi, večinoma uporabljamo različne avtologne, redkeje homologne, tetivne presadke. Uporaba tetiv strunastih mišic (*angl. hamstrings*), je prav tako povezana z višjo pojavnostjo postoperativne okužbe v primerjavi z uporabo presadka pogačičnega ligamenta s kostnim delom pogačice in golenice (*angl. bone tendon bone; BTB*)<sup>5,6</sup>. Razlog za to je najverjetneje v tehnično zahtevnejši in časovno daljši pripravi presadka in s tem večji incidenci njegove kontaminacije z bakterijami, kar vodi v kasnejši razvoj okužbe sklepa<sup>7</sup>.

Za preprečevanje okužbe se, tako kot pri drugih posegih v travmatologiji oziroma ortopediji, tudi pri artroskopskih operacijah vezi izvajajo uveljavljeni preventivni ukrepi, vse od načel asepse do intravenozne perioperativne antibiotične profilakse. Poleg tega je v zadnjem desetletju z namenom preprečevanja perioperativnih okužb, veliko zanimanja vzbudila lokalna uporaba antibiotikov. Pri artroskopskih rekonstrukcijah vezi, gre predvsem za lokalno uporabo vankomicina za preprečevanje okužbe tetivnih presadkov in s tem razvoja septičnega artritisa<sup>8</sup>.

Osnova za učinkovitost metode je najverjetneje dekontaminacija presadka, ki se lahko kontaminira med odvzemom, pripravo oziroma vnosu skozi portale v kolenski sklep v do 22 %<sup>9</sup>. Poleg tega graft deluje kot rezervoar za antibiotik in ga lokalno izloča v količini, ki je nad nivojem minimalne inhibitorne koncentracije še vsaj 24 ur<sup>10</sup>. Vankomicin je glede na farmakokinetične lastnosti pri tem odlična izbira, saj je nizko alergen, temperaturno obstojen in bakteriociden za veliko večino kožnih mikroorganizmov, ki povzročajo okužbe pri rekonstrukcijah kolenskih križnih vezi<sup>8</sup>.

## PREGLED LITERATURE

V letu 2012 je Vertullo s sodelavci prvi objavil retrospektivno študijo, ki je pokazala potencialno učinkovitost lokalne uporabe vankomicina pri rekonstrukcijah sprednje križne vezi. Avtor je avtologne presadke iz tetiv hamstringov ovil v gazo, ki je bila predhodno prepojena z raztopino vankomicina 5 mg/ml (500 mg vankomicina v 100 ml fiziološke raztopine) za 15 minut. V skupini 285 pacientov brez lokalne uporabe vankomicina je bila pojavnost okužbe 1,4 %, v skupini 870 pacientov z uporabo vankomicina pa okužbe ni bilo, razlika je bila statistično značiln<sup>11</sup>.

Objava je bila povod za nadaljnje številne primerjalne raziskave, v zadnjih letih pa tudi meta-analize, ki so prav tako potrdile učinkovitost lokalne uporabe vankomicina pri pripravi presadkov za rekonstrukcijo križnih vezi. Večina avtorjev je uporabila relativno podoben postopek, z enako koncentracijo vankomicina v raztopini (5 mg/ml), kot je bil opisan v prvi študiji, nekateri so pred ovijanjem presadka v prepojeno gazo za krajši čas presadek v raztopino tudi potopili<sup>12-15</sup>. Načini uporabe vankomicina pri pripravi grafta v pomembnejših študijah so prikazani v Tabeli 1.

**Tabela 1:** Postopek lokalne uporabe vankomicina pri pripravi tetivnega presadka za rekonstrukcijo kolenskih vezi.

Študija	Način uporabe vankomicina	Koncentracija vankomicina (mg/ml)
Banios, 2021 <sup>14</sup>	Graft potopljen v raztopino, nato ovit v namočeno gazo za 10 minut	5
Baron, 2019 <sup>16</sup>	Graft namočen v 500 ml raztopine za 10 minut, nato ovit v namočeno gazo	1
Boho, 2020 <sup>17</sup>	Graft namočen v raztopino za 10 minut	5
Figueroa, 2019 <sup>18</sup>	Graft ovit v namočeno gazo za 15 minut	5
Offerhaus, 2019 <sup>19</sup>	Graft potopljen v raztopino, nato ovit v namočeno gazo, pred implantacijo spran s fiziološko raztopino	5
Perez-Prieto, 2016 <sup>15</sup>	Graft potopljen v raztopino, nato ovit v namočeno gazo za 10-15 minut	5
Phegan, 2016 <sup>12</sup>	Graft ovit v namočeno gazo za 15 minut, pred implantacijo spran s fiziološko raztopino	5
Schuster, 2020 <sup>13</sup>	Graft ovit v namočeno gazo	5
Wan, 2020 <sup>20</sup>	Graft potopljen v raztopino za 1 minuto, nato ovit v namočeno gazo za 15 - 20 minut	5
Vertullo, 2012 <sup>11</sup>	Graft ovit v namočeno gazo za 15 minut, pred implantacijo spran s fiziološko raztopino	5
Carrozzo, 2022 <sup>21</sup>	Graft ovit v namočeno gazo za 10 minut	2,5

Meta-analiza primerjalnih študij Naendrupa s sod., ki je zajela 5.075 operirancev, je pokazala statistično značilen upad okužb po lokalni prepojitvi presadkov za rekonstrukcijo sprednje križne vezi z vankomicinom. V skupini 2.099 operirancev brez lokalne uporabe vankomicina je bila pojavnost okužbe 2,1 %, v skupini s 2.976 operiranci z lokalno uporabo vankomicina pa okužbe ni bilo<sup>22</sup>.

Meta-analiza 198 študij Kuršumovića in sod. je zajela 68.453 vstavljenih tetivnih presadkov za rekonstrukcijo sprednje križne vezi, s pojavnostjo okužbe 0,9 %. Pri presadkih iz hamstringov je bila verjetnost za okužbo višja kot pri uporabi presadka patelarnega ligamenta s kostnim delom. Pri prepojitvi presadkov hamstringov z vankomicinom je bila pojavnost okužbe znižana na zgolj 0,1 %<sup>23</sup>.

Meta-analiza Univerze v Stanfordu (Xiao s sod.), ki je zajela 10 primerjalnih študij z 21.368 pacienti je prikazala 15-kratni upad tveganja za okužbo ob lokalni uporabi vankomicina pri pripravi tetivnih presadkov<sup>24</sup>.

Dobro učinkovitost lokalne uporabe vankomicina pri pripravi presadka je Schuster s sod. poleg primarne rekonstrukcije pokazal tudi pri revizijskih operacijah sprednje križne vezi<sup>13</sup>.

Pojavili so se pomisleki, glede morebitnih negativnih učinkov vankomicina na presadek, ki pa v študijah niso bili dokazani. Vankomicin ni imel pomembnega vpliva na biomehanske značilnosti presadka, ni bilo večje verjetnosti za reropturo presadka, prav tako niso zaznali citotoksičnega učinka<sup>25-27</sup>. Toksičnost pa je bila prikazana v in-vitro študiji Papalie s sod. na tenocitih, ki so bili izpostavljeni dozi višji od 5 mg/ml vankomicina, zato so avtorji predlagali varno, časovno neomejeno uporabo nižje koncentracije in sicer 2,5 mg/ml<sup>28</sup>. Nedavna študija Heesa s sod. je pokazala dobro profilaktično učinkovitost metode tudi ob uporabi relativno nizke koncentracije vankomicina, v višini 1 mg/ml<sup>29</sup>.

V ameriški študiji je Truong s sod. prikazal ekonomsko upravičenost lokalne uporabe vankomicina pri pripravi presadka pri rekonstrukcijah sprednje križne vezi<sup>30</sup>.

Bansal s sod. je nedavno objavil primerjalno študijo, kjer so preučevali profilaktično učinkovitost lokalne uporabe gentamicina pri pripravi presadkov, in ugotovili enako pogostnost okužbe ob uporabi gentamicina ali vankomicina<sup>31</sup>.

Kljub relativno številnim primerjalnim študijam z velikimi skupinami operirancev in podobnimi rezultati pa je potrebno poudariti tudi njihovo glavno slabost, t.j. večinoma slaba dokazna vrednost študij (stopnja III). Praviloma gre namreč za retrospektivne študije brez randomiziranih skupin. Večina raziskovalcev je namreč primerjala paciente operirane v obdobju pred in po uvedbi lokalne uporabe vankomicina v njihovi ustanovi. V prihodnosti bi bile vsekakor smiselne prospektivne randomizirane študije, ki bi lahko dale odgovore na pomembne nejasnosti, kot so potrebna koncentracija v raztopini lokalnega antibiotika, čas izpostavitve presadka antibiotiku, način aplikacije (namakanje ali ovijanje v namočeno gazo oziroma kombinacija). Smiselna bi bila tudi natančnejša analiza podskupin, da bi se ugotovilo, kateri pacienti bi bili najustreznejši kandidati za profilaktično lokalno uporabo antibiotika<sup>8</sup>. Pojavlja se tudi skrb zaradi morebitne indukcije antibiotične odpornosti bakterij, oziroma porast okužb z neobčutljivimi, po gramu negativnimi bakterijami, česar pa večja nedavna meta-analiza študij lokalne uporabe vankomicina v spinalni kirurgiji ni pokazala<sup>32</sup>.

Glede na ugotovitve objavljenih raziskav, so večja mednarodna strokovna združenja ocenile, da se lokalna uporaba vankomicina pri pripravi presadkov pri rekonstrukcijah kolenskih vezi lahko uvrsti med standardna priporočila za preprečevanje pooperativnega septičnega artritisa in se tudi rutinsko uporablja v številnih kirurških klinikah po svetu<sup>33</sup>.

## **AVTORJEVO PRIPOROČILO ZA LOKALNO UPORABO VANKOMICINA PRI PRIPRAVI PRESADKOV**

Pri rekonstrukcijah kolenskih vezi se priporoča lokalna uporaba vankomicina pri pripravi avtolognih presadkov, še posebej v primeru uporabe presadkov iz tetiv strunastih mišic (*angl. hamstrings*).



Navodila:

- Priprava antibiotične raztopine: 500mg vankomicina se raztopi v 100 ml fiziološke raztopine (5 mg/ml).
- Potopitev presadka v pripravljeno antibiotično raztopino.
- Ovijanje presadka v kirurški zloženelec prepojen z antibiotično raztopino za 10 minut.

## ZAKLJUČEK

Lokalna uporaba antibiotika vankomicina pri pripravi presadkov za artroskopske ligamentarne rekonstrukcije v zadnjem desetletju postaja vse bolj pogosto uporabljan preventivni ukrep. Njegovo učinkovitost pri zmanjševanju pogostnosti okužbe so potrdile številne primerjalne študije in tudi meta-analize. Kljub temu, predvsem zaradi pomanjkanja randomiziranih, prospektivnih študij, metodo zaenkrat težko priporočimo za vsesplošno uporabo pri vseh kolenskih ligamentarnih rekonstrukcijah. Vsekakor pa je uporaba smiselna v primerih, ko obstaja večja verjetnost za okužbo, npr. pri uporabi presadkov iz tetiv strunastih mišic (*angl. hamstrings*).

## Literatura in viri:

1. Torres-Claramunt R, Gelber P, Pelfort X, Hinarejos P, Leal-Blanquet J, Pérez-Prieto D, et al. Managing septic arthritis after knee ligament reconstruction. *Int Orthop*. 2016;40(3):607–14.
2. Schuster P, Schulz M, Immendoerfer M, Mayer P, Schlumberger M, Richter J. Septic Arthritis After Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Evaluation of an Arthroscopic Graft-Retaining Treatment Protocol. *Am J Sports Med*. 2015;43(12):3005–12.
3. Cancienne JM, Mahon HS, Dempsey IJ, Miller MD, Werner BC. Patient-related risk factors for infection following knee arthroscopy: An analysis of over 700,000 patients from two large databases. *Knee*. 2017;24(3):594–600.
4. Wang C, Lee YHD, Siebold R. Recommendations for the management of septic arthritis after ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(9):2136–44.
5. Brophy RH, Wright RW, Huston LJ, Nwosu SK, MOON Knee Group, Spindler KP. Factors associated with infection following anterior cruciate ligament reconstruction. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(6):450–4.
6. Kraus Schmitz J, Lindgren V, Edman G, Janarv PM, Forssblad M, Stålmán A. Risk Factors for Septic Arthritis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Nationwide Analysis of 26,014 ACL Reconstructions. *Am J Sports Med [Internet]*. 2021;49(7):1769–76.

7. Pérez-Prieto D, Portillo ME, Torres-Claramunt R, Pelfort X, Hinarejos P, Monllau JC. Contamination occurs during ACL graft harvesting and manipulation, but it can be easily eradicated. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2018;26(2):558–62.
8. Figueroa F, Figueroa D, Calvo R, Vaisman A, Espregueira-Mendes J. Vancomycin presoaking of hamstring autografts to prevent infection in anterior cruciate ligament reconstruction: a narrative review. *EFORT open Rev [Internet].* 2021;6(3):211–6.
9. Hantes ME, Basdekis GK, Varitimidis SE, Giotikas D, Petinaki E, Malizos KN. Autograft contamination during preparation for anterior cruciate ligament reconstruction. *J Bone Joint Surg Am [Internet].* 2008;90(4):760–4.
10. Grayson JE, Grant GD, Dukie S, Vertullo CJ. The in vitro elution characteristics of vancomycin from tendons. *Clin Orthop Relat Res [Internet].* 2011;469(10):2948–52.
11. Vertullo CJ, Quick M, Jones A, Grayson JE. A Surgical Technique Using Presoaked Vancomycin Hamstring Grafts to Decrease the Risk of Infection After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2012;28(3):337–42.
12. Phegan M, Grayson JE, Vertullo CJ. No infections in 1300 anterior cruciate ligament reconstructions with vancomycin pre-soaking of hamstring grafts. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2016;24(9):2729–35.
13. Schuster P, Schlumberger M, Mayer P, Eichinger M, Geßlein M, Reddemann F, et al. Soaking of the graft in vancomycin dramatically reduces the incidence of postoperative septic arthritis after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2020;28(8):2587–91.
14. Banios K, Komnos GA, Raoulis V, Bareka M, Chalatsis G, Hantes ME. Soaking of autografts with vancomycin is highly effective on preventing postoperative septic arthritis in patients undergoing ACL reconstruction with hamstrings autografts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021;29(3):876–80.
15. Pérez-Prieto D, Torres-Claramunt R, Gelber PE, Shehata TMA, Pelfort X, Monllau JC. Autograft soaking in vancomycin reduces the risk of infection after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(9):2724–8.
16. Baron JE, Shamrock AG, Cates WT, Cates RA, An Q, Wolf BR, et al. Graft Preparation with Intraoperative Vancomycin Decreases Infection After ACL Reconstruction: A Review of 1,640 Cases. *J Bone Joint Surg Am [Internet].* 2019;101(24):2187–93.
17. Bohu Y, Klouche S, Sezer HB, Herman S, Grimaud O, Gerometta A, et al. Vancomycin-soaked autografts during ACL reconstruction reduce the risk of post-operative infection without affecting return to sport or knee function. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc [Internet].* 2020;28(8):2578–85.
18. Figueroa D, Figueroa F, Calvo R, Lopez M, Goñi I. Presoaking of Hamstring Autografts in Vancomycin Decreases the Occurrence of Infection Following Primary Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop J Sport Med [Internet].* 2019;7(9).
19. Offerhaus C, Balke M, Hente J, Gehling M, Blendl S, Höher J. Vancomycin pre-soaking of the graft reduces postoperative infection rate without increasing risk of graft failure and arthrofibrosis in ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc [Internet].* 2019;27(9):3014–21.

20. Wan KHM, Tang SPK, Lee RHL, Wong KK, Wong KK. The use of vancomycin-soaked wrapping of hamstring grafts to reduce the risk of infection after anterior cruciate ligament reconstruction: An early experience in a district general hospital. *Asia-Pacific J Sport Med Arthrosc Rehabil Technol* [Internet]. 2020;22:10–4.
21. Carrozzo A, Saithna A, Ferreira A, Guy S, Chadli L, Monaco E, et al. Presoaking ACL Grafts in Vancomycin Decreases the Frequency of Postoperative Septic Arthritis: A Cohort Study of 29,659 Patients, Systematic Review, and Meta-analysis From the SANTI Study Group. *Orthop J Sport Med* [Internet]. 2022;10(2).
22. Naendrup JH, Marche B, de Sa D, Koenen P, Otchwemah R, Wafaisade A, et al. Vancomycin-soaking of the graft reduces the incidence of septic arthritis following ACL reconstruction: results of a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(4):1005–13.
23. Kuršumović K, Charalambous CP. Relationship of Graft Type and Vancomycin Presoaking to Rate of Infection in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Meta-Analysis of 198 Studies with 68,453 Grafts. *JBJs Rev*. 2020;8(7):e1900156.
24. Xiao M, Sherman SL, Safran MR, Abrams GD. Significantly Lower Infection Risk for Anterior Cruciate Ligament Grafts Presoaked in Vancomycin Compared With Unsoaked Grafts: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2021;37(5):1683–90.
25. Jacquet C, Jaubert M, Pioger C, Sbihi A, Pithioux M, Le Baron M, et al. Presoaking of Semitendinosus Graft With Vancomycin Does Not Alter Its Biomechanical Properties: A Biomechanical In Vitro-Controlled Study Using Graft From Living Donors. *Arthroscopy*. 2020;36(8):2231–6.
26. Pérez-Prieto D, Perelli S, Corcoll F, Rojas G, Montiel V, Monllau JC. The vancomycin soaking technique: no differences in autograft re-rupture rate. A comparative study. *Int Orthop*. 2021;45(6):1407–11.
27. Xiao M, Leonardi EA, Sharpe O, Sherman SL, Safran MR, Robinson WH, et al. Soaking of Autologous Tendon Grafts in Vancomycin Before Implantation Does Not Lead to Tenocyte Cytotoxicity. *Am J Sports Med*. 2020;48(12):3081–6.
28. Papalia R, Cicione C, Russo F, Ambrosio L, Di Giacomo G, Vadalà G, et al. Does Vancomycin Wrapping in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Affect Tenocyte Activity In Vitro? *Antibiot (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2021;10(9).
29. Hees T, Abdelatif Y, Karpinski K, Bierke S, Häner M, Park HU, et al. Soaking ACL grafts in vancomycin solution (1 mg/ml) reduces the infection rate without increasing the risk for re-rupture and arthrofibrosis. *Arch Orthop Trauma Surg* [Internet]. 2022;142(6):1141–6.
30. Truong AP, Pérez-Prieto D, Byrnes J, Monllau JC, Vertullo CJ. Vancomycin Soaking Is Highly Cost-Effective in Primary ACLR Infection Prevention: A Cost-Effectiveness Study. *Am J Sports Med*. 2022;3635465211073338.
31. Bansal D, Khatri K, Dahuja A, Lakhani A, Malhotra N. Comparison Between Vancomycin and Gentamicin for Intraoperative Presoaking of Hamstring Graft in Primary Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Cureus* [Internet]. 2022;14(2).
32. Li S, Rong H, Zhang X, Zhang Z, Wang C, Tan R, et al. Meta-analysis of topical vancomycin powder for microbial profile in spinal surgical site infections. *Eur Spine J*

[Internet]. 2019;28(12):2972–80.

33. Tischer T, Condello V, Menetrey J, Dejour D, Beaufils P, Becker R. Time to focus on ACL revision: ESSKA 2022 consensus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2022.

# SEPTIČNI ARTRITIS PO ARTROSKOPSKIH REKONSTRUKCIJAH KOLENSKIH VEZI

## SEPTIC ARTHRITIS AFTER ARTHROSCOPIC RECONSTRUCTION OF THE KNEE LIGAMENTS

**Tomaž Malovrh**

**Ključne besede:**

septični artritis; artroskopska rekonstrukcija vezi; nekrektomija; antibiotik

**Key words:**

septic arthritis; arthroscopic reconstruction; debridement; antibiotic

### IZVLEČEK

Septični artritis po artroskopskih rekonstrukcijah vezi kolena je redek a zelo resen zaplet. Pri sumu na septični artritis je potrebna hitra in učinkovita diagnostika pa tudi zdravljenje, saj le tako lahko preprečimo resne sistemske in znotraj sklepne posledice. Temelji diagnostike so prepoznavna klinične slike, analiza krvnih vnetnih parametrov in sklepne tekočine. Zdravljenje zajema temeljito kirurško oskrbo, večinoma artroskopsko nekrektomijo, in antibiotično terapijo. Ob hitrem in ustreznem ukrepanju lahko pričakujemo dobro ozdravitev bolnika in v večini primerov tudi ohranitev presadkov po rekonstrukcijah kolenskih vezi.

### ABSTRACT

Septic arthritis after arthroscopic reconstructions of the knee ligaments is rare but potentially devastating complication. Fast and efficient diagnostics and treatment is crucial to prevent serious systemic and intraarticular consequences. Cornerstones of diagnostics are recognition of clinical signs, blood inflammatory parameters and synovial fluid analysis. Treatment consists of surgical, mostly arthroscopic debridement, and antibiotic therapy. Acting fast and correct, we can expect relatively good outcome and also graft retention in ligament reconstructions in most of the patients.

### UVOD

Artroskopska operacija kolena je standarden in relativno pogost poseg v travmatološki in ortopedski kirurgiji<sup>1</sup>. Artroskopske posege na kolenu lahko v osnovi razdelimo na manjše (večina posegov na meniskusih, sklepni ovojnici, manjši posegi na hrustancu) in večje, med katerimi so najpogostejše vezivne rekonstrukcije<sup>1</sup>. Najpogostejša med njimi je rekonstrukcija sprednje križne vezi. Glavni prednosti artroskopskega posega v primerjavi z odprtim sta manjša invazivnost z manj zapleti, okrevanje pa je hitrejše z boljšim funkcionalnim izidom. Manjši invazivnosti navkljub je tudi pri artroskopskih

posegih na kolenu pomemben zaplet okužba s posledičnim septičnim artritisom<sup>2</sup>. Zaplet je sicer redek, sploh pri manjših artroskopskih posegih, s pojavnostjo od 0,04-0,42 %<sup>3</sup>. Nekaj več okužb je po artroskopskih rekonstrukcijah, glede na literaturo med 0,14-1,8 %, v večini sicer študij pod 1 %, v povprečju pa 0,6 %<sup>4-6</sup>.

Opisani so številni dejavniki tveganja za nastanek septičnega artritisa po artroskopski operaciji kolena, med najpomembnejšimi so sladkorna bolezen, debelost, kajenje, moški spol, kompleksnost ter čas trajanja operacije in sočasna aplikacija znotraj sklepnih steroidnih preparatov<sup>1,3,7-10</sup>. Uporaba tetiv strunastih mišic (*angl. hamstrings*) kot presadka pri rekonstrukciji križnih vezi, je prav tako povezana z višjo pojavnostjo postoperativne okužbe v primerjavi z uporabo presadka pogačičnega ligamenta s kostnim delom pogačice in golenice (*angl. bone tendon bone; BTB*)<sup>7,9,10</sup>.

Če posumimo na zaplet kot je septični artritis, je potrebna hitra in učinkovita diagnostika pa tudi zdravljenje, saj le tako lahko preprečimo sistemske in znotraj sklepne posledice<sup>2,5,11</sup>. Pomembni sistemski zaplet septičnega artritisa je sepsa, znotraj sklepni pa izguba tetivnega presadka, okvara hrustanca s posledično artrozo sklepa, artrofibroza, s prehodom vnetja na kostnino lahko tudi osteomielitis.

## **KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA**

### **KLINIČNA SLIKA**

V klinični sliki septičnega artritisa je značilno, da se klinično stanje kolena, ki se sicer po operaciji praviloma izboljšuje, prične slabšati<sup>11</sup>. Najpogosteje, pri 78-85 % bolnikov, prisotni klinični znaki so oteklina kolena, bolečina, omejena gibljivost, koleno je lahko tudi toplejše s pordelo kožo. Pridružena je lahko tudi povišana temperatura (le v 50 %), mrzlica in iztok iz operativne rane (12). Obolenje lahko nastane akutno (znotraj 2 tednov), subakutno (2 tedna – 2 meseca) in kronično (po 2 mesecih). V večini primerov nastane zaplet akutno oziroma subakutno, v povprečju 2 do 3 tedne po operaciji<sup>5,11,13</sup>. Čas in tudi obsežnost klinične prezentacije sta pomembno odvisni tudi od agresivnosti patogena, na primer pri okužbi z bakterijo *S. aureus* je potek praviloma bolj fulminanten, klinični znaki pa se tudi hitreje razvijejo<sup>4,13,14</sup>. Pri okužbi z manj agresivnimi patogeni, so klinični znaki manj izraženi, težje prepoznavni, kar lahko vodi tudi v kasnejšo prepoznavo obolenja.

### **LABORATORIJSKE PREISKAVE KRVI**

Poleg prepoznavne klinične slike imajo v diagnostiki septičnega artritisa pomembno vlogo laboratorijske preiskave krvi, kjer praviloma najdemo povišane parametre vnetja (levkociti, CRP, sedimentacija). Najpomembnejši kazalec akutnega vnetja, z visoko senzitivnostjo a slabo specifičnostjo, je povišan CRP, katerega vrednost je pogosto preko 100 mg/l<sup>12,13</sup>.

## ANALIZA SKLEPNE TEKOČINE

Analiza sklepne tekočine obsega sklop izredno pomembnih diagnostičnih preiskav za potrditev suma na septični artritis. Izredno pomembno je, da se sklepna tekočina za analizo, ki jo pridobimo s punkcijo (paracentezo) sklepa ali intraoperativno, pridobi še pred uvedbo antibiotične terapije! Pomemben je makroskopski izgled sklepne tekočine, vsebnost levkocitov z oceno deleža polimorfonuklearnih levkocitov, vzorce pošljemo tudi na mikrobiološke preiskave (barvanje po Gramu in mikrobiološke kulture). Če je sklepna tekočina makroskopsko gnojnega izgleda, je diagnoza postoperativnega septičnega artritisa praktično zanesljiva<sup>5,12</sup>.

**Vsebnost levkocitov**, ki potrjuje sum na bakterijsko vnetje je 20.000 celic/ $\mu$ l in več, oziroma je delež polimorfonuklearnih levkocitov večji od 90 %. V novejših smernicah skupine PRO-IMPLANT Foundation je po rekonstrukciji vezi, podobno kot po artroplastiki kolena, mejna vrednost postavljena bistveno nižje, že na 2.000 celic/ $\mu$ l, oziroma je delež polimorfonuklearnih levkocitov večji od 75 %. Občutljivost in specifičnost testa vsebnosti levkocitov je dobrih 70 %<sup>15</sup>.

V mikrobioloških preiskavah vzorec tudi **barvamo po Gramu**, vendar je občutljivost metode manj kot 50 %<sup>12</sup>.

**Kultiviranje** sklepne tekočine odkrije povzročitelja v več kot 80 % (Tabela 1)<sup>5,12</sup>.

Pri kliničnem sumu na septični artritis, sta ob slabi občutljivosti barvanja po Gramu in daljšem času, ki ga zahteva mikrobiološko kultiviranje, prav vsebnost levkocitov in ocena deleža granulocitov najhitrejši in učinkoviti metodi za hitro diagnostiko in odločitev glede zdravljenja.

**Tabela 1:** Najpogostejši povzročitelji septičnega artritisa kolena po artroskopski rekonstrukciji sprednje križne vezi<sup>13</sup>.

Povzročitelj	%
Koagulaza negativni stafilokoki <i>S. epidermidis</i> , <i>S. heamolyticus</i> , <i>S. hominis</i>	45,6
<i>S. aureus</i>	23,8
<i>Streptococcus sp.</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Propionibacteriaceae</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Klebsiela</i>	21,1

## ZDRAVLJENJE

Temelj zdravljenja postoperativnega septičnega artritisa sta **kirurška nekrektomija** (artroskopska ali odprta) in sterilizacija sklepa z **antibiotično terapijo**. Ob močnem sumu na septični artritis (jasni klinični znaki, povišani vnetni parametri v krvi in pozitivni

levkociti v sklepnem aspiratu) mora biti kirurška oskrba sklepa čim prejšnja (po možnosti urgentna)<sup>5,11-13</sup>.

## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Kirurška terapija izbora je artroskopska nekrektomija sklepa, s katero v večini primerov uspemo zadovoljivo očistiti sklep. Odprta nekrektomija je prav tako uspešna, vendar ima več zapletov od artroskopske, zato se je poslužujemo le pri težjih, napredovalih primerih<sup>16,17</sup>. Intraoperativno je smiseln odvzem dodatnih petih vzorcev za mikrobiološke preiskave, saj s tem povečamo verjetnost za detekcijo patogenov<sup>6</sup>. Pri artroskopskem posegu očistimo vse sklepne kompartmente z velikimi količinami fiziološke ali Ringerjeve raztopine (6-9 l). Pri tem ne uporabljamo antiseptičnih sredstev, saj so hondrotoksična. Tudi antibiotikov ne dajemo lokalno v raztopino za izpiranje, saj lahko dodatno poslabšajo sinovitis<sup>11</sup>. Po potrebi napravimo dodatne artroskopske portale. Za odločanje glede potrebnega obsega nekrektomije, nam je v pomoč razdelitev septičnega artritisa v stopnje po Gächterju (Tabela 2).

**Tabela 2:** Razdelitev septičnega artritisa v stopnje po Gächterju in kirurško zdravljenje<sup>18</sup>.

Stopnja po Gächterju	Značilnosti	Kirurško zdravljenje
1	Eksudativen izliv, hiperemija sinovije, petehialne krvavitve	Artroskopska lavaža
2	Gnojen izliv, sinovialna hipertrofija s petehialnimi krvavitvami, fibrinske obloge	Artroskopska lavaža, delna sinoviektomija, odstranitev fibrinskih depozitov
3	Nodularni sinovitis, sinovialne adhezije, lezije na hrustancu	Artroskopska ali odprta sinoviektomija, verjetna odstranitev presadkov
4	Destrukcija in podminiranje hrustanca, osteolize in kostne ciste	Odprta sinoviektomija, odstranitev presadkov, nekrektomija hrustanca in kosti

Pri septičnem artritisu po rekonstrukcijah vezi je zelo pomembna tudi odločitev glede ohranitve presadka. Glede na objavljene študije, večina avtorjev poskuša presadek ohraniti. Ob zgodnjem in ustreznem ukrepanju je bila verjetnost ozdravitve ob ohranjenem presadku relativno visoka, znašala je 85,5 %<sup>14</sup>. V nekaterih primerih je za ozdravitev okužbe presadek, vključno z učvrstitvenim materialom, potrebno odstraniti. Odstranitev je smiselna če presadek izgleda okužen, nestabilen, če se vnetje kljub ponavljajočim operacijam ne umiri (po treh artroskopskih nekrektomijah) in pri napredovali stopnji septičnega artritisa (Gächter 3 in 4). Večja verjetnost izgube presadka je tudi pri okužbah z bakterijo *S. aureus* in v primeru, da se je zdravljenje pričelo šele 7 dni in več po začetku obolenja<sup>19</sup>. V kolikor se zaradi okužbe odločimo



za odstranitev presadka, lahko po ozdravitvi, brez bistveno večjega tveganja, napravimo ponovno, revizijsko rekonstrukcijo vezi<sup>20</sup>.

## ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE

Antibiotično sistemsko zdravljenje je prav tako pomemben temelj zdravljenja postoperativnega septičnega artritisa, vendar praviloma le v kombinaciji s kirurškim.

Z intravenoznim dajanjem antibiotika nikdar ne pričnemo pred odvzemom ustreznih vzorcev za analizo sklepne tekočine (punkcija ali intraoperativno odvzet vzorec). Neposredno po odvzetem vzorcu pričnemo z **empiričnim antibiotičnim zdravljenjem**, s katerim skušamo pokriti kar največ možnih povzročiteljev septičnega artritisa (Tabela 1). V literaturi lahko najdemo različne antibiotične kombinacije. V avtorjevi ustanovi se za empirično zdravljenje uporablja **amoksicilin s klavulansko kislino** v visokem intravenskem odmerku (1,2 g/6 h). Pri septičnemu artritisu po rekonstrukciji kolenskih vezi, kjer so najpogostejši povzročitelji okužbe koagulaza negativni stafilokoki, je zavrlojlo relativno velike rezistence na omenjeni antibiotik, smiselno dodati tudi **vankomicin** v dozi 1 g/12 h<sup>15</sup>.

Po prejetih rezultatih mikrobioloških kultur in antibiograma, lahko pričnemo z **usmerjenim antibiotičnim zdravljenjem**. 1-2 tedna je antibiotično zdravljenje intravenozno, za peroralno se odločimo glede na klinično sliko in vnetne parametre. Ko se klinična slika izboljša in CRP upade pod 20, lahko nadaljujemo s peroralnim antibiotičnim zdravljenjem za nadaljnje 4-5 tednov, v skupnem trajanju 6 tednov. Pri tem je potrebno izbrati ustrezen antibiotik z dobro biorazpoložljivostjo (dobro absorpcijo v prebavnem traktu in plazemsko koncentracijo). Pri okužbi s stafilokoki v peroralno terapijo dodamo tudi **rifampicin** 450 mg/12 h. To je še posebej pomembno zaradi preprečitve nastanka biofilma na znotrajsklepnih implantatih pri rekonstrukcijah vezi<sup>15</sup>. Antibiotično zdravljenje vedno odrejamo v dogovoru z infektologom.

## NADALJEVANJE ZDRAVLJENJA

V nadaljnjem poteku zdravljenja je pomembno pooperativno spremljanje bolnika, tako klinične slike kakor tudi gibanje vrednosti vnetnih parametrov (na 2 do 3 dni)<sup>5,15</sup>. V kolikor se stanje očitno ne popravlja (vztrajajo otekanje, bolečina, slaba gibljivost) in ni jasnega upada vrednosti vnetnih parametrov, je potrebno artroskopsko nekrektomijo ponoviti, ob tem je smiselno tudi ponovni odvzem vzorcev za mikrobiološke preiskave<sup>5,11</sup>. Po podatkih meta-analize je bilo za ozdravitev v povprečju potrebnih 1,5 artroskopskih nekrektomij<sup>14</sup>. Za dober funkcionalen izhod zdravljenja je zelo pomembna tudi zgodnja in kontinuirana fizioterapija (razgibavanje, vaje za krepitev mišic) in nikakor ne imobilizacija<sup>5,11</sup>.

## PREPREČEVANJE OKUŽBE

Poudariti velja tudi preventivne ukrepe za preprečevanje perioperativnih okužb. Potrebno je zagotoviti ustrezne aseptične pogoje dela v operacijski dvorani in operativnem polju. Pomembna je kirurška tehnika in ustrezno ravnanje s tkivi, predoperativno bolniku apliciramo tudi antibiotično profilakso. V zadnjem desetletju je bilo objavljenih več študij, ki kažejo dobro učinkovitost lokalne uporabe vankomicina pri pripravi tetivnih presadkov, predvsem strunastih mišic (*angl. hamstrings*). Pri lokalni uporabi vankomicina je bila pogostnost nastanka septičnega artritisa pomembno znižana<sup>21,22</sup>. Glede na ugotovljene dejavnike tveganja za okužbo, je nenazadnje smiselna tudi pazljiva selekcija bolnikov predvidenih za artroskopsko rekonstrukcijo vezi v kolenu.

## ZAKLJUČEK

Septični artritis po artroskopskih rekonstrukcijah vezi kolena je redek a zelo resen zaplet. Vsak najmanjši sum na vnetni zaplet je potrebno obravnavati resno. S hitro diagnostiko in terapijo, ki zajema ustrezno kirurško in antibiotično zdravljenje, pa tudi stalno fizioterapijo, lahko v večini primerov pričakujemo ozdravitev okužbe, ohranitev presadkov in dobro stabilnost sklepa. Kljub temu zaplet pušča posledice, saj imajo bolniki, ki utrpijo postoperativni septični artritis, v povprečju slabši funkcionalni izhod kot tisti, pri katerih zapleta ni bilo<sup>23</sup>.

### Literatura in viri:

1. Balato G, Di Donato SL, Ascione T, D'Addona A, Smeraglia F, Di Vico G, et al. Knee Septic Arthritis after Arthroscopy: Incidence, Risk Factors, Functional Outcome, and Infection Eradication Rate. *Joints*. 2017;5(2):107-13.
2. Bauer T, Boisrenoult P, Jenny JY. Post-arthroscopy septic arthritis: Current data and practical recommendations. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101(8 Suppl):S347-50.
3. Cancienne JM, Mahon HS, Dempsey IJ, Miller MD, Werner BC. Patient-related risk factors for infection following knee arthroscopy: An analysis of over 700,000 patients from two large databases. *Knee*. 2017;24(3):594-600.
4. Schuster P, Schulz M, Immendoerfer M, Mayer P, Schlumberger M, Richter J. Septic Arthritis After Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Evaluation of an Arthroscopic Graft-Retaining Treatment Protocol. *Am J Sports Med*. 2015;43(12):3005-12.
5. Torres-Claramunt R, Gelber P, Pelfort X, Hinarejos P, Leal-Blanquet J, Perez-Prieto D, et al. Managing septic arthritis after knee ligament reconstruction. *Int Orthop*. 2016;40(3):607-14.

6. Voss A, Pfeifer CG, Kerschbaum M, Rupp M, Angele P, Alt V. Post-operative septic arthritis after arthroscopy: modern diagnostic and therapeutic concepts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021;29(10):3149-58.
7. Brophy RH, Wright RW, Huston LJ, Nwosu SK, Group MK, Spindler KP. Factors associated with infection following anterior cruciate ligament reconstruction. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(6):450-4.
8. Clement RC, Haddix KP, Creighton RA, Spang JT, Tennant JN, Kamath GV. Risk Factors for Infection After Knee Arthroscopy: Analysis of 595,083 Cases From 3 United States Databases. *Arthroscopy.* 2016;32(12):2556-61.
9. Kraus Schmitz J, Lindgren V, Edman G, Janarv PM, Forssblad M, Stalman A. Risk Factors for Septic Arthritis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Nationwide Analysis of 26,014 ACL Reconstructions. *Am J Sports Med.* 2021;49(7):1769-76.
10. Marom N, Kapadia M, Nguyen JT, Ammerman B, Boyle C, Wolfe I, et al. Factors Associated With an Intra-articular Infection After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Large Single-Institution Cohort Study. *Am J Sports Med.* 2022;50(5):1229-36.
11. Cadet ER, Makhni EC, Mehran N, Schulz BM. Management of septic arthritis following anterior cruciate ligament reconstruction: a review of current practices and recommendations. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(11):647-56.
12. Conen A, Borens O. Septic arthritis. In: Kates S, Borens O, editors. *Principles of Orthopedic Infection Management.* 1 ed. Davos: AO Publishing; 2016.
13. Wang C, Lee YH, Siebold R. Recommendations for the management of septic arthritis after ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22(9):2136-44.
14. Saper M, Stephenson K, Heisey M. Arthroscopic irrigation and debridement in the treatment of septic arthritis after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy.* 2014;30(6):747-54.
15. Margaryan D, Conen A, Renz N, Feihl S, Perez-Prieto D, Trampuz A. *Pocket Guide to Diagnosis & Treatment of Septic Arthritis.* Berlin: PRO-IMPLANT Foundation; 2020.
16. Bohler C, Dragana M, Puchner S, Windhager R, Holinka J. Treatment of septic arthritis of the knee: a comparison between arthroscopy and arthrotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(10):3147-54.
17. Peres LR, Marchitto RO, Pereira GS, Yoshino FS, de Castro Fernandes M, Matsumoto MH. Arthrotomy versus arthroscopy in the treatment of septic arthritis of the knee in adults: a randomized clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(10):3155-62.
18. Stutz G, Kuster MS, Kleinstuck F, Gachter A. Arthroscopic management of septic arthritis: stages of infection and results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2000;8(5):270-4.
19. Indelli PF, Dillingham M, Fanton G, Schurman DJ. Septic arthritis in postoperative anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 (398):182-8.

20. Waterman BR, Arroyo W, Cotter EJ, Zacchilli MA, Garcia EJ, Owens BD. Septic Arthritis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Clinical and Functional Outcomes Based on Graft Retention or Removal. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(3):2325967118758626.
21. Figueroa F, Figueroa D, Calvo R, Vaisman A, Espregueira-Mendes J. Vancomycin presoaking of hamstring autografts to prevent infection in anterior cruciate ligament reconstruction: a narrative review. *EFORT Open Rev.* 2021;6(3):211-6.
22. Naendrup JH, Marche B, de Sa D, Koenen P, Otchwemah R, Wafaisade A, et al. Vancomycin-soaking of the graft reduces the incidence of septic arthritis following ACL reconstruction: results of a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020;28(4):1005-13.
23. Makhni EC, Steinhaus ME, Mehran N, Schulz BS, Ahmad CS. Functional Outcome and Graft Retention in Patients With Septic Arthritis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review. *Arthroscopy.* 2015;31(7):1392-401.

# SEPTIČNI OSTEOARTRITIS PRI DIABETIČNEM STOPALU

## SEPTIC OSTEOARTHRITIS OF THE DIABETIC FOOT

**Iza Korpar, Igor Frangež**

**Ključne besede:**

osteomyelitis diabetičnega stopala; ulkus stopala; diabetično stopalo/farmakoterapija; diabetično stopalo/kirurgija, septični artritis

**Key words:**

Diabetic foot osteomyelitis; foot ulcer; diabetic foot/pharmacotherapy; diabetic foot/surgery; septic arthritis

### IZVLEČEK

Pri diabetičnem stopalu so pogosti zapleti z rano, ki lahko dodatno napreduje v okužbo sklepa in priležne kostnine, kar je povezano s slabšimi izidi in večjim tveganjem za amputacijo. Zdravljenje predstavlja kompleksen izziv in jasnega mednarodnega konsenza ali smernic glede strategij kirurškega zdravljenja septičnega osteoartritisa pri diabetičnem stopalu ni. Konzervativno zdravljenje ima lahko prednost pred kirurškim v odsotnosti razširjenih ali zapletenih okužb in sistemske prizadetosti, vendar hkrati odlašanje s kirurškim zdravljenjem lahko privede do slabših izidov. Nevropatske in nevroishemične spremembe pri diabetičnem stopalu ustvarjajo določena pogostejša mesta septičnega osteoartritisa, s pogosto prizadetostjo prvega metatarzofalangealnega sklepa in priležne kostnine. Kirurško zdravljenje mora biti minimalno invazivno in usmerjeno v ohranitev tkiva ter predvsem funkcionalnosti okončin, vključno z biomehanskimi lastnostmi, ki so pomembne za hojo in preprečevanje prizadetosti drugih sklepov zaradi prerazporeditve sil. Na voljo so že sodobni materiali, ki spodbujajo obnavljanje tkiva, vendar njihova raba šele prehaja v klinično prakso. V UKC Ljubljana smo izvedli raziskavo zdravljenja s S53P4 biosteklom, kar je pokazalo dobre rezultate pri posegih, usmerjenih v ohranitev funkcije prvega prsta in stopalnice, napram kontroli z ustaljeno prakso. Nadaljnje širše kontrolirane raziskave so potrebne za opredelitev najbolj optimalnega pristopa, ki hkrati zagotavlja maksimalno ohranitev funkcionalnosti uda za bolnika, brez da bi bolnika izpostavljali večji nevarnosti recidiva okužb kostnine, kar ostaja pogost problem, ki se žal še vedno pogosto za bolnika konča z izgubo uda. Nadaljnje raziskave so potrebne, ki bi služile kot osnova za razvoj mednarodnega konsenza.

### ABSTRACT

In the diabetic foot, complications with ulcer formations are prevalent, leading to joint and bone involvement, which is associated with poor outcomes and eventually higher risk for amputation. The treatment of this pathology still poses a complex challenge and international

consensus regarding the strategy of surgical treatment of septic osteoarthritis in this setting is lacking. Conservative treatment can be preferable to surgical treatment in the absence of severe or widespread infection, although unnecessary delay can lead to worse outcomes. Neuropathic and neuroischemic changes in the diabetic foot create predilection sites for septic osteoarthritis, including the functionally important first metatarsophalangeal joint and first ray. The surgical treatment must be minimally invasive and directed towards preservation of function, including the biomechanical properties, significant for gait and adequate distribution of pressure. Novel materials are available which exhibit certain regenerative properties, though their use is only slowly being introduced into standard clinical practice. In the University Medical Center Ljubljana, a study was conducted assessing the potential benefits of surgical treatment with S53P4 bioglass, which showed promising results compared with standard practice concerning surgical procedures aimed at first ray preservation. As recidivant tissue infection and osteomyelitis remains a prevalent problem that sadly often ends with loss of limb, further research to determine the optimal surgical approach to preserve function is warranted. Further research that could serve as basis for international consensus is necessary.

## UVOD

Enega izmed najpogostejših zapletov sladkorne bolezni predstavljajo spremembe na spodnjih okončinah. Ulkusi predstavljajo pogost in pomemben zaplet sladkorne bolezni. V ZDA življenjsko pojavnost pri sladkornih bolnikih ocenjujejo na 25 %<sup>1</sup>, Združenem kraljestvu pa ocenjujejo, da ima v vsakem trenutku 2,5 % populacije bolnikov s sladkorno boleznijo rano na spodnjih okončinah.<sup>2</sup> Rane se pogosto tudi okužijo oz. predstavljajo vstopno mesto za patogene, kar vodi v dodatno potrebo po obravnavi in je povezano z visoko obolevnostjo, potrebami po zdravstveni oskrbi, visokih stroških in obremenitvah za zdravstvene sisteme.<sup>2</sup> Ulkusi tako predstavljajo začetni korak na poti, ki se lahko konča z amputacijo. Dodatna prisotnost okužbe kostnine ali sklepa pomembno poveča tveganje za amputacijo spodnjega uda v primerjavi z okužbo, ki obsega zgolj mehka tkiva, tudi do štirikrat.<sup>3</sup> Pri bolniku z diabetičnim stopalom je ob prisotnosti kronične rane in sumom na okužbo težavna klinična ocena in pogosto sum na okužbo, ki presega zgolj mehka tkiva, ni postavljen. To lahko privede do hudih posledic za bolnika, saj lahko neprepoznana obsežnejša okužba privede do širitve obsega okužbe, neuspeha konzervativne terapije in potrebe po amputaciji. Sladkorna bolezen hkrati z določenih vidikov predstavlja kompleksno obliko imunokompromitiranosti, zaradi česar so bolniki izpostavljeni tudi okužbam z atipičnimi povzročitelji in težjemu poteku okužbe tkiv.<sup>4</sup>

Cilj obravnave bolnika z diabetičnim stopalom mora biti ohranitev uda, ki je velikega pomena za bolnikov funkcionalni status, samopodobo in socialno udejstvovanje.<sup>5</sup>

Zdravljenje je težavno in jasnega strokovnega konsenza o strategijah in prednostih kirurškega zdravljenja v literaturi ni. V prispevku podajamo kratek pregled veljavnih smernic in kliničnih izkušenj, dostopnih v literaturi, ter razpravljamo o možnostih kirurškega zdravljenja patologije kosti in sklepov pri diabetičnem stopalu.

## **PATOGENEZA SEPTIČNEGA OSTEOARTRITIS PRI SLADKORNIH BOLNIKI IN NA DIABETIČNEM STOPALU**

Septični artritis se v splošnem pojavlja bodisi pri direktnem vstopu patogenov v tkivo sklepa, bodisi po hematogeni poti. Predstavlja nujno stanje in je povezano z visoko umrljivostjo.<sup>6</sup> Najpogostejši povzročitelji okužb so stafilokoki (*S. aureus*) in streptokoki. Pri sladkornih bolnikih zaradi večje dovzetnosti za okužbe opisujejo tudi primere redkejših povzročiteljev.<sup>4,7</sup> Hkrati v sklopu sladkorne bolezni prihaja do številnih sprememb ožilja in živčevja, ki vodijo v kompleksne patologije in okužbe mehkih tkiv, kostnine in sklepov. Pri sladkornih bolnikih pride do okvare živčevja na več nivojih, razvije se lahko avtonomna nevropatija ter sensorimotorična nevropatija. Kombinacija privede do trajnih sprememb, kot je atrofija manjših mišic stopala, fibrozne spremembe in spremembe razporeditve maščobnih blazinic. Ob tem se pomembno spremeni biomehanika hoje.<sup>8</sup> Hkrati zaradi zmanjšane senzibilitete bolniki visokih pritiskov nad sklepi ne občutijo, kar privede do deformacij tkiv in poškodb oz. prekinitev kožne bariere. Pridružene so lahko okvare mikro- ali makrovaskulature, ki dodatno prispevajo k patogenezi prekinitev kože in nezmožnosti celjenja ran. Oblikovanje ulkusov na mestih nad sklepi omogoča patogenom neposreden vstop v tkivo sklepa in kostnino.<sup>1,4,8</sup> Pri diabetsičnem stopalu je zaradi sprememb v stopalu in biomehanike hoje pogosto prizadet prvi metatarzofalangealni sklep, ki je posebnega pomena za hojo in stabilnost.<sup>9</sup> Kirurška oskrba z odstranitvijo sklepov ali kostnine stopala in amputacijo prvega prsta in stopalnice privede do dodatnih sprememb biomehanike hoje in prerazporeditve teže na preostalo stopalo, pri čemer pride do sprememb ostalih malih sklepov stopala. Pogosti so tudi recidivi okužb v tem področju in potreba po reamputaciji.<sup>10-12</sup>

## **DIAGNOSTIKA**

Pri diagnostiki je ključnega pomena, ob prisotnosti kliničnih znakov okužbe mehkih tkiv, pomisliti in opredeliti, ali se okužba širi na kostnino in sklepe. To namreč pomeni potrebo po dolgotrajnejšem zdravljenju in večje tveganje za zaplete, tudi amputacijo.<sup>3,13</sup>

Pri postavljenem sumu na okužbo, ki vključuje kostnino, smernice mednarodne delovne skupine o diabetsičnem stopalu (*angl. International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF*) kombinacijo testiranja s topo sondo (*angl. probe-to-bone test, PTB*) ocena hitrosti sedimentacije (SR) v kombinaciji s C-reaktivnim proteinom ali eventuelno prokalcitoninom in nativni rentgenogram stopala kot izhodiščno diagnostiko. V kolikor so te najdbe skladne z diagnozo, nadaljnja diagnostika ni potrebna. V kolikor je za opredelitev diagnoze in zdravljenja potrebna določitev povzročitelja, imajo bistveno prednost biopti prizadete kostnine pred brisi ali tkivni biopti, saj so povzročitelji, izolirani iz slednjih, lahko neskladni s povzročitelji okužb

kostnine in tako glede na mednarodni konsenz koristi izolacije ustreznega patogena odtehtajo tveganja odvzema biopta.<sup>14</sup>

Kadar gre za prizadetost sklepov izven stopala, posebej, kadar so prisotni drugi dejavniki tveganja (imunokompromitiranost, anamneza revmatološkega obolenja, anamneza kirurških posegov), je pri sladkornih bolnikih potrebno pomisliti na septični artritis in izvesti ustrezno diagnostiko – punkcijo sklepa in odvzem bakterijskih kultur, ter opredelitev glede ustreznega zdravljenja.<sup>4,7</sup>

## **OPTIMIZACIJA KONZERVATIVNEGA ZDRAVLJENJA**

Konzervativno zdravljenje vseh okužb diabetičnega stopala temelji na ustrezni diagnozi, z opredelitvijo prisotnosti okužbe, ki presega mehka tkiva, oceni pričakovanih patogenov, usmerjenem zdravljenju, kjer je to možno, in spremljanju za oceno uspeha zdravljenja ali eventualno premislek o potrebi po drugih terapevtskih intervencijah.

IWDGF smernice opredeljujejo predlagano konzervativno terapijo ter potrebo po konzultaciji kirurga glede operativnega zdravljenja. Pri bolnikih, ki so stabilni, niso sistemsko prizadeti, iz drugih razlogov ne potrebujejo kirurške oskrbe, imamo zanje primeren antibiotik in niso prisotni hujši zapleti (obsežna gangrena, globoki abscesi, kompartment sindrom, plinska gangrena), takojšnja kirurška oskrba ni nujno potrebna. Antibiotična terapija okužb s prizadetostjo kostnine naj ne traja več kot 6 tednov, hkrati pa je potrebno ponovno premisliti o pridobitvi vzorca kostnine in kirurški oskrbi (poleg menjave antibiotika), če v 2-4 tednih ne beležimo pomembnega izboljšanja.<sup>14</sup> Vztrajajo dileme o peroralni terapiji napram intravenski terapiji, saj naj bi ob ustrezni izbiri antibiotika za ustreznega patogeni bili v marsikateri klinični situaciji primerljivi.<sup>15</sup> Določene manjše študije so predlagale pristop z antibiotično terapijo in nato odložen odvzem vzorca kostnine, vendar za uveljavljanje tega pristopa še ni ustreznih dokazov.<sup>14,16</sup>

V starejši literaturi so jasno opisane prednosti takojšnjega kirurškega zdravljenja pred odloženim z vidika preprečevanja zapletov z obsežnejšimi amputacijami.<sup>17</sup> Novejše retrospektivne raziskave in ena prospektivna raziskava s kontrolami sicer kažejo, da v določenih skupinah bolnikov antibiotično zdravljenje pokaže primerljive izhode s kirurškim, čeprav so raziskave vključevale populacije bolnikov, kjer gre za manj zapletene okužbe brez sistemske prizadetosti, obsežnejše gangrene ali hude ishemije ter v odsotnosti večkratno odpornih bakterij.<sup>18-21</sup> Smernice sicer vedno priporočajo konzultacijo kirurga v primeru hujše okužbe ali zmerne okužbe, ki se je zapletla z gangreno, ter znaki globoke okužbe ali hude ishemije.<sup>14</sup> Vsekakor so potrebne nadaljnje ustrezno zastavljene raziskave z velikim vzorcem za določitev jasnih mej konzervativnega zdravljenja in prednosti zgodnjega kirurškega ukrepanja.

V primeru kirurške oskrbe za oceno vztrajanja potrebe po protimikrobnem zdravljenju lahko intraoperativno odzamemo vzorec rezidualne kostnine oz. tkiva. V kolikor



intraoperativno odvzemamo vzorce kostnine, je izjemnega pomena ustrezna aseptična tehnika za preprečevanje kontaminacije vzorcev. V pomoč pri izključevanju kontaminacije je lahko tudi histopatološka preiskava, ki v odsotnosti aktivne okužbe vnetnih sprememb praviloma ne pokaže in nam lahko pomaga ločiti med kontaminacijo in aktivno okužbo.<sup>14</sup>

## MOŽNOSTI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

Potrebno pa se je zavedati omejitev konzervativnega zdravljenja. Večina pacientov z okužbami na diabetičnem stopalu eventuelno potrebuje eno izmed oblik kirurške oskrbe, vse od manjših obposteljnih toalet in nekrektomij, do obsežnejših resekcij. V nekaterih primerih je tudi ocenjevanje obsega okužbe lahko zelo težavno izven operativne oskrbe. Pri zahtevnih okužbah ali okužbah, kjer je prisotno nekrotično tkivo, je kirurška nekrektomija potrebna in odstop ali odlašanje lahko povzroči dodatno poslašanje.<sup>14,15</sup> Dejavniki tveganja za neuspeh konzervativnega zdravljenja vključujejo eksponirano kostnino, ishemijo ali nekrotizirajočo okužbo.<sup>22</sup>

Zaradi lege in biomehanike hoje, posebno v kontekstu kroničnih nevropatskih sprememb, povzročenih s strani sladkorne bolezni, je prvi metatarzofalangealni (MTP) sklep pogosto mesto razvoja ulkusa in širjenja okužbe na diabetičnem stopalu, ki nato zajame tudi sklep.<sup>1,4,8,23</sup> Standardna kirurška oskrba osteoartrisa na diabetičnem stopalu vključuje resekcijo prizadete kostnine in obsežno nekrektomijo priležnih mehkih tkiv.<sup>24</sup> V kontekstu okužbe prvega MTP sklepa to pomeni destabilizacijo stopala in premik težišča pri hoji, kar lahko privede do nadaljnjih patoloških sprememb na drugih prstih in eventuelno potrebe po širši amputaciji.<sup>10-12</sup> Alternative z ohranitvijo prve stopalnice in prsta so opisane v literaturi, kot je resekcija MTP sklepov preko dorzuma, primarno zaprtje z dreni, katere v pooperativnem poteku odstranimo in z nadaljnjimi konzervativnimi ukrepi omogočimo granulacijo in fibrozo znotraj defekta, kar sicer funkcionalno ni primerljivo z ohranitvijo sklepa, ohrani pa do neke mere težišče in pričakovani obseg gibljivosti.<sup>25</sup> Drugi avtorji opisujejo dvostopenjski poseg z resekcijo prizadete kostnine, nekrektomijo, nameščanjem antibiotičnega cementa ter uporabo zunanega fiksaterja, v drugi fazi pa avtogeno artrodezo MTP sklepa z iliakalnim graftom.<sup>26</sup> Predhodne raziskave s segmentno resekcijo prvega MTP sklepa, aplikacijo antibiotičnih kroglic in uporabo zunanjih fiksaterjev za začasno stabilizacijo pred dokončno oskrbo v drugi fazi so prav tako pokazale dobre izhode in možno ohranitev prve stopalnice in prsta ter s tem vsaj delne funkcionalnosti.<sup>24</sup>

V literaturi pa opisujejo že tudi primere uspešne rabe biomaterialov tretje generacije, ki s svojimi lastnostmi spodbujajo obnavljanje tkiva. Eden izmed tovrstnih materialov, ki deluje osteostimulativno in osteokonduktivno, je S53P4 bioaktivno steklo (*angl.* bioactive glass, BG).<sup>27</sup> V dveh kliničnih raziskavah v tujini so predstavljali uporabo S53P4 BG pri okužbah diabetičnega stopala, ter opisovali 80 %<sup>28</sup> in 90 %<sup>29</sup> uspešnost pri razrešitvi osteomielitisa.

V UKC Ljubljana smo izvedli retrospektivno raziskavo z vključitvijo 22 primerov bolnikov s septičnim osteoartritisom prvega MTP sklepa med januarjem in novembrom 2019. Izključili smo bolnike z zelo obsežno okužbo diabetičnega stopala, ki je terjala širšo resekcijo in nekrektomijo ali amputacijo, bolnike s Charcotovo artropatijo, sistemskimi znaki vnetja, znanimi alergijami na antibiotike, pomembno jetrno okvaro in pomembno periferno arterijsko boleznijo. Napravili smo nekrektomijo s segmetno resekcijo okuženega sklepa in kostnine z začasno stabilizacijo z zunanjih fiksaterjem. 10 bolnikov je bilo ob tem zdravljenih z lokalno aplikacijo S53P4 BG (skupina A), 12 bolnikov pa z aplikacijo antibiotičnih gentamicinskih kroglic (skupina B). Pri skupini B smo izvedli dvofazni poseg z odstranitvijo kroglic čez 3 tedne. Bolniki so prejeli 14 dni intravenske antibiotične terapije (sprva empirične, nato usmerjene) ter nadaljnje 4 tedne antibiotične terapije na domu. Bolnike smo spremljali ambulantno, kjer smo napravili kontrolni RTG stopala in odstranili zunanji fiksater, opravili pa so tudi kontrolo laboratorijskih parametrov in nadaljnje spremljanje do 1 leta po posegu (3, 6 in 12 mesecev).<sup>23</sup>

Vseh 10 bolnikov, ki je bilo zdravljenih s S53P4 BG, je doseglo popolno ozdravitev, v primerjavi s skupino B, kjer je pri 9/12 prišlo do ozdravitve. Potrebe po ponovni antibiotični terapiji, amputaciji ali drugih pomembnih kirurških intervencijah v skupini bolnikov, ki so prejeli S53P4 BG, ni bilo. Naši preliminarni rezultati kažejo na primerljivo dobre, če ne še boljše izhode pri bolnikih, kjer smo uporabili S53P4 BG v primerjavi z drugimi podobnimi študijami v literaturi.<sup>23,28,29</sup> Potrebno je nadaljnje spremljanje in kontrolirane raziskave z večjo populacijo za opredelitev prednosti uporabe tega pristopa.

Recidivi osteomielitisa so sicer še vedno pogosti in potreba po reamputaciji, kljub novim tehnikam, ostaja prevalenten problem. V sistematskem preglednem članku ter meta-analizi 22 študij so Liu in sodelavci ugotavljali, da se pogostost reamputacij pri bolnikih, ki so imeli opravljeno amputacijo zaradi sladkorne bolezni, po podatkih iz študij v zadnjih 20 letih ni zmanjšala.<sup>11</sup> Tako ostaja ustrezna kirurška oskrba in nadaljnje spremljanje in preprečevanje zapletov ter recidivov pomemben problem.

## **ZAKLJUČEK**

Pri kompleksnejših okužbah na diabetičnem stopalu, kot je septični osteoartritis, je potrebna dosledna diagnostika in ustrezna izbira zdravljenja. Meja med konzervativnim in kirurškim zdravljenjem temelji na stanju pacienta in pričakovanih izhodih zdravljenja glede na dokaze, ki so nam na voljo, čeprav so ti omejeni. Kirurški pristopi so usmerjeni v preprečevanje recidivov in poznih zapletov ter hkrati čimvečjo ohranitev okončin in njihove funkcionalnosti. Nove metode z uporabo novejših materialov lahko pomembno prispevajo k doseganju teh ciljev. Potrebne so nadaljnje raziskave za dokončno opredelitev optimalnega kirurškega zdravljenja, do takrat pa

smo kliniki dolžni presojati individualno glede na pacienta, potrebe in možne izhode, ter ob tem uporabljati sodobne pristope k zdravljenju, kjer je to možno.

## Literatura in viri:

1. A Singh N. Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):217.
2. Kerr M, Rayman G, Jeffcoate WJ. Cost of diabetic foot disease to the National Health Service in England. *Diabetic Medicine*. 2014 Dec;31(12):1498–504.
3. Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H, et al. The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds. *Scand J Infect Dis*. 2013 Jul 5;45(7):497–503.
4. Hillson R. Arthritis and diabetes. *Practical Diabetes*. 2019 May 1;36(3):77–8.
5. Malhotra R, Shu-Yi Chan C, Nather A. Osteomyelitis in the diabetic foot. Vol. 5, *Diabetic Foot and Ankle*. Thomas Zgonis; 2014.
6. Coakley G, Mathews C, Field M, Jones A, Kingsley G, Walker D, et al. BSR, BHP, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology*. 2006 Aug 1;45(8):1039–41.
7. Murchison R, Gooday C, Dhatariya K. Is septic arthritis arising from a diabetic foot wound a diagnosis that we should consider more often? Vol. 18, *The Diabetic Foot Journal*. 2015. [cited 2022 Oct 10]. Available from: [www.allpresan.uk.com](http://www.allpresan.uk.com)
8. Fernando ME, Crowther RG, Cunningham M, Lazzarini PA, Sangla KS, Golledge J. Lower limb biomechanical characteristics of patients with neuropathic diabetic foot ulcers: The diabetes foot ulcer study protocol. *BMC Endocr Disord*. 2015 Oct 23;15(1).
9. Glasoe WM, Yack HJ, Saltzman CL. Anatomy and Biomechanics of the First Ray. *Phys Ther*. 1999 Sep 1;79(9):854–9.
10. Lavery LA, Lavery DC, Quebedeaux-Farnham TL. Increased Foot Pressures After Great Toe Amputation in Diabetes. *Diabetes Care*. 1995 Nov 1;18(11):1460–2.
11. Liu R, Petersen BJ, Rothenberg GM, Armstrong DG. Lower extremity reamputation in people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Jun 10;9(1):e002325.
12. Pino AE, Taghva S, Chapman C, Bowker JH. Lower-limb Amputations in Patients With Diabetes Mellitus. *Orthopedics*. 2011 Dec 6;34(12).
13. Lavery LA, Ryan EC, Ahn J, Crisologo PA, Oz OK, la Fontaine J, et al. The Infected Diabetic Foot: Re-evaluating the Infectious Diseases Society of America Diabetic Foot Infection Classification. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Apr 10;70(8):1573–9.
14. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 1;36(S1).

15. Ahluwalia R, Lázaro-Martínez JL, Reichert I, Maffulli N. Advances in pharmacotherapy for diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Nov 2;22(16):2281–91.
16. Berthol N, Robineau O, Boucher A, Blondiaux N, Beltrand E, Valette M, et al. Two-Step Sequential Approach for Concomitant Skin and Soft Tissue Infection and Osteomyelitis Complicating the Diabetic Foot. *Diabetes Care*. 2017 Dec 1;40(12):e170–1.
17. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TM. Can Aggressive Treatment of Diabetic Foot Infections Reduce the Need for Above-Ankle Amputation? *Clinical Infectious Diseases*. 1996 Aug 1;23(2):286–91.
18. Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia*. 2008 Jun 3;51(6):962–7.
19. Acharya S, Soliman M, Egun A, Rajbhandari SM. Conservative management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Sep;101(3):e18–20.
20. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, et al. Outcome of Diabetic Foot Osteomyelitis Treated Nonsurgically. *Diabetes Care*. 2008 Apr 1;31(4):637–42.
21. Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics Versus Conservative Surgery for Treating Diabetic Foot Osteomyelitis: A Randomized Comparative Trial. *Diabetes Care*. 2014 Mar 1;37(3):789–95.
22. Ahluwalia R, Vainieri E, Tam J, Sait S, Sinha A, Manu CA, et al. Surgical Diabetic Foot Debridement: Improving Training and Practice Utilizing the Traffic Light Principle. *Int J Low Extrem Wounds*. 2019 Sep 25;18(3):279–86.
23. Kastrin M, Urbančič Rován V, Frangež I. Possible Advantages of S53P4 Bioactive Glass in the Treatment of Septic Osteoarthritis of the First Metatarsophalangeal Joint in the Diabetic Foot. *J Clin Med*. 2021 Mar 15;10(6):1208.
24. Dalla Paola L, Carone A, Morisi C, Cardillo S, Pattavina M. Conservative Surgical Treatment of Infected Ulceration of the First Metatarsophalangeal Joint With Osteomyelitis in Diabetic Patients. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2015 Jul;54(4):536–40.
25. Campbell B. Technical Section: Technical Notes & Tips. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007 May 1;89(4):431–7.
26. Roukis TS, Landsman AS. Salvage of the First Ray in a Diabetic Patient with Osteomyelitis. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2004 Sep 1;94(5):492–8.
27. van Gestel NAP, Geurts J, Hulsen DJW, van Rietbergen B, Hofmann S, Arts JJ. Clinical Applications of S53P4 Bioactive Glass in Bone Healing and Osteomyelitic Treatment: A Literature Review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–12.
28. Iacopi E, Pieruzzi L, Goretti C, Piaggese A. Pilot Experience on the Use of S53P4 Bioactive Glass in the Surgical Management of Diabetic Foot Osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022 Mar 8;21(1):57–64.
29. de Giglio R, di Vieste G, Mondello T, Balduzzi G, Masserini B, Formenti I, et al. Efficacy and Safety of Bioactive Glass S53P4 as a Treatment for Diabetic Foot Osteomyelitis. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2021 Mar;60(2):292–6.

# DEHISCENCA KRNA PO AMPUTACIJI – KAZALEC NEUSPEHA POSEGA ALI MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE?

## DEHISCENCE AFTER LIMB AMPUTATION – A MARKER OF FAILURE OF OPERATIVE TREATMENT OR FAILURE OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH?

**Iza Korpar, Nadja Alikadič, Igor Fragnež**

**Ključne besede:**

amputacija; dejavniki tveganja; pooperativni zapleti; kronične bolezni; izidi zdravljenja

**Key words:**

amputation; risk factors; postoperative complications; chronic disease; treatment outcomes

### **IZVLEČEK**

Netravmatska amputacija spodnjih udov je še vedno pogosto potrebna ob napredovali patologiji, v velikem deležu pri bolnikih, ki imajo napredovale ali multiple pridružene bolezni, najbolj pogosto pri periferni arterijski okluzivni bolezni in/ali sladkorni bolezni. Poseg je za bolnike zahteven in je povezan s številnimi zapleti, ki nato podaljšujejo bolnišnično obravnavo in so povezani z večjo obolevnostjo in umrljivostjo. Dehiscenca krna po amputaciji bolnika ogroža za razvoj lokalne in/ali sistemske okužbe, poslabšanje osnovnih bolezni, potrebo po reamputaciji, ovira rehabilitacijo in močno poslabšuje pričakovane izzide zdravljenja. Faktorji, povezani s posegom, kot je ustrezna izbira in izvedba operativne tehnike, so pomembni za uspešno celjenje krna in nadaljnjo nezapleteno rehabilitacijo. Dejavniki tveganja za dehiscence krna pa obsegajo številne druge faktorje, povezane z bolnikom samim, splošnim stanjem, pridruženimi boleznimi, ustrezno oceno prekrvitve in faktorji celotne obravnave. Pomemben je tudi ustrezni pooperativni potek z rehabilitacijo do najvišje možne vključitve v bolnikovo socialno okolje. Pri amputacijah je tako za obvladovanje vseh dejavnikov tveganja potreben multidisciplinarni pristop z optimizacijo na vseh nivojih obravnave, od priprave na poseg do pooperativnega obdobja. Na podlagi pregleda literature in lastnih kliničnih izkušenj se tako poraja vprašanje, ali gre pri dehiscenci krna po amputaciji res za zaplet posega, ali gre za neuspeh multidisciplinarne obravnave.

### **ABSTRACT**

Non-traumatic amputations of lower limbs are still frequently required due to disease progression, often in a population of patients with multiple or advanced stage comorbidities, most frequently peripheral artery disease and/or diabetes mellitus. The operation itself causes great systemic stress on the patient and is associated with numerous complications that consequently lead to extended hospitalization and are associated with high morbidity and

mortality. Dehiscence of the post-amputation stump exposes the patient to higher risk of developing local and/or systemic infection, can lead an exacerbation of chronic illnesses or even the need for a reamputation, as well as importantly hinders rehabilitation and therefore leads to worse outcomes. Factors directly associated with the operative procedure, such as adequate choice and execution of operative technique, as well as optimally determining and executing the level of amputation, are crucial to enable healing of the stump and an uncomplicated rehabilitation process. Risk factors for dehiscence, however, are more comprehensive and include multiple factors, associated with the patient, their general condition, comorbidities, vascular status and factors associated with the entire process of care. Additionally, it is of great importance to ensure a continued rehabilitation process until the most optimal level of reintroduction into the patient's social environment. To manage all these risk factors, a multidisciplinary approach is necessary with optimization of all levels of care, from preparation to the postoperative period. Based on data available in literature, as well as our own clinical experience, the question is posed whether a dehiscence after lower limb amputation is truly a complication of an operative procedure, or a failure of multidisciplinary care.

## UVOD

Amputacija spodnjih udov ostaja pogost poseg, ki vpliva na socialno udejstvovanje in samopodobo bolnikov, znižuje kvaliteto življenja in je povezana z visoko obolevnostjo in umrljivostjo.<sup>1</sup> Amputacije zaradi netravmatskih patologij se izvajajo pretežno na visoko komorbidni populaciji bolnikov, same osnovne bolezni pa pomembno prispevajo k obolevnosti in umrljivosti.<sup>2</sup> V okvirno 90 % se za kirurški poseg amputacije spodnjih udov odločimo zaradi sprememb, ki izhajajo iz posledic periferne arterijske okluzivne bolezni in napredovale arterioskleroze pri sladkorni bolezni. Ostali vzroki za amputacije, ki vključujejo poškodbe, tumorje ali določene prirojene nepravilnosti, predstavljajo zgolj okvirno 10 %.<sup>3,4</sup> Zdravljenje te populacije bolnikov, vključno s primarnim posegom in žal pogostimi ponovnimi nenačrtovanimi sprejemi ob nadaljnjih zapletih oz. podaljšanih hospitalizacijah, poleg velikega bremena bolezni predstavlja tudi stroškovno breme za zdravstvene sisteme.<sup>5,6</sup> Ponovne nenačrtovane hospitalizacije, ki so po amputacijah spodnjih udov pogoste in so povezane z večjo obolevnostjo in umrljivostjo.<sup>5</sup> Med najpogostejše zaplete po amputacijah sodijo dehiscenca rane z okužbo ali tkivno nekrozo, hematom, spremembe okolne kože ali tkiv in drugi, povezani s funkcionalni zapleti (fleksijska kontraktura in fantomska bolečina). Z zapleti v področju krna je bilo v nekaterih raziskavah povezanih do tretjine ponovnih hospitalizacij<sup>7-9</sup>, v drugih pa skoraj do polovice ponovnih sprejemov po amputacijah spodnjih udov.<sup>6</sup>

Tekom obravnave na kirurškem oddelku smo pogosto usmerjeni v ustrezno pripravo na poseg in njegovo izvedbo ter oskrbo po posegu, vendar je glede na kompleksnost bolezni, populacije bolnikov in še vedno, kljub optimalnem kirurškem zdravljenju, slabim izhodom, smiselno vprašanje – ali gre pri zapletu po amputaciji res zgolj za

problem kirurške oskrbe, ali gre za kompleksnejši problem, ki za odpravo terja multidisciplinarni pristop?

## DEJAVNIKI TVEGANJA IN PROTEKTIVNI DEJAVNIKI

Dejavniki tveganja za zaplete po amputaciji izhajajo iz faktorjev obravnave in faktorjev, ki izvirajo iz pacientov samih. Specifično glede dehiscenc krna po amputaciji v literaturi sistematiziranih pregledov z meta-analizami ali jasnega strokovnega konsenza obravnave in preprečevanje ni. Povzemamo nekaj novejših podatkov iz literature, ki obravnava zaplete krna po amputaciji z dehiscenco rane z ozirom na dejavnike tveganja.

Na voljo je več raziskav iz zadnjega desetletja, ki so se primarno osredotočale na zaplete v področju krna po amputaciji. V prospektivni kohortni raziskavi v Ženevi, v kateri so spremljali 289 primerov amputacij zaradi netravnatskih patologij z vodenjem vsaj 2 meseca po posegu, so ugotavljali, da je dehiscenca rane po amputaciji statistično pomembno povezana z diabetesom in starostjo. Dehiscence so bile pomembno povezane s podaljšano hospitalizacijo.<sup>10</sup> V ameriški multicentrični raziskavi, ki je vključevala 6.592 bolnikov, so kot pomemben dejavnik tveganja za zaplet v področju rane pri nadkolenskih amputacijah ugotavljali kajenje in povišan BMI. Za podkolensko amputacijo so kot glavna dejavnika tveganja opredelili iztirjen INR, kar lahko povezujemo s komorbidnostmi in z lokalnimi zapleti, kot je hematoma, ugotavljali pa so več zapletov pri mlajši populaciji, kar so pripisovali poleg komorbidnostim bolj konzervativnemu odločanju za nivo amputacije v tej populaciji.<sup>2</sup> V prospektivni raziskavi, ki je spremljala 5.732 pacientov 30 dni po amputaciji, so zabeležili ponovni sprejem v bolnišnico v petini primerov, od tega polovico zaradi zapletov, povezanih s kirurško rano, od katerih je četrtnina potrebovala ponovni poseg. Neodvisni napovedni dejavniki ponovne hospitalizacije so bili nastanitev v negovalni ustanovi (s tem povezano visoko breme pridruženih bolezni), nujni (ne elektivni) poseg, stanje po predhodni revaskularizaciji ali amputaciji in zastojna srčna odpoved. Umrljivost in pogostost okužb sta naraščali s proksimalnejšim nivojem amputacije. Tako je bilo največ dejavnikov tveganja povezanih s pacienti samimi, v veliki meri je šlo za vpliv osnovnega stanja in pridruženih bolezni.<sup>6</sup> Kot dejavniki tveganja za zgodnjo revizijo (znotraj 30 dni) so opisani tudi septični šok, sepsa in sindrom systemskega vnetnega odziva, končna ledvična odpoved, sindrom systemskega vnetnega odziva, indeks telesne mase nad 30 in kajenje. Med protektivne dejavnike je spadala regionalna anestezija, daljši operativni časi in višji nivo amputacije, prav tako je bilo manj zapletov glede na starost bolnikov.<sup>11</sup> Fragilnost, ocenjena s standardiziranim orodjem, je prav tak povezana s ponovno hospitalizacijo znotraj 30 dni (29,1 % zaradi zapletov v področju kirurške rane), od faktorjev v oceni pa sta najpomembnejša zastojna srčna odpoved in periferna arterijska bolezen.<sup>9</sup> Periferna arterijska bolezen je bila v nedavni raziskavi Ordaz s sodelavci neodvisno povezana z večjim tveganjem za zaplete v področju rane in potrebi po reviziji po

transmetatarzalni amputaciji.<sup>12</sup> V raziskavi dveh centrov v ZDA, kjer diagnostičnih metod za oceno statusa prekrvitve niso uporabljali, so opisali 16 % pogostost reoperacij. Dejavniki tveganja so vključevali anamnezo predhodnih revaskularizacijskih posegov ipsilateralno ter zgodnje pooperativne zaplete, kot so infekt in hematoma.<sup>13</sup>

## **POTREBA PO MULTIDISCIPLINARNEM PRISTOPU**

### **OCENA SPLOŠNEGA STANJA, OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA PRIDRUŽENIH BOLEZNI IN SEKUNDARNA PREVENTIVA**

Indikacije za netravnatske amputacije udov so pogosto povezane s poslabšanjem kroničnih bolezni, kar pomeni, da opravljamo za bolnika zahteven poseg na bolniku, ki ga že v osnovi ogrožajo druge bolezni in stanja. Med pomembne kronične bolezni, ki so povezane z več zapleti, spadajo v prvi vrsti periferna arterijska bolezen in sladkorna bolezen, pomembne pa so tudi končna ledvična odpoved in srčno popuščanje, predvsem zaradi prisotnosti perifernih edemov mehkih tkiv. Pomemben dejavnik tveganja predstavlja tudi neustrezen status prehranjenosti (bodisi kaheksija ali stradanje, bodisi povišan BMI).<sup>9,11,12</sup>

Potrebno se je zavedati, da je marsikateri izmed dejavnikov tveganja spremenljiv in odprava lahko pomembno vpliva na izid. Prenehanje s kajenjem, kot primer, pomembno vpliva na boljše celjenje, s tem zmanjšanje možnosti dehiscenc in potrebe po reviziji.<sup>11</sup> Glede na visoko prevalenco srčno-žilnih obolenj v tej populaciji pa ne smemo zanemariti pomena sekundarne agresivne preventive srčno-žilnih zapletov.

Tudi fragilnost bolnikov, ocenjena s standardiziranim orodjem, nam lahko pomaga pri oceni tveganja posega, za kar pa moramo natančno poznati bolnikovo stanje in komorbidnosti. V multicentrični retrospektivni raziskavi je bila fragilnost pomembno povezana s ponovnimi hospitalizacijami znotraj 30 dni, od česar je bilo 29,1 % ponovnih sprejemov zaradi zapletov, povezanih s kirurško rano.<sup>9</sup>

Zaradi njihove pomembne vloge moramo stremeti tudi k optimizaciji zdravljenja pridruženih bolezni, obvladovanju dejavnikov tveganja za srčno-žilna obolenja. Hkrati lahko s poznavanjem pridruženih bolezni ustrezno ocenimo splošno stanje in prognozo za zaplete, kar lahko informira tudi presojo glede operativnega zdravljenja.

### **OCENA PREKRVITVE**

Znana je pomembna vloga motenj prekrvitve spodnjih okončin pri izbiri nivoja amputacije kakor tudi pri prognozi celjenja pooperativne rane. Razlike v dostopnosti do diagnostike in zdravljenja vaskularnih bolezni so lahko povezane s pogostostjo amputacij.<sup>14</sup> Smernice Velike Britanije in Irske že od leta 1996 priporočajo, da vsi



pacienti opravijo oceno vaskularnega statusa pred amputacijo.<sup>15</sup> Tudi pri nas stremimo k temu, da vsi pacienti opravijo oceno vaskularnega statusa. V smernicah Združenja za žilne bolezni je navedeno, da so pred amputacijo praviloma indicirani poskusi reševanja okončine z revaskularizacijskimi posegi, za primarno amputacijo pa se brez teh odločamo, če morfološka preiskava žilja govori za obsežne, nepopravljive spremembe. Invazivne diagnostične preiskave na ožilju pred amputacijo ne izvajamo le pri pacientih, ki niso sposobni arteriografskih preiskav in je indikacija za amputacijo dokončna devitalizacija okončine.<sup>16</sup> Metode ocene prekrvitve se razlikujejo med centri glede na dostopnost in izkušnje z diagnostičnimi metodami. Meritve perfuzijskih pritiskov spodnjih okončin in določitev gleženjskega indeksa je temeljna neinvazivna preiskava, vendar lahko na rezultate pomembno vpliva mediokalcinoza, ob čemer so meritve lahko povsem nepovedne. Hkrati včasih meritve ob obsežnih ranah in intenzivni bolečini niso izvedljive. Tkivna oksimetrija ima pomembno in uveljavljeno vlogo kot eden izmed prognostičnih pokazateljev celjenja krna po amputaciji. Tako nekateri tuji centri uporabljajo predvsem tkivno oksimetrijo kot del kriterijev za ugotavljanje prognoze celjenja in presojo o primernosti amputacije na določenem nivoju.<sup>10,17-19</sup> Tudi ta metoda ima omejitve, predvsem pri lokalnem vnetju ali tkivnem edemu. Na voljo so tudi neinvazivne in invazivne morfološke preiskave, ki so uporabne za oceno možnosti revaskularizacijskega zdravljenja. Hkrati pa ne smemo zanemariti pomena klinične presoje. Opraviti moramo temeljit klinični status, ki vključuje oceno kožnega pokrova, barvo kože in prisotnost kožnih lezij. Medtem, ko včasih videz okončine ni dovolj za informirano odločitev, so na primer tipni pulzi na nivoju amputacije ugodni napovedni dejavnik za primarno celjenje kirurške rane po amputaciji.<sup>20</sup> Pri določitvi prekrvitve (in s tem posredno odločitvi o nivoju amputacije) moramo poznati omejitve metod in dejavnike, ki lahko privedejo do nepovednih rezultatov.<sup>21</sup> Pri izvedbi ocene sodelujemo z angiologi, ki v sodelovanju z radiologi in kirurgi podajo oceno vaskularnega statusa in možnosti revaskularizacijskih posegov.

## **USTREZNA IZBIRA NIVOJA AMPUTACIJE**

Pri kirurškem zdravljenju z amputacijo nas vodijo osnovni cilji, ki so čim manjša izguba tkiva, ohranitev funkcije okončine ter čim bolj periferni nivo amputacije, z ozirom na zmanjšanje števila višjih amputacij.

Amputacije na stopalu opravljamo na nivoju prsta oz. prstov v področju členkov, stopalnic, na tarzometatarzalnem prehodu (Lisfrancova amputacija) ali tarzalno (Chopartova). Med višje amputacije okončine sodijo podkolenska in nadkolenska amputacija ter eksartikulacija v kolenu ali kolku. Generalno je pri nižjih nivojih amputacij v literaturi opisanih več zgodnjih revizij.<sup>11,12</sup> Najmanj reamputacij in revizij je potrebnih po nadkolenskih amputacijah. V primerjavi z nadkolenskimi amputacijami beležimo pri podkolenskih amputacijah, ki so sicer funkcionalno za bolnike boljša izbira zaradi širših možnosti rehabilitacije s protezo, bistveno več dehiscenc in potrebe po reamputaciji. Pri tem se pojavlja vprašanje ali je sam krn po podkolenski amputaciji

povezan s povečano pogostostjo zapletov zaradi drugačne anatomije in prekrvljenosti kožnih režnjev in drugih tkiv. Hkrati pa pogosta potreba po reviziji pri podkolenskih amputacijah lahko nakazuje premalo obsežno osnovno zdravljenje v želji po ohranitvi tkiv okončin in njihove funkcionalnosti.<sup>22</sup> Tudi transmetatarzalne amputacije so povezane z več dehiscencami kot podkolenske amputacije, pomembno pa so povezane z večjo potrebo po revizijah. Pomemben faktor pa predstavljajo bistveno boljše možnosti ponovne hoje po transmetatarzalnih amputacijah v primerjavi z amputacijami višjega nivoja, tudi pri populaciji bolnikov z več pridruženimi boleznimi, pri katerih ocenimo, da imajo dober rehabilitacijski potencial, vendar je smiselno pričakovati težavnejšo rehabilitacijo v primeru nadkolenske amputacije.<sup>12</sup> Tudi podkolenska amputacija generalno zaradi ohranitve sklepa omogoča širšo rabo protez in tako ohranitev več aspektov biomehanike hoje in lažjo rehabilitacijo in ponovno vključitev v socialno okolje.<sup>12,22</sup> Hkrati pa je pri bolnikih, ki so akutno ogroženi, imajo nezadostno prekrvavitev in jih ogrožajo obsežne rane ali okužba ter ni moč pričakovati rehabilitacije s protezo zaradi že tako omejene pokretnosti, lahko kljub trudu za ohranitev čimveč uda odločitev nagnjena v smeri višjega nivoja zaradi izogibanja nadaljnjim zapletom.

Tako je pri izbiri nivoja, poleg kliničnega stanja, morebitnih ran, okužbe kosti ali mehkih tkiv in vaskularnega statusa potrebno upoštevati tudi bolnikov rehabilitacijski potencial, socialno okolje in možnosti, ki mu jih nudi, ter bolnikove želje. Hkrati smo dolžni bolnikom pojasniti, da so pričakovani izidi v primeru odločitve za nižji nivo amputacije slabši z ozirom do verjetnejših pooperativnih zapletov, dehiscenc, okužb in potreb po reviziji. Končna odločitev za nivo je torej kompromis med zagotavljanjem čim bolj ugodne prognoze za ustrezno celjenje in čimvečjo ohranitvijo uda in njegove funkcionalnosti. Pri tem se pojavlja tudi vprašanje potrebe po psihološki oceni in podpori za zagotavljanje ustrezne odločitve in optimalnega sodelovanja za uspešno rehabilitacijo in preprečevanje zapletov.

## **ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA**

Glede na pogostost okužb kot eden izmed vzrokov za poslabšanje stanja, ki privede do potrebe po amputaciji ter hkrati visoki ogroženosti za okužbo v področju krna po amputaciji, bodisi kot napredovanje osnovne okužbe ali izolirano kot pooperativni zaplet, je pomemben aspekt preprečevanja dehiscenc ustrezna in hkrati smotrna raba antibiotikov ob amputaciji.

V raziskavi Sadat s sodelavci, ki je spremljala pogostost okužb krna in razpada rane, so ugotavljali zmanjšanje zapletov po amputaciji ob podaljšanem 5-dnevnom režimu večtirne antibiotične terapije. Vendar so hkrati pa so beležili tudi pomembno večjo pojavnost okužbe s *C. difficile*.<sup>23</sup> Drugi avtorji niso beležili pomembnih razlik ob podaljšanih antibiotičnih režimih, hkrati pa so ugotavljali, da okužba krna neodvisno od dehiscence ni podaljševala hospitalizacije.<sup>10</sup> Glede trajanja antibiotičnega zdravljenja v populaciji sladkornih bolnikov jasnih smernic ni, nekaj dni po odstranitvi

fokusa naj bi bilo glede na konsenz strokovnjakov primerno ukiniti antibiotik.<sup>24</sup> V nedavni kohortni raziskavi prednosti nadaljevanja antibiotika po odstranitvi fokusa v tej populaciji bolnikov niso opisali.<sup>25</sup> Podaljšana antibiotična profilaksa tako nima jasne vloge pri preprečevanju razpada ran ali krajšanju hospitalizacij zaradi zapletov.

V klinični praksi sicer pogosto pacienti ob okužbi s sistemskimi znaki prejemajo antibiotike, ki jih nato glede na klinični potek in uspešnost odstranitve fokusa v pooperativnem obdobju ukinemo, antibiotika pa za profilaktične namene v perioperativnem obdobju na novo ne uvajamo.

## **INTRAOPERATIVNI POTEK**

V literaturi in praksi so znane številne tehnike za formacijo krna po amputacijah, vendar ni jasno, v kolikšni meri sama tehnika vpliva na celjenje. Vsekakor je potrebno upoštevati osnovne principe kirurške konstrukcije krna. Krn konstruiramo mioplastično, miodezi se pri patologijah ishemične ali diabetične etiologije izogibamo. Rano zapremo v plasteh, zagotavljamo približanje robov brez tenzije in rano zapremo s šivi ali kirurškimi sponkami.

Pri nadkolenskih amputacijah poznamo več tehnik kritja (pri nas najpogosteje uporabljamo t.i. tehniko ribjih ust), vendar je predvsem bistvenega pomena ustrezno kritje mehkih tkiv in razlike med oblikami rezov niso tako bistvene. Za podkolenske amputacije je za oblikovanje krna uveljavljena tehnika z uporabo zadnjega kožno-mišičnega režnja, ki zaradi anatomskih lastnosti, predvsem boljše prekrvitve, bolje ustreza zahtevam za celjenje pooperativne rane. Opisujejo več možnih tehnik kritja krna s kožnim pokrovom, vendar pregled ni pokazal pomembnih razlik med vzpostavljenimi tehnikami. Tako pri celjenju krnov po podkolenski amputaciji kot pri amputacijah na drugih nivojih je v primeru razširjene okužbe ali drugih pridruženih bolezni lahko boljša izbira dvostopenjska amputacija z giljotinsko amputacijo v prvem koraku in sekundarnim zaprtjem naknadno.<sup>26</sup>

Kljub temu, da amputacija sodi med najstarejše kirurške posege in so tehnike že dolgo let vzpostavljene, opisujejo tudi določene novejšje, zaenkrat manj uveljavljene pristope. Mednje sodi tehnika z osteoplastiko tibiofibularnega mostička, ki naj bi pomagala pri prenosu sil na protezo pri podkolenski amputaciji. Raba tovrstne tehnike ostaja stvar individualne presoje in je v literaturi še nekoliko kontroverzna.<sup>27</sup>

Natančno delo in izkušnje izvajalca lahko pomembno vplivajo na izide. V raziskavi, v katero so vključevali 8.878 primerov amputacij spodnjih okončin, so opisani vplivi daljšega časa trajanja operativnega posega, kar je povezano s pomembno nižjimi potrebami po zgodnjih revizijah, kar avtorji pripisujejo bolj dosledni in natančni kirurški tehniki. Hkrati je vpletenost kirurških vajencev povezana z večjo potrebo po zgodnji reviziji, kar lahko nakazuje na pomembnost izkušenega izvajalca oz. nadzora pri izvedbi posega.<sup>11</sup> Izjemnega pomena je tudi sodelovanje z anesteziološko ekipo.

Izbira anestezije med posegom lahko pomembno vpliva na izhode. Regionalna anestezija pri bolnikih, ki so zanjo primerni, se je izkazala kot protektivni dejavnik za zmanjšane potrebe po revizijah.<sup>11</sup>

## **POOPERATIVNI POTEK IN REHABILITACIJA**

Hospitalizacija po perifernih amputacijah po naših izkušnjah traja okvirno do dva dni, pri višjih amputacijah v odsotnosti zapletov do pet dni. Zaradi ključnega pomena zgodnje rehabilitacije prvi pooperativni dan pričnemo s posedanjem in vertikalizacijo pacienta, pri čemer v primeru periferne amputacije uporabljamo začasno prilagojeno obutev. Pri večjih amputacijah v pooperativnem obdobju oblikujemo krn z ustreznim povijanjem. Pacienti po odpustu iz bolnišnice prejmejo napotitev za nadaljevanje zdravljenja na URI Soča po popolnem zaceljenju rane, saj je takrat možno pričeti z izdelavo trajne proteze. Pri tem pa se pojavi nekakšen izpad v vmesnem obdobju, ko je mobilizacija otežena. Neustrezno celjenje krna skupaj s pomanjkljivo rehabilitacijo lahko pri bolnikih, posebej starejših in komorbidnih, močno zmanjša možnosti za uspešno rehabilitacijo, kar predstavlja velik problem, ki ga je potrebno aktivno naslavljati.

Obstajajo sicer tudi pripomočki, kot je takojšnja pooperativna proteza, vendar je zaradi slabšega dostopa do rane v populaciji bolnikov z veliko pogostostjo zapletov v področju krna lahko raba tovrstnih pripomočkov manj primerna zanje kot za zdravo populacijo brez vaskularnih motenj.<sup>28</sup>

## **KLINIČNE IZKUŠNJE V UKC LJUBLJANA**

Na Kliničnem oddelku za kirurške okužbe obravnavamo številne bolnike, pri katerih zaradi bolezni netravnatske etiologije indiciramo amputacijo okončine. Nemalokrat gre ob hospitalizaciji že za hudo napredovalo bolezen, pogosto bodisi za napredovalo periferno arterijsko bolezen oz. sladkorno bolezen s pridruženo ali izolirano okužbo mehkih tkiv ali kostnine na udu ali druge nepovratne spremembe tkiv. Pri periferni arterijski bolezni so lahko možnosti revaskularizacije bodisi izčrpane, včasih tudi zamujene, pri čemer se pozna tudi vpliv dostopnosti do vseh nivojev zdravstvene oskrbe tekom pandemije covid-19. Pri napredovalem stanju so tako lahko zamujeni pogoji za manj invazivne kirurške posege in se odločamo za primarno ali odloženo amputacijo glede na ogroženost in stanje bolnika z vidika optimalne predoperativne priprave.

V UKC Ljubljana smo razvijali klinično pot za amputacije spodnjih okončin, z namenom poenotene in pravočasne obravnave pacienta s patologijo, zaradi katere mu grozi amputacija. Začne se z usmerjeno anamnezo in klinični pregled z objektivnimi meritvami, oceno stanja prekrvavitve spodnjih okončin, laboratorijsko, slikovno in mikrobiološko diagnostiko in oceno predoperativnega tveganja. Vključuje dodatno

angiološko diagnostiko glede na indikacije ter kirurški oziroma angiološki konzilij za odločitev glede revaskularizacije in nato odločitev glede nivoja amputacije. Predvideva tudi konzultacije s specialisti drugih strok (internisti, diabetologi, fiziatri) in antibiotično terapijo glede na indikacije. Intraoperativno vključuje potek operacije (z morebitnimi odvzemi vzorcev za nadaljnje preiskave, anestezijo ter druge elemente oskrbe v perioperativnem obdobju, kot sta antibiotična in antitrombotična profilaksa. Tekom hospitalizacije zajema ustrezne laboratorijske kontrole, spremljanje za zgodnje in srednjeročne pooperativne zaplete, druge terapevtske intervencije (tudi konzervativne) in rehabilitacijo. Vključeno je tudi predvideno spremljanje po odpustu. Cilji klinične poti so zmanjšanje števila amputacij, izbira varne in ustrezne amputacijske črte, pravočasna rehabilitacija in zmanjšanje umrljivosti bolnikov zaradi višjih amputacij. Gre za sistematizacijo do sedaj v veliki meri že uveljavljenih kliničnih praks, ki upamo, da bo v prihodnje prispevala k izboljšanju kakovosti in varnosti obravnave bolnikov ter boljšim izidom zdravljenja.

## ZAKLJUČEK

V literaturi in klinični praksi beležimo širok nabor kompleksnih dejavnikov tveganja za zaplete po amputaciji. Marsikateri izmed zapletov so povezani s samim pacientom in pridruženimi boleznimi, nekateri s peri- ali postoperativno obravnavo, na potek vplivajo tudi dejavniki, povezani z zdravstvenim sistemom, kot je dostopnost vaskularne obravnave in primarne ravni zdravstva. Tako je pri razmisleku o izboljšanju obravnave in zmanjšanju pooperativnih zapletov in preprečevanju ponovnih hospitalizacij ter posegov smiselno upoštevati načelo, da je optimalna kirurška oskrba lahko uspešna le, če se zdravljenje obravnava kot multidisciplinarni problem.

## Literatura in viri:

1. Aljarrah Q, Allouh MZ, Bakkar S, Aleshawi A, Obeidat H, Hijazi E, et al. Major lower extremity amputation: a contemporary analysis from an academic tertiary referral centre in a developing community. *BMC Surg.* 2019 Dec 13;19(1):170.
2. Hasanadka R, McLafferty RB, Moore CJ, Hood DB, Ramsey DE, Hodgson KJ. Predictors of wound complications following major amputation for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011 Nov;54(5):1374–82.
3. Flis V, Miksić K. Koliko je bolnikov s kritično kronično ishemijo spodnjih udov (KKIU)? *Zdravniški Vestnik.* 1994;63(1):23–4.
4. Blinc A, Kozak M. Epidemiologija in etiopatogeneza periferne arterijske okluzivne bolezni. V: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v kardiologiji in angiologiji. 1999. p. 6–9.

5. Rehospitalizations among Patients in the Medicare Fee-for-Service Program. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jul 16;361(3):311–2.
6. Curran T, Zhang JQ, Lo RC, Fokkema M, McCallum JC, Buck DB, et al. Risk factors and indications for readmission after lower extremity amputation in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *J Vasc Surg*. 2014 Nov;60(5):1315–24.
7. Phair J, DeCarlo C, Scher L, Koleilat I, Shariff S, Lipsitz EC, et al. Risk factors for unplanned readmission and stump complications after major lower extremity amputation. *J Vasc Surg*. 2018 Mar;67(3):848–56.
8. Kayssi A, de Mestral C, Forbes TL, Roche-Nagle G. Predictors of hospital readmissions after lower extremity amputations in Canada. *J Vasc Surg*. 2016 Mar;63(3):688–95.
9. Fang ZB, Hu FY, Arya S, Gillespie TW, Rajani RR. Preoperative frailty is predictive of complications after major lower extremity amputation. *J Vasc Surg*. 2017 Mar;65(3):804–11.
10. Dunkel N, Uçkay I, Belaieff W, Assal M, Corni V, Lacraz A, et al. Wound dehiscence and stump infection after lower limb amputation: risk factors and association with antibiotic use. *Journal of Orthopaedic Science*. 2012 Sep;17(5):588–94.
11. O'Brien PJ, Cox MW, Shortell CK, Scarborough JE. Risk Factors for Early Failure of Surgical Amputations: An Analysis of 8,878 Isolated Lower Extremity Amputation Procedures. *J Am Coll Surg*. 2013 Apr;216(4):836–42.
12. Ordaz A, Trimm C, Pedowitz J, Foran IM. Transmetatarsal Amputation Results in Higher Frequency of Revision Surgery and Higher Ambulation Rates Than Below-Knee Amputation. *Foot Ankle Orthop*. 2022 Jul 21;7(3). [cited 2022 Oct 9]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/24730114221112938>.
13. Edwards JB, Wooster MD, Tran T, Armstrong PA, Moudgill N, Shames ML, et al. Factors Associated With Unplanned Reoperation After Above-Knee Amputation. *JAMA Surg*. 2019 May 1;154(5):461.
14. Goodney PP, Holman K, Henke PK, Travis LL, Dimick JB, Stukel TA, et al. Regional intensity of vascular care and lower extremity amputation rates. *J Vasc Surg*. 2013 Jun;57(6):1471-1480.
15. the Council of the Society. Recommendations for the management of chronic critical lower limb ischaemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 1996 Aug;12(2):131–5.
16. Blinc A., Kozak M., Šabovič M., Boc V., Poredoš P., Flis V. et al: Predlog smernic za odkrivanje in zdravljenje periferne arterijske bolezni. In: Kozak M., Blinc A., ur. UPORABNA angiologija, Otočec, 11. in 12. april 2014: Predlog smernic za odkrivanje in zdravljenje bolnikov z žilnimi boleznimi. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo, 2014. p. 1-31.
17. Adera HM, James K, Castronuovo JJ, Byrne M, Deshmukh R, Lohr J. Prediction of amputation wound healing with skin perfusion pressure. *J Vasc Surg*. 1995 May;21(5):823–9.

18. Wütschert R, Bounameaux H. Determination of Amputation Level in Ischemic Limbs: Reappraisal of the measurement of TcPo<sub>2</sub>. *Diabetes Care*. 1997 Aug 1;20(8):1315–8.
19. Bunt TJ, Holloway GA. TcPO<sub>2</sub> as an Accurate Predictor of Therapy in Limb Salvage. *Ann Vasc Surg*. 1996 May;10(3):224–7.
20. Wolner EK, Dwars BJ, van den Broek TAA, Rauwerda JA. Criteria for reliable selection of the lowest level of amputation in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 1992 Mar;15(3):536-42.
21. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J v., Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019 Jul;58(1):S1-S109.
22. Vogel TR, Smith JB, Kruse RL. Risk Factors for Thirty-Day Readmissions After Lower Extremity Amputation in Patients With Vascular Disease. *PM&R*. 2018 Dec;10(12):1321–9.
23. Sadat U, Chaudhuri A, Hayes PD, Gaunt ME, Boyle JR, Varty K. Five Day Antibiotic Prophylaxis for Major Lower Limb Amputation Reduces Wound Infection Rates and the Length of In-hospital Stay. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2008 Jan;35(1):75–8.
24. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 1;36(S1).
25. Rossel A, Lebowitz D, Gariani K, Abbas M, Kressmann B, Assal M, et al. Stopping antibiotics after surgical amputation in diabetic foot and ankle infections—A daily practice cohort. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2019 Apr 6;2(2):e00059.
26. Tisi P v, Than MM. Type of incision for below knee amputation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Apr 8;2014(4). [cited 2022 Oct 9]. Available from: <https://doi.org/10.1002%2F14651858.CD003749.pub3>.
27. Malloy JP, Dalling JG, el Dafrawy MH, Bustillo JS, Reid JS. Tibiofibular Bone-Bridging Osteoplasty in Transtibial Amputation: Case Report and Description of Technique. *J Surg Orthop Adv*. 2012;21(04):270–4.
28. Nawijn SE, van der Linde H, Emmelot CH, Hofstad CJ. Stump management after transtibial amputation. *Prosthet Orthot Int*. 2005 Apr;29(1):13–26.

# MOŽNOSTI IN OMEJITVE KIRURŠKE OSKRBE OKUŽENE KRONIČNE RANE

## THE OPTIONS AND LIMITATIONS OF SURGICAL MANAGEMENT OF AN INFECTED CHRONIC WOUND

**Iza Korpar, Igor Frangež, Danijela Semenič**

**Ključne besede:**

kronične bolezni; okužba rane; kirurško zdravljenje; nekrektomija; celjenje ran

**Key words:**

chronic disease; wound infection; surgical treatment; debridement; wound healing

### **IZVLEČEK**

Kronične rane predstavljajo pogost problem in terapevtski izziv. Naše razumevanje kroničnih ran se stalno razvija, saj gre za zapleteno mikro-okolje, ki ga moramo za doseganje cilja oskrbe, torej zacelitve, razumeti in obravnavati sistematično. Okužbe kroničnih ran so pogoste, privedejo do dodatnega poslabšanja stanja in ovirajo možnosti celjenja. Osnovni pogoj za celjenje kronične rane je zamejevanje škodljivih procesov, ki ovirajo celjenje. To dosežemo z ustreznimi postopki priprave dna rane. Hkrati moramo omogočiti oziroma spodbujati celjenje rane z epitelizacijo. V pomoč pri oskrbi rane so nam protokoli in smernice v obliki konceptov, kot je T.I.M.E., ki obsega oskrbo tkiva, nadzor okužbe, vlažnost rane in zagotavljanje epitelizacije. Ob prisotnosti avitalnega tkiva, ki ovira celjenje in vodi v razvoj okužb, izvajamo nekrektomijo, ob pomembnih okužbah najpogosteje kirurško nekrektomijo. Za spodbujanje epitelizacije so nam že v klinični praksi na voljo sodobne metode. Bolnike s kronično rano pa je potrebno zaradi pogosto več pridruženih bolezni, ki so tudi povezane z nastankom rane, obravnavati celostno. To pogosto presega meje zgolj kirurške obravnave in terja multidisciplinarni pristop.

### **ABSTRACT**

Chronic wounds are a prevalent problem and present a therapeutic challenge. Our understanding of chronic wounds is constantly evolving, as a wound bed is a complex microenvironment that, in order to achieve the therapeutic goal of healing, must be cared for systematically. Infections of chronic wounds are frequent and lead to exacerbations that are detrimental to wound healing. The basic condition for wound healing is limiting detrimental processes that inhibit healing. This is achieved through wound bed preparation. Our care must also be directed towards enabling and promoting healing with epitelization. To aid us in clinical practice, protocols and guidelines are available in the form of concepts such as T.I.M.E. – Tissue Management, Infection and Inflammation Control, Moisture Balance and Epithelial



Edge Advancement. In the presence of avital tissue, inhibiting healing and providing a risk factor for infection, necrectomy can be conducted. If a significant infection is present, the method of choice is often surgical necrectomy. To promote epithelisation, modern methods are readily available in clinical practice. Patients with a chronic wound frequently present with multiple comorbidities that can also be causatively linked with chronic wounds, must be treated with a wholesome approach. This can often exceed the limitations of surgical management and warrants a multidisciplinary approach.

## UVOD

Razširjenost kroničnih ran ocenjujemo na okvirno 0,2 % v razvitem svetu, z doživljenjsko prevalenco ocenjeno do 1 %.<sup>1</sup> Zdravljenje kroničnih ran je povezano obsežnimi obremenitvami zdravstvenega sistema in visokimi stroški<sup>2</sup>, za bolnika pa lahko nastanek rane pomeni prvi korak na poti do možne amputacije in eventualne izgube okončine.<sup>3</sup> Kronične rane predstavljajo izziv za obravnavo, saj pogosto gre za preplet več dejavnikov, ki onemogočajo celjenje. Upočasnjeno celjenje in neustrezne razmere v rani povečujejo tveganje za okužbe, ki nato predstavljajo dodatno oviro na poti do zacelitve.<sup>4-6</sup> V prispevku komentiramo sistematične pristope k obvladovanju kroničnih ran in okužb, možnosti kirurške oskrbe ter druge vidike multidisciplinarnega pristopa, ki je ključen za doseganje osnovnega cilja oskrbe kronične rane, kar je zacelitev.

## OSNOVNI PRINCIPI IN CILJI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA OKUŽB KRONIČNIH RAN

Tekom zgodovine se je zdravljenje ran pomembno spreminjalo. Do 60. let prejšnjega stoletja je bilo zdravljenje ran usmerjeno predvsem v prekrivanje ran, pogosto z materiali, ki funkcionalno niso prispevali k izboljšanju stanja rane. Šele kasneje se je razvilo razumevanje rane kot zapletenega mikro-okolja, ki ga je potrebno ustrezno analizirati in se z oskrbo rane nanj optimalno odzivati ter ga spremeniti.<sup>7</sup>

Osnovni pogoj za celjenje kronične rane je zamejevanje škodljivih procesov, ki ovirajo celjenje in ustvarjajo pogoje za dodatne zaplete.<sup>8</sup> Sčasoma se je razvil koncept priprave dna rane kot postopka za doseganje terapevtskih ciljev, ki vključujejo omogočanje razvoja zdravega granulacijskega tkiva in s tem pospešitev celjenja ter s tem seveda zmanjšanje zapletov. Kadar rana ni ustrezno oskrbljena in dno rane ni pripravljeno za optimalno celjenje, to lahko vodi v okužbe rane, ki dodatno poslabšujejo stanje in ovirajo celjenje.<sup>6</sup> Ustrezna priprava dna rane omogoči endogene mehanizme celjenja in zdravljenja rane, hkrati pa izboljša uspešnost drugih terapevtskih postopkov.<sup>6,8,9</sup> Priprave rane pa nikakor, še posebej v kontekstu kronične rane, ne smemo enačiti z nekrektomijo, saj gre pri pripravi rane za širši koncept, ki vključuje druge bistvene dejavnike in postopke.<sup>7</sup>

Zaradi kompleksnosti obravnave, tako v mirnem stanju kot ob poslabšanju z okužbo, so nam na voljo sistematični pristopi k obvladovanju in zdravljenju ran, ki vključujejo tudi oceno okužbe rane in ustrezen odziv nanjo.

## »TIME« KONCEPT

Sibbald in sodelavci so prvič definirali pripravo dna rane leta 2000 kot spreminjajočo se paradigmo, ki povezuje zdravljenje z vzrokom in se osredotoča na tri komponente oskrbe rane: nekrektomija, rani prijazne vlažne interaktivne obloge in ravnovesje bakterij.<sup>10</sup> Nadaljevalo se je s spoznanjem, da je priprava ran postopek odstranjevanje preprek za celjenje, in dodatno še postopek stimulacije celjenja. Razvilo se je razumevanje, da je tkivo oziroma dno rane lahko neustrezno za vzdrževanje procesa celjenja in epitelizacije z robov. Pri pripravi dna rane gre torej, z dodatkom zagotavljanja in spremljanja epitelizacije, za neke vrste ciklični proces oskrbe rane in ocene celjenja.<sup>7</sup>

Tako je Schultz s sodelavci leta 2003 prvič objavili celovit koncept - akronim poznan kot »TIME«. Sestavljajo ga oskrba tkiva (*angl. »Tissue management«*), nadzor vnetja in okužbe (*angl. »Inflammation and Infection control «*), ravnovesje vlažnosti (*angl. »Moisture Balance«*) in napredovanje roba epitelizacije (*angl. »Epithelial Edge Advancement«*).<sup>11</sup>

Pri oskrbi tkiva ocenjujemo rano za prisotnost fibrinskih oblog, eshar ali nekroz, ter ustrezno ukrepamo. Prisotnost avitalnega tkiva v rani ovira celjenje kot mehanska bariera, otežuje oceno obsega in globine rane ter predstavlja okolje za razvoj bakterij, ki ovirajo celjenje rane tako z vnetjem kot tudi na molekularnem nivoju z izločanjem snovi (npr. metaloproteinaz), ki ovirajo tvorbo vitalnega tkiva.<sup>6,11</sup> Z nekrektomijo zmanjšamo breme nekrotičnega oziroma devitaliziranega tkiva (vključno z bakterijami in tvorbami, kot je biofilm), ki je uničeno in ne prispeva k zacelitvi rane, temveč ga ovira. Pomembna je izbira ustrezne metode nekrektomije. Poznamo avtolitično, biološko, encimsko, kirurško, mehansko, hidronekrektomijo in nekatere druge, ki se z razvojem novih metod in njihove dostopnosti vedno bolj uveljavljajo v klinični praksi.<sup>6,8,12</sup>

Trenutno je kirurška nekrektomija okužene kronične rane širše uveljavljen pristop, v kolikor je glede na obseg rane oziroma okužbe, morebitno sistemsko prizadetost ob tem in splošno stanje bolnika smiselna in izvedljiva ter pričakujemo, da se bo po posegu rana vsaj v določenem obsegu celila.<sup>12</sup> Pri okuženi kronični rani nekrektomija služi tudi za zagotovitev ustreznega dostopa in časovnega okna za delovanje antiseptikov in antibiotikov. Hkrati nam omogoča pregled in oceno makroskopske razširjenosti okužbe ter odvzema mikrobioloških in histopatoloških vzorcev za čim bolj zanesljivo oceno razširjenosti in uspešnosti zdravljenja okužbe. Nekrektomijo izvedemo ne le tako, da odstranimo vse avitalno tkivo ter drug debris v rani, ki lahko ovira celjenje, ampak smo pri tem posebej pozorni tudi na rob rane. Zagotovimo, da

ga ohranimo ter oblikujemo tako, da omogočamo nadaljnje celjenje. Slabost kirurške nekrektomije je relativna nespecifičnost, saj lahko odstranimo ob avitalnem tudi vitalno tkivo, napravimo večji defekt in povečamo tveganje za krvavitve.<sup>12,13</sup>

Za oceno prisotnosti in nadzora vnetja in okužbe se vprašamo glede prisotnosti simptomov ali znakov okužbe. Ocena je navadno pretežno klinična, pomagamo si lahko s številnimi lestvicami ali orodji, dopolnimo jo lahko z laboratorijskimi preiskavami ali slikovno diagnostiko, predvsem v primeru suma na razširjeno okužbo. Vsaka prisotnost bakterij ne pomeni nujno okužbe, temveč glede na bakterijsko breme in s tem povezane posledice ločimo kontaminacijo ran, kolonizacijo, kritično kolonizacijo in okužbo. Pomembna je tudi vrsta patogena, njegova virulenca in lastnosti bolnika samega, kar vpliva na dovzetnost za določene patogene.<sup>14</sup> V pomoč so nam tudi mikrobiološke preiskave, ki morajo biti ustrezno indicirane in odvzete ter se jih poslužujemo zgolj ob sumu na okužbo in ne v rutinski obravnavi kroničnih ran.<sup>12</sup> Oceniti moramo tudi druge dejavnike, kot je edem okolne kože, in oceniti potrebo po dodatnih ukrepih, kot so kompresijski povoji. Glede na prisotnost bakterij in obseg morebitne okužbe ter seveda izloček izberemo ustrezno sodobno oblogo, pri čemer smo pozorni na lastnosti obloge, vsebnost antiseptičnih dodatkov ter mero v kateri prodirajo v (okuženo) tkivo rane, saj se v tem obloge bistveno razlikujejo.<sup>6</sup> Novejše razumevanje procesov v okuženih kroničnih ranah nas uči, da ne smemo podcenjevati škodljivega vpliva prisotnosti bakterijskega biofilma. Pri izbiri antiseptika moramo biti pozorni, da ta učinkuje na biofilm (kot npr. vodikov peroksid), prav tako moramo na to misliti pri izbiri sistemskega antibiotika.<sup>7,12</sup>

Uravnavanje vlažnosti lahko prav tako dosežemo z izbiro ustrezne obloge. Nekoč je veljalo prepričanje, da mora biti rana suha, da se izognemo okužbi in omogočimo celjenje, vendar so že v 80. letih objavili prvo raziskavo, v kateri so ugotavljali pomembno hitrejšo celjenje ran v vlažnem okolju.<sup>15</sup> Oblogo moramo vseskozi prilagajati količini izločka in se izogibati preveč vlažnem okolju. Razlog za to navadno ni preprečevanje okužb, temveč izogibanje škodi, ki jo povzroči prevlažno okolje robovom rane, ki tako lahko macerirajo, kar upočasnjuje epitelizacijo iz roba rane.<sup>6,10,16</sup>

Zadnji element, napredovanje roba epitelizacije, ocenjujemo ob spremljanju kronične rane z obvladano okužbo ali brez okužbe ter po ustrezni pripravi dna rane. Na tem področju beležimo številne napredke. Podporno zdravljenje lahko pri tem prilagodimo glede na osnovno patologijo, ki je privedla do nastanka ulkusa. Če gre na primer za pretežno venski ulkus, se ob odsotnosti kontraindikacij odločimo za kompresijsko terapijo, pri diabetičnem stopalu se odločimo za odstranitev kalusa ali deformacije kostnine, ki bi lahko ovirala celjenje. Pri obsežnejših defektih ali ob prisotnosti nekoliko podminiranih robov se lahko, v odsotnosti kontraindikacij in glede na pričakovano sodelovanje bolnika, poslužimo terapije z negativnim pritiskom. Vedno bolj pa se uveljavljajo tudi specifični molekularni terapevtski pristopi, kot je raba rastnih dejavnikov ali inhibitorjev metaloproteinaz.<sup>7,16</sup>

»TIME« koncept je celovit in sistematični pristop k oskrbi kronične rane, vključno s preprečevanjem in oskrbo morebitnih okužb rane. Vsekakor pa se naše razumevanje kroničnih ran dopolnjuje in s tem se širijo tudi priporočila in nova spoznanja, ki presegajo okvire opisanega koncepta. Pogloblja se razumevanje molekularnih mehanizmov, ki vplivajo na celjenje kroničnih ran. Prav tako se razvijajo in redno uporabljajo aktivni pristopi k celjenju, z uporabo dodatnih tehnik, kot je terapija z negativnim pritiskom, aplikacija materialov ali substanc z aktivnimi rastnimi dejavniki in številne druge.<sup>16</sup> Zaradi trdovratne narave kroničnih ran se poleg standardnih terapevtskih intervencij v klinično prakso ponekod uvajajo adjuvantne metode zdravljenja ran. Od teh je zaenkrat v literaturi na voljo največ podatkov glede zdravljenja s hiperbaričnim kisikom, ki stremi k izboljšanju neustrezne oksigenacije dna rane in s tem izboljšanju celjenja ter v določenih populacijah bolnikov, kot so sladkorni bolniki, kaže možne ugodne učinke za celjenje ran.<sup>17</sup> Pod možne prihodnje adjuvantne pristope k spodbujanju celjenja kroničnih ran pa spadajo tudi transdermalna aplikacija CO<sub>2</sub> in fotobiomodulacija.<sup>18,19</sup>

## **OMEJITVE KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA IN POTREBA PO MULTIDISCIPLINARNI OBRAVNAVI**

Ne smemo pozabiti, da predpogoj za celostno oskrbo bolnika s kronično rano predstavlja razmislek o etiologije rane in ocena potenciala celjenja.<sup>6,7</sup>

Pomembno je oceniti bolnika glede možnih osnovnih bolezni, ki so privedle do ali prispevale k nastanku kronične rane. Številne kronične bolezni in stanja lahko privedejo do razvoja rane ali stanje dodatno poslabšujejo. Med najpogostejšimi so motnje arterijske prekrvavitve in bolezni ožilja, sladkorna bolezen, neustrezen status prehranjenosti ali motnje imunskega sistema ter druge. Pomembno pa je tudi bolnikovo socialno okolje. Za dosledno diagnostiko in celostno zdravljenje bolnika je ključen multidisciplinarni pristop.<sup>7</sup>

V UKC Ljubljana v primeru suma na motnjo arterijske prekrvavitve okončin konzultiramo angiologe, ki opravijo oceno prekrvavitve, nato pa v sodelovanju z interventnimi radiologi izvedejo diagnostiko vaskularnih patologij in se dogovorijo glede indiciranih in smiselnih terapevtskih možnosti s strani angiologov, interventnih radiologov ali kardiovaskularnih kirurgov, bolnik pa je vključen v njihovo obravnavo za spremljanje in sekundarno preventivo. V kolikor gre za bolnika s slabo urejeno sladkorno boleznijo, po zaključku obravnave ali že tekom akutne kirurške obravnave zaprosimo za mnenje diabetologa glede optimizacije terapije in vodenja sladkorne bolezni. V primeru suma na podhranjenost (v sklopu onkološke ali druge kronične bolezni) se trudimo optimizirati status prehranjenosti bolnika v sodelovanju z dietetiki in glede na osnovne bolezni uvajamo prehranske dodatke. Glede na imunski status bolnika, splošno stanje, pridružene bolezni, morebitne znane kolonizacije z večkratno odpornimi bakterijami in možnosti ali uspehe kirurške odstranitve fokusov okužbe

sodelujemo z infektologi, ki glede na navedene podatke in veljavne smernice pomagajo z izbiro ustreznega protimikrobnega zdravila pri kompleksnih bolnikih. Ob prisotni venski insuficienci obravnava bolnika tudi dermatolog - flebolog. Preko socialne službe koordiniramo urejanje ustreznega socialnega okolja za čim bolj uspešno nadaljevanje ali reintegracijo bolnika v svoje okolje in vsakdan. Pacient je vključen v proces fizioterapije, za doseg čimboljše stopnje pokretnosti in mobilnosti. Naslednji korak bi lahko predstavljali vnaprej vzpostavljeni multidisciplinarni timi za obravnavo bolnikov, tako ob akutnem poslabšanju stanja, kot tudi v mirnih obdobjih, kot je že uveljavljena praksa ponekod v tujini.<sup>20</sup>

Pridružene bolezni in stanje bolnika sicer tudi prispevajo k prognozi celjenja ran. Pri ranah, kjer ni možno pričakovati celjenja, je potrebno prilagoditi terapevtsko strategijo in cilje usmeriti k lažšanju težav bolnika in preprečevanju nadaljnega poslabšanja stanja, s čimer bolniku omogočamo izvajanje vsakodnevnih aktivnosti. Nekrektomija je pri bolnikih s takimi ranami zelo omejena, odsvetuje se agresivna odstranitev v vitalno tkivo, saj lahko vodi v dodatno širjenje okužb, poslabšanje stanja in izgubo funkcionalnosti.<sup>21</sup> Z izbiro ustreznih oblog prispevamo k zmanjšanju vlažnosti rane, dodatno prispevamo k zmanjšanju bremena bakterij in zamejevanju okužb s topikalnimi in manj pogosto sistemskimi protimikrobnimi zdravili, ter skrbimo za zmanjšanje težav, ki so za bolnika neposredno subjektivno pomembne, kot je bolečina.<sup>6,21</sup>

## ZAKLJUČEK

Kronične rane predstavljajo izziv za zdravljenje, predvsem v kontekstu poslabšanja z okužbo. Za ustrezno oskrbo rane, usmerjeno v doseganje terapevtskega cilja, ki je zacelitev rane in s tem izboljšanje stanja bolnika, je ključna priprava dna rane in ocena celjenja. Pri oskrbi nam v klinični praksi pomagajo sistematični pristopi, kot je koncept »TIME«. Izbira zdravljenja okužene kronične rane mora temeljiti na poznavanju osnovne patologije, ki je privedla do razvoja rane, bolnika, prednosti in tveganj posameznih pristopov. Hkrati je pomembno, da razumemo rano v kontekstu pridruženih bolezni in stanja bolnika, in sodelujemo pri zdravljenju teh bolezni in sekundarni preventivi z multidisciplinarnim pristopom.

