



Gerviliðsýkingar á Íslandi 2003-2017
Afturskyggn faraldsfræðileg og klínísk rannsókn

Dagur Friðrik Kristjánsson

Ritgerð til B.S. gráðu
Háskóli Íslands
Læknadeild
Heilbrigðisvísindasvið



HÁSKÓLI ÍSLANDS

Gerviliðsýkingar á Íslandi 2003-2017
Afturskyggn faraldsfræðileg og klínísk rannsókn

Dagur Friðrik Kristjánsson¹

Leiðbeinandi: Magnús Gottfreðsson^{1,2,5}

**Meðleiðbeinendur: Signý Lea Gunnlaugsdóttir², Bryndís Sigurðardóttir², Elías Þór
Guðbrandsson³, Helga Erlendsdóttir⁴**

*Læknadeild Háskóla Íslands¹, Smitsjúkdómadeild², Bæklunarskurðeild³, Sýkla- og
veirufræðideild⁴, Vísindadeild Landspítala⁵*

Ritgerð til BS gráðu í læknisfræði

Læknadeild

Heilbrigðisvísindasvið Háskóla Íslands

Júní 2021

Ritgerð þessi er til BS gráðu í læknisfræði og er óheimilt að afrita ritgerðina á nokkurn hátt nema með leyfi rétthafa.

© Dagur Friðrik Kristjánsson 2021

Prentun: Prentsmiðja xxx

Ágrip

Gerviliðsýkingar á Íslandi 2003-2017 – afturskyggn faraldsfræðileg og klínísk rannsókn

Dagur Friðrik Kristjánsson¹, Signý Lea Gunnlaugsdóttir², Bryndís Sigurðardóttir², Elías Þór Guðbrandsson³, Helga Erlendsdóttir⁴, Magnús Gottfreðsson^{1,2,5}.

Læknadeild Háskóla Íslands¹, Smitsjúkdómadeild², Bæklunarskurðeild³, Sýkla- og veirufræðideild⁴, Vísindadeild Landspítala⁵.

Inngangur: Gerviliðsýkingar eru sjaldgæfur en alvarlegur fylgikvilli liðskiptaaðgerða sem geta skert lífsgæði og jafnvel valdið dauða. Meðferð er erfið, löng og kostnaðarsöm. Liðskiptaaðgerðum fer ört fjölgandi og að öllu óbreyttu er fyrirsjáanlegt að gerviliðsýkingum muni fjölga. Faraldsfræði gerviliðsýkinga hefur lítt verið rannsökuð hér á landi. Markmið rannsóknarinnar var að lýsa faraldsfræði þessara sýkinga m.t.t. aldurs, kyns, birtingarmyndar, áhættuþátta, sýklafræðilegra orsaka, meðferðar og afdrifa. Nýgengi var reiknað og metið hve margar sýkingar mætti rekja beint til liðskiptaaðgerðanna sjálfra.

Efniviður og aðferðir: Gerð var afturskyggn lýsandi rannsókn á gerviliðsýkingum á Íslandi árin 2003-2017 sem staðfestar voru með ræktun. Úr gögnum Sýkla- og veirufræðideildar Landspítala voru jákvæðar liðvökvaræktanir fundnar og þýðið afmarkað við þá sem höfðu gervilið þegar sýnið var tekið. Farið var yfir sjúkraskrár þessara einstaklinga og klínískar upplýsingar skráðar í FileMaker gagnagrunn. Notast var við tölfræðiforritið R og Excel við úrvinnslu gagnanna.

Niðurstöður