## Literatura in viri:

1. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol.* 2019 Jan;29:8–15.
2. Phillips CJ, Humphreys I, Fletcher J, Harding K, Chamberlain G, Macey S. Estimating the costs associated with the management of patients with chronic wounds using linked routine data. *Int Wound J.* 2016 Dec;13(6):1193–7.

3. Pino AE, Taghva S, Chapman C, Bowker JH. Lower-limb Amputations in Patients With Diabetes Mellitus. *Orthopedics*. 2011 Dec 6;34(12): e885-92.
4. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*. 2020 Aug 5;12(8):735.
5. Leypold T, Schäfer B, Boos A, Beier J. Plastic Surgery Reconstruction of Chronic/Non-Healing Wounds. *Surg Technol Int*. 2020 May 20;38:65-71.
6. Sibbald RG, Elliott JA, Persaud-Jaimangal R, Goodman L, Armstrong DG, Harley C, et al. Wound Bed Preparation 2021. *Adv Skin Wound Care*. 2021 Apr 1;34(4):183–95.
7. Schultz GS, Barillo DJ, Mazingo DW, Chin GA. Wound bed preparation and a brief history of TIME. *Int Wound J*. 2004 Apr;1(1):19–32.
8. Thomas DC, Tsu CL, Nain RA, Arsat N, Fun SS, Sahid Nik Lah NA. The role of debridement in wound bed preparation in chronic wound: A narrative review. Vol. 71, *Annals of Medicine and Surgery*. Elsevier Ltd; 2021.
9. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 8(5):347–52.
10. Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL, Campbell K, Keast D, Krasner D, et al. Preparing the wound bed--debridement, bacterial balance, and moisture balance. *Ostomy Wound Manage*. 2000 Nov;46(11):14–22, 24–8, 30–5; 36–7.
11. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*. 2003 Mar;11(s1):S1–28.
12. Falcone M, de Angelis B, Pea F, Scalise A, Stefani S, Tasinato R, et al. Challenges in the management of chronic wound infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;26:140-147.
13. Mahmoudi M, Gould L. Opportunities and Challenges of the Management of Chronic Wounds: A Multidisciplinary Viewpoint. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2020 Jul;Volume 7:27–36.
14. Sibbald RG, Orsted H, Schultz GS, Coutts P, Keast D, International Wound Bed Preparation Advisory Board, et al. Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. *Ostomy Wound Manage*. 2003 Nov;49(11):24–51.
15. Eaglstein WH, Mertz PM, Falanga V. Occlusive dressings. *Am Fam Physician*. 1987 Mar;35(3):211–6.
16. Leaper DJ, Schultz G, Carville K, Fletcher J, Swanson T, Drake R. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *Int Wound J*. 2012 Dec;9:1–19.
17. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015. [cited 2022 Oct 13]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004123.pub4/full>

18. Wollina U, Heinig B, Uhlemann C. Transdermal CO2 Application in Chronic Wounds. *Int J Low Extrem Wounds*. 2004 Jun 29;3(2):103–6.
19. Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Cellular Signalling and Photobiomodulation in Chronic Wound Repair. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 18;22(20):11223.
20. Gottrup F. A specialized wound-healing center concept: importance of a multidisciplinary department structure and surgical treatment facilities in the treatment of chronic wounds. *The American Journal of Surgery*. 2004 May;187(5):S38–43.
21. Sibbald RG, Elliott JA, Ayello EA, Somayaji R. Optimizing the Moisture Management Tightrope with Wound Bed Preparation 2015©. *Adv Skin Wound Care*. 2015 Oct;28(10):466–76.

# HIDRADENITIS SUPPURATIVA – NOVI VIDIKI IN POJASNITEV POMENA AKUTNEGA STANJA

## HIDRADENITIS SUPPURATIVA – NEW ASPECTS AND CLARIFICATION OF THE MEANING OF THE ACUTE CONDITION

**Ljupcho Gjorshevski**

**Ključne besede:**

hidradenitis suppurativa; biološka zdravila; široka radikalna ekscizija; celjenje rane per secundam; transkriptom kože

**Key words:**

hidradenitis suppurativa; biological drugs; wide radical excision; healing by secondary intention; the skin transcriptome

### **IZVLEČEK**

Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa (HS/AI) je kronična, vnetna, ponavljajoča se in izčrpavajoča kožna bolezen lasnega folikla, za katero so značilne globoke vnetne lezije v glavnem v inverznih regijah telesa, kjer so prisotne apokrine žleze in vodijo k brazgotinjenju in spačenosti prizadetih regijah. V zadnjih desetih letih je uspešnost zdravljenja HS veliko napredovala zahvaljujoč večjemu številu raziskovalnih študij. Kljub temu na vseh nivojih bolezni so neznanke. Nedvomno je, da samo multidisciplinarni pristop zdravljenja HS omogoča uspešno obvladovanje bolezni, kjer je kirurška terapija med osnovnimi stebri.

### **ABSTRACT**

Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa (HS/AI) is a chronic, inflammatory, recurrent and debilitating skin disease of the hair follicle, characterised by deep inflammatory lesions mainly in inverse regions of the body where apocrine glands are present and lead to scarring and mutilation of the affected regions. Over the past ten years, the success of HS treatment has made great strides thanks to a large number of research studies. Still, there are unknowns at all levels of the disease. It is undeniable that only a multidisciplinary approach allows for successful disease control, where surgical therapy is between the basic pillars.

### **UVOD**

Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa (HS/AI) je kronična, vnetna, ponavljajoča se in izčrpavajoča kožna bolezen lasnega folikla, za katero so značilne globoke vnetne



lezije v glavnem v inverznih regijah telesa, kjer so prisotne apokrine žleze in vodijo k brazgotinjenju in spačenosti prizadetih regijah<sup>1</sup>.

## ETIOLOGIJA/PATOGENEZA

Natančna etiologija HS ni povsem pojasnjena, vendar se domneva, da genetski dejavniki, imunska disregulacija in okoljski/vedenjski vplivi prispevajo k njegovi patofiziologiji<sup>2</sup>. 30 % do več kot 40 % bolnikov s HS imajo pozitivno družinsko anamnezo bolezni.<sup>3,4,5</sup> Prevalenca se giblje med 1 % in 4 %, v Evropi/ZD je višja pri ženskah kot pri moških, v regijah Azije/Pacifik pa je ista.<sup>6</sup> V ospredju patogeneze HS je okluzivni infundibulofolikulitis, ki vodi do dilatacije in rupture folikla s posledično močno vnetno reakcijo. TNF- $\alpha$  and IL-17 so ključni citokini v HS patogenezi in nivo TNF- $\alpha$  v HS lezijah kože ter nivo IL-17 v serumu korelira s stopnjo bolezni<sup>7</sup>. V naslednji fazi pride do panfolikulitisa, sekundarne okužbe in propadanja folikla zaradi česar se sčasoma formirajo zastojne kolekcije (sinusi) in izcejajoče se kanale (fistule in tunele), ki pa vodijo do brazgotinjenja. Zabulos in sod. so ugotovili, da vnetni odgovor ni izrazit v apokrinih znojnih žlezah, kar bi pomenilo, da lahko vnetni proces nastane na drugem mestu (verjetno v folikulu) v nekoliko poznejši fazi. Spremenjena regulacija vnetnega procesa pri moških se odvija preko t.i. lipidno matabolne poti, medtem ko pri ženskah preko t.i. androgene poti, kar lahko pomeni, da je patogeneza pogojena od spola<sup>8</sup>. Uloga redukcije encima gama-sekretaza zaradi genske mutacije, ki povzroča ustvarjanje keratinskega čepa v foliuku je vprašljiva v smislu, da sprememba sama po sebi ne more povzročiti okluzije in posledične rupture folikla, kar je osnovni patološki supstrat HS<sup>3,9,10</sup>. Vedenjski dejavniki imajo močan vpliv tako na začetek kot na potek bolezni. Stres pospešuje vnetni proces preko adrenergične medijatore<sup>11</sup>. Debelost pospešuje vnetje zaradi višjega nivoja adipocitokinov. Pri debelosti je drgnjenje v intertriginoznih regijah bolj povdarjeno in sproža vnetni proces kože<sup>12,13,14</sup>. Kajenje spodbuja epidermalno hipreplazijo in propadanje folikla, sproža izločanje citokinov ter zmanjšuje možnost celjenja<sup>14,15</sup>. Čeprav je HS dolga leta veljal za izključno vnetni proces, so nedavne obsežne mikrobiološke študije pokazale stalno prisotnost komezalne oportunistične bakterijske flore v lezijah<sup>16</sup>, namreč pri polovici lezij stopnje Hurley I so kožni patogeni izolirani sami, bodisi *Staphylococcus lugdunensis* (25 %) ali *Cutibacterium* spp (25 %). V drugi polovici lezij stadija Hurley I, v lezijah stadija Hurley II in III, je flora polimikrobna, s prevlado striktno anaerobnih vrst (največ *Prevotella* in *Porphyromonas*), vključuje pa tudi aero-tolerantne anaerobe: *Actinomyces* spp. Skupina *Streptococcus anginosus* in *Corynebacterium* spp, brez *Staphylococcus epidermidis* in *Cutibacterium* spp, ki so običajno prisotni v kontrolnem preparatu. Raznolikost in bogastvo flore naraščata z višjimi stopnjami HS, pri čemer se *Fusobacterium*, *Campylobacter* in *Dialister* pojavljajo skoraj izključno v lezijah Hurley stopnje III. Tako je fenotip klinične stopnje v korelaciji z mikrobiološkim fenotipom, kar kaže na različne protimikrobne strategije glede stopnje bolezni. O vlogi bakterij, okužb in superinfekcij pri HS se še vedno razpravlja, študije so kontraverzne.

Njihova vloga je verjetno večja pri spodbujanju kroničnosti kot v začetnim patogenetskimi procesom HS<sup>17</sup>.

## **KLINIČNA SLIKA**

Bolečina, kožne lezije, ki postopoma spreminjajo arhitektoniko regij celo do mutilantnih struktur, kronični potek s recidivi ter psihične motnje kot so stigma, depresija ali anksioznost so osnovni značaj HS. Primarne lezije so globlje locirane v koži, so zelo boleče, vnete in sterilne. Tipične lezije opisujemo kot vnete in boleče noduse (začetno vnetje folikula), abscese/sinuse, aktivne ali neaktivne kanale/fistule, tunele ali t.i. "sinus track" (kanalčki samo z enim izhodom), komedoni z več izvodili, brazgotinasto tkivo s različnimi stopnjami progresije od navadne majhne brazgotine do spačenosti regije. Tipične prizadete regije so intertriginozna območja telesa, kjer je stopnja drgnjena med dvema kožnimi regijama večja in območja kože, ki vsebujejo večjo število apokrinih žlez. Tipična anatomsko območja so aksilarne, infra in intermamarne, inguinalne, perinealne, perianalne in glutealne regije<sup>18</sup>. HS se lahko manj pogosto pojavi v regijah spodnjega trebuha, suprapubično, retroaurikularno, zatilju, vekah in lasišču<sup>19,20</sup>. Poprečna starost začetka bolezni pri ženskah je 23,1 let, pri moških 29,3 let, pogosto se HS pojavi med puberteto, redko pred tem. Pri bolnikih s HS je bil večja prekomerna teža zabeležena pri ženskah, večji procent kadičev in težja stopnja bolezni pri moških. Najbolj prizadeta anatomsko regija pri moških je bila gluteo-perinealna, pri ženskah pa inguinalna.<sup>21,22</sup> Težja stopnja HS po Hurley, začetek bolezni v mlajši dobi, sladkorna bolezen, pogosta egzacerbacija ter specifična anogenitalna lokacija so bili opredeljeni kot glavni obremenjujoči dejavniki v prognozi in zdravljenju HS<sup>23</sup>.

## **DIAGNOZA**

HS je utemeljena na treh kriterijih (<sup>24</sup>): I. Tipične lezije, ki so odvisne od faze HS II. Tipične lokalizacije HS sprememb v inverzih regijah telesa z apokrinimi žlezami. Izjema so atipične oblike bolezni za katerih so značilne tako atipične lezije kot atipične lokalizacije. III. Kronični potek in recidiv bolezni. Delovna diagnoza HS temelji na pravilu: najmanj 2 izbruha (samo boleče in/ali gnojne lezije) v 6 mesecih. Vse tri kriterije je treba obligatorno upoštevati za postavitve definitivne diagnoze.<sup>1,25-28</sup>

## **KLASIFIKACIJA IN OBJEKTIVNA MERITEV REZULTATOV ZDRAVLJENJA**

V uporabi je več klasifikacijskih sistemov za oceno stopnje bolezni ("severity score"). Klasifikacija po Hurley je univerzalno priporočena v vseh smernicah kot orodje za

klinično ocenjevanje izhodiščne resnosti HS<sup>29</sup> in vsebuje tri stopnje: Hurley I – prisotni so vneti nodusi ali abscesi, brez fistul ali brazgotin; Hurley II – prizadeta je ena ali več anatomske ločenih regij, ki niso povezani med seboj, prisotni lezije so ponavljajoči abscesi, fistule, brazgotine, Hurley III – prizadetih je več povezanih regij, ki so v celoti prekrivane z abscesi, fistulami in brazgotinami. Sistem je enostaven za klinično uporabo in je široko sprejet, v glavnem opisuje klinične in anatomske spremembe regij ter grobo določa kirurške indikacije, se pa ne ozira na dinamiko vnetnih sprememb, na dinamiko progresije ali zdravljenja bolezni. Za dinamično in kvantitativno spremljanje HS se koristijo drugi klasifikacijski sistemi v katerih je treba paciente uvrstiti obvezno zaradi objektivnega spremljanja, napredovanja in poteka bolezni. Prav tako so zelo pomembni sistemi za objektivizacijo uspeha zdravljenja (outcome measures, *angl.*), ki so neločljivi del kompletnega zdravljenja HS. Kljub več izčrpnih študij v zadnjih letih za ugotovitev enotnega mernega sistema, le tega še vedno ni. V širši uporabi so sistemi: HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, *angl.*); VAS (visual analogue pain scale, *angl.*); DLQI (Dermatology Life Quality Index, *angl.*); HASI (Hidradenitis Suppurativa Area and Severity Index, *angl.*).

## ZDRAVLJENJE

V Kanadi, preden pacient dobi ustrezno diagnozo in obravnavo, ga pregledajo pet zdravnikov, opravi 17 pregledov in mine 8 let<sup>30</sup>. Glavni problem nepravočasnega diagnosticiranja ali spregleda bolezni je nezadostno poznavanje le-te s strani zdravnikov tako na primarni ravni kot na sekundarni ravni. Drugi razlog so sami pacienti, ki zaradi sramu in strahu od stigmatizacije se izogibaju zdravniku dokler se stanje resno ne poslabša. HS ima velik vpliv na kakovost življenja pacientov, ki močno vpliva na socialne, delovne in psihološke vidike. Zato je zgodnja diagnoza zelo pomembna za bolnike s HS, da bi zagotovili najboljši možni potek te stigmatizirajoče in boleče bolezni. Zdravljenje in redno spremljanje bolnika se začne takoj po postavitvi diagnoze. Pacient se uvrsti v kvalifikacijski sistem, se določajo sistemi za oceno uspeha zdravljenja ter se definirajo eventualna komorbidna stanja. Pogosta komorbidna stanja so kardiovaskularne bolezni, diabetes mellitus, presnovni sindrom, avtoimunska stanja (zlasti vnetna črevesna bolezen in reumatoidne artropatije), sindrom policističnih jajčnikov, depresija in tesnoba. Zgodnja opredelitev komorbidnih stanj je ključnega pomena za olajšanje usmerjanja in ustanovitev multidisciplinarnе skupine za oskrbo bolnikov s HS<sup>29,31,32</sup>. K zdravljenju se pristopa multidisciplinarno, vsakega pacienta je treba obravnavati kot posameznika specifično. Po smernicah se odloča za tip zdravljenja.

## NEKIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Je večplastno in je bistven dejavnik v preventivi, kontroli in preprečevanju progresije HS ter je primarni pristop k zdravljenju HS prve faze in delno druge faze po Hurley.

**Nefarmakološki ukrepi** so opustitev kajenja, zmanjšanje telesne teže, specifična dieta (pet identificiranih skupin hrane, ki negativno vplivajo na HS so bili gluten, mlečni, rafinirani sladkorji, paradižnik in alkohol), ustrezna in pravilna nega ran, izboljšanja mentalnega zdravlja, edukacija bolnikov.

**Protibolečinska terapija;** Učinkovito obvladovanje bolečin pri HS zahteva zdravljenje tako kronične bolečine, ki vplivajo na vsakodnevno delovanje kot akutne bolečine, prisotne med izbruhi bolezni, kirurškimi posegi in prevezovanjem ran. V odsotnosti enotnih smernic je široka paleta strategij, ki se uporabljajo za bolečino, povezano s HS<sup>33,34</sup>. Bolniki doživijo množico akutnih in kroničnih vrst bolečin: vnetne, nevnetne, nociceptivne, nevropatske in ishemične. Na dojetje bolečine in kakovost življenja dodatno vplivajo psihiatrična stanja, kot sta depresija in tesnoba, ki sta obe pogosti komorbidnosti pri bolnikih s HS. Zdravljenje akutne bolečine v prvi vrsti vključuje peroralne analgetike kot so paracetamol, nesteroidna antirevmatska analgetika in lokalne/topične analgetike. Obvladovanje kroničnih bolečin vključuje uporabo tako lokalnih kot sistemskih analgetikov in uporaba bioloških zdravil<sup>35,36</sup>. Čeprav imajo te terapije vlogo pri obvladovanju bolečin v HS, so doslej najučinkovitejša ukrepi proti bolečinam, omejena na kirurške posege in zaviralce  $\alpha$  TNF<sup>37</sup>.

**Biološko zdravljenje;** Z uvedbo bioloških zdravil, predvsem zaviralci  $\alpha$  TNF, so se dolgoročno zdravljenje in kontrola HS zelo izboljšali in povzpeli na višji ravni. Z določanjem tipov zvišanih citokinov in terapija z ciljnim zaviralcem bi bila omogočena personalizacija zdravljenja, kar je prihodnost obvladovanja HS<sup>38</sup>. Zdravljenje z biološkimi zdravili signifikantno zmanjšuje potrebo za akutno kirurško zdravljenje vključno s fistuli<sup>39</sup>. Najbolj pogosta indikacija so neodzivne oblike HS v fazi Hurley II/III. Najbolši učinek biološke terapije je pri pacientih, ki so tudi kirurško zdravljeni zaradi HS<sup>39</sup>.

**Antibiotično zdravljenje;** Clindamycin 1 % raztopina je priporočljiva v vseh smernicah kot prvo linijo zdravljenja za lokalno aplikacijo<sup>32,40</sup>, ima dejavnost proti anaerobnim, streptokoknim in stafilokočnim vrstam in ima vlogo pri zmanjševanju vnetja kože ter v zaviranju nastanka biofilma<sup>41</sup>. Topični klindamicin ima največje učinke pri manj hudih faz (Hurley I ali blaga faza II) s pretežno površinskimi pustulami in brez globokih abscesov. Peroralni tetraciklini se dosledno priporočajo v smernicah kot prvo linijo antibiotičnega zdravljenja, kombinirana dvotirna terapija s klindamicinom in rifampicinom je priporočena kot druga linija zdravljenja. Možnosti tretje linije vključujejo dapson ali metronidazol/moksifloksacin/rifampinom (trotirna antibiotična terapija), ki rezervirana samo za selektirane primere. Intravenski ertapenem je rezerviran za primere, ki so rezistentne na peroralne antibiotike<sup>29,38</sup>.

## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Izbira kirurške terapije za zdravljenje HS je odvisna od: stopnje akutnosti HS lezije, stopnje agresivnosti HS, tipa HS lezije, regije HS lezije, dolgo/kratkoročnega plana

multidisciplinarnega tima za zdravljenje, izkušnje operaterja, tipa klasifikacije, stadijev/„staging“ bolezni ter smernic po katerem vodimo bolnika<sup>42,43</sup>. Predkirurško ocenjevanje z ultrazvokom in MRI je koristno za preciziranje in razmejitve kirurških robov in zmanjšanje postkirurških recidivov<sup>42,44</sup>. Pomembno je poudariti, da v sklopu predoperativne priprave pacienta ni treba prekiniti zdravljenja z biološkimi zdravili, sicer za adalimumab je bilo ugotovljeno (študija SHARPS), da je varen in učinkovit<sup>42</sup>. Pred načrtovanjem operacije je treba upoštevati dejavnike, kot so intraoperativni in postoperativni zapleti, čas za celjenje ran, stopnja recidivov in zadovoljstvo bolnikov v smislu zmanjšanja bolečine (po VAS) in kakovost življenja (po DQLI)<sup>45</sup>. Kirurško zdravljenje na splošno mora biti usmerjeno k eksciziji in odstranitvi patološko spremenjenega tkiva oz. patoloških kolekcij: epiteizirani sinusi in fistuli z ali brez keratinskih tvorbo; serognojne kolekcije; gelatinozna snov/kolekcija (the invasive proliferative gelatinous mass - IPGM), ki mora biti pozorno izsledena in radikalno odstranjena. Ekscizija fibroznega in brazgotinskega tkiva je tudi del kirurškega zdravljenja<sup>46</sup>. Za zmerno in hudo stopnjo HS po Hurley II in III je kirurško zdravljenje priporočeno kot terapija izbire<sup>47</sup>, lahko se uporabi različna kirurška tehnika s različnimi stopnjami invazivnosti.

## **KIRURŠKE TEHNIKE/METODE IN NJIHOVA UPORABA**

Kirurško zdravljenje HS sega od ambulantnih posegov in majhne operacije (npr. incizija in drenaža ter deroofing) do velikih operacij (npr. radikalna ekscizija)<sup>42</sup>. Izbira tipa kirurške tehnike za kirurško zdravljenje HS je odvisna od klasifikacijske stopnje bolezni, stanja akutnosti in od anatomskega predela patološkega procesa.

**Lokalne (limitirane, omejene) kirurške metode** so načeloma uporabne za:

1. boleče in lezije s zastojno kolekcijo;
2. za rekurentne lezije, ki ne reagirajo na konzervativno terapijo;
3. za aktivne brzgotinasto spremenjene lezije manjšega obsega<sup>30</sup>.

**Drenažna incizija/ekscizija** je primarna izbira terapije akutno vnete lezije in abscesa zaradi hitre odstranitve zastojne kolekcije in razbremenitve zaradi lajšanja bolečine. Učinek je hiter in zelo dober, recidiv pa skoraj 100 %<sup>45,48,49</sup>.

**"Punch debridement"** se izvaja s t.i. punch palico ali punch bisopsijskem nožem. Namen je ekscidirati/odstraniti dlačno-lojne enote oz. ostanke vnetega in destruiranega folikula v celoti.

**"Deroofing"** je kirurški poseg pri katerem se opravlja drenažna ekscizija in nekrektomija vseh specifično oblikovanih votlih in precej površinskih sprememb, ki so se ustvarili zaradi epitelizacije na notranji strani stene ob kroničnem procesu. Cilj je, da se odstrani pokrov, da se evakuira zastojna kolekcija, da bi prišlo do hitre reepitelizacije iz epitela, ki izhaja iz folikula ali znojnih žlez na dnu že odprte votline sinusa<sup>50-52</sup>. Omenjene značilnosti in veliki odstotek recidivov omejujejo uporabnost

tehnike. Lahko se uporablja pri nižjih stopnjah - Hurley I/II in se lahko izvaja z inštrumentom (skalpel, kireta, škarje) ali z elektrokauterjem (navaden ali v sklopu STEEP metode) ter z laserjem (CO2 ali Nd-YAG).

**Limitirana ekscizija** (lokalna radikalna ekscizija) je poseg, ki je metoda izbire za odstranitev vnetih nodusov s zastojno kolekcijo ali manjših abscesov zlasti v njihovi začetni fazi. Lezijo ekscidiramo v celoti ne pa samo, da bi razbremenili ali evakuirali zastojno vsebino. Kljub temu, da gre za lokalni pristop, poseg močno vpliva na preprečevanje recidiva in formiranja novih fistul. Lahko se koristi in je učinkovita pri vseh fazah akutnosti in stopnjah po Hurley<sup>53</sup>.

**Radikalne metode/tehnike** omogočajo v celoti odstranitev vse patološke spremembe v anatomski regiji, ki so *posledica* napredovanja HS ne glede velikosti defekta tkiva. Obstaja splošno soglasje, da je radikalna ekscizija vseh sprememb kože, podkožja in okolno tkivo edino kurativno zdravljenje<sup>54</sup>. Je metoda izbire za HS Hurley II/III. Radikalna ekscizija se opravlja po predhodni pripravi pacienta v smislu umiritve okužbe in vnetja oziroma rešitev akutnih procesov. Natančna definicija radikalne ekscizije ni poenotena, se razlikuje odvisno od avtorjev, kar onemogoča objektivno primerjanje. Definicije se razlikujejo na več nivojev<sup>45,55-62</sup>.

**Široka radikalna ekscizija** (radikalna ekscizija z varnostnim robom) je definirana kot kirurški poseg s katerim se odstranjuje prizadeto tkivo v celoti - radikalno. Ekscizijski rob sega v zdravo tkivo z določenim varnostnim robom tako v globino kot v širino. Varnostni rob ekscizije je lahko 5-10-15 mm ali celo 20 mm (odvisno od avtorja) v zdravo od vidnega roba lezije odvisno od področja in stopnje vnetja. Globina ekscizije maščobnega tkiva je odvisna od tipa patološke lezije in od anatomije, znaša 5-10-15 mm ali do globoke fascije, ni pa soglasja o radikalni ali parcijalni odstranitvi maščobnega tkiva. Nesmith in sod.<sup>62</sup> celo predlaga limfadenektomija suprficijalnih limfnih nodusov. Če so prizadete druge pomembne strukture v regiji je potrebna konzultacija z kirurgom subspecialistom za prizadeto regijo.

**Navadna radikalna ekscizija** (radikalna ekscizija brez varnostnega roba) je tehnični izraz za poseg kadar ekscizijski robovi niso natančno definirani. Le-ti segajo v zdravo pri čemer se odstrani patološko tkivo v celoti vendar brez varnostnega roba. V teh primerih agresivna kiretaža površine ob robu ekscidirane regije nadomeša manj radikalnega posega. Uporablja se samo v primerih kadar anatomski pogoji ne dovolijo široko radikalno ekscizijo kot so bližina analnih sfinkterjev ali površinska lega a. axillaris.

**Koncept MIBHS** [mandatory indication (Bechara) surgery for HS]<sup>63,64</sup> je bil predstavljen leta 2016, ni univerzalno sprejet, so pa ga ustvarili, da bi poenostavili odločitev med kirurškim posegom in konzervativnim zdravljenjem. MIBHS identificirajo nepovratno spremenjena tkiva kot so fistule in sinusnih trakov, brazgotine - podobnih harmoniki, kontraktorne brazgotine, mutilirajoč HS in domnevna maligna sprememba. za katerih je indicirana obvezna kirurška terapija. MIBHS kirurški pristop ne vključuje

nujno resekcije vnetnih lezij v okolici, temveč le nepopravljivo škodo tkiva. V primeru preostalih vnetnih lezij je treba razmisliti o kombinaciji z drugimi možnostmi konzervativnega zdravljenja, čeprav ni jasno, ali bi se zdravljenje začelo pred, med ali po operaciji. Zaključek - MIBHS osnovna načela zdravljenja na podlagi klinično prisotnih HS lezij:

1. samo kirurška terapija – prisotnost ireverzibilnih sprememb, površinskih sinusov, majne ciste ali posamezne propadle noduse, ni znakov vnetja;
2. samo konzervativna terapija – odsotnost ireverzibilnih sprememb, multiple vnetne lezije;
3. kombinirana terapija - prisotnost ireverzibilnih sprememb s znaki vnetja.

## DRUGI NAČINI ZDRAVLJENJA

**Seton dren** se lahko uporablja na podoben način kot za zdravljenje perianalnih fistul. Indikacije so omejene, pozitivna značilnost je, da je izguba tkiva manjša, preden se seton vstavi je potreben t.i. "bridging" fistul.

**CO2 laser** je ponavadi namenjen za radikalno ekscizijo pri Hurley II/III stopnje, lahko se tudi koristi pri vseh stopnjah. Prednosti zdravljenja z CO2 laserjem vključujejo izboljšano zdravljenje in ohranjanje normalnega tkivo ter zmanjšano iznakaževanje mest zdravljenja v primerjavi s kirurško ekscizijo z ali brez kritja z kožnimi grafti. Poleg tega sta bila postoperativna bolečina in nelagodje bolj prenašana z laserjem CO2<sup>65</sup>. CO2 lasersko zdravljenje za obsežne kronične lezije HS v Hurley fazi II/III bolezni priporočajo vse smernice, razen britanskih. Evropske smernice za S1 in Brazilijo ugotavljajo, da je lahko CO2 laserska ablacija bolj optimalna pred standardno ekscizijo zaradi manj krvavitev in boljše vizualizacije prizadetih območij s prihrankom zdravega tkiva<sup>26,66</sup>. Pooperativni nastanek granuliranega tkiva, okužba in celulitis so bili najpogostejši zapleti, povezani z laserskimi modalitetami CO2<sup>67</sup>.

**Laser Nd:YAG** (1064 nm) je nova možnost zdravljenja, ki deluje skozi selektivno fototermolizo folikularne enote, s čimer se zmanjšajo bolečine, vnetja in gnojenje. Prospektivne randomizirane študije so pokazale 72 % zmanjšanje dejavnosti HS v vseh prizadetih regijah po štirih mesečnih sejah laserskega zdravljenja z Nd-YAG<sup>68</sup>. Histopatološka ocena lezije, zdravljenih z Nd-YAG, je pokazala folikularno usmerjene limfocitne infiltrate po zdravljenju, kar potrjuje folikularno poreklo bolezni in vlogo Nd-YAG laserjev pri preprečevanju napredovanja bolezni<sup>68,69</sup>. **Krioinflacija** je poseg, ki je razmeroma preprost in hiter za izvajanje, namreč tekoči dušik, ki je na voljo v večini dermatoloških klinik, se aplicira direktno v votline in v fistule<sup>70</sup>. Krioinflacija se lahko uporablja tudi pred drugimi kirurškimi postopki, da bi zmanjšali obseg lezij, da bi bil predvideni poseg bolj učinkovit.

## REKONSTRUKTIVNA STRATEGIJA

Optimalna rekonstrukcija lokalnih ran je bistvenega pomena za pospešitev celjenja postoperativnih ran z večjim defektom in s tem preprečevanje podaljšanega časa zdravljenja. Med ključnimi dejavniki rekonstrukcije je odnos med tipom rekonstruktivnega posega in recidivom. Do sedaj še ni splošnega soglasja o uporabi rekonstruktivne tehnike (celjenje per secundam, kritje s kožnimi presadki ali lokalnimi flepi). Rekonstrukcija defekta s kožnim flepom po HS posegih je optimalna možnost za doseganje nadzora bolezni. Treba je pred posegom oceniti stanje bolnika in prizadeto regijo tako, da morbiditet intervencije ne presega morbiditet bolezni. Flep rekonstrukcija je morda bolj aplikativna v regijah, kjer bi lahko bila zmanjšana funkcionalnost po resekciji in na mestih, kjer so eksponirane žile ali živce<sup>77,72</sup>. Študija o rekonstrukcijah perianalne, perinealne in glutealne regije je pokazala, da je čas celjenja z flep rekonstrukcijo bil signifikantno krajši kot pri presaditvi presadka (2 tedna oziroma 8 tednov)<sup>73</sup>. Stumfe in sod. so mnenja, da je radikalna ekscizija HS zlati standard za kirurško zdravljenje v kombinaciji z VAC terapijo kot večstopenjski postopek, ki zmanjšuje bakterijske flore, uporaba kožnih presadkov pa je pokazala najnižjo stopnjo ponovitve<sup>74</sup>. Kritje defekta s presadkom je vsestransko uporabno in efektivno, kljub temu so poročali o zapletih zaradi slabe prekrvavitve, večji procent kontraktur in estetskih nesprejemljivih sprememb. Celjenje rane "per secundam" (CRS) je pokazalo pozitivne rezultate po široki radikalni eksciziji HS sprememb, z dobrimi kozmetičnimi in funkcionalnimi rezultati v 2-3 mesecih po operaciji<sup>75</sup>. Mnenje je, da niska stopnja recidivov pri CRS, je zaradi ustvarjanja novega granulacijskega tkiva, ki ne vsebuje apokrine žleze<sup>76</sup>. CRS velikih ran ima številne prednosti, med drugim kozmetično sprejemljive brazgotine, ki imajo precej manjše dimenzije v primerjavi z začetnim defektom, odsotnost donorskih mest, ni nevarnosti izgube režnja ali presadka ter sprejemljiv obseg gibanja. Kljub temu odloženo celjenje ob tem lahko vodi do infekcije, kontraktura sklepa, hipertrofično brazgotinenje ter reduciranja funkcije. Druge slabosti vključujejo relativno dolgi časi celjenja, boleče menjave oblog, potreba od natančne nege rane in tveganje kontrakture rane, zlasti pri velikih ekscizijah<sup>48</sup>. Ta pristop bolniki običajno dobro prenašajo zaradi minimalnega števila ran (odsotnost donorskih mest) in neproblematičnega poteka celjenja<sup>76</sup>. CRS je delno učinkovito v regijah, ki so izpostavljeni pritisku in v regijah telesa z naravnimi kožnimi gubi posebej, če so defekti večji<sup>77</sup>. Relativno visoke stopnje ponovitve bolezni je pokazalo več analiz za skoraj vse kirurške tehnike, za skoraj vse rekonstruktivne posege v vseh regijah (najmanj perianalno, največ submamarno)<sup>78</sup>. Vsi avtorji poudarjajo, da je možen vzrok za ponovitev bolezni ne radikalno odstranjevanje lezij, ne izključujejo vpliv drugih faktorjev kot so fenotip, kirurška tehnika, faza akutnosti, klasifikacijska stopnja, predhodni uspeh konzervativne terapije. Meta-analitična študija (Mehdizadeh in sod.) za kirurške posege pri HS je pokazala, da stopnja recidiva po lokalni eksciziji znaša HS 22,0 %, 27 % po deroofting, 13,0 % po radikalni široki eksciziji. Znotraj skupine operirancev s široko radikalno ekscizijo je recidiv po primarnim zapiranjem ran bil 15 %, po zapiranjem z flepom 8 %, 6 % je znašal po kritjem s presadkom. Na splošno CRS ima najnižje stopnje ponovitve in je lahko izbira



operacije, kjer koli je to mogoče<sup>79</sup>. Uporaba *bioaktivnih celičnih ali aceličnih pripravkov* je lahko prihodnost. Trombocitne pripravke, kot so plazma bogata s trombociti (PRP) in fibrinski matriks bogat s trombociti (PRFM), se koristijo, da bi faktorje rasti prinesli neposredno na problematične rane. Študija kombinirane terapije PRP in presadek je pokazala zadovoljive rezultate<sup>80</sup>. *Postoperativni zapleti* so lahko: bolečina, okužba rane, iritacija/poškodba lokalnega živca, poškodba večje žile, kontraktura/omejena gibljivost/zatezanje mišic, krvavitev, hipergranulacija, recidiv, neceljenje rane (kronična rana), dehiscenca pri zaprtih metod.

## AKUTNA STANJA PRI HS

HS po definiciji in značilnosti je tipična kronična bolezen. V napredovali fazi HS, posebej, če ni zdravljena so lezije istočasno prisotne v različnem stadiju v isti anatomski regiji. Pri takšnem poteku in značilnosti bolezni je zelo težko definirati in ločiti faze HS na akutne in kronične. Glede na to, pri HS ni klasične razdelitve stanja na akutno in kronično temveč definiramo lezije kot akutne, pr. akutni HS nodus itn. Kadar govorimo o akutih stanjih/lezijah HS, mislimo na stanjah, ki potrebujejo nujno ukrepanje. Dejansko akutno HS stanje/lezija pomeni:

1. vnetje novega folikula in akutne progresije procesa in
2. nastajanje zastojne kolekcije v obliki novonastalega HS abscesa (ponavadi zaradi sekundarne infekcije) ali formiranje HS sinusa zaradi okluzije fistule skozi katere predhodno se je spontano dreniral.

V obeh primerih je prisotna akutna progresivna bolečina in znaki lokalnega in/ali sistemskega vnetja. Če gre za akutni HS nodus brez znakov kolikvacije, se lokalno v leziji injektira triamcinolone (kortikosteroid) s ciljem, da se vnetje umiri. Lokalno v okolici nodusa se eventuelno subkutano aplicira lidokain zaradi bolečine, se svetuje še lokalno hlajenje. Za umiritev vnetja naprej se priporoča lokalna aplikacija 1 % rastopine klindamicin. Če ne pride do izboljšanja stana ali do kolikvacije nodusa je potrebna nujna lokalna radikalna ekscizija. Če gre za akutni absces ali sinus je potrebna nujna drenažna ekscizija ali deroofing, antibiotična terapija odvisno od stanja in protibolečinska terapija akutne bolečine.

## ZAKLJUČEK

Vsega skupaj je HS dedna bolezen z monogenski ekspresiji pri manjšim številu bolnikov. Pri ostalih bolnikih se HS vidi kot kompleksna bolezen, ki jo sprožijo okoljsko - vedenski dejavniki v genetski predisponiranemu gostitelju. Študije so nedvoumno pokazala, da je lahko negativni vpliv HS na splošno zdravje večji kot pri hipertenziji, kongestivnem srčnem popuščanju, sladkorni bolezni tipa 2, miokardnem infarktu in depresiji. Glede na to, je HS zelo resno stanje s resnimi posledicami in je še vedno kot bolezen podcenjena, spregledana in nepravočasno obravnavana. Medtem ko, je

prva linija terapije za zdravljenje HS vsesplošno sprejeta, med smernicami za drugo in tretjo linijo so prisotna pomembna razhajanja. Med načini zdravljenja z močno in enotno podporo v vseh smernicah so topični klindamicin, peroralni tetraciklini, kombinirana klindamicin in rifampicin terapija, adalimumab in široka radikalna ekscizija. Prihodnost zdravljenja HS je v t.i. personalizaciji terapije, ki naj bi se določala na podlagi analize transkriptoma kože, določitve specifičnih citokinov in specifične bakterijske mikroflore. Prav tako je potreben tudi individualni pristop k določanju tipa kirurškega posega in tipa rekonstrukcije defekta.

## Literatura in viri:

1. Dessau definition, 1st International Conference on Hidradenitis suppurativa/Acne inversa, March 30-April 1, 2006, Dessau, Germany.
2. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2017;10:105-115. doi:10.2147/CCID.S111019
3. Pink AE, Simpson MA, Desai N, et al. Mutations in the  $\gamma$ -secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Invest Dermatol*. 2012;132:2459-2461. doi:10.1038/jid.2012.162
4. Jemec GBE, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:191-194. doi:10.1016/s0190-9622(96)90321-7
5. Fitzsimmons JS, Guilbert PR. A family study of hidradenitis suppurativa. *J Med Genet*. 1985;22:367-373. doi:10.1136/jmg.22.5.367
6. Narla S, Price KN, Sachdeva M, et al.: Proceeding report of the fourth Symposium on Hidradenitis Suppurativa Advances (SHSA) 2019. *J Am Acad Dermatol*. 2020; S0190-9622(20)30989-0.
7. Goldberg, S. R., Strober, B. E., & Payette, M. J. (2019). Part I. Hidradenitis Suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.090
8. Zouboulis CC, Nogueira da Costa A, Fimmel S, et al.: Apocrine glands are bystanders in hidradenitis suppurativa and their involvement is gender specific. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(7): 128.
9. Ingram, J.R.; Wood, M.; John, B.; Butler, R.; Anstey, A.V. Absence of pathogenic  $\gamma$ -secretase mutations in a South Wales cohort of familial and sporadic hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br. J. Dermatol*. 2013, 168, 874–876. [CrossRef]
10. Nomura, Y.; Nomura, T.; Suzuki, S.; Takeda, M.; Mizuno, O.; Ohguchi, Y.; Abe, R.; Murata, Y.; Shimizu, H. A novel NCSTN mutation alone may be insufficient for the development of familial hidradenitis suppurativa. *J. Dermatol. Sci*. 2014, 74, 180–182. [CrossRef] [PubMed]

11. Wilke K., Martin A., Terstegen L., Biel S.S. A short history of sweat gland biology. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2007;29:169–179. doi: 10.1111/j.1467-2494.2007.00387.x.
12. Shalom G., Freud T., Harman-Boehm I., Polishchuk I., Cohen A.D. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: A comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br. J. Dermatol.* 2015;173:464–470. doi: 10.1111/bjd.13777.
13. Bettoli V., Naldi L., Cazzaniga S., Zauli S., Atzori L., Borghi A., Capezzeri R., Caproni M., Cardinali C., De Vita V., et al. Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: Evidence from the national Italian registry. *Br. J. Dermatol.* 2016;174:195–197. doi: 10.1111/bjd.13864.
14. Deilhaes F., Rouquet R.M., Gall Y., Aquilina C., Paul C., Konstantinou M.P. Profile of smoking dependency in hidradenitis suppurativa patients and smoking cessation outcomes. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34:e790–e791. doi: 10.1111/jdv.16494.
15. Bukvić Mokos Z., Miše J., Balić A., Marinović B. Understanding the Relationship between Smoking and Hidradenitis Suppurativa. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2020;28:9–13. ]
16. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, Chandran NS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Fabbrocini G, Frew JW, Fujita H, González-López MA, Guillem P, Gulliver WPF, Hamzavi I, Hayran Y, Hórvath B, Hübner S, Hunger RE, Ingram JR, Jemec GBE, Ju Q, Kimball AB, Kirby JS, Konstantinou MP, Lowes MA, MacLeod AS, Martorell A, Marzano AV, Matusiak Ł, Nassif A, Nikiphorou E, Nikolakis G, Nogueira da Costa A, Okun MM, Orenstein LAV, Pascual JC, Paus R, Perin B, Prens EP, Röhn TA, Szegedi A, Szepletowski JC, Tzellos T, Wang B, van der Zee HH. What causes hidradenitis suppurativa ?-15 years after. *Exp Dermatol.* 2020 Dec;29(12):1154-1170. doi: 10.1111/exd.14214. PMID: 33058306.
17. Marasca C., Tranchini P., Marino V., Annunziata M.C., Napolitano M., Fattore D., Fabbrocini G. The pharmacology of antibiotic therapy in hidradenitis suppurativa. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2020;13:521–530. doi: 10.1080/17512433.2020.1762571.
18. Revuz J.E., Jemec G.B.E. Diagnosing Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol. Clin.* 2016;34:1–5. doi: 10.1016/j.det.2015.08.009.
19. Agut-Busquet E., Romaní J., Ribera M., Luelmo J. Hidradenitis suppurativa of the nape: Description of an atypical phenotype related to severe early-onset disease in men. *J. Dermatol.* 2019;46:149–153. doi: 10.1111/1346-8138.14722.
20. Esmann S., Dufour D.N., Jemec G.B. Questionnaire-based diagnosis of hidradenitis suppurativa: Specificity, sensitivity and positive predictive value of specific diagnostic questions. *Br. J. Dermatol.* 2010;163:102–106. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09773.x.
21. Phan K, Charlton O, Smith SD: Global prevalence of hidradenitis suppurativa and geographical variation—systematic review and metaanalysis. *Biomed Dermatol.* 2020; 4(1): 2.
22. Jørgensen AHR, Ring HC, Yao Y, et al.: Disease characteristics in female and male patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020.

23. Jørgensen AHR, Holm JG, Ghazanfar MN, et al.: Factors affecting quality of life in patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res.* 2020; 312(6): 427–36.
24. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Megna M, Marasca C, Seiringer P, Volz T, Eyerich K, Fabbrocini G. Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. *Cells.* 2021 Aug 15;10(8):2094. doi: 10.3390/cells10082094. PMID: 34440863; PMCID: PMC8392140.
25. Gjorshevski L. Hidradenitis suppurativa in pravilna kirurška obravnava. 13 Simpozij o ranah - Zbornik predavanj, Portorož, 2018.
26. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Apr;29(4):619-44.
27. Alavi A, Lynde C, Alhusayen R, Bourcier M, Delorme I, George R, Gooderham M, Gulliver W, Kalia S, Marcoux D, Poulin Y. Approach to the Management of Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Consensus Document. *J Cutan Med Surg.* 2017 Nov/Dec;21(6):513-524.
28. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016 Sep;17(3):343-351.
29. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. A Comparison of International Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology.* 2021;237(1):81-96. doi: 10.1159/000503605. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31645040.
30. Narla S, Lyons AB, Hamzavi IH. The most recent advances in understanding and managing hidradenitis suppurativa. *F1000Res.* 2020 Aug 26;9:F1000 Faculty Rev-1049. doi: 10.12688/f1000research.26083.1. PMID: 32884675; PMCID: PMC7450471.
31. Ingram JR, Collier F, Brown D, Burton T, Burton J, Chin MF, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol.* 2019 May;180(5): 1009–1017.
32. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brasasard A, Burkhart C, et al. North American Clinical Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa: a Publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, Evaluation, and the use of Complementary and Procedural Management. *J Am Acad.*
33. Horváth B, Janse IC, Sibbald GR. Pain management in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73 (5 suppl 1):S47-S51. doi:10.1016/j.jaad.2015.07.046
34. Puza CJ, Wolfe SA, Jaleel T. Pain management in patients with hidradenitis suppurativa requiring surgery. *Dermatolog Surg.* 2019;45:1327-1330. doi:10.1097/DSS.0000000000001693.
35. Scheinfeld N. Topical treatments of skin pain: a general review with a focus on hidradenitis suppurativa with topical agents. *Dermatol Online J.* 2014;20:13030/qt4m57506k.

36. Reddy S, Orenstein LAV, Strunk A, et al. Incidence of long-term opioid use among opioid-naive patients with hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1284-1290. doi:10.1001 /jamadermatol.2019.2610.
37. Jeha GM, Kodumudi V, O'Quinn MC, Lockett KO, Dickerson TG, Kaye RJ, Lee B, Kaye AD. Management of Acute and Chronic Pain Associated With Hidradenitis Suppurativa: A Comprehensive Review of Pharmacologic and Therapeutic Considerations in Clinical Practice. *Cutis.* 2021 Nov;108(5):281-286. doi: 10.12788/cutis.0383. PMID: 35100536.
38. Zouboulis C, Gammelsaeter R, Geng Z, Okun M, Rhee S, Teixeira HD, Van der Zee H. Adalimumab treatment is associated with a trend toward reduced need for acute surgical interventions in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. E-poster presentation; 74th Annual meeting Washington, DC; 4-8.03. 2016.
39. Shanmugam VK, Mulani S, McNish S, Harris S, Buescher T, Amdur R. Longitudinal observational study of hidradenitis suppurativa: impact of surgical intervention with adjunctive biologic therapy. . *Int J Dermatol.* 2018 Jan;57(1):62-69.
40. Hunger RE, Laffitte E, Läuchli S, Mainetti C, Mühlstädt M, Schiller P, et al. Swiss Practice Recommendations for the Management of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *Dermatology.* 2017;233(2-3):113–9.
41. Ring HC, Bay L, Nilsson M, Kallenbach K, Miller IM, Saunte DM, et al. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017 Apr;176(4):993–1000.
42. Shukla R, Karagaiah P, Patil A, Farnbach K, Ortega-Loayza AG, Tzellos T, Szepietowski JC, Giulini M, Schepler H, Grabbe S, Goldust M. Surgical Treatment in Hidradenitis Suppurativa. *J Clin Med.* 2022 Apr 21;11(9):2311. doi: 10.3390/jcm11092311. PMID: 35566438; PMCID: PMC9101712.
43. Martorell A, F.J. García, D. Jiménez-Gallo, J.C. Pascual, J. Pereyra-Rodríguez, L. Salgado, E. Vilarrasa. Update on Hidradenitis Suppurative (Part II):Treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Nov;106(9):716-24.
44. Cuenca-Barrales, C.; Salvador-Rodriguez, L.; Atias-Santiago, S.; Molina-Leyva, A. Pre-operative ultrasound planning in the surgical management of patients with hidradenitis suppurativa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020, 34, 2362–2367.
45. Janse, I.; Bieniek, A.; Horváth, B.; Matusiak, Ł. Surgical procedures in hidradenitis suppurativa. *Dermatol. Clin.* 2016, 34, 97–109.
46. Gjorshevski L, Smrke DM. Hidradenitis suppurativa – pomembnost radikalnega kirurškega zdravljenja. 11Simpozij o ranah - Zbornik predavanj, Portorož, 2016; pp 124–31.
47. Scholl L, Hessam S, Reitenbach S , Bechara FG. Surgical treatment options for hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete.* 10 Jan 2018, 69(2):149-16
48. Kohorst, J.J.; Baum, C.L.; Otley, C.C.; Roenigk, R.K.; Schenck, L.A.; Pemberton, J.H.; Dozois, E.J.; Tran, N.V.; Senchenkov, A.; Davis, M.D. Surgical management of hidradenitis suppurativa: Outcomes of 590 consecutive patients. *Dermatol. Surg.* 2016, 42, 1030–1040.

49. Ellis, L.Z. Hidradenitis suppurativa: Surgical and other management techniques. *Dermatol. Surg.* 2012, 38, 517–536.
50. Brown, S.C.; Kazzazi, N.; Lord, P.H. Surgical treatment of perineal hidradenitis suppurativa with special reference to recognition of the perianal form. *Br. J. Surg.* 1986, 73, 978–980.
51. Culp, C.E. Chronic hidradenitis suppurativa of the anal canal. A surgical skin disease. *Dis. Colon. Rectum.* 1983, 26, 669–676. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2311–13
52. Van der Zee, H.H.; Prens, E.P.; Boer, J. Deroofing: A tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010, 63, 475–480.
53. Van Rappard, D.C.; Mooij, J.E.; Mekkes, J.R. Mild to moderate hidradenitis suppurativa treated with local excision and primary closure. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012, 26, 898–902.
54. Shavit E, Pawliwec A, Alavi A et al. 2020. The surgeon's perspective: a retrospective study of wide local excisions taken to healthy subcutaneous fat in the management of advanced hidradenitis suppurativa. *Can J Surg.* 2020; 632:94-99
55. Parks, R.W.; Parks, T.G. Pathogenesis, clinical features and management of hidradenitis suppurativa. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1997, 79, 83–89.
56. Alharbi, Z.; Kauczok, J.; Pallua, N. A review of wide surgical excision of hidradenitis suppurativa. *BMC Dermatol.* 2012, 12, 9.
57. Wortsman, X.; Moreno, C.; Soto, R.; Arellano, J.; Pezo, C.; Wortsman, J. Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatol. Surg.* 2013, 39, 1835–1842.
58. Harrison, B.J.; Mudge, M.; Hughes, L.E. Recurrence after surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 1987, 294, 487–489.
59. Maghsoudi, H.; Almasi, H.; Miri, B.M.R. Men, main victims of hidradenitis suppurativa (A prospective cohort study). *Int. J. Surg.* 2018, 50, 6–10.
60. Lelonek, E.; Bieniek, A.; Matusiak, L.; Szepietowski, J.C. Improved psychosocial status after surgery for genital elephantiasis due to hidradenitis suppurativa: A prospective study of a case series. *Acta Derm. Venereol.* 2021, 101, adv00389.
61. Ritz, J.P.; Runkel, N.; Haier, J.; Buhr, H.J. Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa. *Int. J. Colorectal. Dis.* 1998, 13, 164–168.
62. Nesmith, R.B.; Merkel, K.L.; Mast, B.A. Radical surgical resection combined with lymphadenectomy-directed antimicrobial therapy yielding cure of severe axillary hidradenitis. *Ann. Plast. Surg.* 2013, 70, 538–541.
63. Mehdizadeh A, Alavi A, Alhusayen R, Bauer B, Bechara FG, Bourcier M, Brassard A, Djamei V, Dutz J, George R, Ghias M, Gooderham M, Hamzavi I, Hoffman LK, Hou A, Hu H, Kimball AB, Kirchhof M, Kryzskaya D, Liy Wong MDC, Lowes MA, Lynde CW, McLellen C, Prens E, Prens L, Rogalska T, Sibbald RG, Sisic M, Tan MG, Wong DD. Proceeding report of the Symposium on Hidradenitis Suppurativa Advances (SHSA). *Exp Dermatol.* 2018 Jan;27(1):104-112. doi: 10.1111/exd.13445. Epub 2017 Nov 15.

64. Bechara FG, Hessam S. Hidradenitis suppurativa. *MMW Fortschr Med.* 2016 Sep; 158(15):52-3.
65. Yang, M.F.; Xu, L.Y. Laser and light-based treatments of hidradenitis suppurativa. *Expert Rev. Dermatol.* 2012, 7, 149–158.
66. Magalhães RF, Rivitti-Machado MC, Duarte GV, Souto R, Nunes DH, Chaves M, et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019 Apr;94 (2 Suppl 1):7-19.
67. Bouazzi, D.; Chafanska, L.; Saunte, D.M.; Jemec, G.B. Systematic review of complications and recurrences after surgical interventions in hidradenitis suppurativa. *Dermatol. Surg.* 2020, 46, 914–921.
68. Mahmoud, B.H.; Tierney, E.; Hexsel, C.L.; Pui, J.; Ozog, D.M.; Hamzavi, I.H. Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium: Yttrium-aluminium-garnet laser. *J. Am. Dermatol.* 2010, 62, 637–645.
69. Xu, L.Y.; Wright, D.R.; Mahmoud, B.H.; Ozog, D.M.; Mehregan, D.A.; Hamzavi, I.H. Histopathologic study of hidradenitis suppurativa following long-pulsed 1064-nm Nd:YAG laser treatment. *Arch. Dermatol.* 2016, 147, 21–28.
70. Daveluy S: Cryoinsufflation in the presurgical assessment of Page 8 of 10 F1000Research 2020, 9(Faculty Rev):1049 Last updated: 26 AUG 2020 hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(4): e127.
71. Wormald J, Balzano A, Clibbon J et al. Surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa of the axilla: Thoracodorsal artery perforator (TDAP) ap versus split skin graft. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(8):1118-1124.
72. Dini V, Oranges T, Rotella L et al. Hidradenitis Suppurativa and Wound Management. *Int J Low Extrem Wounds.* 2015;14(3):236-244.
73. Krajewski, P.; Matusiak, Ł.; Szepietowska, M.; Rymaszewska, J.; Jemec, G.; Kirby, J.; Szepietowski, J. Hidradenitis Suppurativa Quality of Life (HiSQOL): Creation and validation of the Polish language version. *Adv. Dermatol. Allergol.* 2021, 38, 967–972.
74. Stumpfe MC, Horch RE, Arkudas A, Cai A, Müller-Seubert W, Hauck T, Ludolph I. The Value of Negative-Pressure Wound Therapy and Flap Surgery in Hidradenitis Suppurativa - A Single Center Analysis of Different Treatment Options. *Front Surg.* 2022 Jun 28;9:867487. doi: 10.3389/fsurg.2022.867487.
75. Manfredini M, Garbarino F, Bigi L et al. Surgical and postsurgical wound care in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Ther.* 2020; 33(3): e13282.
76. Balik E, Eren T, Bulut T et al. Surgical Approach to Extensive Hidradenitis Suppurativa in the Perineal/Perianal and Gluteal Regions. *World J Surg.* 2008;33(3):81-487.
77. Burney R. 2017. 35-Year Experience with Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *World J Surg.* 2017;41(11):2723-2730.
78. EIDON programme/The Dutch HS expert group; Rotterdam nov2017.
79. Mehdizadeh, A.; Hazen, P.G.; Bechara, F.G.; Zwingerman, N.; Moazenzadeh, M.; Bashash, M.; Sibbald, R.G.; Alavi, A. Recurrence of hidradenitis suppurativa after

surgical management: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015, 73, S70–S77.

80. Scuderi N, Monfrecola A, Dessy LA, Fabbrocini G, Megna M, Monfrecola G. Medical and Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Review. *Skin Appendage Disord.* 2017 May;3(2):95-110.



# PERIOPERATIVNA ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA PRI UROLOŠKIH POSEGIH

## PERIOPERATIVE ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS FOR UROLOGIC PROCEDURES

**Dragana Taskovska**

**Ključne besede:**

antibiotična profilaksa; urološki posegi; asepsa/antisepsa

**Key words:**

antibiotic prophylaxis; urological procedures; asepsis/antisepsis

**IZVLEČEK**

Namen perioperativne antibiotične profilakse pri uroloških posegih je preprečitev okužb kirurških ran, okužb sečil in bakteriemije. Ta vpliva zgolj med operativnim posegom in preprečuje medoperativno kontaminacijo, zaradi tega podaljšana antibiotična profilaksa več kot 48 ur po kirurškem posegu, ni smiselna, saj ne preprečuje okužb kirurških ran po operaciji ter lahko vpliva le negativno, saj poveča pojavnost odpornosti na antibiotike. Izbira antibiotične profilakse je odvisna od vrste operacije. Pomembno je izbrati ustrezen antibiotik in ga aplicirati pravočasno, da dosežemo maksimalno lokalno koncentracijo antibiotika v času začetka operativnega posega. Optimalen čas aplikacije je v intervalu manj kot 120 minut pred operativnim posegom.

Za uspešno in učinkovito preprečitev okužbe kirurških ran se vedno moramo držati načel asepsa/antisepsa, brez tega je učinek perioperativne antibiotične profilakse neoptimalen.

**ABSTRACT**

The main aim of perioperative antibiotic prophylaxis in urology is the prevention of surgical site infections (SSI), urinary tract infections (UTI), and bacteremia. Prophylaxis acts as protection only during the surgical procedure and prevents intraoperative contamination of the wound. Antibiotic prophylaxis doesn't act protective in the postoperative period and doesn't protect against postoperative contaminations of wounds. Use of the antibiotic prophylaxis in the postoperative period has only a negative influence and just increases the chance of antibiotic resistance. The choice of antimicrobial prophylaxis depends on the surgery. The antibiotic should be applied on time, so it could reach the optimal concentration at beginning of the procedure. The optimal time of antibiotic application is at less than 120 minutes before the start of the procedure/incision.

If the surgeon wants to reach successful and effective protection against SSI, he/she should always maintain principles of asepsis/antisepsis. Otherwise, perioperative antimicrobial prophylaxis will not have an optimal effect.

## UVOD

O primarni antibiotični profilaksi govorimo, ko ordiniramo antibiotično terapijo s ciljem, da bi preprečili okužbo z določenim mikroorganizmom med operativnim posegom<sup>1</sup>. Cilj predoperativne antibiotične profilakse je zmanjšati število medoperativno vnesenih bakterij. Ta ne deluje kot zaščita pred pooperativnimi kontaminacijami kirurških ran in nastankom okužb na sečilih. Antibiotična profilaksa je indicirana pri vseh operativnih posegih, kjer vstopamo v telesne votline v kontroliranih pogojih<sup>2</sup>.

Uporaba antibiotične profilakse je učinkovita in smiselna pri vseh operativnih posegih, pri katerih je s kliničnimi raziskavami dokazano, da antibiotična profilaksa zmanjša pojavnost pooperativnih okužb ter v primerih, kjer je operativni poseg na takšnem organu, kjer bi okužba povzročila hude zaplete oz. imela hude posledice za bolnika. Antibiotična profilaksa deluje baktericidno in mora pokrivati največkrat pričakovane medoperativne kontaminacije. Izrednega pomena je časovno ustrezna aplikacija antibiotične profilakse, saj ta omogoča antibiotiku, da doseže baktericidno koncentracijo v serumu in tkivih v času, ko naredimo incizijo. Prav tako moramo vzdrževati terapevtski nivo antibiotika v serumu in tkivih, v času operacije ter nekaj ur po tem, ko je kirurška rana že zaprta<sup>2</sup>.

## ASEPSA/ANTISEPSA

Strogo upoštevanje pravil asepse s strani celotnega osebja v operacijski dvorani prispeva velik delež k preprečevanju pooperativnih okužb. Osnovni del vsakega kirurškega posega, je doseči in vzdrževati aseptično okolje, čeprav idealne asepse pri delu z živimi organizmi praktično ne moremo doseči nikoli<sup>3</sup>. Asepsa omogoča zmanjšanje tveganja za nastanek okužbe s strani patogenih organizmov v bolnikovem telesu (mikrobiom) in organizmov izven telesa (nozokomialne okužbe/bolnišnične okužbe). Aseptično okolje dosežemo z naslednjimi antiseptičnimi postopki: pravilno čiščenje in steriliziranje kirurških instrumentov, pravilno kirurško umivanje rok pred kirurškim posegom in oblačenje zaščitne opreme ter vzdrževanje asepse med kirurškim posegom. Prav tako je pomembno redno in pravilno čiščenje ter vzdrževanje operacijskih dvoran in prostorov za okrepanje operiranih bolnikov<sup>4</sup>. Pomemben del vzdrževanja asepse je tudi anesteziološka ekipa, ki med operativnim posegom izvaja številne posege (intubacijo, nastavljanje različnih kanalov, dajanje zdravil). Omenjeni posegi so lahko potencialen vir in vstopno mesto za patogene, ki dodatno prispevajo k nastanku okužb<sup>2</sup>.

***Predoperativno tuširanje*** (na oddelku) z antiseptičnim sredstvom klorheksidinom zmanjša število bakterij na koži bolnika, vendar še ni zanesljivih dokazov, da to tudi zniža pojavnost okužb kirurških ran<sup>5-7</sup>. World Health Organization (WHO) je leta 2018 objavil globalne smernice za preprečevanje okužb kirurških ran. Glede na dosedanjih raziskav WHO smernice izpostavljajo, da je predoperativno tuširanje priporočljivo, vendar ni dokazane razlike med uporabo mil in antiseptikov pri zmanjševanju

pojavnosti okužb kirurških ran. Pri nosilcih proti meticilinu rezistentnim *Staphylococcus aureus* (MRSA) je dokazano, da predoperativno tuširanje s antiseptikom (klorheksidinom) zmanjša število bakterij in zaradi tega je pri njih priporočeno<sup>8-17</sup>.

**Britje kože** neposredno pred operativnim posegom je povezano z nižjo pojavnostjo pooperativnih okužb, kot pa britje operativnega polja noč pred operacijo. Predoperativno britje na splošno poveča tveganje za okužbo kirurške rane zaradi številnih mikroskopskih vrezov kože, ki kasneje postanejo fokusi, v katerih se delijo bakterije<sup>2</sup>. Če dlak predoperativno ne odstranujemo, je tveganje za nastanek okužbe najnižje<sup>8</sup>. Smernice WHO priporočajo, da v kolikor je britje kože potrebno, naj se uporablja električni brivnik namesto britvice, saj prvi praktično ne poškoduje kože oz. prereže dlake tik nad nivojem kože. Metaanaliza 15 randomiziranih raziskav je pokazala, da nima vpliva na pojavnost okužb kirurških ran primerjava med katerikoli od načinov odstranjevanja dlak z ne odstranjevanjem dlak. Vendar, če primerjamo odstranjevanje dlak z električnim brivnikom in britvico, potem prva statistično pomembno zmanjša pojavnost pooperativnih okužb<sup>18</sup>.

Pri pripravi operativnega polja, tik pred operativnim posegom je pomembno, da so odstranjeni večji delci umazanije. Kožo je treba očistiti z antiseptikom in krožnimi gibi, ki potekajo koncentrično ter se začnejo na mestu predvidene incizije<sup>2</sup>. Najnovejše WHO smernice so izdale močno priporočilo za uporabo antiseptične raztopine na osnovi alkohola, saj so dosedanje raziskave pokazale, da je uporaba alkoholnih raztopin za čiščenje operativnega polja bolj učinkovita pri preprečevanju okužb kirurških ran v primerjavo z vodnimi raztopinami. Metaanaliza razpoložljivih raziskav, ki so sicer šibke kakovosti, je pokazala razliko v pojavnosti okužb kirurških ran med alkoholno raztopino - klorheksidin in alkoholno raztopino - povidonjod pri predoperativnem čiščenju kože. In sicer, klorheksidin ima prednost pred povidonjodom pri preprečevanju nastanka pooperativnih okužb<sup>18</sup>.

**Predoperativno umivanje rok** vseh članov kirurškega tima je prav tako pomemben korak k zmanjšanju pooperativnih okužb. Vsi člani kirurškega tima, ki imajo neposreden stik s sterilnim operativnim poljem in instrumentarijem, pred začetkom operativnega posega si morajo kirurško umiti roke. Optimalno antiseptično sredstvo bi moralo imeti širok spekter delovanja, hitro delovanje in dolgotrajni učinek. V različnih državah se uporabljajo različna antiseptična sredstva. Raziskav, ki bi neposredno preučevale vpliv antiseptičnih sredstev za razkuževanje rok na pojavnost okužb kirurških ran nimamo<sup>2,19</sup>. Raziskave so pokazale, da razkužila na bazi alkohola učinkujejo hitreje in imajo hitrejši antimikrobni učinek<sup>19,20</sup>.

**Tehnika umivanja rok, čas umivanja, tehnika sušenja rok in oblačenja rokavic** so primarnega pomena. Raziskave so pokazale, da 2–5 minutno umivanje rok zadošča za učinkovito zmanjšanje števila bakterijskih kolonij in je enako učinkovito kot 10 minutno umivanje<sup>2,18</sup>. S kirurškim umivanjem rok odstranimo tudi bakterije, ki so del normalne kožne flore. Nato je potrebnih 3 do 6 ur, da se te bakterije namnožijo v enakem številu kot pred kirurškim umivanjem. Nepoškodovane kirurške rokavice so

fizična bariera pred prenosom bakterij iz kirurga v kirurško polje in so najpomembnejša bariera pred prenosom bakterij od kirurga na bolnika in obratno. Nekatere raziskave so pokazale, da neprepoznane perforacije kirurških rokavic so pogoste in te naraščajo s časom nošenja le-teh. Tveganje za poškodbo rokavic je odvisno od vrste kirurškega posega, pri uroloških posegih se giba okoli 7 %. Zaradi tega se svetuje menjava kirurških rokavic vsake 2–3 ure<sup>21</sup>.

**Kirurška oblačila** in **pokrivala** delujejo kot zaščita pacienta pred mikroorganizmi, ki jih nosijo člani kirurškega tima in zaščita kirurškega osebja pred mikroorganizmi bolnika. Zaradi premalo študij za zdaj ni priporočil oz. dokazov, ki bi potrdili razliko pri preprečevanju pooperativnih okužb med oblačili/prekrivali za enkratno in večkratno uporabo ter tkanimi/netkanimi/plastičnimi oblačili in prekrivali<sup>18</sup>.

Ne nazadnje tudi ustrezna kirurška tehnika zmanjša tveganje za pooperativne okužbe. Ustrezna kirurška tehnika vključuje vzdrževanje učinkovite hemostaze, s čimer omogočamo ustrezno prekrvavitev, preprečevanje hipotermije, nežno ravnanje s tkivi, izogibanje nepotrebnemu vstopu v votle organe, odstranjevanje avitalnega tkiva, ustrezna uporaba drenov in šivalnega materiala. Incizija kože, narejena z električnim skalpelom (kavterjem) signifikantno zviša tveganje za okužbo. Šivalni material, ki ga uporabljamo med posegom prav tako predstavlja tujek za telo in lahko poveča tveganje za okužbo kirurških ran. S številnimi raziskavami je bilo ugotovljeno, da monofilamentne niti imajo najmanjše tveganje za pojav vnetja. Pri uporabi polifilamentnih niti bakterije imajo večje možnosti za adhezijo in fagocitna aktivnost celic je slabša<sup>2,8</sup>.

## **ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA ZA UROLOŠKE POSEGE PRI ODRASLIH BOLNIKI**

Idealna antibiotična profilaksa je tista, ki bi preprečila pooperativne okužbe, znižala morbiditeto in mortaliteto bolnikov, zmanjšala trajanje in stroške zdravljenja, bi bila brez stranskih učinkov in učinkov na mikrobno floro. Navedene cilje lahko dosežemo, če izbrana antibiotična profilaksa je učinkovita proti patogenim organizmom oz. najverjetnejšim povzročiteljem okužb. Nedvomno, bo učinek antibiotične profilakse optimalen, če je antibiotik apliciran v ustreznem odmerku in ob pravem času, kar zagotavlja ustrezne serumske in tkivne koncentracije v času potencialne kontaminacije, ob tem so stranski učinki minimalni<sup>22</sup>.

Kirurške rane razdelimo v štirih skupinah glede na nevarnost za razvoj okužbe (Tabela 1)<sup>23</sup>.

Kirurške rane, ki jih naredimo med urološkimi posegi so lahko čiste, čiste-kontaminirane ali kontaminirane rane. Antibiotična profilaksa je učinkovita in upravičena pri večini čistih-kontaminiranih posegov.

**Tabela 1:** Razvrstitev kirurških ran glede na nevarnost za razvoj okužb (23).

Vrsta rane	Opredelitev	Pogostnost pooperacijskih okužb (%)
<b>Čiste</b>	nepoškodbene; brez odpiranja votlih sistemov; poseg po aseptičnih načelih	1-3
<b>Čiste-kontaminirane</b>	odprta prebavila ali dihala brez večjega izlitja; odprto žrelo, nožnica ali neokužena sečila in spolovila; manjše spremembe pri operacijski tehniki	5
<b>Kontaminirane</b>	poškodbene; večje izlitje iz prebavil; odprta sečila ali spolovila ali žolčni sistem z okuženim žolčem; večje spremembe pri operacijski tehniki	10
<b>Umazane (septične)</b>	vstop v gnojno žarišče	30

V **prvi skupini** čistih posegov sodijo minimalno invazivna operacija neoplazme ledvice in nadledvične žleze, pri teh posegov ni nujno potrebna antibiotična profilaksa<sup>24</sup>. Vendar incizije v dimeljski regiji in perinealni regiji dokazano imajo večje tveganje za okužbo, zato je v primeru teh incizij priporočljiva antibiotična profilaksa<sup>25</sup>. Čiste kirurške rane, preko katerih poteka vstavitve proteze/mrežice (testikularna proteza – po semikastraciji zaradi raka testisa, vstavitve slinga/mrežice – pri antiinkontinenčni operaciji) je obvezna antibiotična profilaksa, ki pokriva kožno floro, predvsem koagulaza-negativne stafilokoke in gram-negativne bacile (npr. *Pseudomonas spp.*)<sup>26</sup>.

V **drugi skupini** čistih-kontaminiranih posegov sodijo vsi kirurški posegi, kjer odpiramo genitourinarni trakt pod kontroliranimi pogoji. Med temi posegi sodijo nefrektomija, cistektomija in endoskopski posegi na sečilih (ureterorenoskopija (URS) z drobljenjem kamnov, perkutana nefrolitotomija, odprta/laparoskopska litotomija, endoskopsko zdravljenje benigne hiperplazije prostate (BHP)). Pri navedenih uroloških posegih, kjer gre za čiste-kontaminirane rane oz. posege je priporočljiva antibiotična profilaksa v enkratnem odmerku<sup>24</sup>.

V **tretji skupini** kontaminiranih posegov sodijo operacija vnetnih/struvitnih kamnov ledvic, odpiranje črevesja pri oblikovanju derivacije po radikalni cistektomiji in transrektalna biopsija prostate. Omenjeni posegi so visoko-tvegani za nastanek okužbe kirurških ran oz. pooperativne okužbe, zato je pri teh antibiotična profilaksa obvezna<sup>24</sup>.

Četrta skupina kirurških posegov zajema že v osnovi vnetje rane, zato pri njih je že predpisana antibiotična terapija in dodatna antibiotična profilaksa ni smiselna.

## IZBIRA ANTIBIOTIKA

Na splošno, izbira antibiotične profilakse temelji na baktericidno aktivnost, farmakokinetične lastnosti in varnosti antibiotika<sup>22,27</sup>. Še vedno je premalo primerjalnih raziskav glede izbire antibiotikov za profilakso. Prav tako nimamo dovolj dokazov, da širokospektralni antibiotiki bolj učinkovito zmanjšajo tveganje za pooperativno okužbo v primerjavo z ozko spektralnimi antibiotiki. Cefazolin je zdravilo izbire za številne posege, saj je eden od najbolj raziskanih antibiotikov, učinkovit je proti najpogostejšim povzročiteljem okužb kirurških ran, relativno je varen in cenovno ugoden. Poleg tega je učinkovit proti streptokokom, meticilinu občutljivim stafilokokom in nekaterim po Gramu negativnim mikroorganizmom. Cefalosporini druge generacije imajo širši spekter delovanja proti po Gramu negativnim mikroorganizmom kot pa cefazolin. Na primer, cefoksitin je učinkovit tudi proti anaerobnim mikroorganizmom. Pri bolnikih, alergičnih na penicilin ni absolutne kontraindikacije za perioperativno antibiotično profilakso s cefalosporini. Vendar so možne navzkrižne alergijske reakcije med penicilinom in cefalosporinom, čeprav so redke. Izjema so bolniki s srednje težko IgE reakcijo na penicilin. Pri le-teh se izogibamo uporabi cefalosporinov. Alternativa cefalosporinom je intravenozna oblika vankomicina (15–20 mg/kg) ali klindamicina (600–900 mg)<sup>22</sup>.

Na splošno pri predpisovanju perioperativne antibiotične profilakse se odločamo glede na klasifikacijo kirurških ran. Pri čistih posegih vedno izberemo antibiotično profilakso, ki bo učinkovita proti najpogostejšem mikroorganizmom kožne flore - stafilokokom. Pri čistih in čistih-kontaminiranih posegih ter posegih odpiranja črevesja do ileuma se uporabljajo cefalosporini I. ali II. generacije. Za vse ostale posege in posege, kjer odpiramo distalni del prebavne cevi, pa se uporabljajo antibiotiki, ki delujejo proti po Gramu-negativnim bacilom (npr. cefazolin ali gentamicin) in proti anaerobnim mikroorganizmom (npr. klindamicin ali metronidazol). Antibiotična profilaksa z vankomicinom je indicirana pri bolnikih, ki so kolonizirani z MRSA-o<sup>27</sup>.

### Urinokultura po Sanfordu pred operativnimi posegi

Namen odkrivanja bakteriurije pred elektivnimi urološkimi operativnimi posegi je zmanjšanje tveganja za pooperativne zaplete – kirurške okužbe. Predoperativno ugotovljena bakteriurija omogoča tudi bolj optimalno antibiotično zaščito bolnika med operativnim posegom, saj bolnik lahko prejme antibiotik glede na antibiogram v primeru pozitivne urinokulture. Opravljen sistematični pregled osemnajstih študij je pokazal, da ni druge bolj optimalne metode od urinokulture za ugotovitev bakteriurije (28). Pri odvzemu urina za urinokulturo je smiselno opraviti tudi nativni pregled sedimenta urina, za izključitev akutnega vnetja sečil. Saj je ob akutnem vnetju sečil potrebno elektivne operacije odložiti do sanacije vnetja<sup>24</sup>.

Pri ženskah dokaj pogosto so iz urinokulture izolirane glivice, kar je največkrat na račun kontaminacije iz rodil. V takšnih primerih je potreben odzem urina za urinokulturo s katetrom za enkratno uporabo. Bolniki/-ce, ki imajo potrjeno

asimptomatsko fungurijo potrebujejo le anitmikotično profilakso, med tem ko bolniki/-ce s simptomatsko fungurijo potrebujejo antimikotično terapijo, predvsem če gre za poseg, kjer se potrebna vstavitev stentov<sup>24</sup>.

## **ODMERJANJE ANTIBIOTIKA**

Primerno zaščito bolnika dosežemo, ko je ob začetku operativnega posega koncentracija antibiotika na mestu incizije večja od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) in takšna koncentracija mora ostati tudi ves čas operacije. Pri perioperativni antibiotični profilaksi praviloma dajemo en odmerek antibiotika<sup>23</sup>. Odmerek antibiotika je potrebno ponoviti v kolikor operativni poseg traja dlje kot dve razpolovni dobi antibiotika ali če pride do izgube več kot 1.500 ml krvi med posegom<sup>27</sup>.

Serumske in tkivne koncentracije nekaterih zdravil, ki jih apliciramo pri bolnikih z debelostjo, se nekoliko razlikujejo od tistih pri bolnikih z normalno telesno težo, predvsem zaradi razlike v farmakokinetiki in lipofilnosti zdravila. Pri bolnikih, ki imajo ITM večji za 20 % od njihove idealne telesne mase, je potrebno odmerek izračunati s pomočjo formule, kjer idealni telesni masi dodamo 40 % razlike med dejansko in idealno telesno maso<sup>22</sup>.

## **ČAS APLIKACIJE ANTIBIOTIČNE PROFILAKSE**

Cilj aplikacije antibiotika pred operativnim posegom je doseči terapevtsko koncentracijo antibiotika v tkivih v času posega<sup>23</sup>. Glede na dosedanjih raziskav in razpoložljivih dokazov zmerne kakovosti je WHO izdal priporočilo, da je potrebna parenteralna aplikacija antibiotične profilakse v 120 minutah pred incizijo. Nikakor ni smiselno dajanje antibiotikov za preventivo pooperativnih okužb več kot 120 minut pred posegom. Določene raziskave so primerjale posamezne intervale znotraj 120 minutah pred posegom (npr. 60 minut in 30 minut pred posegom), vendar niso dokazali razlik med njimi<sup>18,27</sup>.

## **TRAJANJE ANTIBIOTIČNE PROFILAKSE**

Na splošno ponovitev odmerka po zaprtju rane ni potrebna in lahko prispeva k razvoju rezistence na antibiotike. Sistematični pregled literature je pokazal, da ni razlik v pojavu pooperativnih okužb med enim odmerkom in ponovljenim odmerkom, če so aplicirani v obdobju manj kot 24 ur<sup>22</sup>. Podaljšana antibiotična profilaksa na več kot 48 ur po kirurškem posegu ni smiselna, saj niso dokazali, da bi ta vplivala na nižjo stopnjo pooperativnih okužb. Podaljšana profilaksa vpliva le na razvoj rezistence antibiotikov<sup>29</sup>.

## **LOKALNE SMERNICE ZA PERIOPERATIVNO ANTIBIOTIČNO PROFILAKSO**

Razširjenost patogenih organizmov, njihova občutljivost/rezistenca ter virulentnost se razlikujejo ne samo med državami, ampak tudi lokalno po posameznih regijah znotraj ene države. Zato vsaka regija mora imeti predpisane lokalne smernice, ki morajo pokrivati pet modalitet predpisanih s strani European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)<sup>30</sup>. Glede na trenutne smernice, je priporočena perioperativna antibiotična profilaksa z aminoglikozidi (gentamicin) za urološke posege pri katerih ne vstopamo skozi kožo t.i. endoskopski posegi. Pogoj je, da bolniki imajo oGF >20 ml/min. Alternativa temu so cefalosporini druge generacije. Za vse ostale posege, kjer vstopamo skozi kožo se priporočajo cefalosporini druge generacije<sup>31</sup>.

## **EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY (EAU) - SMERNICE ZA PERIOPERATIVNO ANTIBIOTIČNO PROFILAKSO IZ LETA 2022**

Najnovejše evropske urološke smernice iz leta 2022 so izdale priporočila glede perioperativne antibiotične profilakse, na podlagi randomiziranih raziskav, sistematičnih pregledov literature ter metaanaliz, ki so bili objavljeni med februarjem 2017 in junijem 2021.

Preiskave in posegi, pri katerih se močno odsvetuje antibiotična profilaksa, so urodinamska preiskava, cistoskopija in zunajtelesno drobljenje kamnov (ESWL). Randomizirane študije in metaanalize so pokazale, da antibiotična profilaksa zmanjša le tveganje za bakteriurijo, vendar nima vpliva na pojav klinično pomembnih okužb sečil<sup>32,33</sup>. Za ostale operativne posege je EAU izdal ustrezna priporočila, razen za nefrektomijo in prostatektomijo, zaradi premalo dokazov oz. znanstvene evidence.

## **PERIOPERATIVNA ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA PRI ZDRAVLJENJU UROLITIAZE**

Metaanaliza je pokazala, da uporaba antibiotične profilakse pri bolnikih z negativno urinokulturo, zdravljenih zaradi kamnov v ledvici z ESWL, signifikantno ne zmanjša pojav bakteriurije in vročine po posegu<sup>34</sup>.

V eni randomizirani študiji so bili vključeni bolniki z bakteriurijo in velikim tveganjem za zaplete. Primerjali so uporabo antibiotične profilakse z ofloksacinom in trimetoprim/sulfometoksazolom pri bolnikih zdravljenih zaradi ledvičnih kamnov z ESWL. Bolniki so dobivali antibiotično profilakso tri dni pred posegom in štiri dni po posegu. Ta študija ni dokazala signifikantno pomembnega vpliva antibiotične profilakse na stopnjo pojava klinično pomembni okužbi sečil in pojava bakteriurije po posegu ESWL<sup>35</sup>.



Trenutno veljavne evropske smernice priporočajo antibiotično profilakso pri endoskopskih posegih za zdravljenje kamnov v ledvicah in sečevodov<sup>36</sup>. Kljub temu da so dosedanje raziskave iz tega področja bolj šibke kakovosti, je smiselna uporaba antibiotične profilakse pri endoskopskem drobljenju in odstranjevanju kamnov iz ledvic ali sečevodov, saj gre za visoko tvegane posege glede nastanka sepse in klinično pomembnih okužb sečil, kljub odsotnosti bakteriurije. Ena metaanaliza v kateri je bilo vključenih 4.591 bolnikov je pokazala, da stopnja pooperativno nastale piurije in bakteriurije, je nižja pri bolnikih, ki so pred endoskopsko operacijo kamnov prejeli antibiotično profilakso<sup>37</sup>.

Perkutana nefrolitotomija (PNL) je operativni poseg drobljenja kamnov v ledvici preko perkutanega pristopa. Leta 2019 so bili objavljeni rezultati največje metaanalize glede antibiotične profilakse pri posegu PNL. V metaanalizi je bilo vključenih 13 primerjalnih raziskav. Ta je pokazala, da predoperativna antibiotična profilaksa signifikantno zmanjša tveganje za pooperativno sepso in vročino pri PNL-ju<sup>38</sup>.

### **PERIOPERATIVNA ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA PRI TRANSURETRALNI RESEKCIJI PROSTATE/MEHURJA (TURP/TURB)**

Leta 2017 je bil opravljen sistematičen pregled 39 randomiziranih raziskav povezanih s TURP-om. Vseh 39 raziskav je raziskovalo prisotnost bakteriurije, v 17 raziskavah so poročali o pojavu vročine kot posledica posega. Končni izidi raziskav so pokazali, da uporaba antibiotične profilakse zmanjša relativno tveganje za sepso za 0,51 (0,27–0,96) in absolutno tveganje za sepso za 2 %. Prav tako, antibiotična profilaksa zmanjša tveganje za vročino in bakteriurijo<sup>39</sup>.

Glede na opravljene raziskave povezane s TURB-om, je EAU izdal šibko priporočilo glede antibiotične profilakse bolnikov, ki so predvideni za TURB. In sicer, Evropske urološke smernice priporočajo antibiotično profilakso bolnikom z visokim tveganjem za nastanek sepse po operaciji TURB<sup>36</sup>.

### **ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA PRI TRANSREKTALNI IN TRANSPERINEALNI BIOPSIJI PROSTATE**

Sistematični pregled 165 raziskav in več kot 162.577 bolnikov opisuje, da je transperinealna biopsija prostate bolj varna od transrektalne, saj je pri prvi nižja stopnja sepse (le 0,1 % vseh bolnikov)<sup>40</sup>.

Metaanaliza osmih randomiziranih raziskav, v katerih je bilo vključenih skupaj 1.786 bolnikov, je pokazala, da čiščenje rektuma s povidon jodom tik pred posegom v kombinaciji z antibiotično profilakso, statistično pomembno zmanjša pojavnost zapletov oz. okužb po posegu za 0,55<sup>41</sup>. Druga metaanaliza, ki je vključila osem raziskav in 1.753 bolnikov, je pokazala, da že sama antibiotična profilaksa statistično

pomembno zmanjša pojavnost okužbe po transrektalni biopsiji prostate v primerjavo z skupino s placebom<sup>42</sup>.

Do nedavnega so bili fluorokinoloni zlati standard za antibiotično profilakso pri transrektalni biopsiji prostate. Z leti se je bistveno povečala rezistenca na fluorokinolone, zaradi česar je Evropska agencija za zdravila (EMA) prepovedala uporabo fluorokinolonov kot antibiotično profilakso pri operativnih posegih in transrektalni biopsiji prostate<sup>43</sup>. Namesto fluorokinolonov se danes uporablja fosfomicin, saj je metaanaliza treh randomiziranih raziskav pokazala, da je antibiotična profilaksa s fosfomicinom superiorna napram fluorokinolonov. Kot druga alternativa se lahko uporabljajo aminoglikozidi in cefalosporini<sup>42</sup>.

## **ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA PRI PEDIATRIČNIH UROLOŠKIH POSEGIH**

Glede antibiotične profilakse pri uroloških posegih opravljenih na otrocih, obstaja zelo malo kontroliranih randomiziranih raziskav, predvsem iz etičnih razlogov. Otroci niso pomanjšani odrasli, genitourinarni trakt se z odraščanjem spreminja. Zato ne moremo pri pediatričnih uroloških posegih uporabiti smernic za antibiotično profilakso, ki veljajo za odraslo populacijo<sup>44</sup>.

Februarja letos je bil objavljen članek italijanske skupine zdravnikov, ki so uporabili metodo RAND/UCLA (Research and Development Corporation, and the University of California). Na podlagi te metode in dosedanje evidence, so strokovnjaki izdali priporočila glede antibiotične profilakse pri otroških uroloških posegih, ta so navedena v spodnji tabeli (Tabela 2).

**Tabela 2:** Perioperativna antibiotična profilaksa za urološke posege pri otrocih (44).

Vrsta posega	Priporočilo
<b>Retrogradna uretrografija, cistoskopija, urodinamika, mikcijski cistouretrogram, radionukleotidna cistografija, ki zahteva kateterizacijo mehurja in aplikacijo kontrasta</b>	Antibiotična profilaksa -trimetoprim/sulfometoksazol (2 mg/kg TT per os, pri otrocih > 6 mesecev); amoksisicilin/klavulanska kislina (50 mg/kg TT); gentamicin (2,5 mg/kg TT iv./im.); antibiotik predpišemo tik pred posegom, pri otrocih pri katerih obstaja veliki sum ali potrjena anomalija na sečilih;
<b>Cistoskopija, ureteroskopija ali drugi endoskopski posegi</b>	Antibiotična profilaksa - trimetoprim/sulfometoksazol (2 mg/kg TT per os, pri otrocih > 6 mesecev); amoksisicilin/klavulanska kislina (50 mg/kg TT); gentamicin (2,5 mg/kg TT iv./im.); pri otrocih s potrjeno anomalijo na sečilih ali recidivantimi okužbami sečil;
<b>Čisti posegi (cirkumcizija, skrotalna/ingvinalna orhidopeksija, uretromeatoplastika, posegi na skrotumu)</b>	Antibiotična profilaksa ni priporočljiva.
<b>Čisti- kontaminirani posegi (katerokoli odpiranje genitourinarnega trakta, nefrektomija, cistektomija, endoskopski posegi)</b>	Antibiotična profilaksa - gentamicin (2,5 mg/kg TT iv./im.) predoperativno in pooperativno trimetoprim/sulfometoksazol (2 mg/kg TT per os, pri otrocih > 6 mesecev) do odstranitve stentov; druga izbira je amoksisicilin/klavulanska kislina (50 mg/kg TT) 1x na dan do odstranitve stenta; V primeru odpiranja črevesja je potrebna dvotirna antibiotična profilaksa cefotaksim (50 mg/kg TT iv.) in metronidazol (7, mg/kg TT iv.) predoperativno in ponavljanje odmerkov na 4 ure zgolj v času trajanja posega;
<b>Transplantacija ledvice</b>	Antibiotična profilaksa s cefazolinom (30 mg/kg TT iv.; max. 2 g), aplikacija 30 min pred incizijo;
<b>Zdravljenje kamnov</b>	Antibiotična profilaksa s cefazolinom/30 mg/kg TT iv.) ali trimetoprim/sulfometoksazol (2 mg/kg TT per os, pri otrocih > 6 mesecev) 30 minut pred posegom; priporočljiva pri vseh otrocih pred ESWL, če so v preteklosti imeli okužbo sečil, če imajo veliko breme za kamne ali anatomske anomalije; pri vseh otrocih, ki predhodno niso bili zdravljeni z ESWL;
<b>Korekcija hipospadije</b>	Antibiotična profilaksa s cefazolinom/30 mg/kg TT i.v.) ali trimetoprim/sulfometoksazol (2 mg/kg TT per os, pri otrocih > 6 mesecev)

## PERIOPERATIVNA ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA NA ODDELKU ZA UROLOGIJO, UKC MARIBOR

V sodelovanju z Oddelkom za infektivne bolezni in vročinska stanja smo postavili lokalne smernice za perioperativno antibiotično profilakso. Smernice so bile postavljene na podlagi izolacij iz urinokultur uroloških pacientov. Glede na pogostnost določenih bakterij in njihove rezistence so bile predpisane smernice perioperativne antibiotične profilakse za najbolj pogoste urološke posege. Pri vseh uroloških posegih, kjer pride do stika seča z operativnim poljem, je potrebno opraviti pred posegom urinokulturo in zdraviti asimptomatsko bakteriurijo ter pred posegom prilagoditi profilakso glede na antibiogram.

V spodnji tabeli, so navedeni operativni posegi in najbolj ustrezna perioperativna antibiotična profilaksa za posamezne posege, ki jih izvajamo v naši ustanovi.

**Tabela 3:** Perioperativna antibiotična profilaksa za urološke operativne posege.

POSEG	ANTIBIOTIK IZBIRE	ALTERNATIVNI ANTIBIOTIK
Radikalna prostatektomija – laparoskopska	Cefuroksim 1,5 g iv.	Gentamicin 3,0 mg/kg TT iv.
Radikalna prostatektomija – odprta	Cefuroksim 1,5 g iv.	Gentamicin 3,0 mg/kg TT iv.
Operacija BHP – odprta/klasična	Cefuroksim 1,5 g iv.	Gentamicin 3,0 mg/kg TT iv.
Operacija BHP – endoskopska (TURP)	Fosfomicin 3 g per os*	Gentamicin 3,0 mg/kg TT iv.
Biopsija prostate – transrektalna	Fosfomicin 3 g per os*	Gentamicin 3,0 mg/kg TT iv. + metronidazol 500 mg iv.
Nefrektomija – odprta/klasična	Cefuroksim 1,5 g iv.	Gentamicin 3,0 mg/kg TT iv.
Nefrektomija – laparoskopska	Cefuroksim 1,5 g iv.	Gentamicin 3,0 mg/kg TT iv.
Cistektomija z derivacijo po Brickerju	Cefuroksim 1,5 g iv.	Gentamicin 3,0 mg/kg TT iv. + metronidazol 500 mg iv.
Endoskopska operacija tumorja mehurja – transuretralna resekcija mehurja (TURB)	Gentamicin 3,0 mg/kg TT iv.	Cefuroksim 1,5 g iv.

\*fosfomicin per os prejme bolnik zjutraj pred posegom, če je poseg po 12 uri ali zvečer, če je poseg pred 12 uro. \*\*pri vseh uroloških posegih, kjer pride do stika seča z operativnim poljem, je potrebno opraviti pred posegom urinokulturo in zdraviti asimptomatsko bakteriurijo ter pred posegom prilagoditi profilakso.

## ZAKLJUČEK

Perioperativna antibiotična profilaksa ima pomembno vlogo pri preprečevanju in zmanjšanju pojava pooperativnih okužb. Vendar učinkovitost antibiotične profilakse ne bi bila optimalna, če predhodno ustrezno ne opravimo vse antiseptične postopke in poskrbimo za čimbolj aseptično operativno polje. Predpisovanje antibiotične profilakse mora biti dobro premišljeno in za čim krajši čas, nikoli pa več kot 48 ur.

### Literatura in viri:

1. N Bratzler DW, Patchen Dellinger E, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 195-283.
2. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guidelines for prevention of surgical site infections 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(4): 250-278.
3. Smrkolj V. Antiseptična, asepsa. In: Smrkolj V et al. (eds): Kirurgija. Celje: Grafika Gracer; 2014. pp. 7-14.
4. Tanner, J., et al. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. dosegljivo na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26799160>
5. Garibaldi RA. Prevention of intraoperative wound contamination with chlorhexidine shower and scrub. *J Hosp Infect.* 1988;11(Suppl. B):5-9.
6. Kaiser AB, Kernodle DS, Barg NL, Petracek MR. Influence of preoperative showers on staphylococcal skin colonization: a comparative trial of antiseptic skin cleansers. *Ann Thorac Surg.* 1988;45:35-8.
7. Seal LA, Paul-Cheadle D. A systems approach to preoperative surgical patient skin preparation. *Am J Infect Control.* 2004;32:57-62.
8. Tovar JR, Badia JM. Prevention of Surgical Site Infection in Abdominal Surgery. A Critical Review of the Evidence. *Cir Esp* 2014; 92: 223–231.
9. Byrne DJ, Napier A, Cuschieri A. Prevention of postoperative wound infection in clean and potentially contaminated surgery. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Surg Res Comm.* 1992;12:43-52.
10. Lynch W, Davey PG, Malek M, Byrne DJ, Napier A. Cost-effectiveness analysis of the use of chlorhexidine detergent in preoperative whole-body disinfection in wound infection prophylaxis. *J Hosp Infect.* 1992;21(3):179-91.
11. Rotter ML. A placebo-controlled trial of the effect of two preoperative baths or showers with chlorhexidine detergent on postoperative wound infection rates. *J Hosp Infect.* 1988;12:137-8.
12. Earnshaw JJ, Berridge DC, Slack RC, Makin GS, Hopkinson BR. Do preoperative chlorhexidine baths reduce the risk of infection after vascular reconstruction? *Europ J Vasc Surg.* 1989;3(4):323-6.

13. Hayek LJ, Emerson JM. Preoperative whole body disinfection--a controlled clinical study. *J Hosp Infect.* 1988;11(Suppl. B):15-19.
14. Randall PE, Ganguli LA, Keaney MG, Marcuson RW. Prevention of wound infection following vasectomy. *Br J Urology.* 1985;57:227-9.
15. Veiga DF, Damasceno CA, Veiga-Filho J, Figueiras RG, Vieira RB, Garcia ES, et al. Randomized controlled trial of the effectiveness of chlorhexidine showers before elective plastic surgical procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;30:77-9.
16. Ayliffe GA, Noy MF, Babb JR, Davies JG, Jackson J. A comparison of pre-operative bathing with chlorhexidine-detergent and nonmedicated soap in the prevention of wound infection. *J Hosp Infect.* 1983;4:237-44.
17. Leigh DA, Stronge JL, Marriner J, Sedgwick J. Total body bathing with 'Hibiscrub' (chlorhexidine) in surgical patients: a controlled trial. *J Hosp Infect.* 1983;4:229-35.
18. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, second edition. Geneva: World Health Organization; 2018.
19. Gonçalves KJ, Graziano KU, Kawagoe JY. A systematic review of surgical hand antisepsis utilizing an alcohol preparation compared to traditional products. *Rev Esc Enferm USP* 2012; 46(6): 1483-1492.
20. Jarral OA, McCormack DJ, Ibrahim S, Shipolini AR. Should surgeons scrub with chlorhexidine or iodine prior to surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 1017–1021.
21. Assadian O, Kramer A, Ouriel K, Suchomel M, McLaws ML, Rottman M et al. Suppression of Surgeons' Bacterial Hand Flora during Surgical Procedures with a New Antimicrobial Surgical Glove. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15(1): 43-49.
22. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults. Dostopno na URL: <http://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-prophylaxis-for-prevention-of-surgical-site-infection-in-adults> (12.10.2022).
23. Rakovec S. Kirurške okužbe. In: Smrkolj V et al. (eds): *Kirurgija*. Celje: Grafika Gracer; 2014. pp. 15-45.
24. Lightner DJ, Wymer K, Sanchez J, Kavoussi L. Best Practice Statement on Urologic Procedures and Antimicrobial Prophylaxis. *J Urol.* 2020 Feb;203(2):351-356. doi: 10.1097/JU.0000000000000509. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31441676. (11.10.2022)
25. Swartz MA, Morgan TM and Krieger JN: Complications of scrotal surgery for benign conditions. *Urology* 2007; 69: 616.
26. Mohee AR, Gascoyne-Binzi D, West R et al: Bacteraemia during transurethral resection of the prostate: what are the risk factors and is it more common than we think? *PLoS One* 2016; 11: e0157864.
27. Beović B. Antibiotična kirurška zaščita in antibiotično zdravljenje okuženih mehkih tkiv in kosti. In: Smrkolj V et al. (eds): *Kirurgija*. Celje: Grafika Gracer; 2014. pp. 1166-1174.
28. Bonkat, G., et al. Non-molecular Methods to Detect Bacteriuria Prior to Urological Interventions: A Diagnostic Accuracy Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 535. dosegljivo na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (11.10.2022)

29. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D et al: Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101: 2916.
30. ECDC. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. 2013.  
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf> (11.10.2022)
31. Antibacterial prophylaxis in surgery: 2 - Urogenital, obstetric and gynaecological surgery. *Drug Ther Bull*, 2004. 42: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15067952/>. (11.10.2022)
32. Benseler, A., *et al.* Antibiotic prophylaxis for urodynamic testing in women: a systematic review. *Int Urogynecol J*, 2021. 32: 27. dostopno na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845398/> (11.10.2022)
33. Foon, R., *et al.* Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies [Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: 10.
34. Lu, Y., *et al.* Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: A systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2012. 188: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52059642/>.
35. Liker, Y., *et al.* The role of antibiotics in patients with increased risk of infection during extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) treatment. *Marmara Med J*, 1996. 9: 174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26377368/>
36. Bonkat G. *et al.* EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2022. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections> (11.10.2022)
37. Deng, T., *et al.* Antibiotic prophylaxis in ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int*, 2018. 122: 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232047/>
38. Yu, J., *et al.* Antibiotic prophylaxis in perioperative period of percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *World J Urol*, 2020. 38: 1685. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562533/>
39. Dahm, P., *et al.* Evidence-based Urology. BMJ Books London, 2010: 50.
40. Bennett, H.Y., *et al.* The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*, 2016. 144: 1784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645476/>
41. Pradere, B., *et al.* Non-antibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 653. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026903/>
42. Pilatz, A., *et al.* Antibiotic prophylaxis for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Urol*, 2020. 204: 224. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105195/>
43. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Quinolone and

fluoroquinolone Article-31 referral, 2019.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disablingpotentially-permanent-side-effects-lead\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disablingpotentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf)

44. Esposito S, Rigotti E, Argentiero A, Caminiti C, Castagnola E, Lancella L, Venturini E, De Luca M, La Grutta S, Lima M, Tesoro S, Ciccia M, Staiano A, Autore G, Piacentini G, Principi N, The Peri-Operative Prophylaxis In Neonatal And Paediatric Age Pop-NeoPed Study Group. Antimicrobial Prophylaxis for Urologic Procedures in Paediatric Patients: A RAND/UCLA Appropriateness Method Consensus Study in Italy. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Feb 23;11(3):296. dostopno na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8944721/> (11.10.2022)



# PERIOPERATIVNA ANTIBIOTIČNA ZAŠČITA V ABDOMINALNI KIRURGIJI, GINEKOLOGIJI IN UROLOGIJI

## ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS FOR ABDOMINAL, GYNECOLOGIC AND UROLOGIC SURGERY

**Andreja Möller Petrun**

**Ključne besede:**

antibiotična zaščita; abdominalni, ginekološki, urološki kirurški posegi

**Key words:**

antibiotic prophylaxis; surgery, general; gynecologic surgical procedures; urologic surgical procedures

**IZVLEČEK**

Kirurške rane so povezane s tveganjem za okužbo, ki je v primeru odpiranja svetline votlih trebušnih organov dodatno povečano. V svežnju preprečevanja okužb predstavlja antibiotična zaščita poleg ostalih ukrepov le del celote. Pomembno je izbrati ozkospektralni antibiotik, ki pokrije potencialne povzročitelje okužbe, ki jih pričakujemo v operiranem področju. Enakega pomena je pravočasno odmerjanje antibiotika, ki je praviloma pred kirurškim rezom. Za preprečevanje razvoju večkratodpornih bakterij je ključnega pomena tudi poznavanje indikacij, kdaj je ponovitev odmerka antibiotika potrebna, saj v večini primerov zadošča en odmerek. V prispevku so predstavljena priporočila za antibiotično zaščito pri posegih v trebuhu, uroloških in ginekoloških posegih.

**ABSTRACT**

Surgical wounds are related to infection, the risk is even greater when hollow abdominal organs are opened during the surgery. In the bundle of prevention of surgical site infection antibiotic prophylaxis is only one measure. It is of great importance to select a narrow spectrum antibiotic, covering the potential bacteria which can be present in the surgical field. The right time of administration is also very important and is generally before surgical incision. In view of preventing the development of multi-resistant bacteria, a good knowledge about indications in case additional dose is needed. Mostly one dose before surgical incision is sufficient. In the article, a guide for antibiotic prophylaxis for abdominal, urologic, and gynecologic surgery is presented.

## UVOD

Invazivni posegi so povezani s tveganjem za okužbo. Po zapiranju kirurških ran so v 90 % v rani prisotne patogene bakterije<sup>1</sup>. Konec devetdesetih let prejšnjega stoletja so v veliki evropski raziskavi ugotavljali, da je do okužbe kirurške rane prišlo po 3,4 % vseh operacij, večjo možnost za okužbo so imeli bolniki s posegom v trebuhu ali po ortopedski operaciji<sup>2</sup>. Po definiciji ameriškega Centers for Disease Control and Prevention (CDC) gre za okužbo kirurške rane, če pride do okužbe mesta incizije, organa ali prostora po operaciji. CDC razdeli okužbe kirurške rane (OKR) na povrhnje, globoke ter okužbe organov/vsadev<sup>3</sup>. Ob naraščajočem številu operacij in drugih invazivnih posegov, naraščajočem številu bolnikov s številnimi pridruženimi boleznimi ter vse večji pojavnosti bakterij, odpornih proti različnim antibiotikom, postaja tudi problem OKR vse pomembnejši<sup>3</sup>. Z ustreznim ukrepanjem lahko vsaj polovico OKR preprečimo<sup>4</sup>. V letih 2011-12 so v UKC Ljubljana izpeljali raziskavo o tem, v kakšni meri se v praksi uporabljajo priporočeni odmerki ter trajanje antibiotične zaščite (profilakse). Ugotovili so, da so se zdravniki priporočil držali le v 26 %, predvsem so se antibiotiki predpisovali predolgo<sup>5</sup>.

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA OKR

Kirurške rane tradicionalno delimo glede na to, kakšna je možnost za okužbo<sup>3,6,7</sup>:

- **Čiste:** rana ni vneta, zapiranje je primarno, svetlina notranjih organov med operacijo ni bila odprta.
- **Čiste-kontaminirane:** med operacijo je bila kontrolirano odprta svetlina notranjega organa brez večje kontaminacije okolice.
- **Kontaminirane:** sveže, odprte poškodbene rane; rane, pri katerih je med operacijo prišlo do večjih izlivov vsebine iz notranjih organov (npr. črevesa), vneta rane brez gnojne sekrecije; rane, pri katerih je med operacijo prišlo do nesterilne tehnike.
- **Umazane:** stare poškodbene rane z odmrlim tkivom, tujki, fekalno kontaminacijo, gnojne rane, perforirani notranji organi.

Na možnost za OKR imajo enako pomemben vpliv tudi kirurška tehnika, nujnost in trajanje operacije, čistoča operacijske dvorane in instrumentov, podhladitev bolnika med operacijo zaradi prenizke temperature v operacijski dvorani ter pridružene bolezni bolnika in urejenost teh bolezni<sup>1,8,9</sup>.

## POVZROČITELJI OKR

Pri čistih ranah so glavni povzročitelji okužb različni streptokoki in stafilokoki, ki so vsi del kožne flore. Pri operacijah blizu zadnjika še po gramu negativne bakterije in enterokoki. Pri čistih-kontaminiranih ranah pridejo poleg kožne flore v poštev še po gramu negativne bakterije in enterokoki, pri kontaminiranih in umazanih ranah

dodatno črevesna flora, take okužbe so običajno polimikrobne<sup>10</sup>. Pri imunokompromitiranih bolnikih se vse pogosteje pojavljajo dodatno še glivne okužbe. Možni povzročitelji so tudi bakterije, s katerimi je kolonizirano osebje in/ali operacijski prostor<sup>1</sup>.

## SPLOŠNA PRIPOROČILA PRI UPORABI ANTIBIOTIČNE ZAŠČITE

Namen predoperativne antibiotične zaščite je zmanjšanje bakterijskega bremena v rani in s tem možnosti OKR<sup>11</sup>. Antibiotična zaščita je le eden od ukrepov preprečevanja OKR in ni izgovor za neustrezne higienske pogoje ali napačno kirurško tehniko.

Za vsak poseg je potrebno izbrati antibiotik, učinkovit proti bakterijam, ki so pričakovano prisotne v področju kirurškega posega. Idealni antibiotik je varen, čim manj vpliva na bolnikovo normalno floro ter na razvoj protimikrobne odpornosti in je poceni<sup>13</sup>. Za učinkovito antibiotično zaščito je pomemben tudi čas odmerjanja, ki je odvisen od izbranega antibiotika<sup>10</sup>. Cilj je zagotoviti ustrezno baktericidno koncentracijo antibiotika v krvi in tkivih ob kirurškem rezu. Pri čistih in čistih-kontaminiranih ranah praviloma zadostuje en odmerek antibiotika pred kirurškim rezom ne glede na prisotnost drenov - antibiotična zaščita v pravem pomenu besede<sup>8</sup>. Odmerek antibiotika ponovimo le, če operacija traja dalj časa (> 2 razpolovna časa antibiotika), je prišlo do velike izgube krvi (> 1.500 ml) ali skrajšanega razpolovnega časa (velike opekline)<sup>1</sup>. **V primeru kontaminirane ali umazane rane je potrebno antibiotično zdravljenje in ne le zaščita!**

Kliničnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost posameznih antibiotikov pri preprečevanju OKR, je malo. Prav tako ni dokazov, da bi bili širokospektralni antibiotiki boljši od ozkospektralnih<sup>1,11,13</sup>.

Pomembni dejavniki, ki potencialno povečajo možnost za OKR, so morebitne pridružene bolezni. Bolniki po kemo- in radioterapiji, bolniki s sladkorno boleznijo, starejši, debeli in podhranjeni imajo sicer večjo možnost za razvoj okužbe, vendar v smernicah tudi zanje priporočajo standardno antibiotično zaščito, ki je usmerjena proti potencialnim povzročiteljem. Posebno pozornost in zaščito potrebujejo imunokompromitirani, pri katerih je priporočljiv posvet z infektologom<sup>1,11,13</sup>.

CDC kot dodaten ukrep poleg skrbi za asepsu priporoča vzdrževanje normotermije ter vrednosti krvnega sladkorja med in po operaciji pod 11 mmol/l<sup>8</sup>.

Cilj vsake bolnišnice bi moral biti, da ima multidisciplinarni tim, sestavljen iz anesteziologa, infektologa in kirurgov, ki skrbi za lokalni protokol antibiotične zaščite<sup>1,12</sup>.

Priporočilo najnovejših francoskih smernic kot tudi Evropskega centra za preprečevanje in nadzor bolezni (European Centre for Disease Prevention and Control) je, da je anesteziolog tisti, ki skrbi za antibiotično zaščito<sup>1,12</sup>.

## CEFAZOLIN

Zdravilo izbora pri čistih ranah je cefazolin, ki je cefalosporin prve generacije. Ima primeren spekter, čas delovanja, varnostni profil in je poceni. Deluje proti stafilokokom, streptokokom in nekaterim po Gramu negativnim bakterijam<sup>10,13</sup>. Bolniki, ki so imeli blago alergično reakcijo na peniciline (kožne spremembe, srbenje) lahko dobijo cefazolin, medtem ko je pri bolnikih s hujšo IgE posredovano reakcijo (anafilaksija) zaradi možnosti navkrižne reakcije med penicilini in cefalosporini potrebno uporabiti alternativo.

Bolnik dobi praviloma en odmerek intravenozno<sup>4</sup>. V francoskih smernicah priporočajo vsaj 5-10 minutni razmak med odmerjanjem antibiotika in anestetikov zaradi lažjega razločevanja v primeru pojava alergične reakcije<sup>1</sup>. Če gre za dolgotrajne posege, velike izgube krvi (> 1.500 ml) ali krajši razpolovni čas (velike opekline), se odmerek ponovi po 4 urah. Po zaprtju kirurške rane pri čistih in čistih-kontaminiranih ranah se nadaljevanje antibiotične zaščite po končani operaciji NE priporoča (tudi če so prisotni dreni).

### Odrasli:

- Cefazolin 2 g iv. 30-60 min pred kirurškim rezom
- Cefazolin 3 g iv. 30-60 min pri bolnikih težjih od 120 kg

## ALTERNATIVNI ANTIBIOTIKI

Alternativa po hujših alergičnih reakcijah po betalaktamskih antibiotikih (je nekoliko manj učinkovita):

### Odrasli:

- Vankomicin 15-20 mg/kg iv (vendar ne več kot 2 g), 60-120 min pred kirurškim rezom, brez ponavljanja odmerka, uporabimo ga tudi v primeru kolonizacije z MRSA
- Klindamicin 600-900 mg iv, 30-60 min pred kirurškim rezom, odmerek ponovimo po 6 urah, če operacija še traja

Posebno pozornost zahtevajo bolniki z večkrat odpornimi bakterijami, pri katerih odločitev o ustrezni antibiotični zaščiti sprejmemo po posvetu z infektologom. Odločitev je odvisna od mesta kolonizacije, njegove bližine kirurškemu rezu ter drugih dejavnikov tveganja za okužbo.

## KIRURŠKA ZAŠČITA PRI OTROCIH

Pri otrocih za antibiotično zaščito ne uporabljamo kinolonov. Sicer pa se priporočila za kirurško zaščito pri otrocih bistveno ne razlikujejo od priporočil za odrasle, potrebno je le prilagoditi odmerke antibiotikov (14).

### **Pri otrocih odmerjamo antibiotike po naslednji shemi:**

- Cefazolin 25 mg/kg 30-60 min pred kirurškim rezom, odmerek ponovimo po 4 urah, če operacija še traja
- Klindamicin 10 mg/kg iv., 30-60 min pred kirurškim rezom, odmerek ponovimo po 6 urah, če operacija še traja
- Gentamicin 2 mg/kg iv., 30-60 min pred kirurškim rezom, brez ponavljanja odmerka
- Metronidazol 10 mg/kg iv., 30-60 min pred kirurškim rezom, brez ponavljanja odmerka
- Vankomicin 15 mg/kg iv., 60-120 min pred kirurškim rezom, brez ponavljanja odmerka
- Amoksicilin/klavulanska kislina 25 mg/5 mg/kg iv., 30-60 min pred kirurškim rezom, ponovimo po 2 urah, če operacija še traja.

### **Kirurška zaščita pri novorojenčkih je odvisna od starosti:**

- < 72 ur starosti, večja operacija: ampicilin 50 mg/kg iv. + gentamicin 2,5-3 mg/kg iv. 30-60 min pred kirurški rezom
- > 72 ur starosti, večja operacija: glede na mikrobiološke izvide oziroma kot pri odraslih glede na mesto operacije

## ABDOMINALNA KIRURGIJA<sup>15,16</sup>

Glavni povzročitelji okužb so odvisni od mesta operacije: čiste operacije trebušne stene (npr. operacije kil), operacije v zgornjem delu trebušne votline, operacije v spodnjem delu trebušne votline, odpiranje svetline votlih organov. Možni povzročitelji so številni: povzročitelji OKR so gram-negativni bacili, anaerobi, pri gastroduodenalnih posegih še streptokoki ter orofaringealni anaerobi.

### **PRIPOROČILA PRI POSAMEZNIH POSEGIH:**

- **operacije kil z vstavitvijo mrežice, pooperativna kila**  
Priporočena je zaščita z enim standardnim odmerkom cefazolina ali alternativno gentamicin 5 mg/kg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom.
- **gastroduodenalna kirurgija z/brez odpiranja lumna, pankreatoduodenektomija**  
Priporočena je zaščita z enim standardnim odmerkom cefazolina ali alternativno klindamicin 600 mg + gentamicin 120 mg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom.

- **operacije na jetrih, trebušni slinavki, tankem črevesu**  
Priporočena je zaščita z enim standardnim odmerkom cefazolina + metronidazol 500 mg iv.

Alternativa je gentamicin 120 mg iv. + klindamicin 600 mg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom.

- **odprta operacija žolčnika, operacije žolčnih vodov, laparoskopska holecistektomija ob dejavnih tveganja**

Priporočena je zaščita z enim standardnim odmerkom cefazolina ali alternativno klindamicin 600 mg + gentamicin 120 mg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom ali metronidazol 500 mg + gentamicin 120 mg 30-60 min pred kirurškim rezom.

- **laparoskopske bariatricne operacije v gastroduodenalni regiji**

Priporočena je zaščita z enim standardnim odmerkom cefazolina ali alternativno klindamicin 600 mg + gentamicin 120 mg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom.

- **laparoskopske bariatricne operacije v gastroduodenalnem in ilealnem področju**

Priporočena je zaščita z enim standardnim odmerkom cefazolina + metronidazolom 500 mg iv. ali alternativno metronidazol 500 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom.

- **operacije na debelem črevesu, danki**

Priporočena je zaščita z enim odmerkom gentamicina 120 mg iv. + metronidazola 500 mg iv. ali alternativno z enim standardnim odmerkom cefazolina + klindamicina 600 mg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom.

Določeni posegi zaradi narave bolezni, ki zahteva kirurško oskrbo, zahtevajo antibiotično zdravljenje in NE le zaščite. Mednje spadajo:

- **poškodba črevesa, vnetje slepiča**

Priporočena se gentamicin 5 mg/kg/24 h iv. + metronidazol 500 mg/8h iv. 5-7 dni, če slepič ni predrt, zadoščajo 1-4 odmerki. Alternativno uporabimo cefazolin 2 g/8 h iv. + klindamicin 600 mg/8 h iv. 5-7- dni.

- **zapora in/ali večdnevno vnetje žolčevoda**

Priporočena se gentamicin 5 mg/kg/24 h mg iv. + klindamicin 600 mg/8 h iv. ali alternativno gentamicin 5 mg/kg/24 h mg iv. + metronidazol 500 mg/8 h iv. Pri vnetju je priporočljivo nekajdnevno antibiotično zdravljenje.

## **GINEKOLOGIJA IN PORODNIŠTVO<sup>1,14,16</sup>**

Glavni povzročitelji okužb so pri bolj površinskih posegih brez odpiranja telesnih votlin ali votlih organov stafilokoki in streptokoki, v področju rodil pa gram-negativni bacili, enterokoki, streptokoki skupine B in anaerobi.

### **ANTIBIOTIČNA ZAŠČITA JE ODVISNA OD MESTA IN VRSTE POSEGA:**

- **operacije dojke zaradi karcinoma, mastektomija, rekonstrukcijska mamoplastika**  
Priporočena je zaščita z enim standardnim odmerkom cefazolina ali alternativno enim odmerkom vankomicina.
- **vse vrste histerektomij, splav v 2. trimesečju, zapletene abrazije, rekonstrukcijski posegi v mali medenici z/brez vstavljanja umetnega materiala**  
Priporočena je zaščita z enim standardnim odmerkom cefazolina ali alternativno klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom.
- **carski rez**  
Priporočena je zaščita z enim standardnim odmerkom cefazolina ali alternativno klindamicina 600 mg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom, pri urgentnih carskih rezih po možnosti pred kirurškim rezom.
- **vse evakuacije iz maternice, vključno s splavom v 1. trimesečju**  
Priporoča se odmerek doksiciklina 200 mg po pred posegom.

Pri posegih kot so histeroskopije, histerosalpingografija, biopsije endometrija, diagnostična ali eksplorativna laparoskopija brez incizije maternice ali črevesja, in vitro fertilizacija, vstavljanje materničnih vložkov, enostavna lumpektomija dojke, pridobivanje jajčnih celic, biopsije materničnega vratu, dilatacije in kiretaže pri nenosečih, izpraznitev pazdušnih bezgavk antibiotična zaščita NI potrebna.

## **UROLOŠKI POSEGI<sup>1,14,16</sup>**

Pri uroloških posegih so glavni povzročitelji okužb gram-negativni bacili, pri perkutanih posegih pa kožna flora.

### **PRIPOROČENA ANTIBIOTIČNA ZAŠČITA JE TUDI V UROLOGIJI ODVISNA OD VRSTE IN MESTA POSEGA:**

- **odprti ali laparoskopski kirurški posegi brez odpiranja črevesne svetline, penilne proteze in druge rekonstrukcijske operacije na sečilih**  
Priporočena je zaščita z enim standardnim odmerkom cefazolina, alternativno z gentamicinom 120 mg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom.

- **cistoskopija za invazivne posege (transuretralna resekcija, posegi na sečevodih), cistoskopija pri bolnikih z visokim splošnim tveganjem za okužbo (moten odtok urina, displazije, ledvična insuficienca).**  
Priporočen je odmerek ciprofloksacina 500 mg po ali 400 mg iv. brez ponavljanja odmerka. Če urin ni sterilen, antibiotik prilagodimo antibiogramu, v tem primeru gre za antibiotično zdravljenje in ne zaščito.
- **operacije na sečilih, pri katerih je potrebno odpreti črevesno svetlino (cistektomija)**  
Priporočen je en odmerek gentamicina 120 mg iv. + metronidazol 500 mg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom.
- **podporni posegi na ženski sečnici, posegi zaradi prolapsa rodil, posegi z vstavljanjem umetnega materiala**  
Priporočen je en odmerek amoksicilin/klavulanske kisline 1,2 g iv., alternativno gentamicin 120 mg iv. + metronidazol 500 mg iv. 30-60 min pred kirurškim rezom.

Pri posegih na skrotumu, urodinamskih meritvah, diagnostičnih posegih na mehurju (cistoskopija brez dejavnikov tveganja), posegih na uretri in vstavljanju nefrostome (če ni okužbe) antibiotična zaščita NI potrebna.

## ZAKLJUČEK

Antibiotična zaščita je namenjena zmanjšanju bakterijskega bremena v kirurški rani, vendar ne sme biti opravičilo za neustrezne higienske razmere, kirurško tehniko itd. Uporabimo ozkospektralni antibiotik, usmerjen proti bakterijam, ki potencialno lahko povzročijo okužbo. Antibiotik praviloma odmerimo le pred kirurškim rezom. Glede na pomanjkanje podatkov o pojavnosti OKR v Sloveniji ter vrstah in odpornosti bakterij, ki OKR povzročajo, bi bila multidisciplinarna ocena trenutnega stanja ena od glavnih nalog v bližnji prihodnosti v okviru racionalne uporabe antibiotikov.

## Literatura in viri:

1. Martin C, Auboyer C, Boisson M, et al. Antibioprophylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(5):549-562. doi:10.1016/j.accpm.2019.02.017
2. Astagneau P, Rioux C, Golliot F et al. Morbidity and mortality associated with surgical site infections: results from the 1997– 1999 INCISO surveillance. *J Hosp Infect* 2001; 48: 267-274.
3. National Healthcare Safety Network, Centers for Disease Control and Prevention. Surgical site infection (SSI) event. <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscssicurrent.pdf>. Published January 2021. Dostop 27. septembra 2021.



4. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(2):101-114.
5. Zidar Zupan A, Beović B, Gomišček B. Skladnost antibiotične kirurške zaščite s priporočili v UKC Ljubljana. *Zdrav Vestn.* 2018;87(3–4):105–13.
6. Altemeier WA, Burke JF, Pruitt BA, Sandusky WR. *Manual on control of infection in surgical patients* (2nd ed.) Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1984.
7. Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am.* 1980;60(1):27-40. doi:10.1016/s0039-6109(16)42031-1
8. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017 [published correction appears in *JAMA Surg.* 2017 Aug 1;152(8):803]. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784-791. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904
9. Rauch S, Miller C, Bräuer A, Wallner B, Bock M, Paal P. Perioperative Hypothermia-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Aug 19;18(16):8749. doi: 10.3390/ijerph18168749. PMID: 34444504; PMCID: PMC8394549.
10. Nadrah, Kristina (2017). Antibiotična kirurška zaščita. *Farmacevtski vestnik, letnik 68, številka 1, str. 6-9.*
11. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (2010) Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. Empfehlung einer Expertenkommission. *Chemother J* 19:70–84.
12. Zweigner J et al. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013.
13. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 195-283.
14. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. 2., dopolnjena izd. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
15. Pintar T, Trotošek B, Beović b. Smernice za profilaktično uporabo antibiotikov v abdominalni kirurgiji za odrasle. *Zdrav Vestn* 2014;83:651-60.
16. Moller Petrun A, Papst L. Perioperativna antibiotična zaščita. V: ZDRAVKOVIĆ, Marko (ur.), ŠOŠTARIČ, Maja (ur.). *Strokovna srečanja Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino 2021 : zbornik vabljenih predavanj.* Ljubljana: Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino: UKC, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo; Maribor: UKC, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, 2021. Str. 82-96. ISBN 978-961-6575-34-8.

# OKUŽBE PO ODPRTI NARAVNAVI IN UČVRSTITVI ZLOMOV KOLKOV V UKC MB

## INFECTIONS AFTER OPEN REDUCTION AND INTERNAL FIXATION OF HIP FRACTURES IN UMC MB

**Aleksandar Bogičević, Ivan Novak, Andrej Čretnik**

**Ključne besede:**

zlomi kolka; antibiotična profilaksa; zdravljenje okužbe

**Key words:**

hip fractures; antibiotic prophylaxis; infection treatment

### IZVLEČEK

Čeprav sta razvoj učvrstitve zlomov kolkov in zavedanje o pomembnosti perioperativne antibiotične profilakse prinesla številne rešitve in še naprej prispevata k nenehnemu zmanjševanju števila okužb, se jim povsem ne moremo izogniti.

Razvoj okužbe je najpogostejši zaplet po operaciji zloma kolka. Tveganje za okužbo povečujejo spremljajoče bolezni pri poškodovancu, kasna učvrstitev zloma, obsežno povrtavanje intramedularnega kanala in poškodbe mehkih tkiv okrog zloma ob poškodbi in pri vstavljanju osteosintetskega materiala (OSM). Najpogostejši povzročitelj je *Staphylococcus aureus*, zato običajno empirično predpišemo cefalosporine prve generacije. Pomembno je narediti temeljito čiščenje (debridement), odvzem tkivnih vzorcev za mikrobiološke preiskave in irigacijo. Ko prejmemo rezultate mikrobioloških preiskav predhodno empirično predpisane antibiotike zamenjamo s ciljanimi antibiotiki glede na povzročitelje.

Če okužba sega v globino je zelo pomemben dejavnik stabilnost učvrstitve in zaraščenost zloma. Okužen zaceljen zlom zdravimo tako, da OSM odstranimo. Če je učvrstitev stabilna in zlom ni zaceljen, OSM pustimo in situ. V primeru, da je učvrstitev ob globoki okužbi nestabilna, moramo OSM začasno odstraniti in narediti ustrezno zunanjo učvrstitev. Nujna je vsekakor antibiotična in ostala potrebna podporna terapija.

Najboljše zdravljenje zapletov je nedvomno dobro poznavanje možnosti nastanka zapletov in njihovo preprečevanje, ter dobro poznavanje sugestivnih in potrditvenih kriterijev ob razvoju okužbe, ter pravočasno ukrepanje z multidisciplinarnim pristopom.

## ABSTRACT

Despite the progression in the knowledge of fixation of hip fractures and the importance of perioperative antibiotic prophylaxis, infections after hip replacement and fracture fixation still remain a devastating complication.

The most common cause of revision operation of the hip is infection. Patient comorbidities, late fracture fixation, intramedullary reaming, and injuries of the soft tissue from injury and during operation represents main factors in development of infection. The most common infectious agent is *S. aureus* and therefore first generation cephalosporins are usually empirically prescribed. A thorough debridement and irrigation is of utmost importance, tissue sampling for cultures. After culture results and antibiogram we adjust treatment with the appropriate antibiotics.

In deep infections, two important questions are: is there fracture union and is the implant stable. In the case of a healed and infected fracture, we remove the implant. If there is no fracture union and the implant is stable, we retain the implant and start with appropriate antibiotic treatment until removal. If there is no fracture union and the implant is unstable, we remove it and apply some form of external fixation.

The best treatment of infection is its prevention, being aware of its existence, good perioperative prophylaxis, knowledge of the suggestive and confirmative criteria, good timing and a multidisciplinary approach in treating of them.

## UVOD

V sodobnih družbah opazamo trend staranja populacije. Tako je bila po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) v letu 2000 že več kot desetina prebivalstva (860 milijonov) starejših od 60 let<sup>1</sup>, ta delež pa naj bi se do leta 2050 (predvsem v razvitih državah) zvišal že na 30 odstotkov<sup>2-4</sup>. Ob tem narašča tudi število bolezni, predvsem pa poškodb pri starostnikih<sup>3,4</sup>. Te so sicer nizkoenergijske, a zaradi slabše kakovosti kosti prihaja do velike nestabilnosti oz. nezmožnosti obremenjevanja okončin pri tovrstnih zlomih. Značilni so zlomi, ki jih v veliki meri lahko povežemo z osteoporozo. Zlomi v področju kolka predstavljajo vodilni vzrok smrti zaradi bolezni in poškodb mišičnoskeletnega sistema<sup>3</sup>. Samo v ZDA letno zdravijo zaradi zloma kolka več kot 200.000 prebivalcev<sup>2</sup>. Incidenca zlomov kolkov je ocenjena na okoli 100/100.000 prebivalcev/leto, do leta 2050 naj bi število ljudi, ki bodo utrpeli zlom kolka na svetu naraslo na več kot 6 milijonov<sup>4</sup>.

Razvoj okužbe je najpogostejši zaplet po operaciji zloma kolka. Tveganje za okužbo povečujejo komorbiditete (več kot dve spremljajoči bolezni) in posledična polifarmacija, časovni okvir operacije (več kot 48h po poškodbi), poškodbe mehkih tkiv zaradi same poškodbi ali pri vstavitvi osteosintetskega materiala (OSM) ter obsežno povrtavanje intramedularnega kanala pri vstavitvi intramedularnega žeblja ter trajanje operacije<sup>5-8</sup>. Z napredkom preventive in zdravljenja okužb umetnih sklepov in okužb povezanih z odprto repozicijo in notranjo včvrstitvijo zloma (perioperacijska protimikrobna profilaksa, aseptičen način dela v kirurških prostorih ipd.) se je število

le teh bistveno zmanjšalo. Okužba sklepne proteze je danes redek zaplet in se pojavlja v približno 1 % pri primarnih in 4 % pri revizijskih kolčnih artroplastik. V približno enakem odstotku se pojavljajo tudi okužbe po odprti repoziciji in notranji fiksaciji zlomov pri zaprtih zlomih (1 %) , bistveno višji odstotek okužb se pojavlja pri odprtih zlomih (do 30 %).<sup>9</sup>

## ANATOMSKE ZNAČILNOSTI

Zlomi kolka so pogosta poškodba, s katero se največkrat srečujejo predvsem starejši ljudje, pri katerih že ob nizkoenergetski poškodbi (padec s stojne višine) ali pri celo nerodnem gibu ali zasuku uda (posredno delovanje sile) pride do zloma kolka. Take zlome označimo kot osteoporotične. V zadnjem času pa narašča pojavnost zloma kolka tudi pri mlajših ljudeh, pri katerih do zloma pride bolj zaradi delovanja neposredne sile (udarec v kolk) oz. ob delovanju velikih sil (visokoenergetske poškodbe).<sup>10,11</sup>

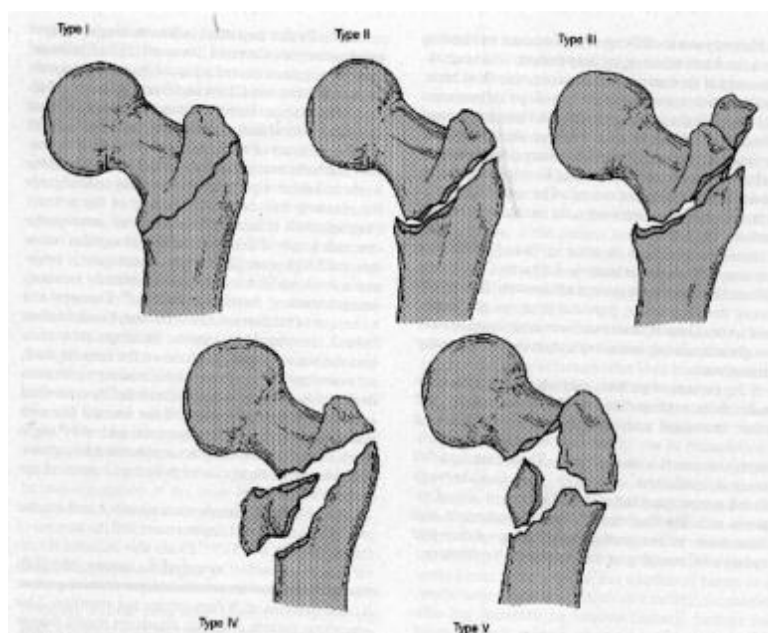
Zlome začetnega dela stegnenice razdelimo na **znotraj** in **zunajsklepne** zlome. Razlog za navedeno je v vaskularizaciji in njene poškodovanosti pri premiku odlomkov ob zlomu vratu ali zlomu v predelu trohanternega masiva. Pri zlomih vratu stegnenice ima arterijska preskrba zelo pomembno vlogo, saj prekinitev teh žil pripelje do avaskularne nekroze glave stegnenice. Ekstrakapsularni arterijski obroč, ki se nahaja na bazi vratu stegnenice, tvorita a. *circumflexa lateralis* in *medialis*. Ascendirajoče vratne veje teh dveh arterij prehajajo skozi kapsulo in nato prodirajo v vrat in naprej v glavo. Ob zlomih vratu stegnenice s premaknitvijo pride do pretrganja in posledično okvare prekrvitve vratu in glave stegnenice. Takšne zlome zdravimo z vstavitvijo vmetnega sklepa (parcialna ali totalna kolčna endoproteza).<sup>12</sup>

Če je pri znotrajsklepni zlomih temeljni problem biološke narave (zaradi okvarjene prekrvitve), je pri zunajsklepni prelomih glavni problem mehanske narave. Ob zlomih pertrohanterne regije (od baze vratu kolka do malega trohantra), mišice, ki se v tem področju pripenjajo na stegnenico, nimajo več nasprotne opore in zato pride do premaknitve odlomkov in posledičnega tipičnega izgleda spodnje okončine ob zunajsklepni zlomu kolka. Zaradi vleka abduktorjev (ki se naraščajo na veliki trohanter (predvsem *m. gluteus medius*)) pride do skrajšave in zunanje rotacije, ki jo povzročajo dodatno še kratki zunanji rotatorji in *m. gluteus minimus*, ki odmikajo diafizo (odlomke) od vratu in glave. Zaradi vleka *m. iliopsoasa*, ki se narašča na mali trohanter pride do vleka navzgor (fleksije). Adduktorji, ki se naraščajo na začetni del diafize stegnenice, vlečejo diafizo stegnenice navznoter. K dodatni skrajšavi prispevajo še t.i. hamstringi in mišica kvadriceps, saj v začetnem delu stegnenice ni več nasprotujoče opore.<sup>13</sup> Posledično je pri zlomih pertrohanterne regije občasno potrebno narediti odprto naravno, saj se pri vleku poškodovane spodnje okončine na ekstenzijski mizi zaradi vleka mišic kostni odlomki ne postavijo v zaželjeni položaj.



Nepremaknjene intrakapsularne zlome zdravimo z osteosintezo s tremi spongioznimi vijaki ali z dinamičnim kolčnim vijakom (*angl.* dynamic hip screw, DHS), ki mu lahko dodamo še antirotacijski vijak. Pri premaknjenih znotrajsklepnih prelomih se pri mlajših poškodovancih (do 65 let) ob sposobnosti za sodelovanje pri rehabilitaciji (razbremenjevanje okončine) praviloma odločamo za osteosintezo ali totalno endokolčno protezo. Pri starejših poškodovancih (praviloma nad 65 let, pri čemer pa naj bo odločilna "biološka" starost), ki niso sposobni razbremenjevanja operirane okončine, takšne zlome zdravimo s parcialno bipolarno endoprotezo (brezcementno ali cementno). Pri pacientih s hkratno pomembnejšo osteoartrozo lahko vstavimo totalno cementno protezo, pri tistih z zelo dobro kostnino lahko tudi brezcementno totalno endoprotezo.<sup>2,5</sup>

Za pertrohanterne prelome najpogosteje uporabljamo razdelitev po Evansu (Slika 2)<sup>15</sup>. Pri tej razdelitvi ločimo stabilne (Evans I-II) in nestabilne (Evans III-V) zlome. Stabilnost zloma ocenimo po naravnavi na ekstenzijski mizi. Ključno za oceno stabilnosti je področje malega trohantra – če z naravno dosežemo dober in čvrst stik posteromedialnega korteksa, tak zlom lahko ocenimo kot stabilen, sicer je nestabilen. Ta razdelitev ima klinični pomen, saj moramo vrsti zloma ustrezno prilagoditi tudi vrsto osteosinteze, da se izognemo zapletom in da poškodovancu zagotovimo čim boljše možnost rehabilitacije in hkrati zmanjšamo stroške oskrbe. Naravna zloma mora biti čim bolj anatomska, stabilnost osteosinteze pa taka, da pacientu omogoči takojšnje obremenjevanje prizadete okončine<sup>5</sup>. Če je zlom po naravnavi stabilen, se odločimo za ekstramedularni vsadek (dinamični kolčni vijak, *angl.* Dynamic Hip Screw, DHS), če je nestabilen se odločimo za intramedularni vsadek (intramedularni žebelj, IMŽ). Sicer se lahko tudi pri stabilnih zlomih odločimo za intramedularno učvrstitev, predvsem zaradi biomehaničnih prednosti (manjša ročica, centralni položaj vsadka in s tem blokiranje medializacije diafize)<sup>1</sup>.



**Slika 2:** Razdelitev pertrohanternih zlomov (po Evansu)

## OKUŽBE PO OPERATIVNEM ZDRAVLJENJU ZLOMOV KOLKOV

Razvoj **okužbe** je najpogostejši zaplet po operaciji. Periprostetične okužbe (*angl.* Periprosthetic Joint Infection, PPJI) moramo ločiti od okužb po odprti naravnavi in notranji fiksaciji zloma (*angl.* Infection After Fracture Fixation, IAFF), saj predstavljata različni entiteti in terjata različna pristopa v diagnostiki in zdravljenju. Medtem ko sta glavna cilja v zdravljenju PPJI eradikacija infekcije in sterilen implantat, sta glavna cilja zdravljenja IAFF zaceljenje zloma in preprečevanje pojava kroničnega osteomielitisa. Polega tega, lahko pri slednjih po konsolidaciji kosti in celjenju zloma implantat odstranimo. To dovoljuje prehodni pristop s supresivno antibiotično terapijo do zacelitve zloma in odstranitve implanta. Pri IAFF je identifikacija povzročitelja možna z intraoperativnim jemanjem tkivnih vzorcev, medtem ko pri PPJI to lahko ugotovimo tudi s preoperativno aspiracijo sklepa. V tem prispevku se bomo osredotočili na okužbe in zdravljenje le teh po odprti naravnavi in notranji fiksaciji zlomov vratu in pertrohanterne regije kolka.<sup>9</sup>

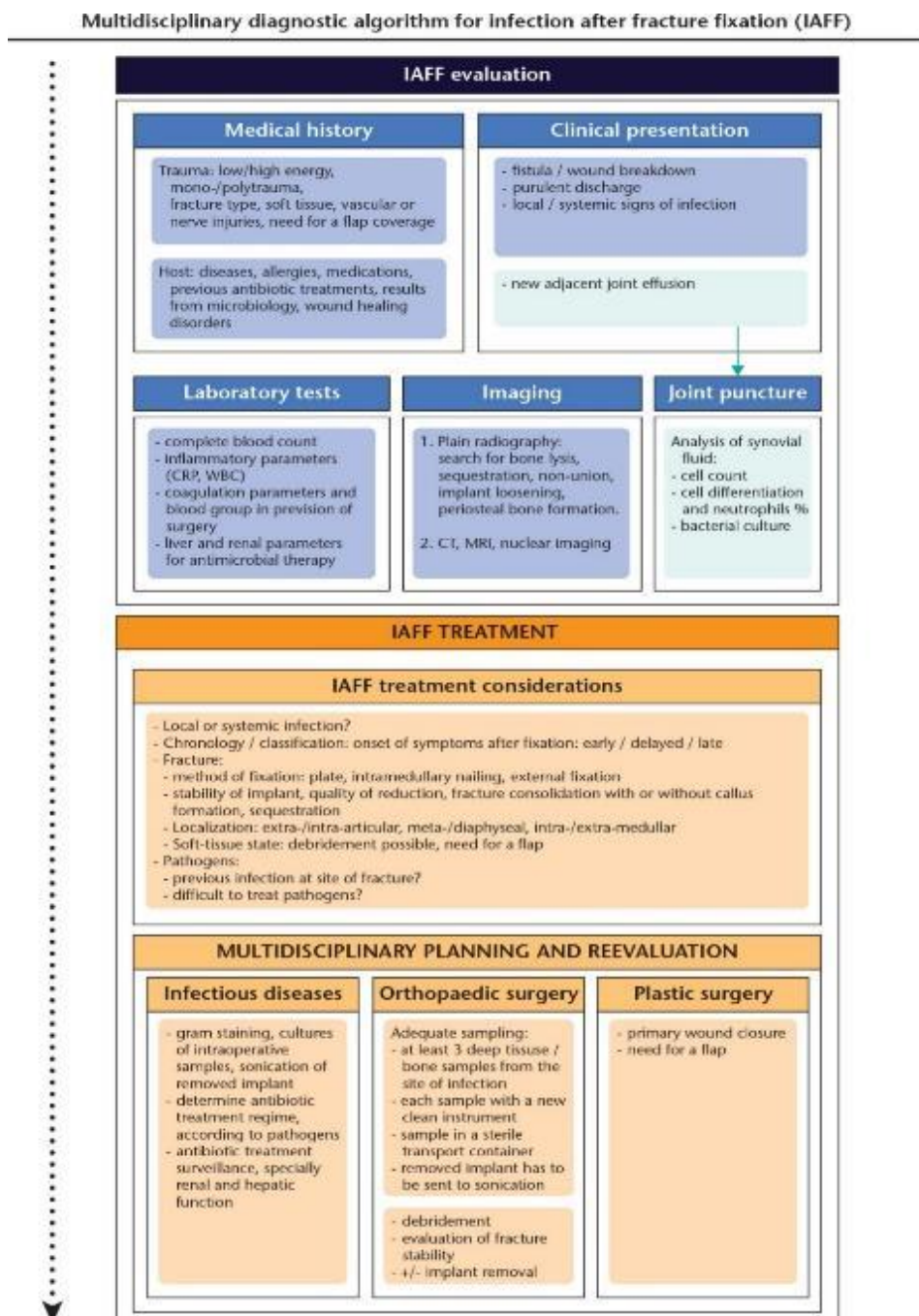
Willanger in Roth klasificirata IAFF glede na čas in začetek pojava simptomov pri pacientu na tri skupine<sup>16</sup>:

1. **Zgodnje okužbe** se pojavljajo v manj kot dva tedna po operaciji in se kažejo s klasičnimi znaki okužbe (rubor, calor, tumor, dolor in functio laesa), motnjami celjenja rane in sistemskimi znaki okužbe kot je na primer povišana telesna temperatura. V tem obdobju je najverjetneje že prišlo do formiranja biofilma, ki je v »nezreli« fazi. Najpogostejši povzročitelji okužbe v zgodnji fazi so visoko virulentni organizmi kot so *S. aureus* in gram-negativni bacili.<sup>17</sup>
2. **Odložene okužbe** se pojavljajo med 2. in 10. tednom, povzročitelji so manj virulentni organizmi (*S. epidermidis* ali *Cutibacterium acnes*), biofilm je dozorel in je bolj odporen na antibiotično terapijo. Pri pacientih so prisotni simptomi ki ustrezajo ali zgodnji ali pozni fazi razvoja okužbe.
3. **Pozne okužbe** primarno povzročajo nizko virulentni organizmi kot je *S. epidermidis*<sup>17</sup>, ogroženo je celjenje zloma in vidni so znaki osteomielitisa s formiranimi sekvestri in involukrumom.

Okužbe diagnosticiramo na podlagi klinične slike, laboratorijskih, slikovnih in mikrobioloških preiskav. Klinično ločimo potrditvene in sugestivne kriterije. **Sugestivni** kriteriji so na novo nastala progresivna bolečina okrog operativne rane, lokalna rdečina z otekanjem in povišano temperature kože, ter perzistentnim iztekanjem (drenažo) iz rane. Sugestivnim kriterijem lahko pridružimo še radiološke znake (prisotnost osteolize okrog mesta zloma in implanta, omajanje OSM, nonunion, periostealna formacija kosti izven predela zloma) in laboratorijske markerje okužbe (povišano število levkocitov, IL-6, CRP in SR)<sup>18,24</sup>. **Potrditveni** kriteriji so: a) fistula, sinus ali odpiranje rane; b) purulentna drenaža in iztekanje gnoja iz rane; c) patogeni izolirani iz vzorcev odvzetih iz najmanj dveh ločenih mest (mehko tkivo in/ali implantat); d) prisotnost patogenov v globokem tkivu, potrjenih s histopatološko preiskavo.<sup>9,18,24</sup>

V diagnostiki okužbe lahko poleg Rtg slikovne diagnostike uporabimo tudi dodatne preiskave, kot so CT, MR in nuklearna medicina.<sup>19-21</sup>

Pri jemanju vzorcev iz globokih tkiv za mikrobiološke preiskave, moramo vzeti najmanj tri vzorce, vsakega z novim, sterilnim instrumentom in pri tem moramo biti pozorni da ne pošljemo povrhnje tkivo ali vzorce iz sinusa. Pri tem nam pomaga tudi sonikacija OSM, pri čemer lahko na sonikacijo pošljemo npr. posamezni vijak, ki ga potem zamenjamo z novim. S temi metodami odvzema vzorcev povečamo odstotek pozitivnih kultur, posebej pri pacientih pri katerih smo preoperativno pričeli z empirično antibiotično terapijo.<sup>9</sup> (Slika 3)



**Slika 3:** Multidisciplinarni pristop zdravljenju IAAF po Metsemakers et al.<sup>18</sup>



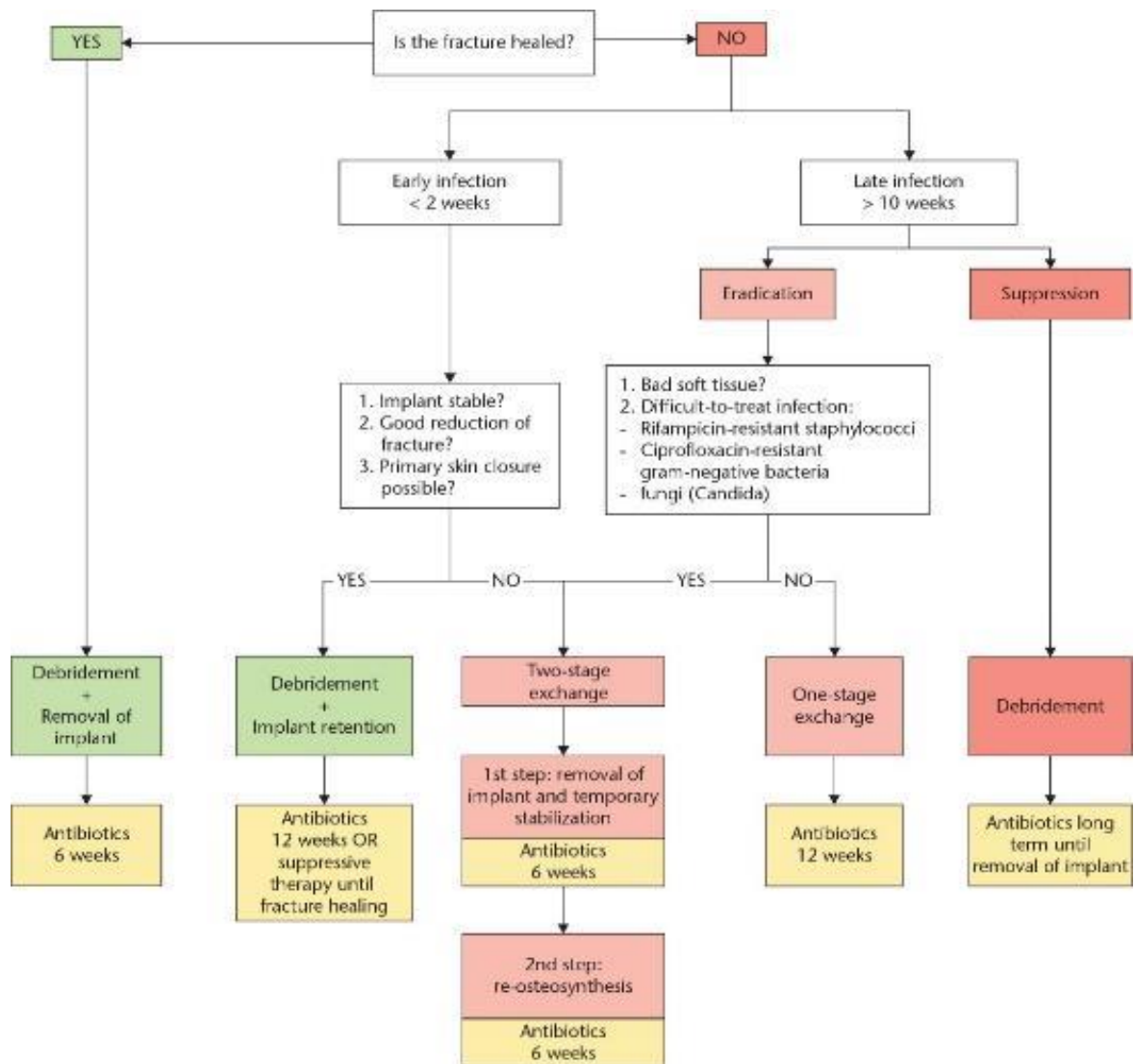
Cilji zdravljenja so eradikacija okužbe, zacelitev zloma, ohranjanje in celjenje mehkih tkiv, preprečevanje kronične okužbe/osteomielitisa in povrnitev funkcije operirane okončine<sup>18</sup>. Takojšnja ozdravitev okužbe ni vedno prioriteta. Celjenje zloma je lahko primarni cilj, saj lahko implantat odstranimo takrat, ko je konsolidacija zloma dosežena. V tem primeru primarno začnemo s supresivno antibiotično terapijo, po kateri moramo implantat dokončno odstraniti zaradi preprečevanja nastanka kroničnega osteomielitisa<sup>22,23</sup>.

Iz kirurškega vidika je prvo vprašanje: ali je zlom zaceljen? Okužen zaceljen zlom zdravimo tako, da OSM odstranimo (žebelj ali DHS). Če je uporabljen žebelj kanal povrtamo z RIA (*angl.* Reaming Irrigation Aspiration system), odvezamo tkivne vzorce, ki jih pošljemo na mikrobiološke preiskave, naredimo temeljit debridement z odstranitvijo eventuelne mrtve kosti, in nato ciljano zdravimo z antibiotiki z ozirom na povzročitelja in občutljivost<sup>9,18</sup>. Terapija z antibiotiki traja 6 tednov, od tega dva tedna z intravensko in 4 tedne s per-oralno antibiotično terapijo.<sup>24</sup>

Če zlom ni zaceljen, je pomemben čas pojava simptomov okužbe. V primeru zgodnje okužbe, je najbolj pomembno vprašanje ali je implant stabilen? Če je učvrstitev stabilna in zlom ni zaceljen, naredimo temeljit debridement z retenco vsadka, nekrektomijo, odvezamo tkivne vzorce in predel temeljito izperemo. Postopek glede antibiotičnega zdravljenja je enak kot predhodno. V primeru, da je učvrstitev ob globoki okužbi nestabilna, moramo OSM začasno odstraniti in ga nadomestiti z ustrezno zunanjo učvrstitvijo. V tem primeru traja antibiotična terapija 12 tednov, in sicer prvih 6 tednov po odstranitvi OSM in aplikaciji zunanjega fiksatora dva tedna intravenskov in 4 tedne per-oralno, nato pa po vstavitvi novega vsadka še dodatnih šest tednov, s tem da takrat intravensko zdravimo le en teden.<sup>9,24</sup> Če lokalno in splošno stanje to dopušča, lahko okužen nezaceljen zlom, kjer je učvrstitev odlomkov nezadovoljiva, zdravimo z odstranitvijo žeblja, distalnim odprtjem in povrtanjem kanala, temeljitim izpranjem, učvrstitvijo z debelejšim in z antibiotikom prevlečenim (*angl.* antibiotic coated) žebljem, pri čemer sta za "coating" najbolj pogosto uporabljena antibiotika vankomicin in gentamicin<sup>9,18</sup>. Če je za osteosintezo bil uporabljen DHS, je ena od možnosti odstranitev in vstavitve antibiotičnega cementnega vijaka namesto kolčnega vijaka<sup>25</sup>.

V primeru pozne okužbe (več kot 10 tednov), je cilj lahko eradikacija ali supresija okužbe. Zaželjeno je izbrati eradikacijo v primeru bakterij »težkih za zdravljenje« (*angl.* Difficult to treat infection) in če je kvaliteta kožnega pokrova slaba. Če sta eden ali oba kriterija prisotna, se svetuje dvostopenjska menjava OSM. Postopek glede izpranja, čiščenja, odvzema vzorcev, aplikacije zunanjega fiksaterja in antibiotičnega zdravljenja, je enak kot predhodno<sup>9</sup>. Pri okužbi ob DHSu, se je kot najboljšo pokazala v prvi fazi odstranitev vsadka z resekcijo glave stegenice in vstavitvijo antibiotičnega spacerja (vankomicin in gentamicin). Nato pa v drugi fazi dokončna vtavitev totalne ali parcialne proteze<sup>26</sup>. Če navedena kriterija nista prisotna, je priporočen postopek enostopenjski poseg s takojšnjo menjavo vsadka in 12 tedensko antibiotično terapijo. Izbira supresivne antibiotične terapije pomeni, da vsadek pustimo in situ, naredimo

temeljito čiščenje ter dvotedensko intravensko antibiotično terapijo in dolgotrajno peroralno antibiotično terapijo do dokončne odstranitve vsadka<sup>9</sup> (Slika 4).



**Slika 4:** Algoritem zdravljenja IAAF (EFORT Open Reviews 4, 7)

Zdravljenje pozne okužbe mora biti dobro načrtovano. Opraviti je potrebno temeljito slikovno diagnostiko (CT, MR) s katero lahko ugotovimo prisotnost sekvestrov in odmrle kosti, ki jo je treba odstraniti. Nato mora kirurg intraoperativno oceniti vitalnost kosti. Če po odstranitvi avitalnih delov kosti ostane defekt v velikosti do 2 cm, dosežemo učinkovito zaceljenje s presaditvijo spongiozne kosti. Pri večjih defektih moramo opraviti ali distrakcijo – kostni transport ali pa prosto presaditev delov kosti (npr. fibule). S kostnim transportom lahko varno podaljšamo kost za približno 15 % njene dolžine<sup>27</sup>. Danes postaja ob notranji ali zunanji učvrstitvi vse popularnejša tudi tehnika začasnega zapolnjenja defekta s cementom (z ali brez antibiotika) in po 6 tednih, ko nastane posebna membrana, s presaditvijo kostnine v to membrano (princip operacije po Masquelet-u)<sup>5</sup>.

V večini primerov lahko antibiotično terapijo odložimo do odvzema mehko tkivnih vzorcev. Takojšnjo antibiotično terapijo uvedemo le v primeru prisotnosti znakov sistemske okužbe in septičnim pacientom. Antibiotično zdravljenje je sprva empirično. Glede na to da je najbolj pogost povzročitelj *S.aureus* običajno empirično predpišemo cefalosporine prve generacije, in nato usmerjeno proti povzročitelju. Protokoli za zdravljenje okužb kosti se sicer po svetu zelo razlikujejo in so odvisni tudi od (lokalne) epidemiološke situacije oz. rezistentnosti mikroorganizmov v določenih okoljih ter faktorjev rizika pri vsakem individualnem pacientu<sup>13,18</sup>.

Če OSM ne odstranimo, je edino smiselno je antibiotik z aktivnostjo proti biofilmu. Do sedaj se je edino rifampicin pokazal kot učinkovit proti stafilokokom in kinoloni proti gram-negativnim bakterijam<sup>28,29</sup>. Rifampicin mora vedno biti uporabljen v kombinaciji z drugim antibiotikom, saj se rezistenca na ta antibiotik hitro razvije. Iz istega razloga ne dajemo rifampicin na samem začetku zdravljenja z antibiotikom. Če je možno, ga damo takrat ko je iz rane odstranjen dren in ko je rana suha. Uporaba lokalnih antibiotikov je priporočljiva, posebej če je lokalni pretok krvi ogrožen ali pri pacientih ki iz različnih razlogov antibiotike v zaželeni dozi ne morejo jemati<sup>30</sup>. Lokalno optimalno administracijo antibiotikov najboljšo dosežemo z poli-metil metakrilatnim (PMMA) cementom impregniranim z antibiotiki (vankomicin in gentamicin)<sup>31</sup>. Še ena prednost uporabe lokalnih antibiotikov je izpolnjevanje mrtvega prostora pri kostnem defektu<sup>9</sup>.

## IZKUŠNJE UKC MARIBOR

Predstavili bomo naše izkušnje zdravljenja periimplantatnih okužb proksimalne stegenice v letih 2015 in 2016. V teh dvh letih smo zdravili 559 pacinetov z zlomom kolka, od tega smo pri 293 (52,4 %) napravili osteosintezo. Pri teh pacientih smo okužbe zaznali pri šestih pacientih (2,0 %). Pri petih je bila napravljena osteosinteza z IMŽ, pri enem pa DHS. Od teh je pri vseh razen pri eni pacientki šlo za zgodnje okužbe znotraj treh tednov po operaciji. Pri teh je bila prisotna rdečina operativne rane z ali brez sekrecije. Tri paciente smo zdravili z empirično i.v. antibiotično terapijo ter nato nadaljevali s peroralnim antibiotikom. Pri teh pacientih nismo odvzeli kužnin za izolacijo povzročitelja. Pri dveh pacientih je bila opravljena revizijska operacija, debridement, odvzem tkivnih vzorcev, identifikacija povzročitelja in usmerjena antibiotična terapija. Iz dokumentacije ni razvidno trajanje antibiotične terapije pri teh pacientkah.

Pri eni pacientki smo opazili pozno okužbo približno 1 leto po posegu s fistulacijo. Najprej je bila opravljen prvi revizijski poseg, debridement in ohranitev implantata, vendar je prišlo do ponovne fistulacije. Pri drugem posegu je bil ponovno opravljen debridement, odvzem vzorcev in retenca implantata. Pri gospe smo se odločili za retenco implantata in dolgotrajno supresijsko antibiotično zdravljenje.

## ZAKLJUČEK

Razvoj okužbe je najpogostejši zaplet po operaciji zloma kolka. Najpogostejši povzročitelj je *Staphylococcus aureus*, zato običajno empirično predpišemo cefalosporine prve generacije. Pomemben temeljit debridement ter odvzem tkivnih vzorcev za mikrobiološke preiskave. Ko prejmemo rezultate mikrobioloških preiskav predhodno empirično predpisane antibiotike zamenjamo s ciljanimi antibiotiki glede na povzročitelje. Pri globokih okužbah je pomemben dejavnik stabilnost učvrstitve in zaraščenost zloma. Pri okužbo ob zaceljenem zlomu implantat odstranimo. Ob stabilnem nezaceljenem zlomu lahko implantat retiniramo in zdravimo supresivno. V primeru, da je učvrstitev nestabilna, moramo implantat začasno odstraniti in narediti ustrezno zunanjo učvrstitev. Nujna je vsekakor antibiotična in ostala potrebna podporna terapija. Iz analize okužb ob osteosintezah kolka na našem oddelku v letih 2015 in 2016 ugotavljamo podobno prevalenco okužb, kot je opisana v literaturi. Pri nekaterih pacientih smo upoštevali principe zdravljenja periimplantatnih okužb, predvsem glede odvzema ustreznih kužnin in algoritma zdravljenja, pri drugih spet ne. Ugotavljamo prostor za izboljšanje zdravljenja takšnih pacientov.

## Literatura in viri:

1. Komadina R. Zlomi kolka. In Komadina R (ed) Zlomi zaradi osteoporoze. Celje: Služba za raziskovalno delo in izobraževanje SB Celje in Društvo travmatologov Slovenije, 1999: 109-21.
2. Stannard JP, Schmidt AH, Kregor PJ. Surgical Treatment of Orthopaedic Trauma. New York: Thieme. 2007.
3. Rok Simon M, Komadina R. Bolezni in poškodbe gibal v Sloveniji – posnetek stanja in strategije NAN Slovenije. ISIS 2001; 10, Suppl 1: 5-10.
4. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int. 1992; 6: 285-9.
5. Buckley RE, Moran CG, Apivatthakakul T. AO Principles of Fracture Management. 3rd ed. Stuttgart, New York: Thieme, 2017.
6. Čretnik A, Košir R, Kobilica N. Intramedullary fracture fixation. Maribor: Medicinski mesečnik, 2007.
7. Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL. Trauma. Stamford: Appleton & Lange, 1996.
8. Wolinsky P, Tejwani N, Richmond JH, Koval KJ, Egol K, Stephen DJG. Controversies in intramedullary nailing of femoral shaft fractures. JBJS 2001; 83-A: 1404-15.
9. Steinmetz S. et al. Infection after fracture fixation. EFORT Open Rev 2019;4:468-475.
10. Schatzker J, Tile M. The Rationale of Operative Fracture Care. Berlin: Springer, 2008.
11. Browner BD, Jupiter JB, Krettek C, et al. Skeletal trauma: Basic science, management and reconstruction. Philadelphia: Saunders, 2020.

12. Kozina S, Smrke D. Zlom vratu stegenice. *Med Razgl* 1999; 38:103-115.
13. Čretnik A, Novak I, Movrin I. Zapleti pri intramedularni učvrstitvi zlomov. Črničevi dnevi 2019.
14. Stannard JP, Schmidt AH. *Surgical Treatment of Orthopaedic Trauma*. New York: Thieme. 2016.
15. Fischer et al., Management of proximal femur fractures in the elderly: current concepts and treatment options. *EJMR*, 2021.
16. Willenegger H, Roth B. [Treatment tactics and late results in early infection following osteosynthesis]. *Unfallchirurgie* 1986; 12: 241–246.
17. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury* 2006; 37: S59–S66.
18. Metsemakers WJ, Morgenstern M & McNally MA et al. Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Injury* 2018; 49: 505–510 .
19. Ettinger M, Calliess T & Kielstein JT et al. Circulating biomarkers for discrimination between aseptic joint failure, low-grade infection, and high-grade septic failure. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 332–341.
20. Bühne KH, Bohndorf K. Imaging of posttraumatic osteomyelitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004; 8: 199–204.
21. Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. *Semin Plast Surg* 2009; 23: 80–89.
22. Bilgili F, Balci HI & Karaytug K et al. Can normal fracture healing be achieved when the implant is retained on the basis of infection? An experimental animal model. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473: 3190–3196 .
23. Rightmire E, Zurakowski D, Vrahas M. Acute infections after fracture repair: management with hardware in place. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 466–472.
24. McNally M, et al. Definition and diagnosis of fracture related infection. *EFORT Open Rev* 2020; 5:614-619.
25. Noda M, et al. Antibiotic cement screw for postoperative infection after gamma nailong. *Orthopedics* 2009; 32(8): 608.
26. Haidukewych GJ, Berry DJ. Hip arthroplasty for salvage of failed treatment of intertrochanteric hip fractures. *J Bone Joint Surg (Am)* 2003; 85(5): 899-904.
27. Albert J. To ream or not to ream? In: *International residents conference on Trauma*. München: Smith&Nephew, 1999, 17-9.
28. Aboltins CA, Dowsey MM & Buising K et al. Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 862–867.
29. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE; Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1537–154.

30. Walenkamp GH, Vree TB, van Rens TJ. Gentamicin-PMMA beads: pharmacokinetic and nephrotoxicological study. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 205: 171–183.
31. Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty* 1996; 11: 939–944.

# OKUŽBA SKLEPNE PROTEZE

## PERIPROSTHETIC JOINT INFECTION (PJI)

**Samo Hrašovec, Andrej Moličnik**

**Ključne besede:**

artoplastika; okužba sklepne proteze; biofilm; diagnoza; zdravljenje

**Key words:**

joint arthroplasty; periprosthetic joint infection; biofilm; diagnosis; treatment

### IZVLEČEK

Bakterijsko vnetje endoproteze oz. okužba sklepne proteze (v nadaljevanju OSP) je po definiciji vnetje umetnega sklepa, ki ga povzročajo različni mikroorganizmi (najpogosteje bakterije). Izraz je zavajajoč, saj ne gre za vnetje same proteze, ampak tkiva v njeni neposredni bližini. Gre za resen in potencialno živlensko ogrožujoč zaplet, ki nastane po implantaciji umetnega sklepa. Delež okužb v primeru kolenske proteze se giblje od 0,5 do 2 %, pri kolčni protezi od 0,5 do 1 %, ter < 1 % pri ramenski protezi. V primeru, da gre za revizijsko artroplastiko, se odstotek okužb poveča in se giblje pri 4 %. Čeprav je incidenca okužb pri umetnih sklepih majhna, je hitro prepoznavanje in ukrepanje ključnega pomena za ohranitev proteze in povrnitev funkcije sklepa. Zdravljenje OSP v večini primerov zahteva kombinacijo revizijskega operativnega posega ter dolgotrajne antimikrobne terapije. Za uspešen izid zdravljenja, je potrebna identifikacija povzročitelja okužbe ter usmerjeno antibiotično zdravljenje.

### ABSTRACT

Periprosthetic joint infection (PJI) is a serious and potentially life threatening complication following total joint arthroplasty. It is defined as an infection involving the joint prosthesis and adjacent tissue. The rate of PJI ranges between 0.5 to 2% for knee arthroplasties, 0.5 to 1.0% for hip arthroplasties, and <1 percent for shoulder arthroplasties. In the case of revision arthroplasty the percentage of infections increases to around 4%. While a small minority of joint arthroplasties will become infected, appropriate recognition and management are critical to preserve adequate function and prevent excess morbidity. Successful management of PJIs includes the combination of surgery and antimicrobial therapy. Advances in the understanding of the epidemiology, diagnosis, management, and prevention of PJI over the last quarter century have led to improvement in outcomes for this challenging infection.

### UVOD

Bakterijsko vnetje endoproteze oz. okužba sklepne proteze (v nadaljevanju OSP) je po definiciji vnetje umetnega sklepa, ki ga povzročajo različni mikro-organizmi (najpogosteje bakterije). Izraz je zavajajoč, saj ne gre za vnetje same proteze, ampak tkiva v njeni neposredni bližini. Gre za resen in potencialno živlensko ogrožujoč zaplet,

ki nastane po implantacije umetnega sklepa. Delež okužb v primeru kolenske proteze se giblje od 0,5 do 2 %, pri kolčni protezi od 0,5 do 1 %, ter < 1 % pri ramenski protezi. V primeru, da gre za revizijsko artroplastiko, se odstotek okužb poveča in se giblje pri 4 %. Čeprav je incidenca okužb pri umetnih sklepih majhna, je hitro prepoznavanje in ukrepanje ključnega pomena za ohranitev proteze in povrnitev funkcije sklepa. Zdravljenje OSP v večini primerov zahteva kombinacijo revizijskega operativnega posega ter dolgotrajne antimikrobne terapije. Za uspešen izid zdravljenja, je potrebna identifikacija povzročitelja okužbe ter usmerjeno antibiotično zdravljenje.

## KLASIFIKACIJA IN DEFINICIJA OSP

Do OSP pride po neposredni poti (neposreden vdor mikroorganizmov v sklep, 60-80 % OSP) ali po hematogeni poti (20-40 % okužb). Okužbe povzročajo mikroorganizmi, ki so sposobni tvorbe biofilma. To so po Gramu pozitivne bakterije, po Gramu negativne bakterije ter nekatere glive (najpogosteje: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* idr.) Biofilm sestavljajo mikroorganizmi (ene ali več vrst) ter polisaharidni matriks. Znotraj biofilma so mikroorganizmi v metabolno neaktivnem stanju in so na ta način bolj odporni proti antimikrobnim učinkovinam (uničijo prostoživeče mikroorganizme, vendar ne morejo uničiti mikroorganizmov znotraj biofilma). To pojasni perzistentno in rekurentno naravo okužb in hkrati pojasni zakaj je za uspešen izid zdravljenja potrebno kirurško ukrepanje.<sup>1,2</sup>

Dejavniki tveganja za OSP so:

- pridružene kronične bolezni, kot so:
  - reumatoidni artritis,
  - sladkorna bolezen,
  - rakava obolenja,
  - kronična ledvična bolezen,
  - debelost,
  - limfedem.
- biološka zdravila in ostala imunomodulatorna ter imunosupresivna terapija
- kajenje
- predhodni posegi na sklepu
- podaljšan čas operacije
- po-operativni zapleti, kot so formacija hematoma, sekrecija in/ali dehiscenca rane
- *Staphylococcus aureus* bakteriemija<sup>3,8</sup>

Klasična razdelitev OSP temelji na času, ki je preteklo od vstavitve primarne proteze, do pojava simptomov. Na ta način jih razdelimo na:

- **Zgodnje** okužbe: pojavijo se znotraj 3 mesecev po operaciji



- **Odložene** okužbe: pojavijo se med 3 in 12 meseci po operaciji
- **Kasne** okužbe: pojavijo se več kot 12 mesecev po operaciji.

Glede na čas trajanja simptomov pa OSP, delimo na akutne in kronične (Tabela 1). Gre za podatek, ki nam neposredno nakazuje na zrelost biofilma in je ključnega pomena pri nadaljnjem poteku zdravljenja.<sup>1,3,4</sup>

Velikokrat imamo težave pri ločevanju med odloženimi in kasnimi OSP (prikazano v Tabeli 1). Zato se v zadnjem obdobju vedno bolj uporablja delitev OSP na akutne in kronične. Gre za klasifikacijo, pri kateri upoštevamo čas trajanja simptomov. O akutnih govorimo kadar simptomi trajajo maksimalno 3 tedne, o kroničnih pa kadar simptomi trajajo več kot 3 tedne. To nam neposredno govori o zrelosti biofilma ter nam pomaga pri določitvi optimalnega načina zdravljenja.<sup>1,3,5</sup>

**Tabela 1:** Delitev OSP na akutne in kronične.

	Akutne OSP*	Kronične OSP
Patogeneza		
● Endogeno (Intraoperativno)	< 4 tedne po operaciji	> 4 tedne po operaciji
● Hematogeno	< 3 tedne (čas od pojava simptomov)	> 3 tedne, (čas od pojava simptomov)
Klinični znaki	akutna bolečina, rdečina, topla koža, oteklina, vročina	kronična bolečina (tudi v mirovanju), omajanje proteze, prisotnost abscesa in/ali fistule
Povzročitelji	Visoko virulentni: <i>Staphylococcus aureus</i> , gram negativni bacili ( <i>Escherichia coli</i> , Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa)	Nizko virulentni: Koagulaza negativni stafilokoki ( <i>Staphylococcus epidermidis</i> ), <i>Cutibacterium species</i>
Zdravljenje (predvideno)	DAIR**	Odstranitev in re-implantacija proteze

OSP: okužba sklepne proteze

DAIR: Debridment and implant retention oz. debridement in ohranitev proteze

Leta 2018 so bila s strani EBJIS (European Bone and Joint Infection Society) predlagana diagnostična merila za lažjo postavitve diagnoze OSP. Pri natančnem upoštevanju teh meril se izboljša diagnosticiranje vseh oblik OSP, kar so potrdile tudi številne neodvisne študije. Diagnostična merila OSP so opisana v Tabeli 2.

**Tabela 2:** Diagnostična merila za potrditev diagnoze OSP.

Test	Kriterij
Klinični znak	Fistula, ki komunicira s sklepom Gnojni izcedek
Število levkocitov v sinovialni tekočini	> 2 x 10 <sup>9</sup> oz. > 80 % granulocitov
Histološka analiza tkivnega vzorca	> 5 nevtrofilnih granulocitov v vsaj 5 vidnih poljih, pri 400x povečavi
Mikrobiološka analiza tkivnih vzorcev	Pozitivni rezultat kulture: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sinovialne tekočine</li> <li>● &gt; 2 tkivna vzorca (od vsaj 3 odvzetih)</li> <li>● Sonikat</li> </ul>

## KLINIČNA SLIKA

Kot smo že omenili, delimo OSP, na podlagi časa pretekega od primarne implantacije proteze, v tri skupine.

- **Zgodnje okužbe (< 3 mesce po operaciji)** se običajno kažejo z jasno izraženimi znaki vnetja. Do vdora mikrobov običajno pride že med samo operacijo ali pa kasneje pride do širjenja lokalne okužbe v področje umetnega sklepa (vnet hematoma, šen, celulitis, osteomielitis itd.). Do vdora mikrobov lahko pride tudi v primeru slabšega celjenja operativne rane (nastanek dehiscence in/ali nekrotičnega tkiva). Bolniki tožijo za akutno nastalo bolečino v področju umetnega sklepa, koža nad njim je pordela, na dotik toplejša, v sklepu je prisoten izliv, pojavi se povišana telesna temperatura. Opazimo lahko tudi dehiscenco operativne rane, nekrotično tkivo ali pa formacijo fistule z gnojnim izcedkom. Povzročajo jih visoko virulentni patogeni, kot so *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* ter Gram negativni bacili (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* itn.).<sup>2-5</sup>

- Pri **odloženih okužbah (med 3 in 12 mesci po operaciji)** so klinični znaki vnetja manj izraziti, ali pa so povsem odsotni. Govorimo o t.i. "low grade" infektih oz. vnetju male aktivnosti. Glavna težava bolnikov je **topa in vztrajajoča bolečina** v področju umetnega sklepa, z ali brez omajanja sklepne proteze. Zgodnje pooperativno obdobje je pri teh bolnikih praviloma potekalo brez posebnosti. Zaradi odsotnost drugih simptomov in znakov težko ločimo med low grade infektom in aseptičnim omajanjem proteze. Pri OSP je bolečina ves čas prisotna, medtem, ko pri aseptičnem omajanju bolečina nastane predvsem med obremenitvijo ter gibanjem in se ob mirovanju omili. Do vdora mikrobov pride običajno med samo operacijo. Povzročitelji so v glavnem nizko virulentni mikroorganizmi kot so koagulaza-negativni stafilokoki, enterokoki ter *Cutibacterium* spp. (oz. *Cutibacterium* spp.). Prav *Cutibacterium acnes* je relativno pogost povzročitelj okužbe ramenske proteze, redkopa ga najdemo med povzročitelji okužbe TEP kolka in kolena.<sup>2-5</sup>
- **Kasne okužbe (> 12 mescev po operaciji)** običajno nastanejo hematogeno. Klinična slika se kaže z akutno nastalo bolečino v umetnem sklepu ob dokazani bakteriemiji. Zraven so izraženi še klinični znaki vnetja sklepa. Glavni vir hematogene okužbe so mikrobi, ki povzročajo okužbo kože, dihal, sečil ter zobovja. To so predvsem *Staphylococcus aureus*, gram-negativni bacili ter beta-hemolitični streptokoki. Pri imunokompromitiranih bolnikih lahko kasno obliko OSP povzročajo tudi glivične okužbe.<sup>2-5</sup>

## DIAGNOZA OSP

Postavitev diagnoze se začne z anamnezo in kliničnim pregledom. Na OSP moramo sumiti pri vseh bolnikih z vstavljenim umetnim sklepom ter kliničnimi znaki vnetja (rdečina in oteklina sklepa, na dotik toplejša koža nad sklepom, edem kože iztekanje tekočine na mestu operativne rane, dehiscenco rane in povišano telesno temperaturo). Nadaljujemo z laboratorijskimi preiskavami krvi in sklepne tekočine ter slikovnimi, mikrobiološkimi in histopatološkimi preiskavami. Za potek zdravljenja, je optimalno da postavimo diagnozo oz. izključimo OSP pred revizijskim posegom. Vendar pa identifikacija patogena pred kirurškim posegom ne vpliva na vrsto revizijskega posega. Odločitev o optimalnem načinu kirurškega zdravljenja temelji na kliničnih in radioloških podatki.<sup>2,3,8</sup>

Pomembno je, da ločimo bolečino, ki jo povzroča OSP od tiste, ki jo povzroča aseptično omajanje proteze. Glavni simptom aseptičnega omajanja, je bolečina, ki se pojavi med gibanjem in/ali obremenitvijo proteze. Medtem ko je bolečina zaradi OSP prisotna tudi v mirovanju.<sup>1-3,8</sup>

## KRVNE PREISKAVE

Diagnostična obravnava OSP se začne z osnovnimi krvnimi preiskavami (KKS, CRP, SR ter pri akutno nastalih okužbah še prokalcitonin). V primeru zgodnje okužbe so vrednosti kazalcev vnetja (predvsem CRP in SR) močno povišane. V kompletni krvni sliki vidimo levkocitozo s pomikom v levo. Vrednost CRP-ja je običajno nad 100, hitrost SR pa je pri zgodnjih okužbah nepovedna.<sup>2,3</sup>

V prvih dneh po operaciji je vrednost CRP-ja še vedno povišana in najvišjo vrednost doseže drugi do tretji postoperativni dan, nato pa prične postopoma upadati. Normalizira se običajno v dveh do treh tednih po posegu. Vrednost SR pa se vrne na izhodiščno raven približno eno leto po vstavitvi primarne proteze. Pri odloženi in kasni obliki okužbe so levkociti običajno v mejah normale, ostali kazalci vnetja pa so blago povišani. Vrednost CRP nad 10 in hitrost SR nad 30 mm/h govori za OSP.<sup>1-3</sup>

## SLIKOVNE PREISKAVE

Slikovno diagnostiko začnemo z nativnim rentgenskim slikanjem, s pomočjo katerega izključimo ostale vzroke, ki bi lahko povzročali bolnikove težave. Najdbe, ki lahko govorijo v prid OSP so: radiolucenca (premera več kot 2 mm) na meji med kostjo in cementom, spremembe v poziciji sklepne proteze, razpoke v cementu ter novo nastala subperiostalna kostnina. Pri tem se moramo zavedati, da te najdbe niso specifične zgolj za OSP in jih lahko najdemo tudi pri aseptičnem omajanju.<sup>1,3,8</sup>

Dodatno lahko opravimo tudi ultrazvok prizadetega sklepa. Gre za neinvazivno metodo s pomočjo katere ugotavljamo navzočnost tekočine v sklepu. Opravimo lahko tudi ultrazvočno vodeno punkcijo, s pomočjo katere lažje odvzamemo vzorec sklepne tekočine iz katere nato poskušamo izolirati povzročitelja vnetja.<sup>1-3,8</sup>

Pri zgodnjih OSP dodatnih slikovnih preiskav običajno ne opravljamo. Računalniška tomografija (CT) in magnetno resonančno slikanje (MR) nam sicer dobro prikazujeta kontrast med normalnim in vnetno spremenjenim tkivom, vendar pa zaradi artefaktov (ki jih povzročajo materiali protez), nista uporabni.<sup>1-3,8</sup>

Kadar sumimo na odloženo ali kasno obliko OSP lahko opravimo scintigrafsko preiskavo. Trofazna scintigrafija s tehnejem ima pri diagnostiki OSP veliko senzitivnost (90-100 %), vendar je specifičnost za vnetje majhna (30-40 %). Tako normalen scintigrafski izvid izključuje vnetje proteze, pozitiven izvid pa nam OSP ne potrdi. Preiskava z radioaktivnim tehnejem je v prvih dveh letih po vstavitvi proteze manj specifična, zaradi remodelacije kostnine ob protezi.<sup>1,3,5,8</sup>

Novejša preiskava v nuklearni medicini je pozitronska emisijska tomografija (PET-CT). Slabost pa je v specifičnosti preiskave, saj slabo loči med aseptičnim in septičnim omajanjem proteze. Povečan privzem glukoze v okolici proteze, opazamo tudi pri aseptičnem omajanju, saj gre za neinfekcijsko vnetno reakcijo.<sup>2,3</sup>

## ANALIZA SKLEPNE TEKOČINE

Aspiracija sklepne tekočine je zelo pomembna preiskava v diagnozi OSP in jo moramo opraviti pred vsako revizijsko operacijo. Sklepno tekočino nato pošljemo na biokemične in mikrobiološke preiskave.

**Mikrobiološka analiza** sklepne tekočine, ali abscesnih votlin ob protezi, je pomembna preiskava s pomočjo katere dokazujemo OSP. Specifičnost preiskave je 95 %, senzitivnost pa med 45 in 75 %. Na rezultat lahko vpliva nizko število mikrobov, njihova počasna rast ali časovno predolg transport v laboratorij.<sup>1,3,8</sup>

Pri **biokemični analizi** določimo število levkocitov in delež granulocitov v sklepnih tekočini. Predstavlja preprosto, hitro in hkrati natančno preiskavo, s pomočjo katere ločujemo med OSP in aseptičnim omajanjem proteze.<sup>1,3,8</sup>

**Tabela 3:** Vrednost levkocitov in % granulocitov pri okužbi sklepa.

	Št. levkocitov (x 10 <sup>9</sup> )	Delež granulocitov (%)
Septični artritis (nativni sklep)	20-100	> 75
Vnetje kolčne proteze	> 4,2	> 80
Vnetje kolenske proteze	> 1,7	> 65

## DOLOČITEV ALFA DEFENZINA

Pri diagnozi OSP si lahko pomagamo tudi z določitvijo biomarkerjev v sinovijski tekočini. Eden izmed teh markerjev je alfa defenzin. Gre za protimikrobni peptid, ki ga izločajo aktivirani nevtrofilci in se sprošča kot odziv na okužbo. Prisotnost alfa defenzina v sinovialni določimo s pomočjo Alfa Defenzin Lateral Flow testa (ADLF test). Gre za kvalitativno metodo, ki jo lahko izvedemo takoj po pridobitvi aspirata. Kljub visoki specifičnosti (99,3 %) ima preiskava relativno nizko senzitivnost (54,4 %) in je zaradi tega uporaba v klinični praksi vprašljiva.<sup>1,3,8</sup>

## INTRAOPERATIVNI ODVZEM TKIVNIH VZORCEV

Med operacijo odvezamo vsaj pet vzorcev tkiva ob okuženi protezi. Praviloma na mestu, kjer je tkivo makroskopsko najbolj spremenjeno). Pridobljene vzorce nato pošljemo na mikrobiološko preiskavo, histopatološki pregled ter na preiskavo verižne reakcije s polimerazo (PCR). Zaradi slabše senzitivnosti in verjetnosti kontaminacije se jemanju brisov praviloma izogibamo.<sup>1,3,5,8</sup>

## HISTOPATOLOŠKA PREISKAVA

O pozitivnem histopatološkem izvidu, govorimo kadar si pri 400 kratni povečavi, prikažemo več kot 5 nevtrofilnih granulocitov, v vsaj 5 vidnih poljih. Stopnja infiltracije z vnetnimi celicami, lahko močno variira med vzorci, odvzetimi pri istem bolniku. Zato je pomembno, da vzorec vzamemo na mestu kjer deluje tkivo najbolj vnetno spremenjeno. Senzitivnost preiskave je več kot 80 %, specifičnost pa več kot 90 %.<sup>1,3,8</sup>

## MIKROBIOLOŠKA ANALIZA KULTURE TKIVNIH VZORCEV

Je najbolj zanesljiv način identifikacije mikroba, ki povzroča OSP. Omogoča nam tudi določitev občutljivosti na protimikrobna zdravila. Senzitivnost kulture tkivnih vzorcev se giblje med 65 in 94 %. Občutljivost se povečuje z večanjem števila vzorcev. Običajno med revizijskim posegom odvezamo vsaj tri vzorce za kulture. Dokončnega povzročitelja OSP dokažemo, kadar v vsaj 2 tkivnih vzorcih osamimo isti patogen. Kadar v eni kulturi izoliramo nizko virulentni patogen (koagulaza negativni stafilokoki, *Cutibacterium acnes*) moramo pomisliti na možnost kontaminacije med odvzemom vzorca. V primeru osamitve visoko virulentnega mikroorganizma (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, po Gramu negativni bacili) ter intraoperativnih znakov gnojnega vnetja, je dovolj že en pozitiven tkivni vzorec.<sup>1,3,8</sup>

## VERIŽNA REAKCIJA S POLIMERAZO ALI PCR

Gre za diagnostično preiskavo, s pomočjo katere pomnožimo dele DNA, ki so značilni za določen mikroorganizem. Za njo je značilna visoka senzitivnost in specifičnost. Uporabna je predvsem pri bolnikih, ki so pred odvzemom vzorca na antimikrobni terapiji. Pomanjkljivost te metode je v visokih stroških in veliki možnosti kontaminacije vzorca, kar vodi v lažno pozitivne rezultate. Prav tako s to metodo ne dobimo podatkov o antimikrobni občutljivosti.<sup>1,3,4,8</sup>

## SONIKACIJA

Gre za diagnostično metodo pri kateri odstranjeno sklepno protezo in/ali njene dele potopimo v ultrazvočno kopel. S pomočjo nizko-frekvenčnih ultrazvočnih valov, ki prehajajo skozi tekočino, odstranimo biofilm iz površine proteze, v tekočino (sonikat). Iz sonikata nato kultiviramo povzročitelja OSP. Prednost te metode je v višji senzitivnosti, v primerjavi z analizo kultur tkivnih vzorcev (79 % proti 54 %). Preiskava je smiselna predvsem pri odloženih in kasnih okužbah OSP.<sup>1,3,8</sup>

## ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja okuženega sklepa je eradikacija povzročitelja ter povrnitev funkcije umetnega sklepa. Način zdravljenja je odvisen od večih dejavnikov (trajanje okužbe, vrsta povzročitelja in njegove občutljivosti na antimikrobno terapijo, stanje proteze, kostnine in okolnih mehkih tkiv ter bolnikova spremljajoča obolenja). Zmeraj pa je potrebna kombinacija kirurškega posega in antibiotične terapije. Kirurški način zdravljenja zajema:

- debridma z ohranitvijo proteze,
- menjava sklepne proteze (enostopenjska ali dvostopenjska),
- trajna odstranitev proteze in/ali amputacija uda ter
- dolgotrajna antibiotična terapija.

Algoritem zdravljenja na Ortopedskem oddelku UKC Maribor, temelji na švicarskem pristopu avtorjev Zimmelij, Trampuža in Ochsnerja. Pri natančnem upoštevanju tega algoritma, je uspešnost zdravljenja med 80 in 90 %.<sup>1,3,9</sup>

## KIRURŠKI NAČIN

### Ohranitev proteze

**Debridement z ohranitvijo proteze (DAIR - Debridement and implant retention)** je kirurški poseg med katerim odstranimo vso vneto in/ali nekrotično tkivo ter zamenjamo vse zamenljive dele proteze, preostale dele pa mehansko očistimo. Namen mehanskega čiščenja je odstranitev formiranega biofilma s površine proteze.

Za DAIR se odločimo pri akutni obliki OSP; kadar gre za zgodnjo po-operativno okužbo (< 4 tedne po vstavitvi proteze), ali v primeru, ko simptomi trajajo maksimalno 3 tedne. Kontraindikacije so omajanje proteze, defekt mehkih tkiv ter formirana abscesna votlina in/ali fistula. V tem primeru se odločimo za odstranitev in reimplantacijo proteze. Po operativnem posegu nadaljujemo najprej z izkustveno antimikrobno terapijo (3-5 dni oz. do prejema rezultatov kultur in sonikacije). Sledi usmerjeno antibiotično zdravljenje, najprej 2 do 4 tedne intravenozno, nato še 8 do 10 tednov per os (skupno 3 mesece) Prva kontrola v ortopedski ambulanti je en teden po zaključeni antibiotični terapiji, s svežimi laboratorijskimi izvidi.<sup>3,6,9</sup>

### Odstranitev in reimplantacija proteze

V primerih ko je čas trajanja simptomov daljši od 3 tednov (formiral se je zrel biofilm), je potrebno odstraniti celotno protezo. Pri tem imamo dve možnosti, enostopenjsko ali dvostopenjsko menjavo proteze. Slednja je dolgo časa veljala za zlati standard zdravljenja kroničnih OSP. Novejše študije pa so pokazale, da je odstotek ponovnih okužb po eno- in dvostopenjski menjavi podoben. Prav tako je dvostopenjska menjava

proteze povezana z daljšo hospitalizacijo, daljšim časom imobilizacije, slabšim funkcionalnim izidom ter višjimi stroški zdravstvene oskrbe. Posledično se je, v zadnjem obdobju, kot zlati standard zdravljenja kroničnih OSP uveljavila enostopenjska menjava proteze.<sup>3,6,9</sup>

#### **a) Enostopenjska menjava sklepne proteze**

V enem posegu najprej odstranimo staro protezo, kateri sledi debridma mehkega tkiva in kostnine ter nato vstavitve nove proteze. Predpogoj za tako obliko zdravljenja so: dobro splošno zdravstveno stanje bolnika (brez težkih pridruženih bolezni), ohranjena mehka tkiva ter odsotnost abscesne votline in/ali fistule. Kontraindikacija za enostopenjsko menjavo je tudi okužba z bakterijami, ki jih težko zdravimo, *angl.* "difficult to treat" (to so bakterije, ki so odporne na rifampicin, ciprofloksacin, ESBL, *Pseudomonas spp.*, glive itd). Ob upoštevanju kriterijev je uspešnost tega zdravljenja med 86 in 100 %.

Po posegu sledi izkustveno antimikrobno zdravljenje (3-5 dni oz. do prejema rezultatov kultur in sonikacije). V primeru, da je povzročitelj OSP znan, lahko že pred operacijo pričnemo z antibiotičnim zdravljenjem (idealno 14 dni pred posegom). Ko dobimo rezultate kultur, sledi usmerjeno antibiotično zdravljenje, najprej i.v. (za 2 do 4 tedne) ter nato še per os (za 8 do 10 tednov).<sup>1,3,6,9</sup>

#### **b) Dvostopenjska menjava sklepne proteze**

Pri tej obliki zdravljenja OSP, bolnik potrebuje 2 operativna posega. Pri prvem posegu odstranimo protezo in v njeno ležišče vstavimo z antibiotikom impregniran cementni distančnik oz. spacer. Naloga distančnika je: lokalno antibiotično delovanje, ohranjanje mišičnega tonusa, preprečevanje tvorbe brazgotinskega tkiva ter omogoča mobilnost sklepa (v primeru kolka in kolena tudi hojo z delno obremenitvijo). Sledi krajši (2-4 tedne) ali daljši (4-6 tednov) interval, pred ponovno implantacijo proteze. Za daljši interval se odločimo, kadar izoliramo "difficult to treat" bakterijo. Intervali daljši od 8 tednov niso priporočljivi, saj koncentracija antibiotika v cementu pade pod minimalno inhibitorno koncentracijo. V času do re-implantacije proteze, je bolnik na i. v. antibiotični terapiji (sprva empirična, nato usmerjena).<sup>1,3,6,9</sup>

Po premoru sledi implantacija nove proteze ter ponovno antibiotično zdravljenje, v trajanju 6 tednov (v primeru negativnih tkivnih kultur, odvzete ob re-implantaciji) ali 12 tednov (v primeru pozitivnih tkivnih kultur, odvzete ob re-implantaciji).

Ta način zdravljenja je rezerviran za bolnike z močno vneto spremenjenim okoliškimi mehkim tkivom ter kadar je prisotna fistula in ali abscesi. Kadar gre za okužbo z bakterijami, ki jih težko zdravimo, je to edini način uspešnega zdravljenja OSP.



## **Trajna odstranitev proteze**

Gre za terapijo izbora pri imunsko-oslabelih bolnikih in bolnikih, kjer menjava proteze ne bo vplivala na funkcionalni rezultat. Prav tako se za trajno odstranitev proteze odločimo pri bolnikih, kjer je bila predhodna re-implantacija proteze neuspešna in imajo visoko tveganje za rekurentne OSP.<sup>1,3,9</sup>

Pri pacientih z okužbo kolčne proteze, se odločimo za resekcijsko artroplastiko brez artrodeze t.i. viseči kolk. Po posegu se sklepni prostor napolni z brazgotinskim tkivom, ki služi kot neke vrste psevdartroza. Prizadeta noga je krajša, bolečina pa po nekaj mesecih izgine. Na nivoju kolenskega sklepa, pa se običajno odločimo za artrodezo. V primeru, da mehka tkiva tega ne dovoljujejo, opravilo nadkolensko amputacijo uda.<sup>1,3,6,9</sup>

## **Dolgotrajna antibiotična supresija**

Ta oblika zdravljenja je rezervirana za bolnike, ki niso sposobni za kirurški poseg ali ga zavračajo. Cilj je zaviranje vnetja in preprečevanje septičnih zapletov. V tem primeru opravimo aspiracijo prizadetega sklepa, za določitev povzročitelja. Sledi antibiotično zdravljenje, ki je sprva intra venozno in nato peroralno. Dolgotrajno antibiotično zdravljenje je povezano s številnimi stranskimi učinki in pojavom odpornih bakterij.<sup>1,3,9</sup>

## **Oblikovanje kronične fistule**

V redkih primerih se odločimo za iatrogeno oblikovanje fistule. Pri tem namerno ustvarimo povezavo med protezo in zunanostjo z namenom iztekanja gnojne vsebine. V teh primerih antibiotična terapija ni potrebna. Ta oblika zdravljenja je rezervirana za polimorbidne bolnike, ki so inoperabilni in ne rabijo funkcionalnega sklepa. Jim pa z oblikovanjem fistule lajšamo simptome, ki jih povzroča OSP.<sup>1,3,9</sup>

## **ZAKLJUČEK**

Okužbe umetnih sklepov praviloma povzroča majhno število mikrobov, ki rastejo v biofilmu na površini vsadkov. Sedanje metode za diagnostiko proteznih okužb še vedno temeljijo na osamitvi povzročitelja iz sinovijalne tekočine ali obproteznega tkiva v kulturi. Uspešno zdravljenje okužb umetnih sklepov vključuje kirurško in antimikrobno zdravljenje. Za uspešno preprečevanje OSP je pomembna predoperativna, perioperativna in postoperativna oskrba bolnika. Pred samo operacijo je pomembno, da pri bolniku izključimo aktivno okužbo ter po potrebi poseg prestavimo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da je le ta dobro urejena. Kadilce pa je predoperativno potrebno opozoriti, da imajo večje tveganje za nastanek

OSP. Perioperativno se za preprečevanje okužb uporablja profilaktični odmerek antibiotika (najpogosteje cefalosporin prve generacije). Aplicira se ga 30 do 60 minut pred incizijo. Odmerek antibiotika ponovimo kadar poseg traja več kot 2 uri. Večina OSP (20-40 %) nastane po hematogeni poti. Predvsem okužbe kože so najpomembnejši izvor hematogenih okužb sklepnih protez sledijo okužbe sečil in pljučnice. Pomembno je, da vse okužbe hitro prepoznamo in jih aktivno zdravimo. Vsem bolnikom z vstavljenim umetnim sklepom, prav tako priporočamo skrb za ustno higieno ter izogibanje večjih posegov na zobovju vsaj eno leto po vstavitvi proteze.<sup>1,3,10</sup>

## Literatura in viri:

1. EFORT Open Rev 2019;4:482-494. DOI: 10.1302/2058-5241.4.180092
2. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(2):302-345. doi:10.1128/CMR.00111-13
3. Aggarwal VK, Rasouli MR, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: Current concept. Indian J Orthop. 2013;47(1):10-17. doi:10.4103/0019-5413.106884
4. Barrett L, Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. J Antimicrob Chemother. 2014 Sep;69 Suppl 1:i25-7. doi: 10.1093/jac/dku250. PMID: 25135085.
5. Tande AJ, Gomez-Urena EO, Berbari EF, Osmon DR. Management of Prosthetic Joint Infection. Infect Dis Clin North Am. 2017 Jun;31(2):237-252. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.009. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28366224.
6. Artroza in endoprotetika sklepov - XVII mariborsko ortopedsko srečanje. Zbornik predavanj. Vogrin M, ur. Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, 2021
7. Artroza in endoprotetika sklepov - VI mariborsko ortopedsko srečanje. Zbornik predavanj. Vogrin M, ur. Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, 2007
8. [https://www.uptodate.com/contents/prosthetic-joint-infection-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=prosthetic%20joint%20infection&source=search\\_result&selectedTitle=2~70&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H1796561833](https://www.uptodate.com/contents/prosthetic-joint-infection-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=prosthetic%20joint%20infection&source=search_result&selectedTitle=2~70&usage_type=default&display_rank=2#H1796561833)
9. [https://www.uptodate.com/contents/prosthetic-joint-infection-treatment?search=prosthetic%20joint%20infection&topicRef=7664&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/prosthetic-joint-infection-treatment?search=prosthetic%20joint%20infection&topicRef=7664&source=see_link)
10. [https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-prosthetic-joint-and-other-types-of-orthopedic-hardware-infection?search=prosthetic%20joint%20infection&topicRef=7665&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-prosthetic-joint-and-other-types-of-orthopedic-hardware-infection?search=prosthetic%20joint%20infection&topicRef=7665&source=see_link)

# ASEPTIČNA OPERATIVNA TEHNIKA IN PERIOPERATIVNA ANTIBIOTIČNA ZAŠČITA PRI REKONSTRUKCIJAH DOJKE Z VSADKI

## ASEPTIC OPERATIVE TECHNIQUE AND PERIOPERATIVE ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN BREAST RECONSTRUCTION WITH IMPLANTS

**Minja Gregorič**

**Ključne besede:**

prsni vsadki; trojna antibiotična raztopina; povidon jod

**Key words:**

breast implants; triple antibiotic solution; povidone iodine

### IZVLEČEK

Za rekonstrukcijo dojke z vsadki se po svetu odloča mnogo žensk. Ena izmed pomembnih pomanjkljivosti te vrste rekonstrukcije dojke je povečana možnost okužbe operativne rane, do katere pride pri 5-10 % bolnic. V primeru okužbe je vsadek v veliki večini primerov potrebno odstraniti, kar zaplete zdravljenje in podaljša čas do končnega rezultata. Poleg tega lahko tudi subklinična okužba povzroči nastanek dveh drugih zapletov, kapsularne kontrakcije in zelo redkega BIA-ALCL (z vsadki povezanega anaplastičnega velikoceličnega limfoma). Zaradi naštetega so kirurgi izoblikovali protokole za zmanjšanje možnosti okužbe pri operacijah rekonstrukcije dojke z vsadki. Ti vsebujejo preventivni sistemski antibiotik, spiranje žepa in/ali namakanje vsadka v aseptični ali antibiotični raztopini ter natančna navodila glede aseptičnega dela med samo operacijo. Protokoli so različni in zaenkrat ni dovolj zanesljivih raziskav, ki bi ponudile enotno priporočilo za optimalni protokol, predvsem glede sestavnih delov namakalne raztopine.

### ABSTRACT

Implant-based breast reconstruction is a choice for many women worldwide. A major drawback of this type of reconstruction is its heightened risk for infection of the operative site which occurs in 5-10% of cases. In case of infection most of the implants have to be removed and this complicates healing and prolongs the time to reach the final result. Also a subclinical infection can lead to two other feared complications namely capsular contraction and the rare BIA-ALCL. The clinically significant impact of infection has brought clinicians to create infection reduction protocols. They usually mean administering a systemic antibiotic, irrigation of the pocket and/ or implant with antiseptic or triple antibiotic solution and following strict

aseptic work conditions at the operating table. But protocols differ and so far no sufficiently reliable data to recommend a single optimal protocol exists, especially regarding the constituents of the irrigation.

## UVOD

Pri vstavljanju kateregakoli umetnega materiala v telo se mora kirurg zavedati, da je v trenutku vstavitve povečal možnost za perioperativno okužbo operativne rane. V telo namreč vstavlja tujek, ki ni prekrvljen in že samo zaradi tega dejstva pomeni povečano tveganje za zaplete, ki lahko vodijo v okužbo. Dodatno tveganje predstavlja rokovanje z vsadkom, od hrambe sterilnega vsadka do odpiranja ovoja in vstavljanja v telo. Zaradi tega je vsaka kirurška stroka skušala razviti svoja pravila za strogo aseptično delo z vsadki, vključno z zaščito s preventivnimi antibiotiki, tako lokalno kot sistemsko.

Pri rekonstrukciji dojk po mastektomiji zaradi raka dojke je v svetu zelo pogosta izbira rekonstrukcije (okoli 70 %) umetni material. Večinoma se vstavlja v tkivo najprej tkivni razširjevalec ali ekspander in nato v drugi fazi končni vsadek. Včasih je možna tudi takojšnja vstavitev končnega vsadka (DTU- direct to implant) in s tem enostopenjska rekonstrukcija. Pri večini posegov pa gre za dvostopenjsko rekonstrukcijo in je tako bolnica dvakrat izpostavljena tveganju okužbe zaradi vstavljanja vsadka.

Da bi tveganje okužbe zmanjšali na najmanjšo možno raven, pri rekonstrukcijah dojk z vsadki praviloma uporabljamo perioperativno sistemsko izkustveno antibiotično zaščito, hkrati pa uporabljamo različne protokole rokovanja z vsadkom in irigiranja žepa, v katerega ga vstavljamo.

## PROFILAKTIČNA IN PERIOPERATIVNA SISTEMSKA ANTIBIOTIČNA ZAŠČITA

Pri vsaki bolnici, ki potrebuje rekonstrukcijo dojke in se je odločila za vstavitev prsnega vsadka (z ali brez vmesne faze tkivnega razširjevalca), uvedemo preventivni izkustveni antibiotik. Protokoli uporabe so različni, mnogi kirurgi pa se odločajo za cefazolin. Gre za širokospektralni cefalosporinski antibiotik 1. generacije, ki zelo dobro pokrije izpostavljenost gram pozitivnim in nekaterim gram negativnim bakterijam, ki so velikokrat prisotne med operativnimi postopki. Prav tako ima dober varnostni profil in nizko ceno.<sup>1</sup> Običajno se ga daje zdravim odraslim osebam 1-2 g iv. 30 do 60 minut pred operacijo, pri operacijah daljših od 2 uri se lahko aplicira 500 mg do 1 g iv. med samo operacijo (navadno po 4 urah), nato pa dalje 1 g iv. na 6- 8 ur v 24 urah.<sup>2</sup> Za osebe, težje od 120 kg, nekateri priporočajo začetna dozo 3 g iv.<sup>3</sup>, vendar pa za to ni zadostnih dokazov in je doza 2 g najverjetneje zadostna tudi pri bolnicah z BMI nad 30.<sup>4</sup> Trajanje dajanja antibiotične zaščite je različno. Nekateri kirurgi se odločijo zgolj za profilakso, se pravi aplicirajo samo prvo dozo, večina aplicira skupno 3 doze. V naši

ustanovi praviloma nadaljujemo z aplikacijo do odstranitve drenov, ki jih odstranimo ob zmanjšanju sukcije pod 30 ml, to pa je navadno med 1. in 4. pooperativnim dnevom.

## **PRIPRAVA ŽEPA ZA VSADEK IN ROKOVANJE Z VSADKOM**

Pred operacijo pripravimo operativno polje na običajen način. Če gre za sekundarno rekonstrukcijo, se lahko v zadnjem koraku odločimo še za lepljenje sterilne prozorne folije preko razkuženega prsnega koša, tako da minimaliziramo možnost vdora kožne flore in naredimo incizijo po mastektomijski brazgotini preko folije. Če gre za primarno rekonstrukcijo, onkološki ginekolog najprej naredi mastektomijo in zaradi praktičnosti njihovega dela posega folijo izpustimo.

Nato sledi priprava žepa, v katerega bomo vstavili vsadek. Vsadek večinoma vstavljamo subpektoralno, torej pod veliko prsno mišico. Ta pokrije večji del vsadka. Navadno je potrebno za oblikovanje dovolj velikega žepa privzdigniti tudi del mišice serratus anterior in včasih fascijo zgornjega dela preme trebušne mišice. Kirurg se lahko odloči tudi zgolj za dvig velike prsne mišice in preostali del prekrije z umetnim materialom, mrežico (mesh) ali acelularnim dermalnim matriksom (ADM, acellular dermal matrix). S slednjim naredimo manj škode na bolničinem telesu, vstavimo pa dodaten umeten material, ki lahko prav tako predstavlja vzrok slabega celjenja in potencialen vir okužbe.<sup>5</sup>

Druga možnost je vstavljanje vsadka prepektoralno, torej nad veliko prsno mišico. Pri tej možnosti je nujno, da imamo na razpolago zadosti debel sloj podkožja in kože, minimalno 2 cm<sup>6</sup>, saj med vsadkom in zunanostjo ni drugega tkiva. Ta možnost je zaradi navadno tanjšega sloja zaščite nad vsadkom lahko še bolj nevarna za okužbe. Vsako manjše razprtje rane namreč izpostavi vsadek okolju in je okužba vsadka ob tem zelo verjetna. Sicer je tudi pri prepektoralnem žepu možno uporabiti mrežico ali ADM. V raziskavah pa niso našli statistično značilno pomembne razlike v okužbi med skupinama bolnic glede na izbor pre- ali sub- pektoralnega žepa.<sup>7</sup>

Ne glede na izbiro lokacije žepa se kirurg zaradi zmanjšanja možnosti vnosa mikroorganizmov in njihovega razmnoževanja praviloma odloči za uporabo antibiotične ali antiseptične raztopine, s katero spira žep in/ ali v katero namoči vsadek. Namakanje v antibiotični oz. antiseptični raztopini je tema, kateri je v plastični in rekonstrukcijski kirurgiji tako zaradi množičnega vstavljanja vsadkov v estetske namene kot zaradi rekonstrukcije dojk z vsadki namenjeno precej pozornosti. Namakanje v trojni antibiotični raztopini (TAB, triple antibiotic solution) se promovira tudi v sklopu 14- točkovnega načrta, s katerim naj bi zmanjšali možnost nastanka kapsularne kontrakcije in z vsadki povezanega anaplastičnega velikoceličnega limfoma (BIA-ALCL), ki predstavljata pomembna zapleta pri uporabi vsadkov, s tem da je slednji na srečo izjemno redek (8). Biofilm, ki nastane na površini vsadka, naj bi bil namreč povezan z omenjenima zapletoma. Makroteksturirane površine vsadkov naj bi omogočale lažji nastanek biofilma, tako da se močno umikajo iz uporabe in jih

nadomeščajo mikroteksturirane in gladke površine<sup>8</sup>. Najpogostejša kombinacija antibiotikov v trojni antibiotični raztopini je cefazolin (1 g), gentamicin (80 mg) in bacitracin (50,000 U)<sup>9</sup>, priporočen čas kontakta žepa z raztopino je 5 minut<sup>10</sup>. Možne pa so številne druge kombinacije antibiotikov.

Za irigacijo žepa se poleg antibiotične raztopine največ uporablja še 10 % povidon jod (betadine),  $\geq 50\%$  raztopina.<sup>10,11</sup> FDA (Food and drug administration) je povidon jod prepovedala za uporabo v letu 2000 in od takrat se v ZDA praviloma ni uporabljala. Prepoved uporabe za namakanje žepa in vsadka pri augmentaciji dojke je dvignila leta 2017. V ZDA tako sedaj številni uporabljajo tudi kombinacijo TBA in betadina.<sup>10</sup> Nekateri raziskave pa vseeno kažejo na določene prednosti povidon joda proti TBA zaradi širokega antibakterijskega spektra, učinkovitosti proti nastanku biofilma, odsotnosti odpornosti in alergijskih reakcij nanj<sup>12</sup>. Učinkovit je proti številnim multirezistentnim bakterijam (npr. *S. aureus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Mycobacterium*) in nekaterim glivam ter virusom. Medtem pa odpornost bakterij na določene antibiotike narašča, večina gram negativnih bakterij je tako že rezistentna na bacitracin<sup>12</sup>. Glede na te podatke, vključno z dostopnostjo in nizko ceno, je zaenkrat povidon jod dobra izbira namakanja žepa in vsadka ter ga zato uporabljamo tudi v našem centru.

Nekateri avtorji predlagajo tudi uporabo hipoklorne kisline<sup>9,13</sup> ali nizke koncentracije klorheksidina<sup>13,14</sup>, za dokaz njihove resnične učinkovitosti pa je potrebnih več raziskav.

Raziskave doslej niso uspele zanesljivo dokazati statistično pomembne razlike med uporabljenimi namakalnimi sredstvi, z izjemo slabe učinkovitosti fiziološke raztopine. Večinoma se predlaga uporaba raztopine povidon joda ali TAB, za prednost uporabe ene ali druge pa ni dovolj zanesljivih podatkov<sup>10,12-14</sup>.

Septembra letos je bila objavljena prospektivna, dvojno slepa randomizirana raziskava, ki je v teku in raziskuje rezultate uporabe trojne antibiotične raztopine, v kateri najdemo gentamicin (80 mg), vankomicin (1 g) in cefazolin (1 g) v 500 ml fiziološke raztopine. Ta in podobne raziskave bi lahko v prihodnje determinirale idealno raztopino za namakanje, ki bo maksimalno zmanjšala zaplete, povezane z nastankom bakterijskega filma na površini vsadkov.<sup>15</sup>

Ob vsem naštetem je izjemno pomembno tudi absolutno upoštevanje pravil aseptičnega dela. Po spiranju žepa z izbrano raztopino je potrebna ponovna sterilna priprava operativnega polja, dodajanje svežih sterilnih kompres za enkratno uporabo za omejitev ožjega sterilnega polja, menjava rokavic celotnega tima (kirurg jih mora zamenjati tik pred dotikom vsadka) ter namakanje samega vsadka v izbrani raztopini zadostno število minut. Pred vstavljanjem vsadka v pred-pripravljeni žep je potrebno žep razširiti s sterilnimi kljukami, predhodno razkuženimi v izbrani raztopini. Ob vstavljanju vsadka je pomembno, da se le-ta ne dotakne kože. Tak način dela je potreben do popolnega zaprtja vsadka z okolnim tkivom, za kar je potrebna maksimalna pozornost celotnega operativnega tima.

## ZAKLJUČEK

Vstavev prsnih vsadkov je priljubljen izbor vrste rekonstrukcije dojke po mastektomiji tako pri bolnicah kot pri kirurghih, saj je relativno enostaven in hiter, bolnice pa po njem hitro okrevaajo. Ena izmed pomembnih slabosti te vrste rekonstrukcije je možnost okužbe vsadkov, ki praviloma pomeni potrebo po odstranitvi le-teh z novo operacijo, daljšo antibiotično terapijo ter podaljšan čas do končne rekonstrukcije dojke, ki predstavlja vsaj še eno novo operacijo. Možnost okužbe lahko zmanjšamo z ustrezno perioperativno antibiotično zaščito in pravilnim ravnanjem z vsadkom, ki vključuje uporabo izbrane aseptične ali antibiotične raztopine ter popolno spoštovanje aseptičnega načina dela. Za priporočilo točno določene raztopine za izpiranje žepa in/ali namakanje vsadka pred vstavitvijo pa so potrebne še dodatne prospektivne randomizirane raziskave.

## Literatura in viri:

1. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA; American Society of Health-System Pharmacists (ASHP); Infectious Diseases Society of America (IDSA); Surgical Infection Society (SIS); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013 Feb;14(1):73-156. doi: 10.1089/sur.2013.9999. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23461695.
2. Pridobljeno z: <https://www.drugs.com/dosage/cefazolin.html>, dne 27.10.2022
3. Hussain Z, Curtain C, Mirkazemi C, Gadd K, Peterson GM, Zaidi STR. Prophylactic Cefazolin Dosing and Surgical Site Infections: Does the Dose Matter in Obese Patients? *Obes Surg*. 2019 Jan;29(1):159-165. doi: 10.1007/s11695-018-3497-0. PMID: 30267229; PMCID: PMC6320352.
4. Chen X, Brathwaite CE, Barkan A, Hall K, Chu G, Cherasard P, Wang S, Nicolau DP, Islam S, Cunha BA. Optimal Cefazolin Prophylactic Dosing for Bariatric Surgery: No Need for Higher Doses or Intraoperative Redosing. *Obes Surg*. 2017 Mar;27(3):626-629. doi: 10.1007/s11695-016-2331-9. PMID: 27520693.
5. Hallberg H, Rafnsdottir S, Selvaggi G, Strandell A, Samuelsson O, Stadig I, Svanberg T, Hansson E, Lewin R. Benefits and risks with acellular dermal matrix (ADM) and mesh support in immediate breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg*. 2018 Jun;52(3):130-147. doi: 10.1080/2000656X.2017.1419141. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29320921.
6. Graziano FD, Henderson PW, Jacobs J, Salzberg CA, Sbitany H. How to Optimize Prepectoral Breast Reconstruction. *Aesthet Surg J*. 2020 Nov 17;40(Suppl 2):S22-S28. doi: 10.1093/asj/sjaa214. PMID: 33202014.
7. Li Y, Xu G, Yu N, Huang J, Long X. Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction: A Meta-analysis. *Ann Plast Surg*. 2020 Oct;85(4):437-447. doi: 10.1097/SAP.0000000000002190. PMID: 31913902.

8. Adams WP Jr, Culbertson EJ, Deva AK, R Magnusson M, Layt C, Jewell ML, Mallucci P, Hedén P. Macrot textured Breast Implants with Defined Steps to Minimize Bacterial Contamination around the Device: Experience in 42,000 Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Sep;140(3):427-431. doi: 10.1097/PRS.0000000000003575. PMID: 28841597.
9. Bamba R, Tran PC, Mailey BA, Lin J, DeBrock W, Dawson S, Sinha M, Hartman BC, Hadad I, Lester ME, Hassanein AH. Comparison of Breast Reconstruction Outcomes Using Oxychlorosene versus Triple Antibiotic Solution for Pocket Irrigation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Aug 18;10(8):e3975. doi: 10.1097/GOX.0000000000003975. PMID: 35999887; PMCID: PMC9390816.
10. Epps MT, Langsdon S, Pels TK, Lee TM, Thurston T, Brzeziński MA. Antimicrobial Irrigation and Technique during Breast Augmentation: Survey of Current Practice. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019 Aug 8;7(8):e2310. doi: 10.1097/GOX.0000000000002310. PMID: 31592371; PMCID: PMC6756664.
11. Fernández-Ibarburu B, Díaz-Navarro M, Ibarra G, Rivera A, Hafian R, Irigoyen Ñ, Carrillo R, Pérez-Cano R, Muñoz P, García-Ruano Á, Lasso JM, Gumbre M. Efficacy of Povidone Iodine Against Microbial Biofilms in Breast Implants With Different Textures: Results From an *in vitro* Study. *Front Microbiol*. 2022 Mar 29;13:868347. doi: 10.3389/fmicb.2022.868347. PMID: 35422778; PMCID: PMC9002313.
12. Dang T, Yim N, Tummala S, Parsa AA, Parsa FD. Povidone-Iodine versus antibiotic irrigation in breast implant surgery: Revival of the ideal solution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 Feb;73(2):391-407. doi: 10.1016/j.bjps.2019.09.007. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31582320.
13. Awad AN, Heiman AJ, Patel A. Implants and Breast Pocket Irrigation: Outcomes of Antibiotic, Antiseptic, and Saline Irrigation. *Aesthet Surg J*. 2022 Jan 12;42(2):NP102-NP111. doi: 10.1093/asj/sjab181. PMID: 33836057.
14. Baker, Nusaiba F. PhDa; Hart, Alexandra M. MDb; Carlson, Grant W. MDb; Losken, Albert MDb. A Systematic Review of Breast Irrigation in Implant-Based Breast Surgery. *Annals of Plastic Surgery*: March 2021 - Volume 86 - Issue 3 - p 359-364. doi: 10.1097/SAP.0000000000002481
15. Hemmingsen MN, Larsen A, Weltz TK, Ørholt M, Wiberg S, Bennedsen AK, Bille C, Carstensen LF, Jensen LT, Bredgaard R, Koudahl V, Schmidt VJ, Vester-Glowinski P, Hölmich LR, Sørensen SJ, Bjarnsholt T, Damsgaard T, Herly M. Prophylactic treatment of breast implants with a solution of gentamicin, vancomycin and cefazolin antibiotics for women undergoing breast reconstructive surgery: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (The BREAST-AB trial). *BMJ Open*. 2022 Sep 17;12(9):e058697. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058697. PMID: 36115667; PMCID: PMC9486197.



# OKUŽBA KIRURŠKE RANE PO APENDEKTOMIJI PRI OTROCIH V UKC MARIBOR V OBDOBJU 2017-2021

## SURGICAL SITE INFECTIONS AFTER APPENDECTOMY IN CHILDREN IN UMC MARIBOR IN THE PERIOD BETWEEN 2017 AND 2021

**Sibila Unuk, Maja Vičič, Milena Senica Verbič**

**Ključne besede:**

vnetje slepiča; kirurško zdravljenje; otroci; okužba kirurške rane

**Key words:**

appendicitis; surgical treatment; children; surgical site infection

### **IZVLEČEK**

Akutni apendicitis je najpogostejši vzrok za nujno operacijo v otroškem obdobju. Kirurško zdravljenje zajema klasično apendektomijo ali laparoskopski poseg. Eden najpogostejših zapletov po apendektomiji je okužba rane. Pojavnost okužbe pooperativne rane se giblje od manj kot 5 % pri nezapletenem apendicitisu do 20 % v primerih s perforacijo in gangreno.

V prispevku je predstavljena prevalenca okužb kirurške rane po operaciji slepiča pri otrocih v UKC Maribor v obdobju od leta 2017 do 2021.

### **ABSTRACT**

Acute appendicitis is the most common surgical emergency in childhood. Surgical treatment involves either open appendectomy or laparoscopic approach. One of the most common complications following appendectomy is infection of the wound. The rate of postoperative wound infection varies from less than 5% in uncomplicated appendicitis to 20% in cases with perforation and gangrene.

In this article we present the prevalence of surgical site infection in post-appendectomy pediatric patients in Maribor University Medical Centre in the period between 2017 and 2021.

### **UVOD**

Akutno vnetje slepiča (akutni apendicitis) je v abdominalni kirurgiji najpogostejši vzrok za nujen operativni poseg.<sup>1</sup> Pojavlja se v vseh starostnih obdobjih, najpogosteje med desetim in dvajsetim letom starosti, doživljenjsko tveganje za moške je 8,6 % oziroma 6,7 % za ženske.<sup>2</sup>

Apendicitis je posledica zapore svetline slepega črevesa, kar vodi v povečano tvorbo sluzi in prekomerno razrast bakterij, ki povzročijo vnetje. Vzrok za obstukcijo je lahko otekanje limfnega tkiva, tujek ali trden kos blata (fekalit). Zaradi zapore se napne črevesna stena in stisnejo krvne žile, kar lahko vodi v nekrozo in perforacijo.<sup>3</sup> Z izlitjem vsebine vnetega slepiča nastane lokalni peritonitis, peritiflitični absces ali difuzni peritonitis. Vnetni proces se lahko razvije zelo hitro, zato mora bolnik pravočasno poiskati zdravniško pomoč.

Kirurška razdelitev vnetja slepiča je glede na pregled peritoneja in slepiča: nezapleten apendicitis (stopnja 1 in 2) in zapleten apendicitis (stopnje 3-5) (Tabela 1).<sup>4</sup> Opredelitev vrste apendicitisa je pomembna, saj vpliva na predoperativno zdravljenje (takojšnja ali odložena operacija), intraoperativne postopke (aspiracija, izpiranje) in pooperativno zdravljenje (trajanje antibiotične terapije) ter pooperativno obolevnost (tveganje za intraabdominalni absces, okužbo kirurške rane).

**Tabela 1:** Kirurška razvrstitev stopenj vnetja slepiča.<sup>4</sup>

<b>Stopnja</b>	<b>Intraoperativni izgled slepiča</b>		
<b>0</b>	<i>normalen</i>		
<b>1</b>	<i>hiperemija, edem (kataralno vnetje)</i>		<i>nezapleten apendicitis</i>
<b>2</b>	<i>fibrinski eksudat (flegmonozno vnetje)</i>		
<b>3A</b>	<i>segmentna nekroza</i>	<i>gangrenozno vnetje</i>	<i>zapleten apendicitis</i>
<b>3B</b>	<i>nekroza baze</i>		
<b>4A</b>	<i>absces</i>		
<b>4B</b>	<i>lokalni peritonitis</i>		
<b>5</b>	<i>difuzni peritonitis</i>		

Zdravljenje apendicitisa je zaradi nevarnosti perforacije praviloma kirurško. Perforacija lahko povzroči sepso in se pojavi pri 17 do 32 % bolnikov z akutnim apendicitisom.<sup>2</sup> Pri kirurškem posegu se vnet slepič odstrani s klasično operacijo ali laparoskopsko. Prednost laparoskopske apendektomije je krajše bolnišnično zdravljenje, manj pooperativnih bolečin, hitrejše okrevanje in manjše tveganje za nastanek okužbe kirurške rane (OKR).<sup>5,6</sup> Pri nezapletenih primerih akutnega apendicitisa je lahko učinkovita in varna alternativa kirurškemu posegu konzervativen pristop s predpisom antibiotične terapije. Neoperativno zdravljenje ima visoko stopnjo uspešnosti, po podatkih nekaterih raziskav celo do 90 %.<sup>7</sup> Kljub temu pa je pri približno tretjini teh bolnikov znotraj treh mesecev zaradi ponovitve bolezni potrebna apendektomija.<sup>8</sup>

Okužba kirurške rane je eden izmed možnih zapletov kirurškega posega in spada med najpogostejše bolnišnične okužbe. Pojavnost OKR po apendektomiji se giblje od manj kot 5 % pri nezapletenem apendicitisu do 20 % v primerih s perforacijo in gangreno.<sup>9</sup>

Lokalni znaki in simptomi OKR so bolečina ali občutljivost, oteklina, rdečina, toplota in gnojen izcedek. Pridruženi so lahko sistemski znaki kot so vročina, mrzlica, bolečine v mišicah ter pri sepsi hemodinamska nestabilnost. Povzročitelji so stafilokoki in streptokoki (bakterije kožne flore), redkeje anaerobi in gramnegativne bakterije.

Razdelimo jih v površinske in globoke OKR ter okužbe organa oz. telesne votline, definicije so navedene v Tabeli 2.

**Tabela 2:** Definicije okužb kirurške rane.<sup>10</sup>

<b>Površinska okužba kirurške rane</b>	Okužba nastane v 30 dneh po operativnem posegu in zajame le kožo in podkožno tkivo kirurške rane.
<b>Globoka okužba kirurške rane</b>	Okužba nastane v 30 dneh po operativnem posegu, če ni vstavljen vsadek, ali v enem letu, če je vstavljen vsadek in okužba je videti povezana s kirurškim posegom in okužba zajema globoka mehka tkiva (npr. fascijo, mišično tkivo) kirurške rane.
<b>Okužba organa/telesne votline</b>	Okužba nastane v 30 dneh po op. posegu, če ni vstavljen vsadek, ali v enem letu, če je vstavljen vsadek, in okužba je videti povezana z op. posegom in okužba zajame katerikoli del telesa (organe ali telesne votline), razen kirurškega reza, ki je bil odprt ali manipuliran med operacijo.

Na pojavnost OKR vplivajo preoperativni (uporaba antiseptične raztopine, britje, predpis antibiotične profilakse), intraoperativni (trajane operacije, kirurška metoda, dolžina kožnega reza) in pooperativni dejavniki (oskrba kirurške rane) ter razred kontaminacije rane (razdelitev po Altmeierju in sod.: čista, čista kontaminirana, kontaminirana, umazana ali okužena rana) in lastnosti bolnika (spremljajoče bolezni, ki vplivajo na celjenje rane, kot npr. sladkorna bolezen, debelost ali podhranjenost, zdravljenje s steroidi ali druga imunska oslabelelost).

Z retrospektivno raziskavo smo želeli ugotoviti pojavnost OKR po apendektomiji pri otrocih. Zanimala nas je tudi morebitna povezava s stopnjo apendicitisa in metodo kirurškega posega.

## METODE

Na podlagi elektronsko dostopnih podatkov Kliničnega oddelka za abdominalno in splošno kirurgijo, odsek za Otroško kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (UKC Maribor) smo pregledali medicinsko dokumentacijo bolnikov, mlajših od 19 let, ki so imeli v obdobju od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2021 opravljeno apendektomijo.

Analizirali smo kirurške metode (klasična, laparoskopna apendektomija), stopnjo vnetja slepiča (nezapleten, zapleten apendicitis), predpisano antibiotično terapijo in

pojavnost OKR. Podatke o bolnikih smo pridobili iz baze računalniških podatkov. Pri bolnikih, ki so imeli OKR smo dodatno iz zdravstvene dokumentacije poiskali podatke o pooperativnem dnevu pojava OKR in izoliranih mikroorganizmih.

## REZULTATI

V petletnem obdobju od leta 2017 do leta 2021 je imelo v UKC Maribor opravljeno apendektomijo 252 bolnikov, mlajših od 19 let. Otroci so bili stari od 21 mesecev do 17 let. Povprečna starost otrok je bila 11,6 +/- 3,6 let, dečki so bili v povprečju leto mlajši (11,0 +/- 3 leta) od deklic (12,0 +/- 3,6, let). Operiranih je bilo 152 fantov in 100 deklic, med obolelimi so prevladovali dečki (60 %). Stotriinšestdeset (65 %) otrok je imelo opravljeno klasično apendektomijo, 89 (35 %) laparoskopsko.

Glede na kirurško oceno je imela večina bolnikov flegmonozno vnet slepič (152 bolnikov oz. 60 %), gangrenozen apendicitis je imelo 46 (18%) bolnikov, perforiran apendicitis z lokalnim peritonitisom ali peritiflitičnim abscesom 36 (14%) bolnikov, perforiran apendicitis z difuznim peritonitisom 17 (7%) bolnikov in samo 1 bolnik kataralno vnet slepič. Tabeli 3 je prikazano letno število operacij in stopnje vnetja slepiča v obdobju od l. 2017-2021.

**Tabela 3:** Število apendektomij in stopnja vnetja slepiča v obdobju od leta 2017-2021.

Stopnja vnetja	Leto operacije					Skupno
	2017	2018	2019	2020	2021	
1	0	0	1	0	0	1
2	29	29	32	23	39	152
3	8	9	7	8	14	46
4	6	6	8	8	8	36
5	2	2	3	4	6	17
<b>Skupno</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>51</b>	<b>43</b>	<b>67</b>	<b>252</b>

*Legenda: stopnje vnetja slepiča: 1-kataralen, 2-flegmonozen, 3-gangrenozen, 4-lokalni absces/peritiflitični absces, 5-difuzni peritonitis*

Od 252 bolnikov je imelo OKR 28 bolnikov (11 %), njihova povprečna starost je bila 10,1 +/- 4 leta. Med bolniki z OKR je bilo 21 (75 %) dečkov in 7 (25 %) deklic. V skupini otrok z OKR je bila v 24 (86 %) primerih opravljena klasična apendektomija in le v 4 (14 %) primerih laparoskopska odstranitev slepiča. V Tabeli 4 je prikazano število OKR po letih in v Tabeli 5 OKR glede na število apendektomij in stopnjo vnetja slepiča.

**Tabela 4:** Število apendektomij in število okužb kirurške rane v obdobju od leta 2017-2021.

Leto	2017	2018	2019	2020	2021
Št. apendektomij	45	46	51	43	67
Št. (%) OKR	3 (6,6)	3 (6,5)	9 (17,6)	5 (11,6)	8 (11,9)

**Tabela 5:** Okužba kirurške rane glede na število apendektomij in stopnjo vnetja slepiča.

Stopnja vnetja slepiča	1	2	3	4	5
Število apendektomij	1	152	46	36	17
Število (%) OKR	0	3 (2 %)	2 (4 %)	16 (44 %)	7 (41 %)

Legenda: stopnje vnetja slepiča: 1-kataralen, 2-flegmonozen, 3-gangrenozen, 4-lokalni absces/peritiflitični absces, 5-difuzni peritonitis

Vsem otrokom z apendicitisom je bila po sprejemu predpisana izkustvena antibiotična terapija. Bolniki so v dveh tretjinah (167/252, 66 %) prejeli kombinacijo cefuroksima in metronidazola. V Tabeli 6 je prikazan izbor izkustvene antibiotične terapije pri bolnikih s čisto kirurško rano in OKR.

**Tabela 6:** Izbor izkustveno predpisanih antibiotikov pri vseh otrocih z apendektomijo in pri bolnikih s čisto rano in z okužbo kirurške rane.

Antibiotična terapija	Vsi bolniki	Čista rana	Okužba kirurške rane
gentamicin, metronidazol	80 (32 %)	65 (29 %)	15 (53 %)
cefuroksim, metronidazol	167 (66 %)	155 (69 %)	12 (43 %)
amoksicilin s klavul. kislino	3 (1 %)	2 (1 %)	1 (4 %)
ostalo*	2 (1 %)	2 (1 %)	0
<b>Skupno</b>	252 (100 %)	224 (100 %)	28 (100 %)

\*ciprofloksacin, metronidazol

Pri otrocih z OKR smo dodatno pregledali zdravstveno dokumentacijo in pridobili podatke o dnevu pojava OKR in izoliranih mikroorganizmih. V povprečju se je OKR pojavila sedmi dan po operaciji oz. v obdobju od tretjega do enajstega pooperativnega dne. Večina bolnikov z OKR (82%) je imela odvzet bris rane za mikrobiološko preiskavo. Najpogosteje je bila izolirana bakterija *Escherichia coli* (43 %), sledila je bakterija *Streptococcus anginosus* (26 %) in *Pseudomonas aeruginosa* (13 %). Med izolati ni bilo večkratno odpornih bakterij.

## RAZPRAVA

Po podatkih v literaturi je pojavnost OKR po apendektomiji v svetovnem merilu 7 %, v razvitih državah se pojavlja v 4-6 %.<sup>11-13</sup> V raziskavi, ki smo jo opravili v terciarni ustanovi UKC Maribor, je bila pojavnost OKR v petletnem obdobju v skupini otrok 11 %, kar je večji odstotek kot so podatki v literaturi. Večji odstotek OKR pripisujemo velikemu številu zapletenih apendicitisov, ki predstavljajo večje tveganje za OKR. V skupini preiskovanih bolnikov je imelo kar 39 % (99/252) otrok zapleteni apendicitis, kar je večji odstotek kot je opisano v literaturi (25-35 %).<sup>14,15</sup> V letu 2020 in 2021 smo opazovali večji delež otrok, ki so v bolnišnico prišli z zapletenim apendicitisom (46 % oz. 42 %), med tem, ko je bilo v prvih treh letih preiskovanega obdobja (l. 2017-2019) takšnih bolnikov okoli ena tretjina. Menimo, da je možen vzrok za povečanje deleža zapletenih apendicitisov epidemija koronavirusa in vsestranski vpliv epidemije covid-19 na zdravstveno stanje prebivalstva. Vsem otrokom je bil v času epidemije covid-19 ob sprejemu odvzet bris nazofarinksa na SARS-CoV-2, okužba je bila ugotovljena pri le 6 bolnikih.

Na pojavnost OKR vpliva intraoperativna kontaminacija rane s fekalno floro, kar se zgodi v primeru perforiranega slepiča.<sup>16</sup> V teh primerih (stopnja apendicitisa 4 in 5) se OKR pojavlja v 20 %.<sup>9</sup> V primerljivi skupini naših bolnikov je bilo kar 44 % oz. 41 % kirurških ran okuženih (Tabela 5).

Na pojavnost OKR vpliva tudi kirurška tehnika, po podatkih iz literature je pri klasični apendektomiji tveganje večje (11 %) kot pri laparoskopski odstranitvi slepiča (4,6 %).<sup>13</sup> Med našimi preiskovanci je bila OKR prisotna pri 14,7 % (24/163) apendektomiranih otrok s klasično metodo in pri 4,5 % (4/89) otrok z laparoskopsko operacijo.

Več kot polovica bolnikov (66 %) je kot antibiotično profilakso ali kot izkustveno antibiotično terapijo prejela cefalosporin 2. generacije in metronidazol (Tabela 6). Antibiotično terapijo praviloma predpiše sprejemni kirurg. Glede na slovenska priporočila za antibiotično zdravljenje je pri *akutnem apendicitisu* primarna terapija izbora gentamicin in metronidazol.<sup>17</sup> V želji po smotrnem predpisovanju antibiotikov je v prihodnje naš cilj, da se v zdravljenju apendicitisa uporablja zgolj ozkospektralna terapija z gentamicinom in metronidazolom, namesto zdravljenja s cefalosporinskimi antibiotiki, saj bomo tako zmanjšali selekcijski pritisk na bakterije in vplivali na zmanjšanje odpornosti bakterij.

Med opažanji naše raziskave je porast števila apendicitisov v zadnjem preiskovanem letu, tj. l. 2021. V UKC Maribor je bilo namreč v petletnem obdobju od l. 2017-2021 na leto povprečno apendektomiranih 50 otrok, od tega je bilo v l. 2021 največ otrok (67/252, 27 %) z akutnim apendicitisom. Možna razlaga za porast števila bi lahko bila posredna povezava med prebolelo okužbo s SARS-CoV-2 in vnetjem slepiča, kar pa zahteva nadaljnje spremljanje in raziskave o iskanju morebitnih vzročnih dejavnikov.

Med pomanjkljivostmi naše raziskave sodi pomanjkanje nekaterih podatkov, ki tudi pomembno vplivajo na pojavnost OKR, kot so: trajanje operativnega posega, dolžina kožnega reza in indeks telesne mase.<sup>16</sup>

## ZAKLJUČEK

Okužba kirurške rane po apendektomiji je najpogostejši zaplet kirurškega posega, ki podaljša bolnišnično zdravljenje in poveča porabo antibiotikov ter stroške zdravljenja. Čeprav se OKR v celoti ne moremo izogniti, je pomembno poznati dejavnike tveganja. V času pandemije smo opazili povečanje deleža zapletenih apendicitisov in večjega deleža OKR, kar posredno kaže na kolateralno škodo epidemije.

## Literatura in viri:

1. Navarro Fernandez JA, Tarraga Lopez PJ, Rodriguez Montes JA, et al. Validity of tests performed to diagnose acute abdominal pain in patients admitted at an emergency department. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101:610-8.
2. Krzyzak M, Mulrooney SM. Acute appendicitis review: background, epidemiology, diagnosis and treatment. *Cureus* 2020;12:e8562.
3. Mandeville K, Monuteaux M, Pottker T, Bulloch B. Effects of timing to diagnosis and appendectomy in pediatric appendicitis. *Pediatr Emerg Care* 2015;31:753-8.
4. Mariage M, Sabbagh C, Grelpois G, et al. Surgeon's definition of complicated appendicitis: a prospective video survey study. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2019;9(1):1-4.
5. Quah GS, Eslick GD, Cox MR. Laparoscopic appendectomy is superior to open surgery for complicated appendicitis. *Surg Endosc* 2019;33(7):2072-82.
6. Low ZX, Bonney GK, So JBY, Loh DL, Ng JJ. Laparoscopic versus open appendectomy in pediatric patients with complicated appendicitis: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2019;33(12):4066-77.
7. Nimmagadda N, Matsushima K, Piccinini A, et al. Complicated appendicitis: immediate operation or trial of nonoperative management? *Am J Surg* 2019;217:713–7.
8. Flum DR, Davidson GH, Monsell SE et al. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. *N Engl J Med* 2020;383:1907-19.
9. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ* 2006 ;333:530-4.
10. Nacionalna mreža za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO). Epidemiološko spremljanje okužb kirških ran. IVZ R Slovenije, 2013. Dosegljivo na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/mesbo\\_ssi\\_protokol\\_1.0\\_20130325\\_koncni\\_pdf\\_0.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/mesbo_ssi_protokol_1.0_20130325_koncni_pdf_0.pdf)
11. Danwang C, Bigna JJ, Tochie JN, et al. Global incidence of surgical site infection after appendectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10:e034266.

12. Garcell HG, Arias AV, Sandoval CA, et al. Incidence and etiology of surgical site infections in appendectomies: A 3-year prospective study. *Oman Med J* 2017;32(1):31-5.
13. Celestin DB, Tochie JJ, Noula JN, et al. Global incidence of surgical site infection after appendectomy: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10. 34266.
14. Giesen LJX, van den Boom AL, van Rossem CC, den Hoed PT, Wijnhoven BPL. Retrospective multicenter study on risk factors for surgical site infections after appendectomy for acute appendicitis. *Dig Surg* 2017;34:103-7.
15. van den Boom AL, Gorter RR, van Haard PM, Doornebosch PG, Heij HA, Dawson I. The impact of disease severity, age and surgical approach on the outcome of acute appendicitis in children. *Pediatr Surg Int* 2015;31(4):339-45.
16. Noorit P, Siribumrungwong B, Thakkinstian A. Clinical prediction score for superficial surgical site infection after appendectomy in adults with complicated appendicitis. *World J Emerg Surg* 13, 23 (2018).
17. Čižman M, Beović B. Quiba, vodič za racionalno predpisovanje antibiotikov. Dosegljivo na: <https://quibaguide.com>



# ZDRAVLJENJE OKUŽB AORTNIH TORAKALNIH PROTEZ S PREVEZO NA NEGATIVNI TLAK IN INSTILACIJO

## MANAGEMENT OF THORACIC AORTIC GRAFT INFECTION WITH NEGATIVE PRESSURE WOUND THERAPY

**Miha Antonič, Rene Petrovič**

**Ključne besede:**

okužba kirurške rane; aortna proteza; Mycoplasma hominis; zdravljenje ran z negativnim tlakom

**Key words:**

surgical wound infection; aortic graft; Mycoplasma hominis; negative wound pressure therapy

**IZVLEČEK**

Okužba protez torakalne aorte je redkok zaplet po operacijah na odprtem srcu. Predstavlja visoko umrljivost in obolevnost, in sicer med 25 in 88 %, zdravljenje tega zapleta pa predstavlja tudi visoke stroške. Trenutne smernice so glede optimalnega zdravljenja nejasne. Predvsem v zgodnjem pooperativnem obdobju je postavitve diagnoze težka in nejasna, izpostavitve bolnika radikalnemu zdravljenju z zamenjavo implantiranega materiala pa izjemno tvegana.

V prispevku predstavljamo primer, ko smo pri 63-letnem bolniku uspešno pozdravili redko okužbo aortne žilne proteze z bakterijo *M. hominis* s sistemom za zdravljenje okužb ran z negativnim tlakom in intermitentnim izpiranjem brez zamenjave okužene proteze.

**ABSTRACT**

Thoracic aortic graft infection is a rare complication after open heart surgery associated with a high mortality rate between 25 and 88%, high morbidity and substantial economic costs. Even though the general principle of surgical treatment of aortic graft infections lies in the removal of infected graft, debridement and vascular reconstruction, there is no consensus on optimal treatment regime of thoracic aortic graft infections according to current guidelines due to high risk. In the early postoperative course making the diagnosis of graft infection is challenging, and exposing the patient to a radical graft replacement is a highly risky procedure. We present a case of a 63-year-old patient with thoracic aortic graft infection caused by *Mycoplasma hominis*, treated successfully with negative pressure wound therapy with instillation and dwell-time.

## UVOD

Okužba proteze torakalne aorte je redek zaplet po operacijah na odprtem srcu z incidenco med 0,5 do 6 %<sup>1,2</sup>. Predstavlja visoko umrljivost in obolevnost, in sicer med 25 in 88 %<sup>2</sup>, zdravljenje tega zapleta pa predstavlja tudi visoke stroške<sup>3</sup>. Trenutne smernice so glede optimalnega zdravljenja nejasne. V kolikor je mogoče, je v primeru okužbe grafta priporočena odstranitev vsega umetnega materiala in zamenjava s homograftom. Pomanjkanje dostopnosti do homograftov za številne centre ter ponovna izpostavitve bolnika tveganem posegu sta privedla, da se vedno več centrov pri zdravljenju okužb protez poslužuje radikalni toaleti, nekrektomiji in uporabi prevez na negativni tlak ter ohranitvi obstoječe proteze. V literaturi obstajajo številni uspešni primeru uporabe tega načina zdravljenja, v zadnjih letih se je za uporabno izkazalo tudi zdravljenje s pomočjo prevez na negativni tlak z izpiranjem (*angl.* negative pressure wound therapy with instillation, NPWT)<sup>3-5</sup>.

Vnetja protez razdelimo na zgodnje in pozne. Kadar gre za okužbo znotraj treh mesecev po operativnem posegu, je v večini primerov to posledica kontaminacije bodisi intraoperativno ali tik po zaključku posega z mikroorganizmi iz kože<sup>1</sup>. V večini primerov pozne okužbe protez pa je le-to posledica hematogenega razsoja bakterij ali gre za kontaminacijo z manj virulentnimi bakterijami<sup>6</sup>. V večini primerov, sploh v zgodnjem pooperativnem obdobju, je postavitve diagnoze težka in nejasna, izpostavitve bolnika ponovnemu kirurškemu posegu pa tvegana, zato je leta 2016 Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC) izdalo priporočila, na podlagi katerih lahko glede na »minor« in »major« kriterije kliničnih, radioloških in laboratorijskih znakov lažje postavimo sum ali diagnozo okužbe protez (Tabela 1)<sup>7</sup>.

Najpogostejši povzročitelji so bakterije, ki ustvarijo biofilm, kar predstavlja dodatno težavo pri zdravljenju, saj so le-ti mikroorganizmi že naravno odporni proti določenim antibiotikom. Zato je v primeru, da proteze ne odstranimo, pomembno izbrati ustrezno antibiotično terapijo, ki prodre v biofilm<sup>1</sup>.

Skoraj tri četrtine primerov intratorakalnih okužb graftov predstavljajo gram pozitivni koki in gram negativni bacili, kar nas tudi vodi pri empirični antibiotični terapiji. Drugi, vendar redki povzročitelji, so še *Mycoplasma* spp., kar je v literaturi opisano le v nekaj primerih<sup>7-10</sup>. Enega od teh primerov z uspešnim konzervativnim zdravljenjem predstavljamo v nadaljevanju prispevka.

**Tabela 1:** Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC) tabela z »minor« in »major« kriteriji za postavitev suma na okužbe aortne proteze<sup>7</sup>.

	Klinični znaki	Radiološki znaki	Laboratorijski znaki
<b>Major kriteriji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gnoj v okolici umetnega materiala.</li> <li>Odprta rana z eksponirano protezo.</li> <li>Razvoj fistule (tudi aorto-enteralne ali aorto-bronhialne).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tekočina v okolici grafa na CT preiskavi &gt; 3 mesece po posegu.</li> <li>Zračni vključki v okolici grafa na CT preiskave &gt; 7 mesecev po posegu.</li> <li>Večja količina zračnih vključkov na serijskih CT posnetkih.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroorganizmi dokazali in eksplantirane proteze.</li> <li>Mikroorganizmi dokazani v vzorcih odvzetih intraoperativno.</li> <li>Mikroorganizmi dokazani iz vzorcev v okolici graftov odvzetih perkutano.</li> </ul>
<b>Minor kriteriji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lokalizirano vnetje operativne rane</li> <li>Vročina &gt;38 C*.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drugi radiološki znaki okužbe tkiv v okolici proteze.</li> <li>Formacija psevdoanevrizme ali rast anevrizme.</li> <li>Sumljiva metabolna aktivnost v okolici proteze na PET CT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pozitivne hemokulture*.</li> <li>Povišani vnetni parametri*.</li> </ul>

\*Vnetje aortne proteze kot najverjetnejši dejavnik.

**Sum na okužbo aortne proteze** je postavljen ob 1 major kriteriju ali minor kriteriju iz dveh ali večih skupin znakov.

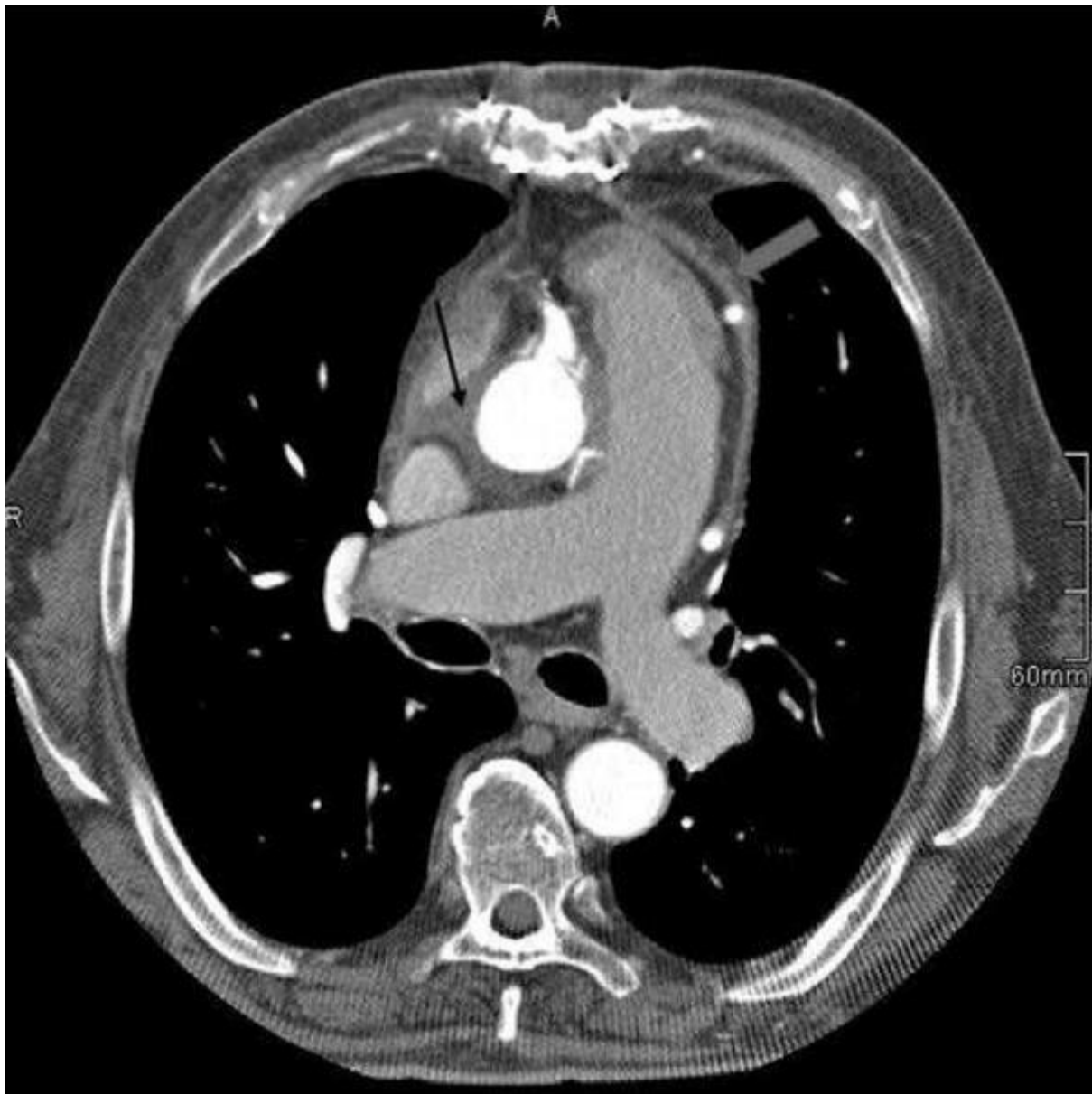
**Diagnoza okužbe aortne proteze** je postavljena ob 1 ali več major kriterijih in 1 ali več minor kriterijih.

## PRIKAZ PRIMERA

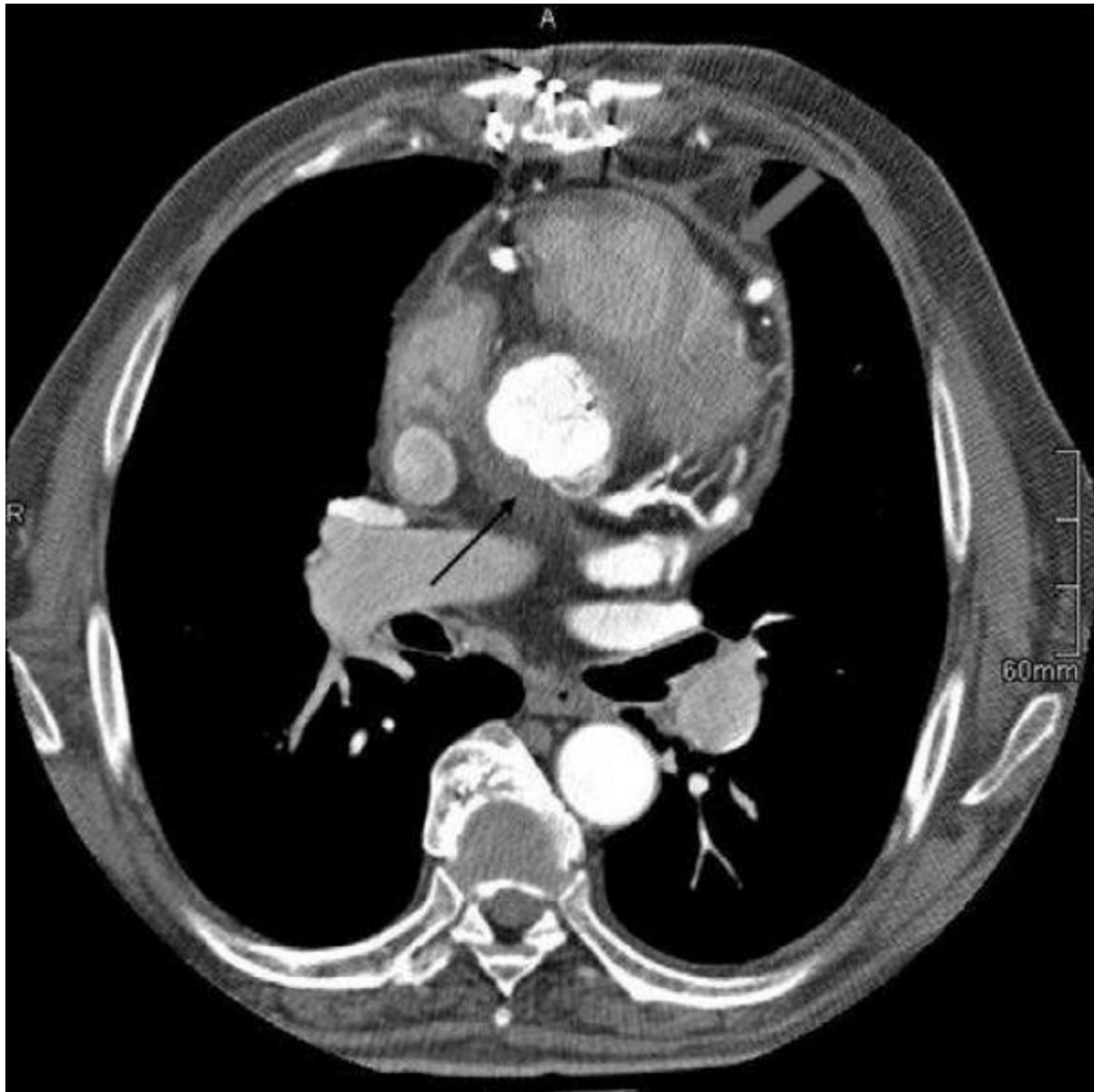
Predstavljamo primer 63-letnega bolnika z arterijsko hipertenzijo, ki je bil sprejet na Oddelek za kardiokirurgijo UKC Maribor zaradi anevrizme ascendentne aorte in hude aortne regurgitacije. Pri bolniku je bila opravljena ohranitvena operacija poprave aortne zaklopke z implantacijo ustij koronarnih arterij in zamenjavo aorte z umetno poliestrsko vaskularno protezo (Gelweave, Vascutec Terumo). Sam operativni poseg je potekal brez posebnosti. Kasneje, po šestih dneh, je bila pri bolniku zaradi rezidualne aortne regurgitacije, ugotovljene na kontrolnem pooperativnem ultrazvoku srca, potrebna zamenjava aortne zaklopke z biološko protezo.

Prvi porast vnetnih parametrov smo pri bolniku ugotavljali 13. pooperativni dan (CRP 107 mg/L, levkociti 15 x 10 na 9/L), takrat brez kliničnih znakov okužbe. Opravljen

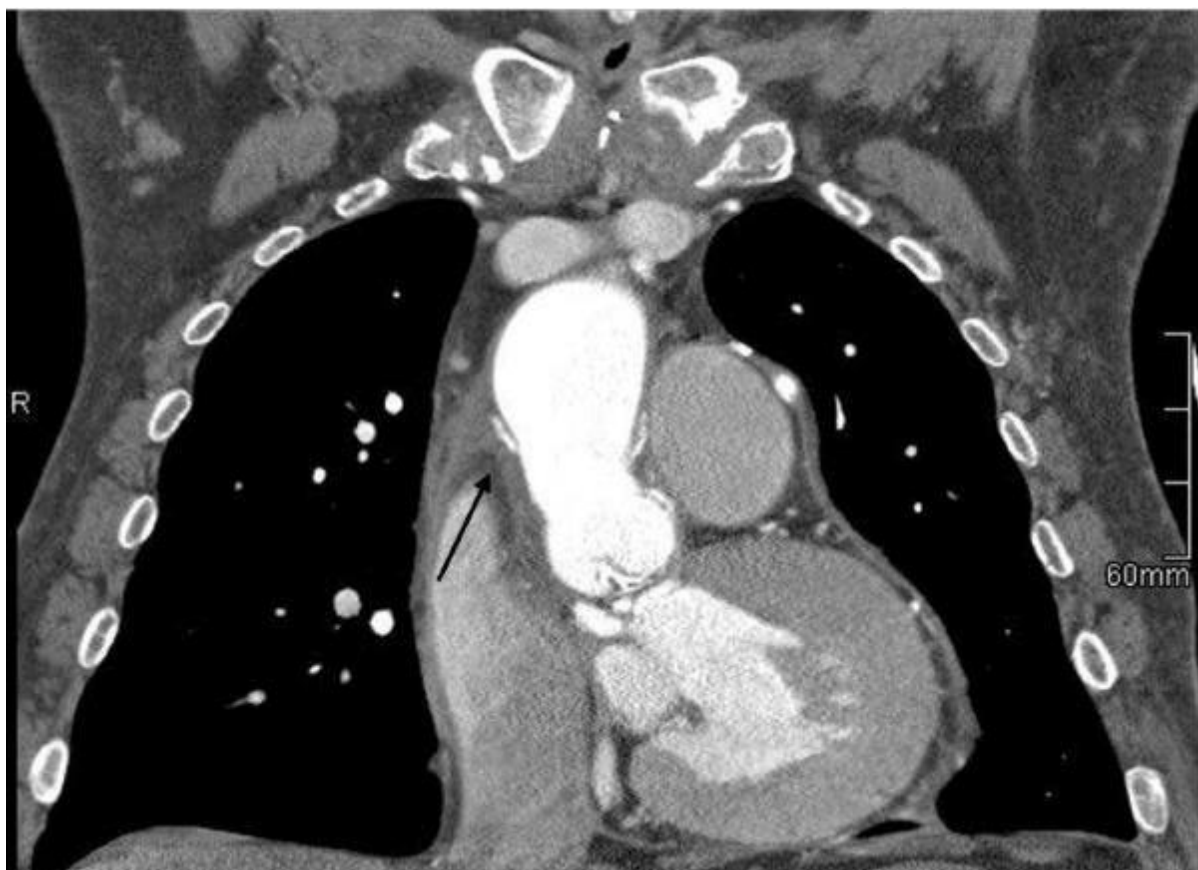
transtorakalni ultrazvok srca (TTE) je pokazal dobro funkcijo implantirane zaklopke ter majhen, hemodinamsko nepomemben perikardialni izliv. Bolnikovo stanje se je že naslednji dan poslabšalo z znaki sepse. V laboratorijskih preiskavah smo ugotavljali izrazit skok vnetnih parametrov (CRP 202 mg/L), zato smo se odločili za CT preiskavo, ki pa ni pokazala znakov abscesa okoli srca ali aortne proteze. Po odvzemu mikrobioloških vzorcev smo uvedli empirično antibiotično terapijo z imipenemom/cilastatinom in vankomicinom ter bolnika premestili v enoto intenzivne terapije.



**Slika 1:** Prerez prsnega koša na nivoju desne koronarne arterije. Prikazana je tekočina okoli aortnega loka (tanjša puščica) in majhen perikardialni izliv (debelejša puščica).



**Slika 2:** Prerez prsnega koša na višini debla leve koronarne arterije. Tanjša puščica prikazuje tekočino v okolici aorte in zastanje v periaortnem maščevju, debelejša puščica pa majhen perikardialni izliv.



**Slika 3:** Koronarni prerez mediastinuma. Vidna je tekočina v perikardu in v okolici aortne proteze (puščica).

16. pooperativni dan smo se zaradi vztrajanja visokih vnetnih parametrov in kliničnega poslabševanja stanja odločili za kirurško eksploracijo. Med samim posegom nismo našli jasne okužbe v prsnem košu. Kljub temu smo odvzeli brise mediastinuma, perikardialne tekočine in tkiv ter jih poslali na mikrobiološke preiskave.

Štiri dni kasneje, to je 20. pooperativni dan, smo ugotavljali nestabilnost prsnice, med ponovno kirurško eksploracijo je bil viden gnojav sekret v perikardu. Ker ob tem nismo ugotavljali dehiscence anastomoz proteze, smo se odločili za poskus zdravljenja s prevezo na negativni tlak z izpiranjem (*angl.* negative pressure wound therapy with instillation; V.A.C. ULTA; 3M + KCl). Sistem je bil programiran tako, da je ciklično 10 minut dovajal antiseptično tekočino (0,02 % poliheksanid), nadaljnih 60 minut pa je izvajal negativni tlak (na -125 mmHg). Po prejemu izvidov mikrobioloških preiskav – le-te so pokazale rast *Mycoplasma hominis* bakterij, smo po konzultaciji z infektologom zamenjali antibiotično terapijo – uvedena sta bila tigeciklin in levofloksacin v intravenozni obliki. Po konzultaciji s kliničnim farmakologom, je bila infuzija tigeciklina dodana tudi v raztopino, s katero smo izpirali prsni koš preko preveze ob spremenjenem režimu dovajanja (cikel je bil sestavljen iz dovajanja raztopine tigeciklina in 5 % glukoze, ki je ostala v prsnem košu 15 minut, nato je sledil negativni tlak naslednje 3 ure, nastavljen na -125 mmHg). Prevezo smo zamenjali

vsakih 48 ur, čez 10 dni smo se ob kliničnem in laboratorijskem izboljšanju in negativnih mikrobioloških preiskavah odločili prsni koš zapreti.

Bolnikovo stanje se je nato še naprej izboljševalo, po 23 dneh smo prešli na per os antibiotično terapijo z doksiciklinom, bolnik je zapustil bolnišnico po 12 tednih zdravljenja. Na kontrolnem pregledu čez 12 in 24 mesecev je bil brez kliničnih težav, kontrolne CTA preiskave niso pokazale vnetja v okolici grafta, zato smo se na kontroli po 12 mesecih odločili za prenehanje antibiotične terapije.

## RAZPRAVA

Vnetja protez so redek, vendar katastrofalen zaplet kirurškega zdravljenja, ki pomembno vpliva na mortaliteto, morbiditeto in pomembno viša stroške zdravljenja. Zgodnje okužbe aortnih protez v večini primerov povzročajo gram pozitivni koki ali gram negativne bakterije. V literaturi je opisanih le peščica okužb z *M. hominis*<sup>8-10</sup>. Le-ta bakterija kolonizira urogenitalni in respiratorni trakt in najpogosteje povzroča pelvična vnetja ali bakterijsko vaginozo pri ženskah. V literaturi so opisani primeri okužb tudi pri bolnikih po operacijah srčnih obvodov ali pri srčnih transplantirancih<sup>8-11</sup>. Menimo, da je v našem primeru prišlo do hematogenega razsoja bodisi zaradi kateterizacije mehurja ali ob nastavljanju femoralnih kanalov ali endotrahealni intubaciji, saj znakov okužbe prsnice sprva ni bilo<sup>12</sup>.

V našem primeru smo bolnika uspešno zdravili s prevezami na negativni tlak z izpiranjem ob ohranitvi aortne proteze ob ustrezni lokalni in sistemski antibiotični terapiji.

Preveze na negativni tlak se že vrsto let uporabljajo pri zdravljenju mediastinitisov po srčnih operacijah. Predstavljajo enega večjih prebojev, ki se je začel sredi 90. let prejšnjega stoletja. Kontinuirani negativni tlak zmanjša površino in prostornino rane, hkrati pa omogoča odstranjevanje odvečne tekočine, število bakterij v rani, zmanjša edem tkiv, izboljša mikrocirkulacijo, spodbuja celjenje na račun rasti granulacijskega tkiva ter hkrati izboljša in nudi stabilnost prsnici. Študije so pokazale, da NWPT z intermitentnim izpiranjem zmanjša količino bakterij v rani v primerjavi s prevezo brez izpiranja<sup>13-16</sup>.

Kljub temu, da se v večini primerov uporablja antiseptična ali antibiotična raztopina z vankomicinom, tobramicinom ali gentamicinom<sup>17,18</sup>, smo se v našem primeru ob slabem stanju bolnika odločili za raztopino s tigeciklinom, ki ima sicer dobro tkivno penetranco, vendar v literaturi še ni bilo opisanih primerov lokalnega zdravljenja s tem antibiotikom.

## ZAKLJUČEK

Okužbe aortnih torakalnih protez so eden najhujših zapletov po srčni operaciji, ki pomembno vpliva na mortaliteto, morbiditeto in stroške zdravljenja bolnika. Zdravljenje s pomočjo preveze na negativni tlak intermitentnim izpiranjem predstavlja dodatno možnost sploh pri hudo bolnih bolnikih, pri katerih bi ponovni poseg s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka predstavljal (pre)visoko tveganje.

### Literatura in viri:

1. Bianco V, Kilic A, Gleason TG, et al. Management of thoracic aortic graft infections. *J Card Surg.* 2018;1-8.
2. Coselli JS, Crawford ES, Williams TW Jr, et al. Treatment of postoperative infection of ascending aorta and transverse aortic arch, including use of viable omentum and muscle flaps. *Ann Thorac Surg.* 1990;50(6):868–881.
3. Suzuki T, Kawamoto S, Motoyoshi N, et al. Contemporary outcome of the surgical management of prosthetic graft infection after a thoracic aortic replacement: is there a room to consider vacuum-assisted wound closure as an alternative? *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(2):86–92.
4. Akowuah E, Narayan P, Angelini G, Bryan AJ. Management of prosthetic graft infection after surgery of the thoracic aorta: removal of the prosthetic graft is not necessary. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(4):1051–1052.
5. Saiki Y, Kawamoto S, Sai S, Tabayashi K. An effective vacuum-assisted closure treatment for mediastinitis with aortic arch replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(4):712–714.
6. Chakfé N, Diener H, Lejay A, et al. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(3):339–384.
7. Lyons OT, Baguneidc M, Barwick TD, et al. Diagnosis of aortic graft infection: a case definition by the management of aortic graft infection collaboration (MAGIC) *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52:758–763.
8. Antonic M, Djordjevic A, Juric P, Pirnat M, Gorisek Miksic N. Mycoplasma hominis Ascending Aortic Graft Infection Treated With Graft Preservation Using Negative Wound Pressute Therapy With Instillation and Dwell Time. *Wounds.* 2022;32(12):E67-70.
9. Mossad SB, Rehm SJ, Tomford JW, et al. Sternotomy infection with Mycoplasma hominis: a cause of "culture negative" wound infection. *J Cardiovasc Surg.* 1996;37(5):505–509.
10. Deniz H, Gokaslan G, Arslanoglu Y, et al. Treatment outcomes of postoperative mediastinitis in cardiac surgery: negative pressure wound therapy versus conventional treatment. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:67. doi:10.1186/1749-8090-7-67
11. Sjogren J, Malmsjo M, Gustafsson R, Ingemansson R. Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and



- presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(6):898–905.
12. Karaca S, Kalangos A. Vacuum-assisted closure (VAC)-Instill® with continuous irrigation for the treatment of *Mycoplasma hominis* mediastinitis. *Int Wound J*. 2015;12(5):595–597.
  13. Goss SG, Schwartz JA, Facchin F, et al. Negative pressure wound therapy with instillation (NPWTi) better reduces post-debridement bioburden in chronically infected lower extremity wounds than NPWT alone. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2014;4(4):74–80.
  14. Uoya Y, Ishii N, Kishi K. Comparing the therapeutic value of negative pressure wound therapy and negative pressure wound therapy with instillation and dwell time in bilateral leg ulcers: a case report. *Wounds*. 2019;31(9):E61–E64.
  15. Wolvos T. Wound instillation —the next step in negative pressure wound therapy. Lessons learned from initial experiences. *Ostomy Wound Manage*. 2004;50(11):56–66.
  16. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, et al. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(6):1211–1229.
  17. Tossios P, Karantzopoulos A, Tsagakis P, et al. Treatment of infected thoracic aortic prosthetic grafts with the in situ preservation strategy: a review of its history, surgical technique, and results. *Heart Lung Circ*. 2014;23(1):24–31.
  18. Umminger J, Krueger H, Beckmann E, et al. Management of early graft infections in the ascending aorta and aortic arch: a comparison between graft replacement and graft preservation techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(4):660–667.

# INTRAOPERATIVNA HEMOADSORPCIJA PRI PACIENTIH Z LEVOSTRANSKIM AKUTNIM INFEKTIVNIM ENDOKARDITISOM

## INTRAOPERATIVE HEMOADSORPTION IN PATIENTS WITH ACTIVE LIFE-SIDED INFECTIVE ENDOCARDITIS

**Spela Leiler, Hazem Mamdooh, Janez Žibert, Thomas Bertsch,  
Theodor Fischlein, Jurij Matija Kališnik**

**Ključne besede:**

infektivni endokarditis; sepsa; sistemski vnetni odziv; hemoadsorpcija; *S.aureus*

**Key words:**

infective endocarditis; sepsis; systemic immune response; hemoadsorption; *S. aureus*

### IZVLEČEK

**Uvod.** Za bolike operirane na odprtem srcu zaradi infektivnega levostranskega endokarditisa je značilna visoka morbiditeta in mortaliteta. Intraoperativna hemoadsorpcija, ki med drugim prispeva k zmanjšanju koncentracije vnetnih citokinov, lahko ublaži sistemski vnetni odziv. V zadnjem času smo na nuremberški kliniki raziskovali učinke intraoperativne hemoadsorpcije pri pacientih operiranih zaradi aktivnega levostranega nativnega in prostetičnega endokarditisa. Pod drobnogled smo vzeli paciente s *S. aureus* endokarditisom.

**Metode.** Primerjali smo paciente brez in z intraoperativno hemoadsorpcijo (Cytosorbents, Princeton, NJ, ZDA) operirane na odprtem srcu z aktivnim levostranskim endokarditisom. Zanimala nas je incidenca postoperativne sepse, s sepso povezana smrtnost in bolnišnična smrtnost. Univariatni dejavniki tveganja za s sepso povezano smrtnost in bolnišnično smrtnost so bili vključeni v multivariatno logistično regresijo. Pred kratkim smo v sodelovanju s kliniko v Essnu (Nemčija) vključili paciente s *S. aureus* endokarditisom in se osredotočili na hemodinamske značilnosti pacientov po operaciji, s sepso povezano smrtnost, 30- ter 90-dnevno smrtnost. Tudi na nuremberški kliniki smo se pred kratkim analizirali *S. aureus* podskupino ter primerjali VIS lestvice pacientov prvih 24 ur po operaciji in postoperativne SOFA vrednosti.

**Rezultati.** V študijo sta bila vključena 202 pacienta. 99 pacientov je prejelo intraoperativno hemoadsorpcijo. Postoperativna sepsa in s sepso povezana smrtnost sta bili značilno nižji v skupini s hemoadsorpcijo (22,2 % vs. 39,4 %,  $p = 0,014$  in 8,1 % vs. 22,2 %,  $p = 0,01$ ). Bolnišnična smrtnost je bil sicer nižja v skupini s hemoadsorpcijo, vendar ni dosegla statistične značilnosti (14,1 % vs. 26,3 %,  $p = 0,052$ ). Intraoperativna hemoadsorpcija je bila edini protektivni dejavnik s sepso povezane smrtnost (OR 0,09, 95 % CI 0,013–0,62,  $p = 0,014$ ) in bolnišnično smrtnost (OR 0,069, 95 % CI 0,006–0,795,  $p = 0,032$ ).

V *S. aureus* podskupini smo vključili 130 pacientov dveh centrov, od tega jih je 75 prejelo intraoperativno hemoadsorcijo. V skupini s hemoadsorcijo so bile vrednosti VIS ves čas značilno nižje kot v kontrolni skupini (6h: 17,0±38,6 vs. 41,2±74,1,  $p = 0,006$ ; 12h: 9,9±25,0 vs. 48,0±155,2,  $p = 0,014$ ; 24h: 5,9±16,2 vs. 22,0±43,6,  $p = 0,001$ ; 48h: 3,1±8,4 vs. 16,5±55,6,  $p = 0,016$ ; 72h: 2,3±10,39 vs. 8,0±29,9,  $p = 0,018$ ). Ob tem smo opazili značilno nižjo smrtnost: s sepso povezana smrtnost (8,0 % vs. 22,8 %,  $p = 0,02$ ), 30-dnevna smrtnost (17,3 % vs. 32,7 %,  $p = 0,03$ ) in 90-dnevna smrtnost (21,3 % vs. 40 %,  $p = 0,03$ ).

V podskupini s potrjenim *S. aureus* endokarditisom na nuremberški kliniki (68 pacientov) smo opazili bistveno nižjo potrebo po vazopresorjih (VIS lestvica) v skupini s hemoadsorcijo (30 pacientov; 44 %); 15,0 [4,8;25,2] proti 28,5 [15,1;51,7],  $p = 0,017$ ; 5,8 [3,6;23,9] proti 27,0 [5,9;55,4],  $p = 0,014$  ter 5,0 [0,0;17,0] proti 17,1 [4,8;44,1],  $p = 0,017$  po 8, po 12 in po 24 urah po operaciji.

**Zaključek.** Intraoperativna hemoadsorcija obeta pomembne napredke v operativnem zdravljenju endokarditisa z zmanjšanjem sepse in s sepso povezane smrtnosti, potencialnega izboljšanja hemodinamskega stanja pacientov in nagnjenosti h krvavitvam.

## ABSTRACT

**Background.** Cardiac surgery in patients with infective endocarditis (IE) is associated with high mortality and morbidity. Intraoperative hemoadsorption therapy may attenuate this septic response. Recently we focused on the effects of intraoperative hemoadsorption in patients operated for in active left-sided native- and prosthetic infective endocarditis. We focused on the subgroup with *S. aureus* endocarditis.

**Methods.** We compared patients with or without intraoperative hemoadsorption (Cytosorbents, Princeton, NJ, ZDA) operated for active left-sided infective endocarditis at the Nuremberg Clinic, Germany. Endpoints were the incidence of postoperative sepsis, sepsis-associated death and in-hospital mortality. Predictors for sepsis-associated mortality and in-hospital mortality were analysed by multivariable logistic regression. In collaboration with the Essen Clinic (Germany) we analysed patients with *S. aureus* endocarditis and focused on VIS scores after surgery, sepsis related mortality, 30- and 90-day mortality. Recently, we performed analysis on the *S. aureus* endocarditis for patients operated at Nuremberg Clinic and compared compared postoperative VIS scores and postoperative SOFA scores.

**Results.** A total of 202 patients were included, 135 with active left-sided native and 67 with prosthetic valve infective endocarditis. Ninety-nine patients received intraoperative hemoadsorption and 103 patients did not. 99 propensity-matched pairs were selected for final analyses. Postoperative sepsis and sepsis-related mortality was reduced in the hemoadsorption group (22.2% vs. 39.4%,  $p = 0.014$  and 8.1% vs. 22.2%,  $p = 0.01$ , respectively). In-hospital mortality tended to be lower in the hemoadsorption group (14.1% vs. 26.3%,  $p = 0.052$ ). Multi-variate regression analysis revealed intraoperative hemoadsorption to be associated with lower sepsis-associated (OR 0.09, 95% CI 0.013–0.62,  $p = 0.014$ ) as well as in-hospital mortality (OR 0.069, 95% CI 0.006–0.795,  $p = 0.032$ ).

In the analysis including patients operated at Nuremberg and Essen clinic (130 patients) the VIS scores after surgery were significantly lower in the hemoadsorption group; 6h: 17.0±38.6

vs.  $41.2 \pm 74.1$ ,  $p=0.006$ ; 12h:  $9.9 \pm 25.0$  vs.  $48.0 \pm 155.2$ ,  $p=0.014$ ; 24h:  $5.9 \pm 16.2$  vs.  $22.0 \pm 43.6$ ,  $p=0.001$ ; 48h:  $3.1 \pm 8.4$  vs.  $16.5 \pm 55.6$ ,  $p=0.016$ ; 72h:  $2.3 \pm 10.39$  vs.  $8.0 \pm 29.9$ ,  $p=0.018$ ). In addition, lower sepsis-related mortality, 30-day and 90-day mortality was documented in the hemoadsorption group; 8.0% vs. 22.8%,  $p=0.02$ , 17.3% vs. 32.7%,  $p=0.03$  and 21.3% vs. 40%,  $p=0.03$ , respectively..

Similarly, in the *S. aureus* subgroup with 68 patients from the Nuremberg clinic, we noticed a significantly lower need for vasopressors (VIS scores) in the hemoadsorption group (30 patients; 44%); 15.0 [4.8;25.2] vs. 28.5 [15.1;51.7],  $p=0.017$ ; 5.8 [3.6;23.9] vs. 27.0 [5.9;55.4],  $p=0.014$  and 5.0 [0.0;17.0] vs. 17.1 [4.8;44.1],  $p=0.017$  after 8, 12 and 24 hours after surgery.

**Conclusions.** Intraoperative hemoadsorption holds promise to reduce sepsis and sepsis-associated mortality, improve hemodynamic state of the patients and potentially reduce bleeding after cardiac surgery for active left-sided native and prosthetic valve infective endocarditis.

## UVOD

Infekcijski endokarditis (IE) je povezan s visoko smrtnostjo tako zaradi kardioloških kot tudi nekardioloških vzrokov. Kljub občutnemu izboljšanju terapije IE ta še vedno giba med 20-60 %<sup>1-7</sup>. Naraščajoče število kardioloških interventnih posegov, pogosta uporaba prostetičnih srčnih zaklopk in visoka incidenca stafilokoknih okužb so zaslužni za čedalje višjo incidenco infekcijskega endokarditisa. Ključni dejavniki, ki vplivajo na izid po operaciji IE so kompleksnost same operacije, z zunajtelesnim obtokom (ZTO) povezano vnetje in postoperativna sepsa<sup>2,3,7</sup>. Motnje v delovanju imunskega sistema lahko aktivirajo kaskado diseminirane intravaskularne koagulacije<sup>8-11</sup>, ki vodi v tromboembolične zaplete in krvavitve. Ob tem aktivirani provnetni mehanizmi vodijo v končno multiorgansko odpoved in občutno zmanjšajo preživetje pacientov<sup>4,12,13</sup>. K preprečevanju multiorganske odpovedi bi lahko prispevalo zmanjšanje koncentracije po krvi krožečih proinflammatoryh molekul s purifikacijo krvi. To lahko med drugim omogoča CytoSorb<sup>®</sup>, CE-certificiran citokinski adsorber s polimernimi kroglicami, ki zmanjšajo koncentracijo krožečih citokinov in bakterijskih enterotoksinov v velikosti do 60 kDa<sup>11,14,15</sup>. CytoSorb<sup>®</sup> dokazano zmanjša citokinov, o kliničnem izboljšanju pacientov po uporabi hemoadsorpcije pa zaenkrat še ni jasnih dokazov. Študije o hemoadsorpciji na IE pacientih kažejo dvoumne rezultate, od izboljšane hemodinamske stabilizacije do zmanjšanja krvavitvev, znižane potrebe po krvni transfuziji in kliničnega izboljšanja sepse in po drugi strani do povečanega nagnjenja h krvavitvam<sup>4,5,18,19</sup>.

V zadnjem času smo na nuremberški kliniki izvedli več študij z namenom, da bi izvedeli več o učinkih intraoperativne hemoadsorpcije. V *Journal of Clinical Medicine* je bila 2022 objavljena študija, kjer smo vključili 202 pacienta operirana na nuremberški kliniki<sup>20</sup>. Namen te študije je bilo ovrednotiti učinkovitost intraoperativne hemoadsorpcije v povezavi s pooperativno sepsa in njenim kliničnim potekom pri pacientih z aktivnim levostranskim IE pri pacientih z nativno in prostetično zaklopko.

V sodelovanju s kliniko v Essnu smo se osredotočili na *S. aureus* endokarditis in primerjali postoperativne hemodinamske značilnosti pacientov in s sepsa povezano smrtnosti, kot tudi 30 in 90 dnevno smrtnost. Rezultati študije so bili predstavljeni v Milanu na letnem srečanju združenja evropskih kardiovaskularnih in torakalnih kirurgov (EACTS 2022; *Effect of intraoperative hemoadsorption therapy in cardiac surgery for acute infective endocarditis with confirmed staphylococcus aureus bacteremia.*) Pred kratkim smo na nuremberški kliniki pod drobnogled vzeli paciente s *S. aureus* endokarditisom. Tudi v tem primeru nas je zanimala hemodinamika pacientov po operaciji in bolnišnična smrtnosti.

## METODE

Študije so bile izvedene po načelih helsinške deklaracije in po smernicah STROBE<sup>21</sup>. Vključeni so bili pacienti operirani primarno zaradi levostranskega infektivnega endokarditis nativne ali umetne zaklopke od januarja 2015 in do aprila 2021 na oddelku srčne kirurgije na kliniki Nuremberg, ki so izpolnjevali modificirane Duke kriterije<sup>22</sup>. Intraoperativno hemoadsorpcijo se je na nuremberški kliniki začelo redno uporabljati novembra 2018. Vsi pacienti so bili na antibiotični terapiji v skladu z zadnjimi smernicami<sup>1,2</sup>.

Izključitveni kriteriji so bili izolirani desnostranski endokarditis, glivicni endokarditis, starost pod 18 let in desnostranska torakotomija kot operativni pristop. Izključeni so bili tudi vsi pacienti, kjer je prišlo do recidiva endokardisa: ponovitev endokarditisa v roku 1 leta ali pa identificiran enak povzročitelj<sup>23</sup>. Pacienti so prejeli standardizirano obliko narkoze. Hemoadsorber (CytoSorb®: Cytosorbents, Monmouth Junction, NJ, ZDA) je bil vgrajen v venski sistem ZTO med oksigenatorjem in venski rezervoarjem za čas celotnega trajanja ZTO. Sepsa smo opredelili v skladu z Sepsis-3 kriteriji<sup>24</sup>. Uporabljene operativna strategija je vključevala *debridement* zaklopke, rekonstrukcijo zaklopke, menjavo zaklopke in t.i. *patch* plastiko. Ob sočasni indikaciji je bila ob primarni operaciji izvedena tudi revaskularizacija, zamenjava ascendentne aorte, amputacija leve avrikule, zapora persistentnega foramna ovale, atrijskega ali ventrikularnega septum defekta. Zbrani podatki o pacientih so vključevali demografske podatke, pridružene diagnoze, klinične in ehokardiografske podatke, mikrobiološke najdbe, intraoperativni in postoperativni potek. Glavni namen študije je bil določiti incidenco postoperativne sepse, s sepsa povezano smrtnost in bolnišnično smrtnost. s hipotezo, da uporaba intraoperativne hemoadsorpcije lahko zmanjša pojavnost sepse in njene posledice<sup>11,15,25</sup>. Aktivni IE je bil definiran kot aktivna okužba z antibiotično terapijo.

V prvi kohorti smo primerjali paciente z uporabo *propensity scored-matched* analize na podlagi izračunjenega standardnega povprečja razlik >0.1. Kontinuirane spremenljivke so bile izražene s povprečjem ali mediano s standardno deviacijo ali interkvartilnim razmikom in primerjane s *Student's t*-testom ali *Mann-Whitney* testom v primeru

neenakomerne porazdelitve podatkov. Kategorične spremenljivke so bile izražene kot število pacientov ali frekvence in primerjane s *chi-square* testom. Neodvisni dejavnik tveganja za sepso in s sepso povezano smrtnostjo so bili določeni z uporabe univariatne in multivariatne logistične regresije. Spremenljivke s *p*-vrednostjo  $\leq 0.1$  so bile vključene v *forward stepwise* multivariatno logistične regresijo.

V muticentrični študiji Essen-Nuremberg smo primerjali paciente, kjer je endokarditis povzročil *S. aureus* in se osredotočili na hemodinamiko po operaciji. Dodatno je bila v podskupini izračunana potreba po inotropih, izražena z VIS lestvico (vasoactive inotropic score)<sup>26</sup>, SOFA vrednosti prvih 7 dni po operaciji, s sepso povezana smrtnost, 30- in 90-dnevna smrtnost. Podobno smo analizirali paciente operirane zaradi *S. aureus* endokarditisa na nuremberški kliniki, kjer smo pod drobnogled vzeli postoperativne vrednosti VIS, SOFA in bolnišnično smrtnost.

## REZULTATI

Od 204 pacientov sta bila iz študije izključena 2 (pri prvem endokarditis intraoperativno ni bil potrjen, drugi pa je med operacijo umrl). Od preostalih 202 pacientov jih 103 ni prejelo hemoadsorpcije (operirani med januarjem 2015 in decembrom 2017), pri 99 pacientih, operiranih med januarjem 2018 in aprilom 2021, pa je bila intraoperativna hemoadsorpcija vključena v ZTO. Po *propensity matched-scoring*-u smo primerjali 99 parov pacientov s podobnimi (pre-) operativnimi karakteristikami. Noben od pacientov ni kazal znakov stranskih učinkov zaradi uporabe hemoadsorberja ali pa prejel hemoadsorpcijo postoperativno. Preoperativne in intraoperativne značilnosti so bile podobne v obeh skupinah z izjemo cerebrovaskularnih dogodkov v kontrolni skupini, 18,4 % *proti* 32,3 % v skupini s hemoadsorpcijo,  $p = 0.035$ . Incidenca postoperativne sepse je bile v skupini s hemoadsorpcijo 22,2 % *vs.* 39,4 % ( $p = 0.014$ ). Tudi s sepso povezana smrtnost se je signifikantno razlikovala med skupinama, 8,1 % *vs.* 22,2 % ,  $p = 0.010$ . Bolnišnična smrtnost ni dosegla statično pomembne razlike (14,1 % *vs.* 26,3,  $p = 0.052$ ). V skupini s hemoadsorpcijo je bil nižji C-reaktivni protein (CRP) protein (CRP) na prvi postoperativni dan (8,8 *vs.* 11,1 mg/dL;  $p = 0.024$ ) in nižja vrednost levkocitov na drugi postoperativni (9.9 *vs.* 12.1  $\times 10^3/\mu\text{L}$ ;  $p = 0.021$ ). Pacienti v skupini s hemoadsorpcijo so prejeli manj eritrocitnih koncentratov 1,0 [0,0; 4,0] *proti* 3,0 [1,0; 6,0],  $p = 0.016$ . Intraoperativna hemoadsorpcija je bil edini neodvisni preventivni dejavnik za sepso in s sepso povezano smrtnost ( $p = 0.014$  in  $p = 0.032$ ). Nadomestno zdravljenje ledvic (RRT) je bilo neodvisno povezano s /sepso ( $p = 0.003$ ), s sepso povezano smrtnostjo ( $p = 0.015$ ) in z bolnišnično smrtnostjo ( $p = 0.018$ ). CRP prvi postoperativni dan in levkociti drugi postoperativni dan so bili neodvisni dejavnik tveganja za sepso ( $p = 0.021$  in  $p < 0.001$ ) in s sepso povezano smrtnost ( $p = 0.024$  in  $p = 0.006$ ). Dodatni neodvisni dejavnik tveganja je bila sepsa povzročena s *Staphylococcus species* ( $p = 0.041$ ). Kumulativna vrednost inotropov po 48 urah je bila neodvisni napovedni dejavnik tveganja za s sepso povezano smrtnost in za bolnišnično smrtnost ( $p = 0.015$  in  $p = 0.024$ ). Preoperativna potreba po inotropih,

povišane vrednosti laktata in večji volumen drenažnih tekočin po 24 h so bili dodatni neodvisni dejavniki tveganja za bolnišnično smrtnost. ( $p = 0.014$ ,  $p = 0.049$  in  $p = 0.002$ ).

V multicentrični študiji Essen-Nuremberg, kjer smo primerjali paciente, operirane zaradi endokarditisa povzročene s *S. aureus* je bilo vključenih 130 pacientov, od tega jih je 75 prejelo intraoperativno hemoadsorpcijo. Primerjali smo VIS lestvico (vasoactive inotropic score) prvih 72 ur po operaciji pa tudi razlike v s sepso povezani smrtnosti, 30- in 90-dnevni smrtnosti. V skupini s hemoadsorpcijo je bil VIS ves čas značilno nižji kot v kontrolni skupini (6h:  $17,0 \pm 38,6$  proti  $41,2 \pm 74,1$ ,  $p=0.006$ ; 12h:  $9,9 \pm 25,0$  proti  $48,0 \pm 155,2$ ,  $p=0.014$ ; 24h:  $5,9 \pm 16,2$  proti  $22,0 \pm 43,6$ ,  $p=0.001$ ; 48h:  $3,1 \pm 8,4$  proti  $16,5 \pm 55,6$ ,  $p=0.016$ ; 72h:  $2,3 \pm 10,39$  proti  $8,0 \pm 29,9$ ,  $p=0.018$ ). Ob tem smo opazili značilno nižjo: s sepso povezano smrtnost (8,0 % proti 22,8 %,  $p=0.02$ , 30-dnevno smrtnost (17,3 % proti 32,7 %,  $p=0.03$ ) in 90-dnevno smrtnost (21,3 % proti 40 %,  $p=0.03$ ). SOFA vrednosti po operaciji se med skupinama niso značilno razlikovale.

V *S. aureus* podskupini (68 pacientov) na nuremberški kliniki je hemoadsorpcijo prejelo 30 (44 %) pacientov. Opazili smo značilno nižje vrednosti VIS v skupini s hemoadsorpcijo;  $15,0 [4,8;25,2]$  proti  $28,5 [15,1;51,7]$ ,  $p=0.017$ ;  $5,8 [3,6;23,9]$  proti  $27,0 [5,9;55,4]$ ,  $p=0.014$  ter  $5,0 [0,0;17,0]$  proti  $17,1 [4,8;44,1]$ ,  $p=0.017$  po 8, po 12 in po 24 urah po operaciji. Bolnišnična smrtnost je bila signifikantno nižja v skupini s hemoadsorpcijo 3 (4,4 %) proti 17 (25 %),  $p=0.004$ . Intraoperativna hemoadsorpcija se je izkazala za edini protektivni faktor v primeru bolnišnične smrtnosti: OR 0.14 [95 % CI: 0,04-0,53],  $p=0.004$ . SOFA vrednosti po operaciji se med skupinama niso značilno razlikovale. Vrednost SOFA lestvice drugi postoperativni dan se je izkazala za najmočnejši neodvisni napovedni dejavnik za bolnišnično smrtnost; OR 1.46 [95 % CI: 1,04-2,04],  $p=0.029$ .

## DISKUSIJA

Incidenca sepse in s sepso povezane smrtnosti pri pacientih operiranih zaradi aktivnega levostranskega IE je bila značilno nižja v skupini z intraoperativno hemoadsorpcijo. Nižje so bile tudi vrednosti C-reaktivnega proteina prvi postoperativni dan in levkocitov drugi postoperativni dan. Čeprav ni dosegla statistično značilne razlike je bila nižja tudi bolnišnična smrtnost. V skupini s hemoadsorpcijo so pacienti prejeli manj transfuzij krvi. Multifaktorialna analiza dejavnikov tveganja je pokazala povezavo med intraoperativno hemoadsorpcijo in nižjo incidenco sepse in s sepso povezane smrtnosti. Bolnišnična smrtnost je bila v našem primeru sicer nižja pri pacientih z intraoperativno hemoadsorpcijo, vendar razlika ni bila statistično značilnosti (14,1 % in 26,3 %,  $p = 0.052$ ). Ob tem je potrebno poudariti, da so naši rezultati prvič pokazali, da je intraoperativna hemoadsorpcija povezana z nižjo s sepso povezano smrtnostjo

(OR 0.091, 95 % CI 0,013–0,620,  $p = 0.014$ ) in bolnišnično smrtnostjo (OR 0.069, 95 % CI 0,0006–0,795,  $p = 0.032$ ).

Po zadnjih raziskavah je mogoče dve tretjini bolnišnične smrtnosti pripisati ne-kardiovaskularnim vzrokom od katerih je sepsa vzrok smrti v 75 %<sup>18</sup>. V primeru kirurškega zdravljenja IE na izhod vplivajo predvsem kompleksnost operacije, preoperativno klinično stanje pacienta in pridružene diagnoze, učinki daljšega trajanja ZTO in časa klemanja aorte<sup>12,13</sup>. Kljub velikemu napredku v modernih protimikrobnih strategijah zdravljenja, IE ostaja potencialno smrtna bolezen, mnenja glede terapije pa so si različna. Zaradi pomembne povezave med vnetnim odzivom in prognozo je potrebno poglobljeno razumevanje mehanizmov, ki so vključeni v moten imunski odziv in patofiziologijo endokarditisa. Pomembno vlogo igra formacija biofilma, bakterijska odpornost na antibiotike in hiperinflamatorni odziv gostitelja<sup>11,14,18,27–29</sup>. Zaradi naštetih razlogov so v zadnjem času v fokusu raziskave o učinkih terapije krvne purifikacije<sup>11,15,16,27</sup>.

Prva študija, ki je poročala o znižani inotropni podpori, nižji incidenci sepse in s sepo povezane smrtnosti je bila objavljena leta 2021 – Haidari et al.<sup>18</sup>. Holmén je v svoji randomizirani kontrolni študiji te rezultate potrdil na pacietnih, ki so bili urgentno operirani zaradi endokarditisa in so prejeli intraoperativno hemoadsorpcijo. Kontrola skupina je potrebovala dvakratnik kumulativne doze inotropov in več transfuzij krvnih produktov<sup>19</sup>.

Tudi v naših multi- in monocentričnih analizah na pacientih s *S. aureus* endokarditisom so bile VIS vrednosti pacientov po operaciji značilno nižje pri pacientih s hemoadsorpcijo. Za razliko Santer s sodelavci koristnih učinkov intraoperativne hemoadsorpcije pri pacientih z endokarditisom ni potrdil<sup>5</sup>.

Pred kratkim so v randomizirani kontrolni študiji REMOVE (*Revealing Mechanisms and Investigating Efficacy of Hemoadsorption for Prevention of Vasodilatory Shock in Cardiac Surgery Patients with Infective Endocarditis*) objavili rezultate, ki ne kažejo razlik v postoperativnih SOFA lestvicah med bolniki z ali brez intraoperativne hemoadsorpcije (*Sequential Organ Failure Assessment*)<sup>17</sup>, podobno se je zgodilo v naših *S. aureus* analizah. Haidari s sodelavci pa so pokazali značilno nižje postoperativne SOFA vrednosti pri pacientih z intraoperativno hemoadsorpcijo, pri čemer so preiskovali bolnike z napredovalo boleznijo in zelo visokim operativnim tveganjem za zaplete in smrt<sup>18</sup>.

Naše analize imajo nekaj pomembnih omejitev. Četudi so bile skupine med seboj primerljivi, ne gre za kontrolirane randomizirane študije. Poleg tega so velikosti vzroca, čeprav gre za največje število pacientov do sedaj, še vedno premajhne za jasne zaključke. Pacienti, ki so bili vključeni v študijo so bili operirani tekom 6 let, kar je lahko pomembno vplivalo na razlike v zdravljenju in posledično na izid pacientov. V REMOVE študiji so pokazali, da intraoperativna hemoadsorpcija pomembno zmanjša vsebnost po krvi krožečih škodljivih citokinov vključujoč brezcelično DNK. Poleg tega



so pokazali na direktno povezavo med trajanjem ZTO in povečanjem koncentracije interleukina (IL)-6. Ob tem so prepoznali številne pomembne biomarkerje, kot je na primer proadrenomodulin, ki bi lahko pomembno vplivali na prepoznavanje najbolj ogroženih pacientov<sup>17</sup>. V našem primeru ni bilo mogoče dobiti koristnih podatkov te vrste; sistemska žilna upornost, nivoji IL-6, prokalcitonina in N-BNP (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) v krvi in parametrov koagulacije (protein C, antitrombin-III, koagulacijski faktorji VII in X, kortisol, tromboksan, endotelin-1 in albumin. Infektivni endokarditis bistveno vpliva na funkcijo strjevanja krvi in vodi v različne oblike koagulaopatij<sup>30</sup>, dodatno disregulacijo sistema koagulacije povzroči uporaba ZTO.

## ZAKLJUČEK

Najpomembnejši rezultat naše študije je, da intraoperativna hemoadsorpcija lahko pripomore k zmanjšanju postoperativne sepse in s sepso povezane smrtnosti pri pacientih operiranih na odprtem srcu zaradi aktivnega levostranskega nativnega ali prostetičnega IE. Hemoadsorpcija se je izkazala varna za uporabo med operacijo. Neodvisni dejavniki tveganja za s sepso povezano smrtnost so bili višja inotropna podpora in nadomestno ledvično zdravljenje po operaciji. Hemoadsorpcija se je izkazala za edini protektivni dejavnik. Preoperativna potreba po inotropih, povišan laktat po 24 urah, nadomestno ledvično zdravljenje in večja naglenjost h krvavitvam so bili neodvisni dejavniki tveganja za bolnišnično smrtnost, ob tem pa se je tudi v tem primeru intraoperativna hemoadsorpcija izkazala za edini protektivni faktor. V primeru s *S. aureus* povzročene endokarditisa so bili pacienti, ki so prejeli intraoperativno hemoadsorpcijo po operaciji bolj hemodinamsko stabilni.

Smo šele na začetku poti razumevanja patofiziologije IE in potencialnih pozitivnih učinkov hemoadsorpcije. Le s poglobljenim razumevanjem imunskega odziva pri endokarditisu, vpliva posameznih povzročiteljev, učinkov ZTO in učinkov hemoadsorpcije lahko zagotovimo optimizacijo terapije. Potrebno je prepoznati paciente, ki lahko od hemoadsorpcije največ odnesejo, pri katerih hemoadsorpcija ne bi imela učinka ali pa jim celo škodovala. S poznavanjem možnih stranskih učinkov hemoadsorpcije, kot je na primer v nekaterih študijah omenjena nagnjenost h krvavitvam, lahko izberemo paciente, ki so primerni za tovrstno obliko zdravljenja. Če predpostavimo, da intraoperativna hemoadsorpcija lahko pripomore k manjši pojavnosti sepse in s sepso povezani smrtnosti, bi podaljšanje trajanja hemoadsorpcije lahko imelo dodatne pozitivne učinke. V vseh do sedaj objavljenih študijah je bila hemoadsorpcija namreč uporabljena samo med operacijo. Potrebne so dodatne študije, ki bi pokazale, koliko časa naj bi hemoadsorpcija trajala in kdaj bi bilo z njo najbolj smotrno začeti. Kljub številnim odprtim vprašanjem se zdi uporaba hemoadsorpcije pri pacientih z IE smiselna, saj študije kažejo na številne pozitivne učinke.

## Literatura in viri:

1. Pettersson, G.B.; Hussain, S.T. Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2019, 8, 630–644.
2. Habib, G.; Lancellotti, P.; Antunes, M.J.; Bongiorno, M.G.; Casalta, J.P.; Del Zotti, F.; Dulgheru, R.; El Khoury, G.; Erba, P.A.; Iunget, B.; et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015, 36, 3075–3128.
3. Farag, M.; Borst, T.; Sabashnikov, A.; Zerrouh, M.; Schmack, B.; Arif, R.; Beller, C.J.; Popov, A.-F.; Kallenbach, K.; Ruhparwar, A.; et al. Surgery for Infective Endocarditis: Outcomes and Predictors of Mortality in 360 Consecutive Patients. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2017, 23, 3617–3626.
4. Boss, K.; Jahn, M.; Wendt, D.; Haidari, Z.; Demircioglu, E.; Thielmann, M.; Ruhparwar, A.; Kribben, A.; Tyczynski, B. Extracorporeal cytokine adsorption: Significant reduction of catecholamine requirement in patients with AKI and septic shock after cardiac surgery. *PLoS ONE* 2021, 16, e0246299.
5. Santer, D.; Miazza, J.; Koechlin, L.; Gahl, B.; Rrahmani, B.; Hollinger, A.; Eckstein, F.; Siegemund, M.; Reuthebuch, O. Hemoadsorption during Cardiopulmonary Bypass in Patients with Endocarditis Undergoing Valve Surgery: A Retrospective Single-Center Study. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 564.
6. Della Corte, A.; Di Mauro, M.; Dato, G.A.; Barili, F.; Cugola, D.; Gelsomino, S.; Santè, P.; Carozza, A.; della Ratta, E.; Galletti, L. Surgery for prosthetic valve endocarditis a retrospective study of a national registry. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017, 52, 105–111.
7. Pang, P.Y.; Sin, Y.K.; Lim, C.H.; Tan, T.E.; Lim, S.L.; Chao, V.T.; Chua, Y.L. Surgical management of infective endocarditis: An analysis of early and late outcomes. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 2015, 47, 826–832.
8. Iba, T.; Levy, J.H.; Warkentin, T.E.; Thachil, J.; van der Poll, T.; Levi, M. the Scientific and Standardization Committee on DIC; the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2019, 17, 1989–1994.
9. Holub, M.; Džupová, O.; Ružková, M.; Stráníková, A.; Bartáková, E.; Máca, J.; Beneš, J.; Herwald, H.; Beran, O. Selected Biomarkers Correlate with the Origin and Severity of Sepsis. *Mediat. Inflamm.* 2018, 2018, e7028267.
10. Buyukasyk, N.S.; Ileri, M.; Alper, A.; Senen, K.; Atak, R.; Hisar, I.; Yetkin, E.; Turhan, H.; Demirkan, D. Increased blood coagulation and platelet activation in patients with infective endocarditis and embolic events. *Clin. Cardiol.* 2004, 27, 154–158.
11. Honore, P.M.; Hoste, E.; Molnár, Z.; Jacobs, R.; Joannes-Boyau, O.; Malbrain, M.L.; Forni, L.G. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann. Intensive Care* 2019, 9, 56.

12. Olmos, C.; Vilacosta, I.; Habib, G.; Maroto, L.; Fernández, C.; López, J.; Sarriá, C.; Salaun, E.; Di Stefano, S.; Carnero, M.; et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart Br. Card Soc.* 2017, *103*, 1435–1442.
13. Tattevin, P.; Fillâtre, P.; Tchamgoué, S.; Lesouhaitier, M.; Nesseler, N.; Tadié, J.M. Should we include microorganisms in scores to predict outcome in candidates for cardiac surgery during the acute phase of endocarditis? *J. Thorac. Dis.* 2019, *11*, E158–E162.
14. Träger, K.; Fritzler, D.; Fischer, G.; Schröder, J.; Skrabal, C.; Liebold, A.; Reinelt, H. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: A case series. *Int. J. Artif. Organs* 2016, *39*, 141–146.
15. Gruda, M.C.; Ruggeberg, K.G.; O’Sullivan, P.; Guliashvili, T.; Scheirer, A.R.; Golobish, T.D.; Capponi, V.J.; Chan, P.P. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb<sup>®</sup> sorbent porous polymer beads. *PLoS ONE* 2018, *13*, e0191676.
16. Diab, M.; Tasar, R.; Sponholz, C.; Lehmann, T.; Pletz, M.W.; Bauer, M.; Brunkhorst, F.M.; Doenst, T. Changes in inflammatory and vasoactive mediator profiles during valvular surgery with or without infective endocarditis: A case control pilot study. *PLoS ONE* 2020, *15*, e0228286.
17. Diab, M.; Lehmann, T.; Bothe, W.; Akhyari, P.; Platzer, S.; Wendt, D.; Deppe, A.-C.; Strauch, J.; Hagel, S.; Günther, A.; et al. Cytokine Hemoadsorption during Cardiac Surgery Versus Standard Surgical Care for Infective Endocarditis (REMOVE): Results from a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2022, *145*, 959–968.
18. Haidari, Z.; Wendt, D.; Thielmann, M.; Mackowiak, M.; Neuhäuser, M.; Jakob, H.; Ruhparwar, A.; El-Gabry, M. Intraoperative Hemoadsorption in Patients with Native Mitral Valve Infective Endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.* 2020, *110*, 890–896.
19. Holmén, A.; Corderfeldt, A.; Lannemyr, L.; Dellgren, G.; Hansson, E.C. Whole Blood Adsorber during CPB and Need for Vasoactive Treatment after Valve Surgery in Acute Endocarditis: A Randomized Controlled Study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2022, *36*, 3015–3020.
20. Kalisnik, J.M.; Leiler, S.; Mamdooh, H.; Zibert, J.; Bertsch, T.; Vogt, F.A.; Bagaev, E.; Fittkau, M.; Fischlein, T. Single-Centre Retrospective Evaluation of Intraoperative Hemoadsorption in Left-Sided Acute Infective Endocarditis. *J. Clin. Med.* 2022, *11*, 3954. <https://doi.org/10.3390/jcm11143954>
21. Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007, *335*, 806–888.
22. Li, J.S.; Sexton, D.J.; Mick, N.; Nettles, R.; Fowler, V.G., Jr.; Ryan, T.; Bashore, T.; Corey, G.R. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2000, *30*, 633–638.
23. Chu, V.H.; Sexton, D.J.; Cabell, C.H.; Barth, R.L.; Pappas, P.A.; Singh, R.K.; Fowler, V.G.; Ralph, C.G.; Aksoy, O.; Woods, C.W. Repeat Infective Endocarditis: Differentiating Relapse from Reinfection. *Clin. Infect. Dis.* 2005, *41*, 406–409.

24. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Coopersmith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, **315**, 801–810.
25. Kogelmann, K.; Jarczak, D.; Scheller, M.; Drüner, M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: A case series. *Crit Care*. 2017, **21**, 74.
26. Koponen, T., et al., *Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery*. *Br J Anaesth*, 2019. **122**(4): p. 428-436.
27. Rugg, C.; Klose, R.; Hornung, R.; Innerhofer, N.; Bachler, M.; Schmid, S.; Fries, D.; Ströhle, M. Hemoadsorption with CytoSorb in Septic Shock Reduces Catecholamine Requirements and In-Hospital Mortality: A Single-Center Retrospective “Genetic” Matched Analysis. *Biomedicines* 2020, **8**, 539.
28. Lerche, C.J.; Schwartz, F.; Theut, M.; Fosbøl, E.L.; Iversen, K.; Bundgaard, H.; Høiby, N.; Moser, C. Anti-biofilm Approach in Infective Endocarditis Exposes New Treatment Strategies for Improved Outcome. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021, **9**, 643335.
29. Rowe, S.E.; Wagner, N.J.; Li, L.; Beam, J.E.; Wilkinson, A.D.; Radlinski, L.C.; Zhang, Q.; Miao, E.A.; Conlon, B.P. Reactive oxygen species induce antibiotic tolerance during systemic *Staphylococcus aureus* infection. *Nat. Microbiol.* 2020, **5**, 282–290.
30. Liesenborghs, L., et al., *Coagulation: At the heart of infective endocarditis*. *J Thromb Haemost*, 2020. **18**(5): p. 995-1008.

# OKUŽBE V FUNKCIONALNI NEVROKIRURGIJI

# INFECTIONS IN FUNCTIONAL NEUROSURGERY

**Tomislav Felbabić, Žiga Samsa, Matija Benedičič**

**Ključne besede:**

funkcionalna nevrokirurgija; globoka možganska stimulacija; stimulacija hrbtenjače; baklofenska črpalka; okužba

**Key words:**

functional neurosurgery; deep brain stimulation; spinal cord stimulation; baclofen pump; infection

**IZVLEČEK**

Funkcionalna nevrokirurgija je veja nevrokirurgije, ki se ukvarja z zdravljenjem oziroma lajšanjem težav kroničnih nevroloških obolenj, kot na primer Parkinsonova bolezen, esencialni tremor, distonija, kronična bolečina in spastičnost. Sem uvrščamo globoko možgansko stimulacijo, stimulacijo hrbtenjače in vstavitev baklofenske črpalke. Pri vseh naštetih posegih se v telo vstavi vsadek, ki skozi električno stimulacijo ali dovajanje zdravila (baklofen) povzroča spremembe v delovanju centralnega živčnega sistema. Te spremembe pozitivno vplivajo na vsakdanje življenje pacientov oziroma svojcev. Kot pri vsaki operaciji je tudi v funkcionalni nevrokirurgiji eden izmed možnih zapletov okužba.

**ABSTRACT**

Functional neurosurgery is a branch of neurosurgery that deals with the treatment or alleviation of chronic neurological diseases, like Parkinson's disease, essential tremor, dystonia, chronic pain, spasticity. This includes deep brain stimulation, spinal cord stimulation and baclofen pump insertion. In all of the above procedures, an artificial material is implanted into the body, which causes changes in the functioning of the central nervous system through electrical stimulation or the administration of a drug (baclofen). These changes have a positive effect on the daily life of patients and their relatives. As with any operation, one of the possible complications in functional neurosurgery is infection.

**UVOD**

Funkcionalna nevrokirurgija je veja nevrokirurgije, ki se ukvarja z zdravljenjem oziroma lajšanjem težav kroničnih nevroloških obolenj, kot na primer Parkinsonova bolezen, esencialni tremor, distonija, kronična bolečina in spastičnost. Sem uvrščamo

globoko možgansko stimulacijo, stimulacijo hrbtenjače in vstavitve baklofenske črpalke.

## **GLOBOKA MOŽGANSKA STIMULACIJA**

Globoka možganska stimulacija je nevrokirurški poseg, kjer v točno določene predele možganov vstavimo elektrode z namenom izboljšanja simptomatike določene bolezni. V Sloveniji izvajamo poseg v sodelovanju s Centrom za ekstrapiramidne bolezni Nevrološke klinike predvsem za paciente s Parkinsonovo boleznijo (PB), esencialnim tremorjem (ET) in distonijo. Pri PB je glavna tarča subtalamično jedro (STN), pri ET ventralno intermedialno jedro talamusa (ViM), pri distonijah pa globus pallidus internus (GPi). Ponekod v svetu je DBS priznana metoda zdravljenja tudi za nekatere druge bolezni, kot so kronična bolečina, depresija, epilepsija, obsesivno kompulzivna motnja, Tourettov sindrom, Huntingtonova bolezen, celo morbidna debelost in vegetativna stanja<sup>1</sup>.

Celoten poseg traja približno 4 ure. Sem spada predoperativna namestitvev stereotaktičnega okvirja po aplikaciji lokalnega anestetika za prevodno anestezijo skalpa, CTA možganskega žilja z okvirjem, zlitje sveže CTA slike s predhodno opravljeno MR preiskavo glave s pomočjo nevronavigacije, določitev tarče in trajektorije elektrod in na koncu še operativni poseg. Operacija je sestavljena iz dveh faz. V prvi fazi, ki poteka večinoma v budnem stanju, vstavimo najprej skozi trepanacijsko luknjo na levi strani mikro in makro elektrode. Mikroelektrode služijo merjenju možganskih potencialov. Nato nevrologi na podlagi izmerjenih signalov določijo najbolj optimalne globine, na katerih nato z makroelektrodami stimuliramo ta področja. Med stimuliranjem nevrologi izvajajo nevrološki pregled pacienta in ocenjujejo izboljšanje rigidnosti, tremorja. Hkrati pa preverjajo, da se ne pojavijo neželeni učinki zaradi stimuliranja sosednjih anatomskih struktur, kot na primer dizartrija, pareza pogleda, parestezije, krči, ...<sup>2</sup>. Na podlagi vsega določijo najbolj optimalno globino, kamor vstavimo permanente elektrode. Opisani poseg izvedemo najprej na levi, nato še na desni strani. Sledi druga faza operacije, ko elektrode povežemo na podaljške, ki jih speljemo v podkožju do subklavikularne regije desno, kamor jih povežemo na stimulator, ki ga spravimo v podkožni žep. Prva faza operacije poteka večinoma v budnem stanju, druga faza pa v splošni anesteziji.

Po koncu posega ima torej pacient implantiranih več delov umetnega materiala: 2x stimlock (material, ki preprečuje dislokacijo permanentnih elektrod zaradi manipulacije), 2x permanentne elektrode, 2x podaljška za elektrode in 1x stimulator. Pooperativno pride lahko do okužbe vsakega izmed naštetih materialov. V SLO izvajamo tovrstne posege od leta 2014. V tem času je bilo vstavljenih 102 elektrod in opravljenih 65 menjav stimulatorjev zaradi izpraznitve baterije.

V tem času v naši ustanovi beležimo 5 okužb stimulatorja (2 od teh pacientov sta imela Huntingtonovo bolezen → kognitivni upad → slabo sodelovanje oziroma upoštevanje

navodil →praskanje operativnih brazgotin →dehiscenca in infekt ran), 2 okužbi nad stimlockom (eden izmed teh pacientov je bil operiran v drugi ustanovi), 1 primer sterilne nekroze skalpa po poškodbi – udarcem nad mestom stimlocka. 6 bakterijskih okužb od 167 posegov govori za 3,6 % verjetnost okužbe po DBS posegu oziroma menjavi stimulatorja v naši ustanovi. To je statistično primerljivo s podatki v objavljeni literaturi.<sup>3,4</sup>

Okužba se kaže kot rdečina kože nad mestom umetnega materiala ali fluktuacija ob palpaciji. Lahko pride tudi do podkožne fistule iz izcedka serozne ali gnojne vsebine. V primeru okužbe na mestu stimulatorja odstranimo stimulator in oba podaljška elektrod, same elektrode pa pustimo. V kolikor pa se rdečina širi iz pektoralne regije po podaljških elektrod navzgor, odstranimo celoten sistem. Če se okužba pojavi na glavi, pa vedno odstranimo celotni sistem. Po tem sledi antibiotično zdravljenje, ki običajno traja 2 tedna. Nov sistem ponovno implantiramo po 6ih mesecih, ko smo prepričani, da je okužba sanirana.

## **STIMULACIJA HRBTENJAČE**

Stimulacija hrbtenjače je nevrokirurški poseg, ki ga večinoma uporabljamo pri failed back surgery sindromu. Torej pri pacientih, ki so zaradi različnih patologij imeli eno ali več operacij na področju hrbtenice, vendar imajo še vedno hude bolečine, ki po operaciji ne popustijo. Operacija prav tako poteka v dveh fazah, med katerima je pa nekaj tednov razlike. V prvi fazi vstavimo epiduralno na posteriorni del duralne vreče spinalnega kanala elektrode, ki jih povežemo z zunanjim stimulatorjem, ki ga nalepimo na kožo pacienta. Stimulacija povzroči zmanjšanje bolečine po principu teorije vrat. Pred implantacijo trajnega podkožnega stimulatorja preživijo bolniki nekaj tednov z zunanjim stimulatorjem. V kolikor je učinek stimulacije ugoden, je pacient primeren kandidat za vstavev trajnega stimulatorja (5). Trajni stimulator namestimo v podkožni žep na trebuhu. Stimulator povežemo z epiduralnimi elektrodami preko podkožnih podaljškov.

Od leta 2015 smo implantirali 54 trajnih stimulatorjev. V tem času je bila potrebna revezija pri 3 pacientih zaradi okužbe, torej 5,5 %. To je primerljivo z literaturo, kjer opisujejo verjetnost okužb od 2,5 % do 14 %<sup>6</sup>. V naših primerih okužb je bil celotni sistem odstranjen in uvedena 2 tedenska antibiotična zaščita. Po sanirani okužbi pa je bil sistem reimplantiran po nekaj mesecih.

## **BAKLOFENSKA ČRPALKA**

Baklofenska črpalka je sistem, ki črpa baklofen (GABA b agonist) intratekalno v hrbtenico in s tem zmanjšuje spastičnost. Poseg izvajamo večinoma pri težkih, nepokretnih, slabše kontaktibilnih pacientih po hudih poškodbah glave, hrbtenjače,

možganskih kapeh ali drugih nevroloških motnjah. Rezervar baklofena in črpalka sta vstavljena v podkožje trebuha, kateter pa podkožno speljemo dorzalno intratekalno.

Poseg izvajamo že več kot 20 let. V tem času smo vstavili 126 baklofenskih črpalk. Od teh je 14 potrebovalo revizijo zaradi okužb, kar je 11,1 %. Ta odstotek je primerljiv s podatki iz literature<sup>7</sup>. Odstotek okužb je tu nekoliko večji, saj se gre za težke, nepokretne bolnike, ki imajo zaradi svojega stanja pogostejše dekubituse, pljučnice, uroinfekte, so slabše prehranjeni,...

## OBRAVNAVA OKUŽB

Bilo je narejenih nekaj analiz globokih možganskih stimulacij, kjer so iskali možne dejavnike, ki bi lahko povečali verjetnost okužb<sup>8,9,10</sup>. Med možne dejavnike so šteli trajanje operacije, čas med prvo in drugo fazo, število uporabljenih mikro/makro elektrod, tarče, kajenje, diabetes, debelost, izguba krvi, spol, starost,... Noben izmed naštetih dejavnikov ni bil statistično značilen kot dejavnik tveganja. Še najbolj verjetna (vendar še vedno statistično neznačilna) dejavnika sta bila čas operacije in izguba krvi. Glavna metoda zdravljenja pri vseh naštetih nevrokirurških posegih je kompletna odstranitev sistema. Izjema je okužba stimulatorja pri globoki možganski stimulaciji. Tu lahko odstranimo le stimulator in distalni del podaljškov. Sledi nekajtedenska antibiotična terapija in ponovna reoperacija šele po nekaj mesecih, ko je okužba popolnoma sanirana. Predvsem pa je pomembna preventiva. Takšne posege izvaja izkušena ekipa, kar skrajša čas operacije in izgubo krvi. Predoperativno dobijo antibiotično zaščito. Stimulatorje vstavimo v antimikrobno Tyrex mrežico (redno uporabljamo zadnji 2 leti – od takrat 0 okužb pri globoki možganski stimulaciji in stimulaciji hrbtenjače). Pri baklofenski črpalki mrežice ne uporabljamo, ker mrežica ni dovolj velika. Rane zapiramo z razgradljivim Dermabond lepilom. V primeru mezenja krvi zašijemo tudi s resorbtiivnimi šivi.

## Literatura in viri:

1. Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek JL. History, Applications, and Mechanisms of Deep Brain Stimulation. *JAMA Neurol.* 2013;70(2):163–171. doi:10.1001/2013.jamaneurol.45
2. Reddy ST, Fenoy AJ, Furr-Stimming E, Schiess MC, Mehanna R. Influence of Intraoperative Microelectrode Recording in Deep Brain Stimulation. *Neurologist.* 2020 Nov;25(6):151-156.
3. Jung IH, Chang KW, Park SH, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Complications After Deep Brain Stimulation: A 21-Year Experience in 426 Patients. *Front Aging Neurosci.* 2022 Apr 7;14:819730.
4. Bouwens van der Vlis TAM, van de Veerdonk MMGH, Ackermans L, Leentjens AFG, Janssen MLF, Kuijff ML, Schruers KRJ, Duits A, Gubler F, Kubben P, Temel Y. Surgical



- and Hardware-Related Adverse Events of Deep Brain Stimulation: A Ten-Year Single-Center Experience. *Neuromodulation*. 2022 Feb;25(2):296-304.
5. Oakley, John C. MD\*; Prager, Joshua P. MD, MS†. Spinal Cord Stimulation: Mechanisms of Action. *Spine*: November 15, 2002 - Volume 27 - Issue 22 - p 2574-2583
  6. Bendersky D, Yampolsky C. IS spinal cord stimulation Safe? A review of Its complications. *World Neurosurgery*. 2014; 82(6): 1359-68.
  7. Awaad Y, Rizk T, Siddiqui I, Roosen N, McIntosh K, Waines GM. Complications of intrathecal baclofen pump: prevention and cure. *ISRN Neurol*. 2012;2012:575168. doi: 10.5402/2012/575168. Epub 2012 Mar 24. PMID: 22548189; PMCID: PMC3323842.
  8. Kozano I, Kawasaki T, Hamada K, Kimura K, Kishida H, Okamura Y, Higuchi Y, Uramaru K, Sakata K, Yamamoto T. [Analysis of Device-Related Infection after Deep Brain Stimulation Surgery]. *No Shinkei Geka*. 2019 Oct;47(10):1037-1043. Japanese. doi: 10.11477/mf.1436204070. PMID: 31666419.
  9. Jung IH, Chang KW, Park SH, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Complications After Deep Brain Stimulation: A 21-Year Experience in 426 Patients. *Front Aging Neurosci*. 2022 Apr 7;14:819730. doi: 10.3389/fnagi.2022.819730. PMID: 35462695; PMCID: PMC9022472.
  10. Bouwens van der Vlis TAM, van de Veerdonk MMGH, Ackermans L, Leentjens AFG, Janssen MLF, Kuijf ML, Schruers KRJ, Duits A, Gubler F, Kubben P, Temel Y. Surgical and Hardware-Related Adverse Events of Deep Brain Stimulation: A Ten-Year Single-Center Experience. *Neuromodulation*. 2022 Feb;25(2):296-304. doi: 10.1016/j.neurom.2021.12.011. PMID: 35125149.

# OKUŽBE PRI NEVROKIRURŠKIH BOLNIKI V SPLOŠNI BOLNIŠNICI CELJE

## INFECTION RATES AFTER NEUROSURGICAL PROCEDURES IN GENERAL HOSPITAL CELJE

**Žiga Samsa, Borut Hribernik**

**Ključne besede:**

nevrokirurške okužbe; okužbe ACDF; kranioplastika; nevromodulacija

**Key words:**

neurosurgical infections; ACDF infections; cranioplasty; neuromodulation

### IZVLEČEK

Okužbe kirurških ran povečajo tako morbiditeto in umrljivost bolnikov, kot tudi strošek oskrbe bolnikov. Opravili smo statistično analizo zapletov in okužb po nevrokirurških posegih v Splošni bolnišnici Celje na Odseku za nevrokirurgijo Travmatološkega oddelka. Glavnino posegov predstavljajo operacije vratnih in ledvenih hrbtenic. Pomemben delež predstavljajo tudi operacije možganskih tumorjev ter posegi v okviru nevromodulacije. Opravili smo 520 posegov, od tega 412 elektivnih in 108 nujnih. Zasledili smo sedem primerov okužb kirurških ran. V primerjavi s tujo literaturo nismo zaznali večjega odstopanja.

### ABSTRACT

Surgical site infections increase both patient morbidity and mortality, as well as the cost of patient care. We performed a statistical analysis of complications and infections after neurosurgical interventions at the General Hospital Celje in the Department of Neurosurgery of the Traumatology Department. Most interventions are cervical and lumbar spine operations. A significant share is also represented by brain tumour operations and neuromodulation interventions. 520 surgical procedures were performed, of which 412 were elective and 108 were urgent. We observed seven cases of surgical site infections. Compared to the literature, we did not detect any major deviation.

### UVOD

Okužbe kirurških ran povečajo tako morbiditeto in umrljivost bolnikov, kot tudi strošek oskrbe bolnikov.

Glede na podatke Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) in Nacionalnega inštituta za javno zdravje Republike Slovenije (NIJZ), se v slovenskih bolnišnicah okuži

približno 0,4–0,5 % ran po vseh kirurških posegih<sup>1</sup>. Kirurške okužbe v Sloveniji predstavljajo 20 % vseh bolnišničnih okužb<sup>2</sup>.

Namen raziskave je bila ocena deleža zapletov in okužb po nevrokirurških posegih v Splošni bolnišnici Celje (SBC) v okviru spremljanja kakovosti dela na Odseku za nevrokirurgijo, ki deluje v okviru Travmatološkega oddelka SBC.

## **METODE**

Med ocenjevanjem zapletov po nevrokirurških posegih v SBC smo zajeli vse nevrokirurške posege v obdobju od oktobra 2020 do vključno septembra 2022. V tem času smo opravili 520 nevrokirurških operacij, od tega 108 nujnih posegov in 412 elektivnih posegov.

## **VPLIV COVID-19 NA PODATKE**

Epidemija COVID-19 je vplivala predvsem na količino posegov, saj je bilo od 412 elektivnih posegov v 24 mesecih, 209 opravljenih po 1. 1. 2022, kar predstavlja 50,7 % operacij v tretjini zajetega obdobja.

## **REZULTATI**

### **NUJNI POSEGI**

V zajetem obdobju smo v SBC opravili 108 nujnih nevrokirurških posegov. Glavnino predstavljajo poškodbe glave (67,6 %), velik delež predstavljajo tudi posegi po hemoragičnih in ishemičnih možganskih kapeh (16,7 %) (Tabela 1). V SBC ne izvajamo operacij in endovaskularnih posegov na možganskih anevrizmah.

Med omenjenimi posegi smo opažali slabo celjenje ran pri treh bolnikih, od tega sta bila dva po dekompresivni kraniektomiji (DK), vendar brez jasnih okužb rane. Oba bolnika po DK sta prejela antibiotično terapijo ob okužbi dihal.

Od skupno 19 bolnikov, ki smo jim vstavili zunanjo ventrikularno drenažo (ZVD), se je pri enem razvil meningitis. Ob tem je bila konica katetra negativna na razrast bakterij (uporabljamo katetre prevlečene z rifampicinom in klindamicinom). Iz likvorja je bil izoliran *Staphylococcus epidermidis*.

**Tabela 1:** Pregled nujnih nevrokirurških posegov v zajetem obdobju. ICH – intracerebralne krvavitve, IMK – ishemične možganske kapi.

Vrsta posega	Število posegov
Poškodbe glave	73 (67,6 %)
ICH in IMK	18 (16,7 %)
Ostalo	17 (15,7 %)
Skupaj	108

**Tabela 2:** Okužbe po dekompresivni kraniektomiji in vstavitvah zunanje ventrikularne drenaže. DK – dekompresivna kraniotomija, ZVD – zunanja ventrikularna drenaža.

Vrsta posega	Število posegov	Okužbe
DK	16	0
Vstavitev ZVD	19	1 (5,3 %)

V zajetem obdobju smo opravili 16 DK (Tabela 2), od tega je bila pri 8 bolnikih postavljena indikacija za kranioplastiko. Dva bolnika sta prejela avtologni kostni presadek (AKP), pet pa umeten nadomestek kosti iz polieteter-eter-eton-a (PEEK) (Tabela 3). Do okužbe je prišlo pri enem bolniku z AKP in enem s PEEK (pred tem je bila prisotna dehiscenca rane). Pri slednjem je bil nadomestek kosti ponovno steriliziran in ponovno vgrajen po sedmih mesecih. Bolnik po okužbi APK ni želel ponovne kranioplastike.

Kranioplastike smo izvajali zgolj pri samostojno pokretnih bolnikih. Od aprila 2021 v SBC po DK ne vgrajujemo več AKP.

V literaturi ni opisanih bistvenih razlik med deležem okužb pri kranioplastiki z AKP in PEEK. AKP pa je povezana z veliko večjim deležem ostalih zapletov, predvsem na račun resorpcije presadka predvsem pri mlajši populaciji, kjer presega 20 %. Ravno število zapletov in strošek zdravljenja je privedel do tega, da večji del severnih in zahodnih držav preferira implantacijo umetnih nadomestkov kosti<sup>3</sup>.

**Tabela 3:** Pregled okužb in zapletov pri bolnikih po kranioplastiki. PEEK – polieteter-eter-eton, AKP – avtologni kostni presadek.

Vrsta posega	Število posegov	Okužbe
Kranioplastika – PEEK	6 (5 bolnikov)	1 (12,5 %)
Kranioplastika – AKP	2	1 (50 %)
Skupaj	8 (7 bolnikov)	2 (25 %)

## OPERACIJE DEGENERATIVNO SPREMENJENIH VRATNIH HRBTENIC

Glavnino posegov na degenerativno spremenjeni vratni hrbtenici v SBC predstavlja sprednja vratna discektomija s fuzijo (ACDF) (81,1 %) (Tabela 4). Uporabljamo implantate iz PEEK. Večji del implantatov vgrajujemo solitarno, v 13 primerih pa smo uporabili še učvrstitev z ventralno titanovo ploščo (13,7 %). Pri ACDF nismo beležili okužb, tudi sicer so okužbe pri tovrstnih posegih redke in se gibljejo med 0,1 in 1,6 %<sup>4,5</sup>.

Pri dekompresiji vratne hrbtenice z laminektomijo smo zabeležili eno povrhnjo okužbo rane (izoliran *S. epidermidis*), opravili smo toaleta rane in uvedli intravenski antibiotik (amoksicilin s klavulansko kislino), revizija pa ni bila potrebna. V svetu je sicer delež okužb pri tovrstnih posegih zelo visok in sega vse do 18 %<sup>6</sup>.

**Tabela 4:** Pregled okužb pri posegih na degenerativni vratni hrbtenici.

Vrsta posega	Število posegov	Okužbe
ACDF	73 (81,1 %)	0
Laminektomija	14 (15,6 %)	1 (7 %)
Posteriorna fiksacija	3 (3,3 %)	0
Skupaj	90	1 (1,1 %)

## OPERACIJE DEGENERATIVNO SPREMENJENIH LEDVENIH HRBTENIC

Pri operacijah ledvenih hrbtenic smo zabeležili eno okužbo operativne rane z okužbo podkožja po laminektomiji. Pri drugih posegih na degenerativno spremenjeni ledveni hrbtenici okužb nismo zaznali. V zajetem obdobju smo opravili 174 operacij, od tega 71 discektomij, 98 laminektomij in 5 spondilodez (Tabela 5).

**Tabela 5:** Pregled okužb pri posegih na degenerativni ledveni hrbtenici.

Vrsta posega	Število posegov	Okužbe
Discektomija	71 (40,8 %)	0
Laminektomija	98 (56,3 %)	1 (1 %)
Spondilodeza	5 (2,9 %)	0
Skupaj	174	1 (0,6 %)

## VSTAVITEV IN MENJAVE INTRATEKALNIH BAKLOFENSKIH ČRPALK

V SBC smo od maja 2021 opravili glavnino (39 v zajetem obdobju) vstavitve in menjave intratekalnih baklofenskih črpalk v sodelovanju z URI Soča v okviru programa zdravljenja spastičnosti. Okužb pooperativnih ran v tem času nismo zaznali.

## VSTAVITEV STIMULATORJA HRBTENJAČE

V SBC od decembra 2021 v sodelovanju z URI Soča in Ambulanto za zdravljenje kronične nerakave bolečine vstavljamo elektrode in stimulatorje za stimulacijo hrbtenjače (SCS). Ob tem smo imeli en primer okužbe testne elektrode, pri čimer smo morali odstraniti celoten sistem (Tabela 6). Izoliran je bil *Staphylococcus aureus*.

Poseg najpogosteje poteka v dveh fazah in sicer z vstavitvijo perkutane elektrode in testnim, zunanjim stimulatorjem. Najpogosteje se pojavljajo okužbe v testnem obdobju, saj podaljšek gleda izven podkožja. V preteklosti se je število okužb gibalo vse do 14 %, v zadnjih letih pa se je v svetu ustalilo med 2,4 in 3,1 %<sup>7,8</sup>.

**Tabela 6:** Pregled okužb pri vstavitvi SCS.

Vrsta posega	Število posegov	Okužbe
Testna elektroda	13 (48,1 %)	0 (7,7 %)
Vstavev/menjava stimulatorja	11 (40,8 %)	0
Ostalo	3 (11,1 %)	0
Skupaj	27	1 (3,7 %)

## OPERACIJE MOŽGANSKIH TUMORJEV

Z rednimi operacijami možganskih tumorjev smo v SBC pričeli z oktobrom 2020. Od takrat počasi širimo program in v prihodnjih letih pričakujemo približno 40–50 posegov letno. V zajetem obdobju smo operirali 42 malignih in 5 benignih tumorjev (Tabela 7). Pri tem je prišlo do okužbe rane pri eni bolnici po operaciji meningioma. Okužba se je pojavila 57. dan po operativnem posegu.

V literaturi je delež okužb v precejšnem razponu, vse do 11 ali pa celo do 15,3 %, večinoma pa se giblje v območju 5–6 %<sup>9,10</sup>.

**Tabela 7:** Pregled okužb pri operacijah možganskih tumorjev.

Vrsta tumorja	Število posegov	Okužbe
Benigni možganski tumorji	5 (10,6 %)	1 (20 %)
Primarni maligni možganski tumorji	23 (49 %)	0
Sekundarni maligni možganski tumorji	19 (40,4 %)	0
Skupaj	47	1 (2,1 %)

## OSTALO

Med preostalimi posegi (ventrikulo-peritonealne drenaže, tumorji hrbtenice, hrbtenjače, lobanje, itd. – skupno 27) pooperativnih okužb ran nismo zasledili.

## ZAKLJUČEK

Ugotavljamo, da je celokupni delež zapletov in okužb operativne rane v SBC primerljiv z ostalimi večjimi nevrokirurškimi centri po svetu. Večja odstopanja (tako v pozitivno kot negativno smer) so najverjetneje posledica majhnega števila posegov. Predvsem imamo namen redno spremljati okužbe in ostale zaplete in s tem v prihodnjih letih ustvariti bolj reprezentativen vzorec.

### Literatura in viri:

1. WHO. [https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa\\_546-6420-surgical-wound-infection-rate-all-operations/](https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_546-6420-surgical-wound-infection-rate-all-operations/)
2. Revija za moje zdravje; 2021; <https://www.revijazamojezdravje.si/pri-vsakem-desetem-se-bo-kirurska-rana-okuzila/>
3. Malcolm JG, Mahmooth Z, Rindler RS, Allen JW, Grossberg JA, Pradilla G, Ahmad FU. Autologous Cranioplasty is Associated with Increased Reoperation Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018 Aug;116:60-68. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.009. Epub 2018 May 16. PMID: 29753896.
4. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Nikolakakos LG, et al. Anterior cervical discectomy and fusion associated complications. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32:2310–7.
5. Pompili A, Canitano S, Caroli F, et al. Asymptomatic esophageal perforation caused by late screw migration after anterior cervical plating: report of a case and review of relevant literature. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27:E499–502.
6. Barnes M, Liew S. The incidence of infection after posterior cervical spine surgery: a 10 year review. *Global Spine J.* 2012;2:3-6.
7. Hoelzer BC, Bendel MA, Deer TR, et al. Spinal cord stimulator implant infection rates and risk factors: a multicenter retrospective study. *Neuromodulation* 2017; 20:558–62.
8. Maldonado-Naranjo AL, Frizon LA, Sabharwal NC, et al. Rate of complications following spinal cord stimulation paddle electrode removal. *Neuromodulation* 2018; 21:513–9.
9. H. Rowbottom, B. Hribernik, J. Ravnik. Dejavniki tveganja za pojav okužbe po kraniotomiji: 10-letna retrospektivna kohortna študija. *ACTA MEDICO-BIOTECHNICA* 2022; 15 (1): 10–21.
10. Shi ZH, Xu M, Wang YZ, et al. Post-craniotomy intracranial infection in patients with brain tumors: a retrospective analysis of 5723 consecutive patients. *Br J Neurosurg.*

2017 Feb;31(1):5-9. doi: 10.1080/02688697.2016.1253827. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27845572.



# INFEKCIJE VENTRIKULOPERITONEALNIH DRENAŽ PRI PEDIATRIČNI POPULACIJI, ZDRAVLJENI NA KLINIČNEM ODDELKU ZA NEVROKIRURGIJO V LJUBLJANI

## VENTRICULOPERITONEAL SHUNT INFECTIONS AMONG PEDIATRIC PATIENTS TREATED AT THE CLINICAL DEPARTMENT OF NEUROSURGERY IN LJUBLJANA

**Barbara Haber, Peter Spazzapan, Tomaž Velnar**

**Ključne besede:**

ventrikuloperitonealna drenaža; infekcija; hidrocefalus; intraventricularna krvavitev novorojenčka; antibiotik

**Key words:**

ventriculoperitoneal shunt; infection; hydrocephalus; intraventricular hemorrhage of the newborn; antibiotic

### IZVLEČEK

**Izhodišča.** Ventrikuloperitonealna drenaža (VPD) je eden izmed najpogostejših načinov zdravljenja hidrocefalusa različnih etiologij s hitro opaznim izboljšanjem nevroloških funkcij. Okužbe drenažnega sistema so najpogostejši zaplet tovrstnih operacij.

**Metode.** Cilj retrospektivne študije je bil določiti delež okužb VPD in opisati dejavnike tveganja zanj v populaciji otrok (0-18 let) zdravljenih z vstavitvijo VPD zaradi hidrocefalusa na KONK Ljubljana (Enota za pediatrično nevrokirurgijo).

**Rezultati.** Med januarjem 2016 in avgustom 2022 smo zaradi hidrocefalusa vstavili VPD 62-letnemu otroku, s povprečno starostjo 24,4 mesece ob prvi vstavitvi. 71% otrok je bilo ob vstavitvi starih manj kot eno leto. V tem času smo zabeležili 18 okužb drenažnega sistema pri 15-letnih otrocih. Stopnja okužbe na poseg je bila 12,3 %, najpogostejši izolirani patogen pa *S. Epidermidis*. Kot glavni dejavnik tveganja za okužbo smo potrdili starost otroka manj kot 6 mesecev ob prvi implantaciji sistema.

**Zaključek.** Naši rezultati so odraz vsakodnevne prakse srednje velikega centra za pediatrično nevrokirurgijo. VP drenaže so zelo učinkovite in hiter način zdravljenja hidrocefalusa, s seboj pa prinašajo tveganje za okužbo in posledične revizije.

## ABSTRACT

**Background.** Ventriculoperitoneal shunt (VPS) is one of the most common treatments for hydrocephalus of various aetiologies, with a rapid improvement in neurological function. Infections of the drainage system are the most common complication of this type of surgery.

**Methods.** The aim of this retrospective study was to determine the proportion of VPS infections and to describe their risk factors in a population of children (0-18 years) treated with VPS insertion for hydrocephalus at Clinical department of Neurosurgery Ljubljana (Unit of Paediatric Neurosurgery).

**Results.** Between January 2016 and August 2022, 62 children underwent VPS insertion for hydrocephalus, with a mean age of 24.4 months. 71% were less than 1 year old at the time of the procedure. During this time, we recorded 18 drainage system infections in 15 children. The infection rate per procedure was 12.3%, and the most common pathogen isolated was *S. Epidermidis*. We confirmed the age of the child less than 6 months as the main risk factor for infection.

**Conclusion.** Our results reflect the daily practice of a medium-sized paediatric neurosurgery centre. VP drains are a very effective and rapid way of treating hydrocephalus, but they bring along with them the risk of infection and consequent revisions.

## UVOD

Hidrocefalus je stanje, ki se pojavi zaradi zmanjšane zmožnosti absorpcije likvorja, obstrukcije normalnega toka likvorja znotraj ventrikularnega sistema oz. kombinacije teh faktorjev. Pridobljen hidrocefalus se lahko pojavi sekundarno kot posledica intraventrikularne krvavitve (pogosteje pri nedonošenem novorojenčku), meningitisa ali možganskega tumorja. Kongenitalna oblika je večkrat vidna pri pediatričnih pacientih z Arnold-Chiari malformacijo, kongenitalnimi cistami ali prirojeno stenozo akvedukta.

Ventrikuloperitonealna drenaža je najpogostejša metoda zdravljenja hidrocefalusa. Pred samo vstavitvijo večkrat vstavimo predhodno likvorsko drenažo. V tem obdobju ima novorojenček možnost pridobiti dovoljšno telesno težo (1.500 g), namen pa je lahko tudi resorpcija hematocefalusa ali urgentna razbremenitev hidrocefalusa<sup>1,6</sup>. Najpogosteje se odločamo za zunanjo ventrikularno drenažo (ZVD) in pri nedonošenčkih kmalu po rojstvu za rezervoar (Ommaya), prek katerega imajo neonatologi možnost pogostega, majhnega in dobro uravnavega razbremenjevanja hidrocefalusa s punkcijami. Pri obstrukcijskem hidrocefalusu pogosto posegamo tudi po endoskopski tretji ventrikulostomiji (ETV).

Kljub temu, da VP drenaže pomenijo veliko izboljšanje v preživetju in nevrološki funkciji, so povezane s številnimi zapleti. Na prvem mestu so okužbe drenažnega sistema, katerih pogostost v različnih virih opisujejo med 3 % do 20 %<sup>1,4</sup>. Prav tako varirajo dejavniki tveganja, med pogostejšimi so omenjeni: vstavitve drenaže v nizki

starosti oz. pri nedonošenih otrocih, drenaža pri hidrocefalusu zaradi intraventricularne krvavitve ter pooperativna likvoreja.<sup>1-3</sup>

Klinična slika se pri otroku z inficirano VPD kaže kot vročina, glavoboli, lahko tudi motnje zavesti. V diagnostiki je pomemben laboratorijski pregled krvi in likvorja ter slikovna diagnostika (MR, CT ali UZ glave).

## **METODE**

V retrospektivno raziskavo smo vključili vse otroke, ki so bili med januarjem 2016 in avgustom 2022 kirurško zdravljeni na Enoti za pediatrično nevrokirurgijo UKC Ljubljana, z vstavitvijo ventrikuloperitonealne drenaže (VPD) zaradi hidrocefalusa različnih etiologij. Vključeni so bili otroci med 0 in 18 let starosti, ki so imeli v tem obdobju postavljeno diagnozo hidrocefalus. Obravnavali smo le tiste, ki so bili zdravljeni z VPD. Zbrali smo demografske značilnosti subjektov, podatke o etiologiji hidrocefalusa, tipu vstavitvene valvule ter informacije o okužbi, v kolikor je do te prišlo. Določili smo dejavnike tveganja, ki vplivajo na nastanek okužbe.

## **REZULTATI**

V obdobju med januarjem 2016 in avgustom 2022 je kirurško zdravljenje zaradi postavljene diagnoze hidrocefalus potrebovalo 89 otrok. 62/89 (69,7 %) jih je potrebovalo vstavitve ventrikuloperitonealne drenaže. V Tabeli 1 so prikazani podatki pediatričnih pacientov z vstavljenjo VPD.

30/62 otrok je bilo dečkov (48,4 %) in 32/62 deklic (51,6 %). Ob prvi operaciji vstavitve VPD je bila povprečna starost otroka 24,4 mesece. Najmlajši otrok je bil novorojenček v prvem mesecu starosti, najstarejši otrok je imel 16 let. 71 % otrok je bilo ob operaciji starih manj kot eno leto in 82 % manj kot štiri.

Etiologija hidrocefalusa variira (Tabela 3), na prvih treh mestih po pogostosti so intraventricularna krvavitev nedonošenega otroka 32/62 (51,6 %), tumor 12/62 (19,4 %) in idiopatsko 6/62 (9,7 %).

V zajetem časovnem obdobju smo opazili 18 epizod drenažnih okužb pri 15 otrocih. Opravljenih je bilo 146 implantacij in revizij sistema. Stopnja okužbe na poseg je bila 12,3 % in na otroka 29 %. Srednja starost otroka ob okužbi je bila 6 mesecev. Povprečni čas med zadnjim kirurškim posegom in zaznanim infekcijskim dogajanjem je bil 72 dni (najmanj 3 dni in največ 17,2 meseca). Trije otroci so imeli vsak po dve infekciji. V vseh primerih okužbe, je bila VPD odstranjena. Po odstranitvi je bil povprečni čas do implantacije nove VPD 15 dni (Tabela 2).

Kot statistično pomemben ( $p < 0,05$ ) vpliv na stopnjo pojavnosti okužb je bila v tej seriji dokazana starost otroka manj kot 6 mesecev. Etiologija hidrocefalusa ali tip valvule nista dosegli statistično pomembnega rezultata.

## RAZPRAVA

Ventrikuloperitonealna drenaža prispeva k pomembnemu izboljšanju rezultatov zdravljenja pediatričnega (kot tudi odraslega) hidrocefalusa. Med najpogostejšimi zapleti VPD je okužba drenažnega sistema. Okužbe so pri otrocih povezave z napadi, višjo verjetnostjo, da bo v prihodnosti prišlo do nove infekcije ali malfunkcije drenažnega sistema ter z doseganjem nižjega IQ-ja in rezultatov v šoli<sup>1,2</sup>. Pogostost v različnih virih opisujejo med 3–20 %. Rezultati v naši seriji pediatričnih pacientov zajemajo okužbe VPD tekom 80ih mesecev, med začetkom januarja 2016 in koncem avgusta 2022. So odraz vsakdanje kirurške prakse v srednje velikem centru za pediatrično nevrokirurgijo.

Ko so simptomi in klinični znaki povišanega intrakranialnega tlaka prepoznani, vendar ni indikacije za zdravljenje z ETV, je odločitev za VPD jasna.

Okužba VPD se običajno zgodi v prvih mesecih po implantaciji, v naši študiji je povprečen čas od kirurškega posega do okužbe znašal 72 dni.

Med dejavniki tveganja za okužbo se pogosto pojavljajo nizka starost ob vstavitvi drenaže, nedonošenost, IVH kot vzrok hidrocefalusa, pooperativna likvoreja, slabša kvaliteta kirurških rokavic, mikroraztrganine rokavic, pogostost manualnega stika nevrokirurga z drenažnim sistemom<sup>3,7</sup>. V naši seriji smo kot statistično pomembno ( $p = 0,02$ ) dokazali starost nižjo od 6 mesecev ob prvi vstavitvi VPD. Tudi v sorodnih raziskavah<sup>1–3</sup> so na prvo mesto med dejavniki tveganja postavili vstavitve shunta pri nizki starosti (manj kot 1 leto). To se povezuje z dejstvom, da je pri tej starosti še slabša razvitost humoralnega in celičnega imunskega sistema in nezrelost kožne bariere.

Mnoge študije poročajo, da so koagulaza-negativni stafilokoki<sup>2</sup> glavni patogeni pri tovrstnih okužbah. Tudi v naši seriji smo zabeležili 11/18 (61,1 %) okužb povzročenih s to bakterijo. Na drugem mestu se pogosto pojavi *S. Aureus*, tudi v naši seriji na drugem mestu s 3/18 (16,7 %) okužbami. Najpogostejši povzročitelji so torej oportunistični patogeni, ki kolonizirajo bolnikovo kožo. V večjih študijah je bilo dokazano, da uporaba perioperativne antibakterijske profilakse prispeva k občutnemu zmanjšanju okužb. Pogosto je izbira četrta generacija cefalosporinov<sup>3,5</sup>. V našem centru je antibiotik izbire pogosto cefepim.

Kot enega izmed načinov preprečevanja infekcij opisujejo<sup>3</sup> tudi t.i. "double gloving", kot zagotavljanje še ene vmesne plasti med kožno floro kirurga z *S. Epidermidis* in operativnim področjem. V naši praksi so zaenkrat v uporabi enojne rokavice.

Dokazana je tudi manjša pojavnost okužb ob "no touch" tehniki, kjer se drenažnega sistema dotikajo le z instrumenti oz. omejijo uporabo rok na minimum. Po nekaterih centrih se kot antibiotična profilaksa uporabljajo drenažni katetri, impregnirani z antibiotikom<sup>3</sup>.

**Tabela 1:** demografske in klinične značilnosti 62-ih otrok s hidrocefalusom, zdravljenih z VPD.

Spol	
M	30/62 (48,4 %)
Ž	32/62 (51,6 %)
Srednja starost ob prvi vstavitvi VPD	
Starost < 1 leto	44/62 (71 %)
Starost < 4 leta	51/62 (82 %)
Etiologija hidrocefalusa	
IVK	32/62 (51,6 %)
Tumor	12/62 (19,4 %)
Idiopatsko	6/62 (9,7 %)
Mielomeningokela	4/62 (6,5 %)
Infekcija	3/62 (4,8 %)
Akveduktalna stenoza	2/62 (3,2 %)
Porencefalija	1/62 (1,6 %)
Anoksija	1/62 (1,6 %)
Subduralni hematoma	1/62 (1,6 %)
Tip valvule	
Flow regulated	34/62 (54,8 %)
Differential pressure	22/62 (35,5 %)
Adjustable	6/62 (9,7 %)

**Tabela 2:** Podatki o infekcijah VP drenaž.

Povprečen čas od operacije	72 dni
Srednja starost ob okužbi	6 mesecev
Stopnja okužbe na otroka	29%
Stopnja okužbe na poseg	12.3%
Srednja vrednost časa do nove VPD	15 dni

**Tabela 3:** Statistični rezultati vpliva spremenljivk (etiologija hidrocefalusa, starost ob VPD vstavitvi) na infekcijo drenaže.

	Okužba drenaže ( <i>p</i> )
<b>Etiologija hidrocefalusa</b>	
IVH	0.30
Tumor	0.23
MMC	0.98
<b>Starost ob vstavitvi VPD</b>	
<6 mesecev	<b>0.02</b>
6-12 mesecev	0.31
>12 mesecev	0.35
<b>Tip valvule</b>	
Flow regulated	0.13
Differential pressure	0.22
Adjustable	0.88

## ZAKLJUČEK

Zdravljenje hidrocefalusa z VPD je učinkovito, vendar s seboj prinaša tveganje za okužbo. Med 62-imi otroki v naši seriji smo zabeležili 18 okužb sistema pri 15-ih otrocih, vse so zahtevale odstranitev drenaže. Stopnja okužb je znašala 12,3 %. Kot statistično pomembno smo dokazali starost otroka manj kot 6 mesecev. Infekcije ostajajo najresnejši zaplet pri vstavitvah VPD. Omejevanje okužb je možno z zmanjšanjem manualnega kontakta z drenažo, uporabo dvojnih rokavic, skrajšanjem operativnega časa in antibiotično zaščito.

### Literatura in viri:

1. Kanev. P, Sheehan J. Reflections on Shunt Infection. *Pediatric Neurosurgery* 2003;39
2. Kee LJ. Incidence and Risk Factors of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Children: A Study of 333 Consecutive Shunts in 6 Years. *Pediatrics* 2012; 27
3. Prusseit J, Simon M. Epidemiology, Prevention and Management of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Children. *Pediatric Neurosurgery* 2009;45
4. Alavi S, Schulz M, Schaumann A, Schwarz K, Thomale UW. Valve exchange towards an adjustable differential pressure valve with gravitational unit, clinical outcome of a single-center study. *Childs Nerv Syst* 2017;33.
5. Beuriat PA, Puget S, Cinalli G, Blauwblomme T, Beccaria K, Zerah M, Sainte-Rose C. Hydrocephalus treatment in children: long-term outcome in 975 consecutive patients. *J Neurosurg Pediatr* 2017;20.
6. Di Rocco C, Marchese E, Velardi F. A survey of the first complication of newly implanted CSF shunt devices for the treatment of nontumoral hydrocephalus. Cooperative survey of the 1991-1992 Education Committee of the ISPN. *Childs Nerv Syst* 1994;10.
7. Drake JM, Kestle JR, Milner R, Cinalli G, Boop F, Piatt J Jr, Haines S, Schiff SJ, Cochrane DD, Steinbok P, MacNeil N. Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1998;43.
8. Gaderer C, Schaumann A, Schulz M, Thomale UW. Neuroendoscopic lavage for the treatment of CSF infection with hydrocephalus in children. *Childs Nerv Syst* 2018;11.
9. Gebert AF, Schulz M, Schwarz K, Thomale UW. Long-term survival rates of gravity-assisted, adjustable differential pressure valves in infants with hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 2016;17.
10. Rekate HL, Blitz AM. Hydrocephalus in children. *Handb Clin Neurol* 2016;136.
11. Tamburrini G, Frassanito P, Iakovaki K, Pignotti F, Rendeli C, Murolo D, Di Rocco C. Myelomeningocele: the management of the associated hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2013;29.
12. Vinchon M, Rekate H, Kulkarni AV. Pediatric hydrocephalus outcomes: a review. *Fluids Barriers CNS* 2012;9.

# ANALIZA POOPERATIVNIH INFEKCIJ PO OPERACIJAH OBRABNOSTNIH SPREMEMB LEDVENE HRBTENICE

## ANALYSIS OF POSTOPERATIVE INFECTIONS AFTER SURGERY FOR DEGENERATIVE CHANGES OF THE LUMBAR SPINE

**Hojka Rowbottom, Valentin Rokavec, Matjaž Voršič, Tomaž Šmigoc, Janez Ravnik**

**Ključne besede:**

degeneracija; ledvena hrbtenica; okužba; zaplet operacije

**Key words:**

degenerative disease; lumbar spine; infection; postsurgical complication

### **IZVLEČEK**

Obrabnostne spremembe ledvene hrbtenice so pogoste in predstavljajo pomemben delež obolevnosti v aktivni populaciji ter bi naj bile drugi najpogostejši vzrok za obisk zdravnika ter najpogostejši vzrok za invalidnost v populaciji mlajši od 45 let. Veliki večini bolnikov z lumbalgijo pomagata redna analgetična terapija in fizioterapija. Namen kirurškega zdravljenja obrabnostnih sprememb ledvene hrbtenice je razbremenitev in po potrebi stabilizacija, korekcija ter v posameznih primerih tudi spondilodeza. Ocenjena incidenca pooperativnih okužb variira med 0,7 % do 16 %. Tovrstne okužbe so povezane z dolgotrajno hospitalizacijo in povečano smrtnostjo.

Na Oddelku za nevrokirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor smo opravili retrospektivno analizo podatkov bolnikov, ki so bili zaradi obrabnostnih sprememb ledvene hrbtenice operativno zdravljeni od 1. 1. 2020 do 30. 9. 2022. Pregledali smo operacijske protokole, na osnovi katerih smo identificirali spol in starost bolnikov, indikacijo za kirurško zdravljenje in vrsto opravljenega operativnega posega. Celotna kohorta bolnikov je bila 712. Na podlagi pregleda operacijskih protokolov smo prav tako identificirali tiste bolnike, pri katerih je po operativnem posegu prišlo do okužbe kirurške rane. Retrospektivno smo pregledali medicinsko dokumentacijo (sistem Medis) skupine bolnikov, ki so po operaciji razvili okužbo kirurške rane.

Z retrospektivno analizo podatkov smo ugotovili, da je do pooperativne okužbe pogosteje prišlo pri moških in se je le-ta najpogosteje manifestirala z bolečino in lokalnimi znaki vnetja. Pri večini je šlo za epiduralni ali podkožni absces v predelu operativne rane. Najpogosteje je bila opravljena evakuacija abscesa ter najpogosteje predpisan širokospektralni antibiotik je bil



vankomicin. Pri večini je bil potreben en operativni poseg za sanacijo okužbe. Najpogosteje izoliran mikroorganizem je bil *S. aureus*.

## ABSTRACT

Degeneration of the lumbar spine is common and represents a significant proportion of morbidity in the active population and is said to be the second most common reason for visiting a doctor and the most common cause of disability in the population under 45 years of age. The vast majority of patients with lumbago are helped by regular analgesic therapy and physiotherapy. The purpose of surgical treatment of degenerative changes of the lumbar spine is decompression and, if necessary, stabilization, correction and, in individual cases, spondylodesis. The incidence of surgical site infections varies between 0,7% and 16%. Postoperative infections have longer hospital lengths of stay and higher mortality.

At the Department of Neurosurgery of the Maribor University Clinical Center, we conducted a retrospective analysis of the data of patients who were surgically treated between January 1, 2020, and September 30, 2022, due to the degeneration of the lumbar spine. We reviewed the operating protocols, based on which we identified the gender and age of the patient, the indication for the initial surgery and the type of operative treatment performed. The total patient cohort was 712. Based on a review of the operative protocols, we identified those patients who developed a surgical wound infection after surgery. We retrospectively reviewed the medical documentation (Medis system) of a group of patients who developed a surgical site infection.

By means of a retrospective analysis of the data, we found that postoperative infection occurred more often in men and was most often manifested by back pain and local signs of inflammation. In most cases, it was an epidural or subcutaneous abscess in the area of the operative wound. Abscess evacuation was performed most often, and vancomycin was the most frequently prescribed antibiotic. In most cases, one operation was required to cure the infection. The most frequently isolated microorganism was *S. aureus*.

## UVOD

Obrabnostne spremembe ledvene hrbtenice so pogoste in predstavljajo pomemben delež obolevnosti v aktivni populaciji. Bolečina v križu oz. lumbalgija je, po nekaterih študijah, drugi najpogostejši razlog za obisk zdravnika in najpogostejši vzrok za invalidnost v populaciji mlajši od 45 let. Prevalenca lumbalgije preko celotnega življenja posameznika, bi naj bila med 60 % in 90 % in letna incidenca je ocenjena na 5 %. Samo 1 % bolnikov z lumbalgijo ima radikulopatijo in do 3 % bolnikov imajo kilo medvretenčne ploščice oz. diskus hernijo. Tekom začetne obravnave je ključnega pomena, da izključimo nevarna stanja (*angl.* red flags), kot so poškodba hrbtenice, ekspanzivni proces in okužba hrbtenice oz. hrbtenjače ter sindrom cauda equina. Če smo z anamnezo in telesnim pregledom izključili nevarna stanja, se v prvih 4 tednih ne priporoča, da opravimo slikovno diagnostiko ali dodatne preiskave<sup>1,2</sup>. Veliki večini bolnikov z lumbalgijo pomagata redna analgetična terapija in fizioterapija. Počitek v postelji, daljši od 4 dni, se odsvetuje, saj lahko negativno vpliva na dolgoročni izhod

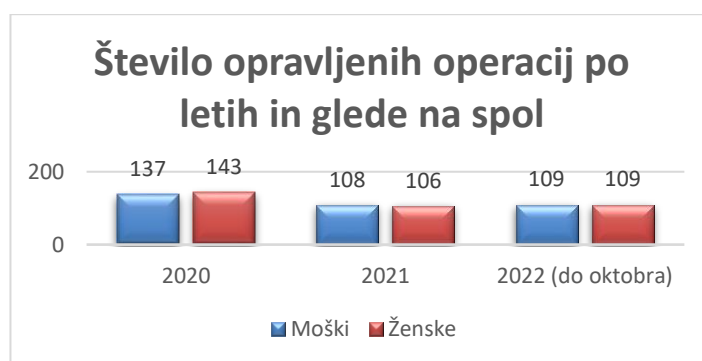
zdravljenja. Pomembno je, da se bolnik čim prej vrne na delovno mesto oz. k opravljanju vsakodnevnih aktivnosti. Do 90 % bolnikov z lumbalgijo ne potrebuje operativnega zdravljenja in se njihovo stanje izboljša v roku 1 meseca. Vedno več študij poudarja pomen »prehabilitacije«, z namenom ojačanja bolnikove telesne zmogljivosti in zmanjšanja potrebe po operativnem zdravljenju. »Prehabilitacija« prav tako izboljša izhod pooperativne rehabilitacije<sup>3</sup>. Če po 4 tednih konzervativnega zdravljenja ne pride do izboljšanja, se priporoča, da opravimo magnetno resonanco ledvenokrižne (MR L/S) hrbtenice. Nivo mehanične utesnitve, vidne na MR L/S hrbtenice, se mora ujemati z nivojem radikulopatije; tak bolnik je potencialni kandidat za operativno zdravljenje. Namen kirurškega zdravljenja obrabnostnih sprememb ledvene hrbtenice je razbremenitev in po potrebi stabilizacija, korekcija ter v posameznih primerih tudi spondilodeza<sup>1,2</sup>. Po operativnem posegu pri veliki večini pride do zmanjšanja bolečine, izboljšanja poprejšnjih težav s propriocepcijo in izboljšanja funkcionalnosti, ampak navkljub operativnemu posegu, bolniki ne dosežejo nivoja aktivnosti in zmogljivosti nekoga brez obrabnostnih sprememb hrbtenice<sup>5</sup>. Obrabnostne spremembe ledvene hrbtenice pogosto zahtevajo več zaporednih operacij; najpogostejši razlogi so ponovitev diskus hernije, nezadostna dekompresija ali neprimerna kirurška tehnika. Najpogostejši razlog za revizijo ob uporabi osteosintetskega materiala, je pojav klinično pomembnih obrabnostnih sprememb na sosednjih nivojih hrbtenice<sup>6</sup>.

## **MATERIAL IN METODE**

V retrospektivno analizo podatkov smo vključili vse bolnike, ki so bili zaradi obrabnostnih sprememb ledvene hrbtenice operativno zdravljeni na Oddelku za nevrokirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Mariboru od 1. 1. 2020 do 30. 9. 2022. Pregledali smo operacijske protokole, na osnovi katerih smo identificirali spol in starost bolnikov, indikacijo za kirurško zdravljenje in vrsto opravljenega operativnega posega. Celotna kohorta bolnikov je bila 712; 280 operiranih v letu 2020, 214 v letu 2021 in 218 do oktobra leta 2022. Na podlagi pregleda operacijskih protokolov smo identificirali tiste bolnike, pri katerih je po operativnem posegu prišlo do okužbe kirurške rane in so potrebovali dodatno kirurško in antibiotično zdravljenje. V analizo smo vključili zgolj odrasle osebe, pri katerih je po elektivnem posegu prišlo do okužbe kirurške rane. Upoštevajo vključitvene in izključitvene kriterije smo v analizo vključili 8 bolnikov, pri katerih je po operaciji prišlo do okužbe rane. Retrospektivno smo pregledali medicinsko dokumentacijo (sistem Medis) skupine osmih bolnikov, ki so po operaciji razvili okužbo kirurške rane. Zanimali so nas spol, starost, vrsta opravljenega primarnega kirurškega posega, revizijska operacija, simptomi in znaki okužbe, antibiotična terapija, vrsta operativnega zdravljenja okužbe, natančna diagnoza okužbe kirurške rane, pridružene bolezni, indikacija za prvotni operativni poseg, izolirani mikroorganizmi iz brisa rane, število opravljenih operacij pred pojavom okužbe rane in število operacij potrebnih za sanacijo okužbe.

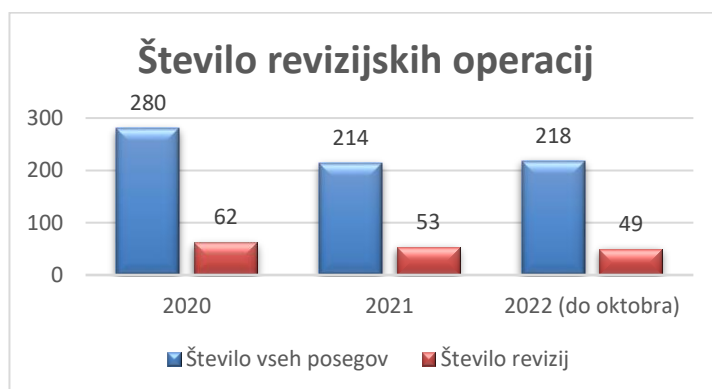
## REZULTATI

Od začetka leta 2020 do oktobra 2022 smo v UKC Maribor operativno zdravili 712 bolnikov zaradi obrabnostnih sprememb ledvene hrbtenice. Graf 1 prikazuje število opravljenih operativnih posegov po letih in razlike med spoloma. Leta 2020 je bilo operiranih 280 bolnikov, od tega 137 moških (48,9 %) in 143 žensk (51,1 %). Leta 2021 smo opravili za slabo četrtno manj operativnih posegov kot leta 2020; operativni poseg je bil opravljen pri 214 bolnikih, od tega je bilo 108 moških (50,5 %) in 106 žensk (49,5 %). V letošnjem letu smo do oktobra opravili operativni poseg pri 218 bolnikih, razlik med spoloma ni bilo (109 moških in žensk). Povprečna starost bolnikov, ki so bili operirani leta 2020 je bila 60,9 let, za leto 2021 59,7 let in za leto 2022 62,8 let. Povprečna starost bolnikov za celotno opazovano obdobje je bila 61,1 let. Najmlajši bolnik je bil star 24 let, najstarejši 86 let.



**Graf 1:** Število opravljenih operacij po letih in glede na spol.

V letu 2020 je v 62 primerih oz. 22,1 % šlo za revizijsko operacijo, v letu 2021 je bilo 53 primerov revizij oz. 24,8 % ter v letu 2022 je bilo opravljenih 49 revizij oz. 22,5 %. Graf 2 prikazuje opravljene revizije po letih.



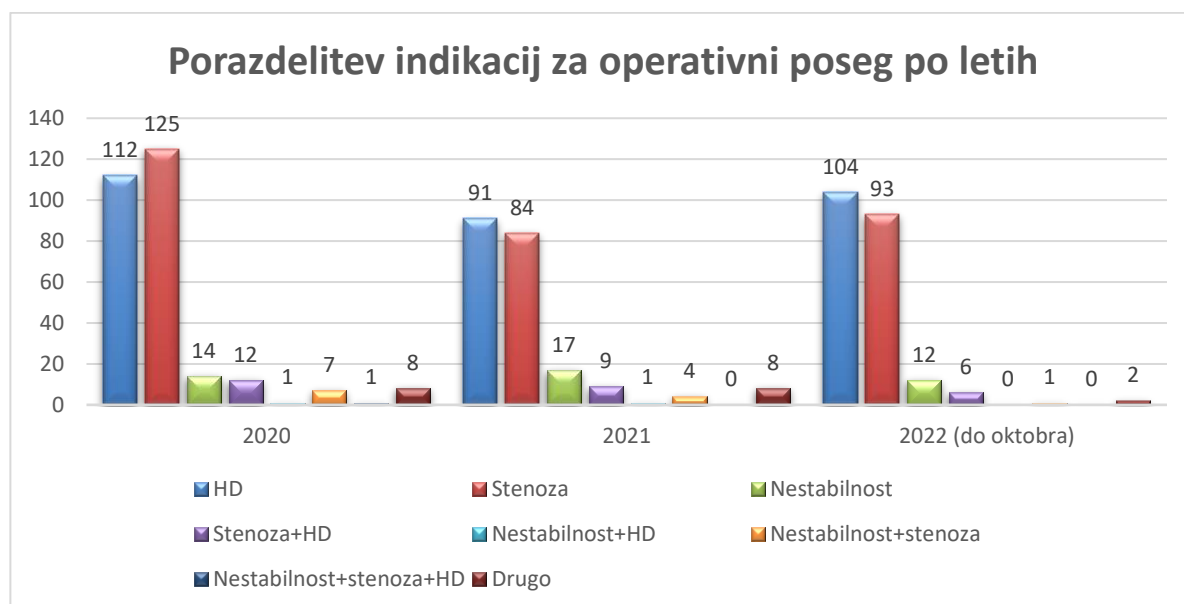
**Graf 2:** Število opravljenih revizijskih operacij glede na leto.

Leta 2020 je bilo največ bolnikov operiranih zaradi stenoze ledvene hrbtenice (125 bolnikov oz. 44,6 %), na drugem mestu so bili bolniki s kilo medvretenčne ploščice oz. diskus hernijo (112 bolnikov oz. 40 %), na tretjem mestu po pogostosti so bili bolniki s

spinalno nestabilnostjo (14 bolnikov oz. 5 %). Ostale indikacije za operativni poseg so se pojavile v manj kot 5 %. Leta 2021 je bila razporeditev indikacij za operativni poseg podobna kot leta 2020; na prvem mestu po pogostosti so bile diskus hernije z 91 bolniki (42,5 %), na drugem ledvena stenoza z 84 bolniki (39,3 %) in na tretjem mestu so bili bolniki s spinalno nestabilnostjo. Tudi v letu 2022 so bili na prvem mestu po pogostosti bolniki z diskus hernijo (104 bolniki oz. 47,7 %), na drugem mestu tisti s spinalno stenozo z 93 primeri oz. 42,7 % ter na tretjem mestu bolniki s spinalno nestabilnostjo (12 bolnikov oz. 5,5 %). Graf 3 prikazuje porazdelitev indikacij za operativni poseg po letih. Tabela 1 prikazuje redke indikacije za operativni poseg, ki so na Grafu 3 predstavljene v kategoriji Drugo.

**Tabela 1:** Prikaz redkih indikacij za operativni poseg glede na leta.

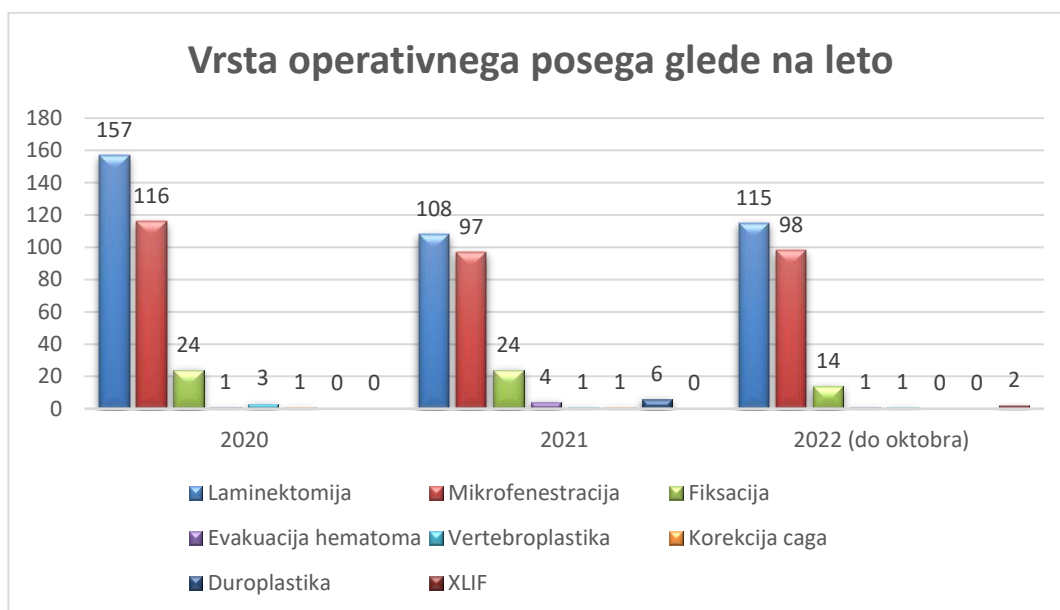
DRUGO	2020	2021	2022 (do oktobra)
sinovialna cista	1	0	0
epiduralni hematoma pooperativno	1	3	1
intraduralni tumor	2	0	0
zlom vretenca	3	1	1
zdrs kletke	1	1	0
likvoreja pooperativno	0	3	0



**Graf 3:** Porazdelitev indikacij za operativni poseg po letih.

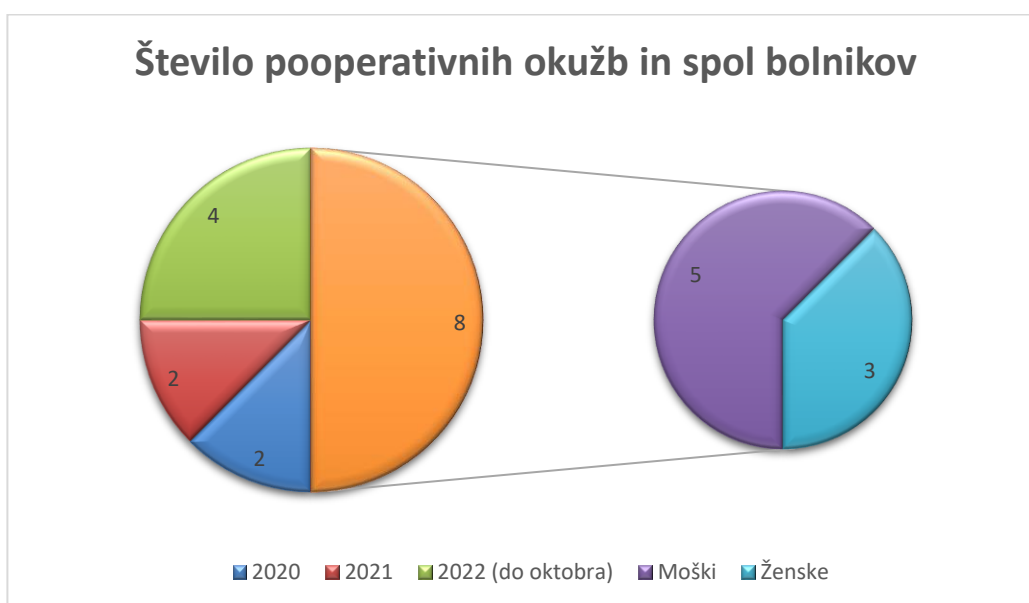
Leta 2020 je bila pri več kot polovici bolnikov (157 bolnikov oz. 56,1 %) opravljena laminektomija, na drugem mestu, s 116 bolniki oz. 41,4 %, je bila mikrofenestracija ter na tretjem mestu po pogostosti je bila fiksacija s 24 bolniki oz. 8,6 %. Enaka

razporeditev, glede pogostosti posameznih posegov, je bila tudi leta 2021 in 2022. Graf 4 prikazuje število opravljenih posegov oz. vrsto operativnega posega glede na leto.



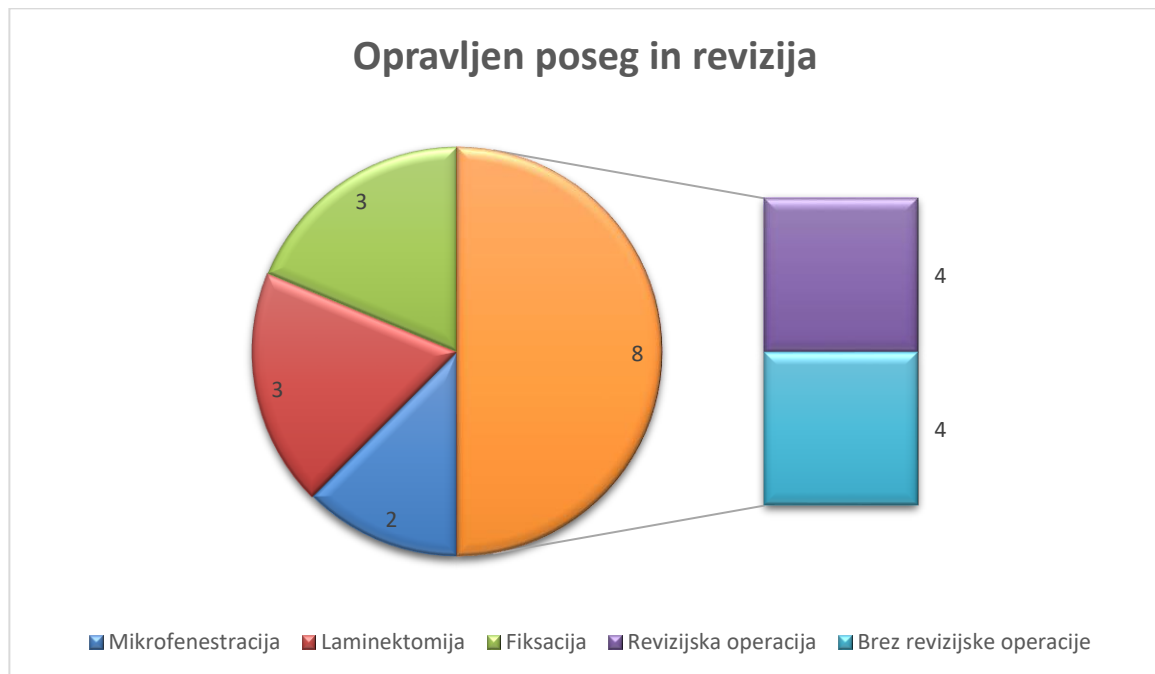
**Graf 4:** Vrsta operativnega posega glede na leto.

V obdobju od pričetka leta 2020 do oktobra 2022 smo obravnavali 8 bolnikov, zaradi pooperativne okužbe kirurške rane, kar je predstavljalo celokupno incidenco 1,1 %. Leta 2020 sta bila 2 primera (0,7 %) naslednje leto prav tako (0,9 %), do oktobra 2022 smo zabeležili 4 primere (1,8 %). Moški so predstavljali 62,5 % (5 bolnikov) in ženske 37,5 % (3 bolnice). Graf 5 prikazuje pojavnost pooperativnih okužb po letih in glede na spol. Povprečna starost bolnikov, pri katerih je pooperativno prišlo do okužbe kirurške rane je bila 60,6 let.



**Graf 5:** Število pooperativnih okužb glede na leto in spol.

Pri 2 bolnikih, kjer se je kasneje razvila okužba, je bila opravljena mikrofenestracija, pri treh laminektomija in pri treh transpedikularna fiksacija s spondilodezo in laminektomijo. V 50 % primerov je bila pred pojavom okužbe opravljena revizijska operacija. Graf 6 prikazuje vrsto opravljenega posega in število primerov, kjer je bila pred pojavom okužbe opravljena revizijska operacija.



**Graf 6:** Vrsta opravljenega posega in število revizijskih operacij.

Najpogostejše klinične manifestacije pooperativne okužbe so bile bolečina v križu, lokalna rdečina in oteklina ter iztekanje gnojne vsebine, kar je bilo prisotno pri 5 bolnikih oz. 62,5 %. Pri treh se je pojavila povišana telesna temperatura. Pri posameznih bolnikih se je pojavila šibkost spodnjih okončin in popolna nezmožnost hoje. Graf 7 prikazuje klinično simptomatiko pooperativnih okužb. Pri vseh bolnikih smo takoj ob sprejemu opravili MR L/S hrbtenice s kontrastnim sredstvom in pričeli z antibiotično terapijo, s katero smo nadaljevali po operativnem zdravljenju. Pri vseh bolnikih smo opravili kontrolni MR L/S hrbtenice s kontrastnim sredstvom po operativnem zdravljenju in antibiotični terapiji. Tabela 2 prikazuje antibiotično terapijo, s katero smo zdravili naše bolnike.



**Graf 7:** Klinična manifestacija pooperativne okužbe.

**Tabela 2:** Predpisana antibiotična terapija.

ANTIBIOTIČNA TERAPIJA	
ciprofloksacin	2
vankomicin	6
flukloksacilin	3
meropenem	1
cefepim	2
ceftazidim	1

V polovici primerov je šlo za epiduralni absces, pri treh bolnikih smo diagnosticirali podkožni absces, pri enem je prišlo do razvoja spondilodiscitisa in pri enem se je razvila flegmona paravertebralno. Pri sedmih bolnikih smo opravili evakuacijo abscesa, pri treh revizijo laminektomije ter v četrtini primerov revizijo mikrofenestracije. Pri posameznih bolnikih je bila opravljena nekrektomija rane, odstranitev kletke in transpedikularna fiksacija s spondilodezo ter revizijo laminektomije. Graf 8 in Tabela 3 prikazujeta vrsto okužbe in način operativnega zdravljenja.

**Tabela 3:** Vrsta pooperativne okužbe kirurške rane.

OKUŽBA	
Spondilodiscitis	1
Flegmona paravertebralno	1
Epiduralni absces	4
Podkožni absces	3



**Graf 8:** Vrsta opravljenega operativnega posega za sanacijo pooperativne okužbe.

Najpogostejša pridružena bolezen je bila arterijska hipertenzija, na drugem mestu je bila sladkorna bolezen tip 2. Ostale bolezni so se pojavile pri posameznih bolnikih.

Najpogostejša indikacija za operativni poseg je bila spinalna stenoza, ki je bila prisotna pri 5 bolnikih, pri treh je šlo za diskus hernijo in pri treh za spinalno nestabilnost. Tabela 4 prikazuje pridružene bolezni in indikacije za prvotni operativni poseg.



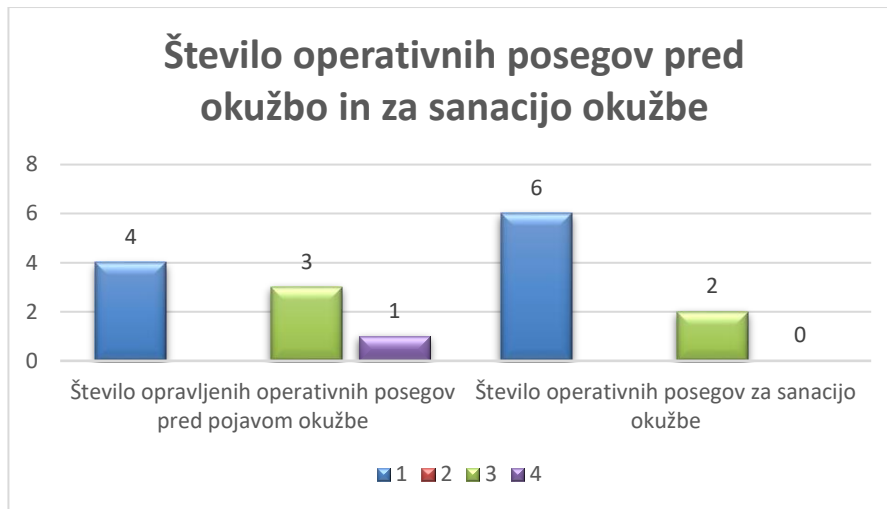
**Tabela 4:** Pridružene bolezni in indikacije za prvoti operativni poseg na ledveni hrbtenici.

<b>PRIDRUŽENE BOLEZNI</b>	
Sindrom odvisnosti od alkohola	1
Polinevropatija	1
Sindrom odvisnosti od opioidov	1
Arterijska hipertenzija	4
Sladkorna bolezen tip 2	2
Prilagoditvena motnja	1
Prisotnost srčnega spodbujevalnika	1
<b>INDIKACIJA ZA PRVOTNI OPERATIVNI POSEG</b>	
Stenoza	5
Diskus hernia	3
Spinalna nestabilnost	3

Pri več kot polovici okužb je bil izoliran *S. aureus*, pri četrtini *S. epidermidis* in pri posameznih bolnikih sta bila izolirana *E. faecium* in *C. acnes*. Tabela 5 prikazuje pojavnost omenjenih mikroorganizmov. Pri polovici bolnikov je bil pred pojavom okužbe opravljen zgolj en operativni poseg, pri treh bolnikih so bili opravljeni trije in pri enem štirje operativni posegi, predno je prišlo do razvoja okužbe. V 75% je bil za sanacijo okužbe potreben en operativni poseg, v dveh primerih so bili potrebni trije posegi. Graf 9 prikazuje število opravljenih operacij pred okužbi in število posegov, ki so bili opravljeni z namenom sanacije okužbe. V četrtini primerov (2 bolnika) je prišlo do pojava pooperativne likvoreje in kasnejšega razvoja okužbe kirurške rane.

**Tabela 5:** Pojavnost posameznih mikroorganizmov.

<b>MIKROORGANIZEM</b>	
<i>S. aureus</i>	5
<i>S. epidermidis</i>	2
<i>E. faecium</i>	1
<i>C. acnes.</i>	1



**Graf 9:** Število opravljenih operativnih posegov pred pojavom okužbe operativne rane in število opravljenih posegov za sanacijo okužbe.

## RAZPRAVA

V obdobju od januarja 2020 do konca septembra 2022 smo na Oddelku za nevrokirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, zaradi obrabnostnih sprememb ledvene hrbtenice operativno zdravili 712 bolnikov; 358 oz. 50,3 % je bilo žensk. Povprečna starost bolnikov preko celotnega opazovanega obdobja je bila 61,1 let. Najpogostejša indikacija za operativni poseg je bila kila medvretenčne ploščice, ki je bila prisotna pri 307 bolnikih oz. 43,1 %, na drugem mestu po pogostosti je bila spinalna stenoza, ki je bila prisotna pri 302 bolnikih oz. 42,4 % in na tretjem mestu je bila spinalna nestabilnost, ki je bila vzrok za operativni poseg pri 43 bolnikih oz. 6 %. Kombinacija stenoze in diskus hernije je bila prisotna pri 27 bolnikih (3,8 %), med tem ko je bila kombinacija nestabilnosti in diskus hernije prisotna zgolj pri 2 bolnikih (0,3 %). Kombinacija stenoze in nestabilnost je bila prisotna pri 12 bolnikih (1,7 %). Pod diagnozo »Drugo«, ki je bila indikacija za operativni poseg pri 18 bolnikih (2,5 %) smo uvrstili naslednja stanja: sinovialna cista, pooperativni epiduralni hematoma, intraduralni tumor, zlom vretenca, zdrs kletke (*anlg. cage*) in likvoreja. Kombinacija stenoze, spinalne nestabilnosti in diskus hernije se je v opazovanem obdobju pojavila zgolj pri enem bolniku. Vsi bolniki so pred operativnim posegom prejeli antibiotično profilakso s cefalosporinom prve generacije (cefazolin), kar je v skladu z mednarodnimi študijami preprečevanja pooperativnih okužb<sup>7</sup>. Če je bolnik alergičen na penicilin, lahko za profilakso prejme vankomicin, klindamicin ali ciprofloksacin<sup>7</sup>. V 380 primerih oz. 53,4 % je bila opravljena laminektomija, na drugem mestu po pogostosti je bila mikrofenestracija, ki je bila opravljena pri 311 bolnikih oz. 43,7 %, na tretjem mestu je bila transpedikularna fiksacija s spondilodezo in laminektomijo, ki je bila opravljena pri 62 bolnikih oz. 8,7 %. Pri 6 bolnikih oz. 0,8 % je bila opravljena evakuacija pooperativnega hematoma ter pri prav tako šestih je bila opravljena duroplastika. V petih primerih (0,7 %) je bila opravljena vertebroplastika in pri dveh

(0,3 %) smo popravili položaj kletke. V letu 2022 smo pričeli z izvajanjem XLIF (eXtreme Lateral Lumbar Interbody Fusion), ki je bila opravljen pri 2 bolnikih (0,3 %). Pri 164 bolnikih oz. 23 % je bila pred pojavom okužbe pooperativne rane, opravljena revizijska operacija. Tekom opazovanega obdobja smo zaznali 8 primerov bolnikov (1,1 %), kjer je po operativnem zdravljenju obrabnostnih sprememb ledvene hrbtenice prišlo do pojava pooperativne okužbe kirurške rane; leta 2020 in 2021 sta bila dva primera, letos do oktobra smo zaznali štiri. Upoštevajoč študije pooperativnih okužb po operaciji ledvene hrbtenice je incidenca le-teh med 0,7 % in 16 %<sup>7</sup>. V petih primerih oz. 62,5 % so bili bolniki moški. Povprečna starost bolnikov je bila 60,6 let. Dve tretjini bolnikov sta bili primarno operativno zdravljeni zaradi spinalne stenoze, dobra tretjina zaradi diskus hernije ali spinalne nestabilnosti. Pri četrtni je bila pred pojavom okužbe opravljena mikrofenestracija, ter pri dobri tretjini laminektomija ali transpedikularna fiksacija s spondilodezo in laminektomijo. V polovici primerov je bila pred pojavom okužbe opravljena revizijska operacija; pri dobri tretjini so bili opravljeni trije operativni posegi pred razvojem okužbe, pri enem bolniku celo štirje. Po študijah je revizijska operacija pomembne dejavnik tveganja za pojav pooperativne okužbe kirurške rane<sup>7</sup>. Pri dveh tretjinah bolnikov se je pooperativna okužbe kirurške rane manifestirala z bolečino ledveno, lokalno rdečino in oteklino ter iztekanjem gnojne vsebine iz predela operativne rane. Pri več kot tretjini je bila prisotna povišana telesna temperatura. Do otežene hoje in šibkosti spodnjih okončin je prišlo pri posameznih bolnikih. Glede na študije, je pojav bolečine ledveno najbolj značilen oz. specifičen za pooperativno okužbo, saj bi se naj bolečina pojavila pri 83 % do 100 % bolnikov. Povišana telesna temperature je glede na opravljene študije manj zanesljiv znak pooperativne okužbe kirurške rane, saj se pojavi pri 16 % do 65 % bolnikov<sup>7</sup>. Vsi bolniki so bili hospitalno zdravljeni, ob sprejemu smo opravili laboratorijske preiskave krvi (kompletna krvna slika z diferencialno krvno sliko, vnetni parametri, elektroliti, dušični retenti) in MR L/S hrbtenice s kontrastnim sredstvom ter uvedli širokospektralno antibiotično terapijo po konzultaciji z infektologom. Pri vseh bolnikih smo odvzeli hemokulture in naročili antibiogram ter po prejetju rezultatov prilagoditi antibiotično terapijo. 75 % bolnikov je prejemalo vankomicin, dobra tretjina flukloksacilin, četrtna ciprofloksacin in cefepin ter po en bolnik meropenem in ceftazidim. Na podlagi klinične slike, slikovne diagnostike in operativnega posega smo pri polovici diagnosticirali epiduralni absces, pri dobri tretjini je šlo za podkožni absces ter pri posameznih bolnikih za paravertebralno flegmono in spondilodiscitis. Pri veliki večini bolnikov (87,5 %) je bila opravljena evakuacija abscesa, pri več kot tretjini je bila opravljena revizija laminektomije ter pri četrtni revizija mikrofenestracije. Pri posameznih bolnikih so bili opravljeni nekrektomija, odstranitev kletke ter transpedikularna fiksacija s spondilodezo in laminektomijo. Pooperativno se je likvoreja razvila pri četrtni bolnikov (2 bolnika). V četrtni primerov so bili potrebni trije operativni posegi za sanacijo okužbe, pri ostalih je bil potreben zgolj en. Povprečen čas trajanja hospitalizacije je bil 23,3 dni; en bolnik je bil hospitaliziran zgolj 3 dni, nakar je bil premeščen v drugo bolnišnico (podatka o trajanju hospitalizacije nimamo), najdaljša hospitalizacija je trajala 45 dni. Upoštevajoč študije so bolniki s pooperativno okužbo po operaciji na hrbtenici pogosto dolgotrajno hospitalizirani, prav tako se tovrstne okužbe povezane

z večjo smrtnostjo<sup>7</sup>, česar v naši analizi nismo zaznali, saj ni prišlo do smrti tekom hospitalizacije zaradi pooperativne okužbe. Najpogostejša pridružena bolezen, ki je bila prisotna v polovici primerov, je bila arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2 je bila prisotna v četrtini primerov. Ostale bolezni (sindrom odvisnosti od alkohola, sindrom odvisnosti od opioidov, polinevropatija, prilagoditvena motnja, prisotnost srčnega spodbujevalnika) so bile prisotne pri posameznih bolnikih. Do sedaj opravljene raziskave so identificirale naslednje pridružene bolezni kot dejavnike tveganja za pojav pooperativnih okužb: sladkorna bolezen, kardiovaskularne bolezni, debelost, kajenje, maligna obolenja, predhodna operacija ledvene hrbtenice, kronična obstruktivna pljučna bolezen<sup>7</sup>. Najpogosteje izoliran mikroorganizem, prisoten pri 5 primerih (62,5 %), je bil *S. aureus*, na drugem mestu je bil *S. epidermidis*, ki je bila izolirana pri 2 bolnikih, kar je skladno z ostalimi študijami pooperativnih okužb po operacijah na ledveni hrbtenici<sup>7</sup>. Pri posameznih bolnikih sta bila izolirana *E. faecium* in *C. acnes*.

## ZAKLJUČEK

Obrabnostne spremembe ledvene hrbtenice so pogoste in predstavljajo pomemben delež obolevnosti aktivnega prebivalstva; celoživljenjska prevalenca lumbalgije variira med 60 % in 90 %. Velika večina bolnikov z lumbalgijo ne potrebuje operativnega zdravljenja, ampak se težave izboljšajo po analgetični terapiji in ustrezni fizioterapiji. Kadar je operativno zdravljenje indicirano, je namen le-tega razbremenitev, po potrebi stabilizacija in korekcija ter v posameznih primerih spondilodeza. Po operativnem posegu pride do zmanjšanja bolečine, izboljšanja poprejšnjih težav s propriocepcijo in izboljšanja funkcionalnosti. Obrabnostne spremembe ledvene hrbtenice pogosto zahtevajo več zaporednih operacij. Glede na opravljene raziskave incidenca pooperativnih okužb kirurških ran po operaciji na ledveni hrbtenici variira med 0,7 % in 16 %. V naši analizi je bila incidenca 1,1 %. Tovrstni bolniki potrebujejo dolgotrajno hospitalno zdravljenje, sprva širokospektralno, kasneje usmerjeno antibiotično terapijo in v veliki večini operativni poseg za sanacijo okužbe. Pooperativne okužbe kirurških ran so povezane s povišano smrtnostjo, zato je agresiven pristop k zdravljenju zelo pomemben.

## Literatura in viri:

1. Greenberg MS, ed. Low Back Pain and Radiculopathy. In: Handbook of Neurosurgery. 9th ed. New York: Thieme; 2020. p. 1065-71.
2. Bunc G, Voršič M. Degenerativne bolezni hrbtenice. In: Strojnik T, ur. Izbrana poglavja iz nevrokirurgije. 1st ed. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2010. p. 193-204.

3. Lindbäck Y, Tropp H, Enthoven P, Abbott A, Öberg B. PREPARE: presurgery physiotherapy for patients with degenerative lumbar spine disorder: a randomized controlled trial. *The Spine Journal*. 2018;18(8):1347-1355.
4. Glaser C, Heuck A. Basic Aspects in MR Imaging of Degenerative Lumbar Disk Disease. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2014;18(03):228-239.
5. Wong W, Lai D, Wang S, Wang J, Hsu W. Changes of balance control in individuals with lumbar degenerative spine disease after lumbar surgery: a longitudinal study. *The Spine Journal*. 2019;19(7):1210-1220.
6. Baranowska A, Baranowska J, Baranowski P. Analysis of Reasons for Failure of Surgery for Degenerative Disease of Lumbar Spine. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacia*. 2016;18(2):117-129.
7. Parchi PD, Evangelisti G, Andreani L, Girardi F, Darren L, Sama A, Lisanti M. Postoperative Spine Infections. *Orthop Rev (Pavia)*. 2015 Sep 28;7(3):5900.

# OKUŽBE KIRURŠKE RANE PO NEVROKIRURŠKIH POSEGIH V PEDIATRIJI – RETROSPEKTIVNA ANALIZA ODDELKA ZA OTROŠKO KIRURGIJO UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA

## SURGICAL SITE INFECTIONS FOLLOWING PAEDIATRIC NEUROSURGICAL PROCEDURES – A RETROSPECTIVE STUDY FROM THE DEPARTMENT OF PAEDIATRIC SURGERY, UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA

**Veronika Osterman, Peter Spazzapan**

**Ključne besede:**

nevrokirurgija; pediatrija; okužba kirurške rane

**Key words:**

neurosurgery; paediatric; surgical site infection

### IZVLEČEK

**Izhodišče.** Otroci po nevrokirurških posegih so izpostavljeni visokemu tveganju za okužbe kirurške rane (OKR), ki so povezane s povečano obolevnostjo, umrljivostjo in stroški zdravljenja.

**Metode.** Retrospektivna analiza s pregledom demografskih, laboratorijskih in kirurških značilnosti otrok po nevrokirurških posegih, hospitaliziranih na Oddelku za otroško kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL) od januarja 2019 do decembra 2021, ter opredelitev pojavnosti OKR.

**Rezultati.** Opravljena je bila analiza 332 nevrokirurških posegov na skupno 297 otrocih. Ugotovljena 30-dnevna pojavnost OKR je bila 5,7 %, 90-dnevna pa 6,9 %. Do OKR je prišlo  $16,5 \pm 12,4$  dneva po operaciji, pri čemer je bila ugotovljena najvišja pojavnost OKR po vstavitvi subgalealnega rezervoarja (33 %), transfenoidnih posegih (16,6 %) in vstavitvi elektrod za merjenje znotrajlobanjskega pritiska (16 %). Skupna pojavnost OKR pri otrocih po vstavitvi pripomočka za ventrikularni dostop je bila 9,9 %. Razmerje med OKR organa/votline in površinskimi OKR je bilo 3:1. Najpogostejša izolata sta bila *Staphylococcus epidermidis* (40 %) in na meticilin občutljiv *Staphylococcus aureus* (20 %).

**Zaključek.** OKR po nevrokirurških posegih zaradi visokega tveganja za obolevnost in umrljivost bolnikov zahtevajo takojšnje prepoznavanje. Upoštevanje standardiziranih protokolov ter izvajanje svežnjev ukrepov je ključno pri zmanjšanju pojavnosti OKR.

## ABSTRACT

**Background.** Children after neurosurgical procedures are at high risk of surgical site infections (SSI), a complication associated with increased morbidity, mortality, and cost.

**Objective.** A retrospective cohort study with a review of demographic, laboratory and surgical characteristics of children following neurosurgical procedures, hospitalized at the Department of Paediatric Surgery, University Medical Centre Ljubljana (UMCL) from January 2019 to December 2021, and determination of SSI rates.

**Results.** A total of 332 procedures were performed on 297 children. The overall 30-day SSI rate was 5.7% and 90-day SSI rate was 6.9%. SSI occurred  $16.5 \pm 12.4$  days postoperatively, with highest SSI rates following implantation of subgaleal reservoir (33%), transsphenoidal procedures (16.6%) and insertion of intracranial electrodes (16%). The overall SSI rate in children after ventricular access device insertion was 9.9%. The organ/deep SSI vs. superficial SSI ratio was 3:1. The most common isolates were *Staphylococcus epidermidis* (40%) and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (20%).

**Conclusion.** Due to increased patient morbidity and mortality, SSIs after neurosurgery demand immediate recognition. Compliance with standardized protocols and implementation of infection control bundles is paramount in reducing the number of SSI.

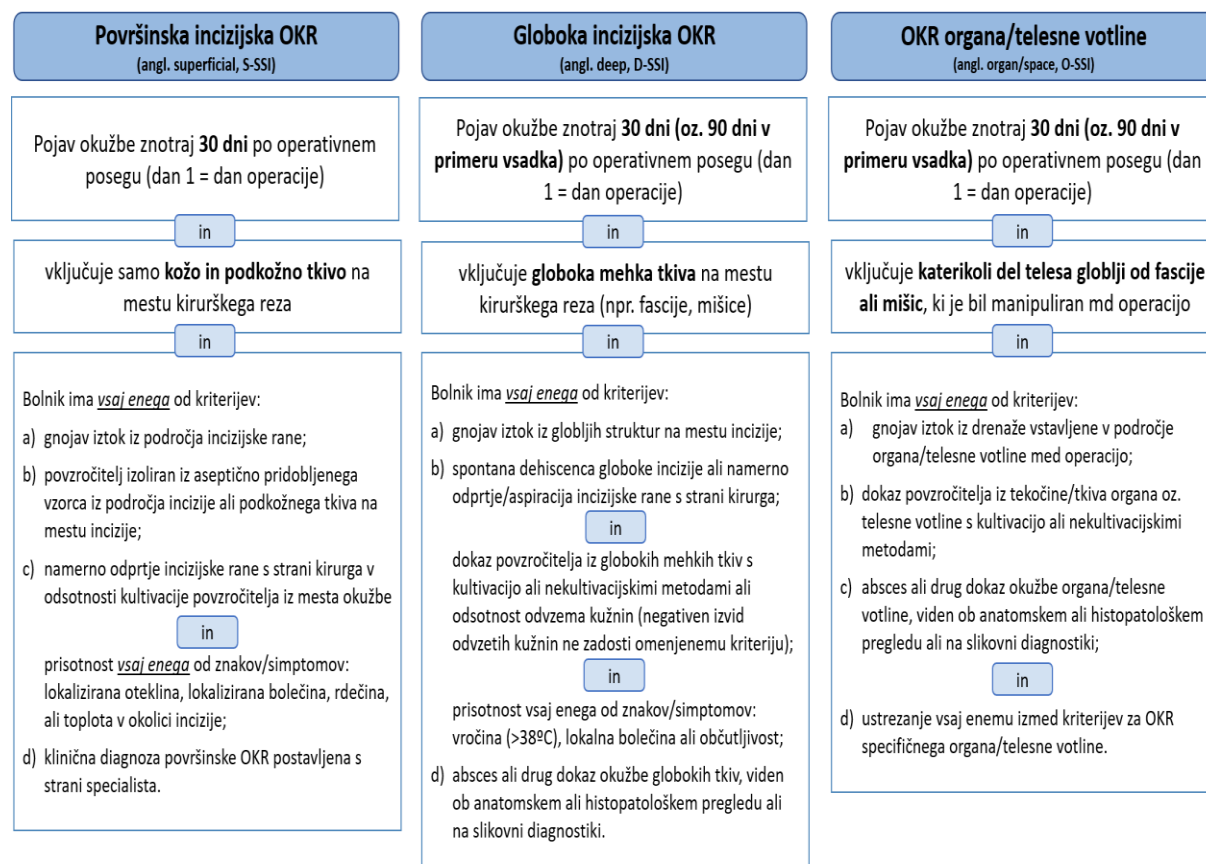
## UVOD

Okužba kirurške rane (OKR) po nevrokirurškem posegu je resen zaplet, ki zahteva takojšnje prepoznavanje in zdravljenje<sup>1</sup>. V zadnjih letih je bil dosežen velik napredek na področju preprečevanja bolnišničnih okužb in pojavnost OKR se je zaradi izboljšanih metod sterilizacije, naprednih kirurških tehnik, antibiotične profilakse in boljše pooperativne oskrbe ran močno zmanjšala<sup>2-4</sup>.

Raziskave okužb po nevrokirurških posegih v pediatriji so pokazale visoko spremenljivost pojavnosti OKR glede na vrsto nevrokirurškega posega<sup>2,5-12</sup>. Okužbe po nevrokirurških posegih se najpogosteje kažejo kot meningitis, ventrikulitis, subduralni empiem ali možganski absces in so pogosto povezane s prisotnostjo ventrikularne drenaže in/ali likvorejo<sup>1,6,13-19</sup>.

OKR je opredeljena kot okužba, ki se pojavi v 30 dneh po operaciji oz. v 90 dneh v primeru vgraditve umetnega kirurškega materiala<sup>3,20</sup>. OKR lahko vključuje le kožo in podkožno tkivo kirurškega reza (tj. površinska incizijska OKR), globoka mehka tkiva kirurškega reza (npr. fascije, mišice) (tj. globoka incizijska OKR) ali pa vključuje kateri koli del anatomije razen kirurškega reza (npr, organov in votlin), ki je bil med operacijo

odprt ali se je z njim manipuliralo (tj. OKR organa/telesne votline)<sup>20</sup>. Merila za opredelitev OKR so prikazana na Sliki 1.



**Slika 1:** Merila za opredelitev tipa OKR<sup>3</sup>

Pri otrocih po nevrokirurških posegih, še posebej ob prisotnosti ventrikularne drenaže, je tveganje za pojav OKR večje kot pri drugih kirurških posegih, zato bi morala biti prizadevanja za preučevanje in preprečevanje OKR ena izmed glavnih prednostnih nalog vseh pediatričnih nevrokirurških ekip<sup>5</sup>.

## METODE

Retrospektivna kohortna raziskava z vključitvijo vseh otrok po nevrokirurškem posegu, ki so bili med januarjem 2019 in decembrom 2021 hospitalizirani na Oddelku za otroško kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Za retrospektivno analizo je bila zahteva po individualni privolitvi v raziskavo opuščena. Podatki so bili pridobljeni s pregledom bolnišnične podatkovne zbirke ter podrobnejšo analizo medicinske in kirurške dokumentacije vključenih bolnikov.

Okužba kirurške rane je bila opredeljena v skladu z merili Centra za preprečevanje in obvladovanje okužb (*angl.* Centers for disease control and prevention, CDC)<sup>3</sup>. Kirurški



posegi so bili razvrščeni kot nujni, zelo hitri, hitri in načrtovani, kot opredeljeno v NCEPOD klasifikaciji (*angl.* National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death, NCEPOD)<sup>21</sup>. Bolnikovo zdravstveno stanje pred anestezijo je bilo ocenjeno z uporabo točkovnega sistema ASA<sup>22</sup>. Razred kontaminacije rane pa je bil določen v skladu z opredelitvijo Altemeierja s sodelavci<sup>23</sup>.

Vsi otroci z dokumentirano pooperativno okužbo, ki niso ustrezali opredelitvi OKR, so bili izključeni iz analize.

Opravljenе so bile univariatne analize povezanosti OKR z demografskimi, kliničnimi, laboratorijskimi in kirurškimi spremenljivkami, uporabljena je bila opisna statistika.

## REZULTATI

V obdobju od januarja 2019 do decembra 2021 je bilo na Oddelku za otroško kirurgijo UKCL obravnavanih 297 otrok (63 % moških), pri katerih je bilo opravljenih 332 nevrokirurških posegov.

Mediana starosti ob sprejemu je bila 2,91 leta (IQR 0,91, 9,33). Novorojenčki so predstavljali 3,7 %, otroci mlajši od enega leta pa 25,3 %.

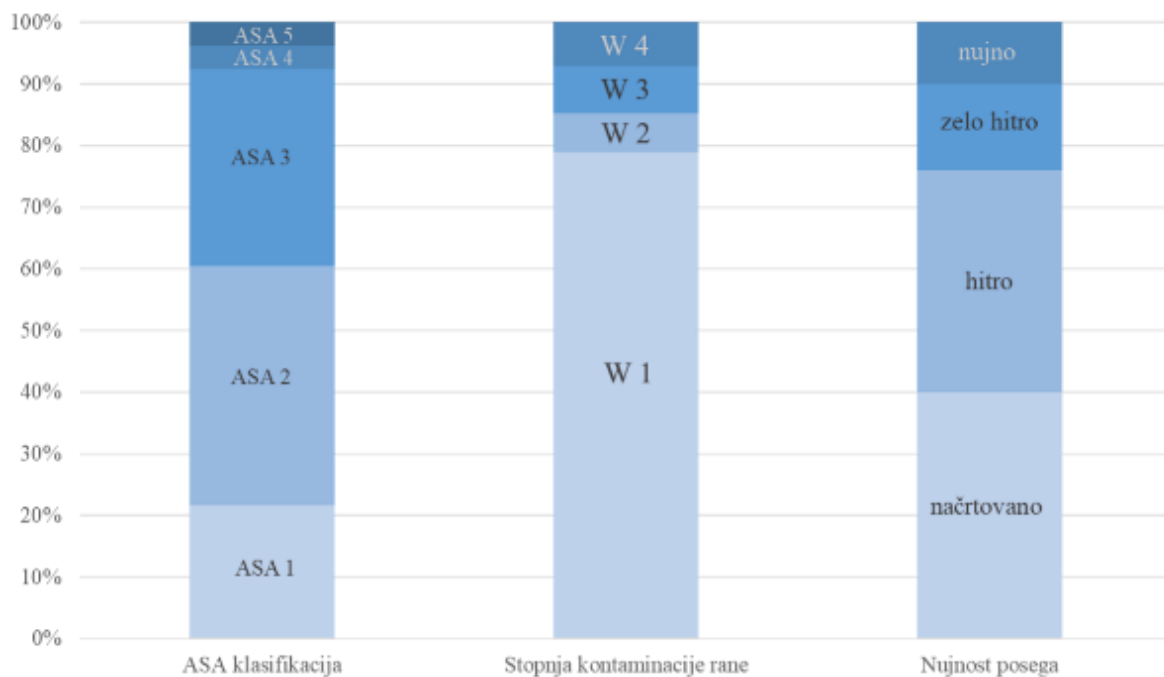
Diagnoze ob sprejemu so bile: hidrocefalus (83, 28 %), kraniosinostoza (55, 18,5 %), malignom možganov ali hrbtenjače (52, 17,5 %), poškodba možganov ali hrbtenjače (23, 7,7 %), benigni tumor možganov ali hrbtenjače (20, 6,8 %), spina bifida (15, 5 %), spastična diplegična cerebralna paraliza (14, 4,7 %), refraktarna epilepsija (7, 2,4 %), netravnatska krvavitev (7, 2,4 %), encefalokela (6, 2 %), okužba (6, 2 %), Arnold Chiari malformacija (5, 1,7 %), siringomielija (3, 1 %) in stenoza hrbtenjače (1, 0,3 %).

V obravnavanem obdobju smo analizirali 20 različnih od skupno 332 nevrokirurških posegov, in sicer: vstavitve notranje ventrikularne drenaže (77, 23,2 %), operacija kraniosinostoze (55, 16,6 %), resekcija znotrajlobanjskega tumorja (33, 10 %), endoskopska ventrikulostomija (24, 7,2 %), vstavitve zunanje ventrikularne drenaže (21, 6,3 %), kranioplastika (19, 5,7 %), kraniocervikalna/spinalna dekompresija (15, 4,5 %), rizotomija (14, 4,3 %), kirurško zdravljenje disrafizma (13, 3,9 %), transsfenoidalna resekcija tumorja (12, 3,6 %), evakuacija hematoma (9, 2,7 %), znotrajlobanjska biopsija (8, 2,4 %), vstavitve stimulatorja vagusnega živca (7, 2,1 %), resekcija spinalnega tumorja (6, 1,8 %), vstavitve elektrode za merjenje znotrajlobanjskega tlaka (6, 1,8 %), nekrektomija (6, 1,8 %), vstavitve subgalealnega rezervoarja (3, 0,9 %), evakuacija empiema (2, 0,6 %), operacija arteriovenske malformacije (1, 0,3 %) in vstavitve slušnega vsadka v možgansko deblo (1, 0,3 %).

Sto triinštirideset otrok (43%) je imelo med posegom vstavljen kirurški vsadek: notranja ventrikularna drenaža (77, 23,2 %), zunanja ventrikularna drenaža (21, 6,3 %), osteosintetski material (18, 5,4 %), elektrode za spremljanje

znotrajlobanjskega tlaka (15, 4,5 %), stimulator vagusnega živca (7, 2,1 %) , akveduktalni stent (1, 0,3 %) in slušni vsadek v možgansko deblo (1, 0,3 %).

Triintrideset (10 %) nevrokirurških posegov je bilo uvrščenih med nujne, 47 (14 %) med zelo hitre, 120 (36 %) med hitre in 132 (40 %) med načrtovane posege. Enajst otrok (3,7 %) je bilo opredeljenih kot ASA 5, 17 (5,7 %) kot ASA 4, 93 (31,3 %) kot ASA 3, 113 (38,1 %) kot ASA 2 in 63 (21,2 %) kot ASA 1. Operativna rana je bila opredeljena kot čista (W1) v 78,9 %, čista kontaminirana (W2) v 6,3 %, kontaminirana (W3) v 7,8 % in umazana/okužena (W4) v 7 % pregledanih posegov. (Slika 2) Mediano trajanje nevrokirurškega posega je bilo 2,5 ure (IQR 3,4, 0,9).



**Slika 2:** Porazdelitev glede na ASA klasifikacijo, stopnjo kontaminacije rane in stopnjo nujnosti.

Večina otrok je prejela perioperativno antibiotično zaščito s cefazolinom (279, 84 %), s povprečnim številom perioperativnih odmerkov  $1,32 \pm 0,94$ . Dvanajst otrok (3,6 %) je zaradi penetrantne poškodbe glave prejelo profilakso z amoksicilin/klavulansko kislino, 41 otrok (12,4 %) pa je v času operativnega posega že prejelo antibiotično terapijo.

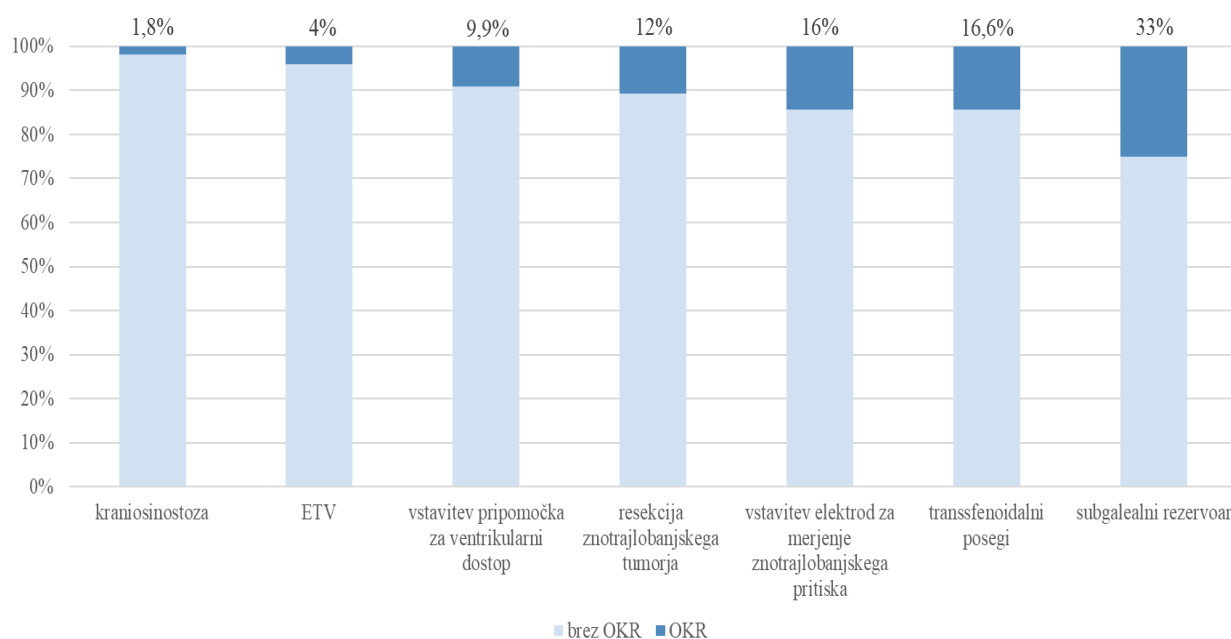
Povprečne laboratorijske vrednosti neposredno po operaciji so bile 12,7 mg/l za C-reaktivni protein (CRP),  $10,9 \times 10^9/l$  za število levkocitov, 116 mg/l za hemoglobin in  $299 \times 10^9/l$  za število trombocitov. Sto osemnajst (35,5 %) otrok je imelo po operaciji povišano telesno temperaturo nad  $37,5 \text{ }^\circ\text{C}$ , z mediano vrednostjo  $38,0 \text{ }^\circ\text{C}$  (IQR 38,4, 37,7) in povprečnim trajanjem  $1,76 \pm 1,22$  dni.

Sto dvainosemdeset (54,8 %) otrok je po operaciji potrebovalo premestitev v enoto intenzivne terapije (EIT); 90,6 % zaradi stalnega pooperativnega nadzora in 9,4 % zaradi akutnega poslabšanja kliničnega stanja. Uporaba vazoaktivnih sredstev je bila

potrebna v 30 (9 %) primerih, ponovna intubacija pa v 17 (5,1 %) primerih. Mediana dolžina bivanja v enoti intenzivne terapije je bila  $2 \pm 5,98$  dneva.

V analiziranem obdobju smo identificirali 20 otrok (60 % dečkov), ki so ustrezali definiciji okužbe kirurške rane (3,20). V štirih dodatnih primerih ventrikulitisa pri otrocih z ventrikuloperitonealno drenažo je od nevrokirurškega posega minilo več kot 90 dni, zato so bili izključeni iz analize. Do pojava OKR je prišlo v povprečju  $16,5 \pm 12,4$  dni po operaciji.

Skupna 30-dnevna pojavnost OKR je bila 5,7 %, 90-dnevna pa 6,9 %. V analiziranem obdobju je bila ugotovljena incidenca 6,6 OKR na leto. Posegi z najvišjo stopnjo OKR so bili vstavev subgalealnega rezervoarja (33 %), transsfenoidalni posegi (16,6 %) in vstavev elektrod za merjenje intrakranialnega tlaka (16 %), vendar pa so rezultati lahko delno posledica razmeroma nizkega števila opravljenih posegov. Posega z najnižjo stopnjo OKR sta bila rekonstrukcija kraniosinostoze (1,8 %) in endoskopska tretja ventrikulostomija (4 %). Skupna pojavnost OKR pri otrocih po vstavitvi pripomočka za ventrikularni dostop (tj. ventrikuloperitonealna drenaža, zunanja ventrikularna drenaža in subgalealni rezervoar) pa je bila 9,9 %. (Slika 3)



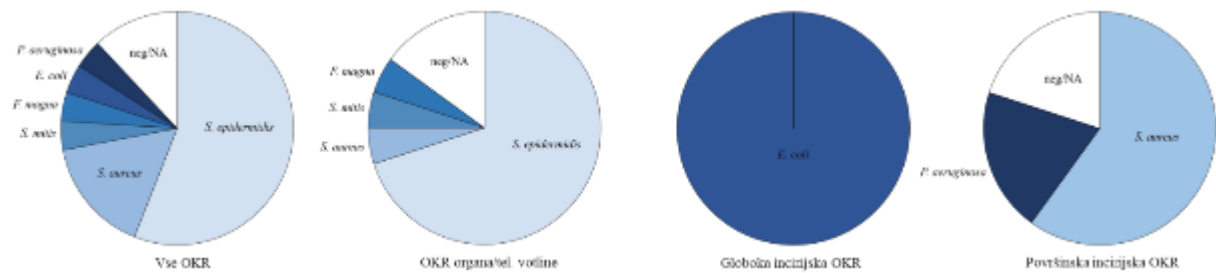
**Slika 3:** Porazdelitev pojavnosti OKR glede na vrsto nevrokirurškega posega

Delež OKR organov/prostora je bil bistveno večji kot delež globokih in površinskih OKR, in sicer 70 %, 5 % in 25 %.

Povprečne laboratorijske vrednosti otrok z OKR so bile 136 mg/l za CRP, 24,33 ng/ml za prokalcitonin (PCT)  $16,4 \times 10^9/l$  za število levkocitov, 95 mg/l za hemoglobin in  $317 \times 10^9/l$  za število trombocitov. Odvzem vzorca cerebrospinalne tekočine je bil opravljen pri vseh otrocih z globoko incizijsko OKR ali OKR organa/telesne votline. Povprečne vrednosti cerebrospinalne tekočine so bile 1469 celic/mm<sup>3</sup> za število levkocitov, 3,72

g/l za beljakovine in 1,4 mmol/l za glukozo. Enajst (55 %) otrok je imelo po operaciji povišano telesno temperaturo nad 37,5 °C, z mediano vrednostjo 38,7 °C (IQR 38,0, 39,3) in povprečnim trajanjem 2,8 ± 1,47 dni.

Najpogostejši izolirani povzročitelj je bil *Staphylococcus epidermidis* (8, 40 %), sledili so mu proti met icilinu občutljivi *Staphylococcus aureus* (4, 20 %), *Streptococcus mitis* (1, 5 %), *P. aeruginosa* (1, 5 %), *E. coli* (1, 5 %) in *Fin egoldia magna* (1, 5 %) (slika 4).



**Slika 4:** Porazdelitev izolirani povzročiteljev glede na tip OKR

Petintrideset odstotkov povzročiteljev je bilo izoliranih iz cerebrospinalne tekočine, 35 % iz hemokultur in cerebrospinalne tekočine, 10 % iz hemokultur in 20 % iz brisov ran. V enem primeru (5 %) površinske incizijske OKR ustrezne kulture niso bile odvzete. V treh primerih (15 %) so odvzete kužnine ostale negativne zaradi prejetja antibiotične terapije pred odvzemom kužnin.

Vsi otroci s kliničnim sumom na meningitis oz. ventrikulitis so prejeli empirično antibiotično terapijo z vankomicinom in cefepimom, ki je bila kasneje ustrezno prilagojena glede na izolate. V vseh primerih ventrikulitisa povzročene ga s *S. epidermidis* so otroci prejeli tudi intratekalne aplikacije vankomicina. Mediano trajanje antibiotičnega zdravljenja je bilo 21 dni (IQR 11,5, 25,5).

Štirideset odstotkov površinskih incizijskih OKR je bilo zdravljenih izključno s toaleta rane, 60 % pa je prejelo tudi empirično peroralno antibiotično terapijo s flukloksacilinom, ki je bila kasneje prilagojena glede na izolate.

Izid zdravljenja pacientov z OKR je bil ugoden, z izjemo globoke incizijske OKR, kjer so bili zaradi večjih kožnih defektov potrebni dodatni kirurški posegi. Smrtnih primerov nismo ugotavljali.

## RAZPRAVLJANJE

Obsežna multicentrična raziskava s strani American College of Surgeons je analizirala 132.063 nevrokirurških posegov pri odraslih in ugotovila splošno pojavnost OKR v prvih 30 dneh v 5,3 % primerov<sup>24</sup>. Do sedaj raziskava primerljivega obsega iz področja pediatrične nevrokirurgije še ni bila izvedena<sup>25</sup>.

Zaradi nezrelega imunskega sistema in slabšega sodelovanja v procesu pooperativne oskrbe kirurške rane, so pediatrični bolniki izpostavljeni večjemu tveganju za pojav OKR<sup>19</sup>.

Naši rezultati so pokazali skupno 30-dnevno pojavnost OKR 5,7 % in 90-dnevno pojavnost OKR 6,9 %, kar je nekoliko višje od rezultatov primerljivih raziskav iz tujine<sup>2,17</sup>. Izračunana incidenca je bila 22/1000 bolnikov na leto, s stopnjo OKR 6,0 na 100 nevrokirurških posegov. Najpogostejši izolirani povzročitelji so bile bakterije kožne flore (tj. koagulaza negativni stafilokoki in *S. aureus*), sledile so jim druge manj pogoste bakterije (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* spp. itd.). O podobni razporeditvi izolatov poročajo tudi v številnih drugih raziskavah<sup>1,4,14,18,19,26,27</sup>.

V naši analizi je bil čas do pojava OKR  $16,5 \pm 12,4$  dneva po operaciji, kar je nekoliko kasneje kot v poročilih primerljivih raziskav. Sherrod in sod. so poročali o času do OKR  $14,6 \pm 6,8$  dneva, Sáenz in sod. pa  $4,2 \pm 7,45$  dneva<sup>2,19</sup>.

Poročana pojavnost OKR po nevrokirurških posegih v tuji literaturi je zelo različna, in sicer od 1 do 25 %, in je odvisna predvsem od vrste analiziranega nevrokirurškega posega<sup>28</sup>. Raziskave poročajo o najvišji pojavnosti OKR pri posegih z vstavitvijo ventrikularne drenaže (do 20,5 %) in pri operacijah zadnje kotanje (med 5 % in 22,1 %)<sup>6,11,12,13,16,19,26</sup>. Naša analiza je pokazala najvišjo pojavnost OKR po vstavitvi subgalealnega rezervoarja (33 %), po transsfenoidalnih posegih (16,6 %) in vstavitvi elektrod za merjenje znotrajlobanjskega pritiska (16 %), vendar so rezultati lahko posledica majhnega števila posegov, opravljenih v analiziranem časovnem okviru. Naša ugotovljena skupna pojavnost OKR pri otrocih po vstavitvi pripomočka za ventrikularni dostop (tj. ventrikuloperitonealna drenaža, zunanja ventrikularna drenaža in subgalealni rezervoar) je bila 9,9 %, kar je primerljivo z drugimi večjimi centri v razvitem svetu<sup>5,13,16,26</sup>.

Poseg z najnižjo pojavnostjo OKR je bila rekonstrukcija kraniosinostoze (1,8 %), kar je primerljivo z rezultati večje retrospektivne analize Sherroda s sodelavci<sup>2</sup>. Posegi, pri katerih nismo ugotovili pojava OKR, so bili: kranioplastika, kraniocervikalna/spinalna dekompresija, rizotomija, kirurško zdravljenje disrafizma, evakuacija hematoma, resekcija tumorja hrbtenice, operacija arteriovenske malformacije in operacija polževega vsadka.

Omejitev naše raziskave je predvsem njena zasnova, saj gre za retrospektivni kohortni pregled enega centra. Kljub temu menimo, da so podatki reprezentativni za splošno pediatrično nevrokirurško populacijo v naši ustanovi.

## ZAKLJUČEK

Naši rezultati celokupne pojavnosti OKR po pediatričnih nevrokirurških posegih ter pojavnosti OKR pri otrocih po vstavitvi pripomočka za ventrikularni dostop so

primerljivi z rezultati raziskav v razvitem svetu. Ugotovili smo relativno visok delež OKR pri določenih vrstah posegov, kot so vstavev subgalealnega rezervoarja, transsfenoidalni posegi in vstavev elektrod za merjenje znotrajlobanjskega pritiska. Sledila je revizija skladnosti klinične prakse s standardiziranimi protokoli, uvedba svežnja ukrepov za preprečevanje OKR in izdelava protokola za sistematično prospektivno spremljanje OKR.

Zaradi resnih in potencialno življenjsko nevarnih zapletov ostajajo OKR po nevrokirurških posegih ene izmed najbolj strah vzbujajočih okužb, zato je njihovo hitro prepoznavanje ključno. Pojavnost OKR ostaja eden izmed najpomembnejših meril kakovosti oskrbe kirurških pacientov in prizadevanja za zmanjšanje pojava OKR bi morala biti v centru aktivnosti vsake kirurške službe.

## Literatura in viri:

1. Dashti SR, Baharvahdat H, Spetzler RF, Sauvageau E, Chang SW, Stiefel MF, et al. Operative intracranial infection following craniotomy. *Neurosurg Focus*. 2008; 24(6):E10.
2. Sherrod BA, Arynchyna AA, Johnston JM, Rozzelle CJ, Blount JP, Oakes WJ, Rocque BG. Risk factors for surgical site infection following nonshunt pediatric neurosurgery: a review of 9296 procedures from a national database and comparison with a single-center experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2017;19(4):407–420.
3. National Healthcare Safety Network. Surgical Site Infection Event (SSI). Atlanta: CDC; 2022. [updated 2022 Jan; cited 2022 Feb 28] Available at: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscssicurrent.pdf>
4. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect*. 2008; 70(Suppl 2):3–10.
5. Kestle JR, Holubkov R, Douglas Cochrane D, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Luerssen TG, et al. A new Hydrocephalus Clinical Research Network protocol to reduce cerebrospinal fluid shunt infection. *J Neurosurg Pediatr*. 2016; 17:391–396.
6. Demir N, Peker E, Gülşen İ, Ağengin K, Tuncer O. Factors affecting infection development after meningomyelocele repair in newborns and the efficacy of antibiotic prophylaxis. *Childs Nerv Syst*. 2015; 31:1355–1359.
7. Kulaylat AN, Engbrecht BW, Rocourt DV, Rinaldi JM, Santos MC, Cilley RE, et al. Measuring surgical site infections in children: comparing clinical, electronic, and administrative data. *J Am Coll Surg*. 2016; 222:823–830.
8. Phung J, Mathern GW, Krogstad P. Timing and predictors of fever and infection after craniotomy for epilepsy in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32:450–459.
9. Meng F, Cao J, Meng X. Risk factors for surgical site infection following pediatric spinal deformity surgery: a systematic review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*. 2015; 31:521–527.

10. Yeung LC, Cunningham ML, Allpress AL, Gruss JS, Ellenbogen RG, Zerr DM. Surgical site infections after pediatric intracranial surgery for craniofacial malformations: frequency and risk factors. *Neurosurgery*. 2005; 56:733–739.
11. Bianchi F, Tamburrini G. Posterior cranial fossa and spinal local infections. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(10):1889–1892.
12. Zaben M, Richards A, Merola J, Patel C, Leach P. Surgical site infection in paediatric posterior fossa surgery: does pathology matter? *Childs Nerv Syst*. 2021;37(6):1859–1861.
13. Simon TD, Hall M, Riva-Cambrin J, Albert JE, Jeffries HE, Lafleur B, et al. Infection rates following initial cerebrospinal fluid shunt placement across pediatric hospitals in the United States. *J Neurosurg Pediatr*. 2009; 4:156–165.
14. Filka J, Huttova M, Tuharsky J, Sagat T, Kralinsky K, Krcmery V., Jr Nosocomial meningitis in children after ventriculoperitoneal shunt insertion. *Acta Paediatr*. 1999;88:576–578.
15. McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, George TM, Kaye K, Sexton DJ. Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens. *Clin Infect Dis*. 2003;36:858–862.
16. Ronan A, Hogg GG, Klug GL. Cerebrospinal fluid shunt infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:782–786.
17. Bergeron C, Doyon-Plourde P, Veronneau C, Quach C. Incidence and Risk Factors of Surgical Site Infection Following Pediatric Neurosurgery. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020;41(S1):S293–S293.
18. McClelland S 3rd, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):55–9.
19. Sáenz A, Badaloni E, Grijalba M, Villalonga JF, Argañaraz R, Mantese B. Risk factors for surgical site infection in pediatric posterior fossa tumors. *Childs Nerv Syst*. 2021 Oct;37(10):3049–3056.
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals - HAI-Net SSI protocol, version 2.2. Stockholm: ECDC; 2017. [updated 2017 May; cited 2022 Feb 28] Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HAI-Net-SSI-protocol-v2.2.pdf>
21. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. The NCEPOD Classification of Intervention. [Internet] [updated 2004 Dec; cited 2022 Feb 27] Available at: <https://www.ncepod.org.uk/classification.html>
22. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. [Internet] [updated 2020 Dec 13; cited 2022 Feb 28] Available at: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
23. Altmeier WA, Burke JF, Pruitt BA, Sandusky WR. Manual on control of infection in surgical patients. 2<sup>nd</sup> Edition. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1984.

24. Karhade AV, Cote DJ, Larsen AM, Smith TR. Neurosurgical infection rates and risk factors: a National Surgical Quality Improvement Program Analysis of 132,000 patients, 2006–2014. *World Neurosurg.* 2017;97:205–212.
25. Knerlich-Lukoschus F, Messing-Jünger M. Prophylactic antibiotics in pediatric neurological surgery. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(10):1859–1864.
26. Shibamura-Fujiogi M, Ormsby J, Breibart M, Warf B, Priebe GP, Soriano SG, Sandora TJ, Yuki K. Risk factors for pediatric surgical site infection following neurosurgical procedures for hydrocephalus: a retrospective single-center cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2021 Apr 21;21(1):124.
27. Odio C, McCracken GH, Jr, Nelson JD. CSF shunt infections in pediatrics. A seven-year experience. *Am J Dis Child.* 1984;138:1103–1108.
28. López Pereira P, Díaz-Agero Pérez C, López Fresneña N, Las Heras Mosteiro J, Palancar Cabrera A, Rincón Carlavilla ÁL, Aranaz Andrés JM. 'Epidemiology of surgical site infection in a neurosurgery department'. *Br J Neurosurg.* 2017 Feb;31(1):10–15.



# ANALIZA POOPERATIVNIH INFEKCIJ PO OPERACIJAH OBRABNOSTNIH SPREMEMB VRATNE HRBTENICE IN PRIKAZ PRIMERA

## ANALYSIS OF POSTOPERATIVE INFECTION IN DEGENERATIVE CERVICAL SPINE SURGERY AND CASE REPORT

**Rok Kovačič, Jan Štangelj, Rok Končnik, Tomaž Šmigoc, Matjaž Voršič, Gregor Bunc, Janez Ravnik**

**Ključne besede:**

vrtana hrbtenica; kirurška okužba; degenerativna obolenja vratne hrbtenice; perforacija žrela

**Key words:**

cervical spine; surgical infection; degenerative disease of cervical spine; hypopharyngeal perforation

**IZVLEČEK**

Operativno zdravljenje degenerativnega obolenja vratne hrbtenice zajema več operativnih pristopov s specifičnimi tveganji za zaplete ter s tem povezanimi pooperativnimi okužbami. Pri operaciji s sprednjim pristopom poškodba hipofarinksa predstavlja redek, a mogoč zaplet. Ob tem je nujno hitro ukrepanje z namenom preprečevanja nadaljnjega poslabšanja. Ključna je hitra prepoznavna ter diagnostika in kirurška oskrba, kjer kot pomembno sredstvo za prepoznavo okultnih defektov služi tudi metilinsko modrilo. Tekom naše analize smo tako zaznali enega pacienta s pooperativnim infektom, ki ga predstavljamo v prispevku.

**ABSTRACT**

Surgical treatment of degenerative diseases of the cervical spine involves various surgical approaches with specific risks of complications and associated postoperative infections. With an anterior approach, hypopharyngeal injury is a rare but a possible complication. Prompt and decisive action is essential to prevent further deterioration. On time recognition, diagnosis, and surgical treatment are critical, and methylene blue is an excellent tool for identifying occult defects. Thus, in the course of our analysis, we discovered one patient with postoperative infection, whose case we present in this article.

## UVOD

Degenerativna obolenja v predelu vratne hrbtenice predstavljajo patološko kaskado dogodkov, ki prizadenejo multiple komponente vratne hrbtenice – intervertebralni disk, ligamentarni aparat, sklepne nastavke ter male sklepe same ter samo kostnino tako lamine, pedikle kot tudi telesa vretenc v napredovani obliki pa celo same nevralne in vaskularne komponentne (hrbtenjačo, živčne korene, nutritivno žilje). Posledično pride do večanja obremenitev na sosednje nivoje, poslabšanja cervikalne statike s pogosto poudarjeno kifozo ter tvorbo dodatnih kostnih naplastitev – spondilofitov.<sup>1,2</sup> Tako stanje nato pogosto zahteva kirurško zdravljenje bolnikovih težav, le-to pa ima možne zaplete. Okužbe kirurške rane ter globljih struktur predstavljajo pogostejše omenjene resnejše zaplete, kar opisujejo tudi številne študije, ki obravnavajo področje vratne hrbtenice<sup>3-8</sup>.

Sicer operativna intervencija zaradi degenerativnih obolenj vratne hrbtenice zajema mnoge pristope in, v povezavi z njimi so mogoče tudi glede na poseg, specifične komplikacije. Študije opisujejo pojavnost postoperativne disfagije, parezo n.laryngeus recurenca, perforacijo požiralnika, žrela ali traheje in Hornerjev sindrom, ki so vezani na sprednji pristop bodisi za fuzijo ali diskoplastiko. Pri posteriornem pristopu je pogostejše opisana postoperativna likvoreja, dehiscenca rane, ob uporabi posteriorne instrumentacije pa študije izpostavljajo še nevrovaskularne poškodbe kot možen intra- ali pooperativen zaplet.<sup>4-6,8</sup>

Cilj naše analize je tako zbrati podatke o pooperativnem vnetju rane in globljih tkiv po operaciji vratne hrbtenice.

## METODE

Za potrebe naše študije smo opravili monocentrično retrogradno analizo, ki je vključevala 57 pacientov operiranih v obdobju januarja 2022 do vključno septembra 2022 zaradi degenerativnega obolenja vratne hrbtenice. Paciente, ki so bili obravnavani zaradi primarnega vnetja, torej nepooperativnega spondilodiscitisa, neoplastičnih procesov oz. poškodbe ali prvenstveno revmatoidnega dogajanja nismo vključili v študijo. Nadalje smo analizirali predoperativno profilaktično aplikacijo antibiotika, pojav epiduralnega hematoma oz. likvoreje, ki bi potrebovala kirurško ukrepanje, poškodbe požiralnika, sapnika ali žrela, glede na kirurški pristop, ter vstavitvev osteosintetskega materiala v povezavi z eventualnim pojavom vnetnega dogajanja. Podatki so bili nato statistično obdelani z uporabo programske opreme Microsoft Excel.

## REZULTATI

V študijo je bilo vključenih 57 pacientov s starostnim razponom od 25 do 86 let, ki so bili operirani v definiranim eno letnem časovnem obdobju. Tako je imelo 34 v analizo vključenih pacientov opravljeno operacijo s sprednjim pristopom, 23 pa je imelo opravljen poseg s posteriornim pristopom. Bolniki so bili pooperativno spremljani na rednih kontrolah. Od zgoraj omenjenih bolnikov smo zaznali vnetni proces pri enem pacientu (1,8 %) iz naše preučevane skupine, ki je imel opravljeno enonivojsko sprednjo spojitvev in je ob tem utrpel poškodbo žrela. V preučevani skupini nismo zaznali pacientov z epiduralnim hematoma ali postoperativno likvorejo.

### **PRIKAZ PRIMERA – poškodba žrela ob operaciji degenerativnega procesa vratne hrbtenice z enonivojsko sprednjo spojitvijo kot vzrok za pooperativno vnetje**

70-letni bolnik po predhodni laminektomiji C4-5 je bil sprejet v obravnavo na nevrokirurški oddelek in sicer zaradi pojava tetrapareze in mielopatije ob anteriorni utesnitvi hrbtenjače ob osteofit-disk kompleksih ter posledičnim zoženjem spinalnega kanala. opravljen je bil operativni poseg in sicer sprostitev anteriornih utesnitev hrbtenjače na nivoju C3-4 s sprednjim pristopom vstavitvijo medvretenčne PEEK kletke ter postavitvijo kotno-stabilne plošče. Med operacijo je bil nameščen tudi prevvertebralni dren.

Prvi pooperativni dan je bilo moč pri pacientu zaznati hipersalvacijo, rana je bila ob tem mirna, po drenu je pritekla zmes krvi in sekreta, ob palpaciji vratu pa so bile zaznane podkožne krepitacije. Pacient je bo tem navajal dispnejo ter bolečino v pooperativnem področju, sicer pa je bil kardiocirkulatno stabilen, normopnoičen in s saturacijo nad 95%. Nevrološko se stanje pooperativno ni spremenilo, še zmeraj je bila prisotna močno izražena tetrapareza. Ob sumu na poškodbo požiralnika ali sapnika smo nemudoma pričeli z obširno diagnostiko. Konzultirali smo otorinolaringologe ter torakalne kirurge, opravljena sta bila CT vratu s kontrastnim sredstvom kot tudi pregled s strani otorinolaringologa vključno z endoskopsko laringoskopijo. Omenjene preiskave sicer jasnega defekta tedaj niso razkrile, zato smo se odločili za revizijo v multidisciplinarni ekipi.

Sam revizijski poseg je bil opravljen naslednji dan. Planirala se je eksploracija sapnika ter požiralnika v bližini operativnega polja zaradi iskanja eventualnega defekta votlih organov ter nadaljno dodatno laminektomijo C3 ter posteriorna fiksacijo C3-5 z namenom dodatne sprostitev hrbtenjače ob klinični sliki tetrapareze. Ob tem je ob razprtju rane, ki ni kazala znakov vnetja bilo moč zaznati iztok slin kot tudi uhajanje zraka. Tako je ob razprtju rane ter ekspoziciji sapnika in požiralnika je sprva torakalni kirurg opravil inspekcijo, kjer jasnega defekta na omenjenih organih ni bilo moč videti sicer pa je okolno tkivo že kazalo začetne znake vnetja. Ob aplikaciji metilenskega

modrila je nato prišlo do jasnega iztoka iz prebavnega trakta v pooperativno področje. Tako je bila eksploracija nadaljevana v nasprotni smeri toka metilenskega modrila, kar je vodilo nad predhodno eksplorirano področje, kjer je bil viden iztok desno iz lateralne stene piriformnega sinusa hipofarinksa. Ob tem je bil sočasno s strani otorinolaringologov identificiran defekt transoralno. Nadalje je bil defekt zaprt z direktnimi dvoetažnimi šivi, pooperativno področje je bilo obilno izpirano ter ob tem nameščena drenaža. Sledil je obrat pacienta na trebuh ter nato dodatna laminektomija C3 s sprostivjo hrbtenjače še iz posteriorne strani ter posterirna fiksacija C3-C5. Po posegu je bil bolnik premeščen v enoto intenzivne terapije nakar je nadalje bil premeščen na oddelek za nevrokirurgijo. Ob tem še je vedno vztrajala klinična slika tetrapareze. Iz intraoperativno odvzetih kužnin iz področja defekta sta porastla *Lactobacillus* in *Prevotella*, ki sta bili antibiotično krita z dvotirno terapijo in sicer piperacilin s tazobaktamom ter vankomicinom.

Stanje se je nato pri bolniku znova poslabšalo, sprava v sklopu respiratornega poslabšanja ob pljučnici ob čemer je bil postavljen sum na poškodbo *n.phrenicusa* in je bila predvidena traheostoma. Ob vstavitvi le-te pa so v pooperativnem področju znova zaznali tekočinsko kolekcijo zaradi česar je bil znova indiciran revizijski poseg.

Tako je bil 11 dni po zadnjem posegu opravljen nov revizijski poseg. Med posegom je bila evakuirana tekočinska kolekcija ob mestu defekta, operativno polje je bilo obilno izpirano ob tem pa je bila opravljena oskrba defekta vključno z rotacijskim otočkastim mišičnim transplantatom, z namenom pokritja defekta v predelu piriformnega sinusa. Dodatno je bil vzet bris operativnega področja hkrati pa tudi hemokulture. Bolnik je bil po posegu premeščen znova v enoto intenzivne terapije, kjer pa so nato javili porast *S.hominis* ter *C.albicans* tako iz brisa kot iz hemokultur, tako je bolniku ob že obstoječi antibiotični terapiji uvedena še antimikotična in sicer z anidulafunginom zaradi glivične sepse. Bolnik je ostal analgosediran, rane so bile nato nadalje mirne, prav tako so vnetni pokazatelji pričeli upadati. Kontrolno slikanje je pokazalo ugoden položaj osteosintetskega materiala prav tako pa ni pokazalo ponovitve kolekcije. Bolnika so ob tem postopoma pričeli prebujati, dihalno je bilo moč zaznati okrevanje ter izboljšanje parametrov. Ob tem je bil v stabilnem stanju premeščen na oddelek za nevrokirurgijo, kjer je ob ugodni respiratorni dinamiki bil opravljen poskus odstranitve trahealne kanile, kar je uspešno toleriral. Opravljal je tudi vaje s strani fizikalne terapije, ob čemer je postopoma prišlo do izboljšanje tetrapareze tako je bil uspešno vertikaliziran ob pomoči dveh fizioterapevtov in je zmožal hojo ob visoki hodulji. Ob ugodni klinični sliki je bila nadalje ukinjena tudi protimikrobna terapija, bolnikovo stanje je ostalo stabilno. V stabilnem stanju je bil premeščen v terciaren rehabilitacijski center.

## RAZPRAVA

Poškodbe požiralnika in traheje so sicer znane in opisane kot mogoč zaplet med operacijo cervikalne hrbtenice s sprednjim pristopom, vendar so redke. Študije poročajo o incidenci poškodb požiralnika v 0,2 %, medtem ko so poškodbe traheje opisane zgolj v redkih posameznih primerih. Poškodba votlega organa v predelu vratu predstavlja nujno in življenje ogrožajoče stanje, ki terja urgentno ukrepanje. Mediastinitis kot možna posledica predstavlja stanje z izjemno visoko mortaliteto.<sup>9</sup>

Naša analiza je pokazala, da se je pooperativno vnetje pojavilo v enem primeru in sicer posledično po perforaciji votlega organa. (Ob tem je sicer potrebno upoštevati omejitve zaradi majhnega števila vzorca ob omejenem časovnem oknu). Omenjen dogodek je tako posledično tudi povezan s samo vstavitvijo osteosintetskega materiala in sicer ob vstavitvi intervertebralne kletke ter kotnostabilne plošče. Vstavitev osteosintetskega materiala lahko zahteva večjo izpostavljenost vretenc, več trakcije na okolne strukture med posegom. Sam osteosintetski material ima robove, ki so lahko ostri, vse to pa lahko doprinese k večji nevarnosti za poškodbo votlega organa med ali po posegu. Pojava epiduralnih hematov ali likvoreje, ki si prav tako opisovani v povezavi s pooperativni vnetji v naši študijski populaciji nismo zaznali.

## ZAKLJUČEK

Z našo študijo smo tako zaznali poškodbo votlega organa ob operaciji vratne hrbtenice v povezavi s samim pooperativnim infektom. Ob zavedanju sicer majhnega vzorca, nismo zaznali v naši preiskovani populaciji ostalih pooperativnih infektov.

### Literatura in viri:

1. Theodore N. Degenerative Cervical Spondylosis. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 9;383(2):159–68.
2. KIRNAZ S, CAPADONA C, LINTZ M, KIM B, YERDEN R, GOLDBERG JL, et al. Pathomechanism and biomechanics of degenerative disc disease: Features of healthy and degenerated discs. *Int J Spine Surg*. 2021 Apr 1;15(S1):S10–25.
3. Kang MS, Kim KH, Park JY, Kuh SU, Chin DK, Jin BH, et al. Management of Esophageal and Pharyngeal Perforation as Complications of Anterior Cervical Spine Surgery. *World Neurosurg*. 2017 Jun;102:275–83.
4. Gamain R, Coulomb R, Houzir K, Molinari N, Kouyoumdjian P, Lonjon N. Anterior cervical spine surgical site infection and pharyngoesophageal perforation. Ten-year incidence in 1475 patients. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2019 Jun;105(4):697–702.

5. Dowdell J, Brochin R, Kim J, Overley S, Oren J, Freedman B, et al. Postoperative Spine Infection: Diagnosis and Management. *Global Spine J.* 2018 Dec 13;8(4\_suppl):37S-43S.
6. Chen YC, Zhang L, Li EN, Ding LX, Zhang GA, Hou Y, et al. Late deep cervical infection after anterior cervical discectomy and fusion: a case report and literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Dec 25;20(1):437.
7. Ringeval N, Decrucq F, Weyrich P, Desrousseaux JF, Cordonnier D, Graf S, et al. Diagnostic performance of suction drainage fluid culture for acute surgical site infection after aseptic instrumented spine surgery: a retrospective analysis of 363 cases. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology.* 2021 Jan 2;31(1):155–60.
8. Spatenkova V, Bradac O, Mareckova Z, Suchomel P, Hradil J, Kuriscak E, et al. Incidence of surgical site infections after cervical spine surgery: results of a single-center cohort study adhering to multimodal preventive wound control protocol. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology.* 2022 Sep 14;
9. Guo X, Ji H. Management of Tracheal Perforation following Anterior Cervical Spine Surgery: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Case Rep Orthop.* 2022 Apr 5;2022:1–7.

# KIRURŠKO ZDRAVLJENJE OKUŽB GLOBOKIH VRATNIH PROSTOROV Z VAC SYSTEMOM (VACUUM-ASSISTED CLOSURE)

## DEEP NECK INFECTION TREATMENT USING SURGERY AND VACUUM-ASSITED CLOSURE (VAC)

**Bogdan Vidmar**

**Ključne besede:**

globoki vratni prostori; okužbe; nekrozantni fasciitis; VAC; mediastinitis

**Key words:**

deep neck infection; necrotising fasciitis; vacuum-assisted closure; mediastinitis

### IZVLEČEK

**Uvod.** Okužbe globokih vratnih prostorov predstavljajo velik terapevtski izziv. Zaradi anatomske kompleksnosti in bližine vitalnih struktur je temeljita nekrektomija in drenaža pogosto težavna, descendentno širjenje nekrozantne okužbe pa lahko vodi v življenje-ogrožajoče stanje kot je mediastinitis. V literaturi so bili v zadnjih letih objavljeni primeri uspešnega zdravljenja okužb globokih prostorov z negativnim tlakom (VAC) in prospektivna študija, ki je dokazala korist v primerjavi s klasičnim zdravljenjem.

**Metode.** Opravili smo retrospektivno analizo bolnikov, ki so bili na oddelku za torakalno kirurgijo UKC Ljubljana zdravljeni zaradi okužb globokih vratnih prostorov na vratu z negativnim tlakom (VAC). Nov način zdravljenja smo primerjali s tradicionalnim.

**Rezultati.** VAC sistem smo uporabili pri 4 bolnikih. Pri dveh je bilo zdravljenje uporabljeno kot izhodna strategija po neuspešnem klasičnem kirurškem zdravljenju. Pri vseh bolnikih smo po namestitvi VAC zabeležili hitro klinično izboljšanje in upad vnetnih parametrov. Pri enem bolniku smo ugotovili parezo povratnega grlnega živca. Z izjemo enega bolnika so vsi potrebovali traheotomijo, pri dveh bolnikih je bila potrebna tudi drenaža v prsnem košu zaradi descendentne okužbe.

**Zaključek.** Zdravljenje okužb globokih vratnih prostorov z VAC terapijo je po naših izkušnjah uspešno in varno. V primerjavi s tradicionalnim zdravljenjem je potrebnih več menjav VAC pene v splošni anesteziji, vendar domnevamo, da so re-eksploracije vratu koristne. Uspešno je bila VAC metoda uspešna tudi kot izhoda strategija. Pri nobenem bolniku po namestitvi VAC nimo zabeležili progressa v mediastinitis.

## **ABSTRACT**

**Introduction.** Deep neck infections are a major therapeutic challenge. Anatomic complexity and vital structure proximity makes thorough necrectomy difficult, descending infection may lead to life threatening condition, such as mediastinitis. Traditional invasive treatment is open necrectomy and drainage. Literature recently describes few case-reports of successful negative pressure treatment (VAC), and a prospective randomised research, which has proved there is benefit compared to traditional approach.

**Methods.** We have retrospectively analyzed data of patients treated in Thoracic surgery department in UMC Ljubljana using VAC system and compared it to traditional treatment.

**Results.** VAC drainage system has been used in 4 patients. In two cases it has been used as an exit strategy following treatment failure after traditional approach. All patient were met with clinical improvement and laboratory inflammation reduction soon after first VAC foam placement. One patient was later diagnosed with recurrent laryngeal nerve injury. All but one patient have had tracheotomy, two patients needed additional chest drainage to contain descending mediastinitis.

**Conclusion.** According to our experience, negative pressure treatment using VAC drainage is effective and safe. Comparing to traditional surgical approach, there is more frequent need for VAC foam replacement in general anesthesia. Nevertheless, we believe re-explorations and foam replacements provide some treatment benefit. It was successfully used as an exit strategy. None has had progressive mediastinitis after VAC placement.



# KIRURŠKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJSKEGA ENDOKARDITISA V UKC LJUBLJANA V OBDOBJU 2017–2021

## SURGICAL TREATMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN UMC LJUBLJANA FROM 2017 TO 2021

**Blaž Orožen, Mateja Logar, Primož Trunk, Juš Kšela**

**Ključne besede:**

infekcijski endokarditis; smrtnost po operativnem zdravljenju infekcijskega endokarditisa

**Key words:**

infective endocarditis; infective endocarditis surgery mortality rate

### IZVLEČEK

**Uvod.** Infekcijski endokarditis v zadnjih letih prizadene vse več ljudi. Zdravljenje je zahtevno in ni enako programskim operacijam. Podatki iz literature kažejo, da je zaradi sistemske prizadetosti in večje prizadetosti srca preživetje slabše kot pri primerljivih programskih operacijah. V prispevku predstavljamo kratko analizo rezultatov operativnega zdravljenja infekcijskega endokarditisa na KO za kirurgijo srca in ožilja, UKC Ljubljana v zadnjih petih letih.

**Metode.** V oddelčni podatkovni bazi smo poiskali vse bolnike, ki so na naše kliničnem oddelku bili operirani zaradi infekcijskega endokarditisa ter zabeležili 30 dnevno preživetje in kirurške intra- ter po-operativne kirurške zaplete.

**Rezultati.** V UKC Ljubljana smo v obdobju od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2021 zaradi infekcijskega endokarditisa operirali 161 pacientov. Največ bolnikov je bilo operiranih zaradi IE na aortni ali mitralni zaklopki. Celokupna 30 dnevna smrtnost je v naši skupini bolnikov znašala 8,3 %. Smrtnost je bila višja ob prisotnosti IE na umetni zaklopki ali ob vegetacijah na več zaklopkah. Preživetje se je ob kirurških zapletih znižalo.

**Zaključek.** Ugotavljamo, da je 30 dnevno preživetje operiranih pacientov skladno s tistim v literaturi in strokovnih članih. Kirurški zapleti po operacijah nakazujejo na večjo sistemsko in lokalno prizadetost, kar se klinično kaže v zvišani smrtnosti. Osnovna analiza služi za nadaljnjo raziskovalno dejavnost v naši ustanovi na področju infekcijskega endokarditisa.

### ABSTRACT

**Introduction.** Infectious endocarditis of the heart is a disease that is becoming more and more common. Operative treatment is usually complicated and is more challenging than

comparable non-IE related elective procedures. Mortality rate is therefore expected to be higher. We present short analysis of the results of IE surgical treatment in last five years.

**Methods.** From our databased of patients, we have identified all patients surgically treated for IE at our department and recorded a 30-day mortality rate and surgical complications.

**Results.** There were 161 patients that were surgically treated for IE in the period from 1.1.2017 to 31.12.2021 at our clinical department. The most common affected valve was aortic valve and the second one was mitral valve. 30-day mortality rate was 8.3%. Negative predictive factors for survival were IE of artificial valve or lesions of more than one valve. If surgical complications occurred survival rate was lower.

**Conclusion.** Mortality rate in our hospital is similar to ones reported in literature. If surgical complications occurred the mortality rate was higher. This is to be expected due to more severe heart damage and more severe systemic illness. This short paper is a start for upcoming research of infectious endocarditis in our hospital.

## UVOD

Obravnava infekcijskega endokarditisa (IE) postaja vse pomembnejša, saj se incidence te bolezni v svetu in Evropi zvišuje<sup>1-5</sup>. V Ljubljani letno operiramo več kot 30 pacientov z diagnozo infekcijskega endokarditisa. Med obolelimi so tako pacienti z dejavniki tveganja, kot tudi zdravi posamezniki. Obravnavo narekujejo smernice ESC (European Society of Cardiology) za obravnavo pacienov z infekcijskim endokarditisom. Zdravljenje je lahko konzervativno ali operativno. Odločitev o obravnavi je odvisna od več dejavnikov. Ponavadi je potrebna operacija v primeru akutnega srčnega popuščanja zaradi destrukcije zaklopke, novonastelega bloka prevajanja, abscesa v paravalvularnem tkivu, večje nevarnosti embolizacije, neobvladane okužbe ali okužbe umetnega materiala.<sup>6</sup> Tip operativnega zdravljenja je odvisen od klinične slike in lokacije vegetacij. V primeru omejene vegetacije na eno zaklopko in dobrega predoperativnega stanja pacienta je možno zdravljenje z manj invazivnimi pristopi<sup>7</sup>. V literaturi se smrtnost v 30 dneh ocenjuje na 4–20 %<sup>1-4</sup>.

V prispevku predstavljamo rezultate operativnega zdravljenja infekcijskega endokarditisa (IE), ki smo ga opravili na KO za kirurgijo srca in ožilja, UKC Ljubljana v obdobju zadnjih petih let.

## METODE

Iz podatkovne baze smo izolirali vse paciente z diagnozo infekcijski endokarditis, ki so bili operirani na našem kliničnem oddelju v obdobju od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2021. Izračunali smo skupno umrljivost v prvih 30 dneh po kirurškem posegu in smrtnost po posameznih skupinah ter naredili osnovno statistično analizo rezultatov.

## REZULTATI

V obdobju zadnjih petih let smo operirali 161 pacientov z infekcijskim endokarditisom. V zgodnjem pooperativnem obdobju je umrlo 14 pacientov, kar predstavlja 8,7 % smrtnost ob operativnem zdravljenju.

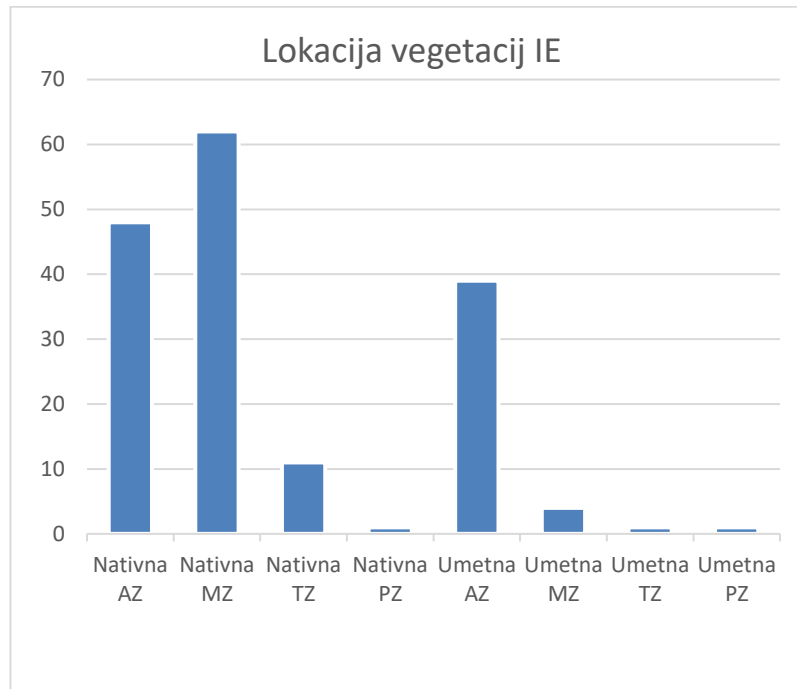
Večinoma so bile vegetacije omejene na eno zaklopko (v 123 primerih), v 22 primerih je šlo za kombinacijo dveh prizadetih zaklopk, v 14 primerih pa za IE na elektrodah srčnega spodbujevalnika (PM). Največ endokarditisov je bilo na nativnih zaklopkah, manj umetnih zaklopkah, najmanj pa na elektrodah srčnega spodbujevalnika.

Spodnja tabela prikazuje lokacijo endokarditisa na zaklopkah. Največkrat je bila prizadeta aortna zaklopka (umetna ali nativna), velik delež predstavlja tudi mitralna zaklopka.

**Tabela 1:** Pojavnost vegetacij glede na umetni material ali nativno tkivo.

IE na PM elektrodi	IE na umetni zaklopki	IE na nativni zaklopki
15	45	122

IE- infekcijski endokarditis, PM- srčni spodbujevalnik



IE – infekcijski endokarditis, AZ – aortna zaklopka, MZ – mitralna zaklopka, TZ – trikuspidalna zaklopka, PZ – pulmonalna zaklopka

**Graf 1:** Pojavnost vegetacij glede na lokacijo

## **AORTNA ZAKLOPKA**

87 pacientov je imelo lezijo na aortni zaklopki. Izloiran endokarditis je bil na nativni aortni zaklopki v 33 primerih in na umetni v 34 primerih. V primeru, da je šlo za operacijo na umetnih zaklopkah je bila večkrat potrebna zahtevnejša operacija. V primeru da je bil pacient operiran zaradi IE na umetni zaklopki je bila smrtnost skoraj 2x višja kot v primeru da je šlo za nativno AZ (11,7 % in 6,1 %). V naši skupini bolnikov je bila smrtnost največja pri tistih posameznikih, ki so imeli prizadeti dve ali več zaklopk. V primeru, da so imeli pacienti prizadeto bodisi umetno ali nativno aortno in mitralno zaklopko je bil procent umrlih v prvih 30 dneh po kirurškem posegu 23 %.

## **MITRALNA ZAKLOPKA**

V primeru izoliranega zdravljenja mitralne zaklopke smo v osmih primerih uspeli narediti popravo mitralne zaklopke. 30-dnevna smrtnost je bila ob tem 0 %. V 36 primerih pa je bila potrebna zamenjava, od tega v 9 primerih z dodatno plastiko trikuspidalne zaklopke zaradi razširjenega obroča. Preživel je 34 (94,4 %) pacientov. V 4 primerih je šlo za IE na umetni mitralni zaklopki. Preživetje ob tem je bilo 75 %.

## **TRIKUSPIDALNA ZAKLOPKA**

Pričakovano je bilo na trikuspidalni poziciji manj primerov endokarditisa. Od 5 operiranih pacientov z izoliranim IE na trikuspidalni zaklopki so preživeli vsi bolniki, ob kombinaciji z aortno zakopko pa 3 pacienti od 4 (75 %).

## **PULMONALNA ZAKLOPKA**

Zaradi IE na pulmonalni poziciji je bilo pričakovano obravnavanih malo pacientov. En bolnik je imel narejeno zamenjavo pulmonalne zaklopke zaradi IE na nativni zaklopki in en bolnik menjavo umetne proteze zaradi okužbe Hancock konduita. Oba pacienta sta bila odpuščena domov.

## **INFEKCIJSKI ENDOKARDITIS NA ELEKTRODAH SRČNEGA SPODBUJEVALNIKA**

Zabeleženih je bilo 15 primerov bolnikov z jasnimi vegetacijami na elektrodah PM, od tega je preživel 14 pacientov. Elektrode PM smo odstranili s pomočjo Cook-ovega sistema, s pomočjo katerega elektrode odstanimo s tranvenskim pristopom.

## **KIRURŠKI ZAPLETI**

Od zgodnjih kirurških zapletov je bila najpogostejša krvavitev. Zaradi krvavitve je bilo potrebno v 19 primerih (13,01 %) v zgodnjem pooperativnem obdobju opraviti revizijo. V 16 primerih (10,96 %) smo se odločili za odloženo zapiranje prsnega koša.

Obe entiteti sta predstavljali negativni napovedni dejavnik glede izida hospitalizacije. V primeru, da je bilo potrebno odloženo zapiranje prsnega koša je bila smrtnost 18,75 %, v primeru da je bila potrebna revizija zaradi krvavitve pa 21 %.

V sedmih primerih (4,8 %) je bila pooperativno potrebna vstavitve srčnega spodbujevalnika.

Štiri bolnike smo morali ponovno operirati in narediti revizijo ali ponovno zamenjavo zaklopke. Od omenjenih pacientov ni v zgodnjem pooperativnem obdobju umrl nihče.

## **DISKUSIJA**

Ob osnovni analizi rezultatov ugotavljamo, da se smrtnost bolnikov na našem kliničnem oddelku ujema s poročano umrljivostjo bolnikov z IE v literaturi. Kot pričakovano, je preživetje ob IE na umetni zaklopkah ali kombinaciji večih zaklopk slabše. V praksi to pomeni tehnično bolj zahtevno operacijo s kompleksnejšimi načini rekonstrukcije paravalvularnih tkiv. Zahtevnejše operacije pa že ob odsotnosti endokarditisa zvišujejo pooperativno smrtnost.

V primeru kirurških zapletov se preživetje pričakovano poslabša. V primeru krvavitve po operativnem posegu ta negativno vpliva na hemodinamiko pacineta. Prav tako pa je velikokrat pomemben tudi vzrok krvavitve same. Povišani časi koagulacije nakazujejo na sistemsko prizadetost pacienta in odpoved različnih organskih sistemov in izgubo jeterne funkcije. Ob tem je pomembne dejavnik tudi kvaliteta tkiva, ki je ob hudih oblikah infektivne bolezni slabše kakovosti in tako bolj nagnjeno h krvavitvi. V teh primerih se velikokrat odločimo za odloženo zapiranje prsnega koša. Zato podatek, da je preživetje pri teh pacientih slabše, ni presenetljiv. Ob potrebi po implantaciji srčnega spodbujevalnika po operaciji nižje preživetje lahko pripišemo večji prizadetosti paravalvularnih tkiv in struktur, uničenju prevodnega sistema in ostale srčne mišice predvorov in prekatov. Ob tem se, jasno, tudi zahtevnost posega poveča.

Osnovna analiza operativnega zdravljenja je prvi korak k nadaljevanju raziskovalnega dela na področju zdravljenja IE na našem kliničnem oddelku, ki je odraz dobrega sodelovanja z drugimi klinikami znotraj UKC Ljubljana, kot na primer Infekcijska klinika in Interna klinika, in drugimi zdravstvenimi ustanovami v Sloveniji.

## Literatura in viri:

1. Ahtela E, Oksi J, Porela P, Ekström T, Rautava P, Kytö V. Trends in occurrence and 30-day mortality of infective endocarditis in adults: population-based registry study in Finland. *BMJ Open*. 2019 Apr 20;9(4):e026811. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026811. PMID: 31005935; PMCID: PMC6500343.
2. Farag M, Borst T, Sabashnikov A, Zerouh M, Schmack B, Arif R, Beller CJ, Popov AF, Kallenbach K, Ruhparwar A, Dohmen PM, Szabó G, Karck M, Weymann A. Surgery for Infective Endocarditis: Outcomes and Predictors of Mortality in 360 Consecutive Patients. *Med Sci Monit*. 2017 Jul 25;23:3617-3626. doi: 10.12659/msm.902340. PMID: 28740070; PMCID: PMC5539855.
3. Volk L, Verghis N, Chiricolo A, Ikegami H, Lee LY, Lemaire A. Early and intermediate outcomes for surgical management of infective endocarditis. *J Cardiothorac Surg*. 2019 Dec 3;14(1):211. doi: 10.1186/s13019-019-1029-1. PMID: 31796074; PMCID: PMC6889706
4. Maria-Benedicta Edwards, Chandana P. Ratnatunga, Caroline J. Dore, Kenneth M. Taylor, Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 14, Issue 2, August 1998,
5. Chen H, Zhan Y, Zhang K, Gao Y, Chen L, Zhan J, Chen Z, Zeng Z. The Global, Regional, and National Burden and Trends of Infective Endocarditis From 1990 to 2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 9;9:774224. doi: 10.3389/fmed.2022.774224. PMID: 35355601; PMCID: PMC8959916.
6. Gilbert Habib, Patrizio Lancellotti, Manuel J Antunes, Maria Grazia Bongiorno, Jean-Paul Casalta, Francesco Del Zotti, Raluca Dulgheru, Gebrine El Khoury, Paola Anna Erba, Bernard Lung, Jose M Miro, Barbara J Mulder, Edyta Plonska-Gosciniak, Susanna Price, Jolien Roos-Hesselink, Ulrika Snygg-Martin, Franck Thuny, Pilar Tornos Mas, Isidre Vilacosta, Jose Luis Zamorano, ESC Scientific Document Group, 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM), *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 44, 21 November 2015, Pages 3075–3128,
7. Shih E, Squiers JJ, DiMaio JM. Systematic Review of Minimally Invasive Surgery for Mitral Valve Infective Endocarditis. *Innovations (Phila)*. 2021 May-Jun;16(3):244-248. doi: 10.1177/1556984521997086. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33829928.

# Z DOKAZI PODPRTA PRIPOROČILA SVETOVNE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE ZA PREPREČEVANJE OKUŽB KIRURŠKE RANE V ABDOMINALNI KIRURGIJI

## EVIDENCE BASED RECOMMENDATIONS OF WORLD HEALTH ORGANISATION FOR PREVENTION OF SURGICAL SITE INFECTIONS IN ABDOMINAL SURGERY

### **Blaž Trotovšek**

#### **Ključne besede:**

okužba kirurške rane; antibiotična zaščita; normoglikemija; normotermija

#### **Key words:**

surgical site infection; antimicrobial prophylaxis; normoglycemia; normothermia

### **IZVLEČEK**

**Uvod.** Okužbe kirurške rane (OKR) so okužbe kože, podkožja, mišic, fascij, organov ali votlin v področju operativnega posega. Nastanejo pri do 11 % pacientov, podvrženih kirurškemu posegu. Vsako leto ogrozijo življenja milijonov ljudi in prispevajo k razvoju in širjenju odpornosti na antibiotike. Vse več operacij na starejših pacientih s spremljajočimi boleznimi in pojav na antibiotike odpornih mikroorganizmov povečujejo tveganje za nastanek OKR, s tem povezano smrtnost in stroške zdravljenja. Človeški in finančni viri za zdravljenje OKR so izjemno visoki. Zato je preprečevanje nastanka OKR vse bolj pomembno, saj število operativnih posegov vsako leto narašča.

**Rezultati.** Pred posegom je obvezno tuširanje pacientov z milom in odstranjevanje dlak z brivniki. Pravočasna in na eno dozo omejena antibiotična zaščita se uporabi le v predpisanih primerih največ eno uro pred kirurškim rezom in se ponovi le v primeru večje krvavitve (> 1 liter) ali daljših posegov (> 4 ure). Priprava operativnega polja v operacijski sobi se izvaja z antiseptikom v raztopini alkoholov, razen v primeru preobčutljivosti. Lokalna uporaba antibiotikov v kirurški rani se odsvetuje. Med posegom je potreben stalen in strog nadzor nivoja krvnega sladkorja in telesne temperature pri vseh pacientih. Med posegom in prvi dan po njem naj pacient vdihava zrak, obogaten z višjim deležem kisika. Transfuzija elementov krvi se ne omejuje z namenom preprečevanja OKR.

**Zaključki.** Ocenjuje se, da lahko z uporabo z dokazi podprtih strategij preprečevanja OKR zmanjšamo število OKR za polovico. Z dokazi podprte smernice z novimi priporočili za preprečevanje morajo postati del programov nadzora nad kakovostjo kirurških posegov z namenom izboljšanja varnosti pacientov in izboljšanja rezultatov dela.

## ABSTRACT

**Introduction.** Surgical site infections (SSIs) are infections of the incision or organ or space that occur after surgery. Up to 11% of patients who undergo surgery suffer from SSIs. They threaten the lives of millions of patients each year and contribute to the spread of antibiotic resistance. Older patients with complex comorbidities undergoing surgical procedures and the emergence of antimicrobial-resistant pathogens increase the cost and challenge of treating SSIs. The human and financial costs of treating SSIs are immense. The prevention of SSI is increasingly important as the number of surgical procedures continues to rise.

**Results.** Before surgery, patients should shower or bathe with soap on at least the night before the operative day and clippers for hair removal should be used. Timely and single dose antimicrobial prophylaxis should be administered when indicated not more than one hour before the incision is made and repeated only in case of extensive blood loss (> 1 litre) or long-lasting procedure (> 4 hours). Skin preparation in the operating room should be performed using an alcohol-based antiseptic agent unless contraindicated. Topical antimicrobial agents should not be applied to the surgical incision. During surgery, glycaemic control and normothermia should be implemented in all patients. Increased fraction of inspired oxygen should be administered during surgery and in first day after extubation. Transfusion of blood products should not be withheld from surgical patients with intention to prevent SSI.

**Conclusions.** It has been estimated that approximately half of SSIs are preventable by application of evidence-based strategies. Evidence-based guidelines are needed to provide new and updated recommendations for the prevention of SSI and should be incorporated into comprehensive surgical quality improvement programs to improve patient's safety and outcomes of treatment.

## UVOD

Bolnišnične okužbe so eden najpogostejših zapletov zdravljenja v bolnišnicah. Okoli 20 % vseh bolnišničnih okužb predstavljajo okužbe kirurških ran (OKR)<sup>1,2</sup>. Te so tudi najpogostejša bolnišnična okužba kirurških bolnikov. OKR ne moremo popolnoma preprečiti, lahko pa njihovo število z najrazličnejšimi ukrepi zmanjšamo<sup>3</sup>.

Da se lahko ustrezno spopademo s problemom OKR, je potrebno vedeti, pri kakšnem odstotku bolnikov v Republiki Sloveniji, v posamezni bolnišnici oziroma na posameznem oddelku, sploh pride do takšnega dogodka. Natančno število okužb kirurških ran je izredno težko ugotoviti. Organizirano javljanje vseh OKR v bolnišnicah se ne izvaja dosledno, potrebno pa je upoštevati tudi dejstvo, da do OKR pogosto pride tudi po odpustu iz bolnišnice in jih zdravijo osebni zdravniki. Kirurg pogosto o teh OKR ni obveščen.

Za preprečevanje, obvladovanje in javljanje hospitalnih okužb in tudi OKR so na voljo številni ukrepi, ki jih predpisuje tudi zakonodaja na področju Evropske unije in Republike Slovenije. Naše bolnišnice zbirajo podatke v okviru redne dejavnosti epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb, ki je sicer obvezno po Zakonu o nalezljivih boleznih (Ur. l. RS št. 3/06) ter Pravilniku za pripravo in izvajanje programa



preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb (Ur. l. RS št. 74/99 in Ur. l. RS št. 10/11)<sup>4</sup>.

Svet Evropske unije za vzpostavitev nacionalnih sistemov epidemiološkega spremljanja okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo, je podal priporočila, kako naj spremljanje okužb, ki so povezane z zdravstveno nego (kamor spadajo tudi bolnišnične okužbe), tudi poteka (Priporočila Sveta Evropske unije o varnosti pacientov, vključno s preprečevanjem in nadzorom okužb, povezanih z zdravstveno oskrbo, 2009/C 151/01). Nacionalni sistemi epidemiološkega spremljanja bolnišničnih okužb držav članic Evropske unije se povezujejo v Evropsko mrežo za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb<sup>4</sup>.

Izkušnje kažejo, da v praksi žal ni vse tako idealno. Avtorja, zaposlena na dveh največjih kirurških oddelkih v Republiki Sloveniji, opažava, da žal pri nas še nimamo dovolj učinkovitega ugotavljanja, razvrščanja, javljanja in spremljanja OKR.

Sicer je bilo v zadnjih letih opravljenih in objavljenih nekaj raziskav, ki so preučevale stopnjo OKR v Sloveniji, vendar gre pri teh bolj za preseke določenih časovnih obdobji oziroma opazovanje stopnje OKR pri zelo omejenem številu operacij<sup>5,6</sup>.

Vsi vemo, da OKR predstavljajo velik zdravstveni in ekonomski problem. Z zmanjšanjem deleža OKR bi lahko pomembno vplivali na varnost pacientov in uspešnost zdravljenja in ne nazadnje tudi precej privarčevali.

V Veliki Britaniji, ki ima sicer dokaj učinkovit zdravstveni sistem, so v dvoletni raziskavi v bolnišnici s 1.200 posteljami ugotovili, da se je hospitalizacija pri pacientih z OKR podaljšala povprečno za 10 dni. Z učinkovitejšim preprečevanjem OKR bi lahko v tem obdobju privarčevali najmanj 800.000 evrov<sup>7</sup>.

Glede na tako velik ekonomski vpliv, ki ga imajo OKR, najdemo v literaturi številna bolnišnična, nacionalna in tudi svetovna priporočila, kjer preučujejo številne dejavnike, ki bi lahko vplivali na stopnjo OKR in svetujejo, kako na te dejavnike vplivati. Najbolj znana in priznana so priporočila Nacionalnega inštituta za zdravje in kakovost v zdravstvu Združenega kraljestva (*angl.* The National Institute for Health and Care Excellence – NICE)<sup>8</sup>, skupna priporočila Ameriškega združenja kirurgov (*angl.* American College of Surgeons – ACS) in Združenja za kirurške okužbe (*angl.* Surgical Infection Society – SIS)<sup>9</sup> ter priporočila Svetovne zdravstvene organizacije (*angl.* World Health Organisation – WHO)<sup>10</sup>. Slednja so tudi najnovejša in edina, ki temeljijo na z dokazi podprtimi ukrepi in so prirejena za različne možnosti zdravstvenih sistemov po svetu.

Glede na zadnji podatek sem se odločil, da prav priporočila Svetovne zdravstvene organizacije natančno pregledam in preučim, ter nato v prvem koraku predlagam najbolj smiselne mere za preprečevanje okužb kirurških ran v abdominalni kirurgiji pri nas.

## PREOPERATIVNI UKREPI

### PRIPOROČILO 1: TUŠIRANJE PRED OPERATIVNIM POSEGOM

#### Priporočilo

Načelo dobre klinične prakse je tuširanje ali kopanje pacienta pred posegom, ki se izvaja z navadnim ali antiseptičnim milom.

**Obrazložitev:** Postopek se izvaja zaradi zagotavljanja čistoče kože celotnega telesa in zmanjšanja obremenitve kože z mikroorganizmi, še posebej na mestu kirurškega reza kože. Učinkovitost postopka je enaka, če se izvede večer prej ali zjutraj tik pred posegom. Uporaba in vpliv na zmanjšanje števila OKR z uporabo mila z dodatkom klorheksidिंगlukonata (*angl.* chlorhexidine gluconate – CHG) s študijami ni potrjena. Ker lahko CHG, sicer redko, povzroči draženje in vnetje kože in izjemoma tudi hude preobčutljivostne reakcije, npr. anafilaktični šok, njegova uporaba ni priporočena.

### PRIPOROČILO 2: DEKOLONIZACIJA NOSILCEV *S. AUREUS*-A V NOSU Z 2 % MAZILOM MUPIROCINA PRED OPERATIVNIM POSEGOM

#### Priporočilo

Pri vseh pacientih, ki so nosilci *Staphylococcus aureus* (SA) v nosu, se priporoča uporaba nosnega mazila z 2 % mupirocinom pred posegom, brez ali z uporabo tuširanja s CHG.

**Obrazložitev:** SA je zelo pogost patogen in okužbe pomembno povečujejo obolevnost in umrljivost bolnikov, še posebej ob vse pogostejših okužbah z meticilin rezistentnim SA (MRSA). Velik del okužb pri pacientih je posledica lastne flore in ne prenosa in kolonizacija nosu je prepoznan dejavnik tveganja za okužbo pri pacientih različnih skupin. Uporaba nosnega mazila z 2 % mupirocinom brez ali s tuširanjem s CHG pomembno vpliva na zmanjšanje OKR pri nosilcih *S. aureus*-a v nosu in hkrati tudi na zmanjšanje drugih bolnišničnih okužb, kot so pljučnica in s katetri povzročena bakteriemija, povzročenih s *S. aureus*. Dekolonizacija z mazilom mupirocina se izvaja le na znanih nosilcih z namenom preprečevanja nepotrebnega zdravljenja drugih in razvoja rezistence na mupirocin. Ob uporabi je nujno tudi spremljanje rezistence na zdravilo. Uporaba na drugih delih telesa ni podprta z dokazi. Trajanje zdravljenja je 5-7 dni z dvema nanosoma mazila dnevno ali od sprejema pacienta do operativnega posega.

### **PRIPOROČILO 3: IZVAJANE PROGRAMA ODKRIVANJA PACIENTOV, KOLONIZIRANIH Z ENTEROBAKTERIJAMI, KI IZLOČAJO BETA-LAKTAMAZE RAZŠIRJENEGA SPEKTRA (ESBL) IN VPLIV NA KIRURŠKO ANTIBIOTIČNO ZAŠČITO**

#### **Priporočilo**

Zaradi pomanjkanja dokazov priporočila ni mogoče oblikovati.

**Obrazložitev:** Prevalenca okužb in kolonizacije pacientov z enterobakterijami, ki izločajo beta-laktamaze razširjenega spektra (*angl.* extended spectrum beta-lactamase – ESBL) je visoka in doseže tudi več kot 10 %. Rutinsko odkrivanje nosilcev pred posegom bi povečalo uporabo širokospektralnih antibiotikov, predvsem karbapenemov, pri nosilcih ESBL pred posegom in tako verjetno še povečalo odpornost in prevalenco enterobakterij, odpornih proti karbapenemom (*angl.* carbapenem-resistant enterobacteriae – CRE). Zaradi zastanka v razvoju novih vrst antibiotikov so možnosti zdravljenja že zdaj močno omejene in bi jih lahko tovrstna uporaba še zmanjšala. Študij, ki bi dokazale, da prilagojene spremembe predoperativne antibiotične zaščite v področjih z visoko prevalenco enterobakterij z ESBL učinkoviteje zmanjšujejo OKR od standardne predoperativne antibiotične zaščite, ni.

### **PRIPOROČILO 4: OPTIMALNI ČAS ZA IZVAJANJE PREDOPERATIVNE ANTIBIOTIČNE ZAŠČITE**

#### **Priporočilo**

Aplikacija predoperativne antibiotične zaščite se izvrši največ 120 minut pred začetkom posega in glede na razpolovni čas uporabljenega antibiotika.

**Obrazložitev:** Primerna koncentracija antibiotika v tkivu ob rezu kože in med operativnim posegom je nujna za učinkovitost predoperativne antibiotične zaščite. Za antibiotike s kratko razpolovno dobo, kot so cefazolin, cefoksitin in penicilini, se priporoča aplikacija manj kot 60 minut pred posegom. Pri uporabi vankomicina in fluorokinolonov je zaradi farmakokinetike priporočena aplikacija med 60 in 120 minut pred posegom. Pri ponovni aplikaciji med posegom zaradi podaljšanega trajanja posega (več kot dve razpolovni dobi zdravila) ali velike izgube krvi (> 15-25 ml/kg telesne teže) je potrebno upoštevati lastnosti antibiotika. Nekateri antibiotiki kot npr. ceftriakson, teikoplanin in ertapenem se močno vežejo na plazemske proteine. Prav tako je pomembno prilagoditi količino antibiotika glede na delovanje ledvic. Vrsta antibiotika, uporabljenega v predoperativni antibiotični zaščiti, je odvisna od vrste posega in od lokalnih pogojev in je predmet nacionalnih smernic ali celo lokalnih razmer v posameznih ustanovah.

## PRIPOROČILO 5: ODVAJALA IN UPORABA ORALNIH ANTIBIOTIKOV

### Priporočilo

Preoperativna aplikacija oralnih antibiotikov z odvajali pri načrtovanih kolorektalnih posegih je priporočena za zmanjšanje števila OKR pri odraslih. Samostojna uporaba odvajal ni upravičena.

**Obrazložitev:** Uporaba oralnih antibiotikov v kombinaciji z odvajali in mehanskim čiščenjem črevesa zmanjšuje pogostost OKR ob uporabi intravenske predoperativne antibiotične zaščite. Tovrstna priprava pacientov ne vpliva na pogostost dehiscenc anastomoze. Samostojna uporaba odvajal in čiščenje ne vplivata na zmanjšanje OKR in povzročata pacientovo nelagodje, elektrolitne motnje in celo hudo dehidracijo ob operativnem posegu. Izbira oralnih antibiotikov je odvisna od dostopnosti le-teh, njihove aktivnosti proti po Gramu negativnim in anaerobnim bakterijam in odpornosti mikroorganizmov na lokalnem nivoju. Priporoča se uporaba antibiotikov, ki se slabo resorbirajo v črevesu, npr. oralnih aminoglikozidov v kombinaciji z metronidazolom ali eritromicinom.

## PRIPOROČILO 6: ODSTRANJEVANJE DLAK

### Priporočilo

Pred kirurškim posegom se dlak ne odstranjuje. Kadar je to potrebno se vedno uporablja napravo za striženje dlak z nastavkom za enkratno uporabo. Brivniki z ostrimi rezili se za predoperativno odstranjevanje dlak ne uporabljajo, saj povzročajo poškodbe kože in zvišajo pogostost OKR.

**Obrazložitev:** Pogostost OKR je pri pacientih, pri katerih se dlake ne odstranijo ali se odstranijo z napravo za striženje, nižja kot pri tistih, pri katerih se operativno polje pripravi z britvico. Upošteva se to navodilo, čas odstranjevanja dlak ne vpliva na pogostost OKR. Striženje naj se izvede kratek čas pred posegom, doma ali v bolnišnici, vendar ne v operacijski dvorani.

## PRIPOROČILO 7: PRIPRAVA OPERATIVNEGA POLJA

### Priporočilo

Pri kirurških posegih se za pripravo operativnega polja priporoča uporaba alkoholnih raztopin s CHG.

**Obrazložitev:** Namen priprave operativnega polja je zmanjšanje števila patogenih mikroorganizmov na pacientovi koži v okolici predvidenega kirurškega posega. Alkoholne raztopine so učinkovite proti številnim bakterijam, virusom in glivam.

Učinkovitost alkoholnih raztopin antiseptikov pri preprečevanju OKR je večja v primerjavi z učinkovitostjo vodnih raztopin. Prav tako je CHG učinkovitejši od raztopin povidon-joda. Zato je uporaba alkoholnih raztopin s CHG najučinkovitejša v preprečevanju OKR. Umivanje oz. tuširanje bolnika se izvede pred pripravo operativnega polja, zato se operativno polje le razkužuje.

## **PRIPOROČILO 8: UPORABA KOŽNIH ANTIMIKROBNIH LEPIL PO PRIPRAVI OPERATIVNEGA POLJA**

### **Priporočilo**

Uporaba kožnih antimikrobnih lepil po pripravi operativnega polja ni priporočena.

**Obrazložitev:** Cianoakrilatna lepila z dodatki antiseptikov, ki se na kožo operativnega polja nanesejo v tanki plasti pred rezom kože po standardni pripravi operativnega polja, preprečujejo migracijo pacientu lastnih mikroorganizmov, ki so najpogostejši vzrok OKR. Čeprav zmanjšujejo število mikroorganizmov, ni dokazov, da hkrati zmanjšujejo pogostost OKR.

## **PRIPOROČILO 9: KIRURŠKA PRIPRAVA ROK PRED POSEGOM**

### **Priporočilo**

Priprava rok osebja se izvaja pred posegom z umivanjem z ustreznim antiseptičnim milom ali z razkuževanjem z ustreznimi razkužili pred uporabo sterilnih rokavic.

**Obrazložitev:** Pred kirurško pripravo je potrebno odstraniti ves nakit, umetne nohte in lak za nohte in nohte skrajšati. Namen kirurške priprave rok osebja je odstranitev prehodnih in zmanjšanje števila osebju lastnih mikroorganizmov na rokah ter zaviranje razmnoževanja po pripravi še prisotnih mikroorganizmov. Roke kirurške ekipe morajo biti ob vstopu v operacijsko dvorano umite z milom in čiste. V operacijskem bloku med posegi se priporoča razkuževanje ali kirurško umivanje brez predhodnega higienskega umivanja rok. Aktivnost razkužil je manjša, če roke niso popolnoma suhe. Zato se kirurško umivanje in razkuževanje v kombinaciji ne priporoča. Neželene kožne reakcije na rokah osebja so redkejše pri uporabi razkužil. Priprava rok na katerikoli način zajame dlani in podlahti. Kirurško umivanje traja 2-5 minut. Razkuževanje izvedemo z zadostno količino razkužila v trajanju 1-2 minuti in oblečemo rokavice, ko so roke popolnoma suhe.

## PREOPERATIVNI IN/ALI INTRAOPERATIVNI UKREPI

### PRIPOROČILO 10: PREHRANSKA PODPORA PRED POSEGOM

#### Priporočilo

Priporoča se uporaba oralnih ali enteralnih prehranskih dopolnil z namenom preprečevanja OKR pri podhranjenih pacientih pred večjimi operativnimi posegi.

**Obrazložitev:** Podhranjeni pacienti so tisti z indeksom telesne mase manj kot 18,5 ali telesno težo za več kot 15 % nižjo od pričakovane glede na njihovo telesno višino. Med večje operativne posege se štejejo vsi posegi pri onokloških pacientih. Energetske-proteinska podhranjenost vpliva na imunski odgovor pri pacientu in ga izpostavlja povečanemu tveganju za okužbe, slabšemu izidu kirurškega posega in večji obolevnosti in umrljivosti. Prehranski dodatki vsebujejo različne količine arginina, glutamina, omega-3 nenasičenih maščobnih kislin in nukleotidov. Vpliv trajanja podpore na pogostost OKR ni jasen. Izboljšanje prehranskega statusa ne sme vplivati na odložitev operativnega posega, če to vpliva na potek bolezni. Vstavljanje hranilnih sond zgolj z namenom preprečevanja OKR ni upravičeno.

### PRIPOROČILO 11: UKINITEV ZDRAVLJENJA Z ZAVIRALCI IMUNSKEGA ODGOVORA PRED OPERATIVNIM POSEGOM

#### Priporočilo

Zdravljenja z imunosupresivi pred posegom ne ukinjamo zaradi preprečevanja OKR.

**Obrazložitev:** Uporaba imunosupresivov je vse pogostejša, še posebej v dobi presajevanja organov in tkiv. Ob njihovi uporabi obstaja tveganje za motnje celjenja ran in pogostejše okužbe. Ob prekinitvi zdravljenja zelo pogosto pride do poslabšanja osnovne bolezni ali zavrnitvene reakcije pri pacientih po presaditvi. Zelo omejeni dokazi kažejo, da je ukinitvev zdravljenja škodljiva za pacienta in ne vpliva na pogostost OKR.

### PRIPOROČILO 12: PERIOPERATIVNA OKSIGENACIJA

#### Priporočilo

Odrasli, pri katerih operativni poseg poteka v splošni anesteziji z endotrahealno intubacijo, prejemajo 80 % kisik ( $FiO_2 = 0,8$ ) med posegom in 2-6 ur po posegu zaradi zmanjšanja tveganja za OKR.

**Obrazložitev:** Pri mehansko ventiliranih pacientih z visokim deležem kisika (80 %) v vpihnjenem zraku med operativnim posegom in zgodaj po njem se pojavlja manj OKR kot pri pacientih z nižjim deležem (30-35 %). Učinek hiperoksigenacije je največji pri odprtih kolorektalnih posegih, a je sicer pomemben pri vseh posegih. Zvišan delež kisika ne povzroča zapletov in neželenih dogodkov razen pri pacientih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, kjer je potreben skrben nadzor nad možnimi zapleti. Vpliv tega ukrepa se poveča ob sočasnem vzdrževanju normotermije in normovolemije.

## **PRIPOROČILO 13: VZDRŽEVANJE TELESNE TEMPERATURE**

### **Priporočilo**

Uporaba ogrevalnih sistemov za pacienta med operacijskim posegom in vzdrževanje normalne telesne temperature se priporoča zaradi zmanjšanja pogostosti OKR.

**Obrazložitev:** Podhladitev pacienta (kadar je centralna telesna temperatura pod 36 °C) je med daljšimi operativnimi posegi zelo pogosta. Zato je merjenje telesne temperature v požiralniku ali mehurju priporočeno. Hladne operacijske dvorane, izguba termoregulacije ob anesteziji, izhlapevanje iz telesnih votlin, hladne infuzije tekočin in drugi vzroki vplivajo na padec centralne temperature pri operativnem posegu. Posledica tega zapleta so motnje celjenja ran, strjevanja krvi in presnove zdravil. Ogrevanje pacienta prepreči neželjeno hipotermijo, zmanjša tveganje za OKR in izboljša pacientovo počutje.

## **PRIPOROČILO 14: UPORABA PROTOKOLOV ZA INTENZIVNO PERIOPERATIVNO KONTROLO NIVOJA SLADKORJA V KRVI**

### **Priporočilo**

Za intenzivno perioperativno merjenje sladkorja v krvi, tako pri diabetikih kot tudi pri nediabetikih, naj se med operativnimi posegi uporabljajo posebni protokoli.

**Obrazložitev:** Dokazi kažejo, da imajo perioperativni protokoli, pri katerih se zahtevajo zelo natančne vrednosti krvnega sladkorja, znatno prednost pri vplivu na zmanjšanje OKR v primerjavi s standardnimi protokoli. Z uporabo posebnih protokolov je bila mejna vrednost glukoze v krvi 8,3 mmol/L, medtem ko je bila pri standardnih 12,2 mmol/L. Res je, da je pri nižjih ciljnih vrednostih krvnega sladkorja večja verjetnost za hipoglikemijo, ki predstavlja resen zaplet, vendar ni bilo dokazanih nobenih razlik v smrtnosti in tveganju za kap med uporabo obeh protokolov.

## **PRIPOROČILO 15: VZDRŽEVANJE PRIMERNEGA CIRKULATORNEGA VOLUMNA/NORMOVOLEMIJA**

### **Priporočilo**

Priporoča se uporaba ciljanega tekočinskega zdravljenja (CTZ) za zmanjšanje tveganja za nastanek OKR.

**Obrazložitev:** Glede na raziskave ima intraoperativna uporaba CTZ znaten učinek na pogostost OKR v primerjavi s standardnim tekočinskim nadmeščanjem. S CTZ opisujemo hemodinamsko zdravljenje, ki temelji na titraciji tekočin in inotropnih zdravil glede na srčno funkcijo oziroma podobne parametre. Tako tekočinska preobremenitev kot tudi hipovolemija lahko vplivata na klinični potek. Ta učinek ni omejen samo na nastanek OKR, ampak tudi na srčno-žilno in ledvično funkcijo.

## **PRIPOROČILO 16 : KIRURŠKE KOMPRESSE IN HALJE**

### **Priporočila**

1. Za preprečevanje okužb kirurških ran se priporoča uporabo bodisi umetnih kompres in kirurških halj za enkratno uporabo, bodisi tkanih kirurških kompres in halj za večkratno uporabo.
2. Uporaba samolepljivih folij z ali brez baktericidnih sredstev se z namenom preprečevanja OKR ne priporoča.

**Obrazložitev:** Trenutni dokazi iz raziskav kažejo, da uporaba sterilnih tkanih kirurških kompres in halj za večkratno uporabo nima niti prednosti niti slabosti napram kompresam in haljam iz umetnega materiala. Prav tako ni dokazov o možnih učinkih menjav kirurških kompres oziroma halj med enim posegom z namenom zmanjšanja tveganja za nastanek OKR. Če vzamemo v obzir pomanjkanje dokazov, da plastične samolepljive folije (z ali brez antimikrobnih lastnosti) preprečujejo OKR, njihova uporaba v splošnem ni priporočena. Glede na to, da je stopnja dokazov za te trditve zmerna do zelo nizka, je tudi jakost priporočila pogojna.

## **PRIPOROČILO 17: PRIPOMOČKI ZA ZAŠČITO RANE**

### **Priporočilo**

Priporoča se razmislek o uporabi pripomočkov za zaščito rane (*angl.* wound protector – WP) pri čistih-kontaminiranih, kontaminiranih in umazanih abdominalnih operacijah za zmanjšanje števila OKR.

**Obrazložitev:** Na splošno so dokazi, ki kažejo, da WP pripomočki zmanjšajo delež OKR v primerjavi z navadno zaščito rane, zelo nizke kakovosti. Glede na to se



uporaba WP pripomočkov ne priporoča, ampak se svetuje razmislek o uporabi le-teh, še posebej glede na dostopnost in ceno pripomočka. Razen tega imajo lahko ti pripomočki več pomanjkljivost in lahko povzročijo potencialno škodo, še posebej pri bolnikih s peritonealnimi zarastlinami. V teh primerih je včasih vstavitve WP otežena in lahko privede do podaljšanja incizije, poškodb ozkega črevesa in podaljšanja posega. Kirurg mora biti seznanjen s principi uporabe WP med vstavljanjem, operacijo in odstranjevanjem le-tega, da prepreči morebitno kontaminacijo v teh kritičnih trenutkih, še posebej kadar se WP uporablja pri umazanih posegih kot npr. pri difuznem peritonitisu.

## **PRIPOROČILO 18: IZPIRANJE RANE**

### **Priporočila**

1. Trenutno ni dovolj dokazov, da bi se lahko dokončno odločili za ali proti izpiranju rane pred zapiranjem s fiziološko raztopino z namenom preprečevanja OKR.
2. Priporoča se razmislek o izpiranju incizijske rane z vodno raztopino povidon-joda pred zapiranjem v smislu preprečevanja OKR, še posebej pri čistih in čistih kontaminiranih ranah.
3. Ne priporoča se izpiranje incizijskih ran pred zapiranjem z antibiotičnimi raztopinami.

**Obrazložitev:** Podatki z zelo nizko stopnjo kakovosti so pokazali, da izpiranje kirurške incizijske rane nima nobenega učinka v primerjavi z neizpiranjem in da ima izpiranje z vodno raztopino povidon-joda pozitiven učinek s statistično značilnim znižanjem tveganja za OKR v primerjavi z izpiranjem s čisto fiziološko raztopino. Prav tako je dokazano, da nima izpiranje z antibiotično raztopino niti koristi niti škode v primerjavi z izpiranjem s fiziološko raztopino ali sploh brez izpiranja. Tako ni dovolj dokazov za priporočila za ali proti izpiranju kirurške incizijske rane s fiziološko raztopino z namenom preprečevanja OKR. Kot možni stranski učinki jodnih raztopin se navajajo tudi alergične reakcije, vendar pa nobena od trenutnih raziskav ni opisala toksičnosti joda pri izpiranju ran.

## **PRIPOROČILO 19: PROFILAKTIČNO ZDRAVLJENJE S SISTEMI ZA NEGATIVNI TLAK**

### **Priporočilo**

Priporoča se profilaktično zdravljenje s sistemom za negativni tlak (*angl.* negative pressure wound therapy – NPWT) pri odraslih bolnikih pri primarno zaprtih kirurških ranah z visokim tveganjem za OKR, vendar upošteva ekonomske razmere.

**Obrazložitev:** Na splošno dokazi nizke kakovosti kažejo, da ima NPWT pozitiven učinek na zmanjšanje stopnje OKR pri bolnikih s primarno zaprto kirurško incizijo pri ranah z visokim tveganjem v primerjavi s konvencionalnimi oblogami. Vendar so sistemi za NPWT dragi in je zato potrebno skrbno pretehtati njihovo uporabo glede na možnosti. V literaturi ni raziskav, ki bi preučevale različne stopnje negativnega pritiska ali različen čas trajanja zdravljenja. Prav tako raziskave niso razkrile podskupin glede na tip operacij ali stopnjo kontaminacije rane. V metaanalizah je bilo le malo dokazov, da se učinek razlikuje glede na tip operacije, vrsto rane, stopnjo negativnega pritiska ali trajanje zdravljenja. Glede na to, je učinek očitno neodvisen od teh dejavnikov in zato ni moč podati nobenih priporočil glede le-teh.

## **PRIPOROČILO 20: UPORABA KIRURŠKIH ROKAVIC**

### **Priporočilo**

Zaradi pomanjkanja dokazov priporočila ni mogoče oblikovati.

**Obrazložitev:** Iskanje po literaturi ni našlo relevantnih raziskav, ki bi odgovorile na vprašanja glede dejavnikov, povezanih z rokavicami, ki bi lahko vplivale na stopnjo OKR: uporaba dvojnih rokavic in intraoperativna menjava rokavic. Večina kirurgov raje uporablja dvojne rokavice, ker menijo, da bo tako manjša verjetnost za prenos okužbe, če pride do perforacije ene rokavice. Razen tega kirurgi nosijo dvojne rokavice zaradi lastne zaščite, da ne bi prišlo do poškodbe v primeru, da bi se zbodli z ostrim predmetom. Med dolgimi operacijami je redna praksa, da se po določenem času rokavice zamenjajo. Kakorkoli, za nobenega od teh postopkov v literaturi ni bilo najdenih ustreznih dokazov.

## **PRIPOROČILO 21: ŠIVI, PREVLEČENI Z ANTIMIKROBNIMI SREDSTVI**

### **Priporočilo**

Priporoča se uporabo s triklosanom prevlečenih šivov z namenom zmanjšanja tveganja za OKR, ne glede na tip operacije.

**Obrazložitev:** Dokazi nizke do zmerne kakovosti kažejo, da imajo šivi, prevlečeni z antimikrobnimi sredstvi (ŠAMS), znaten učinek na zmanjšanje stopnje OKR pri kirurških bolnikih v primerjavi z navadnimi šivi. Učinek izgleda neodvisen od tipa šiva, kirurškega posega ali stopnje kontaminacije kirurške rane. V metaanalizi ni bilo dokazano, da je učinek ŠAMS različen pri pletenih ali monofilamentnih šivih, čistih, srčnih ali abdominalnih operacijah in ostalih operacijah. Do sedaj so raziskave preučevale samo s triklosanom prevlečene resorbilne šive, v priporočila pa so bile vključene raziskave, ki so bile opravljene v državah s srednjim in z visokim povprečnim prihodkom. Sicer obstajajo omejeni dokazi, da triklosan morda vpliva na celjenje ran

ali privede do kontaktnih alergij, vendar v raziskavah ni bilo opaženih nobenih stranskih učinkov zaradi uporabe ŠAMS. Kljub temu da nekatere skrbi razvoj rezistence na triklosan, je dnevna absorpcija triklosana iz komercialno dostopnega mila za roke višja kot iz enega samega šiva, prevlečenega s triklosanom.

## POOPERATIVNI UKREPI

### PRIPOROČILO 22: PODALJŠEVANJE ANTIBIOTIČNE ZAŠČITE

#### Priporočilo

Odsvetuje se podaljševanje antibiotične zaščite po končanem posegu z namenom preprečevanja OKR.

**Obrazložitev:** Zmerna kakovost dokazov iz velikega števila raziskav kaže, da podaljšanje antibiotične zaščite nima nobenega učinka v preprečevanju OKR v primerjavi z eno samo dozo. Sicer obstaja nekaj dokazov, da podaljšano dajanje lahko zmanjša tveganje za OKR pri srčni, žilni in ortopedski kirurgiji, vendar se zaradi zelo nizke kakovosti dokazov in možnosti škode, ki jo lahko povzročimo, odsvetuje podaljševanje antibiotične zaščite po končanem posegu z namenom preprečevanja OKR. Po smernicah Ameriškega združenja zdravstvenih farmacevtov se priporoča, da je ponovna doza antibiotika potrebna, če je trajanje operacije daljše kot sta dve razpolovni dobi zdravila ali če je pri posegu prišlo do večje izgube krvi. Priporočilo je sicer smiselno z vidika farmakokinetike, vendar nobena od študij ni raziskovala povezanosti trajanja kirurškega posega in reapike antibiotika v povezavi z OKR. Zato glede tega z naše strani ne moremo podati nobenih priporočil. Ob podaljševanju antibiotične zaščite v pooperativnem obdobju lahko pride do večjega tveganja za nastanek protimikrobne odpornosti, tako pri bolniku kot tudi pri zdravstvenih delavcih. Razen tega lahko taka praksa negativno vpliva na bolnikovo črevesno floro in vodi do kratkotrajnih ali dolgotrajnih gastroenteroloških zapletov. Pomemben zaplet, povezan s podaljšano antibiotično zaščito, je tudi črevesna okužba s *Clostridium difficile* z večjo možnostjo klinične manifestacije vnetja.

### PRIPOROČILO 23: MODERNE OBLOGE ZA RANE

#### Priporočilo

Odsvetuje se uporabo kakršnegakoli tipa naprednih oblog za rane v primerjavi s standardnimi prevezami z namenom zmanjšanja deleža OKR.

**Obrazložitev:** Obloge, ki se nameščajo na primarno zaprto kirurško rano, morajo biti sterilne in se morajo tudi namestiti s sterilno tehniko. V raziskavah so med seboj

primerjali moderne obloge za rane kot so: hidrokolid obloge, hidroaktiv obloge, srebro vsebujoče obloge (kovinske ali ionske) in obloge s poliheksametilen bigvanidom (PHMB) s standardnimi suhimi absorbilnimi prevezami. Dokazi kažejo, da moderne obloge za rane, ki se aplicirajo na primarno zaprto incizijsko rano, ne zmanjšajo stopnje OKR v primerjavi s standardnimi prevezi. Uporaba modernih prevez z namenom zmanjševanja OKR se tako ne priporoča. Razen slabih dokazov o teh oblogah so možni tudi škodljivi učinki, povezani s srebrovimi oblogami, ki lahko pri nekaterih bolnikih povzročajo draženje kože in razvoj alergičnih reakcij. Pri ionskih srebrovih oblogah obstaja tudi nevarnost izpostavljenosti bolnika in zdravstvenih delavcev nanodelcem. Prav tako lahko pride do bakterijske odpornosti na srebro in PHMB. Dobavljivost posameznih modernih oblog je omejena in njihov nakup lahko pomeni velik finančni zalogaj. Vključene študije niso raziskovale sistemov z negativnim tlakom, ki so natančneje opisani v enem od prejšnjih poglavij.

## **PRIPOROČILO 24: ANTIMIKROBNA ZAŠČITA V PRISOTNOSTI DRENAŽE IN OPTIMALNI ČAS ZA ODSTRANITEV DRENA**

### **Priporočila**

1. Antibiotična zaščita naj se v prisotnosti drena ne podaljšuje z namenom preprečevanja OKR.
2. Odstranitev drena se priporoča, ko je to klinično indicirano. Ni najti dokazov, ki bi določali optimalen čas za odstranitev drena z namenom preprečevanja OKR.

**Obrazložitev:** Na splošno nizka kakovost dokazov kaže, da podaljšana antibiotična zaščita v prisotnosti drena ne prinaša niti prednosti niti škode pri zmanjševanju OKR v primerjavi s samo perioperativno zaščito (ena doza pred incizijo in možna intraoperativna dodatna doza glede na čas trajanja operacije). Glede na to se podaljševanje antibiotične zaščite v prisotnosti drena ne priporoča. Trenutno je premalo dokazov za določitev idealnega časa za odstranitev drena v smislu preventive OKR. Definicije zgodnje odstranitve drenov se razlikujejo od 12 ur do 5 dni po operaciji. S podaljšano aplikacijo antibiotika ob prisotnosti drenaže so povezani možni neugodni učinki, kot so razvoj odpornih bakterijskih sevov, tveganje za glivično superinfekcijo, tveganje za okužbo s *Clostridium difficile* in stranski učinki antibiotika.

	Stopnja priporočila	Stopnja dokazov	Otroci
1 TUŠIRANJE PRED OPERATIVNIM POSEGOM	pogojno	zmerna	/
2 DEKOLONIZACIJA NOSILCEV <i>S. AUREUS</i> -A	pogojno	zmerna	/
3 PROGRAM ODKRIVANJA PACIENTOV, KOLONIZIRANIH Z ENTEROBAKTERIJAMI	ni priporočil	/	/
4 OPTIMALNI ČAS ZA IZVAJANJE PREDOPERATIVNE ANTIBIOTIČNE ZAŠČITE	močno	zmerna	da
5 ODVAJALA IN UPORABA ORALNIH ANTIBIOTIKOV	močno	zmerna	/
6 ODSTRANJEVANJE DLAK	močno	zmerna	da
7 PRIPRAVA OPERATIVNEGA POLJA	močno	zmerna	/
8 UPORABA KOŽNIH ANTIMIKRB. LEPIL PO PRIPRAVI OPERATIVNEGA POLJA	pogojno	nizka	da
9 KIRURŠKA PRIPRAVA ROK PRED POSEGOM	močno	zmerna	da
10 PREHRANSKA PODPORA PRED POSEGOM	pogojno	nizka	/
11 UKINITEV ZDRAVLJENJA Z ZAVIRALCI IMUNSKEGA ODGOVORA	pogojno	zelo nizka	/
12 PERIOPERATIVNA OKSIGENACIJA	močno	zmerna	/
13 VZDRŽEVANJE TELESNE TEMPERATURE	pogojno	zmerna	da
14 INTENZIVNA PERIOPERATIVNA KONTROLA NIVOJA SLADKORJA V KRVI	pogojno	nizka	/
15 VZDRŽEVANJE PRIMERNEGA CIRKULATORNEGA VOLUMNA/NORMOVOLEMIJA	pogojno	nizka	/
16a KIRURŠKE KOMPRESSE IN HALJE	pogojno	zmerna do zelo nizka	/
16b SAMOLEPLJIVE FOLIJE	pogojno	nizka do zelo nizka	/
17 PRIPOMOČKI ZA ZAŠČITO RANE	pogojno	zelo nizka	/
18a IZPIRANJE RANE z 0,9 % NaCl	ni priporočil		/
18b IZPIRANJE RANE Z VODNO RAZTOPINO POVIDON-JODA	ni priporočil		/
18c IZPIRANJE RANE Z ANTIBIOTIČNIMI RAZTOPINAMI	pogojno	nizka	/
19 PROFILAKTIČNO ZDRAVLJENJE S SISTEMI ZA NEGATIVNI TLAK	pogojno	nizka	/
20 UPORABA KIRURŠKIH ROKAVIC	ni priporočil		/
21 ŠIVI, PREVLEČENI Z ANTIMIKROBNIMI SREDSTVI	pogojno	zmerna	da
22 PODALJŠEVANJE ANTIBIOTIČNE ZAŠČITE	močno	zmerna	/
23 MODERNE OBLOGE ZA RANE	pogojno	nizka	da
24a ANTIMIKROBNA ZAŠČITA OB PRISOTNOSTI DRENAŽE	pogojno	nizka	da
24b OPTIMALNI ČAS ZA ODSTRANITEV DRENA	pogojno	zelo nizka	da

**Tabela 1:** Povzetek z dokazi podprtih priporočil Svetovne zdravstvene organizacije za preprečevanje okužb kirurške rane.

## ZAKLJUČKI

Priporočila Svetovne zdravstvene organizacije so najnovejša in se opirajo na temeljito analizo in vrednotenje študij o ukrepih za preprečevanje OKR. Po vzoru nekaterih drugih zdravstvenih sistemov je nujno ugotoviti pogostost OKR v Republiki Sloveniji in preveriti obstoječe stanje izvajanja ukrepov za preprečevanje OKR. Oblikovanje svežnja z dokazi podprtih ukrepov bo predstavljeno v kratkem. V dogovoru z vsemi oddelki splošne in abdominalne kirurgije v Republiki Sloveniji je potrebno preveriti učinkovitost svežnja z dokazi podprtih ukrepov za preprečevanje OKR in po usklajenem intervalu preveriti komplianco in učinkovitost izvajanja ukrepov.

### Literatura in viri:

1. Young PY, Khadaroo RG. Surgical site infections. *Surg Clin North Am.* 2014; 94 (6): 1245-64.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 National and State Healthcare-Associated Infections Progress Report. [Accessed April 5, 2018]. Available from: <https://www.cdc.gov/HAI/pdfs/progress-report/hai-progress-report.pdf>
3. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 2321-2333.
4. Nacionalna mreža za epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb (MESBO). Epidemiološko spremljanje okužb kirurških ran (ESOKR). 2013. Available from: [http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/mesbo\\_ssi\\_protokol\\_1.0\\_20130325\\_koncni\\_pdf\\_0.pdf](http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/mesbo_ssi_protokol_1.0_20130325_koncni_pdf_0.pdf)
5. Taskovska D, Flis V. Incidence of surgical site infections in a tertiary hospital in Slovenia. *Acta medico-biotechnica.* 2015; 8 (1): 27-34.
6. Klavs I, Kustec T, Serdt M, Kolman J; SSI-Sur network. Surgical site infections in Slovenian acute care hospitals: surveillance results, 2013-2016. *Zdr Varst.* 2018; 57 (4): 211-217.
7. Jenks PJ, Laurent M, McQuarry S, Watkins R. Clinical and economic burden of surgical site infection (SSI) and predicted financial consequences of elimination of SSI from an English hospital. *J Hosp Infect.* 2014; 86 (1): 24-33.
8. National Institute for Health and Care Excellence (2017). Surgical site infection: prevention and treatment (Clinical guideline CG74). [Accessed April 9, 2019]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg74>
9. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg.* 2017; 224 (1): 59-74.
10. World Health Organization. (2016). Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/250680>

# POIMEN IN IMPLEMENTACIJA PERORALNE ANTIBIOTIČNE KIRURŠKE PROFILAKSE S PREGLEDOM LITERATURE IN TRENUTNE KLINIČNE PRAKSE

## IMPORTANCE AND IMPLEMENTATION OF ORAL ANTIBIOTIC SURGICAL PROPHYLAXIS WITH A REVIEW OF THE LITERATURE AND CURRENT CLINICAL PRACTICE

**Tadeja Pintar, Miha Tavčar, Massimo Sartelli, Bojana Beović**

**Ključne besede:**

peroralna antibiotična kirurška profilaksa; okužba kirurške rane; po-operativni zapleti; pred-operativni ukrepi; kolorektalna kirurgija; po-operacijski zapleti; vprašalnik

**Key words:**

oral antibiotic prophylaxis; surgical site infection; postoperative complications; preoperative care; colorectal surgery; post-operative complications; questionnaire

### IZVLEČEK

Okužba kirurške rane je zaplet kirurških posegov, ki pomembno vpliva na morbiditeto in mortaliteto kirurških bolnikov. Z racionalno rabo antibiotične kirurške profilakse in zaščite v predoperativnem, med-operativnem in zgodnjem po-operativnem obdobju ob upoštevanju tveganja za pojav neželenih učinkov lahko pomembno zmanjšamo incidenco okužb kirurške rane, lokalnih in sistemskih posledic okužb ter pomembno izboljšamo kvaliteto oskrbe bolnikov. Dejavniki, ki določajo ustreznost antibiotične kirurške profilakse so: izbira ustreznega antibiotika glede na vrsto kirurškega posega, način aplikacije, časovno in količinsko odmerjanje. Poleg navedenih dejavnikov je potrebno upoštevati specifične klinične okoliščine, ki zahtevajo druge ukrepe: mehansko čiščenje prebavne cevi, kombinacijo peroralne in parenteralne antibiotične kirurške profilakse, upoštevanje drugih specifičnih okoliščin: prehransko stanje, anemija, zmožnost imunskega odziva, zdravljenje z imunosupresivnimi, biološkimi zdravili in kortikosteroidi, prisotnost vsadkov in kolonizacija z rezistentnimi bakterijskimi sevi.

Kombinacija peroralne in parenteralne antibiotične kirurške profilakse pomembno znižuje incidenco OKR v kolorektalni kirurgiji in hkrati mehansko čiščenje debelega črevesa pred kirurškim posegom nima pomembnejšega vpliva na incidenco OKR. Peroralna antibiotična kirurška profilaksa pred elektivnimi kirurškimi posegi na področju glave in vratu, plastične in rekonstrukcijske kirurgije ter kirurgije mehkih tkiv značilno zmanjša incidenco OKR. Pomemben omejitveni dejavnik za implementacijo peroralne antibiotične kirurške profilakse je

razkorak med poznavanjem, učinkovito klinično prakso in z dokazi podprtimi strategijami za preprečevanje okužb na različnih kirurških področjih.

## ABSTRACT

Surgical wound infection is a complication of surgical procedures that significantly affects the morbidity and mortality of surgical patients. With the rational use of antibiotic surgical prophylaxis and protection in the pre-operative, inter-operative and early post-operative period, taking into account the risk of side effects, we can significantly reduce the incidence of surgical wound infections, local and systemic consequences of infections, and significantly improve the quality of patient care. The factors that determine the appropriateness of antibiotic surgical prophylaxis are: the choice of the appropriate antibiotic according to the type of surgical intervention, method of application, time and quantity dosage. In addition to the listed factors, it is necessary to take into account specific clinical circumstances that require other measures: mechanical cleaning of the alimentary canal, a combination of oral and parenteral antibiotic surgical prophylaxis, consideration of other specific circumstances: nutritional status, anemia, immune response capacity, treatment with immunosuppressive, biological drugs and corticosteroids, presence of implants and colonization with resistant bacterial strains.

The addition of oral antibiotics to systemic antibiotics could potentially reduce the risk of SSIs in elective colorectal surgery and in addition MBP does not seem to provide a clear benefit with regard to SSI prevention. Also, oral antibiotic prophylaxis prior different types of surgeries: oral and neck, plastic, orthopedic and soft tissue significantly reduce the incidence of SSI. A gap between efficient clinical practice and evidence-based strategies for the prevention of infection in different surgical specialties is the limiting factor in oral antibiotic prophylaxis in surgery.

## UVOD

Okužba kirurške rane (OKR, *angl.* SSI) je najpogostejša bolnišnična okužba okužbe in je pomemben vir pooperativne obolevnosti in je pogost vzrok podaljšanega bolnišničnega zdravljenja, ponovnih hospitalizacij in visokih stroškov zdravljenja. S študijami je bilo dokazano, da OKR podaljšajo hospitalizacijo bolnikov skoraj trikrat, s čimer se stroški zdravljenja povečajo do štirikrat<sup>1,2</sup>.

Največ podatkov o racionalni rabi peroralne antibiotične kirurške zaščite (OAP) izhaja iz študij na področju kolorektalne kirurgije, v katerih so primerjali vpliv mehanske priprave črevesja (MBP), OAP, intravenska (IV) antibiotična profilaksa in različne kombinacije navedenih dejavnikov<sup>2-5</sup>. Uchino s sodelavci<sup>6</sup> potrdili učinkovitost predoperativne OAP za preprečevanje OKR pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, saj se je incidenca OKR po uvedbi OAP značilno znižala. Hkrati je avtor v študiji dokazal pomen MBP pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, kar kaže na verjetnost spremenjene črevesne mikrobiote<sup>7,8</sup> zaradi posledic predhodnega protimikrobnega zdravljenja, okrnjenih sluzničnih mehanizmov<sup>9,10</sup>, učinkov zdravljenja z imunomodulatornimi substancami<sup>11</sup> in morebitnih predhodnih črevesnih resekcij.



V študijah je bilo dokazano, da ima OAP pomemben vpliv na zmanjšanje OKR, saj zmanjša celokupno breme aerobnih in anaerobnih mikroorganizmov v debelem črevesu<sup>3,5,12</sup>; študije so tudi pokazale povečano tveganje za OKR kadar bolniki niso prejeli OAP<sup>1-3,12</sup>. Po podatkih iz literature lahko ugotovimo, da večina dokazov govori v prid kombinaciji peroralnih in sistemskih antibiotikov, ki zagotovi znatno zmanjšanje stopnje OKR v primerjavi z zgolj parenteralno AKP<sup>1-6</sup>; vendar pa nekatere študije ugotavljajo, da kljub dokazom, da mehansko čiščenje črevesa nima vpliva na OKR se klinični praksi še vedno izvaja in so torej nujne nove študije, s katerimi bi dokazali vpliv na incidenco OKR in drugih zapletov, ki bi bili lahko povezani z mehanskim čiščenjem.

V opazovalni študiji, ki jo je leta 2018 objavil Kankanli s sod.<sup>13</sup> avtor zaključuje da je enkratna aplikacija peroralnega ciprofloksacina v odmerku 750 mg enako učinkovita kot 7-dnevna podaljšana AKP po transrektalni biopsiji prostate, ki jo opravimo pod ultrazvočno kontrolo. Na incidenco zapletov vpliva raba protimikrobnih sredstev zadnjih 3 mesece pred posegom; podaljšana antibiotična zaščita je torej nepotrebna in bi lahko vplivala na pojav protimikrobne odpornosti. Kolonizacija rektalne flore z *E.coli*, ki je odporna na fluorokinolone je bila dokazana pri 40% bolnikov, pri katerih obstaja indikacija za TRUS – biopsijo prostate in je zaradi tega dejstva tarčna AKP, ki jo odredimo na osnovi izvida rektalnega brisa pomembna z vidika zmanjševanja incidence okužb po biopsiji prostate<sup>14,15</sup>.

*Staphylococcus aureus* in streptokoki ostajajo glavni povzročitelji okužb kože in mehkih tkiv. Kotrimoksazol je učinkovito protimikrobno zdravilo s spektrom, ki dobro pokriva po Gramu-pozitivno floro z ohranjenim delovanjem na *S. aureus* (MRSA) in streptokoke. Čeprav je klindamicin učinkovit za zdravljenje okužb, ki jih povzroča *S. aureus*, ki je občutljiv na meticilin, obstaja za rabo zadržek zaradi porasta odpornih MRSA in streptokokov. OAP s kotrimoksazolom in klindamicinom je zato učinkovita za preprečevanje okužb kože in mehkih tkiv pri večini načrtovanih kirurških posegov<sup>16-19</sup>.

Pregled literature o AKP na področju ginekoloških posegov pokaže, da je incidenca OKR 15 %. Incidenca OKR in celokupnih zapletov, ki se nanašajo na okužbe je pri histerektomiji različna glede na tip posega; pri abdominalni histerektomiji sta najpogosteje predpisana antibiotika cefalosporin ali penicilinski antibiotiki, ki zmanjšajo incidenco OKR in drugih okužb iz 40-50 % pri vaginalni histerektomiji in 20 % pri abdominalni histerektomiji na 7-14 %. Pregled literature pokaže neenotnost pri izbiri kombinacije antibiotikov za AKP, saj se v praksi glede na literaturo uporabljajo cefalosporini, tetraciklini, antiprozoiki, pri abdominalni histerektomiji pa cefalosporini in penicilini. Ayeleke s sodelavci<sup>20</sup> ugotavlja, da incidenca OKR in celokupnih zapletov vezanih na okužbe ni povezana z načinom aplikacije, odmerka in vrste antibiotika, ki se uporabi za preprečevanje OKR. Kot ugotavlja Gil-Conesa s sod.<sup>21</sup> sta najpogostejša povzročitelja okužb po histerektomiji *Escherichia coli* (23,1 %) and *Proteus mirabilis* (23,1 %), incidenca OKR po histerektomiji pa je povezana z neadherenco upoštevanja protokola za antibiotično kirurško profilakso (AKP), pri čemer ima statistično večji vpliv na incidenco OKR časovno okno za aplikacijo v primerjavi z izbiro antibiotika. Glede na najpogostejšega povzročitelja okužb, ki se

pojavljajo po načrtovani histerektomiji in opisane kombinacije AKP, ki se uporabljajo v praksi, poseg predstavlja pomembno stičišče za uvajanje OAP z namenom zmanjšanja OKR in incidence celokupnih okužb povezanih s posegom ob upoštevanju lokalne protimikrobne rezistence.

Ob pregledu literature ugotavljamo<sup>22,25,26</sup>, da na področju plastične in rekonstrukcijske kirurgije ni enotnih priporočil za AKP in hkrati, da na podlagi zapisov obstaja relativno tveganje za podaljševanje oziroma prekomerno predpisovanje AKP v zvezi navedenimi posegi. Hkrati literatura pokaže, da ob prisotnih smernicah za AKP slednji sledi zgolj 22 % specialistov, ob tem je aderenza na z dokazi podprta priporočila 59,1 % za posege na roki, 24,1 % za posege na dojkah in 23,9 % za posege na kraniofacialnem področju. Avtorji tudi poudarjajo da OAP v enkratnem odmerku značilno zmanjša incidenco OKR po kompleksnih posegih na nosu in ušesu, podatki pa temeljijo na študiji izvedeni s peroralnim cefaleksinom<sup>26,29,30</sup>.

V zvezi z rekonstrukcijo dojk z vsadki incidenca OKR narašča in je povezana z kapsularno kontrakturo in/ali izgubo implantata. Tveganje za OKR znaša od 2 % do 38 %, zadnji podatki do 16 %. Kirurški posegi na dojkah spadajo v skupino 1 (čiste rane), vendar v literaturi najdemo podatke, da je incidenca OKR višja v primerjavi z drugimi ranami enake klasifikacije, kjer je pričakovana incidenca OKR manjša od 5 %. Tveganje je značilno večje pri onkoloških posegih, pri katerih bi zaradi OKR lahko nastopili zapleti kot je odlog zdravljenja s kemoterapijo, odložena rekonstrukcija ali odpoved rekonstrukcije zaradi zapletov v zvezi z OKR. Študije so tudi pokazale povezavo med OKR in povečano incidenco lokalnih recidivov po ablaciji dojke<sup>23,25-28</sup>. Tveganje za OKR je povezano s splošnimi dejavniki, kot so pridružene bolezni (debelost, SBT2, odpoved ledvic, aktivne kožne bolezni, kajenje). In specifični dejavniki: višji stadij tumorja, neoadjuvantno zdravljenje s kemoterapijo, velikost dojk, predhodno obsevanje, ponovne operacije, operacije, ki trajajo dlje kot 2 uri, namestitvev drenaže, sinhrona bilateralna mastektomija oz. rekonstrukcija, vrsta rekonstrukcije in predoperativna igelna biopsija. Poleg tega je tveganje za OKR večje pri bolnicah, pri katerih je potrebna aksilarna disekcija in tistih s MRM mastektomijo z ali brez aksilarne limfadenektomije.

Četrtno okužb, povezanih z vsadki, povzročajo gramnegativne bakterije. Ob upoštevanju dejstva, da incidenca metilinsko odpornega *Staph. aureusa* narašča je lahko veliko OKR polimikrobnih.

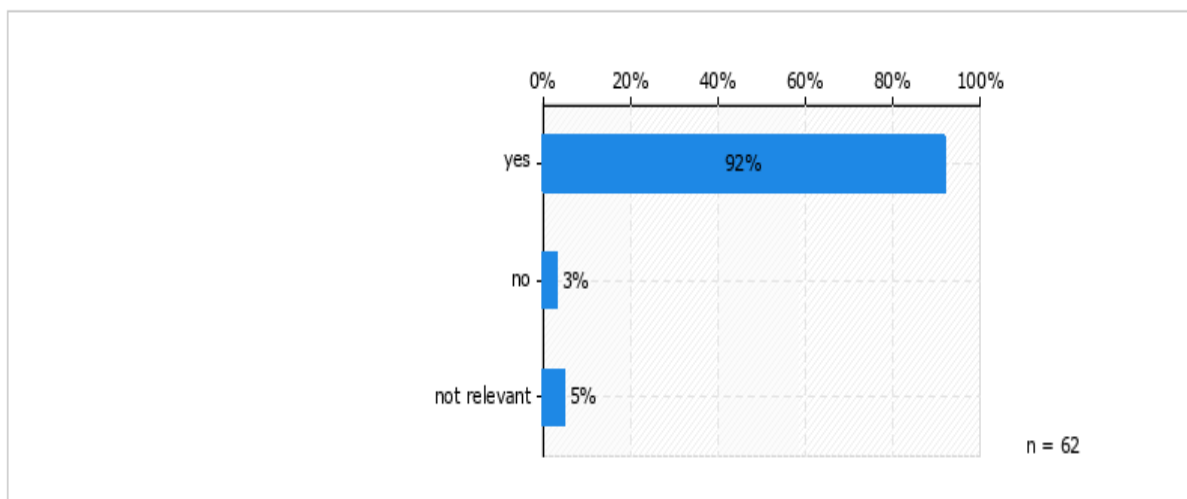
Peroralni antibiotiki ali AKP so indicirani pri bolnikih, pri katerih je indicirana brahiterapija zaradi APBI. OAP je indicirana pri bolnikih, pri katerih je indicirana kirurška biopsija, še zlasti če so prisotni dejavniki tveganja za OKR. Dokazano je tudi, da imajo bolniki, ki so jim predpisali OAP manjši kožni odziv na brahiterapevtsko obsevanje. Podaljšana AKP ni indicirana zaradi povečane incidence okužb s *Clostridium difficile*<sup>22-25</sup>. Ob upoštevanju dejstev, da načrtovani posegi kirurške rekonstrukcije dojk spadajo v klasifikacijo čistih ran in podatkov iz literature je opisano kirurško področje stičišče možnosti, kjer bi z OAP lahko pomembno vplivali na

incidenco OKR in jo zmanjšali ob upoštevanju lokalnih podatkov o protimikrobni odpornosti.

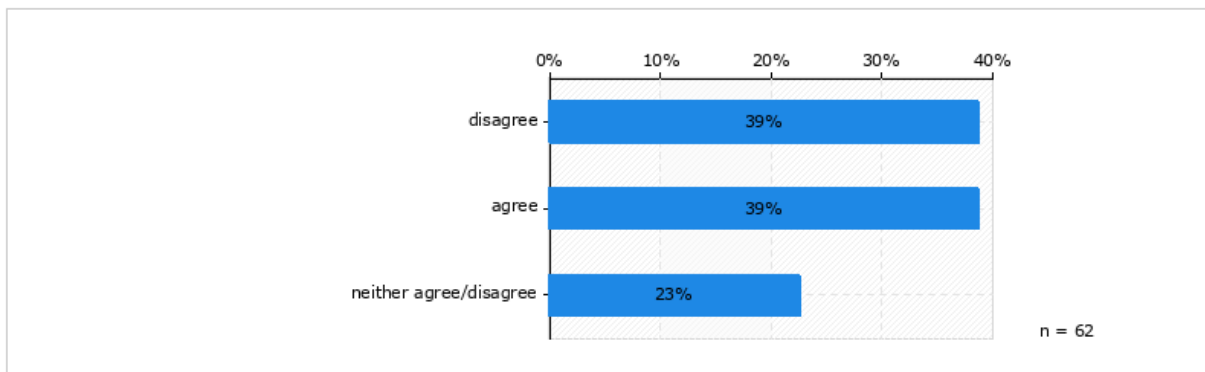
## REZULTATI VPRAŠALNIKA

Avtorji so v letu 2021 in 2022 pripravili anketo, s katero so želeli ugotoviti poznavanje OAP, pogoje za uvajanje OAP v klinično prakso in poznavanje okoliščin, pri katerih je potrebno OAP in AKP prilagoditi glede na klinične okoliščine. Anketa je temeljila na metodologiji 5-točkovnega vprašalnika po tipu Likert-Scale, ki predstavlja psihometrično odzivno lestvico, v kateri anketiranci opredelijo svojo stopnjo strinjanja s trditvijo, običajno v petih točkah: (1) sploh se ne strinjam; (2) Ne strinjam se; (3) Niti se strinjam niti ne strinjam; (4) Se strinjam; (5) Popolnoma se strinjam. Avtorji ankete so Likertovo lestvic, uporabili kot ocenjevalni sistem, torej mersko metodo, s katero so, glede na podatke iz literature želeli oceniti poznavanje OAP, pogoje za uvajanje v klinično prakso in specifične okoliščine, ki vplivajo na izbiro protimikrobnega sredstva, OAP; glede na nizko raven izvajanja OAP v klinični praksi so avtorji predpostavili, bodo z anketo pridobili podatke o izvajanju OAP, oceno stališč, mnenj in/ali zaznav.

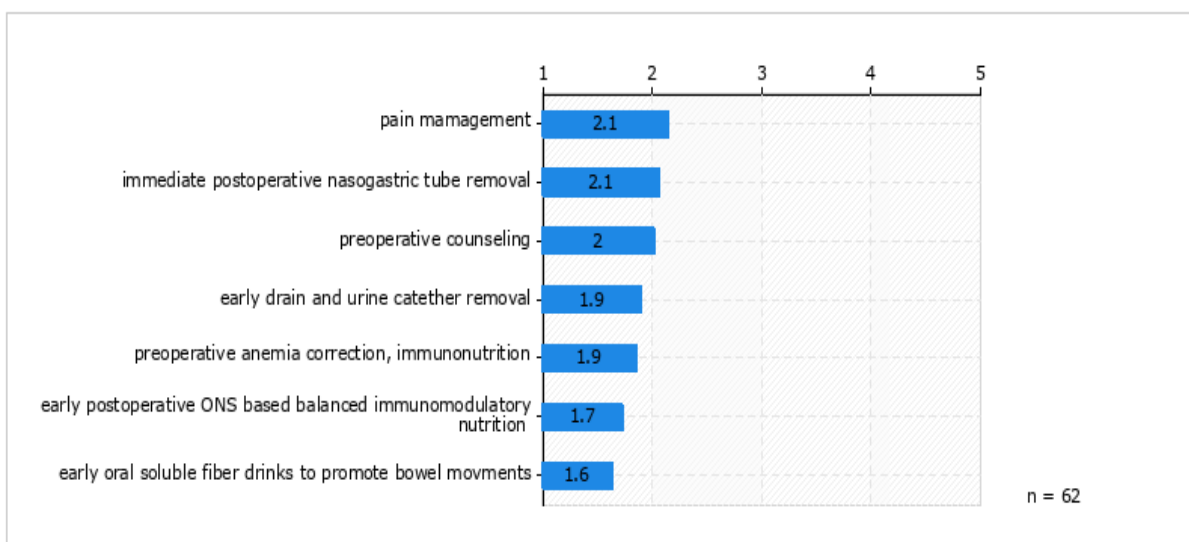
Analiza je pokazala, da je pri anketirancih prisotno ustrezno poznavanje in kritičnost do rabe ustreznega protimikrobnega sredstva, načina aplikacije in vpliva na protimikrobno odpornost.



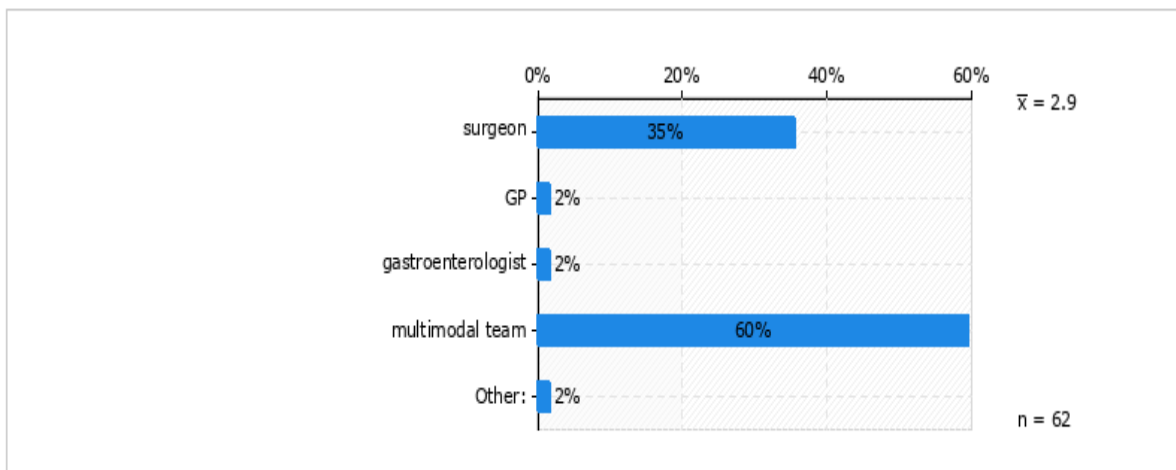
Analiza vprašanja v zvezi z OAP je pokazala slabo poznavanje principov oralne antibiotične kirurške zaščite in veliko variabilnost odgovorov, in hkrati tudi nizko raven predpisovanja OAP v zvezi s posegi v kolorektalni kirurgiji. Vprašanje se je nanašalo na 2 najpogosteje predpisana antibiotika, Neomycin in metronidazol s poudarkom, da dobro pokrijeta aerobno in anaerobno črevesno floro.



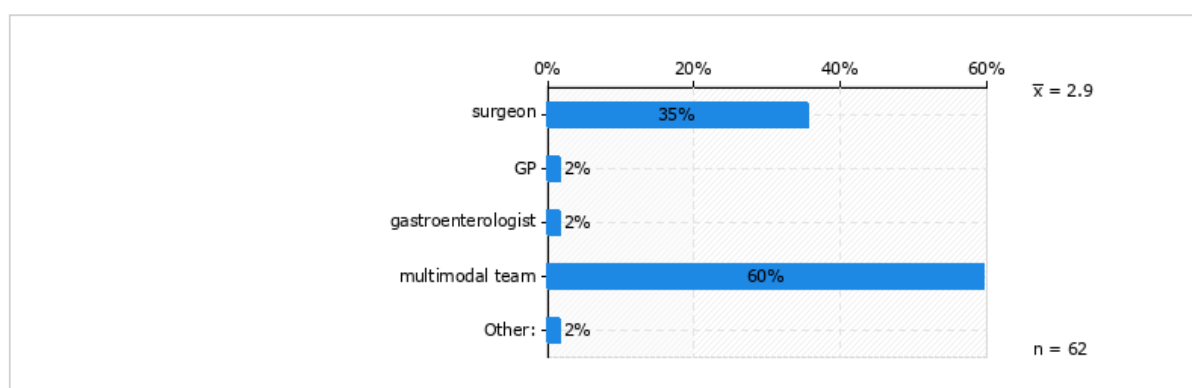
Pri vprašanju, ki se nanaša na OAP in protokol hitrega okrevanja (ERAS) analiza odgovorov pokaže zelo različno poznavanje protokola hitrega okrevanja in posameznih dejavnikov, s katerimi bi lahko vplivali na OKR pri rabi protokola OAP.



Pri vprašanju o vlogi posameznih deležnikov pri uvajanju OAP v klinično prakso so odgovori anketirancev zelo različni, kažejo na relativno dobro poznavanje nujnosti multimodalne obravnave bolnika za uspešno implementacijo OAP v kombinaciji z parenteralno AKP.



Analiza vprašalnika je izpostavila pomembo dejstvo, da je za doseganje ustrezne adherence bolnikov na implementacijo protokola OAP potrebna priprava ustreznega slikovnega in multimedijskega priporočila in hkrati priprava jasnih priporočil, ki posameznim deležnikom v multimodalni obravnavi bolnika zagotavljajo učinkovito izvajanje protokola obravnave. Poleg tega pa smo z analizo vprašalnika dokazali različne klinične prakse, ki se izvajajo v ustanovah, kjer se izvajajo enaki kirurški posegi ob upoštevanju dejstva, da je večina vprašanj pokrivala področje kolorektalne kirurgije. Različne prakse se nanašajo predvsem na protokole mehanskega čiščenja črevesa, oceno in korekcijo prehranskega stanja in tudi profilaktične rabe antibiotikov (AKP).



## DISKUSIJA

Pregled literature je pokazal, da ne obstajajo enotna priporočila za OAP, ki bi jo lahko glede na značilnosti kirurških posegov uvedli z namenom zmanjšanja OKR; opazovalne študije z relevantnimi podatki izvirajo večinoma iz področja kolorektalne kirurgije<sup>23,25,29–32</sup>, posamezne iz področja kirurgije mehkih tkiv, implantacijske kirurgije orofacialnega področja in urologije. V zaključkih vseh pregledanih zapisov lahko razberemo prepoznavanje možnosti implementacije protokolov OAP z namenom znižanja OKR in drugih zapletov vezanih na okužbe v zvezi s kirurškim posegom ter pomen pravilnega odmerjanja in omejevanja trajanja AKP.

Iz rezultatov študij lahko povzamemo, da na incidenco OKR pomembno vpliva pomanjkljivo poznavanje smernic za AKP, kljub dejstvu, da so bile izdane smernice za AKP s strani WHO in PAHO s priporočilom o lokalni prilagoditvi glede na lokalno protimikrobno odpornost. Med dejavniki, ki pomembno vplivajo na incidenco OKR in so povezani s povečevanjem incidence protimikrobne odpornosti so pomembni: neustrezna raba antibiotikov, neustrezna aplikacija, podaljševanje AKP, neustrezna prilagoditev zaradi neupoštevanja protimikrobne odpornosti. Poleg tega ob pregledu literature lahko ugotovimo relativno majhen delež OAP glede na poznavanje povzročiteljev najpogostejših okužb, ki so povezane z elektivnimi kirurškimi posegi ter hkrati, da bi z uvajanje protokolov OAP lahko pomembno zmanjšali delež OKR in drugih zapletov.

Iz analize vprašalnika, ki so jo avtorji opravili leta 2021 lahko zaključimo, da je za uspešno implementacijo OAP nujna personalizirana multimodalna obravnava bolnika, v kateri ima multimodalni tim najpomembnejšo vlogo v implementaciji OAP. Hkrati tudi, da implementacija protokola OAP zahteva pripravo ustreznega slikovnega in multimedijskega gradiva potrebnega za razumevanje protokola OAP in pripravo jasnih kliničnih priporočil, s katerimi povečamo adherenco deležnikov v izvajanju protokola.

## ZAKLJUČEK

Predoperativna peroralna antibiotična kirurška zaščita je učinkovita metoda za preprečevanje in zmanjševanje incidence okužb kirurške rane. Peroralno antibiotično kirurško zaščito lahko pri definiranih kirurških posegih predpišemo kot samostojno obliko AKP. Peroralno antibiotično kirurško zaščito kombiniramo s parenteralno na osnovi jasno definiranih kriterijev, ki opredeljujejo vrsto kirurškega posega, trajanjem AKP, kombinacijo protimikrobnih sredstev, časovno odmerjanje in upoštevanje okoliščin protimikrobne odpornosti. Raba OAP je v klinični praksi podcenjena, vendar so za implementacijo protokolov potrebne prospektivne klinične študije, s katerimi bi potrdili varnost uporabe protimikrobnih sredstev glede na vrsto kirurškega posega ob zagotavljanju kriterija, to je pomembno zmanjševanje incidence OKR in drugih okužb vezanih na kirurški poseg. Poleg tega, bi s tem pomembno zmanjšali breme denarne obremenitve v povezavi z OKR in izboljšali kvaliteto obravnave bolnikov.

## Literatura in viri:

1. Koullouros, M., Khan, N. & Aly, E.H. The role of oral antibiotics prophylaxis in prevention of surgical site infection in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 32, 1–18 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2662-y>
2. Nichols RL, Broido P, Condon RE, Gorbach SL, Nyhus LM (1973) Effect of preoperative neomycin-erythromycin intestinal preparation on the incidence of infectious complications following colon surgery. *Ann Surg* 178(4):453–462
3. Bellows CF, Mills KT, Kelly TN, Gagliardi G (2011) Combination of oral non-absorbable and intravenous antibiotics versus intravenous antibiotics alone in the prevention of surgical site infections after colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tech. Coloproctology* 15(4):385–395
4. Badia, J. M., & Arroyo-García, N. (2018). Mechanical Bowel Preparation and Oral Antibiotic Prophylaxis in Colorectal Surgery: Analysis of Evidence and Narrative Review. *Cirugía , Española (English Edition)*, 96(6), 317–325. doi:10.1016/j.cireng.2018.03.001
5. Koller, S. E., Bauer, K. W., Egleston, B. L., Smith, R., Philp, M. M., Ross, H. M., & Esnaola, N. F. (2018). Comparative Effectiveness and Risks of Bowel Preparation Before Elective Colorectal Surgery. *Annals of Surgery*, 267(4), 734–742. doi:10.1097/sla.0000000000002159

6. Uchino, M., Ikeuchi, H., Bando, T., Chohno, T., Sasaki, H., Horio, Y., ... Takesue, Y. (2017). Efficacy of Preoperative Oral Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Surgical Site Infections in Patients with Crohn Disease. *Annals of Surgery*, 1. doi:10.1097/sla.0000000000002567
7. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jan;145(1):16-27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003. PMID: 31910984.
8. Lewis JD, Chen EZ, Baldassano RN, Otley AR, Griffiths AM, Lee D, Bittinger K, Bailey A, Friedman ES, Hoffmann C, Albenberg L, Sinha R, Compher C, Gilroy E, Nessel L, Grant A, Chehoud C, Li H, Wu GD, Bushman FD. Inflammation, Antibiotics, and Diet as Environmental Stressors of the Gut Microbiome in Pediatric Crohn's Disease. *Cell Host Microbe*. 2015 Oct 14;18(4):489-500. doi: 10.1016/j.chom.2015.09.008. Erratum in: *Cell Host Microbe*. 2017 Aug 9;22(2):247. PMID: 26468751; PMCID: PMC4633303.
9. Oka A, Sartor RB. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2020 Mar;65(3):757-788. doi: 10.1007/s10620-020-06090-z. PMID: 32006212; PMCID: PMC7311927.
10. Federici S, Kredo-Russo S, Valdés-Mas R, Kviatcovsky D, Weinstock E, Matiuhin Y, Silberberg Y, Atarashi K, Furuichi M, Oka A, Liu B, Fielman M, Weiner IN, Khabra E, Cullin N, Ben-Yishai N, Inbar D, Ben-David H, Nicenboim J, Kowalsman N, Lieb W, Kario E, Cohen T, Geffen YF, Zelcbuch L, Cohen A, Rappo U, Gahali-Sass I, Golembo M, Lev V, Dori-Bachash M, Shapiro H, Moresi C, Cuevas-Sierra A, Mohapatra G, Kern L, Zheng D, Nobs SP, Suez J, Stettner N, Harmelin A, Zak N, Puttagunta S, Bassan M, Honda K, Sokol H, Bang C, Franke A, Schramm C, Maharshak N, Sartor RB, Sorek R, Elinav E. Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation. *Cell*. 2022 Aug 4;185(16):2879-2898.e24. doi: 10.1016/j.cell.2022.07.003. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35931020.
11. Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Van Assche G. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2018 May;53(5):585-590. doi: 10.1007/s00535-018-1449-z. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29556726; PMCID: PMC5910475.
12. Decker, B. K., Nagrebetsky, A., Lipsett, P. A., Wiener-Kronish, J. P., & O'Grady, N. P. (2019). Controversies in Perioperative Antimicrobial Prophylaxis. *Anesthesiology*, 1. doi:10.1097/aln.0000000000003075
13. Kalkanlı A, Gezmiş CT, Özkan A, Çilesiz NC, Yanaral F, Aydın M, Tandoğdu Z. Comparison of Single and Prolonged Fluoroquinolone Prophylaxis and Risk Factors for Infectious Complications After Transrectal Prostate Biopsy. *Balkan Med J*. 2018 Sep 21;35(5):373-377. doi: 10.4274/balkanmedj.2018.0477. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29866640; PMCID: PMC6158476.
14. Singh P, Kumar A, Yadav S, Prakash L, Nayak B, Kumar R, Kapil A, Dogra PN. "Targeted" prophylaxis: Impact of rectal swab culture-directed prophylaxis on infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Investig Clin Urol*. 2017 Sep;58(5):365-370. doi: 10.4111/icu.2017.58.5.365. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28868509; PMCID: PMC5577334.

15. Taylor AK, Murphy AB. Preprostate Biopsy Rectal Culture and Postbiopsy Sepsis. *Urol Clin North Am.* 2015 Nov;42(4):449-58. doi: 10.1016/j.ucl.2015.06.005. Epub 2015 Aug 8. PMID: 26475942.
16. Montravers P, Eckmann C. Cotrimoxazole and clindamycin in skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2021 Apr 1;34(2):63-71. doi: 10.1097/QCO.0000000000000698. PMID: 33278179.
17. Masimen MAA, Harun NA, Maulidiani M, Ismail WIW. Overcoming Methicillin-Resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) Using Antimicrobial Peptides-Silver Nanoparticles. *Antibiotics (Basel).* 2022 Jul 15;11(7):951. doi: 10.3390/antibiotics11070951. PMID: 35884205; PMCID: PMC9311968.
18. Sartelli M, Guirao X, Hardcastle TC, Kluger Y, Boermeester MA, Raşa K, Ansaloni L, Coccolini F, Montravers P, Abu-Zidan FM, Bartoletti M, Bassetti M, Ben-Ishay O, Biffi WL, Chiara O, Chiarugi M, Coimbra R, De Rosa FG, De Simone B, Di Saverio S, Giannella M, Gkiokas G, Khokha V, Labricciosa FM, Leppäniemi A, Litvin A, Moore EE, Negoï I, Pagani L, Peghin M, Picetti E, Pintar T, Pupelis G, Rubio-Perez I, Sakakushev B, Segovia-Lohse H, Sganga G, Shelat V, Sugrue M, Tarasconi A, Tranà C, Ulrych J, Viale P, Catena F. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2018 Dec 14;13:58. doi: 10.1186/s13017-018-0219-9. PMID: 30564282; PMCID: PMC6295010.
19. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, Ansaloni L, Adesunkanmi AK, Augustin G, Bala M, Baraket O, Biffi WL, Ceresoli M, Cerutti E, Chiara O, Cicuttin E, Chiarugi M, Coimbra R, Corsi D, Cortese F, Cui Y, Damaskos D, de'Angelis N, Delibegovic S, Demetrashvili Z, De Simone B, de Jonge SW, Di Bella S, Di Saverio S, Duane TM, Fugazzola P, Galante JM, Ghnnam W, Gkiokas G, Gomes CA, Griffiths EA, Hardcastle TC, Hecker A, Herzog T, Karamarkovic A, Khokha V, Kim PK, Kim JI, Kirkpatrick AW, Kong V, Koshy RM, Inaba K, Isik A, Ivatury R, Labricciosa FM, Lee YY, Leppäniemi A, Litvin A, Luppi D, Maier RV, Marinis A, Marwah S, Mesina C, Moore EE, Moore FA, Negoï I, Olaoye I, Ordoñez CA, Ouadii M, Peitzman AB, Perrone G, Pintar T, Pipitone G, Podda M, Raşa K, Ribeiro J, Rodrigues G, Rubio-Perez I, Sall I, Sato N, Sawyer RG, Shelat VG, Sugrue M, Tarasconi A, Tolonen M, Viaggi B, Celotti A, Casella C, Pagani L, Dhingra S, Baiocchi GL, Catena F. WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2022 Jan 15;17(1):3. doi: 10.1186/s13017-022-00406-2. PMID: 35033131; PMCID: PMC8761341.
20. Ayeleke RO, Mourad S, Marjoribanks J, Calis KA, Jordan V. Antibiotic prophylaxis for elective hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 18;6(6):CD004637. doi: 10.1002/14651858.CD004637.pub2. PMID: 28625021; PMCID: PMC6441670.
21. Gil-Conesa M, Del-Moral-Luque JA, Climent-Martínez N, Delgado-Iribarren A, Riera-Pérez R, Martín-Caballero C, Campello-Gutiérrez C, Durán-Poveda M, Rodríguez-Caravaca G, Gil-de-Miguel A, Rodríguez-Villar D. Evaluación de la adecuación al protocolo de profilaxis antibiótica en histerectomías. Estudio de cohortes prospectivo [Evaluation of compliance with the antibiotic prophylaxis protocol in hysterectomy. Prospective cohort study]. *Rev Esp Quimioter.* 2020 Jun;33(3):180-186. Spanish. doi: 10.37201/req/098.2019. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32232318; PMCID: PMC7262387.



22. Mankowski P, Cherukupalli A, Slater K, Carr N. Antibiotic Prophylaxis in Plastic Surgery Correlation Between Practice and Evidence. *Plast Surg (Oakv)*. 2021 May;29(2):132-138. doi: 10.1177/2292550321997005. Epub 2021 Mar 2. PMID: 34026678; PMCID: PMC8120557.
23. Centers for Disease Control and Prevention. National and State Healthcare Associated Infections. <https://www.cdc.gov/HAI/pdfs/progressreport/hai-progress-report.pdf> Accessed January 28, 2017.
24. Barr SP, Topps AR, Barnes NL, Henderson J, Hignett S, Teasdale RL, McKenna A, Harvey JR, Kirwan CC; Northwest Breast Surgical Research Collaborative. Infection prevention in breast implant surgery - A review of the surgical evidence, guidelines and a checklist. *Eur J Surg Oncol*. 2016 May;42(5):591-603. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.240. Epub 2016 Feb 27. PMID: 27005885.
25. ASHP Therapeutic Guidelines
26. Rosengren H, Heal CF, Buttner PG. Effect of a single prophylactic preoperative oral antibiotic dose on surgical site infection following complex dermatological procedures on the nose and ear: a prospective, randomised, controlled, double-blinded trial. *BMJ Open*. 2018 Apr 19;8(4):e020213. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020213. PMID: 29674370; PMCID: PMC5914724.
27. Russell SP, Neary C, Abd Elwahab S, Powell J, O'Connell N, Power L, Tormey S, Merrigan BA, Lowery AJ. Breast infections - Microbiology and treatment in an era of antibiotic resistance. *Surgeon*. 2020 Feb;18(1):1-7. doi: 10.1016/j.surge.2019.03.008. Epub 2019 May 7. PMID: 31076276.
28. Guo, T., Chen, B., Rao, F., Wu, P., Liu, P., Liu, Z., & Li, Z. (2019). Identifying the superior antibiotic prophylaxis strategy for breast surgery. *Medicine*, 98(17), e15405. doi:10.1097/md.00000000000015405
29. Badia JM, Arroyo-García N. Mechanical bowel preparation and oral antibiotic prophylaxis in colorectal surgery: Analysis of evidence and narrative review. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2018 Jun-Jul;96(6):317-325. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.03.009. PMID: 29773260.
30. Fay, A., Nallasamy, N., Allen, R. C., Bernardini, F. P., Bilyk, J. R., Cockerham, K., Verity, D. H. (2020). Perioperative Prophylactic Antibiotics in 1,250 Orbital Surgeries. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 36(4), 385–389. doi:10.1097/iop.0000000000001565
31. Tessa Mulder, Rogier M P H Crolla, Marjolein F Q Kluytmans-van den Bergh, Maaïke S M van Mourik, Jannie Romme, George P van der Schelling, Jan A J W Kluytmans, Preoperative Oral Antibiotic Prophylaxis Reduces Surgical Site Infections After Elective Colorectal Surgery: Results From a Before–After Study, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 69, Issue 1, 1 July 2019, Pages 93–99, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy839>
32. Klinger AL, Green H, Monlezun DJ, Beck D, Kann B, Vargas HD, Whitlow C, Margolin D. The Role of Bowel Preparation in Colorectal Surgery: Results of the 2012-2015 ACS-NSQIP Data. *Ann Surg*. 2019 Apr;269(4):671-677. doi: 10.1097/SLA.0000000000002568. PMID: 29064902.

# ZDRAVLJENJE HRUSTANČNIH LEZIJ Z AVTOLOGNO IMPLANTACIJO MLETEGA HRUSTANCA

## TREATMENT OF CHONDRAL LESIONS USING AUTOLOGOUS MINCED CARTILAGE IMPLANTATION

**Domen Stropnik**

**Ključne besede:**

hrustančne lezije kolena; zdravljenje hrustanca; implantacija mletega hrustanca

**Key words:**

cartilage repair; chondral lesion knee; minced cartilage implantation

### IZVLEČEK

Hrustančne lezije na kolenu so pogosto pridružene drugim poškodbam kolenskega sklepa, sploh poškodbi sprednje križne vezi. Za zdravljenje hrustančnih lezij se uporabljajo različne tehnike. Med novejšie tehnike spada zdravljenje z implantacijo mletega hrustanca, ki sloni na dobri proliferaciji hondrocitov v fragmentiranih delcih vitalnega hrustanca in povečani produkciji ekstracelularnega matriksa. Dobljeno tkivo fiksiramo v defekt z avtolognim trombinom pridobljenim iz pacientove trombocitne plazme. V literaturi so opisani dobri rezultati tehnike v *in vitro* študijah in *in vivo* študijah na živalskih modelih. Glede na novo tehniko je kliničnih rezultatov malo, vendar so rezultati primerljivi z drugimi tehnikami zdravljenja hrustančnih lezij.

### ABSTRACT

Chondral lesions of the knee are often found in combination with anterior cruciate ligament injury. There are numerous treatment options available for treating focal chondral lesions. Minced cartilage implantation is one of the new techniques. The biologic rationale behind particulated cartilage is based on good chondrocyte proliferation and increased extracellular matrix production. Fragmented cartilage fixation is achieved by using autologous thrombin produced from the patient's PRP. There are some *in vitro* studies of the technique, as well as *in vivo* studies on animal models with good results. Clinical data of the technique is scarce, but comparable with established treatments of chondral lesions.

### UVOD

Hrustančne lezije na kolenu pogosto ugotovimo ob kolenski artroskopiji (36 % bolnikov)<sup>1</sup>. Pacienti s poškodbo sprednje križne vezi in poškodbo meniskusa imajo

2,5x večjo verjetnost za razvoj osteoartritisa in 4x večjo verjetnost, da bodo v prihodnosti potrebovali artroplastiko kolena<sup>2</sup>. Zaradi avaskularnosti, hipocelularnosti in minimalne metabolične aktivnosti hrustančnega tkiva je zmožnost zacelitve hrustančne lezije omejena<sup>3,4</sup>.

Zdravljenje lokaliziranih hrustančnih lezij lahko razdelimo v 5 skupin:

1. Debridement/hondroplastika – zagladitev robov lezije
2. Mikrofrakturiranje – povzročitev krvavitve v hrustančno lezijo s pomočjo povrtavanja subhondralne kosti
3. Mozaikplastika (OAT/OCA) – odvzem osteohondralnih čepov iz neobremenilnih površin s katerimi zapolnimo defekt oziroma implantacija alografnih osteohondralnih čepov
4. Avtologna implantacija hondrocitov (ACI) – biopsija hrustanca, kultivacija hrustančnih celic v laboratoriju in nato zapolnitev defekta v drugi operaciji
5. Nove tehnologije – zavzemajo predvsem nove biološke nosilce (MaioRegen, HyaloFast, BioCartilage), zamrznjene hondrocite z kostjo (Catiform, ProChondrix CR) in avtologno implantacijo mletega hrustanca

## **BIOLOŠKO OZADJE TEHNIK ZDRAVLJENJA DEFEKTOV S FRAGMENTIRANIM HRUSTANCEM**

Hondrociti odraslih oseb so v postmitotični fazi, kar pomeni da več nimajo zmožnosti deljenja. Njihova naloga je konstantna razgradnja in izgradnja hrustančnega matriksa<sup>5</sup>. *In situ* reparacijski procesi, kjer hondrociti poskušajo zapolniti defekt s proliferacijo in dediferenciacijo, se pričnejo ob poškodbi hrustanca. Glede na hipocelularnost in hipovaskularnost so ti procesi neuspešni, kar se kaže v namnožitvi fibroblastov in izdelavi biomehansko manj odpornega kolagena tip 1<sup>6,7</sup>. Podobni procesi potekajo v *in vitro* okolju. Zdravljenje hrustančnih defektov z zadostnim številom diferenciranih celic lahko le te zapolni z visoko kakovostnim tkivom. Hondrociti imajo fiziološki potencial proliferacije brez večje dediferenciacije v *in vivo* okolju. Ekstracelularno okolje mora biti tridimenzionalno z ustreznimi biokemičnimi signali in mehansko stimulacijo. Ti procesi so ključni za zdravljenje z mletim hrustancem, kjer v defekt vnesemo visoko število vitalnega hialinega hrustanca z veliko stično površino<sup>6</sup>.

## **OPERATIVNA TEHNIKA**

Na hrustančni leziji je potrebno opraviti debridement do subhondralne skleroze z vertikalnimi robovi lezije. Poseg je možno opraviti artroskopsko ali z odprto tehniko. V primeru okvare kosti (osteohondralne lezije) je potrebno obolelo kost odstraniti in

zdraviti (spongioplastika). Stabilna in vitalna kost je pogoj za uspešno zdravljenje hrustančne lezije.

Zdrave hondroците je možno pridobiti na več načinov. Najpogosteje uporabimo prosta telesa in rob travmatske hrustančne lezije. S tem pridobimo najbolj lokacijsko specifične hondroците, ki imajo večji potencial rediferenciacije<sup>8</sup>. V kolikor količina ne zadostuje sledi odvzem hrustanca na neobremenilnih površinah (interkondilarni notch, proksimalni del medialnega/lateralnega kondila).

Sledi fragmentacija hrustančnega tkiva. Povečana fragmentacija hrustanca povzroči povečano produkcijo ekstracelularnega matriksa in posledično večjo sposobnost proliferacije in diferenciacije<sup>9</sup>. Približno 1 milijon hondroцитов je potrebnih za pokritje defekta velikosti 1 cm<sup>2</sup>. To odgovarja 168 fragmentom hrustanca velikosti 1 x 1 x 1 mm<sup>10</sup>.

Fiksacija hrustančnih fragmentov v defekt je zadnji korak. Za fiksacijo fragmentov se uporablja fibrinsko lepilo, kolagenske membrane, ki se jih v defekt fiksira s pomočjo resorbilnih sider/šivov, ali avtologne tehnike fiksacije s fibrinom/trombinom<sup>6,11</sup>. Pri tehniki implantacije mletega hrustanca se poslužujemo fiksacije z avtolognim trombinom, ki ga pridobimo iz pacientove PRP.

## REZULTATI V LITERATURI

Osnovna tehnika mletega hrustanca je v *in vitro* študijah pokazala, da pri fragmentaciji hrustanca pride do proliferacije in aktivacije hondroцитов, produkcije svežega ekstracelularnega matriksa in hondrogene diferenciacije v primernem tridimenzionalnem okolju. Diferenciacija je odvisna od mehanskih in bioloških dražljajev.

Študije na živalskih modelih so pokazale, da pride do proliferacije hondroцитов *in vivo*, tehnika mletega hrustanca je superiorna v primerjavi s kontrolami (prazen defekt, prazna membrana), rezultati so superiorni v primerjavi z mikrofrakturami in so primerljivi z implantacijo avtolognih hondroцитов (ACI)

Glede na relativno novo tehniko je kliničnih rezultatov malo, brez dolgoročnih rezultatov. Študije so pokazale, da gre za varen poseg, ki dosega zadovoljive klinične izide. Stopnja revizijskih posegov je podobna drugim tehnikam za zdravljenje hrustančnih lezij<sup>6</sup>.

Massen je leta 2019 objavil rezultate zdravljenja 27 pacientov z avtologno implantacijo mletega hrustanca z 2 letno opazovalno dobo. Pokazal je, da imajo pacienti manj bolečin (NAS) (1,8 v primerjavi s 7,2 predoperativno) in boljšo funkcijo kolena (2,1 v primerjavi s 7,2 pred operacijo) 2 leti po operativnem posegu<sup>12</sup>.

## REZULTATI

V letu 2022 smo opravili poseg avtologne implantacije mletega hrustanca pri 6 pacientih (5 moških, 1 ženska) s povprečno starostjo 25,3 leta (15–46 let). Trije pacienti so imeli tudi pridružene poškodbe kolenskega sklepa (vsi trije poškodbo sprednje križne vezi, 2 tudi poškodbo lateralnega meniskusa s poškodbo narastišča posteriornega roga). Pri treh pacientih je šlo za izolirano simptomatsko hrustančno lezijo (1x lateralni kondil femurja, 1x trohlea femurja, 1x pogačica). Velikost hrustančnih lezij je bila 1–2,5 cm<sup>2</sup>.

## POVZETEK

Gre za novo metodo zdravljenja fokalnih hrustančnih lezij. Implantacija avtolognih hondrocitov (ACI) še vedno predstavlja zlati standard zdravljenja hrustančnih lezij, vendar sta pri tehniki potrebna 2 posega in gojenje hondrocitov v kulturi. Zaradi implantacije biološkega materiala so posegi močno regulirani in posledično dragi. Ostale tehnike (mikrofrakture, mozaikplastika) imajo bodisi slabe dolgoročne rezultate oziroma težave z bolečinami v področju odvzemnega mesta. Nove komercialne tehnike, ki zavzemajo implantacijo ustreznih nosilcev s kombinacijo matičnih celic iz kostnega mozga pravtako predstavljajo veliko finančno breme.

Implantacija avtolognega mletega hrustanca bi lahko predstavljala dobro alternativo ostalim zdravljenjem. Gre zgolj za 1 poseg, ki je v večini primerov artroskopski. Pri implantaciji gre za popolnoma avtologni material (tako hrustanec, kot PRP oziroma pridobljen trombin), zato so tudi stroški zdravljenja manjši v primerjavi z nekaterimi drugimi zdravljenji. Glede na odsotnost dolgoročnih rezultatov je seveda potrebnih še več randomiziranih študij, vendar so začetni rezultati vzpodbudni.

## Literatura in viri:

1. Flanigan, D. C., Harris, J. D., Trinh, T. Q., Siston, R. A. & Brophy, R. H. Prevalence of chondral defects in Athletes' Knees: A systematic review. *Medicine and Science in Sports and Exercise* vol. 42 1795–1801 Preprint at <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181d9eea0> (2010).
2. Kluyskens, L., Debieux, P., Wong, K. L., Krych, A. J. & Saris, D. B. F. Biomaterials for meniscus and cartilage in knee surgery: state of the art. *Journal of ISAKOS* vol. 7 67–77 Preprint at <https://doi.org/10.1136/jisakos-2020-000600> (2022).
3. Migliorini, F. *et al.* Surgical management of focal chondral defects of the knee: a Bayesian network meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* vol. 16 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02684-z> (2021).

4. Dekker, T. J. *et al.* Chondral Lesions of the Knee: An Evidence-Based Approach. *Journal of Bone and Joint Surgery* vol. 103 629–645 Preprint at <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.01161> (2021).
5. Darling, E. M. & Athanasiou, K. A. Articular Cartilage Bioreactors and Bioprocesses. *Tissue Eng* 9, 9–26 (2003).
6. Salzman, G. M., Ossendorff, R., Gilat, R. & Cole, B. J. Autologous Minced Cartilage Implantation for Treatment of Chondral and Osteochondral Lesions in the Knee Joint: An Overview. *Cartilage* vol. 13 1124S-1136S Preprint at <https://doi.org/10.1177/1947603520942952> (2021).
7. Grad, S., Kupcsik, L., Gorna, K., Gogolewski, S. & Alini, M. The use of biodegradable polyurethane scaffolds for cartilage tissue engineering: potential and limitations. *Biomaterials* 24, 5163–5171 (2003).
8. Aurich, M., Hofmann, G. O., Best, N. & Rolaufts, B. Induced Redifferentiation of Human Chondrocytes from Articular Cartilage Lesion in Alginate Bead Culture After Monolayer Dedifferentiation: An Alternative Cell Source for Cell-Based Therapies? *Tissue Eng Part A* 24, 275–286 (2018).
9. Bonasia, D. E. *et al.* The Degree of Chondral Fragmentation Affects Extracellular Matrix Production in Cartilage Autograft Implantation: An In Vitro Study. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 31, 2335–2341 (2015).
10. Hunziker, E. B., Quinn, T. M. & Häuselmann, H.-J. Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 10, 564–572 (2002).
11. Schneider, S., Ossendorff, R., Holz, J. & Salzman, G. M. Arthroscopic Minced Cartilage Implantation (MCI): A Technical Note. *Arthrosc Tech* 10, e97–e101 (2021).
12. Massen, F. K. *et al.* One-Step Autologous Minced Cartilage Procedure for the Treatment of Knee Joint Chondral and Osteochondral Lesions: A Series of 27 Patients With 2-Year Follow-up. *Orthop J Sports Med* 7, (2019).

# ROBOTSKO ASISTIRANO ZDRAVLJENJE OBOLENJ KOLOREKTUMA

## ROBOT-ASSISTED COLORECTAL OPERATIONS

Igor Černi

**Ključne besede:**

robotska kirurgija; kolorektalni karcinom; onkološki rezultati

**Key words:**

robotic surgery; colorectal cancer; oncologic outcomes

### IZVLEČEK

Minimalno invazivni pristop je pridobil zanimanje za zdravljenje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Namen te študije je analizirati razlike med laparoskopsko in robotsko-asistirano metodo operativnega zdravljenja raka debelega črevesa in danke v smislu onkoloških in kliničnih izidov. Predstavljamo naše izkušnje in rezultate robotskih operacij debelega črevesa in danke ter onkoloških in kliničnih rezultatov pri bolnikih, ki smo jih operirali z robotsko-asistirano metodo in laparoskopsko metodo.

### ABSTRACT

**Introduction.** Minimally invasive approach has gained interest in the treatment of patients with colorectal cancer. The purpose of this study is to analyze the differences between laparoscopy and robotics for colorectal cancer in terms of oncologic and clinical outcomes in an initial experience. We present our initial observations and results of robotic operations of the large intestine with special regard to the patient undergoing robotic surgery of the colon and rectum cancer in comparison to the laparoscopic ones.

**Methods.** The first totally robotic-assisted resection of rectum cancer in our department in Slovenia (single docking system) was performed in May 2014. The last patient was operated in 2020 before the outbreak of SARS-CoV-2 virus pandemic. After words no robotic operations were performed due to the lack of staff and we only carried out emergency operations. Retrospectively we analyzed 85 patients operated robotically, (49% female, 51% male). The average age was 63.5 years. 62% had ASA classification II, colorectal carcinoma was presented in 76% patients, and the others had diverticulosis and benign diseases. 62% had carcinoma of rectum and recto sigma. Retrospectively we analyzed 110 laparoscopic operations as well (64% male, 36% female), the average age was 65,5 years. 40% of the patients had ASA classification III. Adenocarcinoma was presented in 75% patients, the others had diverticulosis and benign diseases. The degree of differentiation of the tumor (grade II) was presented in 67% patients in patients with laparoscopic method as compared to the robotic method (68% patients<sup>9</sup>. According to the TNM classification the T3 stage was

dominated in both methods (laparoscopic 44%, robotic 46%). Stage N0 for lymph nodes was 54% in laparoscopic operated patients and 40% in robotic operated patients respectively. T1 and T2 tumor were presented in 26% in the robotic operated patients and 23% in laparoscopic patients

The most common localization in laparoscopic operations was cancer of cecum and ascending colon (45%) and in the robotic patients the most common location was rectum (22%) and recto sigma (40%).

**Results.** In all patients radical resection has been done. The average number of isolated lymph nodes in the robotic method was 19 while in the laparoscopic method it was 15.5. The hospitalization was shorter in robotic operated patients (average 7.3 days); on the other hand the time of the robotic operations was longer than laparoscopic ones. Intraoperative blood loss was in the robotic method smaller (50-120 ml) in comparison with laparoscopic method (100-300 ml). Conversion to open surgery was lower in robotic method (4.5%) than in laparoscopic method (7%). Laparoscopic method had more frequent complications 9 (10.3%) while robotic method 4 (9%). In 10 years follow-up 9 patient operated laparoscopic died (10.3%), (5 due to cardiovascular disease, 4 due to progression of disease). In the same period 3 robotic operated patients died (6%), one due to progression of disease, the others due to cardiovascular disease. The most common operation was the right hemi colectomy (46%) by laparoscopic procedure; in the robotic method it was the anterior resection of rectum (54%).

**Conclusion.** Robotic colorectal surgery is a promising technique which represents a safe and effective alternative to laparoscopic colorectal surgery. The advantages of robotic colorectal surgery include reduced EBLs, lower conversion rates and shorter times of recovery of bowel function. Further studies are required to define the financial effects of robotic colorectal surgery and the effects of robotic colorectal surgery on long-term oncologic outcomes.

## UVOD

Rak debelega črevesa in danke je v Sloveniji tretje najpogostejše maligno obolenje pri obeh spolih. Odločitev o načinu zdravljenja raka je odvisna od razširjenosti bolezni, splošnega stanja bolnika in njegove odločitve. Minimalno invazivni pristop je pridobil zanimanje za zdravljenje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Namen te študije je analizirati razlike med laparoskopsko in robotsko metodo pri raku debelega črevesa in danke v smislu onkoloških in kliničnih izidov. Predstavljamo naše izkušnje in rezultate robotskih operacij debelega črevesa in danke ter onkoloških in kliničnih rezultatov pri bolniki pri katerih smo operirali z robotsko in laparoskopsko metodo.

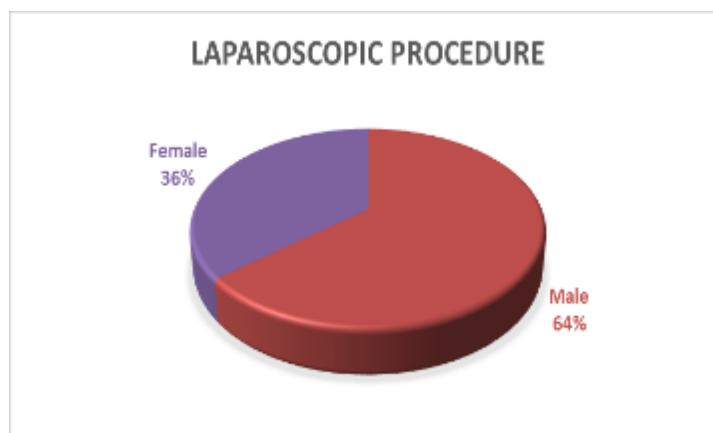
## METODE

Prva popolna robotsko asistirana resekcija raka danke na našem oddelku v Sloveniji (single docking system) je bila opravljena maja 2014. Zadnji pacient v letu 2020 je bil operiran pred izbruhom pandemije z virusom SARS-CoV-2, nato pa smo zaradi pomanjkanja kadra izvajali samo nujne posege. Retrospektivno smo analizirali 85

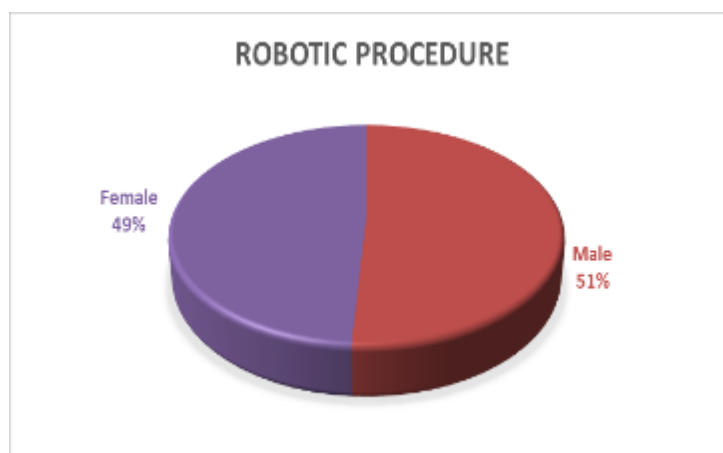


robotsko operiranih bolnikov (49 % žensk, 51 % moških). Povprečna starost je bila 63,5 let. 62 % jih je imelo klasifikacijo II po ASA, kolorektalni karcinom je bil prisoten pri 76 % bolnikov, ostali so imeli divertikulozo in benigne bolezni. 62 % jih je imelo karcinom rektuma in rektosigme. Retrospektivno smo analizirali tudi 110 laparoskopskih posegov (64 % moških, 36 % žensk), povprečna starost je bila 65,5 let. 40 % bolnikov je imelo ASA klasifikacijo III. Adenokarcinom je bil prisoten pri 75 % bolnikov, ostali so imeli divertikulozo in benigne bolezni. Stopnja diferenciacije tumorja (gradus II) je bila pri laparoskopski metodi prisotna pri 67 % bolnikov, pri robotski metodi pa pri 68 % bolnikov. Po klasifikaciji TNM je pri obeh metodah prevladoval stadij T3 (laparoskopsko 44 %, robotsko 46 %). Stadij N0 za bezgavke je bil pri laparoskopsko operiranih bolnikih 54 %, pri robotsko operiranih bolnikih 40 %. Tumor T1 in T2 je bil prisoten pri 26 % robotsko operiranih bolnikov in pri 23 % bolnikov operiranih laparoskopsko.

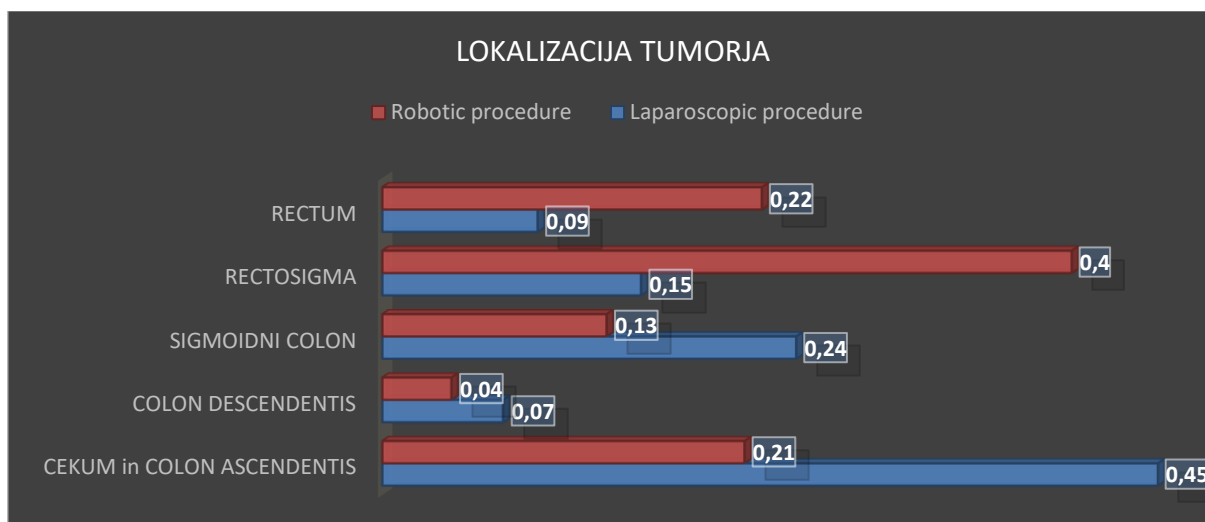
Najpogostejša lokalizacija pri laparoskopskih operacijah je bil rak cekuma in kolona ascendensa (45 %), pri robotskih rektuma (22 %) in rektosigme (40 %).



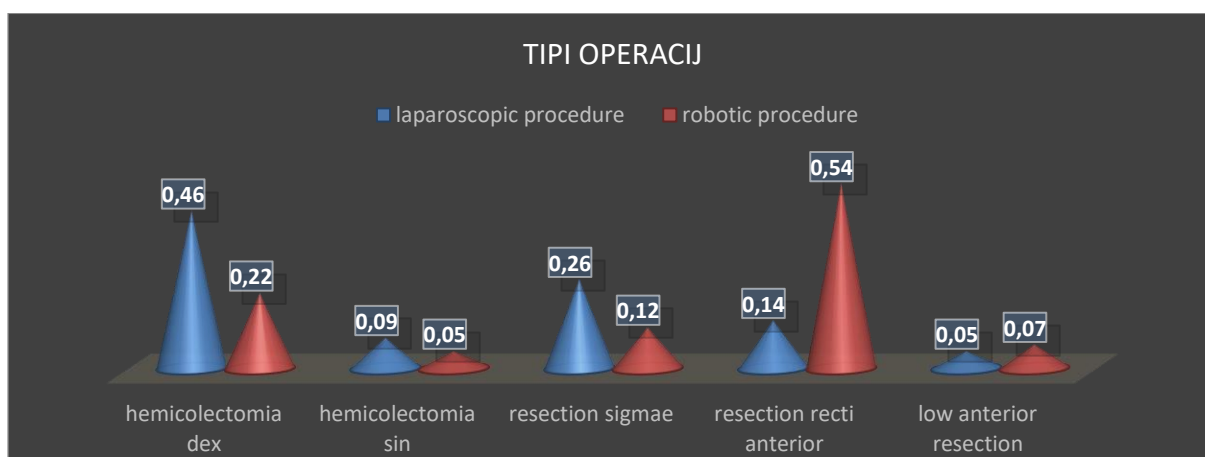
**Graf 1:** Analizirane laparoskopske operacije kolorektalnega karcinoma



**Graf 2:** Analizirane robotsko-asistirane operacije kolorektalnega karcinoma



**Graf 3:** Lokalizacija tumorja pri robotskih in laparoskopskih posegih



**Graf 4:** Tipi operacij pri robotskih in laparoskopskih posegih

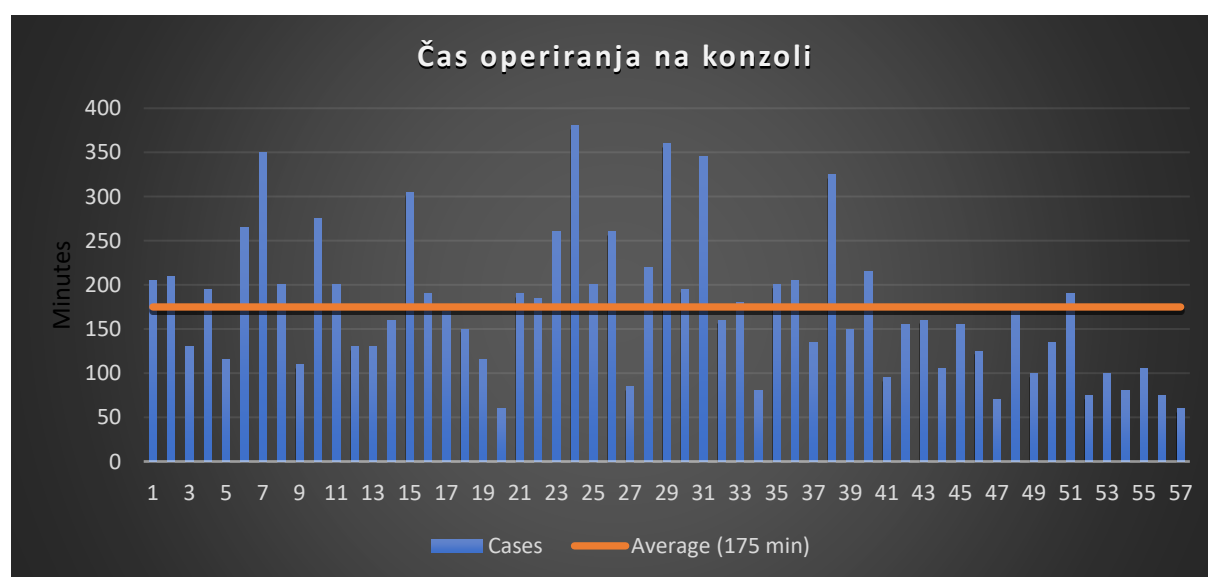
## REZULTATI

Pri vseh bolnikih je bila opravljena radikalna resekcija. Povprečno število izoliranih bezgavk pri robotski metodi je bilo 19, pri laparoskopski metodi pa 15,5. Pri robotsko operiranih bolnikih je bila **hospitalizacija** krajša (povprečno 7,3 dni), po drugi strani pa je bil čas robotskih operacij daljši od laparoskopskih. Intraoperativna izguba krvi je bila pri robotski metodi manjša (50-120 ml) v primerjavi z laparoskopsko (100-300 ml). Konverzija v odprto operacijo je bila pri robotski metodi nižja (4,5 %) kot pri laparoskopski metodi (7 %). Laparoskopska metoda je imela pogostejše zaplete 9 (10,3 %), robotska pa 4 (9 %). V 10 letih spremljanja je umrlo 9 laparoskopsko operiranih (10,3 %) (5 zaradi srčno-žilne bolezni, 4 zaradi napredovanja bolezni). V tem obdobju so umrli 3 robotsko operirani bolniki (6 %), eden zaradi napredovanja bolezni, drugi zaradi bolezni srca in ožilja. Najpogostejša operacija je bila desna

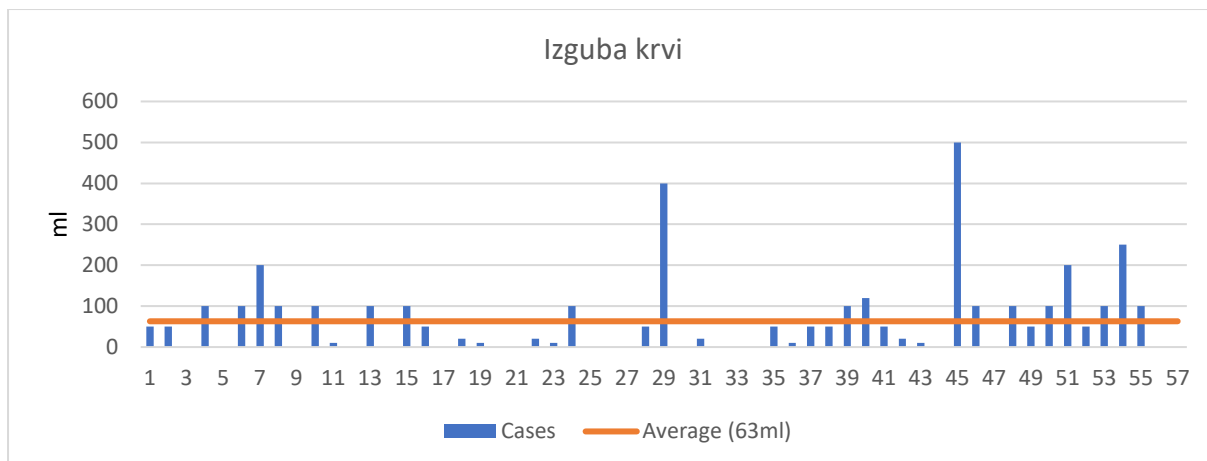
hemikolektomija (46 %) z laparoskopskim posegom, pri robotski metodi pa sprednja resekcija rektuma (54 %).

**Tabela 1:** Primerjava laparoskopsko in robotsko-asistiranih operacij.

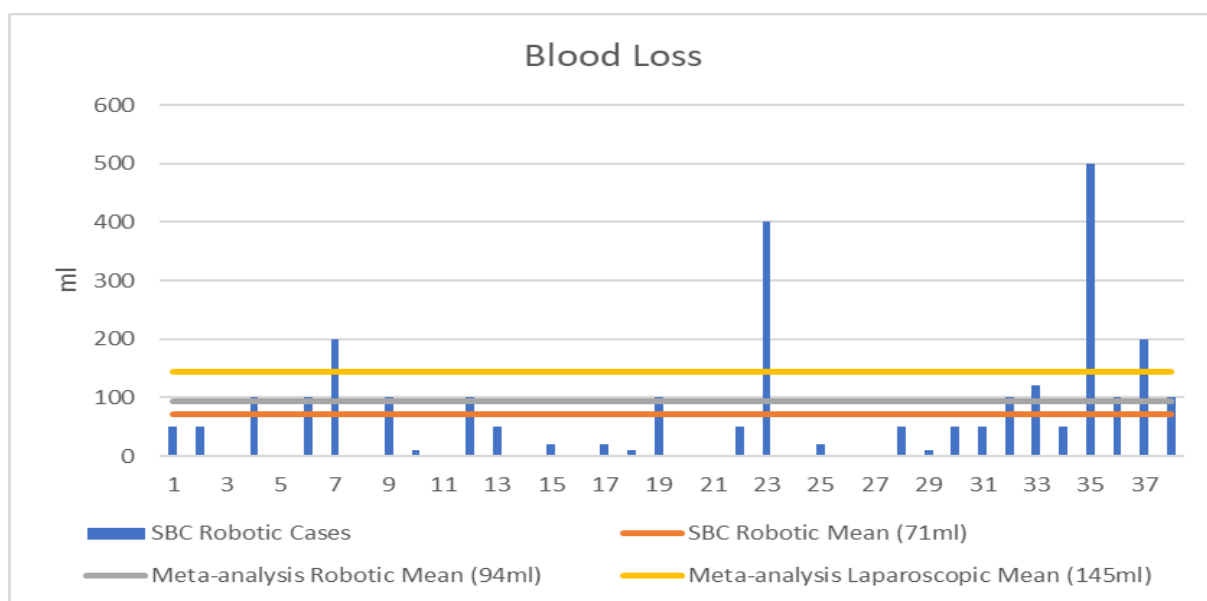
	Laparoskopska operacija	Robotska operacija
Trajanje operacije (min)	187,6 min.	186,6 min (operacije na konzoli)
Interoperativna izguba krvi (ml) povprečno	100-300 ml	50-120 ml
Povprečno število bezgavk	15,5	19
Čas do zaužitja hrane (v dnevih)	4,6	3,7 dni
Čas do odvajanja blata (v dnevih)	4,1 dni	4,5 dni
Dolžina hospitalizacije (v dnevih)	10,3 dni	7,3 dni
Komplikacije (n%)	(10,3%)	(9,0%)
Konverzija v odprto kirurgijo (n%)	(7%)	(4,5%)



**Graf 5:** Čas operiranja na konzoli pri robotskih operacijah

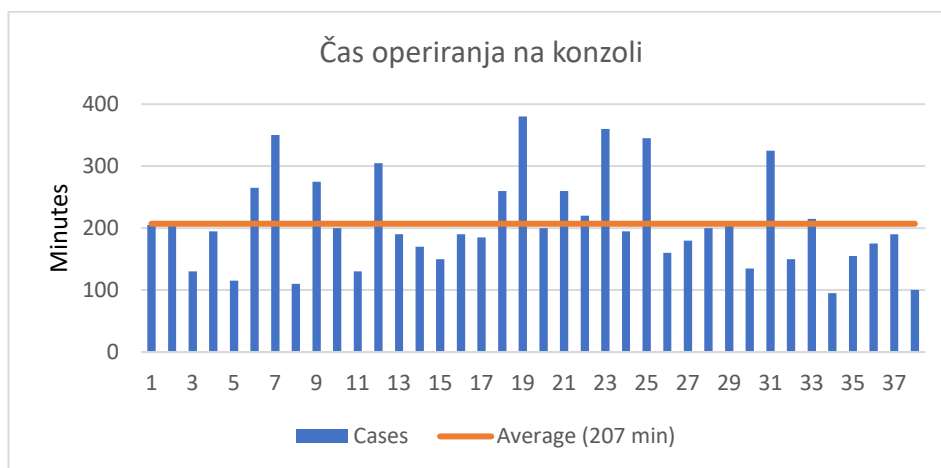


**Graf 6:** Intraoperativna izguba krvi pri robotskih posegih



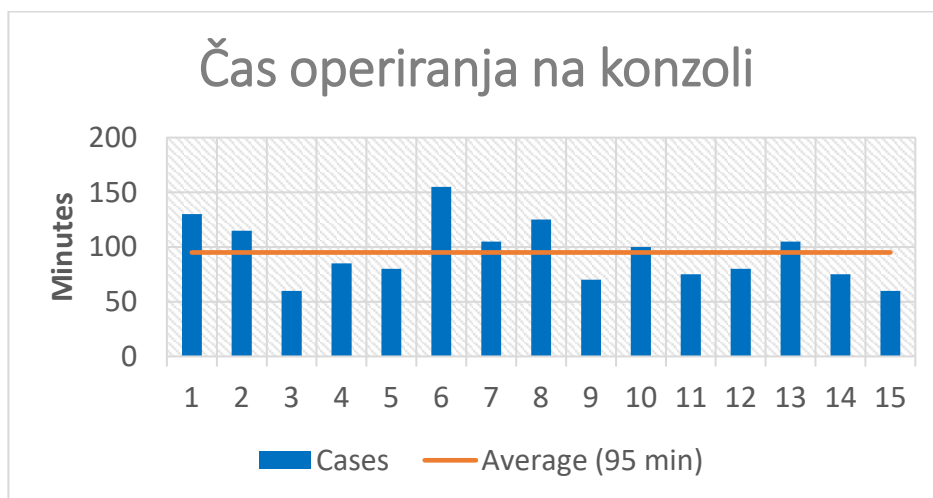
**Graf 7:** Primerjava itraoperativne izgube krvi pri robotskih in laparoskopskih posegih

**Nizka anteriorna resekcija:**



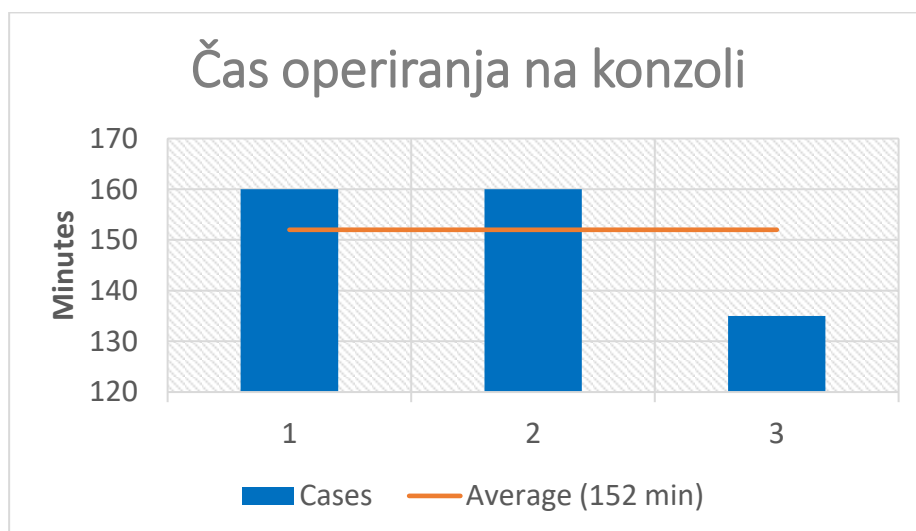
**Graf 8:** Čas operiranja na konzoli pri robotskih operacijah nizke anteriorne resekcije

**Desna hemikolektomija:**

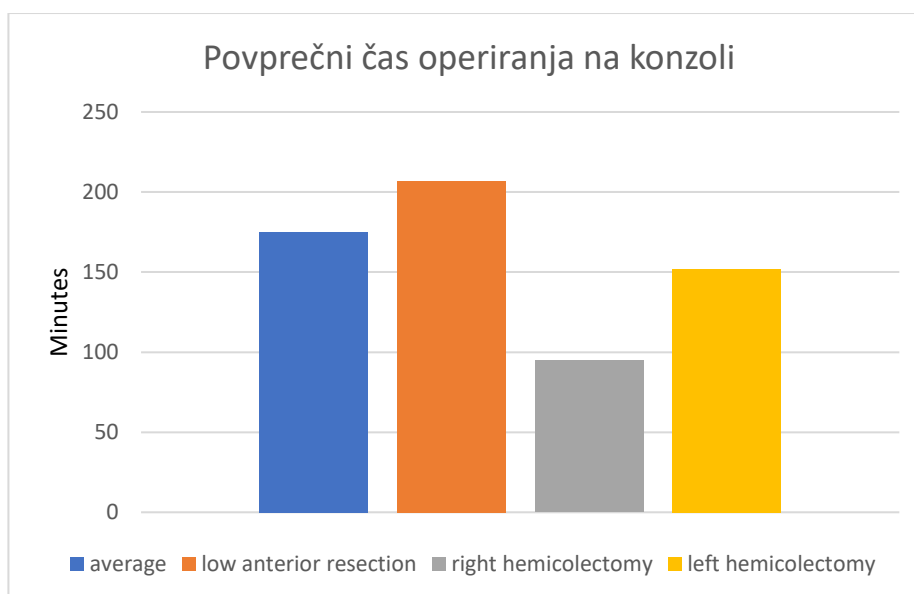


**Graf 9:** Čas operiranja na konzoli pri robotskih posegih desne hemikolektomije

**Leva hemikolektomija:**



**Graf 10:** Čas operiranja na konzoli pri robotskih posegih leve hemikolektomie



**Graf 11:** Povprečen čas operiranja na konzoli pri robotskih posegih

## RAZPRAVA

Iz literature je razvidno, da je laparoskopna kolorektalna kirurgija v primerjavi z odprto kirurgijo varna in učinkovita<sup>1</sup>. Ostaja pa dejstvo, da je laparoskopna kirurgija, npr. TME, tehnično zahtevna, ima daljšo učno krivuljo, visok odstotek konverzij in pozitivnih CRM v primerjavi z robotsko kirurgijo<sup>2,3</sup>. Robotska kirurgija karcinoma rektuma omogoča s svojo tehnologijo («endowrist» prijemale, 3 DHD pogled) natančno operiranje, kar se odraža v manjši izgubi krvi, nižjim odstotkom konverzij in daljšim operativnim časom<sup>4,5</sup>. Čas operacije je odvisen od vrste robotske tehnike<sup>6-8</sup>. Mnogo študij dokazuje tudi krajšo hospitalizacijo<sup>9-11</sup>. Preklopov (konverzij) v odprto metodo je statistično manj: robotska metoda 0 % do 9,4 %, laparoskopna metoda 0 % do 22 %<sup>12-14</sup>. Ni pa se pokazala signifikantna razlika glede števila izoliranih bezgavk ter odstotkom pozitivnih robov. Slabost robotske kirurgije je pomanjkanje taktilnega občutka, kolizija oz. trk prijemalek in zunanjih rok, ki nam lahko onemogoča poseg. Cena robotskega sistema ter robotskih inštrumentov je še vedno previsoka<sup>15,16</sup>. Bistvena prednost robotske kirurgije pa je boljše prepariranje in ohranjanje živčnih struktur v medenici in s tem urinarne funkcije<sup>17</sup> in erektilne funkcije<sup>18</sup>.

## ZAKLJUČEK

RCS je obetavna tehnika in je varna in učinkovita alternativa LCS za kolorektalno kirurgijo. Prednosti RCS vključujejo zmanjšane interoperativne izgube krvi, nižja stopnja konverzije in krajši čas do obnovitve črevesne funkcije. Potrebne so nadaljnje študije za opredelitev finančnih učinkov RCS in učinkov RCS na dolgoročne onkološke rezultate.

## Literatura in viri:

1. Abraham NS, Byrne CM, Young JM, Solomon MJ. Meta-analysis of non-randomized comparative studies of the short-term outcomes of laparoscopic resection for colorectal cancer. *ANZ J Surg.* 2007;77:508-516.
2. Ceconello I, Araujo SE, Seid VE, Nahas SC. Laparoscopic total mesorectal excision: early and late results. *Asian J Endosc Surg.* 2011;4:99-106.
3. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM. Shortterm endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1718-1726.
4. Memon S, Heriot AG, Murphy DG, Bressel M, Lynch AC. Robotic versus laparoscopic proctectomy for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2095-2101.
5. Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H, Ma Y. Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery for colorectal disease, focusing on rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3727-3736.
6. Choi DJ, Kim SH, Lee PJ, Kim J, Woo SU. Single-stage totally robotic dissection for rectal cancer surgery: technique and short-term outcome in 50 consecutive patients. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1824-1830.
7. Hellan M, Stein H, Pigazzi A. Totally robotic low anterior resection with total mesorectal excision and splenic flexure mobilization. *Surg Endosc.* 2009;23:447-451.
8. Park YA, Kim JM, Kim SA, Min BS, Kim NK, Sohn SK, Lee KY. Totally robotic surgery for rectal cancer: from splenic flexure to pelvic floor in one setup. *Surg Endosc.* 2010;24:715-720.
9. Baik SH, Ko YT, Kang CM, Lee WJ, Kim NK, Sohn SK, Chi HS, Cho CH. Robotic tumor-specific mesorectal excision of rectal cancer: short-term outcome of a pilot randomized trial. *Surg Endosc.* 2008; 22:1601-1608.
10. Kim NK, Kang J. Optimal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: the Role of Robotic Surgery from an Expert's View. *J Korean Soc Coloproctol.* 2010;26:377-387.
11. Alimoglu O, Atak I, Kilic A, Caliskan M. Robot-assisted laparoscopic abdominoperineal resection for low rectal cancer. *Int J Med Robot.* 2012;8:371-374.
12. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD003432.
13. Patriti A, Ceccarelli G, Bartoli A, Spaziani A, Biancafarina A, Casciola L. Short- and mediumterm outcome of robot-assisted and traditional laparoscopic rectal resection. *JLS.* 2009;13:176-183.
14. Baik SH, Kwon HY, Kim JS, Hur H, Sohn SK, Cho CH, Kim H. Robotic versus laparoscopic low anterior resection of rectal cancer: short-term outcome of a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1480-1487.

15. Mirnezami AH, Mirnezami R, Venkatasubramaniam AK, Chandrakumaran K, Cecil TD, Moran BJ. Robotic colorectal surgery: hype or new hope? A systematic review of robotics in Colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2010;12:1084-1093.
16. Baek SJ, Kim SH, Cho JS, Shin JW, Kim J. Robotic versus conventional laparoscopic surgery for Rectal cancer: a cost analysis from a single institute in Korea. *World J Surg.* 2012;36:2722-2729.
17. Kim JY, Kim NK, Lee KY, Hur H, Min BS, Kim JH. A comparative study of voiding and sexual function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer: laparoscopic versus robotic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2485-2493.
18. Luca F, Valvo M, Ghezzi TL, Zuccaro M, Cenciarelli S, Trovato C, Sonzogni A, Biffi R. Impact of robotic surgery on sexual and urinary functions after fully robotic nerve-sparing total mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg.* 2013;257:672-678.



# REKONSTRUKCIJA STERNALNEGA DEFEKTA PO KRONIČNEM GLIVIČNEM VNETJU STERNOTOMIJSKE RANE Z MIŠIČNIM REŽNJEM (VRAM)

## RECONSTRUCTION OF STERNAL DEFECT AFTER CHRONIC FUNGAL INFECTION OF STERNOTOMY WOUND WITH MUSCLE FLAP (VRAM)

**Klemen Lovšin, Aleš Porčnik, Dime Stefanovski, Tadeja Kolar,  
Primož Trunk**

**Ključne besede:**

sternotomija; infekt; rekonstrukcija; mišični reženj; glivična okužba

**Key words:**

sternotomy; infection; reconstruction; muscle flap; fungal infection

### IZVLEČEK

Med redkejšo zaplete po sternotomiji spadajo tudi okužbe operativne rane, ki močno zmanjšajo preživetje pacientov. V manj kot 5 % okužb je dokazan povzročitelj *Candida spp.* Predstavljamo primer pacientke, kateri smo rekonstruirali sternalni defekt po kroničnem glivičnem vnetju sternotomijske rane z vezanim mišičnim režnjem. Ključ do uspešne rekonstrukcije je pravočasni multidisciplinarni pristop. Predpogoj sta ustrezna in zadostna nekrektomija ter usmerjena antimikrobna terapija.

### ABSTRACT

Surgical wounds infection is a rare complication after sternotomy which greatly reduces patient's survival. *Candida spp.* is the cause of infection in less than 5% of cases. We present the case of a patient in whom we reconstructed a sternal defect after chronic fungal infection of a sternotomy wound with a pedicled muscle flap. The key to successful reconstruction is a timely multidisciplinary approach. Adequate and sufficient necrectomy and targeted antimicrobial therapy are prerequisites to success.

## UVOD

Med pomembne zaplete po sternotomiji in kirurški revaskularizaciji miokarda z obvodi spadajo tudi okužbe kirurške rane. Opisana incidenca okužb kirurške rane po sternotomiji je med 0,8–6,0 %<sup>1</sup>. Najpogosteje so povzročitelji okužb stafilokoki, redkeje so opisani primeri okužb z Gram negativnimi mikrobi, mikoplazmami in glivami<sup>2</sup>. V manj kot 5 % okužb je dokazan povzročitelj *Candida spp.* V tem prispevku opisujemo uspešen primer rekonstrukcije sternalnega defekta po kroničnem glivičnem vnetju sternotomijske rane z mišičnim režnjem.

## PREDSTAVITEV PRIMERA

72-letna pacientka z znano SB tipa 2, arterijsko hipertenzijo, anemijo, akutno respiratorno odpovedjo, zastojno srčno odpovedjo, stanjem po NSTEMI in trižilno koronarno boleznijo je bila zaradi predvidene kirurške revaskularizacije srca premeščena s KO za kardiologijo na KO za kirurgijo srca in ožilja, UKC LJ.

Kardiovaskularni (KV) kirurgi so opravili kirurško revaskularizacijo miokarda z obvodi (*angl. coronary artery graft bypass – CAGB*) (LIMA-LAD, SVG-OM1, PDA). 14 dni po posegu smo tekom hospitalizacije prvič opazili izcedek iz pooperativne rane in odvzeti so bili brisi za mikrobiološke preiskave, ki je pokazal prisotnost glive *Candida albicans* v izcedku. Po odpustu je pacientka prihajala na redne UZ kontrole plevralnega prostora in perikarda zaradi postkardiotomijskega sindroma. Po dogovoru z infektologi se za antimikotično terapijo pri pacientki nismo odločili, ker je bil izcedek minimalen in vnetni parametri so bili v mejah normale.

6 mesecev pozneje je pacientka padla in utrpela pertrohanterni zlom levega kolka. Sprejeta in operirana je bila na KO za travmatologijo. Zaradi vztrajajočega kroničnega izcejanja nad prsnico so bili tekom hospitalizacije konzultirani tudi KV kirurgi.

Opravili smo CT toraksa in fistulografijo, kjer je bila opisana kolekcija velikosti 15 x 10 x 6 mm v podkožju pred sternumom, tekočinska kolekcija velikosti 25 x 21 x 12 mm v področju 6. interkostalnega stika ter kronični osteitis v predelu korpusa sternuma in absces pod ksifoidom sternuma.

Po opravljeni osteosintezi je bila bolnica ponovno operirana s strani KV kirurgov, ki so odvzeli bris za mikrobiološke preiskave, drenirali tekočinsko kolekcijo, napravili nekrektomijo in izpiranje ter namestili VAC (*angl. vacuum assisted closure*) na predel kronične rane. Tekom te hospitalizacije je bil VAC enkrat menjan in nato odstranjen 6 dni po prvi namestitvi. Ob odstranitvi VAC-a je bil odstranjen tudi eksponiran osteosintetski material (žičnati šivi prsnice po KV operaciji). Ponovno je bila narejena nekrektomija in izpiranje rane, ki je bila zaprta s sekundarnimi šivi.

Iz odvzetih mikrobioloških vzorcev je ponovno prišlo do porasta *Candida albicans* in dodatno še *Klebsiella pneumoniae*. Glede na rezultate brisov, lokalno stanje in

negativne vnetne parametre se infektologi niso odločili za antibiotično ali antimikotično zdravljenje.

Tri tedne po odpustu je bila ponovno sprejeta na KO za kirurgijo srca in ožilja zaradi fistule sternalno, kjer se je izcejalo iz rane. Iz odvzetih brisov je ponovno porasla *Candida albicans*. Tekom hospitalizacije je bil 17-krat menjan VAC, napravljenih je bilo več nekrektomij in odvzemov vzorcev. Po standardnem protokolu zdravljenja smo čakali, da bosta dva zaporedna vzorca brisov oziroma tkiva negativna na mikrobioloških preiskavah pred zaprtjem rane.

Ob zadnjem posegu smo sternalni defekt rekonstruirali z vezanim mišičnim režnjem VRAM (*angl. vertical rectus abdominis muscle*). Tekom posega je bilo ugotovljeno, da sta bili srednja in spodnja tretjina sternuma destruirani, ostal je sicer posteriorni del sternuma. Potrebno je bilo obojestransko resecirati tudi kostohondralne stike 4.–6. rebra. Osteomielitis je bil potrjen s histopatološko preiskavo.

Pacientka je po navodilu infektologa prejela flukonazol 57 dni ter amoksiklav (amoksicilin in klavulanska kislina) 12 dni in nato cefepim (cefalosporin 4. generacije) 48 dni.

Mesec dni po rekonstrukciji je bila odpuščena domov, rana je bila zaceljena, čas hospitalizacije je bil 83 dni. Tekom hospitalizacije je pri gospe prišlo do kognitivnega upada. Po konzultaciji z nevrologom in psihiatrom naj bi bile vzrok številne splošne anestezije ob operativnih posegih. Tri mesece po rekonstrukciji je gospa brez znakov za recidiv. Splošni kognitivni upad se je izboljšal.



**Slika 1:** Defekt sternalno.



**Slika 2:** Dvig VRAM reznja.



**Slika 3:** Zadostna dolžina reznja doseže defekt.



**Slika 4:** Stanje ob kontrolnem pregledu 3 mesece po posegu.

## RAZPRAVA

Pri okužbi sternotomijske rane s *Candido spp.* pogosto pozno ugotovimo povzročitelja okužbe, zato je navadno zakasnjeno tudi usmerjeno zdravljenje. Pri tovrstnih okužbah so simptomi in znaki manj jasni<sup>2</sup>.

Za dokaz vnetja standardni rentgenski posnetki ne zadoščajo<sup>2</sup>. Potrebno je opraviti CT toraksa, kar smo opravili tudi pri naši pacientki. Opravljena je bila tudi fistulografija, ki je natančno opredelila lokacijo okužbe.

Obstajajo številne klasifikacije, ki razvrščajo okužbe sternotomijske rane glede na časovno umestitev okužbe, klinične znake nestabilnosti prsnice in pridruženi dejavniki tveganja. Pri naši pacientki je šlo za tip 2 okužbo po Pairoleru, tip 2 po Rupprech Schmidu in tip 3b po El Oakleyu<sup>1</sup>.

Pri pacientki smo z mikrobiološkimi brisi večkrat izolirali *Candido albicans*, ki bi sprva lahko bila tudi zgolj naključna najdba. To je sicer najbolj pogosta vrsta *Candide spp.*, ki povzroča osteomielitis. Težava pri tem povzročitelju je tudi, da ustvari biofilm v globljih predelih rane, s čimer se poveča odpornost na antimikotike<sup>1</sup>.

Rekonstrukcija sternalnih defektov je zelo kompleksna in mora biti za vsakega pacienta individualna. Priporočljivo, da je plastični kirurg vključen v zdravljenje tovrstnih zapletov čim prej oz. ob postavitvi suma na okužbo rane ter ob prvotni

nekrektomiji<sup>3</sup>. Cilj zdravljenja mora biti čimprejšnja rekonstrukcija sternalne rane z režnjem, saj vsak dan poveča možnost nastanka kronične okužbe, hkrati se dokazano zmanjšata tudi umrljivost in čas hospitalizacije<sup>3</sup>.

Glede na velikost in predvsem lego defekta je kritje možno z lokalnimi perforatorskimi režnji, mišičnimi režnji (velika prsna mišica (ena ali obe), prema trebušna mišica, široka hrbtna mišica) ali omentumom. Mišični reženj, ki zajema obe veliki prsni mišici je bolj uporaben za rekonstrukcijo zgornjih dveh tretjin prsnice<sup>3,4</sup>. Prav tako se za zgornjo tretjino prsnice lahko uporabi reženj široke hrbtne mišice.

Pri rekonstrukciji defektov v predelu prsnice moramo imeti v mislih pridružen infekt in stabilnost prsnice. Osnova za uspešno rekonstrukcijo sta zadostna nekrektomija mehkih tkiv in kostnine, nato pa kritje defekta z dobro prekrvljenim tkivom in ustrezno antimikrobno terapijo<sup>3</sup>.

Ob načrtovanju rekonstrukcije smo se odločili za kritje z VRAM mišičnim režnjem. Prednost tovrstne rekonstrukcije je, da lahko krijemo sorazmerno velike defekte na prsne košu in obliteriramo prazen prostor. Doseže predvsem spodnjo tretjino prsnice, kar je bilo potrebno rekonstruirati tudi v našem primeru<sup>3</sup>. Ima zanesljivo prekrvljenost preko dveh večjih žilnih pecljev. Prvi je DIEA (*angl. deep inferior epigastric artery*), ki je veja arterije iliake interne in DSEA (*angl. deep superior epigastric artery*), ki je veja arterije mamarije interne<sup>5</sup>. Slednja je bila pri pacientki ohranjena, zato je bila rekonstrukcija s tem režnjem možna.

Pacientka je osem tednov prejemale flukonazol, ki je zdravilo izbora pri osteomielitish, ki ga povzroča *Candida spp.*<sup>6</sup>. Zaradi izolacije bakterije *Klebsiella pneumoniae* je bila potrebna eskalacija antibiotične terapije s cefalosporinom 4. generacije.

## ZAKLJUČEK

Okužba sternotomijske rane je redek zaplet, ki bistveno zmanjša preživetje pacienta. Ob kroničnih glivičnih okužbah so lahko simptomi in znaki okužbe zabrisani oziroma nejasni. Ključ do uspeha je večkrat in dobro očistiti kirurško rano ob podporni terapiji z VAC-om ter nastalo vrzel zapolniti z dobro prekrvljenim mišičnim režnjem ob ustrezni antimikrobni terapiji. K zdravljenju moramo pristopiti pravočasno in multidisciplinarno.

## Literatura in viri:

1. Schiraldi L, Jabbour G, Centofanti P, Giordano S, Abdelnour E, Gonzalez M, et al. Deep sternal wound infections: Evidence for prevention, treatment, and reconstructive surgery. *Arch Plast Surg.* 2019;46(4):291-302.

2. Malani PN, McNeil SA, Bradley SF, Kauffman CA. *Candida albicans* sternal wound infections: a chronic and recurrent complication of median sternotomy. *Clin Infect Dis.* 2002;35(11):1316-20.
3. Hever P, Singh P, Eiben I, Eiben P, Nikkhah D. The management of deep sternal wound infection: Literature review and reconstructive algorithm. *JPRAS Open.* 2021;28:77-89.
4. Scholl L, Chang E, Reitz B, Chang J. Sternal osteomyelitis: use of vacuum-assisted closure device as an adjunct to definitive closure with sternectomy and muscle flap reconstruction. *J Card Surg.* 2004;19(5):453-61.
5. Chung KC TC, Gosain A, Guntner GC, Mehrara BJ. *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* 8th Edition ed: Wolters Kluwer Health; 2019.
6. Neofytos D, Huprikar S, Reboli A, Schuster M, Azie N, Franks B, et al. Treatment and outcomes of *Candida* osteomyelitis: review of 53 cases from the PATH Alliance® registry. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(1):135-41.

# IMUNOTERAPIJA RAKA PROSTATE

## IMMUNOTHERAPY OF PROSTATE CANCER

**Simon Hawlina, Helena Haque Chowdhury, Tomaž Smrkolj, Robert Zorec**

### **Ključne besede:**

imunoterapija; dendritične celice; tumorsko mikrookolje; biološki označevalci; levkaferenza

### **Key words:**

immunotherapy; dendritic cells; tumor microenvironment; biological markers; leukapheresis

### **IZVLEČEK**

Rak prostate je pri moških najpogosteje diagnosticirana oblika raka in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakavega obolenja tako v Sloveniji kot tudi drugje v razvitem svetu. Pri približno tretjini kastriranih bolnikov se razvije na kastracijo odporna oblika raka prostate (KORP), kjer rakave celice niso več odvisne od odtegnitve androgenov, ki sicer predstavlja osnovno obliko zdravljenja napredne faze bolezni in je trenutno neozdravljiva. Terapija za to obliko raka prostate obsega širok spekter razpoložljivih zdravil, vključno s kemoterapijo, radioterapijo, dodatno hormonsko terapijo (zaviralci učinkov androgenov) in imunoterapijo. Zdravljenje z zdravili podaljšuje preživetje in ohranja kvaliteto življenja bolnikov. Ne poznamo pa še optimalne kombinacije in zaporedja teh terapij. Zdravila niso vedno primerna za vsakega bolnika zaradi spremljajočih bolezni ali škodljivih učinkov terapij ali obojega, zato obstaja nujna potreba po novih terapevtskih možnostih. Napredek na področju imunoterapije raka z mehanizmom zaviranja imunskih kontrolnih točk (npr. ipilimumab, zaviralec anti-CTLA-4) ni pokazal koristi preživetja pri bolnikih s KORP. Tudi drugi imunološki pristopi niso dali jasnih rezultatov in posredno onemogočili preboj tovrstne terapevtske strategije v klinično uporabo. Tako je danes edina odobrena imunoterapija za bolnike s KORP celično zdravilo sipuleucel-T, ki pa je bolnikom dostopno le ponekod v svetu. Raziskava inovativnega cepiva z avtolognimi imunohibridomi (aHyC) je pokazala, da je priprava v Sloveniji mogoča (podeljena odobritev s strani Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)), da je zdravljenje z aHyC varno, da se kakovost življenja in tudi posamezni psihofizični kazalniki niso značilno spremenili, ampak so ostali nespremenjeni, da vpliva na terapije na večino merjenih parametrov nismo dokazali. Morda smo odkrili nov biološki označevalec s katerim bomo lahko ocenjevali vpliv terapije in napovedali prognozo bolezni. Z nadaljnjimi raziskavami na večjem številu bolnikov nam bo morda uspelo potrditi rezultate operativne raziskave in odkriti še kaj novega.



## ABSTRACT

Prostate cancer is the most frequently diagnosed form of cancer in men and the second most common cause of cancer-related death both in Slovenia and elsewhere in the developed world. Approximately one-third of castrated patients develop a castration-resistant form of prostate cancer (CRPC), where the cancer cells are no longer dependent on androgen withdrawal, which otherwise represents the basic form of treatment for the advanced stage of the disease and is currently incurable. Therapy for this form of prostate cancer includes a wide range of available medications, including chemotherapy, radiation therapy, additional hormone therapy (androgen blockers of new generation), and immunotherapy. Drug treatment prolongs survival and preserves the quality of life of patients. However, we do not yet know the optimal combination and sequence of these therapies. Medicines are not always suitable for every patient due to co-morbidities or adverse effects of therapies or both, so there is an urgent need for new therapeutic options. Advances in cancer immunotherapy with an immune checkpoint inhibition mechanism (e.g., ipilimumab, an anti-CTLA-4 inhibitor) have not shown a survival benefit in patients with CRPC. Other immunological approaches also did not give clear results and indirectly prevented the breakthrough of this type of therapeutic strategy into clinical use. Thus, today the only approved immunotherapy for patients with CRPC is the cellular drug Sipuleucel-T, but it is only available to patients in some parts of the world. Clinical research of an innovative vaccine with autologous immunohybridomas (aHyC) has shown that preparation in Slovenia is possible (approved by the Public Agency for Medicines and Medical Devices (JAZMP)), that treatment with aHyC is safe, that the quality of life and individual psychophysical parameters did not change significantly, but remained unchanged, but we did not prove the influence of the aHyC therapy on most of the measured parameters. We may have discovered a new biological marker with which we will be able to evaluate the impact of therapy and predict the prognosis of the disease. With further research on a larger number of patients, we may be able to confirm the results of the presented research and discover something new.

## UVOD

Rak prostate je pri moških najpogosteje diagnosticirana oblika raka in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakavega obolenja tako v Sloveniji kot tudi drugje v razvitem svetu<sup>1-3</sup>. V obdobju 2012–2016 je v Sloveniji za rakom prostate povprečno zbolelo 1.566 moških na leto (153,4/100.000), umrlo pa jih je 388 (38,0/100.000). Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je petletno čisto preživetje bolnikov v začetnem stadiju več kot 95 %, tistih z razsejano boleznijo pa komaj 29 %. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj imajo zboleli po 75. letu 82-odstotno petletno čisto preživetje, stari med 50 in 75 let ob diagnozi pa 96-odstotno<sup>3,4</sup>. S trenutnimi načini zdravljenja v začetnem obdobju dobro obvladljiva in ozdravljiva bolezen. Bolnike operiramo ali obsevamo. V lokalno napredujoči in razsejani obliki pa je bolezen neozdravljiva. Osnovna terapija je kemična ali kirurška kastracija, ki ji lahko priključimo kemoterapijo ali protiangrogena zdravila nove generacije<sup>5-7</sup>. Celice raka prostate so namreč odvisne od androgenov in so podvržene apoptozi, če jim odvzamemo androgene. Z odtegnitvijo androgenov (ADT, *angl.* androgen deprivation therapy) deloma preprečimo rast, razvoj in razmnoževanje rakavih celic prostate. Na

kastracijo občutljivi rak prostate kljub odtegnitvi androgenov v večini primerov napreduje v KОРP, ki je opredeljen s kastracijsko vrednostjo testosterona (< 50 ng/dl), dinamiko rasti prostatično specifičnega antigena (PSA) in/ali na scintigrafiji skeleta ali računalniški tomografiji vidnim napredovanjem razsejane bolezni, pojavom na novo vidnih zasevkov ali poslabšanjem kliničnih znakov bolezni<sup>8,9</sup>. Epidemiološki podatki o bolnikih s kastracijsko odpornim rakom prostate (KОРP) so pomanjkljivi, saj v šifrantu **mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10-AM)** ni posebne šifre, ki bi jo zdravniki lahko uporabili za opis KОРP. Glede na podatke iz tuje literature je incidenca KОРP pri kastriranih bolnikih 8,3/100.000, pri vseh bolnikih z rakom prostate pa 3,8/100.000<sup>10,11</sup>. Preživetje teh bolnikov je slabo, ocenjeno na 13,5 do 40 mesecev<sup>10,12</sup>, odvisno od simptomov, razširjenosti zasevkov in časa podvojitve PSA (PSA-DT, *angl.* PSA doubling time)<sup>13</sup>.

## ZDRAVLJENJE KОРP

Cilj zdravljenja bolnikov s KОРP je podaljšanje preživetja in/ali izboljšanje kakovosti življenja. Za zdravljenje teh bolnikov smo imeli ob ADT dolga leta na voljo le kemoterapijo z docetakselom. V zadnjem desetletju pa smo priča vzponu novih strategij zdravljenja in obvladovanja raka prostate, ki so upočasnile napredovanje in širjenje bolezni, zmanjšale zaplete ter podaljšale preživetje ob izboljšanju kakovosti življenja. Boljše razumevanje mehanizmov odpornosti proti sistemskemu zdravljenju in biologije napredovelega raka prostate je vodilo v razvoj novih uspešnih protirakavih zdravil. Odkrita so bila različna zdravila, ki sta jih tako evropska (*angl.* European Medicines Agency, EMA) kot ameriška (*angl.* Food and Drug Administration, FDA) agencija za zdravila odobrili za bolnike s KОРP. To so: sipuleucel-T, pembrolizumab, enzalutamid, abirateronacetat, apalutamid, darolutamid, kabazitaksel, radij 223 in zaviralci PARP (poli-ADP-riboza polimeraze)<sup>14</sup>. Zdravila so relativno učinkovita, uporabljamo jih kot monoterapije, ne poznamo pa še optimalne kombinacije in zaporedja teh terapij.

## IMUNOTERAPIJA RAKA PROSTATE

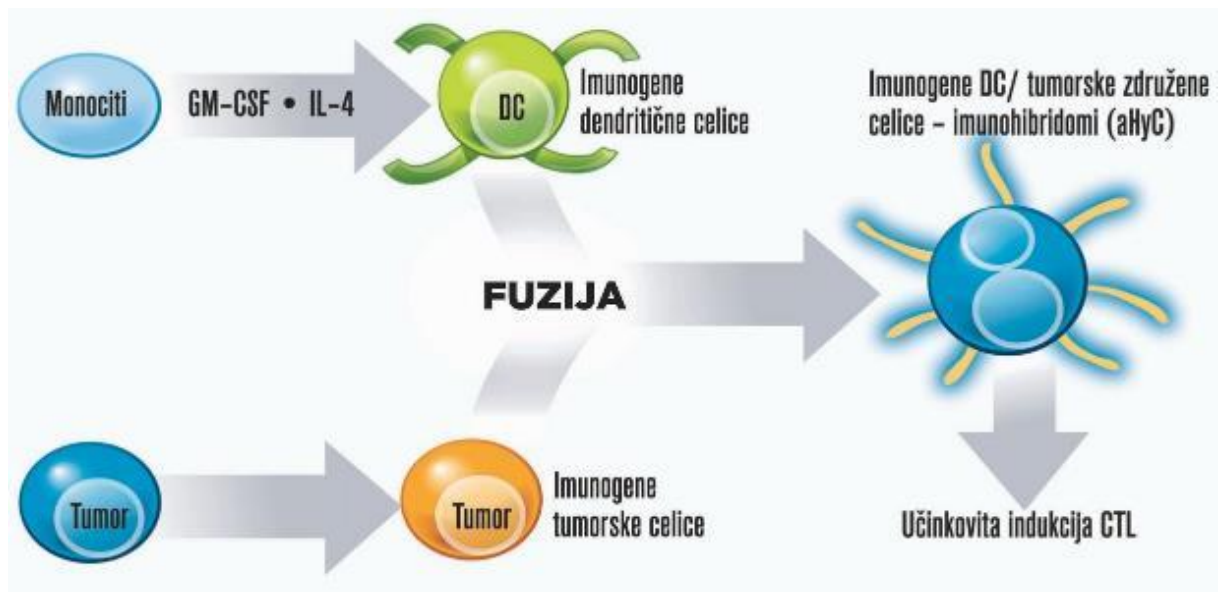
Zgodovinsko gledano so prvo cepivo proti raku na osnovi tumorskih celic in tumorskih lizatov razvili leta 1980. Znanstveniki so za zdravljenje kolorektalnega raka uporabili avtologne tumorske celice<sup>15</sup>. V zgodnjih devetdesetih letih prejšnjega stoletja je bil identificiran prvi človeški tumorski antigen pri melanomu<sup>16</sup>. To je odprlo novo poglavje na področju uporabe tumorskih antigenov v cepivih proti raku. Leta 2010 so za zdravljenje raka prostate uspešno uporabili cepivo (sipuleucel-T) na osnovi dendritičnih celic (DC). Nato so leta 2011 podelili Nobelovo nagrado za odkritje vloge DC v imunskem sistemu. Za prebojni članek leta 2013 so znanstveni uredniki izbrali objavljeno raziskavo znanstvenice Topalian s sodelavci na področju imunoterapije raka<sup>17</sup>. Leta 2018 je bila podeljena Nobelova nagrada za imunoterapijo rakavih

bolezni. Nedavni izbruh pandemije koronavirusa je spodbudil razvoj tehnologije cepiv in cepiva proti raku ponovno postavil v središče pozornosti. Trenutno je veliko cepiv proti raku še v fazi predkliničnih in kliničnih raziskav<sup>18</sup>.

Heterogenost raka prostate, odpornost proti zdravljenju in naraščajoča potreba po personalizirani terapiji vodijo najnovejše raziskave v združevanje različnih pristopov zdravljenja in odkrivanje novih zdravil. Zdravila niso vedno primerna za vsakega bolnika zaradi spremljajočih bolezni, interakcij med zdravili ali škodljivih učinkov terapij ali obojega, zato so nujno potrebne nove terapevtske možnosti, pri čemer trenutno veliko obeta tudi imunoterapija. Imunoterapevtske možnosti v boju proti malignomom so številne in jih lahko uporabljamo na različne načine. Veliko novih terapij že temelji na modulaciji imunskega sistema s ciljem okrepiti razkrivanje in prepoznavanje tumorskih antigenov oziroma prekiniti različne strategije tumorskega preživetja. Poleg tega so ugotovili, da imajo standardne onkološke terapije (npr. kemoterapija, radioterapija, ADT), ne samo citotoksičen učinek na tumorske celice raka prostate, ampak tudi imunološki, saj razpad celic povzroči sproščanje neoantigenov in aktivacijo citotoksičnih T celic<sup>19,20</sup>. Trenutne strategije imunskih terapij vključujejo monoklonska protitelesa proti tumorskim celicam ali molekulam, ki uravnavajo imunski odgovor (inhibitorji kontrolnih točk), celične terapije, kot so prenos *ex vivo* aktiviranih celic T in naravnih celic ubijalk, in cepiva proti raku, kot so celična cepiva z DC<sup>21-24</sup>. Cepiva proti raku večinoma uporabljajo s tumorjem povezane antigene in tumorsko specifične antigene za aktiviranje bolnikovega imunskega sistema. Teoretično bi cepivo lahko izzvalo tako specifično celično imunost kot humoralni imunski odziv, da prepreči rast tumorja in uniči tumorske celice<sup>25</sup>. V zadnjih letih je imunoterapija močno vplivala na zdravljenje razsejanega raka in spremenila standard oskrbe številnih vrst tumorjev. Medtem ko so nekateri razsejani raki, kot so maligni melanom, pljučni rak in karcinom ledvičnih celic pokazali dramatične odzive na imunoterapijo, rak prostate na splošno ni pokazal pomembnega odziva<sup>26, 27</sup>.

## **NAPREDNO CELIČNO ZDRAVILO Z AVTOLOGNIMI IMUNOHIBRIDOMI ZA PERSONALIZIRANO IMUNOTERAPIJO KASTRACIJSKO ODPORNEGA RAKA PROSTATE**

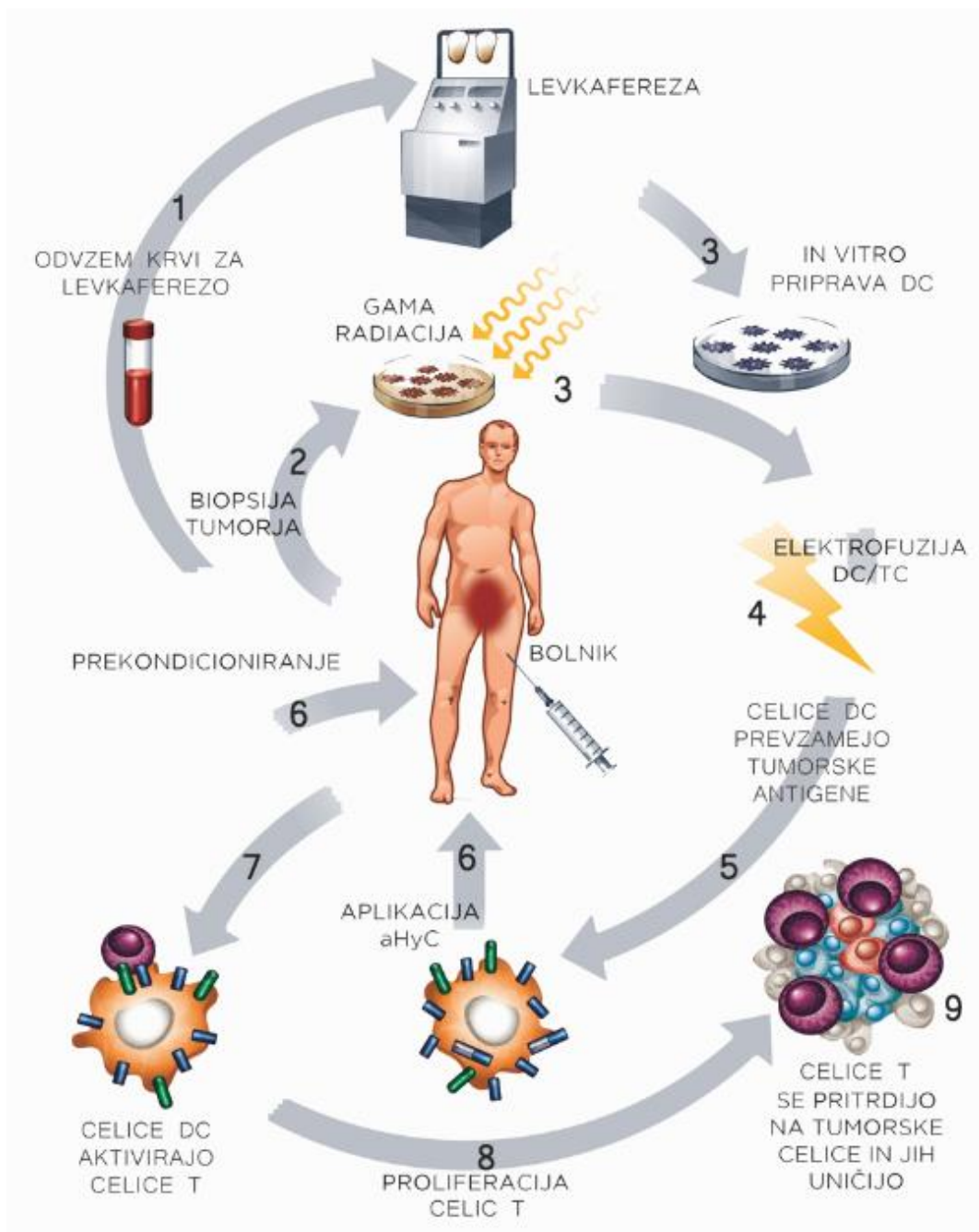
Skupina raziskovalcev v Sloveniji je razvila povsem avtologno celično cepivo tako, da je iz bolnikovih levkocitov pripravila dendritične celice, ki so specializirane za predstavljanje antigenov, in jih z metodo elektrofuzije združila z bolnikovimi lastnimi (avtolognimi) rakavimi celicami v t.i. imunohibridome (aHyC), ki so jih v klinično raziskavo vključeni bolniki prejeli subdermalno. Na tak, povsem personaliziran način, potem v telesu steče proces predstavljanja vseh antigenov rakave celice bolnikovemu imunskemu sistemu. Gre za predstavitev vseh, tudi neznanih tumorskih antigenov, saj ima rakava bolezen v vsakem bolniku individualen razvoj mutacij. V telesu bolnika se tako ponovno aktivirajo specifični imunski mehanizmi in upočasnijo napredovanje bolezni.



GM-CSF - granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor; IL-4 – interlevkin 4; CTL - citotoksični T-limfociti. (Vir: Simon Hawlina in Igor Ribič)

**Slika 1:** Shematski potek priprave celičnega cepiva z imunohibridomi aHyC.

Priprava avtolognega celičnega zdravila vključuje osamitev bolnikovih tumorskih celic prostate (transrektalni ultrazvok z biopsijo) in osamitev frakcije krvnih celic (monocitov) (levkaferenza), iz katerih v laboratoriju pripravimo zgodnjo fazo dendritičnih celic. Nato v posebni kamrici oba tipa celic, dendritične in obsevane tumorske, združimo tako, da se membrane celic zlijejo in nastanejo hibridne celice – imunohibridomi (aHyC), ki so sposobni učinkovite predstavitve tumorskih antigenov in moduliranja protitumorskega imunskega odziva bolnikov. Postopek poteka z elektrofuzijo membran v kontroliranih pogojih. Tako pripravljeno zdravilo aHyC smo bolnikom vbrizgali v telo 4x v obliki podkožnih injekcij v tritedenskih intervalih. Posegi so se opravili ambulantno.



DC – dendritične celice; TC – tumorske celice. (Vir: Simon Hawlina in Igor Ribič)

**Slika 2:** Shematski prikaz priprave celičnega cepiva aHyC in poteka zdravljenja.

Klinično raziskavo je izvedla skupina slovenskih raziskovalcev iz štirih ustanov - Celica, biomedicinski center; Univerzitetni klinični center Ljubljana; Univerza v Ljubljani - Medicinska fakulteta in Zavod za transfuzijsko medicino RS. Zajemala je tako razvoj novega celičnega zdravila, kot tudi klinično preskušanje tega zdravila na bolnikih z diagnozo KORP. Razvoj celičnega zdravila je potekal na Celici, biomedicinski center in Medicinski fakulteti UL. Klinično preskušanje tega zdravila na bolnikih z diagnozo KORP, pa je potekalo na kliničnem oddelku za Urologijo, UKC Ljubljana. Usmerjeno je bilo predvsem v preverjanje varnosti te terapije.

V randomizirano klinično raziskavo I/II. faze je bilo vključenih 22 moških z diagnozo KORP, zdravilo aHyC je prejelo 20 bolnikov. Z raziskavo smo ugotovili, da je terapija varna. Zabeležili smo le nekaj neželenih učinkov, povezanih s terapijo. Šlo je za simptome, podobe blažji gripi, ki pa so se posamično pojavljali le pri 5–25 % bolnikov. Pri tem se kakovost življenja bolnikov ni značilno spremenila, kot je to običajno pri zdravljenju raka z nekaterimi drugimi terapijami, ampak je ostala nespremenjena. Ugotovili smo, da je terapija pri bolnikih zavrla porast subpopulacije naravnih celic ubijalk (celice NK CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>), ki delujejo imuno-regulatorno, izločajo citokine in imajo tudi prometastatsko vlogo. Skladno s temi ugotovitvami je bilo med preminulimi bolniki preživetje izrazito daljše pri tistih, ki se jim je ta subpopulacija celic NK manj povečala v periferni krvi ( $R = -0,80$ ;  $p < 0,005$ ;  $n = 10$ ). Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z aHyC, je bilo 58,5 mesecev (95 % IZ, 45,4–71,7) po prvi aplikaciji<sup>28</sup>. Glede na podatke iz literature je bilo preživetje podaljšano za 16 mesecev v primerjavi z bolniki, ki imunoterapije niso prejeli. Bolniki, ki so prejeli aHyC, so v povprečju tudi kasneje in v manjšem deležu potrebovali nadaljnje zdravljenje s konvencionalno protitumorsko terapijo<sup>27</sup>.

Tako ima zdravilo aHyC kar nekaj prednosti pred do sedaj edino odobreno imunoterapijo raka prostate, sipuleucelom-T: dostopno je bolnikom v Sloveniji, je popolnoma avtologno, povzroča le blažje stranske učinke, teh je tudi bistveno manj, imunohibridomi predstavijo celicam imunskega sistema celoten nabor tumorskih antigenov in ne le enega, kot v primeru zdravljenja s sipuleucelom-T.

Ne glede na zapleteno pripravo, logistične ovire in kratko življenjsko dobo (nekaj ur), bi zdravilo aHyC (HybriCure) lahko pričeli uporabljati že v kratkem. Od leta 2009 je v EU v veljavi nova zakonodaja na področju bioloških zdravil za napredno zdravljenje, kamor se uvrščajo tkivno-inženirski izdelki, genetska terapijo in celična zdravila – med slednje sodi aHyC. Takšno zdravljenje je mogoče predpisovati po t.i. »bolnišnični izjemi«, s t.i. ne-rutinsko pripravo zdravila.

Kljub temu, da rezultati izvedene klinične raziskave kažejo, da je pristop personalizirane priprave celičnega cepiva za zdravljenje KORP in njegove uporabe v Sloveniji izvedljiv in učinkovit, je treba upoštevati in kritično obravnavati tudi nekatere možne omejitve le-te in sicer: majhno število bolnikov, monocentrična raziskava, nehomogen vzorec v raziskavo vključenih bolnikov, načrt klinične raziskave ni v naprej predvideval kontrolne skupine bolnikov.

## **OMEJITVE IMUNOTERAPIJE PRI RAKU PROSTATE**

### **a. TUMORSKO MIKROOKOLJE**

Tkivo raka prostate je sestavljeno iz tumorskih celic in komponent gostitelja (imunske celice, stroma in topni faktorji (citokini)), ki tvorijo tumorsko mikrookolje (TM). TM se spreminja s časom. V njem ves čas potekajo interakcije med imunskimi celicami,

stromalnimi celicami, neceličnimi komponentami in tumorskimi celicami, ki vplivajo na progresijo/regresijo tumorja ali odziv na zdravljenje<sup>19</sup>. Tako tumorske celice kot tudi stroma ustvarjajo neugodno okolje za učinkovit imunski odziv, kar vodi v progresijo tumorja in pobeg<sup>29</sup>. V stromi so fibroblasti, ki omogočajo preživetje tumorskim celicam, poleg tega pa sodelujejo pri razvoju hipoksičnega okolja, ki je izrazito neugodno za normalno delovanje imunskih celic<sup>30</sup>. V takšnih pogojih pride do rekrutacije imunosupresivnih celičnih populacij, funkcija protitumorskih efektorskih CD8<sup>+</sup>-limfocitov T in DC pa je zavrnjena<sup>31,32</sup>. Raziskave delovanja imunskega sistema v okolici rakavega tkiva prostate in v njem so potrdile prisotnost regulatornih limfocitov T (Treg), tumorskih makrofagov M2 in mieločnih supresorskih celic. Poleg tega so odkrili številne druge supresorske mehanizme, ki favorizirajo preživetje rakavih celic in sodelujejo pri širjenju raka. Izpostavil bi citokine, ki jih izločajo fibroblasti, tumorske celice in stromalne celice ter adenzin<sup>33,34</sup>. Raka prostate uvrščamo v tako imenovane imunsko hladne rake. V TM so izmerili relativno malo limfocitov T. To je deloma posledica majhnega skupnega mutacijskega bremena tumorja (*angl.* tumor mutational burden, TMB), ki so ga opazili pri raku prostate v primerjavi z drugimi raki (npr. maligni melanom, rak ledvic), in vodi do zmanjšane prisotnosti tumorskih neoantigenov, ki so nujni za učinkovit imunski odziv<sup>35-37</sup>. Poleg tega se tumorske celice imunskemu sistemu skrivajo s spremembo površinskih antigenov, tako da jih imunski sistem ne prepozna več kot tuje in zato bolezen lažje napreduje. Zaradi tovrstnih mehanizmov je treba najti ustrezne načine za prekinitev neučinkovitosti protitumorskih efektorskih limfocitov. Ključ do uspešnega zdravljenja KORP je razumevanje kompleksnosti tumorskih celic in njihovih interakcij v TM<sup>38</sup>.

## **b. BIOLOŠKI OZNAČEVALCI**

Čeprav pionirska po naravi, je bila raziskava IMPACT predmet številnih kritik<sup>39</sup>, ravno zaradi dejstva, ker terapija ni pomembno vplivala na določene končne cilje raziskave (npr. vrednosti PSA, čas do napredovanja bolezni, simptomi). Tako je težko razumeti in razložiti opaženo izboljšanje preživetja v skupini bolnikov, ki je prejela sipuleucel-T. Brez znanega napovednega biološkega označevalca, s katerim bi lahko ocenili učinkovitost terapije, je težko voditi zdravljenje in ocenjevati stanje bolezni. Uveljavlja se mnenje, da je kinetika kliničnega odziva po imunoterapiji s protitumorskimi cepivi je drugačna (zakasnela, podaljšana) v primerjavi s citotoksično terapijo oziroma terapijo s sodobnimi zaviralci signalizacije androgenskega receptorja<sup>40</sup>. Na področju raka prostate je bilo za oceno napovedi ali odločitev o načinu zdravljenja odkritih mnogo bioloških označevalcev, dejansko strogo preverjenih in potrjenih pa le nekaj<sup>41,42</sup>. Gre za merljive kazalnike nekega biološkega stanja oziroma bolezni. Za proučevanje normalnih/patoloških bioloških procesov ali farmakoloških/imunoloških odzivov na terapevtsko intervencijo jih merimo v krvi, urinu ali mehkih tkivih<sup>43</sup>.

Tako spremembe v subpopulaciji celic NK, ki smo jih odkrili v raziskavi in njihovo vlogo povezali s preživetjem, kažejo perspektivo na področju biomonitoringa bolezni

KORP<sup>27</sup>. V opravljene klinični raziskavi je bilo ugotovljeno, da je terapija z aHyC pri bolnikih zavrla porast subpopulacije naravnih celic ubijalk (celice NK CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>)<sup>28</sup>. Skladno s temi ugotovitvami je bilo med umrlimi bolniki preživetje izrazito daljše pri tistih, ki se jim je ta subpopulacija celic NK manj povečala v periferni krvi ( $R = -0,80$ ;  $p < 0,005$ ;  $n = 10$ ) po zdravljenju z aHyC. Ti rezultati nakazujejo, da bi bile lahko spremembe subpopulacije celic NK v periferni krvi nov biološki označevalec, ki bi nam bil lahko v pomoč pri oceni odgovora na terapijo aHyC. Ta opažanja bo treba potrditi v nadaljnjih raziskavah tudi v povezavi s preživelimi bolniki. Raziskave na tem področju so skope<sup>44,45</sup>. Vloga teh celic v imunskem sistemu še ni jasna. Ugotovili so, da je njihovo število visoko v endometriju maternice in to povezali z možno imunosupresivno vlogo in zaščito ploda pred zavrnitvijo<sup>46</sup>. Tudi v eni od raziskav zdravljenja multiple skleroze so ugotovili, da je bila njihova ekspanzija povezana z zmanjšanjem vnetja<sup>47</sup>. Delujejo imunoregulatorno, izločajo citokine in imajo tudi vlogo pri zasevanju<sup>48,49</sup>, kar kaže, da imunohibridomi lahko sodelujejo tako s celicami T kot tudi s celicami NK v imunskem odzivu<sup>50</sup>.

### c. DOZA

Poleg tega smo raziskali vpliv števila živih celic v cepivu na čas preživetja in čas do napotitve na naslednje standardne terapije ter ugotovili, da sta oba parametra neodvisna od števila živih celic v cepivu (Preživetje:  $R = -0,14$ ;  $p = 0,56$ ;  $n = 19$  in TTNT:  $R = 0,36$ ;  $p = 0,13$ ;  $n = 19$ ; Slika 21A, B)<sup>27</sup>. Teoretično je potrebno le minimalno število imunohibridomov za proženje imunskega odziva, povezanega z zdravljenjem. Ena od omejitev terapije z aHyC je dostopnost do vitalnih rakavih celic in pridobitev njihove ustrezne količine na čim manj invaziven način. Glede na to, da je za aktivacijo imunskega sistema morda dovolj le nekaj živih celic, bi lahko terapijo z aHyC v prihodnih preizkušanjih prejeli tudi bolniki po radikalni prostatektomiji in radioterapiji prostate. V tem primeru bi tumorske celice lahko odvzeli tudi z biopsijo zasevkov. Ti izsledki pa niso pomembni le za razumevanje mehanizma delovanja imunoterapije na osnovi celic DC, temveč tudi iz vidika upoštevanja zakonodaje in regulative, ki velja na tem področju. Uporaba bioloških zdravil za napredno zdravljenje je namreč poseben izziv pri izvajanju regulativnih postopkov, saj je na primer za potrditev varnosti pri uvajanju novih klasičnih zdravil (majhne molekule) nujno izvesti raziskave povečevanja odmerka, kar pa pri izdelkih za napredno imunoterapijo na osnovi celic ni mogoče<sup>51</sup>. Mehanizem delovanja imunoterapije na osnovi DC je večplasten in morda ni tako preprost kot interakcija med majhnimi molekulami in njihovimi receptorji, zato ga bo treba še dodatno raziskati.

Glede na trenutno razpoložljive podatke prognostični in prediktivni krvni biološki označevalci pri napredovalem raku prostate še niso pripravljeni za uporabo v vsakodnevni klinični praksi. Drugi označevalci so na različnih stopnjah razvoja in vrednotenja. V prihodnosti bo nujno treba odkriti nadomestne biološke označevalce, s katerimi bomo lahko ocenjevali odgovor bolezni na imunoterapijo in pravočasno



prilagodili zdravljenje, če bo to potrebno. Odprti izzivi pri prepoznavanju bolnikov, pri katerih konvencionalne metode za ocenjevanje odziva ne ugotovijo koristi zdravljenja z imunoterapijo še vedno obstajajo. Ključni namen immuno-onkološko specifičnih meril za ocenjevanje odgovora na terapijo je smiselno povezati in zajeti netipične vzorce odzivov, tako da bolniki ne prekinejo učinkovitega zdravljenja predčasno ali ostanejo predolgo na neučinkovitem zdravljenju ter identificirati bolnike, ki se bodo na terapijo odzvali. Razviti bo treba tudi ustrezne platforme za razvoj cepiv. Običajno se za takšne raziskave uporabljajo živalski modeli, vendar se imunski sistem glodavcev močno razlikuje od človeškega in je prenos pridobljenih podatkov pogosto neuporaben<sup>52,53</sup>. V dobi personalizirane medicine si prizadevamo, da zdravljenje na osnovi značilnosti tumorja (in tudi bolnika) ustrezno prilagodimo vsakemu posameznemu bolniku. V bližnji prihodnosti je molekularna razčlenitev raka prostate neizogibna, bo pa pred dokončno klinično uporabnostjo bioloških označevalcev potrebno še dodatno raziskovalno delo<sup>54</sup>.

## ZAKLJUČEK

Rak prostate ima imunogeni potencial, vendar imunosupresivno tumorsko mikrookolje preprečuje imunskemu sistemu ustrezno odzivanje in uničevanje tumorskih celic. V zadnjih letih je imunoterapija močno vplivala na zdravljenje razsejanega raka in je spremenila standard oskrbe številnih vrst tumorjev. Medtem ko so nekatere razsejane vrste raka, kot so maligni melanom, pljučni rak, rak sečnega mehurja in rak ledvičnih celic, pokazali dramatične odzive na imunoterapijo, rak prostate na splošno ni pokazal pomembnega odziva<sup>26,27</sup>. V nasprotju z drugimi rakavimi obolenji, pri katerih zadostuje samo blokiranje osi PD-1/PD-L1, bo verjetno treba pri raku prostate povezovati različne pristope za izboljšanje stopnje kliničnih odzivov. Rezultati kliničnih preizkušanj II. in III. faze, ki trenutno potekajo, bodo morda omogočili vpogled v prednosti in slabosti različnih strategij, pa tudi v različne mehanizme terapevtske odpornosti. Z boljšim razumevanjem tumorskega mikrookolja raka prostate bomo lahko tako imenovanega imunsko hladnega raka spremenili v bolj vročega. Poleg tega bo imela tudi ustrezna izbira bolnikov, ki se bodo odzivali na specifično zdravljenje, pomembno vlogo pri posameznem terapevtskem pristopu. V nekaterih skupinah bolnikov, ki so se dobro odzvali na imunoterapijo, so že odkrili prediktivne biološke označevalce (npr. MSI-H, MMRd, TMB)<sup>55-57</sup>. Kakšno vlogo bo pri tem odigrala imunoterapija z aHyC je še težko napovedati. Vpliv aHyC na celice NK CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>, ki nakazuje povezavo s preživetjem, je vsekakor pomembno odkritje. Z nadaljnimi raziskavami nam bo morda uspelo to potrditi in odkriti še kaj novega. Priprava inovativnega cepiva aHyC je v Sloveniji mogoča s podeljeno odobritvijo s strani JAZMP in odpira možnosti nadaljnjih raziskav na področju raka prostate in tudi drugih oblik solidnih tumorjev. V prihodnjih letih bomo dobili jasen odgovor o vlogi novih oblik systemskega zdravljenja, ki jih bomo morda uporabljali v kombinaciji in v zgodnejšem obdobju bolezni.

## Literatura in viri:

1. Zadnik V, Zagar T, Lokar K, Tomsic S, Konjevic AD, Zakotnik B. Trends in population-based cancer survival in Slovenia. *Radiol Oncol.* 2021;55(1):42-9.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-53.
3. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, Tomšič S, Konjević AD, Bric N, et al. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. *Onkologija: a medical-scientific journal.* 2021;25(1):42-7.
4. Žakelj MP, editor Register raka Republike Slovenije. 43 STROKOVNI SEMINAR; 2018.
5. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018;73(2):178-211.
6. McNamara M, Sweeney C, Antonarakis ES, Armstrong AJ. The evolving landscape of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a critical review of the evidence for adding docetaxel or abiraterone to androgen deprivation. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(3):306-18.
7. Mottet N, De Santis M, Briers E, Bourke L, Gillessen S, Grummet JP, et al. Updated guidelines for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: abiraterone acetate combined with castration is another standard. *Eur Urol.* 2018;73(3):316-21.
8. EAU-Guidelines-Office. Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021 ed. Arnhem, The Netherlan: European Association of Urology 2021; 2021.
9. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119-34.
10. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(6):e349-53.
11. Shore N, Oliver L, Shui I, Gayle A, Wong OY, Kim J, et al. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Advanced Prostate Cancer and Associated Homologous Recombination Repair Gene Alterations. *J Urol.* 2021;205(4):977-86.
12. Aly M, Leval A, Schain F, Liwing J, Lawson J, Vágó E, et al. Survival in patients diagnosed with castration-resistant prostate cancer: a population-based observational study in Sweden. *Scandinavian journal of urology.* 2020;54(2):115-21.
13. Moreira DM, Howard LE, Sourbeer KN, Amarasekara HS, Chow LC, Cockrell DC, et al. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology.* 2016;96:171-6.
14. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ, Grilli M, Kantoff PW, et al. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. *Eur Urol.* 2019;75(1):88-99.

15. Hoover HC, Jr., Surdyke MG, Dangel RB, Peters LC, Hanna MG, Jr. Prospectively randomized trial of adjuvant active-specific immunotherapy for human colorectal cancer. *Cancer*. 1985;55(6):1236-43.
16. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 1991;254(5038):1643-7.
17. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54.
18. Saxena M, van der Burg SH, Melief CJM, Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(6):360-78.
19. Zhang Y, Campbell BK, Stylli SS, Corcoran NM, Hovens CM. The Prostate Cancer Immune Microenvironment, Biomarkers and Therapeutic Intervention. *Uro*. 2022;2(2):74-92.
20. Kalina JL, Neilson DS, Comber AP, Rauw JM, Alexander AS, Vergidis J, et al. Immune Modulation by Androgen Deprivation and Radiation Therapy: Implications for Prostate Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2017;9(2).
21. Palucka K, Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. *Immunity*. 2013;39(1):38-48.
22. Wurz GT, Kao CJ, DeGregorio MW. Novel cancer antigens for personalized immunotherapies: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(1):4-31.
23. Fay EK, Graff JN. Immunotherapy in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7).
24. Janiczek M, Szyłberg Ł, Kasperska A, Kowalewski A, Parol M, Antosik P, et al. Immunotherapy as a Promising Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review. *J Immunol Res*. 2017;2017:4861570.
25. Miao L, Zhang Y, Huang L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy. *Mol Cancer*. 2021;20(1):41.
26. Drake CG, Lipson EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(1):24-37.
27. Hawlina S, Chowdhury HH, Smrkolj T, Zorec R. Dendritic cell-based vaccine prolongs survival and time to next therapy independently of the vaccine cell number. *Biology Direct*. 2022;17(1):5.
28. Haque Chowdhury H, Hawlina S, Gabrijel M, Trkov Bobnar S, Kreft M, Lenart G, et al. Survival of castration-resistant prostate cancer patients treated with dendritic-tumor cell hybridomas is negatively correlated with changes in peripheral blood CD56brightCD16-natural killer cells. *Clinical and Translational Medicine*. 2021;11(8):e505.
29. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. 2015;35 Suppl:S185-s98.

30. Ammirante M, Shalapour S, Kang Y, Jamieson CAM, Karin M. Tissue injury and hypoxia promote malignant progression of prostate cancer by inducing CXCL13 expression in tumor myofibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(41):14776-81.
31. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nature Medicine*. 1996;2(10):1096-103.
32. Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Pernet S, Nizard M, Pointet AL, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med*. 2015;212(2):139-48.
33. Drake CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(8):580-93.
34. Stultz J, Fong L. How to turn up the heat on the cold immune microenvironment of metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(3):697-717.
35. Bonaventura P, Shekarian T, Alcazer V, Valladeau-Guilemond J, Valsesia-Wittmann S, Amigorena S, et al. Cold Tumors: A Therapeutic Challenge for Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2019;10.
36. Wu Z, Chen H, Luo W, Zhang H, Li G, Zeng F, et al. The Landscape of Immune Cells Infiltrating in Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2020;10.
37. Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, Drier Y, Cibulskis K, Sivachenko AY, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature*. 2011;470(7333):214-20.
38. Ji Z, Zhao W, Lin H-K, Zhou X. Systematically understanding the immunity leading to CRPC progression. *PLOS Computational Biology*. 2019;15(9):e1007344.
39. Prasad V, Berger VW. Hard-Wired Bias: How Even Double-Blind, Randomized Controlled Trials Can Be Skewed From the Start. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1171-5.
40. Shore ND. Advances in the understanding of cancer immunotherapy. *BJU Int*. 2015;116(3):321-9.
41. Sumanasuriya S, Omlin A, Armstrong A, Attard G, Chi KN, Bevan CL, et al. Consensus Statement on Circulating Biomarkers for Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(2):151-9.
42. Tian S, Lei Z, Gong Z, Sun Z, Xu D, Piao M. Clinical implication of prognostic and predictive biomarkers for castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Cancer Cell Int*. 2020;20:409-.
43. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463-6.
44. Wulff S, Pries R, Börngen K, Trenkle T, Wollenberg B. Decreased levels of circulating regulatory NK cells in patients with head and neck cancer throughout all tumor stages. *Anticancer Res*. 2009;29(8):3053-7.
45. Koo KC, Shim DH, Yang CM, Lee SB, Kim SM, Shin TY, et al. Reduction of the CD16(-)CD56bright NK cell subset precedes NK cell dysfunction in prostate cancer. *PLoS One*. 2013;8(11):e78049.

46. Saito S, Nakashima A, Myojo-Higuma S, Shiozaki A. The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2008;77(1):14-22.
47. Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scriver S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, et al. Regulatory CD56(bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2/Ralpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(15):5941-6.
48. Holtan SG, Creedon DJ, Thompson MA, Nevala WK, Markovic SN. Expansion of CD16-negative natural killer cells in the peripheral blood of patients with metastatic melanoma. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:316314.
49. Mamessier E, Pradel LC, Thibault ML, Drevet C, Zouine A, Jacquemier J, et al. Peripheral blood NK cells from breast cancer patients are tumor-induced composite subsets. *J Immunol.* 2013;190(5):2424-36.
50. Anguille S, Smits EL, Lion E, van Tendeloo VF, Berneman ZN. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):e257-67.
51. Schneider CK, Salmikangas P, Jilma B, Flamion B, Todorova LR, Paphitou A, et al. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(3):195-201.
52. Zschaler J, Schlorke D, Arnhold J. Differences in innate immune response between man and mouse. *Crit Rev Immunol.* 2014;34(5):433-54.
53. Sun L, Jin C-H, Tan S, Liu W, Yang Y-G. Human Immune System Mice With Autologous Tumor for Modeling Cancer Immunotherapies. *Frontiers in immunology.* 2020;11:591669-.
54. Škrbinc B OT, Kovač A., editor. Šola raka prostate: Ljubljana: Sekcija za internistično onkologijo SZD; Onkološki inštitut; 2019.
55. Wu YM, Ciešlik M, Lonigro RJ, Vats P, Reimers MA, Cao X, et al. Inactivation of CDK12 Delineates a Distinct Immunogenic Class of Advanced Prostate Cancer. *Cell.* 2018;173(7):1770-82.e14.
56. Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncology.* 2019;5(4):471-8.
57. Lang SH, Swift SL, White H, Misso K, Kleijnen J, Quek RGW. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol.* 2019;55(3):597-616.

# ROBOTSKO ASISTIRANA RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA

## ROBOT ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY

**Sandi Poteko, Klemen Jagodič, Miha Pukl**

**Ključne besede:**

rak prostate; robotska kirurgija; radikalna prostatektomija

**Key words:**

prostate cancer; robotic surgery; radical prostatectomy

### IZVLEČEK

Robotsko asistirana radikalna prostatektomija je minimalno invaziven način zdravljenja raka prostate. Zaradi dobrih perioperativnih, onkoloških in funkcionalnih rezultatov postaja dominanten način zdravljenja v ustanovah, ki imajo robotski sistem da Vinci. Z večanjem števila operativnih posegov se izboljšuje kvaliteta izvedbe in znižuje cena posega.

### ABSTRACT

Robot assisted radical prostatectomy is a minimally invasive treatment of prostate cancer. According to good perioperative, oncological and functional results robot assisted radical prostatectomy is becoming a dominant surgical approach in centers with a robotic system da Vinci. High quality of procedures and decreasing costs are achieved with increasing number of procedures.

### UVOD

Za rakom zboli letno okoli 16.000 Slovencev, od tega nekaj več kot 8.000 moških. Rak prostate je še vedno najpogostejši rak moških, je pa njegova incidenca v zadnjih desetih letih stabilna. Leta 2011 je za rakom prostate zbolelo 1.534 moških in 1.565 leta 2019<sup>1</sup>. Tudi podatki o stadiju bolezni se v zadnjih letih bistveno ne spreminjajo. Leta 2019 je bil ugotovljen lokaliziran rak pri 60 %, lokalno napredovali pri 27 %, metastatski pri 11 % moških in 2 % neznan stadij. Bolniki pri katerih je indicirano radikalno zdravljenje se mnogo pogosteje odločajo za operativno zdravljenje. Za radikalno radioterapijo se v zadnjih letih odloči povprečno 12 % bolnikov.

## REZULTATI<sup>3</sup>

Prvo robotsko asistirano radikalno prostatektomijo (RARP) smo v Sloveniji naredili v Splošni bolnišnici Celje 10. maja 2010 z robotskom sistemom daVinci S. Do sedaj smo naredili 2.594 RARP. Število RARP je naraščalo do leta 2017 ko smo naredili 287 RARP. Od leta 2018 do 2020 je število posegov upadalo, kar je verjetno posledica pandemije covid.

Junija 2018 so z uporabo robotskega sistem da Vinci Xi začeli v UKC Ljubljana. Do sedaj so naredili 455 RARP.

V zadnjih letih je prišlo do sprememb v indikaciji. Fuzijska biopsija prostate ter aktivno opazovanje bolnikov z nizko rizičnim rakom prostate nižajo število bolnikov z relativno lažjo izvedbo RARP. Več je bolnikov z lokalno napredovalo boleznijo in so zdravljeni z RARP in razširjeno pelvično limfadenktomijo in v sklopu multimodalnega zdravljenja. Pri teh bolnikih je RARP tehnično težje izvedljiva.

Operativni čas na konzoli se je skozi leta krajšal. Operativni posegi RARP št. 300-600 so imeli čas na konzoli 160 minut in ocenjeno izgubo krvi 135 ml. V letu 2022 imamo čas na konzoli za RARP 100 minut in ocenjeno izgubo krvi 190 ml. RARP z limfadenektomijo ima čas na konzoli 180 minut in ocenjeno izgubo krvi 280 ml.

Pozitivni robovi pri pT2 so do 11 % in pT3 do 23 %. Letos smo imeli 1 revizijo zaradi pooperativne krvavitve. Hemostaza narejena z robotskim sistemom.

Bolniki so odpuščeni 2. pooperativni dan. Vedno naredimo cistogram 5. dan in odstranimo urinski kateter. Bolniki z RARP so zaščiteni s Fragminom 5 dni, po RARP z limfadenektomijo 30 dni.

Spremembe ki smo jih uvedli z željo za izboljšanje onkoloških in funkcionalnih rezultatov:

- bolniki dobijo pisna navodila za trening mišic medeničnega dna ob vpisu za operacijo,
- delo z nizkim tlakom pnevmoperitoneja,
- brez ali minimalno odpiranje endopelvične fascije,
- uporaba plastičnih klipov za ohranitev nevrovaskularnega snopa,
- hladna prekinitvev dorzalnega vaskularnega kompleksa,
- posteriorna rekonstrukcija (Rocco stitch) v 2 slojih,
- uporaba šivalnega materiala v obliki ribje kosti za uretrovezikalno anastomozo,
- anastomoza s tekočim šivom (Van Velthovenova tehnika).

## ZAKLJUČEK

RARP je minimalno invazivni operativni poseg, ki postaja prva izbira za operativno zdravljenje raka prostate, kjer imajo na voljo robotski sistem. Rezultati zdravljenja so

odvisni od izkušenosti operaterja, števila posegov v bolnišnici, stadija bolezni in stanja bolnika.

### **Literatura in viri:**

1. Register raka Republike Slovenije (RRS).
2. EAU Guidelines 2022: Prostate cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
3. Lastni podatki



# KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA ŽELODCA Z ROBOTSKIM SISTEMOM DA VINCI XI – IZKUŠNJE UKC LJUBLJANA

## THE SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC CANCER USING THE DA VINCI XI ROBOTIC SYSTEM – THE UMC LJUBLJANA EXPERIENCE

**Primož Sever, Aleš Tomažič, Jan Grosek, Jure Salobir**

**Ključne besede:**

želodčne neoplazme; robotska kirurgija; minimalno invazivna kirurgija; robotska gastrektomija; zapleti

**Key words:**

stomach neoplasms; robot surgery; minimally invasive surgery; robotic gastrectomy; complications

**IZVLEČEK**

Minimalno invazivna kirurgija postaja nov standard zdravljenja raka želodca. Z napredkom pa v ospredje prehaja robotska kirurgija, ki odpravlja določene omejitve laparoskopske kirurgije. Poleg velikega izboljšanja mobilnosti kirurških instrumentov in vizualizacije operativnega polja, zagotavlja robotska kirurgija tudi platformo za druge tehnologije, ki lahko izboljšajo operativni rezultat. Prav tako pomembno izboljša delovne pogoje kirurga z vrhunsko ergonomijo. Po naših začetnih izkušnjah s subtotalno gastrektomijo smo na KO za abdominalno kirurgijo UKC Ljubljana leta 2022 uvedli robotsko totalno gastrektomijo pri raku želodca. V prispevku predstavljamo naše prve tri zaporedne primere, ki kažejo na izvedljivost in varnost robotskega pristopa resekcije želodca v našem centru. Razpravljamo tudi o korakih, ki jih moramo še izvesti, da bi v celoti izkoristili prednosti robotske kirurgije pri naših bolnikih z rakom želodca.

**ABSTRACT**

Minimally invasive surgery is becoming the new standard of treatment for gastric cancer surgery. As its natural evolution, robotic surgery overcomes several limitations of laparoscopic surgery. Besides greatly improving the mobility of surgical instruments and operative field visualization it also provides a platform for other technologies that can improve surgical outcome. Importantly it also improves the working conditions of a surgeon through superior ergonomics. After our initial experience with subtotal gastrectomy we, at the Department of abdominal surgery, UMC Ljubljana, introduced robotic total gastrectomy for gastric cancer in

2022. Herein we present our first three consecutive cases that show the feasibility and safety of robotic approach to gastric resection in our center. We also discuss the steps we must still undertake to fully employ the benefits of robotic surgery in our gastric cancer patients.

## INTRODUCTION

Gastric cancer is the 8<sup>th</sup> most common cancer in Slovenia and accounts for 329 (5.2%) of cancer related deaths<sup>1</sup>. Apart from endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer, surgery is the only treatment option for curable disease. Minimally invasive surgery is increasingly being performed in order to achieve better postoperative outcomes while maintaining comparable survival outcomes<sup>2-7</sup>. Laparoscopic gastrectomy has been safely introduced throughout the world as well as in Slovenia with favorable results<sup>6,8</sup>.

Robotic surgery is a natural evolution of laparoscopic surgery. It overcomes several mechanical limitations using advanced articulation, high magnification, motion scaling as well as filtering techniques. Firefly™ technology allows structure identification and perfusion evaluation using indocyanine green (ICG) near infrared imaging. Using Tile Pro™ we can utilize outside provider technology such as AI guided navigation and endoscopic ultrasound. An important added benefit of robotic surgery is its ergonomic superiority in comparison to open or laparoscopic surgery and reduces the rate of work related musculoskeletal disorders in surgeons<sup>9,10</sup>.

At the Department of Abdominal Surgery, University Medical Centre (UMC) Ljubljana, we introduced robotic surgery in 2020. After our initial experience in twelve subtotal gastrectomy and GIST excision cases we expanded our robotic program in 2022 to include robotic gastrectomy for gastric cancer. Herein we present our first three consecutive cases of robotic total gastrectomy using the Da Vinci XI system.

## METHODS

All patients were operated by a single, experienced surgeon at the department of Abdominal surgery, UMC Ljubljana. Tumors smaller than 5cm were marked endoscopically with ICG injection, on the day prior to surgery.

The patient is placed in the supine position. A trocar is placed above the umbilicus and a pneumoperitoneum of 12 mmHg achieved. The patient is then placed in a 15° reverse Trendelenburg position. Five additional trocars are placed, four for robotic instruments and one 12 mm Airseal™ port, used by the bed side assistant surgeon. Instruments used are the Tip-Up fenestrated grasper, fenestrated bipolar forceps, large needle driver, permanent cautery hook and the Vessel Sealer™ energy device.

First, the lesser omentum is entered at the pars flaccida and dissected towards the pars condensa. A gauze suture liver retraction is placed as described by Woo Jin Hyung<sup>11</sup>.

The resection commences with the dissection of the greater omentum. The omental bursa is entered over just above the transverse colon and the greater omentum is dissected laterally towards the spleen. At the lower pole of the spleen the left gastroepiploic artery is identified and ligated (#4sb lymph nodes). The dissection continues along the splenic hilum, dividing the short gastric arteries, and towards the left side of the esophagus (#4sa and #2 lymph nodes). The omentum is subsequently dissected towards the duodenum, simultaneously dissecting any adhesions from the posterior gastric wall (#4d lymph nodes). At the level of the pancreatic head the right gastroepiploic vein is identified and ligated below the branching of the anterior superior pancreaticoduodenal vein. The dissection continues along the head of the pancreas, identifying the left gastroepiploic artery and the infrapyloric artery while dissecting the #6 lymph node group. The gastroduodenal artery is identified and used as a landmark for further dissection below the duodenum. When the duodenum is sufficiently mobilized, a gauze is placed beneath it, between the duodenum and the gastroduodenal artery. The lesser omentum is dissected from above and the omental bursa is then entered along the cranial border of the duodenum, dissecting the #5 lymph nodes and creating a space for the linear stapler. The duodenum is divided using the Endowrist™ stapler.

After the duodenum is divided, the dissection continues along the gastroduodenal artery, identifying the common and proper hepatic artery. The latter is followed towards the porta hepatis, at this point the right gastric artery is identified and ligated. The dissection then continues towards the portal vein (#12a lymph nodes) and along the upper boarder of the pancreas along the common hepatic (#8a lymph nodes) and proximal splenic artery (#11p). During this part of the dissection the coronary vein is identified and divided.

The dissection continues towards the celiac trunk (#9 lymph nodes) until the left gastric artery is identified and divided (#7 lymph nodes). The left crus of the diaphragm is followed towards the esophageal hiatus (#1 lymph nodes).

The esophagus is divided in the anteroposterior way using a linear stapler. A retrocolic side-to-side esophago-jejunal anastomosis is made using a linear stapler and the remaining enterotomy closed with individual PDS 4.0 sutures. A side-to-side jejunojejunosomy is made in the same manner. The Petersen's space and the jejunojejunosomy mesentery defect are closed using a running barbed 3.0 suture.

A cholecystectomy is routinely performed in all total gastrectomy patients.

A drain is placed under the esophagojejunosomy, and the specimen is retrieved through a properly protected small Pfannenstiel incision.

## **CASE PRESENTATION**

### **CASE 1**

A 65-year-old male patient with a lesser curvature adenocarcinoma and significant comorbidities, deemed unfit for perioperative chemotherapy, was referred for robotic total gastrectomy and cholecystectomy. Preoperative staging confirmed local disease. The operation time was 11 hours and 10 minutes. The histology confirmed 11x8,5cm pT3 N3a (7/32 lymph nodes) invasive intestinal type adenocarcinoma, with negative resection margin. Patient was allowed to drink on day three post gastrectomy. A contrast swallow scan on day six showed good passage and no leakage. He was then started on a liquid and then solid diet. He was discharged in good shape on the 15th postoperative day.

### **CASE 2**

A 61-year-old male patient was diagnosed with a greater curvature adenocarcinoma after an upper GI bleeding from a greater curvature ulcer. The patient was deemed unfit to receive perioperative chemotherapy due to a history of alcohol abuse. Perioperative staging confirmed a local disease. He received H. pylori eradication. Preoperative diagnostics pointed towards a small tumor with a favorable location. A subtotal gastrectomy was planned. At the point of gastric division, the endoscopic stapler failed to divide the stomach due to gastric wall thickness. Fearing cancerous infiltration, a total robotic gastrectomy was performed, with an operative time of 8 hours. The histology showed a diffuse type of adenocarcinoma overgrowing the entire gastric wall and infiltrating both resection margins. Even though 41 lymph nodes were examined, none were positive for cancer growth (pT4N0 R1). Patient was allowed fluids on day three after surgery. The contrast swallow scan on the 6th postoperative day showed a good passage and no signs of leakage after which he was started on a liquid and then solid diet. He was discharged on the 8th postoperative day.

### **CASE 3**

A 75-year-old patient presented with an obstructive gastric cancer in the remnant stomach after a subtotal gastrectomy with a Billroth II reconstruction due to a gastric ulcer. Perioperative staging confirmed a local disease. Due to the obstructive lesion, he did not receive perioperative chemotherapy. He was referred for a robotic gastrectomy. An extensive adhesiolysis was performed during which the tumor was found to overgrow the BII anastomosis site with a possible invasion of the mesocolon at the site of retro colic passage of small bowel. Because the true extent of the tumor was not clearly evident, the operation was converted to open surgery. Apart from gastrectomy a partial resection of the transverse mesocolon was also needed. Final

histology report confirmed a 4,5x4cm, invasive, intestinal type adenocarcinoma with perigastric fat invasion and invasion of the anastomotic small bowel loops (pT4a N2 (3/17) R0). While the transverse mesocolon appeared vital at the index surgery, a revision surgery was needed on 5th postoperative day ischemia of the transverse colon at the site of mesocolon resection. Nonrestorative segmental colonic resection with end transversostomy had to be performed. Subsequently the patient recovered uneventfully, apart from being treated for a pleural effusion and a minor wound dehiscence. He was discharged on the 14th postoperative day.

## DISCUSSION

The feasibility and safety of minimally invasive surgery of gastric cancer has been confirmed by several randomized control trials<sup>2,4,5,7</sup>. In a series of 2000 consecutive robotic gastrectomy's Woo Jin Hyung and colleagues showed low rates of major complications (3.1%) and mortality (0.3%), comparable or even better than those after open or laparoscopic surgery<sup>12</sup>.

At the department of abdominal surgery, UMC Ljubljana, we implemented robotic surgery in January 2020. Since then, we performed more than 250 procedures ranging from colorectal, hernia, hepatobiliary and upper GI surgery<sup>13-16</sup>.

With our first cases of robotic total gastrectomy, we confirmed the feasibility of robotic total gastrectomy introduction in a relatively young but dedicated robotic team.

The introduction of the robotic approach requires several adaptations to the open technique. Most notably, the change of the esophagojejunostomy technique from circular stapler anastomosis to side-top side linear stapler anastomosis. The technique, which we learned from prof. Woo Jin Hyung at Severance hospital, Seoul, Republic of Korea, proved to be easily reproducible. In both cases there were no short-term anastomosis related complications. Linear stapler anastomosis is considerably larger than circular counterpart and might even prove functionally superior in the long run.

The mayor limitation to our procedure so far is the operating time which was eleven and eight hours for first two cases. However, we believe such prolonged operating time is justifiable in the introduction of a new procedure. We are at the beginning of the learning curve, and particular caution was taken not to compromise the oncologic safety. In sufficiently proficient robotic abdominal surgeons, the learning curve is expected to be overcome rapidly<sup>17</sup>. With increasing case load and better patient selection we hope to achieve satisfying results soon. We will also aim to reduce operative time with the introduction of harmonic energy devices. Namely we recently adopted the use of Harmonic Ace™ harmonic shears and we are looking to adopt the SynchroSeal™ as soon as it becomes available.

Regarding specific cases, some additional comments are needed.

- We were very satisfied with the operation and postoperative course of our first case which was unremarkable and without any mayor complications.
- We were also satisfied with the operation and recovery of the second patient. The cancer was found to be much larger during surgery than expected according to preoperative workup. The histologic report showed cancerous infiltration of both the esophageal and duodenal resection margins. The rates of clinical understaging are significant in staging with CT scans. Recent reports show understaging of the pT stage in 28.6-37.1% of cT1-3 tumors and the understanding of pN stage in 35.7-45.1% of cN0-1 tumors<sup>18</sup>. As the patient was unfit for chemotherapy the disease was deemed incurable.
- In the third case we expected difficulties as completion gastrectomy is a technically more demanding procedure. We were satisfied with our ability to perform a safe adhesiolysis, with adhesions extending to more the two abdominal quadrants, which can be a limitation in robotic surgery. However, as we identified the tumor site, the possibility of cancerous spread to the small bowel anastomosis and transverse colon mesentery became apparent. Although we believed the procedure to be technically possible, we decided to convert to open surgery in order not to compromise oncologic safety. We believe that with further experience multivisceral resections of locally spreading disease will be possible.

One of the mayor benefits of the robotic approach that we observed was the improved visualization of the esophageal hiatus, which is a mayor advantage not only in the mobilization of the esophagus and the making of the esophagojejunal anastomosis but also in paraesophageal lymphadenectomy in tumors close to or involving the GE junction (lymph node stations #110, #111 and #112).

There are still several limitations to robotic surgery. The operation time is often significantly longer then open or laparoscopic technique. This is counteracted somewhat by a relatively fast learning curve and technique adaptation by experienced surgeons. The cost of robotic surgery is considerably greater than that of laparoscopic or open approaches and is arguably the greatest limiting factor in widespread technique adaptation and the reason that robotic surgery is limited to selected, highly specialized centers only.

Overall, our first cases of robotic gastrectomy show a promising beginning to the introduction of gastrectomy for gastric cancer to our robotic program. With further development we aim to amplify the benefits of minimally invasive surgery for our patients and minimize the negative components, especially the prolonged operating time.

## CONCLUSION

Our case series shows a successful introduction of robotic gastrectomy to a high-volume center. The technical adaptations needed in the robotic approach were successfully implemented. We aim to overcome the learning curve rapidly with better patient selection and higher case load. Evaluation of long-term results will be needed to evaluate our success in achieving the benefits of minimally invasive surgery in our patients.

## References:

1. Osnovni epidemiološki podatki o izbranih rakih - Slora [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: <http://www.slora.si/osnovni-podatki-o-posameznem-raku2>
2. Kim HH, Han SU, Kim MC, Kim W, Lee HJ, Ryu SW, et al. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Apr;5(4):506–13.
3. Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, Han SU, Park YK, An JY, et al. Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT). *Ann Surg*. 2019 Dec;270(6):983–91.
4. Hyung WJ, Yang HK, Park YK, Lee HJ, An JY, Kim W, et al. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: The KLASS-02-RCT Randomized Clinical Trial. *JCO*. 2020 Oct;38(28):3304–13.
5. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Morita S, Yamada T, Bando E, et al. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020 Feb;5(2):142–51.
6. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01540?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01540?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
7. Yu J, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, et al. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer. *JAMA*. 2019 May 28;321(20):1983–92.
8. Jagric T. East meets West: the initial results of laparoscopic gastric cancer resections with Eastern principles in a single Western centre — a propensity score-matched study. *Langenbecks Arch Surg*. 2021 Dec;406(8):2699–708.
9. Catanzarite T, Tan-Kim J, Whitcomb EL, Menefee S. Ergonomics in Surgery: A Review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018 Jan;24(1):1–12.
10. Wee IJY, Kuo LJ, Ngu JCY. A systematic review of the true benefit of robotic surgery: Ergonomics. *Int J Med Robot*. 2020 Aug;16(4):e2113.

11. Woo Y, Hyung WJ, Kim HI, Obama K, Son T, Noh SH. Minimizing hepatic trauma with a novel liver retraction method: a simple liver suspension using gauze suture. *Surg Endosc.* 2011 Dec;25(12):3939–45.
12. Choi S, Song JH, Lee S, Cho M, Kim YM, Kim HI, et al. Trends in clinical outcomes and long-term survival after robotic gastrectomy for gastric cancer: a single high-volume center experience of consecutive 2000 patients. *Gastric Cancer.* 2022 Jan;25(1):275–86.
13. Grosek J, Tomažič A, Frelj M, Hawlina S. Simultaneous robotic resection of pheochromocytoma and gastrointestinal stromal tumour in an adult neurofibromatosis type 1 patient: A single-docking procedure using da Vinci XI platform. *J Minim Access Surg.* 2022 Jun;18(2):311–3.
14. Grosek J, Tomažič A, Košir JA, Hawlina S. Simultaneous robot-assisted abdominoperineal rectal resection and Retzius-sparing prostatectomy for synchronous rectal and prostate cancer - a video vignette. *Colorectal Dis.* 2022 Jul 1;
15. Grosek J, Tomažič A. Robotic left colectomy with double indocyanine green guidance and intracorporeal anastomoses. *J Minim Access Surg.* 2021 Sep;17(3):408–11.
16. Grosek J, Ales Kosir J, Sever P, Erculj V, Tomazic A. Robotic versus laparoscopic surgery for colorectal cancer: a case-control study. *Radiol Oncol.* 2021 May 31;55(4):433–8.
17. Park SS, Kim MC, Park MS, Hyung WJ. Rapid adaptation of robotic gastrectomy for gastric cancer by experienced laparoscopic surgeons. *Surg Endosc.* 2012 Jan;26(1):60–7.
18. Kim DJ, Hyung WJ, Park YK, Lee HJ, An JY, Kim HI, et al. Accuracy of preoperative clinical staging for locally advanced gastric cancer in KLASS-02 randomized clinical trial. *Front Surg.* 2022 Sep 23;9:1001245.



# KONSERVATIVNO ZDRAVLJENJE OPEKLIN – SODOBNI PRISTOP

## CONSERVATIVE MANAGEMENT OF BURN WOUNDS – MODERN APPROACH

**Albin Stritar, Klemen Lovšin**

**Ključne besede:**

opekline; obloge; konzervativno zdravljenje

**Key words:**

burn wounds; dressings; conservative management

### IZVLEČEK

Glede na ustaljene smernice zdravljenja v prvih dveh do treh dneh opeklinsko rano konzervativno zdravimo z obkladkom. To deluje analgetično, anestetično in protivnetno ter omeji poglobljanje opeklinske rane. Izsušitev tkiva in izgubo toplote preprečujemo z aplikacijo absorpcijskega povoja, ki ga sestavlja obkladek v obliki vazelinske gaze, nekaj plasti mokre ali suhe gaze in debela plast vate. Vse skupaj fiksiramo z zunanjim povojem. Vlažna površina je pogoj, da lahko pravilno ocenimo globino rane, ki narekuje konzervativno oziroma operativno zdravljenje. Po drugem oziroma tretjem dnevu absorpcijski povoj odstranimo. Rano začnemo konzervativno zdraviti z mazili ali s specialnimi oblogami. Od mazil imajo nekatera le zgodovinsko vrednost, največjo vlogo med njimi pa je imelo in ohranilo še danes uporabljano mazilo Dermazin. V zadnjih petnajstih letih se aplicirajo specialne obloge z vsemi svojimi prednostmi, farmakodinamskimi karakteristikami, točnimi navodili in dobrimi rezultati. Bistvo nadaljnjega zdravljenja je, da se opeklinska rana ne poglobi, obloge pa naj bi imele tudi baktericidno delovanje, brez večjega protivnetnega učinka. V primeru, da je dalj časa trajajoče konzervativno zdravljenje neuspešno, vpeljemo kirurško zdravljenje. V skladu z doktrino terapije ne spreminjamo vsakodnevno, seveda pa morajo biti preveze vseskozi vodene po točno določenih pravilih in pod nadzorom kirurga.

### ABSTRACT

According to established treatment guidelines, the burn wound is treated conservatively with a dressing during the first two to three days. This method provides an analgesic, anesthetic and anti-inflammatory effect and limits the progression of the burn wound. Drying of tissues and loss of heat are prevented by applying an absorbent dressing, which consists of a vaseline gauze, several layers of wet or dry gauze and a thick layer of cotton wool. We stabilise everything together with an external bandage. Moistured surface is a necessity for correct assessment of the depth of the burn wound. It also predicts conservative or operative treatment. After the second or third day, the absorbent dressing is removed. The wound is treated conservatively with ointments or special dressings. Among the ointments, some have only historical value. The most important role still has Dermazin which is commonly used nowadays. In the last fifteen years, different special dressings were provided. They all have

different advantages, pharmacodynamic characteristics, precise instructions and promising results. The key to further treatment is that the burn wound does not progress. Dressings should also have a bactericidal effect, without a major anti-inflammatory effect. In cases when long-term conservative treatment is unsuccessful, we introduce surgical treatment. In accordance with the doctrine, we do not change the therapy on a daily basis. The bandages must be changed according to specific rules and under the supervision of the surgeon.

## UVOD

Akutne patofiziološke spremembe opeklinске rane nastanejo zaradi direktnega učinka toplote in vnetne reakcije s petimi kardinalnimi znaki vnetja – oteklino, toploto, rdečino, bolečino in zmanjšanjem funkcije prizadetega dela telesa<sup>1</sup>.

Posttravmatska vnetna reakcija se v največji meri izraža s spremembami vaskularnega kalibra in pretoka, povečano prepustnostjo, povečano osmotsko aktivnostjo in z infiltracijo levkocitov v tkivne prostore. Poleg tega inducirano toplotno stanje povzroča v prizadetem tkivu patohistološke spremembe, ki se kažejo v obliki treh con – nekroza, staza in hiperemija. Organizem se posledično odzove z vnetjem, ki nadaljnje pospešuje propadanje tkiva<sup>2</sup>.

Opeklinске rane razdelimo na povrhnje in globoke. Povrhnje prizadenejo samo epidermis in zgornji sloj dermisa. Povzročijo hudo bolečino, saj posledično vnetje vzdraži proste živčne končiče v dermisu. Nov kožni pokrov lahko ponovno zraste iz ohranjenih keratinocitov v lasnih mešičkih in žlezah. Tovrstne opekline se zato ob ustreznem podpornem zdravljenju zacelijo same. Cilj zdravljenja je omogočiti dobro okolje za celjenje rane, preprečevati okužbo in zmanjšati bolečino. Pri zdravljenju uporabljamo topična protimikrobna mazila, za povrhnje opekline večje površine tudi sintetične in biološke obloge<sup>3</sup>.

Globoke opekline uničijo celotno debelino kože, lahko tudi podkožje, mišičje in kosti. V sklopu globoke opekline so živčni končiči v dermisu uničeni in zato je bolečina pogosto odsotna. Zdravimo jih kirurško, z odstranitvijo nekroze in s kožnimi presadki ali kožnimi nadomestki, saj so vsi elementi regeneracije kože uničeni<sup>4</sup>.

## ZGODOVINSKI PREGLED

Zdravljenje opeklin je zgodovinsko pogojeno. Sprva je šlo predvsem za mehanično zaščito rane pred vdorom bakterij iz okolice. Upoštevati moramo tudi folkloro medicino, ki je za zdravljenje opeklinških ran uporabljala med, urin, aridno prežgano zemljo, kasneje koncentrirano marmelado in celo zobno pasto. Sicer pa je bila pred desetletji uvedena tudi odprta metoda brez kakršnegakoli povoja, ki se je izvajala pri hospitaliziranih bolnikih<sup>5</sup>. Kasnejša spoznanja patofiziologije v 70. letih prejšnjega stoletja, da gre pri opeklini za splošno in lokalno vnetno stanje, so bila povod, da se je

pričelo aplicirati absorptivno povoj, ki na opeklinsko rano deluje protivnetno<sup>6,7</sup>. V 50. letih je bilo v primeru neuspešnosti konzervativnega zdravljenja vpeljana kirurško zdravljenje v obliki odložene nekrektomije<sup>8</sup>. V 60. letih je prof. Zora Janžekovič razvijala kirurgijo v smeri takojšnjega izreza globoke opekline rane in kritja s kožo oziroma kožnimi nadomestki, kar je še danes zlati standard opekline kirurgije<sup>8</sup>.

## **MATERIALI IN METODE**

Pri oskrbi opekline rane govorimo o pasivni in aktivni obliki zaščite. Obveza predstavlja pasivno zaščito rane pred okoljem, hkrati pa rano zaščitimo še z aktivnimi substancami, ki jih nanašamo neposredno na opeklinsko rano. Aktivne substance morajo imeti baktericidno in bakteristatično delovanje, sposobnost penetracije v nekrozo oziroma v opeklinsko esharo, morajo biti brez neželenih lokalnih ali sistemskih učinkov in priročne za aplikacijo<sup>5</sup>.

### **APLIKACIJA ABSORPCIJSKEGA POVOJA – 1. DO 3. DAN**

Empirična dognanja zdravljenja opeklin narekujejo, da v prvih dveh do treh dneh opeklinsko rano konzervativno zdravimo z obkladkom. Ta deluje analgetično, anestetično in protivnetno ter omeji poglobljanje prej omenjenih con opekline rane. Izsušitev tkiva in izgubo toplote preprečujemo z aplikacijo absorpcijskega povoja, ki ga sestavlja obkladek v obliki vazelinske gaze, nekaj plasti mokre ali suhe gaze in debela plast vate. Ta je fiksiran z zunanjim povojem. Vlažna površina je namreč pogoj, da lahko pravilno ocenimo globino rane, katera narekuje konzervativno oziroma operativno zdravljenje (Janžekovič, Derganc)<sup>8</sup>.



**Slika 1:** Prevezovalni material za absorpcijski povoj.

## **MAZILA ALI SPECIALNE OBLOGE – 3. DAN**

### ***Mazila***

Po drugem oziroma tretjem dnevu absorpcijski povoj odstranimo in začnemo rano konzervativno zdraviti z mazili ali s specialnimi oblogami. Od mazil imajo nekatera le zgodovinsko vrednost, največjo vlogo med njimi pa je imelo in ohranilo še danes uporabljano mazilo Dermazin<sup>3</sup>.

Končna učinkovitost mazil oziroma krem je odvisna še od celotne sestave samega mazila in vehikula.

Srebrov sulfadiazin z lastniškim imenom Dermazin je topični antibiotik, ki se uporablja pri zdravljenju globokih in površinskih opeklin, njegova glavna naloga je preprečevanje infekcij. V splošno uporabo je vstopil v šestdesetih letih dvajsetega stoletja, danes o pomembni vlogi priča uvrščenost na listo esencialnih zdravil Svetovne zdravstvene organizacije. Z Dermazinom zaščitimo vse povrhnje dermalne opekline, za katere pričakujemo, da bodo epitelizirale v roku treh tednov. Veliko prednost predstavlja dejstvo, da je njegova aplikacija enostavna, vodotopna baza prepoji območje nekroze ter ga varuje pred okužbo, absorpcija preparata pa je minimalna. Srebrov sulfadiazin deluje baktericidno na površini, kar pri takem preparatu seveda želimo. Dermazin praviloma odstranjujemo z vodnim curkom<sup>6</sup>.

Bacitracin je polipeptidni antibiotik, ki deluje proti številnim gram pozitivnim bakterijam. Uporablja se topično za zdravljenje epidermalnih in epidermalno-dermalnih piodermij ter sekundarno okuženih površinskih ran, opeklin in razjed. Predstavlja dobro alternativo srebrovemu sulfadiazinu za opeklinske bolnike z alergijo na sulfonamide.

Kot bacitracinska cinkova sol, ki je lahko nanešana v hidrofilnem ali hidrofobnem nosilcu, v koncentracijah 5–8 % učinkovito spodbuja celjenje ran<sup>10</sup>.

Mafenid acetat (*Sulfamylon*) ima širok spekter aktivnosti proti gram negativnim bakterijam, predvsem proti *Pseudomonas aeruginosa*. To mazilo se lahko uporablja brez povojev, zato dovoljuje terapijo pri odprti rani in redno inspekcijo le-te. Mafenid je bil na široko uporabljen pred odkritjem Dermazina kot krema izbire za zdravljenje opeklinških ran. Ne sme se uporabljati pri pacientih z respiratorno acidozo<sup>11</sup>.

Ostala mazila so še povidone – iodine, nistatin in hospitalni galenski preparati kot npr. NCP CREAM.

### **Specialne obloge**

V zadnjih petnajstih letih so se v klinični praksi pojavile nove, moderne oblike zaščite in zdravljenja opekline rane. Govorimo o specialnih aktivnih oblogah. Bistvena je aktivna udeležba obloge, ki s svojim specifičnim delovanjem deluje antibakterijsko, protibolečinsko, antiedemsko in zagotavlja mehansko zaščito ter primerno epitelizacijo<sup>12</sup>. Pomembno je torej, da je opekline rana zaščiten, da se ob aplikaciji specialne obloge ne pogloblja in da hkrati deluje kompleksno na vse cone mehko tkivne termične lezije. Praviloma mora obloga sama po sebi odstranjevati toksične produkte in odvečni sekret, hkrati pa zadrževati pozitivne učinke sekreta in lokalnih tkivnih faktorjev ter presnovkov. Tako se ustvarja začetni regenerat – mikroepitel, ki je ob prevezi klinično opazen in v bistvu predstavlja prekursor epitela. Dognano je, da čim manj je rana bakterijsko kolonizirana, tem boljši so regenerat, epitelizacija in končna zacelitev<sup>13</sup>. Z dodatnimi prevezami, toaletami in kopelmi torej še izboljšujemo lokalno stanje opekline rane. Možno pa je utirjanje druge oblike obloge, če je to klinično potrebno. V primeru poslabšanja lokalnega stanja opekline rane še vedno nadaljujemo zdravljenje s kirurško terapijo<sup>14</sup>.

Pri našem delu najpogosteje uporabljamo sodobne obloge, in sicer: Acticoat, Actiflex, Aquacel Ag, medene obloge, PolyMem Silver, Askina Calgitrole Ag ter Mepilex Ag.

Menjave obloge se vrstijo na 3–4 dni. Rezultati so dobri predvsem pri hospitaliziranih bolnikih. Vsi omenjeni proizvodi zahtevajo še sekundarno fiksacijo oziroma povoj. Potrebno je točno upoštevanje protokola in navodil proizvajalca. Kakršnokoli nekontrolirano menjavanje oblog pri istem pacientu je kontraindikirano, saj te zaradi svojega kritičnega farmakodinamskega časa ne bi dosegle primerne učinka. Vsaka posamezna obloga ima svoje lastnosti, ki jih je tekom zdravljenja potrebno dosledno upoštevati. V zadnjih petnajstih letih smo na Kliničnem oddelku za plastično, rekonstrukcijsko in estetsko kirurgijo in opekline prišli do istega spoznanja, kot je navedeno v strokovni literaturi – specialne obloge zmanjšujejo število prevez, manj bolnikov je hospitaliziranih in tudi število operativnih posegov se je zaradi aktivnega delovanja oblog zmanjšalo<sup>15</sup>. Preveze so prav tako manj boleče<sup>16</sup>. Stroški so bistveno

nižji v primerjavi s klasičnimi prevezami, ki so zahtevale menjavo na dva dni z ogromno prevezovalnega materiala. Gre za tkani ali netkani obvezilni material (telamenta), kot so naravna ali semisintetična vata, staničevina, gaza, mrežice, povoji in dodatna obližna sredstva za fiksacijo.



**Sliki 2 in 3:** Uporaba specialnih oblog pri otroku.

## ZAKLJUČEK

Mednarodna doktrina je še vedno ta, da sprva opeklinško rano zdravimo z absorpcijskim povojem, ki ima protivnetno delovanje. Kasneje vključujemo ter apliciramo topična zdravila in sicer mazila ali specialne obloge.

V primeru, da je dalj časa trajajoče konzervativno zdravljenje neuspešno, vpeljemo kirurško zdravljenje. V skladu z doktrino terapije ne spreminjamo vsakodnevno, seveda pa morajo biti preveze vseskozi vodene po točno določenih pravilih in pod nadzorom kirurga.

## Literatura in viri:

1. Kumar, V., Abbas, A. K. and Aster, J. C. (2015). Robbins and Cotran patohologic basis of disease (Ninth edition.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
2. Brčić A., Novi pogledi na opeklinško bolezen, skripta; 1977.
3. Salisbury RE, Newman NM, Dingeldein GP. Manual of Burn Therapeutics: An Interdisciplinary Approach. Boston/Toronto: Little, Brown and Company; 1983.
4. Settle J. Principles and Practice of Burns Management. New York: Churchill Livingstone; 1996.
5. Herndon D. Total Burn Care. London: W B Saunders Company Ltd; 1996.
6. Tomić D. Farmakoterapija, receptni priručnik za liječnike, stomatologe i farmaceute; 1976.
7. Muir IFK., Barclay T.L. Burns and Their Treatment. London: Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd; 1962.
8. Derganc M. Present Clinical Aspects of Burns – A symposium. Maribor: ČP Mariborski tisk; 1968.
9. Wasiak J, Cleland H, Campbell F, Spinks A. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;2013(3):CD002106. doi: 10.1002/14651858.CD002106.pub4. PMID: 23543513; PMCID: PMC7065523.J
10. Roshangar L, Soleimani Rad J, Kheirjou R, Reza Ranjkesh M, Ferdowsi Khosroshahi A. Skin Burns: Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Wounds.* 2019 Dec;31(12):308-315. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31730513.J
11. Leclerc T, Baus A, Duhamel P, Hoffmann C. Prise en charge hospitalière des brûlures graves [Acute inpatient treatment of severe burns]. *Rev Prat.* 2018 Dec;68(10):1087-1091. French. PMID: 30869213.
12. Magne J. Aspects psychologiques de la brûlure [Psychological aspects of burns]. *Pathol Biol (Paris).* 2002 Mar;50(2):134-6. French. doi: 10.1016/s0369-8114(01)00276-0. PMID: 11933834.
13. Guttormsen AB, Onarheim H, Thorsen J, Jensen SA, Rosenberg BE. Behandling av alvorlige brannskader [Treatment of serious burns]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2010 Jun 17;130(12):1236-41. Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.08.0391. PMID: 20567275.
14. Liu HF, Zhang F, Lineaweaver WC. History and Advancement of Burn Treatments. *Ann Plast Surg.* 2017 Feb;78(2 Suppl 1):S2-S8. doi: 10.1097/SAP.0000000000000896. PMID: 28079548.
15. Daigeler A, Kapalschinski N, Lehnhardt M. Therapie von Brandverletzungen [Therapy of burns]. *Chirurg.* 2015 Apr;86(4):389-401. German. doi: 10.1007/s00104-014-2919-3. PMID: 25894015.
16. Perry ZH, Palivatkel M, Yanculewitch N, Koren L, Rosenberg N. [Burns--risk factors and treatment]. *Harefuah.* 2009 Jun;148(6):375-80, 412, 411. Hebrew. PMID: 19902603.

# VLOGA MULTIMODALNE PERIOPERATIVNE ANALGEZIJE PRI PREPREČEVANJU KRONIČNE POOPERATIVNE BOLEČINE

## THE ROLE OF PERIOPERATIVE MULTIMODAL ANALGESIA IN PREVENTING CHRONIC POSTOPERATIVE PAIN

**Jasmina Markovič-Božič, Neli Vindat, Alenka Spindler-Vesel**

**Ključne besede:**

perioperativna analgezija; multimodalna analgezija; področna analgezija; služba za lajšanje pooperativne bolečine

**Key words:**

perioperative analgesia; multimodal analgesia; regional analgesia; acute pain service

### **IZVLEČEK**

Učinkovito lajšanje akutne pooperativne bolečine je bistveno pri preprečevanju kronične bolečine in učinkoviti mobilizaciji bolnikov po operaciji. Multimodalna analgezija vključuje istočasno uporabo različnih protibolečinskih zdravil in tehnik z namenom delovanja na receptorje znotraj bolečinske poti. Pri večstopenjskemu pristopu k zagotavljanju dobre perioperativne analgezije ob zmanjšani uporabi opioidov ima področna analgezija najpomembnejšo vlogo.

Protokoli in priporočila, ki določajo ustrezne izbire analgetičnih kombinacij, različne pristope in uporabo tehničnih pripomočkov, niso prinesli želenih rezultatov, dokler niso razvili tudi organizacijskega vidika. Na Kliničnem oddelku za anesteziologijo in intenzivno terapijo kirurških strok, UKC Ljubljana deluje Služba za lajšanje akutne pooperativne bolečine, ki med drugim spremlja tudi učinkovitost analgezije po operacijah pri bolnikih na kirurških oddelkih z ocenjevanjem jakosti bolečine. V lanskem letu smo imeli manj kot 20 odstotkov zapletov in stranskih učinkov analgezije ter nad 90 odstotno učinkovitost lajšanja bolečine, ki je bila po VAS točkovni lestvici ocenjena z manj kot 3. Kar je tudi naš glavni cilj.

Menimo, da je naša služba primer dobrega perioperativnega obvladovanja bolečine, ki bi moral zaživeti v vseh bolnišnicah.

### **ABSTRACT**

Prevention of chronic postoperative pain and effective post-surgical mobilization are main goals of effective acute postoperative pain management. Multimodal analgesia includes several different analgesic medications or techniques that are used simultaneously to target multiple receptors within pain pathway. This results in reduced surgical stress response and



acute postoperative pain as well as potentially impacting the chain of events that can lead to chronic postoperative pain. Perioperative regional analgesia has one of most important role in the effort to provide opioid-reduced anaesthesia by multimodal techniques.

Protocols and recommendations specifying the appropriate choices of analgesic combinations, different approaches and the use of technical aids did not bring the desired results until the organizational aspect was also developed. The Acute postoperative pain service operates in Clinical department of anesthesiology and surgical intensive therapy in UMC Ljubljana, which monitors the effectiveness of analgesia after operations in patients in surgical departments by assessing the intensity of pain. We achieved less than 20 percent incidence of complications and side effects of analgesia, and more than 90 percent effectiveness of pain relief with an intensity below 3 on the VAS scale last year. This means the fulfilment of our main goals.

We believe that our service is an example of good practice that should come to life in all hospitals.

## **UVOD**

Vsako leto je na svetu operiranih vsaj 230 milijonov ljudi. Bolečino danes znamo ocenjevati in beležiti, a vendar ostaja obvladovanje pooperativne bolečine kljub razvoju medicine bolečine in vidnim dosežkom v zadnjih desetletjih, še vedno izziv<sup>1</sup>. Ob vseh organizacijskih zmožnostih in uporabi sodobnih tehničnih pripomočkov in analgetičnih učinkovin 20 % operirancev navaja zmerne do hude bolečine prvi in drugi dan po operaciji<sup>2-4</sup>. Skupine strokovnjakov na osnovi objavljenih raziskav in rezultatov dobrih praks pripravljajo in posodablajo različna priporočila (PROSPECT - [www.postoppain.org](http://www.postoppain.org)) in protokole multidisciplinarnega pristopa (ERAS protokoli), ki pa jih je težko dosledno izvajati<sup>5-7</sup>.

## **CILJI OBVLADOVANJA AKUTNE POOPERATIVNE BOLEČINE**

Z učinkovitim obvladovanjem pooperativne bolečine želimo v najkrajšem možnem času mobilizirati bolnike in skrajšati njihovo bivanje v bolnišnici. Ob tem moramo upoštevati starost, morebiten strah pred operacijo in pred potekom operacije, psihološko stanje, telesno kondicijo in spremljajoča obolenja. Pri izbiri pristopov se trudimo ugoditi željam bolnikov. Z večstopenjskim pristopom obvladovanja pooperativne bolečine želimo zmanjšati porabo opioidov tako v perioperativnem obdobju kot v fazi okrevanja po operaciji<sup>5</sup>. Pomemben cilj obvladovanja akutne pooperativne bolečine je preprečiti razvoj kronične pooperativne bolečine.

## MEHANIZMI IN POSLEDICE PERIOPERATIVNE BOLEČINE

Perioperativno bolečino povzroči vnetje, ki ga sproži poškodba tkiva (kirurški rez, raztezanje tkiv in struktur, kontuzije tkiv zaradi pritiska kirurških inštrumentov, opekline) ali pa neposredna poškodba živcev (prerezan živec, raztezanje živcev ali pritisk nanje). Z biopsihosocialnim modelom bolečine lahko razložimo razlike pri bolnikih in pri določenih operacijah v pojavnosti kronične pooperativne bolečine. Biofizični dejavniki vključujejo obsežnost posega in odgovor pacientovega organizma na poseg. Pomembni so še starost, spol, genetski dejavniki, občutljivost na bolečino in opioidna odvisnost. Psihosocialni dejavniki tveganja za razvoj kronične pooperativne bolečine so anksioza, depresija, motnje spanja in negativna pričakovanja.

Slabo obvladana pooperativna bolečina sproži potencialno škodljiv odziv avtonomnega živčevja. Tahikardija, vazokonstrikcija in hipertenzija lahko povzročijo koronarno ishemijo ali celo miokardni infarkt. Zmanjša se učinkovitost imunskega sistema, kar pripomore k perioperativnim okužbam. Hipoventilacija ob bolečini lahko vodi k slabši predihanosti pljuč. Bolečina povzroča slabost in zmanjša gibljivost črevesja. Vodi v hiperkoagulabilno stanje in poveča tveganje za perioperativne tromboembolične zaplete. Če bolnika ponoči boli, ne more spati, nespečnost poveča anksioznost, pri starejših pa lahko sproži zmedenost in delirij.

O kronični pooperativni bolečini govorimo, če bolečina vztraja najmanj 2 meseca po operaciji, ko je tkivo že zaceljeno in ne najdemo drugih vidnih vzrokov. Pojavlja se pri 10-60 % bolnikov po operacijah, pogosteje po torakotomijah, mastektomijah, po operacijah dimeljske kile. Pomembno vlogo pri tem imajo poškodbe (večjih) živcev pri operaciji.

Področna analgezija igra ključno vlogo pri obvladovanju perioperativne bolečine in preprečevanju kronične pooperativne bolečine. Blokira prenos nociceptivne bolečine in zmanjšuje centralno senzitivizacijo zaradi posega. Kirurški rez povzroči nociceptivno bolečino na nivoju perifernega živčevja, hkrati pa sproži vnetni odziv in spremembe na nivoju somatosenzornega sistema, ki vodijo do sprememb na perifrenem in centralnem živčnem sistemu.

Multimodalna analgezija ob področnih tehnikah vključuje še ostale farmakološke in nefarmakološke metode, ki ob minimalnih stranskih učinkih aditivno in sinergistično zavirajo zaznavanje bolečine. Ob teh ukrepih je pomembno prepoznati paciente s povečanim tveganjem za razvoj kronične pooperativne bolečine in se izogniti uporabi opioidov<sup>5,6</sup>.

## PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE POOPERATIVNE BOLEČINE

Priporočila za zdravljenje bolečine po operaciji so se razvijala od splošnih priporočil do priporočil za vsak operativni poseg posebej in gredo v smeri individualiziranih pristopov, saj je doživljanje bolečine odvisno od številnih dejavnikov, tudi genetskih, socialnih in kulturnih.

PROSPECT priporočila so primer dobre prakse, oblikovali so jih po sistematičnem pregledu literature za vsako posamezno operacijo in so prosto dostopna na spletni strani [www.postoppain.org](http://www.postoppain.org).

ERAS (Enhanced Recovery After Surgery – ERAS) programi so začeli razvijati že pred 30 leti. Cilj teh programov je spremeniti fiziološke in psihološke odgovore na velike kirurške posege, da bi zmanjšali zaplete in skrajšali bolnišnično zdravljenje, čim prej vzpostavili normalno delovanje prebavil in omogočili čim zgodnejšo vrnitev v običajne dnevne aktivnosti.

ERAS protokoli vključujejo standardizirane anestezijske in analgetične protokole in zgodnjo mobilizacijo pacientov<sup>7</sup>. Ker temeljijo na zelo vsklajenem sodelovanju različnih strokovnjakov, zaradi organizacijskih in kadrovskih težav niso povsem zaživel niti v univerzitetnih učnih bolnišnicah v razvitih državah.

## OCENJEVANJE IN BELEŽENJE JAKOSTI BOLEČINE

**Metodo lajšanja bolečine in ustrezno kombinacijo analgetikov** izberemo glede na jakost bolečine, z **njenim** ocenjevanjem preverjamo tudi učinkovitost zdravljenja.

Vsi protokoli za obvladovanje pooperativne bolečine temeljijo na ocenjevanju jakosti bolečine, ki ga izvajajo oddelčne medicinske sestre in tehniki, ki pa morajo biti o tem poučeni. Ocenjeno bolečino morajo zapisovati v medicinsko dokumentacijo. Na navadnih kirurških oddelkih bolečino ocenjujemo in beležimo vsakih 8 ur (enkrat na turnus), v oddelčnih enotah intenzivne nege pa vsako uro ali najmanj na 3 ure. Ocenjevanje bolečine na bolnišničnih oddelkih je v zadnjih letih postalo obvezen dejavnik kakovosti zdravstvene nege.

## EDUKACIJA

Za učinkovito ocenjevanje in obvladovanje bolečine je pomembna tudi edukacija bolnika. Že v okviru predoperativnega pregleda mu razložimo, da ga bomo takoj po operaciji začeli spraševati, kako in koliko ga boli. Poučimo ga o numerični in vizualni analogni skali. Razložimo mu pomen učinkovito obvladane bolečine in mu povemo, da bo prvi in drugi dan po operaciji analgetike dobival redno ob določenih urah in da bo imel predpisane tudi dodatne odmerke analgetikov. Spodbudimo ga, da oddelčno

osebje pravočasno opozori na stopnjevanje bolečine, da bo lahko dodatni analgetik tudi pravočasno prejel.

## **SLUŽBA ZA LAJŠANJE AKUTNE POOPERATIVNE BOLEČINE (SLAPB)**

Sami protokoli in priporočila ustrezne izbire analgetičnih kombinacij, različnih pristopov in uporabe tehničnih pripomočkov niso prinesli zelenih rezultatov, dokler se nise razvili tudi organizacijski vidika.

Služba za lajšanje akutne pooperativne bolečine (SLAPB) je organizacijski model, ki vključuje timsko sodelovanje oddelčnih kirurških medicinskih sester, bolečinskih medicinskih sester in anesteziologa<sup>8</sup>.

Oddelčne medicinske sestre ocenjujejo in beležijo stopnjo bolečine, dajejo predpisane analgetike, nadzorujejo vitalne funkcije in morebitne neželene učinke analgetične terapije.

Bolečinska medicinska sestra je nova specialnost medicinske sestre, ki je nastala prav za potrebe SLAPB. Bolečinske sestre redno obiskujejo kirurške oddelke, vsak dan obišejo vse bolnike, ki jim analgetike dovajajo PCA (Patient Controlled Analgesia-PCA) črpalke, zapišejo dnevno porabo analgetikov in zelene dodatne odmerke, preverjajo epiduralne in periferne živčne katetre, po potrebi zamenjajo obliže ob katetrah. Periferne živčne katetre odstranjujejo oddelčne sestre, epiduralne katetre pa odstranjujejo bolečinske sestre v skladu s predpisanimi protokoli, glede na zadnje odmerke antikoagulantne terapije. Bolečinske sestre beležijo morebitne neželene učinke analgetične terapije in celodnevne ocene jakosti bolečine pri bolnikih, ki imajo PCA črpalke, ocene potem tudi analizirajo in pripravljajo redna mesečna in letna poročila. Bolečinske sestre izvajajo redna izobraževanja za oddelčne sestre. Gre za celodnevni program s teoretičnimi predavanji, praktičnimi vajami in zaključnim testom. Izobraževanje poteka tudi vsakodnevno ob bolniku na kirurških oddelkih.

Bolečinske sestre med pogovorom z bolniki ocenjujejo njihovo zadovoljstvo z lajšanjem pooperativne bolečine, kar prav tako predstavijo v mesečnih in letnih poročilih.

Ob pojavu zapletov ali neobvladljivih neželenih učinkov in tudi v primeru slabo obvladane bolečine se bolečinske in oddelčne medicinske sestre obračajo na anesteziologa, ki je posebej razpisan samo za potrebe SLAPB, da lahko takoj ustrezno ukrepa.

## **25 LET SLAPB V UKC LJUBLJANA**

SLAPB so v UKC Ljubljana začeli snovati leta 1997.

Oblikovali so prve protokole za nadzor bolnikov na kirurških oddelkih, nastal je poster z navodili za merjenje vitalnih funkcij, na njem so bili opisani neželeni učinki in možni zapleti analgezije s postopki za ukrepanje. Posterje so predstavili kirurgom in oddelčnim medicinskim sestram in jih nalepili na ključna mesta kirurških oddelkov. Navodila na posterjih so služila za algoritem ukrepanja in so dobila veljavo pisnih zdravnikovih navodil. Oddelčni sestri ob depresiji dihanja ali padcu tlaka tako ni bilo treba najprej iskati kirurga, ampak je lahko takoj dala ustrezne odmerke antidota, med tem ko so klicali kirurga ali anesteziologa. Anesteziolog za SLAPB je bil takrat v protibolečinski ambulanti, za nujne primere pa je vedno na voljo nadzorni anesteziolog.

Vedno več je bilo PCA črpalk, bolečinske sestre so začele analizirati bolečinske ocene in pripravljati poročila. Leta 2009 so oblikovali program izobraževanja za oddelčne sestre, ki ga vse od takrat redno izvajamo vsaka 2 meseca.

Leta 2013 se je protibolečinska ambulanta iz UKC preselila v prostore bolnice Petra Držaja. Od takrat je vsak dan razpisan anesteziolog samo za potrebe SLAPB, hkrati pa je na voljo tudi za konzultacije glede težje obvladljive bolečine pri bolnikih na vseh oddelkih UKC.

## **SLAPB DANES**

Učinkovitost analgezije po operacijah pri bolnikih na kirurških oddelkih spremljamo z ocenjevanjem jakosti bolečine z VAS/NRS lestvico. Ocene bolečine po VAS/NRS lestvici smo opredelili: 0 stanje brez bolečin, 1-3 je blaga bolečina, 4-7 je zmerna bolečina, 8-10 je zelo huda bolečina.

Učinkovitost obvladovanja pooperativne bolečine v rednih letnih poročilih opredeljujemo s kazalnikom kakovosti: »Ocenjevanje in lajšanje akutne pooperativne bolečine pri pacientih na kliničnih oddelkih Kirurške klinike«.

Cilj našega dela je <20 % pojavnosti zapletov in stranskih učinkov analgezije ter >90 % pacientov z jakostjo bolečine do 3 po VAS/NRS lestvici.

Vse zastavljene cilje smo tudi v letu 2021 dosegli. Ugotovili smo, da je pri večini analgetičnih tehnik skoraj 20 % bolnikov brez bolečin ali pa ob sestrski viziti spijo. Pri intravenski opioidni analgeziji in po perifernem živčnem bloku ima 95 % bolnikov bolečino manjšo od 3 po VAS, enako oceni bolečino 92 % bolnikov z epiduralnim katetrom ali s katetrom v rani ter 90% bolnikov s katetrom ob živčnem pletežu.

**Tabela 1:** Jakosti pooperativne bolečine pri bolnikih, ki so analgetike dobivali prek PCA črpalk, glede na vrsto analgezije v letu 2021.

<b>jakost bolečine</b>	<b>intravenska analgezija</b>	<b>epiduralna analgezija</b>	<b>analgezija po katetru v rani</b>	<b>analgezija po katetru ob živcu</b>	<b>enkratni periferni blok</b>
VAS 0	18,05 %	7,30 %	33,96 %	15,68 %	18,92 %
bolnik spi	10,19 %	4,59 %	12,16 %	1,36 %	2,27 %
VAS 1-3	67,29 %	80,19 %	45,69 %	72,72 %	73,12 %
VAS 4-7	4,38 %	7,86 %	7,34 %	9,92 %	5,55 %
VAS 8-10	0,06 %	0,02 %	0,80 %	0,30 %	0,12 %

Načini lajšanja bolečine se razvijajo, protokole obvladovanja bolečine posodabljammo v skladu s sodobnimi pristopi. Področne tehnike so v velikem razmahu. Razvoj gre v smeri manj invazivnih pristopov. Danes anesteziologi v UKC izvajajo vsako leto več perifernih živčnih blokad, uvajajo vedno več katetrov ob živčne pleteže in tudi zaradi razvoja kirurških tehnik in manj invazivnih kirurških posegov izvajajo vedno manj invazivnih pristopov<sup>9</sup>.

**Tabela 2:** Število bolnikov glede na vrsto analgezije v različnih obdobjih.

<b>LETO</b>	<b>i.v. opioidna PCA analgezija</b>	<b>epid PCEA</b>	<b>analgezija po katetru ob periferni živec</b>	<b>single shot živčne blokade</b>	<b>analgezija po katetru v rani</b>	<b>Podkožna črpalka paliativa</b>	<b>VSE VRSTE ANALGEZIJE</b>
2017	4051	334	403	458	109	73	<b>5428</b>
2019	4836	367	611	890	189	49	<b>6942</b>
2021	3208	249	377	1240	76	114	<b>5264</b>

## ZAKLJUČEK

Izkazalo se je, da učinkovito obvladovanje bolečine ni odvisno samo od ustrezne kombinacije analgetikov, multimodalnega pristopa in ustrezne izbire analgetične tehnike. Zelo pomemben je organizacijski vidik. Služba za lajšanje akutne pooperativne bolečine, v okviru katere sodelujejo oddelčne medicinske sestre z bolečinskimi sestrami pod nadzorom anesteziologa, se je tudi pri nas izkazala za

primer odlične klinične prakse. Zelo obetavni ERAS protokoli zaradi kompleksnosti v praksi niso zaživel.

## Literatura in viri:

1. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *EJA* 2016;33:160-71.
2. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep.* 2017;2(2):e588.
3. Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain Pract.* 2014;14 (5):477-87
4. Mitra S et al. New advances in acute postoperative pain management. *Current Pain and Headache Reports.* 2018; 22: 35.
5. Brandal D, Keller MS. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Opioid- Free Anesthesia on Opioid Prescriptions at Discharge From the Hospital: A Historical-Prospective Study. *Anesth Analg.* 2017; 125: 1784-92.
6. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. Acute pain management: Scientific evidence, fourth edition. *The Medical journal of Australia.* 2016; 204 (8): 315–17.
7. Melnyk M et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *Can Urol Assoc J.* 2011; 5: 342–348.
8. Rawal N. Organization, function and implementation of acute pain service. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; 23: 211-225.
9. Rawal N. Epidural analgesia for postoperative pain: Improving outcome or adding risks?. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2021;35:53-65.

# UPORABA VAC TERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU OKUŽB KIRURŠKE RANE NA KO ZA KIRURGIJO SRCA IN OŽILJA

## VAC THERAPY FOR THE TREATMENT OF SURGICAL SITE INFECTION AT THE DEPARTMENT FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

**Aleša Kotnik, Primož Trunk**

**Ključne besede:**

okužba kirurške rane; zdravljenje z negativnim tlakom; VAC; sternotomija; srčna in žilna kirurgija

**Key words:**

surgical site infection; negative pressure wound therapy; VAC; sternotomy; cardiac and vascular surgery

### **IZVLEČEK**

Okužba kirurške rane je ena najpogostejših bolnišnično pridobljenih okužb in pomembno zvišuje morbiditeto in umrljivost kirurških bolnikov, obenem pa močno zvišuje stroške zdravljenja. Tveganje za okužbo je odvisno od številnih dejavnikov, predvsem pa od vrste kirurškega posega. Pri zdravljenju okužene kirurške rane pogosto uporabljamo terapijo z negativnim tlakom. Namen prispevka je pregled uporabe VAC terapije pri zdravljenju okužbe kirurških ran pri kardiovaskularnih bolnikih v zadnjih petih letih. Glede na pregledane rezultate ugotavljamo, da je pojavnost okužb kirurške rane po srčnih in žilnih operacijah pri nas skladna s podatki v objavljeni literaturi.

### **ABSTRACT**

Surgical site infection (SSI) is one of the most common hospitals acquired infections and is an important contributor to patient morbidity and mortality. At the same time, it greatly increases the cost of the treatment. Risk for SSI depends on several different factors and on the type of surgical procedure. Treatment of SSI often includes VAC (Vacuum Assisted Closure) therapy. The purpose of this article is an overview of VAC therapy use in the treatment of SSI in cardiovascular patients in last five years. According to reviewed data, the incidence of SSI in our department is comparable to those published in the literature.



## UVOD

Okužba kirurške rane je ena najpogostejših bolnišnično pridobljenih okužb. Njena pojavnost na splošno znaša približno 18,4 %, kar jo po pogostosti uvršča ob bok bolnišnično pridobljeni pljučnici in okužbi sečil<sup>1</sup>. Povzročča pomembno višjo morbiditeto in mortaliteto bolnikov<sup>2</sup>, predstavlja pa tudi najpogostejši razlog za ponovni sprejem bolnikov v bolnico<sup>3</sup>. Poznamo več različnih definicij okužb kirurške rane. Najpogosteje uporabljamo definicijo ameriškega CDC, ki ločuje povrhnjo (incizijsko) okužbo, globoko okužbo ter okužbo, ki vključuje katerikoli organ ali telesni prostor, kar v praksi pomeni, da je okužba razširjena globlje od fascij in mišic, ki jih pri operativnem posegu razmikamo<sup>4</sup>. Tveganje za nastanek okužbe kirurške rane je odvisno od številnih dejavnikov, predvsem pa od trajanja in vrste operativnega posega<sup>5</sup>. Na našem kliničnem oddelku operiramo tako srčne, kot tudi žilne bolnike, zato je tveganje za nastanek okužbe kirurške rane pri njih različno.

Okužba rane po srčnih operacijah s sternotomijo je relativno redka in se pojavlja v do 4 %<sup>6</sup>. Lahko napreduje v globino in povzroči mediastinitis, ki predstavlja hud zaplet operativnega zdravljenja, in je povezan s težkimi posledicami, zmanjšano kvaliteto življenja in bistveno povečano umrljivostjo<sup>7</sup>. Pri operacijah zaklopk je pojavnost okužbe kirurške rane približno pol manjša kot pri revaskularizaciji srca<sup>8,9</sup>. Posebno entiteto predstavlja okužba kirurške rane na odvzemnem mestu vene safene magne, ki se lahko pojavlja v 2–20 %<sup>10</sup>. Okužbe kirurške rane po žilnih operacijah se pojavljajo še pogosteje in so v literaturi opisane v 4,8 do 22,8 %<sup>11</sup>. Še posebno so nagnjene k okužbi kirurške incizije v dimljah, kjer so opisane incidence še višje, dodatno nevarnost pa predstavlja okužba morebitnega žilnega grafta v globini ingvinalne rane, zaradi katere je kasneje potrebna njegova odstranitev in alternativen način revaskularizacije okončine<sup>12</sup>. Pri zdravljenju okužene kirurške rane je poleg dobre začetne kirurške nekrektomije rane pomembna uporaba sodobne metode z uporabo negativnega tlaka – VAC (Vacuum Assisted Closure)<sup>13</sup>. Z njo s pomočjo negativnega tlaka, spodbujamo spontano celjenje okužene rane ali jo pripravimo za kasnejše rekonstrukcijske posege<sup>13</sup>. Ob rednem menjavanju oblog so potrebne še občasne dodatne nekrektomije rane ter pogosto tudi antibiotično zdravljenje<sup>14</sup>. Ko je rana čista, brez večjih nekroz, stene in dno prekriva granulacijsko tkivo, jo lahko bodisi direktno zašijemo, pogosto pa so potrebni kompleksnejši rekonstrukcijski posegi, ki jih opravijo kirurgi plastiki.

## MATERIALI IN METODE

Namen tega prispevka je pregled uporabe VAC terapije pri zdravljenju okužb kirurške rane, ki so nastale po operacijah bolnikov na KO za kirurgijo srca in ožilja v UKC Ljubljana. V ta namen smo pregledali bazo bolnikov, ki so bili operirani v času od 1. 1. 2017 do 31. 12. 2021 in pri katerih je bilo uporabljeno zdravljenje z VAC. Osnovni statistični izračuni so bili opravljeni v programu MS Excel.

## REZULTATI

### SRČNE OPERACIJE

Celokupno je prišlo v tem času pri 32 bolnikih do okužbe sternotomijske rane ter uporabe zdravljenja z VAC terapijo. Zabeležili smo 37 hospitalizacij od tega so 3 bolniki potrebovali ponovno hospitalizacijo ob že prehodnem zdravljenju v VAC terapijo in en bolnik tri hospitalizacije. Na KO za kirurgijo srca in ožilja je bilo v tem časovnem razponu opravljenih 4.083 operacij na srcu, kar pomeni da je pojavnost okužbe sternotomijske rane 0,78 %.

Pri 11 bolnikih je bila osnovna operacija revaskularizacija srca. Ob tem je bilo potrebnih 12 hospitalizacij. V 9 primerih je bila razvidna tehnika operacije. 7 (77,7 %), jih je bilo opravljenih brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka. Obe notranji prsni arteriji sta bili odvzeti v 2 (22,2 %) primerih od devetih. Za dva bolnika podatkov o odvzemu nismo uspeli pridobiti. 3 (27,3 %) posegi so bili urgentni. 7 bolnikov (63,6 %) je imelo v dokumentaciji pred operacijo zabeleženo sladkorno bolezen od tega so trije (42,9 %) prejeli terapijo z inzulinom. Od 12 okuženih sternotomijskih ran smo jih lahko 5 (41,7 %) zaprli direktno. Pri enim bolniku (8,3 %) je bila rana zaprta z lokalnim režnjem s strani specialistov plastične, rekonstrukcijske in estetske kirurgije, ki so tudi pri 5 (41,7 %) bolnikih opravili kritje z mišičnim režnjem. Pri enem (8,3 %) bolniku ni prišlo do zapiranja rane pri nas zaradi premestitve v drugo bolnico.

Pri 13 bolnikih je bila osnovna operacija poprava ali menjava vsaj ene zaklopke brez pridružene revaskularizacije srca. Ob tem je bilo potrebnih 16 hospitalizacij. V 11 (84,6 %) primerih je bila opravljena klasična mediana sternotomija, v 2 (15,4 %) primerih je bila opravljena mini sternotomija. V 4 (30,8 %) primerih je šlo za operacijo zaradi infekcijskega endokarditisa, v 4 primerih (30,8 %) pa za reoperacijo. Štiri operacije (30,8 %) so bile urgentne. Pred operacijo je bila diagnoza sladkorna bolezen prisotna pri treh bolnikih (23,1 %) od katerih pa nihče ni prejel terapije z inzulinom. Umrl je en pacient. Smrtnost je bila v tej skupni 6,25 % glede na število hospitalizacij. Od 16 ran smo jih lahko večino, kar 13 (81,25 %), zaprli direktno. Pri enem bolniku (6,25 %) je bilo opravljeno direktno zapiranje s strani specialistov plastične, rekonstrukcijske in estetske kirurgije, ki so tudi pri enem (6,25 %) bolniku defekt zaprli z lokalnim režnjem in pri enem (6,25 %) z mišičnim režnjem.

4 bolnike smo uvrstili v kategorijo kombiniranih operacij, kjer je bila ob popravi ali menjavi vsaj ene zaklopke prisotna tudi revaskularizacija srca. Ob tem je bilo potrebnih 5 hospitalizacij. Pri treh (75 %) pacientih je šlo za operacijo zaradi infekcijskega endokarditisa. 2 (50 %) operaciji sta bili urgentni. 3 (75 %) bolniki so imeli prej znano sladkorno bolezen od tega je eden (33,3 %) prejel terapijo z inzulinom. Več kot polovica (75 %) je imela vsaj en dejavnik tveganja. Umrl je en pacient. Smrtnost je bila v tej skupini 20% glede na število hospitalizacij. Od 5 ran so bile 4 (80 %) rane direktno zaprte. Pri enem bolniku (20 %) ni prišlo do zapiranja rane zaradi smrti.

Pri štirih bolnikih je bila opravljena operacija na srcu, ki ni zajemala prejšnjih treh kategorij. Imeli smo po en primer perikardiektomije, transplantacije srca, vstavitve LVAD-a ter elephant trunk operacije. V tej skupini sta bili dve (50 %) reoperaciji in dve (50 %) urgentni operaciji. Nobeden izmed teh bolnikov tekom hospitalizacije na Kliničnem oddelku za kirurgijo srca in ožilja ni umrl. Vse 4 (100 %) rane so bile direktno zaprte.

**Tabela 1 in 2:** Značilnosti bolnikov z okužbo sternotomijske rane.

	povprečna starost na dan osnovne operacije	št. primerov	št. hospitalizacij	št. ponovnih hospitalizacij	št. endokarditsov	št. reoperacij	št. urgentnih operacij	št. bolnikov z znano sladkorno boleznijo	št. bolnikov zdravljenih z inzulinom
CABG	61,9	11	12	1	0	0	3 (27,3 %)	7 (63,6 %)	3 (27,3 %)
Kombinirane brez CABG	64,2	13	16	3	4 (30,8 %)	4 (30,8 %)	4 (30,8 %)	3 (21,2 %)	0
Kombinirane s CABG	70,4	4	5	1	3 (75 %)	0	2 (50 %)	3 (75 %)	1 (25 %)
Ostale operacije na srcu	68,6	4	4	0	0	2 (50 %)	2 (50 %)	0	0

	BIMA	mini sternotomija	smrt kot izid hospitalizacije	povprečen čas trajanja zdravljenja z VAC-terapijo
CABG	2 (22,2 %)	0	0	24
Kombinirane brez CABG	0	2 (15,4 %)	1 (6,25 %)	23,4
Kombinirane s CABG	0	0	1 (20 %)	17
Ostale operacije na srcu	0	0	0	15,8

Po operacijah na srcu se je pojavljalo tudi zdravljenje z VAC terapijo na drugih mestih. 6 hospitalizacij je bilo potrebnih pri petih bolnikih za zdravljenje okužbe rane ingvinalnega predela. Pri 4 bolnikih je bil uporabljen periferni ECMO, od tega je šlo pri enem bolniku za zdravljenje zaradi infekcijskega endokarditisa, pri treh pa za urgentno operacijo. Pri enem bolniku je šlo za stanje po vstavljeni intraaortni balonski črpalki. Vsi bolniki (100 %) so imeli vsaj en dejavnik tveganja. V primeru ene (16,6 %)

sternalne rane od šestih je bilo potrebno kritje z režnjem. Nobeden od bolnikov v tej skupini ni umrl na našem oddelku, trije (50 %) pa so bili za nadaljnje zdravljenje premeščeni v druge bolnice. Pri dveh bolnikih je bilo zaradi pooperativnih abdominalnih zapletov potrebno zdravljenje z laparatomijo in abdominalnim VAC-om. Smrtnost je bila v tej skupini 50% ena oseba je umrla, druga oseba je bila premeščena v drugo bolnico. Zabeležili smo tudi eno zdravljenje z VAC terapijo na mestu okužbe drive-lina, po vstavitvi VAD. 6 bolnikov s skupno 10 hospitalizacijami se je zdravilo z VAC terapijo zaradi okužbe rane na mestu odvzema venskega grafta. 4 (66,7 %) bolniki so imeli vsaj en dejavnik tveganja za okužbo. Smrtnost je bila v tej skupini 0 %. Pri 2 ranah (20 %) je bilo potrebno kritje s kožnim presadkom.

## **ŽILNE OPERACIJE**

55 bolnikov je imelo po žilnih operacijah okužbo kirurške rane, ki smo jo zdravili z VAC terapijo. Ob tem je bilo potrebnih 67 hospitalizacij. 1 bolnik je potreboval tri hospitalizacije, 10 bolnikov po dve hospitalizaciji. Razdeljeni so bili v štiri skupine. Na KO za kirurgijo srca in ožilja je bilo v tem časovnem razponu opravljenih 1.962 žilnih operacij, kar pomeni da je pojavnost okužbe 2,8 %.

Prva skupina zajema trombendarteriektomije, embolektomije, operacije psevdoanevrizem in druge posege kjer je potreben ingvinalni pristop. V to skupino je bilo razvrščenih 17 pacientov, potrebnih je bilo 30 hospitalizacij. Tri osebe so potrebovale po dve hospitalizaciji. V 12 (70,6 %) primerih je bila osnovna operacija trombendarteriektomija. V enem (5,9%) primeru je šlo za reoperacijo. 4 (23,5 %) operacije so bile urgentne. 10 (58,8 %) bolnikov je imelo znano sladkorno bolezen, od tega jih je 6 (60 %) prejelo inzulin. Pri dveh (11,8 %) bolnikih je bil ob osnovni operaciji vstavljen umetni material. Smrtnost je bila 0%. Pri dveh (10 %) bolnikih je med zdravljenjem prišlo do hude krvavitve, ki je bila uspešno oskrbljena. Vseh 20 ingvinalnih ran je bilo zaprtih direktno.

Druga skupina žilnih operacij so premostitvene operacije, ki niso zajemale abdominalne regije. V tej skupini je bilo 6 bolnikov, ki so potrebovali 6 hospitalizacij. Pri 3 (50 %) bolnikih je šlo za reoperacijo. Pri 2 (33,3 %) bolnikih je bila operacija urgentna. 2 (33,3 %) bolnika sta imela sladkorno bolezen od tega je eden (50 %) prejel terapijo z inzulinom. V tej skupini ni umrl noben bolnik. V treh (50 %) primerih je bil ob osnovni operaciji vstavljen graft iz umetnega materiala, ki pa tekom zdravljenja z VAC terapijo ni bil v nobenem primeru odstranjen. 6 (100 %) ran je bilo zaprtih direktno.

Tretja skupina žilnih operacij so premostitvene operacije, ki zajemajo tudi abdominalno regijo. V tej skupini je bilo 27 bolnikov, ki so potrebovali skupno 33 hospitalizacij. En bolnik je potreboval tri hospitalizacije, štirje so potrebovali po dve hospitalizaciji. V šestih primerih je bil nastavljen abdominalni VAC ter v 25 primerih VAC v ingvinalno regijo. V enem primeru je bil nastavljen VAC sakralno in ingvinalno

ter v enem primeru ingvinalno in abdominalno. V 11 (40,7 %) primerih je šlo za reoperacijo. 7 (25,9 %) je bilo urgentnih operacij. 7 (25,9 %) bolnikov je imelo sladkorno bolezen od tega so se trije (42,9 %) zdravili z inzulinom. 28 (84,8 %) ran je bilo direktno zaprtih. V dveh (6,1 %) primerih je bilo potrebno kritje s kožnim režnjem. V treh primerih (9,1 %) podatka o zapiranju ni bilo mogoče pridobiti. V 26 (96,3 %) primerih je bil pri osnovni operaciji uporabljen umetni graft. Samo v enem primeru je bila uporabljena nativna vena. V 12 (44,4 %) primerih je bila tekom zdravljenja potrebna ekstirpacija grafta v celoti. Od teh 12 jih je 8 (66,7 %) prejelo aksilofemorali/bifemoralni obvod. V enem primeru je prišlo do in situ vstavitve novega grafta, v dveh primerih je prišlo do nadomestitve z veno, v 1 primeru pa način rekonstrukcije iz dokumentacije ni bil razviden. Pri 14 (51,9 %) bolnikih ekstirpacija v celoti ni bila potrebna oz. direktno zabeležena. Umri so trije (9,1 %) bolniki.

Četrta skupina žilnih operacij zajema bolnike, ki so imeli anamnestično potrjeno intravensko uživanje nedovoljenih drog ter s tem bistveno povečano tveganje za okužbo. V to skupino je bilo uvrščenih 5 bolnikov, potrebnih je bilo 8 hospitalizacij. En bolnik je potreboval tri hospitalizacije, en pa dve hospitalizaciji. Vse osnovne žilne operacije so bile urgentne. 6 (75 %) ran je bilo zaprtih direktno. V enem (12,5 %) primeru je bilo potrebno kritje z mišičnim režnjem, v enem (12,5 %) pa informacije o zapiranju ni bilo mogoče pridobiti zaradi premestitve bolnika v drugo bolnico. Znotraj dveh hospitalizacij je prišlo do hude krvavitve, ki pa sta bili uspešno sanirani. Smrtnost je bila v tej skupini 0 %.

**Tabela 3 in 4:** Značilnosti bolnikov z okužbo kirurške rane po žilnih operacijah.

	povprečna starost na dan indeksnega posega	število primerov	število hospitalizacij	število ponovnih hospitalizacij	st. reoperacij	št. urgentnih operacij	št. bolnikov z znano sladkorno boleznijo	št. bolnikov zdravljenih z inzulinom
Skupina 1	77,3	17	20	3	1 (5,88 %)	4 (20,5 %)	10 (58,8 %)	4 (23,5 %)
Skupina 2	72,8	6	6	0	3 (50 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)
Skupina 3	63,9	27	33	6	11 (40,7 %)	7 (25,9 %)	7 (25,9 %)	3 (11,1 %)
Skupina 4	45,4	5	8	3	1 (29 %)	5 (100 %)	0	0

**Tabela 3 in 4:** Značilnosti bolnikov z okužbo kirurške rane po žilnih operacijah.

	št. bolnikov z vstavljenim umetnim materialom	št. bolnikov z odstranitvijo umetnega materiala	prisotnost hude krvavitve tekom hospitalizacije	zabeležena sepse kot diagnoze v odpustnem pismu	smrt kot izid hospitalizacije	povprečen čas trajanja zdravljenja z VAC-terapijo (dni)
Skupina 1	2 (11,8 %)	0	2 (10 %)	0	0	17,2
Skupina 2	3 (50 %)	0	0	0	0	13,5
Skupina 3	24 (96 %)	11 (44 %)	/	/	3 (9,7 %)	32,4
Skupina 4	5	0	2	0	0	18,25

Skupina 1: trombandarteriektomije, embolektomije, operacije psevdoanevrizem in druge posege kjer je potreben ingvinalni pristop.

Skupina 2: premostitvene žilne operacije, ki pa ne zajemajo abdominalne regije

Skupina 3: premostitvene žilne operacije, ki zajemajo tudi abdominalno regijo

Skupina 4: žilnih operacij, pri bolnikih, ki so imeli anamnestično potrjeno intravensko uživanje nedovoljenih drog

V posebno skupino smo uvrstili ostale invazivne posege, ki v veliki meri 12 (80 %) niso bili opravljeni v naših operacijskih dvoranah, potrebno pa je bilo zdravljenje z VAC- terapijo. Ti posegi predstavljajo pretežno endovaskularne posege kot je vstavitev stent grafta, RFA, TAVI, angiološke posege, pa tudi amputacije in ostalo. Skupno je bilo v tej skupini 15 bolnikov, ob tem je bilo potrebnih 16 hospitalizacij.

**Tabela 5:** Značilnosti bolnikov po ostalih invazivnih posegih.

	št. po TAVI	št. po vstavitvi stent grafta	št. po amputaciji	št. po RFA	št. po angioloških posegih	ostalo
št. primerov	2	3	2	2	4	2
št. ponovnih hospitalizacij	1	0	0	0	0	0
št. re-operacij	0	0	0	0	0	1 (50 %)
št.-urgentnih operacij	1 (50 %)	2 (66,6 %)	0	0	1 (25 %)	1
št. bolnikov z znano sladkorno boleznijo	1 (50 %)	1	0	0	0	0
št. bolnikov zdravljenih z inzulinom	1 (50 %)	1	0	0	0	0
smrt kot izid hospitalizacije	0	1	1 (50 %)	0	0	0

## RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Okužba kirurške rane je pomemben zaplet zdravljenja, tako zaradi pogostosti, s katero se pojavlja, kot tudi zaradi resnosti posledic, ki so povezane z njo. Bolniki se zaradi okužbe kirurške rane pogosto vračajo nazaj v bolnico. Ponovljene hospitalizacije so lahko večkratne, praviloma so tudi relativno dolge. Vse skupaj močno vpliva na kvaliteto življenja bolnikov, zaradi povečane morbiditete pa je lahko višja tudi njihova umrljivost<sup>15</sup>. Ne nazadnje je posledica teh zapletov tudi bistveno višji strošek zdravljenja, kar je ob omejenih sredstvih zdravstvenih sistemov bistvenega pomena<sup>16</sup>.

V prizadevanju, da bi čim bolj zmanjšali pojavnost okužb kirurške rane, se lahko poslužujemo številnih ukrepov, ki vplivajo na samega bolnika, operacijsko osebje in okolje in so v veliki meri uvedeni v vse sodobne kirurške prakse<sup>17,18</sup>. V zadnjem času pri bolj rizičnih bolnikih uporabljamo tudi sisteme z negativnim tlakom na primarno zaprtih, kirurških ranah, s katerimi zmanjšujemo možnost okužbe rane<sup>19,20</sup>. Pomembno je tudi redno spremljanje pojavnosti okužb kirurških ran, s katerim lahko zaznamo morebitne odklone od predvidenih vrednosti in skladno s tem iščemo in odpravljamo njihove vzroke. Pri naših bolnikih večino okužb kirurških ran zdravimo s pomočjo VAC terapije, saj gre praviloma za globoke okužbe, ki zahtevajo kirurški poseg. Na žalost zaenkrat v naš pregled ne moremo zajeti povrhnjih okužb, ki se pozdravijo brez kirurškega posega, samo z antibiotično terapijo, ali globljih okužb pri

bolnikih, ki svoje zdravljenje nadaljujejo v drugih bolnicah. To zahteva aktivno rutinsko sledenje vseh bolnikov po odpustu z oddelka, česar pa zaradi kadrovskih omejitev zaenkrat ni bilo možno uvesti. Kljub temu menimo, da smo v naš pregled zajeli veliko večino bolnikov z okužbo kirurške rane, je pa to zagotovo sistemska pomanjkljivost, ki bi jo bilo dobro v prihodnosti rešiti.

Na splošno glede na pregledane rezultate ugotavljamo, da je pojavnost okužb kirurške rane po srčnih in žilnih operacijah pri nas skladna s podatki v objavljeni literaturi<sup>6,10–12</sup>. Potrjuje se dejstvo, da je zdravljenje teh okužb dolgotrajno in zelo kompleksno. Še posebej so rezultati slabi pri bolnikih, pri katerih okužba doseže vgrajeni umetni material, kot so na primer žilne proteze. Pri njih je pogosto potrebna odstranitev okuženega umetnega materiala, alternativne možnosti revaskularizacije pa so praviloma slabše. Zdravljenje z VAC-om je sodobna kirurška metoda, ki predstavlja osnovni način zdravljenja okuženih ran in jo tudi na našem oddelku redno uporabljamo kot zdravljenje izbora za okužbe kirurških ran.

## Literatura in viri:

1. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2018;23(46). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30458912>
2. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2014 Jun 10;35(06):605–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799638>
3. Merkow RP, Ju MH, Chung JW, Hall BL, Cohen ME, Williams M V, et al. Underlying reasons associated with hospital readmission following surgery in the United States. *JAMA* [Internet]. 2015 Feb 3;313(5):483–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25647204>
4. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* [Internet]. 2017 Aug 1;152(8):784–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28467526>
5. Gaynes RP. Surgical-site infections and the NNIS SSI Risk Index: room for improvement. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2000 Mar;21(3):184–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738986>
6. Lemaigen A, Birgand G, Ghodhbane W, Alkhoder S, Lolom I, Belorgey S, et al. Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015 Jul 1;21(7):674.e11-674.e18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X15003912?via%3Dihub>



7. Gudbjartsson T, Jeppsson A, Sjögren J, Steingrímsson S, Geirsson A, Friberg O, et al. Sternal wound infections following open heart surgery - a review. *Scand Cardiovasc J* [Internet]. 2016;50(5–6):341–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102109>
8. Horch RE, Willy C, Kutschka I, editors. *Deep Sternal Wound Infections* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-49766-1>
9. Horch RE, Willy C, Kutschka I. *Deep sternal wound infections*. 1st ed. Springer; 2016. 1–137 p.
10. Swenne CL, Lindholm C, Borowiec J, Carlsson M. Surgical-site infections within 60 days of coronary artery by-pass graft surgery. *J Hosp Infect* [Internet]. 2004 May;57(1):14–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142711>
11. Davis FM, Sutzko DC, Grey SF, Mansour MA, Jain KM, Nypaver TJ, et al. Predictors of surgical site infection after open lower extremity revascularization. *J Vasc Surg*. 2017 Jun;65(6):1769-1778.e3.
12. Seabrook GR, Rossi PJ, Tondravi N, Brown KR, Kuy S, Subbarayan R, et al. Surgical Site Infections after Lower Extremity Revascularization Procedures Involving Groin Incisions. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2013 Jan;28(1):53–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24189008>
13. Agarwal P, Kukrele R, Sharma D. Vacuum assisted closure (VAC)/negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: A review. *J Clin Orthop trauma* [Internet]. 2019;10(5):845–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31528055>
14. Malone M, Schultz G. Challenges in the diagnosis and management of wound infection. *Br J Dermatol* [Internet]. 2022;187(2):159–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35587707>
15. Miyanaga A, Miyanaga T, Sakai K, Konya C, Asano K, Shimada K. Patient experience of negative pressure wound therapy: A qualitative study. *Nurs Open* [Internet]. 2022; Available from: <https://cmk-proxy.mf.uni-lj.si:3044/36199166/>
16. Sears ED, Wu L, Waljee JF, Momoh AO, Zhong L, Chung KC. The Impact of Deep Sternal Wound Infection on Mortality and Resource Utilization: A Population-based Study. *World J Surg* [Internet]. 2016 Nov 9;40(11):2673–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283188>
17. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec;16(12):e276–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147330991630398X>
18. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, de Jonge S, de Vries F, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec;16(12):e288–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27816414>
19. Willy C, Engelhardt M, Stichling M, Grauhan O. The impact of surgical site occurrences

- and the role of closed incision negative pressure therapy. *Int Wound J* [Internet]. 2016 Sep;13(S3):35–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/iwj.12659>
20. Willy C, Agarwal A, Andersen CA, Santis G De, Gabriel A, Grauhan O, et al. Closed incision negative pressure therapy: international multidisciplinary consensus recommendations. *Int Wound J* [Internet]. 2017 Apr;14(2):385–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170231>

# POVEČANO ŠTEVILO ARTERIJSKIH TROMBOZ NA ODDELKU ZA ŽILNO KIRURGIJO PRI BOLNIKI S KORONAVIRUSOM

## INCREASED NUMBER OF ARTERIAL THROMBOSIS IN THE DEPARTMENT FOR VASCULAR SURGERY IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS

**Matej Makovec, Božidar Mrđa, Barbara Štirn, Nina Kobilica**

**Ključne besede:**

ishemija roke; revaskularizacija roke; motnje koagulacije med koronavirus pandemijo

**Key words:**

ischaemia of the arm; revascularisation of the arm; coagulation disturbances during the coronavirus pandemic

### IZVLEČEK

**Izhodišča.** Pri okužbi s koronavirusom (SARS-CoV-2) lahko pride do motene koagulacije. Tromboza se lahko pojavi v več organih in sistemih in lahko povzročila zaplete, kot so globoka venska tromboza (GVT), pljučna embolija (PE), ishemična možganska kap, miokardni infarkt in periferne arterijske tromboze. Spremljali smo tromboembolije arterij roke med koronavirusno pandemijo.

**Metode.** V retrospektivni študiji smo obravnavali bolnike z akutno ishemijo roke, ki so bili predstavljeni konziliarnemu oziroma dežurnemu žilnemu kirurgu Univerzitetnega kliničnega centra Maribor v dvomesečnem obdobju

**Rezultati.** Obravnavali smo 8 bolnikov z akutno ishemijo roke in covid-19 obolenjem. Štirje bolniki so bili zaradi covid-19 infekta zdravljeni v intenzivni enoti, dva bolnika na običajnem koronavirusnem oddelku, dva bolnika pa sta prišla od doma. Pri treh bolnikih je bila narejena embolektomija, pri enem bolniku trombektomija, pri enem bolniku je bil narejen znotrajžilni poseg, dva bolnika sta bila zdravljeni konzervativno. Ene bolnici je bil predlagan kirurški poseg, vendar ga je zavrnila. Pri vseh bolnikih je prišlo po posegu do izboljšanja klinične slike zapore arterije roke.

**Zaključek.** V obdobju aktivne koronavirusne epidemije je povečano število bolnikov z zaporo arterije zgornje okončine za 4 krat v primerjavi s časom, ko ni koronavirusne pandemije. Študije kažejo, da nastajajo zapore arterij pri covid-19 bolnikih na mestu zdrave žile. Te so opisane tako pri perifernih zaporah, kakor tudi pri arterijah srca in glave.

## ABSTRACT

**Background.** Coronavirus (SARS-CoV-2) infection can lead to impaired coagulation. Thrombosis can occur in multiple organs and systems and can lead to complications such as deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), ischaemic stroke, myocardial infarction, and peripheral arterial thrombosis. We followed arterial thromboembolism of the arm during the coronavirus pandemic.

**Methods.** In this retrospective study, we considered patients with acute ischaemia of the arm presenting to the consultant or on-call vascular surgeon of the University Medical Centre Maribor during a two-month period.

**Results.** We treated 8 patients with acute ischaemia of the arm and COVID-19. Four patients were treated for COVID-19 infection in the intensive care unit, two patients in the conventional coronavirus ward, and two patients came from home. Three patients underwent embolectomy, one patient underwent thrombectomy, one patient underwent intravascular intervention, and two patients were treated conservatively. One patient was offered surgery but refused. In all patients, the condition of the brachial artery occlusion improved after the procedure.

**Conclusion.** During an active coronavirus epidemic, there is a 4-fold increase in the number of patients with occlusion of the artery of superior extremity compared to a time when there is no coronavirus pandemic. Studies show that arterial occlusions in COVID-19 patients occur at the site of a healthy vessel. These have been described in peripheral arteries as well as in the arteries of the heart and head.

## UVOD

Pri okužbi s koronavirusom (SARS-CoV-2) lahko pride do motene koagulacije kot je protrombotično stanje z disfunkcijo endotelija<sup>1</sup>. Ugotovljeno je bilo povečano število venskih tromboemboličnih dogodkov kot sta globoka venska tromboza (GVT) in pljučna embolija (PE) pri bolnikih, s koronavirusno boleznijo (covid-19)<sup>2</sup>. Arterijska tromboza ni bila opisana v literaturi v takem obsegu kot GVT ali PE, kar še ne pomeni, da lahko podcenjujemo njeno pojavnost<sup>3</sup>.

Roquetaillade<sup>4</sup> je objavil multicentrično študijo pri bolnikih, pri katerih je prišlo do arterijskih tromboemboličnih dogodkov v prvih mesecih izbruha covid-19. Avtor poroča o skupno 20 bolnikih s covid-19 od skupno 209 bolnikov (9,6 %). Med njimi so imeli 4 bolniki večkratne arterijske trombotične dogodke. Skupno je torej šlo za 24 arterijskih trombotičnih dogodkov. Pri petih od dvajsetih (5/20; 25 %) bolnikov so se simptomi povezane z ishemijo možganov ali srca (nenaden nevrološki izpad ali akutni koronarni sindrom) pojavili doma in je bil to razlog za sprejem. Preostali bolniki (15/20; 75%) so razvili ishemijo med hospitalizacijo. Arterijski trombotični dogodki so bili akutne koronarne okluzije (n = 9), možganska kap (n=6), ishemija uda (n = 3), infarkt vranice (n = 3), aortna tromboza (n = 2) in okluzivna mezenterična ishemija (n = 1). Večina (15/20; 75%) bolnikov so bili moški, s srednjo starostjo 62 let (interkvartilni razpon (IRQ): 58–70 let). Bolniki so bili zdravljeni s ciljnim postopki revaskularizacije.

Presenetljivo je, da noben bolnik ni aktivno kadil v času dogodka. V času dogodka so bile povprečne ravni fibrinogena in D-dimera 7,1 (IRQ: 5,0–7,4) g/L oziroma 2.725 (IRQ: 848–4163) ng/mL. Šest bolnikov (30 %) je imelo sočasno venski tromboembolični (VTE) dogodek (PE ali GVT spodnjih okončin). V bolnišnici so umrli 4 bolniki (20 %).

Druga študija je bila narejena v nizozemskih bolnišnicah in je analizirala 184 bolnikov na oddelku za intenzivno nego ter pokazala, da se je tromboza pojavila v več organih ali sistemih in povzročila zaplete, kot so PE, ishemična možganska kap, miokardni infarkt in sistemska arterijska embolija. Kumulativna incidenca trombotičnih zapletov je bila 31 %, VTE v 27 %, arterijski trombotični dogodki pa v 3,7 %. PE je bil najpogostejši zaplet, ki je prizadel 25 bolnikov<sup>5</sup>. Ugotovljeno je bilo, da imajo bolniki s trombotičnimi zapleti večje tveganje za smrt zaradi vseh vzrokov, medtem ko ni bilo ugotovljene povezave med antikoagulacijskim zdravljenjem in smrtnostjo<sup>6</sup>.

## **MEHANIZEM MOTENJ KOAGULACIJE IN TROMBOZE**

### **Poškodba endotelijskih celic pri bolnikih s koronavirusno okužbo**

Poškodba endotelijskih celic pri bolnikih s covid-19 je lahko ključni korak pri povzročanju motenj koagulacije (Slika 1). Endotelij je bistvenega pomena za normalno koagulacijsko funkcijo in splošno znano je, da poškodbe endotelijskih celic vodijo do okluzije žil, potem ko sprožijo tako notranjo kot ekstrinzično koagulacijo. Dejansko se pri bolnikih s covid-19 razvijeta endotelijska aktivacija in disfunkcija ter prispevata k motnji koagulacije in trombozi<sup>7</sup>.

### **Aktivacija endotelijskih celic**

Koncept aktivacije endotelijskih celic je bil prvič predstavljen v osemdesetih letih prejšnjega stoletja in se nanaša na izražanje aktiviranih antigenov na površini endotelijskih celic, ki jih stimulirajo vnetni mediatorji. Po aktivaciji endotelijskih celic se sprožita dva postopka: regulacija vnetnih mediatorjev in ekspresija celičnih adhezijskih molekul<sup>8</sup>.

### **Disfunkcija endotelijskih celic**

Kot pove že ime, je disfunkcija endotelijskih celic stanje, pri katerem endotelijske celice ne opravljajo svoje normalne funkcije, vključno z vzdrževanjem homeostaze, uravnavanjem strjevanja in sprožanjem fibrinolize<sup>9</sup>.

## **PREPOZNAVANJE IN OBVLADOVANJE KOAGULOPATIJE**

Za diagnosticiranje koagulopatije pri bolnikih s covid-19 so priporočljivi ponavljajoči se testi D-dimerja, protrombinski čas (PT) in števila trombocitov (T) vsake 2 ali 3 dni<sup>10</sup>. D-dimerji, PT in število trombocitov se priporočajo tudi kot markerji za ocenjevanje koagulacijskega statusa, med katerimi je D-dimer najpomembnejši<sup>11</sup>. Levi s svojim algoritmom predlaga, da bi morali bolniki z znatno povišanim D-dimerjem (3–4-krat), podaljšanim PT, številom trombocitov pod  $100 \cdot 10^9/l$  ali ravnjo fibrinogena pod 2,0 g/l biti hospitaliziran in skrbno nadzorovani. Ti parametri so razvrščeni v padajočem vrstnem redu po pomembnosti. Raven D-dimera je zelo pomembna, saj bolniki z visokimi ravnmi D-dimerja običajno potrebujejo mehansko ventilacijo in je pri njih umrljivost višja. Tako je Bikdeli<sup>12</sup> predlagal spremljanje ravni D-dimerja, PT, števila trombocitov in ravni fibrinogena. Vendar pa obstaja nekaj polemik glede varnosti uporabe teh 4 markerjev za klinične odločitve, zato se namesto tega priporočajo zanesljive klinične ocene<sup>13</sup>. Motnje koagulacije pri bolnikih s covid-19 spominjajo na lastnosti diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC), vendar je covid-19 edinstven, ker imajo bolniki veliko višjo raven D-dimera in manj hudo trombocitopenijo v primerjavi z bolniki z DIC<sup>10</sup>.

## **METODOLOGIJA**

V retrospektivni študiji smo obravnavali bolnike s covid-19 in akutno ishemijo roke, ki so bili predstavljeni konzilijarnemu oziroma dežurnemu žilnemu kirurgu Univerzitetnega kliničnega centra Maribor v dvomesečnem obdobju med 15. 10. 2021 in 15. 12. 2021. Po kliničnem pregledu je bila opravljena CTA (računalniška tomografska angiografija). Pri bolnikih smo opravili laboratorijske izvide, spremljali smo število trombocitov, D-dimer, PT, INR in fibrogen. Lečeči kirurg se je odločil za ustrezno zdravljenje, kirurški poseg, znotrajžilno zdravljenje ali konzervativne ukrepe. Analizirali smo osnovne bolnikove podatke, podatke o stanju infekcije s koronavirusom, žilno stanje prizadete roke, ciljno zdravljenje ter izhod operacije oziroma celostnega zdravljenja bolnika.

## **REZULTATI**

### **STAROST IN SPOL**

Konziliarna služba žilne kirurgije UKC Maribor je v dvomesečnem obdobju obravnavala 8 bolnikov z akutno ishemijo roke in covid-19 obolenjem (Tabela 1). Povprečna starost bolnika je bila 66 let, standardna deviacija pa 11 let. Bile so štiri ženske in štiri moški. Pri štirih bolnikih je šlo za dolgotrajno hospitalizacijo, več kot mesec. Pri štirih bolnikih pa je bila hospitalizacija nekaj dnevna.



## DIAGNOSTIKA

Petkrat je šlo za desno roko, trikrat pa za levo. Štirikrat je bil vodilni klinični simptom bolečina v roki, dvakrat pa znak hladne roke, dvakrat so bili v ospredju cianotični prsti. CTA (Slika 2) preiskava, ki je bila narejena pri vseh bolnikih je pokazala, da je šlo dvakrat za prizadetost arterije subklavije, enkrat je bila prizadeta arterija aksilaris in enkrat arterija brahialis. Trikrat je bila prizadeta arterija radialis in enkrat arterija ulnaris (Tabela 1).

**Slika 2:** Zapora arterije kubitalis.

## COVID-19 OBOLENJE

Štirje bolniki so bili zaradi koronavirusa zdravljeni v intenzivni enoti, dva bolnika na običajnem koronavirusnem oddelku, dva bolnika pa sta prišla od doma. Pet bolnikov je imelo covid pljučnico, dva bolnika sta imela blažje znake covid infekta, en bolnik pa je bil asimptomatski.

**Tabela 1:** Osnovni in diagnostični podatki o bolnikih.

									<500	0.7-1.2			2.2 - 4.2
									mcg/l			n*10 <sup>9</sup>	g/l
	ime	rojen	leta	spol	datumCTA	stran	zapora	Klinika	D-dimer	PT	INR	T	fibrinogen
1	EH	7. 11. 1957	64	Ž	24. 11. 2021	D	a.radialis	hladna roka	12.491	0,89	1,05	57	3,18
2	EP	14. 12. 1942	79	M	27. 12. 2021	D	a.aksilaris	hladna roka	1.702	1,12	0,93	234	5,6
3	DJ	2. 10. 1973	48	Ž	25. 11. 2021	D	a.brachialis	boleča roka	9.675	0,84	1,09	348	3,12
4	SB	4. 11. 1944	77	M	6. 12. 2021	D	a.radialis	boleča roka	1.198	1,15	0,92	196	6,1
5	FK	18. 8. 1947	74	M	17. 10. 2021	L	a.subklavija	modri prsti	2.445	1,05	0,97	348	5
6	MM	8. 10. 1968	53	Ž	21. 11. 2021	L	a.radialis	modri prsti	2.446	0,81	1,11	278	5
7	FL	17. 7. 1950	71	M	29. 11. 2021	L	a.ulnaris	boleča roka	2.281	1,2	0,9	227	6,3
8	DD	19. 2. 1960	62	Ž	24. 11. 2021	D	a.subklavija	bolečina v roki	1.852	0,97	1,04	720	5,92

## LABORATORIJSKI IZVIDI

Vsi bolniki so imeli povišan D-dimer, najvišje vrednosti smo zabeležili pri bolnici EH, ki je ležala v enoti intenzivne terapije, njena vrednost je znašala 12.491. Pri tej bolnici smo opazili tudi nizke vrednosti trombocitov,  $57 \cdot 10^9/l$ . Ostali laboratorijski izvidi, ki smo jih spremljali so bili pri bolnikih v redu.

## ZDRAVLJENJE

Pri treh bolnikih je bila narejena embolektomija, pri enem bolniku trombektomija, pri enem bolniku je bil narejen znotrajžilni poseg, dva bolnika sta bila zdravljeni konzervativno. Bolnica EH je bil predlagan kirurški poseg, vendar ga je zavrnila. Pri vseh bolnikih je prišlo po posegu do izboljšanja klinične slike zapore arterije roke. Šest bolnikov je bilo odpuščenih v izboljšanjem splošnem stanju, dva bolnika sta umrla v intenzivni enoti zaradi covid-19 (Tabela 2).



**Tabela 2:** Terapevtski podatki o bolnikih in izhod zdravljenja.

	inicialke	OP.	stanje po op.	odpust	hospitalizacija	prihod	covid-19
1	EH	odklon op	slabše, potrebna amputacija prstov, odklanja revaskularizacijo	Umre	več mesecev	intenzivna	pljučnica
2	EP	embolectomia	izboljšanje	v redu	nekaj dni	od doma	asimptomatski
3	DJ	embolectomia	boljša	boljša	neka dni	od doma	blagi
4	SB	trombektomija, patch plastika	v redu	v redu	nekaj dni	oddelek	pljučnica
5	FK	endovaskularno	v redu	v redu	več mesecev	intenzivna	pljučnica
6	M M	embolectomia	izboljšanje najprej, nato revizijska trombektomija s patch-plastiko	Umre	več mesecev	intenzivna	pljučnica
7	FL	konzervativno	v redu	v redu	nekaj dni	oddelek	blagi
8	DD	konzervativno	v redu	v redu	več mesecev	intenzivna	pljučnica

## RAZPRAVA

V dvomesečnem obdobju smo obravnavali osem bolnikov s koronavirusom z zaporo arterije roke. Približno toliko bolnikov obravnavamo običajno v času, ko epidemije kronavirusa, v obdobju enega leta. V letu 2019, ko pri nas še ni bilo pandemije s koronavirusom, smo v celemu letu obravnavali 12 bolnikov z akutno ishemijsko roko. V obdobju aktivne koronavirusne epidemije se je povečalo število bolnikov z zaporo arterije zgornje okončine za štirikrat. Študije kažejo, da nastajajo zapore arterij pri bolnikih s koronavirusom na mestu zdrave žile. Te so opisane tako pri perifernih zaporah, kakor tudi pri arterijah srca in glave<sup>4</sup>. Tudi sam smo opažali, da so se tromboze, pojavljale predvsem na neaterosklerotičnih žilah. CTA slikanja ali angiografije niso odkrile večje predhodne ateroskleroze. Bolniki so bili relativno mladi.

Iz tega tudi izhaja, da je bilo več trombotičnih dogodkov na arterijah rok, ki so praviloma manj aterosklerotično prizadete kot arterije nog. Števil tromboembolij na nogah v tem obdobju ni odstopalo od števila v času, ko ni pandemije. Kar 4 bolniki so bili hospitalizirani v intenzivni enoti, dva bolnika pa sta bila hospitalizirana na običajnem oddelku z bolniki s koronavirusom. Ti bolniki so imeli v ospredju respiratorni infekt in posledično več odvzemom plinske analize krvi. Menimo, da je verjetno lahko tudi povečano število diagnostičnih punkcij arterij povečalo možnost nastanka zapor arterij zgornjih okončin. Protrombotično stanje se lahko sproži z različnimi mehanizmi,

kot so vnetje, poškodba endotelija ali druga poškodba ožilja<sup>4</sup>. Izhod zdravljenja prizadete arterije je bil pri vseh bolnikih dober, žal pa sta dva bolnika umrla zaradi koronavirusne pljučnice.

Naša opažanja kažejo, da se arterijski trombotični dogodki roke pojavijo pri bolnikih s covid-19, ki kažejo visoko stopnjo vnetne aktivnosti. Trombotični dogodek se pojavi na nenavadni lokalizaciji glede na ne covid-19 bolnike. Pri bolnikih brez koronavirusne infekcije se tromboembolični dogodki bolj pojavljajo na nogi, pri bolnikih s koronavirusno infekcijo pa se je pojavila serija bolnikov z dogajanjem na roki. Arterijske tromboze roke so bile v dveh primerih razlog za sprejem, šest pa se jih je pojavilo med hospitalizacijo. Priporočila glede preprečevanja trombotičnih dogodkov pri bolnikih s covid-19 je izdalo več skupin<sup>4</sup>. Vsi bolniki v intenzivni enoti so sicer bili ustrezno zaščiteni z nizkomolekularnim heparinom. Vendar pa je najboljšo preventivo in obvladovanje arterijske tromboze v kontekstu covid-19 še treba razjasniti.

### Literatura in viri:

1. J, Thachil. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020, str. 1020-1022.
2. J.-F. Llitjos, M. Leclerc, C. Chochois, et al. High incidence of venous thromboembolic. *J. Thromb. Haemost.* 2020.
3. F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer, et al. Incidence of thrombotic complications. *Thromb. Res.* 2020.
4. C. de Roquetaillade, B.G. Choustermana, D. Tomasoni, M. Zeitouni, E. Houdart A. Guedon, et al. Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients. *International Journal of Cardiology.* 2021.
5. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020.
6. Klok FA, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis research.* 2020.
7. Chen. Coagulation Disorders and Thrombosis in COVID-19 Patients and a Possible Mechanism Involving Endothelial Cells: A Review. *Aging and disease.* 2021.
8. WC, Aird. Endothelial cells in health and disease. *CRC Press.* 2005.
9. Migliacci R, Becattini C, Pesavento R, Davi G, Vedovati MC, Guglielmini G, et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica.* 92, 2007, str. 812-818.
10. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020, str. 7:e438-e440.

11. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 18, 2020, str. 1023-1026.
12. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020.
13. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020.

# REKONSTRUKCIJA PRSNICE S 3D TISKANO TITANIJEVO PROTEZO NAREJENO PO MERI PO KARDIOKIRURŠKI OPERACIJI

## RECONSTRUCTION OF A MAJOR STERNAL DEHISCENCE USING A 3D-PRINTED CUSTOM-MADE TITANIUM PROSTHESIS AFTER CARDIAC SURGERY

**Urška Intihar, Miha Antoniĉ**

**Ključne besede:**

sternotomija; dehiscenca prsnice; rekonstrukcija; titanij; 3D tiskanje; proteza

**Key words:**

sternotomy; sternal dehiscence; reconstruction; titanium; prosthesis; 3D printing

### IZVLEĀEK

Dehiscenca prsnice je pomemben zaplet v kardiokirurgiji, ki moĉno poveĉuje obolevnost in smrtnost bolnikov ter viša stroške zdravljenja. Industrijsko pripravljene titanijeve plošĉe se v rekonstrukciji prsne stene uporabljajo že dlje ĉasa. Z vedno veĉjo uporabo 3D tiskanja se nam ponuja nova metoda za rekonstrukcijo prsnice. 3D tiskane titanijeve proteze narejene po meri se vedno bolj uporabljajo v rekonstrukciji prsne stene, saj omogoĉajo natanĉno prilaganje bolnikovi anatomiji in imajo dobre funkcionalne in estetske rezultate. V tem kliniĉnem primeru predstavljamo kompleksno rekonstrukcijo sprednje prsne stene z uporabo 3D tiskane titanijeve proteze narejene po meri pri bolniku z dehiscenco in obsežno destrukcijo prsnice po operaciji srĉnih obvodov. Najprej smo pri bolniku uporabili uveljavljene metode rekonstrukcije, ki pa niso dale zadovoljivih rezultatov. Rekonstrukcijo smo nato napravili s 3D tiskano titanijevo protezo, narejeno po meri. Rezultati kaŹejo dober funkcijski in estetski rezultat rekonstrukcije. Zakljuĉimo lahko, da je ta metoda primerna za rekonstrukcijo prsne stene po komplikacijah v kardiokirurgiji zaradi slabšega celjenja prsnice ali zapletov zaradi okuŹb, še posebej v primerih, kjer druge metode ne prinesejo zadovoljivih rezultatov.

### ABSTRACT

Sternal dehiscence is an important complication that increases mortality and morbidity in cardiac surgery. Titanium plates have been used to reconstruct the chest wall for a long time. However, with the rise of 3D printing technology, a more sophisticated method is making a breakthrough. 3D printed custom-made titanium prostheses are increasingly used in chest wall reconstruction because they allow almost perfect fitting to the patient's chest wall and lead to good functional and cosmetic results. In this report, we present a complex anterior chest wall reconstruction using a custom-made titanium 3D-printed implant in a patient with a sternal dehiscence after coronary artery bypass surgery. At first, reconstruction of the sternum

was performed using conventional methods, which failed to give adequate results. Finally, a 3D printed titanium custom-made prosthesis was used for the first time in our center. On the short- and mid-term follow-up good functional results were achieved. In conclusion, this method is suitable for sternal reconstruction after complications in the healing process of median sternotomy wound in cardiac surgery, especially where other methods do not provide satisfactory results.

## UVOD

Mediana sternotomija ostaja standarden pristop v kardiokirurgiji, kljub vse bolj razvijajoči se minimalno invazivni kirurgiji<sup>1</sup>. Dehiscenca prsnice je zaplet, ki se pojavlja z incidenco 0,3-0,5 %<sup>2</sup> in vodi v povečano pooperativno smrtnost, obolevnost in močno povišuje stroške zdravljenja<sup>2-5</sup>. Dejavniki tveganja za slabše celjenje sternotomijske rane so pridružene bolezni (KOPB, diabetes, debelost, okužba) in obojestranski odvzem notranje prsne arterije<sup>1,4</sup>. Večina primerov je sicer rešljivih s ponovno osteosintezo z žicami, vendar ta metoda pogosto zataji v primeru multiplih zlomov in pri ponavljajočih se dehiscencah<sup>2</sup>. Druge možnosti za rekonstrukcijo prsnice so mišični režnji (pectoralis, latissimus, rectus), vendar pa z njimi odpiramo nove kirurške rane, travme in povečujemo možnost zapletov<sup>4</sup>. Na voljo so še alogeni kostni grafiti<sup>4,6</sup> in uporaba titanijevih plošč, palic in mrež<sup>7</sup>. 3D tiskanje postaja vedno bolj prisotno in uporabljano v medicini. Prav tako narašča število poročanih primerov uporabe 3D tiskanih titanijevih plošč za rekonstrukcijo stene prsnega koša. Večina teh primerov so primarne rekonstrukcije po resekcijah tumorjev prsne stene, opisi uporabe te metode za popravo dehiscence in destrukcije prsnice po kardiokirurškem posegu so redki.

V tem prikazu primera opisujemo kompleksno rekonstrukcijo anteriorne stene prsnega koša po kardiokirurški operaciji pri pacientu z astmo, pri katerem je v pooperativnem poteku prišlo do dehiscence prsnice. Rekonstrukcijo smo opravili s 3D tiskano titanijevo protezo, narejeno po meri. V pooperativnem poteku je pri pacientu prišlo še do okužbe s covid-19.

## KLINIČNI PRIMER

77-letni moški s trižilno koronarno boleznijo je bil sprejet na Oddelek za kardiokirurgijo UKC Maribor zaradi predvidenega kirurškega zdravljenja ishemične srčne bolezni z operacijo koronarnih obvodov. Od pridruženih bolezni je imel hudo astmo na kombinirani terapiji. Kljub rednim pregledom in adherenci zdravljenju, je imel pogoste napade hudega kašlja.

Poseg je potekal s pristopom skozi mediano sternotomijo. Skeletonizirano je bila odvzeta leva notranja prsna arterija. Revaskularizacija miokarda je potekala z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka. Notranja prsna arterija je bila kot obvod zašita na sprednjo medprekatno arterijo. Poleg tega smo opravili še dva venska srčna obvoda

na desno koronarno arterijo in na prvo obtuzno marginalno arterijo. Osteosinteza sternuma je bila narejena s petimi žicami v obliki osmice. Mehka tkiva so bila zaprta na običajen način v slojih.

V pooperativnem poteku je prišlo do pljučnice z bilateralnimi plevralnimi izlivi in poslabšanjem astme s hudim kašljem. Za preprečevanje komplikacij na prsnici smo bolniku namestili QualiBreath sternalno opornico (QualiTeam, Chiaverano, Torino, Italija). Kljub preventivnim ukrepom in agresivni terapiji pljučnice in astme smo 10. pooperativni dan ugotovili nestabilnost prsnice.

Sternotomijsko rano smo odprli in našli popolno dehiscenco prsnice. Žice so zarezale v kost in posledično sta nastali dve horizontalni frakturi prsnice na levi strani in ena na desni. Klinično rana ni delovala okužena. Odvzeli smo bris za bakteriološke preiskave, izvid katerega je bil negativen. Napravili smo ponovno osteosintezo prsnice s termoaktivnimi sponkami za prsnico iz nitinola (Flexigrip sponke, Praesidia srl., Bologna, Italija). Za zapiranje mehkih tkiv se nismo odločili, namestili smo sistem za celjenje ran z negativnim tlakom z namenom dodatno stabilizacije prsnice.

Pri bolniku je vztrajala simptomatika astme s hudim kašljem. Po treh dneh, ob prevezu, smo odkrili popolno avulzijo rebrnih hrustancev II.-VII. rebra na levi strani prsnice. Kot posledica je bila leva polovica prsnice popolnoma sekvestrirana in smo jo morali odstraniti. Na tem mestu rekonstrukcija prsnice z uporabo klasičnih metod (žice, sponke iz nitinola) ni bila več mogoča.

## **IZDELAVA PROTEZE**

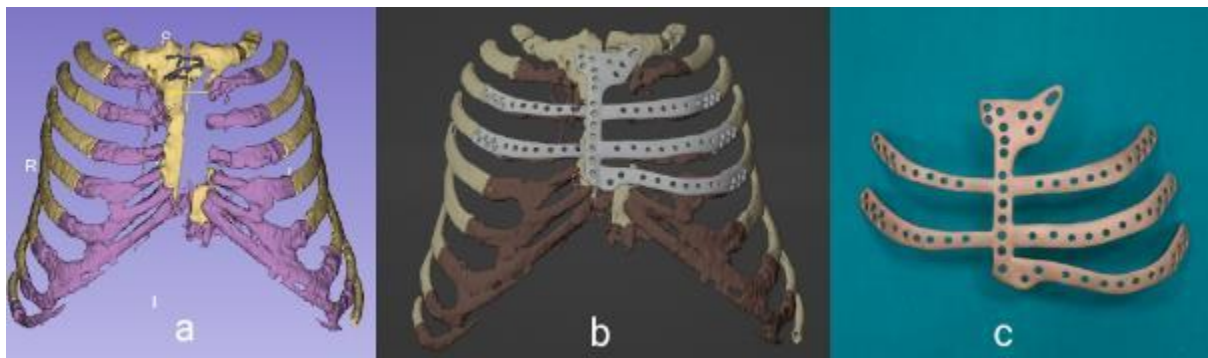
Izdelava proteze je potekala v sodelovanju z inženirji Laboratorija za dodajalno izdelavo Fakultete za strojništvo Univerze v Mariboru, ki že imajo izkušnje z uporabo 3D tiskanih implantantov in pripomočkov v medicini. Odločili smo se za izdelavo po meri narejene proteze iz zlitine titanija, aluminija in vanadija (TiAlV) z uporabo tehnologije selektivnega laserskega taljenja.

Oblika proteze je bila določena glede na CT posnetke bolnikovega prsnega koša. Prvi korak oblikovanja proteze je bila virtualna 3D rekonstrukcija okostja poškodovane prsnice in okoliških struktur. V tej fazi je bila ključna natančna določitev meje med kostnino in hrustanci reber. S tem korakom se je določila velikost proteze in točke na kosti, kjer se je proteza kasneje fiksirala. V procesu so sodelovali člani ekipe za planiranje proteze (kirurg, radiolog, inženir). Rekonstrukcija je bila opravljena z uporabo odprtokodnega programskega paketa 3D Slicer (<https://www.slicer.org/>), ki se pogosto uporablja v medicinskih, biomedicinskih in radioloških raziskavah (Slika 1a).

Naslednji korak je bil oblikovanje proteze, ki je bila napravljena prav tako z odprtokodno programsko opremo Blender (<https://www.blender.org/>). Tudi v tem procesu je bila vključena celotna ekipa za planiranje proteze. Najprej so inženirji

naredili grob predlog proteze, nato smo končno verzijo oblikovali glede na kirurgova priporočila. Na koncu so se določile še pozicije lukenj za fiksacijo ter njihova oblika, ki je bila prilagojena glede na vijake, ki se uporabljajo v kirurgiji (Slika 1b). Po dokončnem 3D izrisu računalniškega modela je sledila izdelava proteze (3D tiskanje iz titanijeve zlitine razreda 23 (EOS Titanium Ti64 razred 23, EOS GmbH Electro Optical Systems, Nemčija) z uporabo tehnologije selektivnega laserskega taljenja (EOSINT M290, EOS GmbH Electro Optical Systems, Nemčija). Končni izdelek je tehtal 53,5 g, dimezije so bile 170 x 60 x 105 mm (Slika 1c). Zadnji korak v produkciji je bil 3D optično skeniranje proteze za preverjanje natančnosti izdelave.

Celoten proces od odločitve za izdelavo do dostave končnega produkta v bolnišnico je trajal 15 dni. V tem času smo redno izvajali preveze s sistemom za celjenje ran z negativnim tlakom na 3 do 4 dni. Bolnik je prejemal antibiotično terapijo ter terapijo za astmo, prav tako je opravljal respiratorno in lokomotorno fizioterapijo. V tem času je bil bolnik popolnoma mobilni.



**Slika 1:** Stopnje v izdelavi proteze narejene po meri: (a) Rekonstrukcija skeleta prsne stene s programom 3D Slicer (<https://www.slicer.org/>); (b) Konstrukcija modela proteze v programu Blender (<https://www.blender.org/>); (c) Končana proteza.

## KIRURŠKA REKONSTRUKCIJA PRSNICE

Pristop k operaciji je bil skozi prvotno rano po sternotomiji. Dvignili smo pektoralno mišico in preparirali območje nad II. do V. rebrom na obeh straneh, vsaj 15 cm lateralno od prsnice. Dodatno sta bila narejena dva reza bilateralno v medialni klavikularni liniji, ki sta služila za pristop k fiksaciji lateralnih delov proteze s 3,5 mm titanijevimi vijaki. Medialno je bila proteza fiksirana na preostanek sternuma, lateralno na III. in IV. rebro na desni strani in III. do V. rebro na levi strani. Protezo smo pokrili z mišico pectoralis, ki smo jo medialno zašili s posameznimi resorbilnimi 3-0 šivi (Slika 2a). Pod mišico je bila obojestrnako nameščena drenaža z redonom. Podkožna tkiva in koža so bili zaprti v plasteh. Pooperativni potek je bil brez kirurških zapletov z dobrim celjenjem tkiva.

## REZULTATI

Peti pooperativni dan po rekonstrukciji je bil bolnikov PCR bris nazofarinksa pozitiven na Covid-19. Bolnik je imel blago simptomatiko bolezni s kašljem, vendar brez potrebe po dodajanju kisika. Preostanek pooperativnega poteka je bil brez posebnosti z dobrim funkcijskim in estetskim rezultatom. Bolnik je bil odpuščen iz bolnišnice 52. dan po operaciji srčnih obvodov in 16 dni po rekonstrukciji prsnice s protezo. Na kontrolnih pregledih nismo ugotavljali zapletov v zvezi s kirurškimi ranami (Slika 2b), nestabilnosti prsne stene ni bilo. Bolnik je opisoval, da ima občasne bolečine v medio-klavikularnih linijah obojestransko. Kontrolni RTG p/c ni pokazal premikov proteze ali kakršnekoli druge patologije (Slika 2c). Na kontroli po 1 letu je bolnik v dobrem fizičnem stanju in lahko opravlja fizične dejavnosti kot je planinarjenje in sprehodi s psom brez večjih težav.



**Slika 2:** *Implantacija proteze in rezultati:* (a) Intraoperativni pogled; (b) Končni estetski rezultat; (c) Kontrolni RTG p/c.

## RAZPRAVA

Dehiscenca prsnice je pomemben zaplet, ki vodi v povečano mortaliteto in morbiditeto bolnikov po kardiokirurških operacijah<sup>1</sup>. Glavni cilji rekonstrukcije prsnice so ohranjanje oblike in fleksibilnosti prsne stene, izogibanje preobremenjevanju reber s protezo in preventiva paradoksnega dihanja. Zato morajo imeti materiali, ki se uporabljajo v rekonstrukciji, številne lastnosti. Nekatero med njimi so dovoljevanje materiala, da se vanj lahko vrašča fibrozno tkivo in čim manjša možnost okužbe. Kar se tiče praktičnosti uporabe je pomembno, da se material lahko oblikuje med samo operacijo. Pomembna lastnost je tudi radiolucenost, ki omogoča nadaljnje diagnostične postopke ter ocenjevanje tkiva za protezo. Zaželjena lastnost je tudi, da implantiran material omogoča hiter in preprost dostop do mediastinuma v primeru urgence<sup>8-10</sup>. Med najpogostejše metode rekonstrukcije prsnice, ki se uporabljajo v kardiokirurgiji, sodijo režnji (pectoralis, rectus, latissimus)<sup>4</sup>. Prav tako se uporablja alogena transplantacija kosti s pomembnimi omejujočimi dejavniki, kot so: količina



donorske kosti, težavno 3D oblikovanje, slaba toleranca in sprejemanje tkiva in tveganje za nastanek sindroma dolgotrajne bolečine<sup>11</sup>. Problem mišičnih režnjev so tudi komplikacije na mestu odvzema z nezadostnim celjenjem in okužbami odvzemnega mesta.

Po drugi strani obstajajo tudi številni aloplastični materiali, ki se uporabljajo v rekonstrukciji. Sintetične mreže (kot na primer Gore-Tex krpice, prolenseske mreže in Marlex® mreže) vzpodbujajo rast tkiva, vendar je njihova največja slabost pomanjkanje trdote in rigidnosti ter s tem slaba stabilnost<sup>6,9</sup>. Kostni nadomestki in sendviči z mrežami in metil metakrilatom nudijo več rigidnosti, slednji so celo radiolucentni. Dobro trdnost prsne stene nudijo osteosintentski sistemi in namenske plastične ali kovinske proteze (mreža in nerjavečega jekla, titanijeva mreža in plošče, pleksisteklo), vendar je njihov največji problem pomanjkanje elastičnosti in vnaprej določena oblika, ki onemogoča natančno prileganje in s tem rekonstrukcijo oblike prsnega koša pri večjih defektih.<sup>6,9-11</sup>

Čeprav so titanijeve plošče in proteze že v uporabi v rekonstrukciji prsnice<sup>11</sup>, se z vedno večjo uporabo 3D tiskanja v medicini, pojavlja vse več primerov uporabe 3D tiskanih po meri narejenih titanijevih protez<sup>6,7,9,11</sup>. Pri veliki večini opisanih primerov gre za razne rekonstrukcije po resekciji tumorjev prsne stene. V našem prikazu primera smo pokazali, da je to metodo mogoče uspešno implementirati v primeru hudih komplikacij po mediani sternotomiji v kardiokirurgiji. 3D tiskanje ponuja personaliziran pristop k rekonstrukciji prsnice. Proteza je narejena po CT posnetku bolnikove prsne stene in tako omogoča popolno prileganje. S tem se izognemo tudi rezanju in oblikovanju proteze med operacijo<sup>7</sup>.

Kot ugotavlja Aranda<sup>7</sup>, je 3D tiskana titanijeva proteza primerna predvsem za bolnike s hudimi defekti prsnice, še posebej za tiste pri katerih preprostejše metode niso dale zadovoljivih rezultatov.

## **ZAKLJUČEK**

Rekonstrukcija prsnice s 3D tiskano po meri narejeno titanijevo protezo je obetavna rešitev za rekonstrukcijo prsnice pri zapletih po kardiokirurških operacijah. Še posebej uporabna se pokaže v težkih, kompleksnih primerih, kjer druge, preprostejše metode, ne uspejo zagotoviti zadovoljivih rezultatov.

V našem primeru smo dosegli odličen funkcionalni in estetski rezultat. Največja težava, ki jo vidimo v tej metodi, je težavna odstranitev proteze v primeru, da bi potrebovali nujen dostop do mediastinuma.

Čeprav imamo sedaj nekaj vpogleda na srednjeročne rezultate, je potrebno še daljše sledenje in več podobnih primerov za boljšo oceno opisane metode.

## **Literatura in viri:**

1. Sargent LA, Seyfer AE, Hollinger J, Hinson RM, Graeber GM. The Healing Sternum : A Comparison of Osseous Healing With Wire Versus Rigid Fixation. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(3):490-494. doi:10.1016/0003-4975(91)90910-I
2. Voss S, Will A, Voss B. Mid-Term Results After Sternal Reconstruction Using Titanium Plates : Is It Worth It to Plate ? *Soc Thorac Surg Publ.* 2018;105(1640):7. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.01.057
3. Heilmann C, Stahl R, Schneider C, Sukhodolya T, Siepe M. Wound complications after median sternotomy: a single-centre study †. 2013;16(January):643-648. doi:10.1093/icvts/ivs554
4. Kaul P. Sternal reconstruction after post- sternotomy mediastinitis. 2017:1-10. doi:10.1186/s13019-017-0656-7
5. F MJLA, A TJ, B KM, B AS. Complications in cardiac surgery : An analysis of factors contributing to sternal dehiscence in patients who underwent surgery between 2010 and 2014 and a comparison with the 1990 – 2009 cohort. 2019. doi:10.17219/acem/94154
6. Dzian A, Jozef Ž, Penciak R, Hudák R. Implantation of a 3D-printed titanium sternum in a patient with a sternal tumor. 2018:16-19. doi:10.1186/s12957-018-1315-8
7. Aranda JL, Jiménez MF, Rodríguez M, Varela G. Tridimensional titanium-printed custom-made prosthesis for sternocostal reconstruction. 2015;48(August):92-94. doi:10.1093/ejcts/ezv265
8. Wen X, Gao S, Feng J, Li S, Gao R, Zhang G. Chest-wall reconstruction with a customized titanium-alloy prosthesis fabricated by 3D printing and rapid prototyping. 2018:1-7. doi:10.1186/s13019-017-0692-3
9. Wang B, Guo Y, Tang J, Yu F. Three-dimensional custom-made carbon- fi ber prosthesis for sternal reconstruction after sarcoma resection. 2019;10:1500-1502. doi:10.1111/1759-7714.13084
10. Goldsmith I, Evans PL, Goodrum H, Warbrick-smith J, Bragg T. Chest wall reconstruction with an anatomically designed 3-D printed titanium ribs and hemi-sternum implant. 2020:1-7.
11. Wang W, Liang Z, Yang S, et al. Three-dimensional ( 3D ) -printed titanium sternum replacement : A case report. 2020;11:3375-3378. doi:10.1111/1759-7714.13655

# UPORABA VAC PRI ZDRAVLJENJU ZAPLETENIH INTRAPLEVRALNIH OKUŽB

## USE OF VACUUM-ASSISTED CLOSURE IN THE TREATMENT OF COMPLEX INTRAPLEURAL INFECTIONS

**Matic Domjan, Tomaž Štupnik, Matevž Srpčič**

**Ključne besede:**

VAC; torakostoma; empiem plevre; torakoplastika; polimorbidnost

**Key words:**

vacuum-assisted closure; open window thoracostomy; thoracic empyema; delayed wound closure; multiple morbidities

### IZVLEČEK

**Uvod.** Okužbe plevralnega prostora so bolezni širokega spektra. Če je zdravljenje zamujeno, so potrebni bolj invazivni kirurški postopki – torakotomija z dekortikacijo ali torakostoma. Slednja omogoči hitro resolucijo sepse, hkrati pa ustvari kompleksno in smrdečo rano, ki lahko otežuje vsakodnevno življenje. Študije so že pokazale, da lahko s pomočjo sistema VAC dosežemo pospešeno drenažo empiema in celjenje v torakostomi.

**Metode.** V našo študijo smo vključili 44 bolnikov s kroničnim ali postresekcijskim empiemom plevre v slabem splošnem stanju (Karnofsky indeks  $\leq 50$  %), ki so polimorbidni ( $\geq 3$  bolezni) ali na imunosupresivni terapiji, ki so imeli napravljeno torakostomo z VAC ali brez. Podatke smo zbrali retrospektivno in prospektivno.

**Rezultati.** Delež bolnikov pri katerih smo torakostomo zaprli s torakoplastiko se med skupino ne-VAC in VAC ni pomembno razlikoval (28 % vs. 53 %,  $p=0,150$ ). Čas do torakoplastike ( $50,9 \pm 36,6$  dni vs.  $325,5 \pm 151,2$  dni) je bil značilno krajši v skupini VAC ( $p < 0,001$ ). Opazili nismo statistično pomembnih razlik v celokupnem deležu zapletov med obema skupinama (24 % vs. 53 %,  $p=0,017$ ), kljub temu pa je bilo v skupini VAC značilno več puščanja zraka (0 % vs. 40 %,  $p < 0,001$ ). Operativna revizija je bila potrebna pri 3% bolnikov v skupini ne-VAC in pri 13 % bolnikov v skupini VAC ( $p=0,070$ ).

**Zaključek.** Iz naših izkušenj lahko zaključimo, da je zdravljenje zapletenih intraplevralnih okužb s pomočjo sistema VAC varno in učinkovito. Varno se ga lahko uporablja tudi doma in ambulantno.

## ABSTRACT

**Introduction.** Pleural space infections comprise a wide spectrum of diseases. When delayed, treatment may necessitate a more invasive procedure – thoracotomy and decortication or an open window thoracostomy (OWT). OWT allows for a quick resolution of sepsis but also creates a complex malodorous wound that can be socially debilitating. Studies have already shown that accelerated OWT empyema drainage may be achieved with the help of vacuum-assisted closure (VAC).

**Methods.** Our study included 44 patients with chronic or postresectional empyema in poor general condition (Karnofsky index  $\leq 50\%$ ), with multiple comorbidities ( $\geq 3$  organ diseases) or immunosuppression who received OWT with VAC dressing or without it. Data were collected retrospectively and prospectively.

**Results.** Delayed wound closure (DWC) rates were not significantly different between the non-VAC and VAC group (28% vs. 53%,  $p=0,150$ ). Time until DWC ( $50,9 \pm 36,6$  days vs.  $325,5 \pm 151,2$  days) was significantly shorter in the VAC group ( $p < 0,001$ ). We observed no significant difference between the two groups in the overall rate of complications (24% vs. 53%,  $p=0,017$ ), although there was a significantly higher rate of air leak in the VAC group (0% vs. 40%,  $p < 0,001$ ). Re-do surgery was required in 3% of the patients in the non-VAC group and 13% of the patients in the VAC group ( $p=0,070$ ).

**Conclusion.** We can conclude from our experience that VAC therapy is a safe and effective treatment for complicated intrathoracic infections. It can be safely used at home and in an outpatient setting.

# PROKSIMALNA GASTREKTOMIJA

## PROXIMAL GASTRECTOMY

**Jure Salobir, Gregor Norčič**

**Ključne besede:**

rak želodca; proksimalna gastrektomija

**Key words:**

gastric cancer; proximal gastrectomy

### IZVLEČEK

Kljub splošnemu upadu incidence adenokarcinoma želodca ostaja incidenca zgodnjega raka želodca enaka. Pri zgodnjih oblikah raka zgornjega dela želodca lahko onkološko varno resekcijo dosežemo tudi s proksimalno gastrektomijo. S tem ohranimo funkcijo preostalega želodca in izboljšamo kvaliteto življenja bolnika. S kliničnim primerom prikazujemo varnost in izvedljivost proksimalne gastrektomije pri 79 letni bolnici z zgodnjim rakom zgornjega dela želodca, zdravljeni na Oddelku za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana. Pri bolnici smo s proksimalno gastrektomijo z ustreznim varnostnim robom odstranili polipoiden adenokarcinom fundusa želodca (pT1b, N0 (0/24)), ter napravili rekonstrukcijo z ezofagogastrostomijo s cirkularnim spenjalnikom. Tako operacija kot pooperativni potek sta minila brez večjih posebnosti. Z napredkom diagnostičnih metod lahko pričakujemo porast števila bolnikov z zgodnjimi oblikami raka želodca, pri katerih lahko pričakujemo tudi daljše preživetje. Razvoj operacij z ohranitvijo funkcije je ključen za izboljšanje kvalitete življenja teh bolnikov.

### ABSTRACT

Although the overall incidence of gastric adenocarcinoma is declining, the incidence of early gastric cancer remains the same. In some cases of early gastric cancer adequate oncologic radicality can also be achieved with proximal gastrectomy. Proximal gastrectomy preserves the function of stomach remnant and improves the quality of life of the patient. We report of feasibility of proximal gastrectomy in a clinical case of 79-year-old female patient with early gastric cancer performed at Department of Abdominal Surgery of UMC Ljubljana. Proximal gastrectomy was performed for the removal of polypoid early gastric cancer (pT1b, N0 (0/24)) with adequate resection margin and reconstruction with esophagogastrostomy using circular stapler. Surgery and postoperative course were uneventful. With further progress in diagnostic methods, increased incidence of patients with early gastric cancer as well as their prolonged survival is expected. Introduction of surgical procedures with preservation of function is of crucial importance for improvement of quality of lives in these patients.

## UVOD

Incidenca adenokarcinoma želodca se v svetu znižuje<sup>1</sup>. Kljub splošnemu upadu pa incidenca adenokarcinoma kardije želodca ostaja enaka oziroma v določenih podskupinah tudi raste<sup>2,3</sup>. Z izboljšanjem diagnostičnih metod, predvsem pa ob uvedbi presejalnih programov, lahko pričakujemo porast zgodaj odkritega raka želodca. Z operacijami, ki ohranjajo funkcijo, lahko pri teh bolnikih izboljšamo kvaliteto življenja.

Proksimalna gastrektomija omogoča ohranitev funkcije želodca, pri bolnikih z rakom zgornje tretjine želodca in je onkološko varna alternativa totalni gastrektomiji pri zgodnjem raku želodca<sup>4,5</sup>. Pri proksimalni gastrektomiji želodca ne odstranimo v celoti, temveč ga, z ustreznim varnostnim robom, prekinemo distalno od karcinoma in tako ohranimo distalni del želodca. Prekrvavitev je zagotovljena z ohranitvijo desne gastrične in gastroepiploične arterije. Onkološki principi lifadenektomije so, z izjemo bezgavk skupin 5, 6, 3b in 4d (zgornje in spodnje pilorične bezgavke; bezgavke male krivine, ob desni gastrični arteriji; bezgavke velike krivine ob desni gastroepiploični arteriji), enaki limfadenektomiji D1+, pri totalni gastrektomiji.

V tem prispevku predstavljamo primer proksimalne gastrektomije pri zgodnjem raku zgornjega želodca, na Oddelku za abdominalno kirurgijo, Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) v Ljubljani.

## PREDSTAVITEV PRIMERA

79 letna bolnica s številnimi pridruženimi boleznimi in po perkutani vstavitvi umetne aortne zaklopke zaradi aortne stenoze, je bila premeščena na KO za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana, zaradi naključno ugotovljenega adenokarcinoma želodca. Gastroskopija je pokazala 20 x 25 mm veliko polipoidno spremembo fundusa želodca. Predstavljena je bila na konziliju za GI tumorje, kjer so indicirali operativno zdravljenje. Po primerni predoperativni pripravi je bila operirana. Operacija je potekala v splošni anesteziji, bolnica je bila nameščena v položaj na hrbtu. Skozi zgornjo in srednjo mediano laparotomijo smo napravili eksploracijo trebušne votline in adheziozilo zarastlin omentuma po predhodni operaciji. Tumor je bil tipen na prehodu iz fundusa v kardijo želodca. Z disekcijo smo pričeli skozi gastrokolični ligament, ki smo prekinili pod arkado gastroepiploičnih arterij. Z disekcijo smo nadaljevali lateralno proti spodnjemu polu vranice, kjer smo prekinili levo gastroepiploično arterijo in nato vzdolž vranice disecirali kratke gastrične arterije. Po disekciji levih parakardialnih bezgavk smo na veliki krivini izbrali mesto resekcije s primernim varnostnim robom. Na tem mestu smo prekinili gastroepiploično arkado in nato z linearnim spenjalnikom še želodec. Resekcijsko linijo smo dodatno ojačali s tekočim PDS šivom. Po prekinitvi želodca smo nadaljevali z disekcijo truncus celiacusa, kjer smo si prikazali in ligirali levo gastrično arterijo in koronarno veno. Nadaljevali smo vzdolž crusa diafragme in preparacijo zaključili z disekcijo desnih parakardialnih bezgavk. Požiralnik smo prekinili ob prijemalki za mošnjati šiv ter v krn vstavili 25mm glavico cirkularnega

spenjalnika. Dodatno smo napravili še limfadenektomijo nad zgornjim robom pankreasa, ob arteriji hepatici communis. V predelu antruma želodca smo na sprednji steni napravili gastrotomijo in skozi jo uvedli cirkularni spenjalnik (EEA™ Circular Stapler, Covidien, Medtronic, ZDA). Cirkularno ezofago-gastro anastomozo smo napravili na posteriorni steni korpusa želodca. Mesto gastrotomije smo zašili s tekočim PDS šivom. Ob ezofago-gastro anastomozo smo ustavili dren in po slojih zaprli laparotomijo.

Po operaciji je bolnica dobro okrevala. RTG pasaža s peroralnim kontrastom 4. pooperativni dan je pokazala dober pretok kontrasta preko ostanka želodca v dvanajstnik (Slika 1). Pooperativni potek je minil brez zapletov s strani prebavil. Hospitalizacija se je nekoliko podaljšala zaradi okužbe sečil in pozitivnih hemokultur iz katerih je bila izolirana bakterija *E. coli*. Okužbo smo zaradi prisotnosti umetne srčne zaklopke zdravili po priporočilih konziliarne infektologinje. Bolnica je bila 19. pooperativni dan v dobrem stanju odpuščena v domačo oskrbo. Histološki izvid je potrdil invazivni adenokarcinom korpusa želodca pT1b N0 (0/24). Tumor je bil oddaljen 3,3 od proksimalnega in 4cm od distalnega resekcijskega roba.



**Slika 3:** RTG pasaža prebavil s peroralnim kontrastnim sredstvom.

## DISKUSIJA

Pri zgodnjemu raku zgornje tretjine želodca, izven kriterijev za endoskopsko submukozno disekcijo, lahko s proksimalno gastrektomijo ohranimo del želodca in njegove funkcije. Onkološka varnost proksimalne gastrektomije je potrjena v številnih retrospektivnih študijah, ki poročajo primerljivo preživetje v primerjavi s totalno gastrektomijo<sup>6-13</sup>. Kljub temu, da trenutno še ni rezultatov prospektivnih randomiziranih študij, se v prihodnosti že obetajo rezultati večjih skupin, kot je študija 1401 japonske skupine za klinično onkologijo (Japanese Clinical Oncology Group Study, JCOG1401).

Odstotek zasevkov v skupine bezgavk, izpuščene pri proksimalni gastrektomiji (skupine 4d, 12a, 5, 6 in 3b), je bil zanemarljiv tudi pri T2 in T3 karcinomih proksimalnega želodca<sup>14</sup>.

Ostank želodca lahko teoretično izboljša obdelavo in hrambo hrane, razgradnjo in privzem maščob in proteinov, zmanjša incidenco perniciozne anemije in ohrani hormonsko funkcijo želodca. Proksimalna gastrektomija z ezofagogastrostomijo lahko v primerjavi s totalno gastrektomijo zniža upad telesne teže<sup>13,15-17</sup>, preprečuje anemijo<sup>11,13,16</sup>, izboljša nivoje serumskega albumina<sup>10,11,16</sup> in vitamina B12<sup>11</sup>.

V prikazanem primeru se je ezofagogastrostomija s cirkularnim spenjalnikom izkazala za tehnično enostavno in zanesljivo tehniko rekonstrukcije. Kljub temu se v literaturi poroča o visokem deležu refluksnega ezofagitisa, simptomov refluksa in stenoze anastomoze<sup>6,8,10,11,13,15,16</sup>. Ob večjem številu proksimalnih gastrektomij bi tako bila smiselna uvedba modifikacij ezofagogastrostomije, kot na primer ezofagogastrostomija z dvema zavihkoma (*angl.* double flapp method)<sup>18</sup>, oziroma drugačne metode rekonstrukcije, kot je rekonstrukcija z dvojno potjo (*angl.* Double tract reconstruction)<sup>12</sup>.

Specializirani centri se pri proksimalni gastrektomiji poslužujejo minimalno invazivnih tehnik gastrektomije<sup>9,11,12,18</sup>. Z dodatnimi izkušnjami bi lahko laparoskopsko oz. robotsko proksimalno gastrektomijo uvedli tudi v UKC Ljubljana in tako bolnikom zagotovili tako prednosti minimalno invazivne kirurgije kot tudi kirurgije z ohranitvijo funkcije.

## ZAKLJUČEK

Proksimalna gastrektomija omogoča ohranitev funkcije želodca pri bolnikih z zgodnjim rakom želodca, izven kriterijev ESD. Z izboljšanjem diagnostike raka želodca, idealno pa tudi ob uvedbi nacionalnega presejalnega programa, lahko pričakujemo večje število bolnikov z zgodnjimi oblikami raka želodca. Posebej v luči daljšega preživetja moramo tem bolnikom nuditi onkološko varne operacije z ohranitvijo funkcije in jim izboljšati kvaliteto življenja. Dodaten napor je potrebno usmeriti v oceno



najprimernejše metode rekonstrukcije in hkrati v oceno onkološke varnosti proksimalne gastrektomije tudi pri napredovalem raku zgornjega želodca.

## Literatura in viri:

1. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017 Aug;19(8):36.
2. Corley DA, Kubo A. Influence of site classification on cancer incidence rates: an analysis of gastric cardia carcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Sep 15;96(18):1383–7.
3. Lagergren F, Xie SH, Mattsson F, Lagergren J. Updated incidence trends in cardia and non-cardia gastric adenocarcinoma in Sweden. *Acta Oncol.* 2018 Sep;57(9):1173–8.
4. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. *J Gastric Cancer.* 2019;19(1):1.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021 Jan;24(1):1–21.
6. Kitamura K, Yamaguchi T, Nishida S, Yamamoto K, Ichikawa D, Okamoto K, et al. The operative indications for proximal gastrectomy in patients with gastric cancer in the upper third of the stomach. *Surg Today.* 1997;27(11):993–8.
7. Yoo CH, Sohn BH, Han WK, Pae WK. Long-term results of proximal and total gastrectomy for adenocarcinoma of the upper third of the stomach. *Cancer Res Treat.* 2004 Feb;36(1):50–5.
8. An JY, Youn HG, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. The difficult choice between total and proximal gastrectomy in proximal early gastric cancer. *Am J Surg.* 2008 Oct;196(4):587–91.
9. Ahn SH, Lee JH, Park DJ, Kim HH. Comparative study of clinical outcomes between laparoscopy-assisted proximal gastrectomy (LAPG) and laparoscopy-assisted total gastrectomy (LATG) for proximal gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2013 Jul;16(3):282–9.
10. Masuzawa T, Takiguchi S, Hirao M, Imamura H, Kimura Y, Fujita J, et al. Comparison of perioperative and long-term outcomes of total and proximal gastrectomy for early gastric cancer: a multi-institutional retrospective study. *World J Surg.* 2014 May;38(5):1100–6.
11. Huh YJ, Lee HJ, Oh SY, Lee KG, Yang JY, Ahn HS, et al. Clinical Outcome of Modified Laparoscopy-Assisted Proximal Gastrectomy Compared to Conventional Proximal Gastrectomy or Total Gastrectomy for Upper-Third Early Gastric Cancer with Special References to Postoperative Reflux Esophagitis. *J Gastric Cancer.* 2015 Sep;15(3):191–200.
12. Jung DH, Lee Y, Kim DW, Park YS, Ahn SH, Park DJ, et al. Laparoscopic proximal gastrectomy with double tract reconstruction is superior to laparoscopic total gastrectomy for proximal early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2017 Oct;31(10):3961–9.

13. Toyomasu Y, Ogata K, Suzuki M, Yanoma T, Kimura A, Kogure N, et al. Restoration of gastrointestinal motility ameliorates nutritional deficiencies and body weight loss of patients who undergo laparoscopy-assisted proximal gastrectomy. *Surg Endosc*. 2017 Mar;31(3):1393–401.
14. Yura M, Yoshikawa T, Otsuki S, Yamagata Y, Morita S, Katai H, et al. Oncological safety of proximal gastrectomy for T2/T3 proximal gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2019 Sep;22(5):1029–35.
15. Ohashi M, Morita S, Fukagawa T, Oda I, Kushima R, Katai H. Functional Advantages of Proximal Gastrectomy with Jejunal Interposition Over Total Gastrectomy with Roux-en-Y Esophagojejunostomy for Early Gastric Cancer. *World J Surg*. 2015 Nov;39(11):2726–33.
16. Ushimaru Y, Fujiwara Y, Shishido Y, Yanagimoto Y, Moon JH, Sugimura K, et al. Clinical Outcomes of Gastric Cancer Patients Who Underwent Proximal or Total Gastrectomy: A Propensity Score-Matched Analysis. *World J Surg*. 2018 May;42(5):1477–84.
17. Takiguchi N, Takahashi M, Ikeda M, Inagawa S, Ueda S, Nobuoka T, et al. Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale (PGSAS-45): a nationwide multi-institutional study. *Gastric Cancer*. 2015 Apr;18(2):407–16.
18. Hayami M, Hiki N, Nunobe S, Mine S, Ohashi M, Kumagai K, et al. Clinical Outcomes and Evaluation of Laparoscopic Proximal Gastrectomy with Double-Flap Technique for Early Gastric Cancer in the Upper Third of the Stomach. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jun;24(6):1635–42.

# ZDRAVLJENJE DEHISCENC ANASTOMOZ IN PERFORACIJ ZGORNJIH PREBAVIL Z ENDOLUMINALNO VAKUUMSKO TERAPIJO

## MANAGEMENT OF UPPER GASTROINTESTINAL LEAKS USING ENDOLUMINAL VACUUM THERAPY

**Jera Novič, Matic Domjan, Boris Greif, Tomaž Štupnik**

**Ključne besede:**

perforacija požiralnika; dehiscenca anastomoze; endoluminalna vakuumaska terapija; endoskopsko zdravljenje; rast granulacijskega tkiva

**Key words:**

esophageal perforation; postoperative anastomotic leakage; endoluminal vacuum-assisted closure therapy; endoscopic treatment; growth of granulation tissue

### IZVLEČEK

**Uvod.** Spontane ali iatrogene perforacije požiralnika in dehiscence anastomoz so življenjsko ogrožujoča stanja zaradi možnega razvoja mediastinitisa in posledične sepse. Na voljo je več strategij zdravljenja; že več desetletij so primarno v veljavi kirurški pristopi, ki pa so povezani z visoko stopnjo umrljivosti. Kot alternativa se vedno bolj uporabljajo endoskopske metode zdravljenja (vstavitev stentov, klipi, fibrinsko lepilo), v zadnjih letih pa je bila vse bolj obetajoča tudi endoluminalna vakuumaska (E-VAC) terapija.

**Metode.** E-VAC terapija temelji na enakem principu kontinuirnega negativnega tlaka kot VAC za zunanje rane. Negativen tlak (-125 mmHg) se uporabi v predelu dehiscence anastomoze ali perforacije in okoljnega tkiva. To dosežemo z endoskopsko vstavitvijo Eso-SPONGE® (Braun, Melsungen, Nemčija), ki je nameščena na distalnem koncu nazogastrične cevke. Na ta način poleg drenaže slin, gastrointestinalnih izločkov in potencialnega septičnega fokusa dosežemo približanje robov defekta stene in stimulacijo rasti granulacijskega tkiva ter vaskularizacije.

**Rezultati.** Predstavljamo serijo 5 bolnikov z dehiscenco anastomoze ali perforacijo zgornjih prebavil, ki smo jih na našem oddelku zdravili z E-VAC v obdobju med januarjem in julijem 2022. Pri vseh petih bolnikih se je defekt stene popolnoma zacelil in bolniki so bili odpuščeni domov.

**Zaključki.** Naše izkušnje z E-VAC terapijo pri petih pacientih kažejo, da je to varna in učinkovita metoda zdravljenja dehiscenc anastomoz ali perforacij požiralnika ter, da

jo bolniki dobro prenašajo. Glede na vzpodbudne rezultate na našem oddelku lahko pričakujemo, da bo to kmalu postala standardna metoda zdravljenja.

## **ABSTRACT**

**Background.** Transmural esophageal defects such as iatrogenic or spontaneous perforation and postoperative anastomotic leakage (AL) are life-threatening conditions for patients who may develop mediastinitis with subsequent sepsis. Several treatment strategies have been available for decades, primarily involving surgical intervention. However, a high mortality rate has been observed with this approach. An alternative to surgical redo procedures is interventional endoscopy (self-expanding metal stents, endoscopic suturing, clipping and fibrin glue injection). In recent years, endoluminal vacuum-assisted closure (E-VAC) therapy has emerged as a promising method of treatment for upper gastrointestinal (UGI) leaks.

**Methods.** E-VAC therapy is based on the same principle as vacuum-assisted therapy for external wounds, i.e., continuous negative pressure (-125 mmHg) on the UGI defect and surrounding tissue. This is facilitated by the endoscopic insertion of the Eso-SPONGE® system (Braun, Melsungen, Germany), which is placed around the distal edge of the nasogastric tube. This way we achieve an approximation of the cavity edges, drainage of the saliva, gastrointestinal secretions and possible septic focus, and promote the growth of granulation tissue and vascularization.

**Results.** We present a series of five patients with UGI leak that were treated with E-VAC at our institution between January and July 2022. Each of them had a different etiology of leak. In the end, all the leaks were healed, and all patients were successfully discharged from the hospital.

**Conclusions.** Our experience with the use of E-VAC in the five patients presented has shown that it is a safe, well-tolerated, and highly effective procedure for managing esophageal wall defects. Based on the positive results, we expect this method to be included as a standard recommendation for the treatment of patients with UGI leaks.

# POTREBA PO UVEDBI SIMULACIJSKEGA UČENJA V KURIKULUM KIRURŠKIH SPECIALIZACIJ

## THE NEED FOR INTRODUCTION OF SIMULATION-BASED TRAINING IN SURGICAL CURRICULUM

**Vesna Novak Jankovič**

**Ključne besede:**

simulacijsko učenje; kurikulum; specializanti kirurgije

**Key words:**

simulation- based training; curriculum; surgical residents

### **IZVLEČEK**

Simulacijsko učenje predstavlja tehniko, ki uporablja različne tehnološke pripomočke za učenje reševanja različnih kritičnih situacij in izboljšanje tehničnih veščin. To je še posebej pomembno za specializante kirurgije, ker se na ta način izboljšuje učna krivulja ročnih spretnosti, izboljšajo se kognitivne funkcije, v veliki meri se zmanjša stres in dviguje samozavest specializantov. Uvedba simulacijskega učenja v kurikulum kirurških specializacij mora postati obvezna.

### **ABSTRACT**

Simulation based training represents a technique which uses various technological gadgets for management of critical clinical situations and improvement of technical skills. It is very important for the surgical residents because it improves the learning curve of manual skills, cognitive functions, decreases stress and improves self-confidence. Introduction of simulation-based training in surgical curriculum must be compulsory.

### **UVOD**

V zadnjih desetletjih je prišlo do izrednega razvoja medicine na področju tehnologije, prevencije, diagnostike, in zdravljenja. Kljub temu se medicinske napake še vedno dogajajo. Glede na podatke World Health Organisation v visoko razvitih državah 10 % hospitaliziranih pacientov med zdravstveno oskrbo doživi različne zaplete, ki bi se jih dalo preprečiti v 50 %. Leta 2016 je bil objavljen alarmanten članek, ki govori o tem, da je medicinska napaka tretji vzrok smrtnosti v Združenih državah Amerike<sup>1</sup>. V razvitem svetu medicinske napake in neželeni dogodki zvišujejo za 15 % stroške

bolnišničnega zdravljenja. Skrb za izboljšanje varnosti bolnikov je pripeljala do razvoja simulacijskega poučevanja. Zgodovina simulacijskega poučevanja seže tudi v srednji vek, ko so bojevniki trenirali borilne veščine na simulacijskih lutkah. S simulacijskim poučevanjem so prvi začeli v letalskih, vesoljskih, vojaških in nuklearnih panogah.

## SIMULACIJSKO UČENJE

Simulacijsko poučevanje v medicini v zadnjih dveh desetletjih postaja vse bolj pomemben del učnega procesa. Simulacijsko poučevanje predstavlja tehniko, ki uporablja različne tehnološke pripomočke z namenom ustvarjanja različnih kliničnih situacijah in kriznih dogodkov v kontroliranih pogojih<sup>2</sup>. S simulacijskimi tehnikami lahko učimo reševanje tehničnih zapletov in izboljšujemo ne-tehnične veščine. Tehnološki pripomočki so lahko visoko tehnološko sofisticirane lutke, laboratoriji, ki uporabljajo navidezno resničnost do bolj enostavnih modelov (Slika 1).



**Slika 1:** Model za simulacije laparoskopskih operativnih posegov izdelan v MSC

To vse je odvisno od namena in cilja učenja, tarčne populacije učencev, njihovega predznanja, področja na katerem se izobražujejo in mesta kjer se izobražujejo. Naša osnovna naloga kot nosilcev zdravstvene dejavnosti je, da zagotovimo varnost pacientov, preprečimo napake in zmanjšamo škodo na najmanjšo možno mero<sup>3</sup>.

S simulacijskim učenjem lahko izboljšamo varnost naših bolnikov<sup>4</sup>.

S simulacijskim učenjem ne škodujemo bolniku. V kontroliranem okolju na simulatorskih pripomočkih ustvarjamo kritične situacije in planirane scenarije na katerih se udeleženci srečujejo s kriznimi dogodki. Napake in scenariji se v procesu

učenja po potrebi lahko ponavljajo brez škode za pacienta. Tako se izboljšuje učna krivulja in dviguje samozavest pri udeležencih izobraževanja.

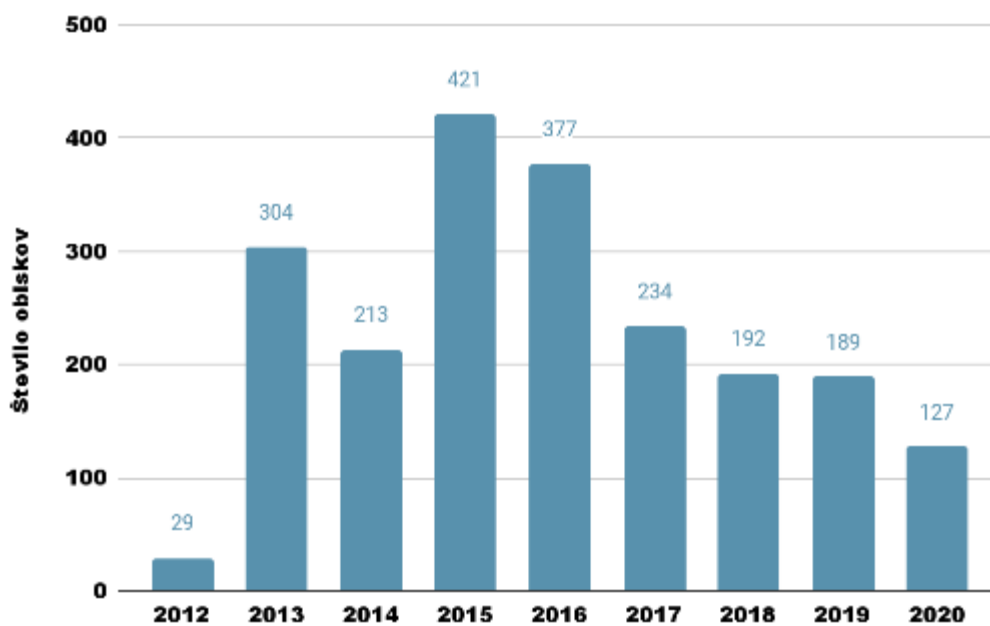
S simulacijskimi metodami lahko učimo tehnične, ročne spretnosti, kritično razmišljanje in vadimo komunikacijske veščine, vlogo vodje in delo v timu.

V razvitih državah se še posebej zavedajo potreb po simulacijskem učenju in se medicinski simulacijski centri na novo odpirajo v številnih bolnišnicah in fakultetah. Tudi mi anesteziologi smo se zavedali tega. Kot takratni koordinator specializacije iz anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine sem uvedla obvezno simulacijsko učenje v kurikulum specializacije in je nova specializacija postala veljavna s 1. 1. 2017. Tako smo kot prvi v Sloveniji začeli z obveznim simulacijskim programom. Smo tudi ena od osmih držav v Evropi z obveznim simulacijskim učenjem v kurikulumu naše specializacije<sup>5</sup>. Moduli katerih del je simulacijsko učenje se izmenično organizirajo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL) ali v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor in naši specializanti so odlično ocenili učenje v simulacijskih centrih (Tabela 1).

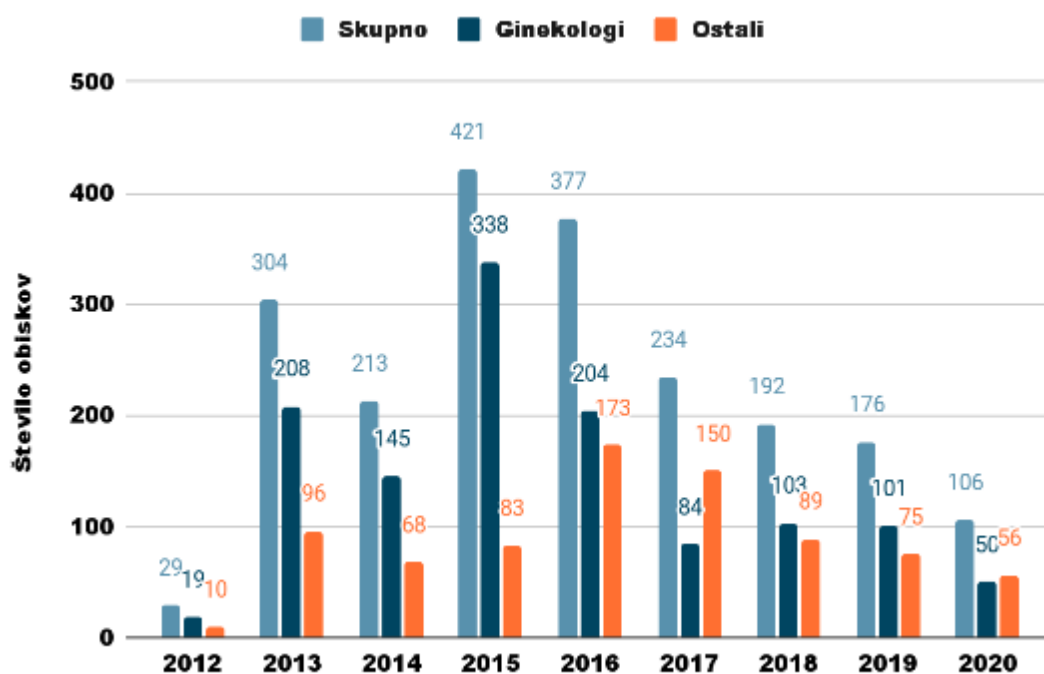
**Tabela 1:** Zadovoljstvo specializantov anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine s simulacijskim učenjem (rezultati so prikazani kot srednja vrednost; razpon ocen 1-5)



Dne 29. 6. 2011 je bil v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL) odprt Medicinski simulacijski center (MSC). To je multidisciplinarni učni center namenjen za različne oblike izobraževanja vseh zaposlenih zdravstvenih delavcev, kakor tudi zdravstvenega osebja drugih ustanov Republike Slovenije in iz tujine. V desetletnem obdobju se je v MSC UKCL izobraževalo približno 23000 zdravstvenih delavcev. Med njimi se je izobraževanje na delavnicah in vajah udeležilo tudi veliko število kirurgov in specializantov različnih kirurških specialnosti (Graf 1, 2)<sup>6</sup>.



**Graf 1:** Število obiskov specializantov v MSC (z dovoljenjem dr. Jakopič Maček).



**Graf 2:** Število obiskov v MSC specializantov ginekologije in porodništva ter ostalih strok (z dovoljenjem dr. Jakopič Maček).



Specializanti kirurških vej in specializacij, ki zahtevajo kirurška znanja, so med obiskovanjem MSC večkrat ponovili, da so delavnice dobrodošle in si želijo več izobraževanj s tovrstnih področij. Skupna želja je, da bi se določene delavnice izvajale znotraj kurikulumov specializacij z namenom standardizacije in dviga usposobljenosti mladih zdravnikov<sup>7</sup>.

Laparoskopska kirurgija je zelo zahtevna veja kirurgije. Pri laparoskopskem pristopu kirurg operira skozi majhne luknjice v telesu prek troakarjev, uporablja posebne instrumente in endoskopsko kamero. Kirurg ima omejeno gibljivost instrumentov, prisoten je lahko tremor rok, ergonomski položaj kirurga ni idealen. Zaradi posebnih tveganj in zahtevnih vizualno prostorskih odnosov je učna krivulja dolga in zaradi tega se posebej priporoča učenje laparoskopskih veščin v simulacijskih centrih<sup>8</sup> (Slika2).



**Slika 2:** Vadba laparoskopije na računalniškem simulatorju

Izobraževanje prihodnjih kirurgov mora biti osredotočeno na varnost bolnikov in k temu pripomore vadba v simulacijskih centrih na različnih modelih pred delom v operacijskih dvoranah na bolnikih<sup>9</sup>.

Študija je pokazala, da stres v veliki meri vpliva na tehnične veščine specializantov kirurgije<sup>10</sup>. Zato je potrebno specializantom kirurgije nujno zagotoviti varno okolje v simulacijskih centrih, kje bi se učili endoskopskih in ostalih kirurških veščin. To potrebo so v pogovorih tudi sami specializanti večkrat izrazili.

## ZAKLJUČEK

Naša osnovna dolžnost je, da omogočimo dostop do simulacijskega učenja. Še posebej je pomembno poudariti, da to velja za operativne stroke kjer so manualne veščine od izrednega pomena. V prihodnosti bo potrebno v medicinskih simulacijskih centrih vlagati v nabavo različnih tehnoloških pripomočkov za izboljšanje tehničnih veščin. Potrebno bo organizirati spletne platforme s predavanji, katalogi znanj, protokoli, kurikulumi, video predstavitevami, scenariji, izpiti, laboratoriji z navidezno realnostjo itn.

Simulacijsko izobraževanje je draga investicija, ki se v prihodnosti zelo obrestuje, ker zmanjšuje možnosti zapletov s čim se izboljšuje varnost ne samo pacientov ampak tudi zdravstvenih ustanov.

Dolžnost vodilnih delavcev v zdravstveni ustanovi je da s svojo vizijo omogočijo kontinuirani razvoj simulacijskega izobraževanja. Razviti zdravstveni sistemi v svetu uvajajo obvezno simulacijsko učenje v kurikulume različnih specializacij.

### Literatura in viri:

1. Makary M, Daniel M. Medical error- the third leading cause of death in the US. *BMJ* 2016;253:i 2139.
2. Novak-Jankovic V. Simulation based training of regional anaesthesia. *Acta Clin Croat.*2022;61(S1):155-9.
3. Novak Jankovič V, Buček Hajdarevič I. Strategija varnosti pacientov na Kliničnem oddelku za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok. *Acta Anaesthesiol Emonica*, 2019;2(1):72-4.
4. Abdulmohsen H, AL-Elq. Simulation-based medical teaching and learning. *J Family Community Med*,2010;17(1):35-40.
5. Savoldelli GL, Oestergaard D. Simulation-based education and training in anaesthesia during residency in Europe: where are we now? *Eur J Anaesthesiol* 2022;39:558-68.
6. Škapin A, Brlan A, Jakopič Maček K. Delavnice laparoskopije v okvirju Medicinskega simulacijskega centra Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. In: Novak Jankovič V, Paver Eržen V, Buturovič Ponikvar J,ur.10 let Medicinskega simulacijskega centra v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana 2011-2021: 1.izdaja, Medicinski simulacijski center UKCL; 2021. p.222-8.
7. Mikša M, Lukanovič D. Delavnice kirurških spretnosti v Medicinskem simulacijskem centru. In: Novak Jankovič V, Paver Eržen V, Buturovič Ponikvar J,ur.10 let Medicinskega simulacijskega centra v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana 2011-2021: 1.izdaja, Medicinski simulacijski center UKCL; 2021. p.194-9.
8. Hawlina S. Učenje laparoskopskih uroloških tehnik na osnovnem in naprednem nivoju v Medicinskem simulacijskem centru UKCL. In: Novak Jankovič V, Paver Eržen V, Buturovič Ponikvar J,ur.10 let Medicinskega simulacijskega centra v Univerzitetnem

kliničnem centru Ljubljana 2011-2021: 1.izdaja, Medicinski simulacijski center UKCL; 2021. p.169-77.

9. Grosek J, Tomažič A. 10 let Medicinskega simulacijskega centra- Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo. In: Novak Jankovič V, Paver Eržen V, Buturović Ponikvar J,ur.10 let Medicinskega simulacijskega centra v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana 2011-2021: 1.izdaja, Medicinski simulacijski center UKCL; 2021. p.186-93.
10. Tjonas MS, Das A, Vapenstad C, Solveig Osborg O.Simulation-based skills training:a qualitative interview study exploring surgical trainees' experience of stress. *Advances in Simulation* 2022;7:33. doi.org/10.1186/s41077-022-00231-2

## AVTORJI

## AUTHORS

Nadja Alikadič, dr. med.,

Klinični oddelek za kirurške okužbe, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Miha Antonič, dr. med.,

Oddelek za kardiokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor in  
Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor

Doc. dr. Mitja Benedičič, dr. med.,

Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana

Prof. dr. Bojana Beović, dr. med.,

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana  
in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Prof. dr. Thomas Bertsch, dr. med.,

Paracelsus medicinska univerza, Nürnberg in Oddelek za klinično kemijo, laboratorijsko in  
transfuzijsko medicine, Klinika Nürnberg, 90471 Nürnberg, Nemčija

Aleksandar Bogičević, dr. med.,

Oddelek za travmatologijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Izr. prof. dr. Gorazd Bunc, dr. med.,

Oddelek za nevrokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor in  
Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

Izr. prof. dr. Helena Haque Chowdhury,

Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta UL, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana in  
Celica, Biomedicinski center d.o.o., Laboratorij za celično inženirstvo, Tehnološki park 23,  
1000 Ljubljana

Asist. mag. Igor Černi, dr. med.,

Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, Splošna in učna bolnišnica Celje, Oblakova 5,  
3000 Celje

Izr. prof. dr. Andrej Čretnik, dr. med., svétnik,

Oddelek za travmatologijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor in  
Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor

Matic Domjan, dr. med.,

Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana

Tomislav Felbabić, dr. med.,  
Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana

Prof. dr. Theodor J.M. Fischlein, dr. med.,  
Oddelek za srčno kirurgijo, Klinika Nürnberg in Paracelsus medicinska univerza, 90471  
Nürnberg, Nemčija

Doc. dr. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med.,  
Klinični oddelek za kirurške okužbe, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000  
Ljubljana in Medicinska fakulteta Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ljupcho Gjorshevski, dr. med.,  
Klinični oddelek za kirurške okužbe, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Nina Gorišek Miksić, dr. med.,  
Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000  
Maribor in Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor

Asist. dr. Minja Gregorič, dr. med.,  
Oddelek za plastično in rekonstrukcijsko kirurgijo ter opeklino, Klinika za kirurgijo, UKC  
Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Asist. Boris Greif, dr. med.,  
Oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana in Medicinska fakulteta Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Jan Grosek, dr. med.,  
Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana in Medicinska fakulteta Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Barbara Haber, dr. med.,  
Enota za pediatrično nevrokirurgijo, Oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška klinika, UKC  
Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Asist. dr. Simon Hawlina, dr. med., FEBU,  
Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana in Medicinska fakulteta Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Samo Hrašovec, dr. med.,  
Klinični oddelek za ortopedijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Borut Hribernik, dr. med.,  
Odsek za nevrokirurgijo, Travmatološki oddelek, Splošna in učna bolnišnica Celje, Oblakova  
5, 3000 Celje

Urška Intihar, dr. med.,  
Oddelek za kardiokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Mag. Klemen Jagodič, dr. med.,  
Oddelek za urologijo, Splošna in učna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

Doc. dr. Jurij Matija Kališnik, dr. med.,  
Oddelek za srčno kirurgijo, Klinika Nürnberg in Paracelsus medicinska univerza Nürnberg,  
90471 Nürnberg, Nemčija in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000  
Ljubljana

Doc. dr. Nina Kobilica, dr. med.  
Oddelek za žilno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Tadeja Kolar, dr. med.,  
Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000  
Ljubljana

Prof. dr. Radko Komadina, dr. med., višji svétnik,  
Oddelek za skupne potrebe kirurgije, Splošna in učna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000  
Celje in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Rok Končnik, dr. med.,  
Oddelek za nevrokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor in  
Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

Iza Korpar, dr. med.,  
Klinični oddelek za kirurške okužbe, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Aleša Kotnik, dr. med.,  
Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000  
Ljubljana

Rok Kovačič, dr. med.,  
Oddelek za nevrokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Izr. prof. dr. Juš Kšela, dr. med.,  
Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Spela Leiler, dr. med.,  
Oddelek za srčno kirurgijo, Klinika Nürnberg in Paracelsus medicinska univerza Nürnberg,  
90471 Nürnberg, Nemčija

Dragoslav Leković, dr. med.,  
Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo op strok, Oddelek za intenzivno  
terapijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Mateja Logar, dr. med.,  
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana  
in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Klemen Lovšin, dr. med.,  
Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika,  
UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Asist. dr. Matej Makovec, dr. med.,  
Oddelek za žilno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Asist. dr. Tomaž Malovrh, dr. med.,  
Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Hazem Mamdooh, dr. med.,  
Oddelek za srčno kirurgijo, Klinika Nürnberg in Paracelsus medicinska univerza Nürnberg,  
90471 Nürnberg, Nemčija

Doc. dr. Jasmina Markovič-Božič, dr. med.,  
Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo kirurških strok, UKC Ljubljana,  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000  
Ljubljana

Doc. dr. Andrej Moličnik, dr. med.,  
Klinični oddelek za ortopedijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC,  
Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, UKC Maribor, Ljubljanska  
5, 2000 Maribor

Božidar Mrđa, dr. med.,  
Oddelek za žilno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Doc. dr. Gregor Norčič, dr. med.,  
Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana

Ivan Novak, dr. med.,  
Oddelek za travmatologijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prof. dr. Vesna Novak Jankovič, dr. med., svétnica,  
Medicinski simulacijski center, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Jera Novič, dr. med.,  
Oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana

Blaž Orožen, dr. med.,  
Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana

Veronika Osterman, dr. med.,  
Oddelek za otroško kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana in Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, UKC Ljubljana

Asist. dr. Lea Papst, dr. med.,  
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000  
Ljubljana

Rene Petrovič, dr. med.,  
Oddelek za kardiokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Doc. dr. Tadeja Pintar, dr. med.,  
Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Aleš Porčnik, dr. med.,  
Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika,  
UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Sandi Poteko, dr. med.,  
Oddelek za urologijo, Splošna in učna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

Dr. Miha Pukl, dr. med.,  
Oddelek za urologijo, Splošna in učna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

Doc. dr. Janez Ravnik, dr. med.,  
Oddelek za nevrokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor in  
Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

Valentin Rokavec, dr. med.,  
Oddelek za nevrokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor in  
Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

Hojka Rowbottom, dr. med.,  
Oddelek za nevrokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Jure Salobir, dr. med.,  
Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana

Žiga Samsa, dr. med.,  
Odsek za nevrokirurgijo, Travmatološki oddelek, Splošna in učna bolnišnica Celje, Oblakova  
5, 3000 Celje

Prof. dr. Massimo Sartelli, dr. med.,  
Global Alliance for Infections in Surgery, University of Macerata, 62100 Macerata MC, Italija



Doc. dr. Danijela Semenič, dr. med.,  
Klinični oddelek za kirurške okužbe, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana in  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Asist. Milena Senica Verbič, dr. med.,  
Otroška kirurgija, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Primož Sever, dr. med.,  
Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana

Doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med., FEBU,  
Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Asist. Peter Spazzapan, dr. med.,  
Enota za otroško nevrokirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000  
Ljubljana in Oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana

Asist. dr. Alenka Spindler-Vesel, dr. med.,  
Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Dr. Matevž Srpčič, dr. med.,  
Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana

Dime Stefanovski, dr. med.,  
Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000  
Ljubljana

Asist. dr. Albin Stritar, dr. med.,  
Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika,  
UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Asist. dr. Domen Stropnik, dr. med.,  
Oddelek za ortopedijo in športne poškodbe, Splošna in učna bolnišnica Celje, Oblakova 5,  
3000 Celje in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Asist. Tomaž Šmigoc, dr. med.,  
Oddelek za nevrokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor in  
Medicinska fakulteta Maribor, Taborška ulica 8, 2000 Maribor

Jan Štangelj, dr. med.,  
Oddelek za nevrokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor in  
Medicinska fakulteta Maribor, Taborška ulica 8, 2000 Maribor

Barbara Štirn, dr. med.,  
Oddelek za žilno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Doc. dr. Tomaž Štupnik, dr. med.,  
Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Dragana Taskovska, dr. med.,  
Oddelek za urologijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Miha Tavčar, student medicine MF UL

Izr. prof. dr. Aleš Tomažič, dr. med.,  
Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana in Medicinska fakulteta Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Blaž Trotovšek, dr. med.  
Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana in Medicinska fakulteta Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Doc. dr. Primož Trunk, dr. med.  
Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000  
Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Sibila Unuk, dr. med.,  
Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000  
Maribor

Izr. prof. dr. Tomaž Velnar, dr. med.,  
Enota za pediatrično nevrokirurgijo, Oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška klinika, UKC  
Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Maja Vičič, dr. med.,  
Otroška kirurgija, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Bogdan Vidmar, dr. med.,  
Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7,  
1000 Ljubljana

Doc. dr. Neli Vintar, dr. med.,  
Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Asist. dr. Matjaž Voršič, dr. med.,  
Oddelek za nevrokirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor in  
Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

Akad. prof. dr. Robert Zorec, univ. dipl. biol.,  
Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta UL, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana in  
Celica, Biomedicinski center d.o.o., Laboratorij za celično inženirstvo, Tehnološki park 23,  
1000 Ljubljana

Izr. prof. dr. Janez Žibert  
Oddelek za biostatistiko, Fakulteta za zdravstvene vede, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena  
pot 5, 1000 Ljubljana

Žiga Žigman, dr. med.,  
Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana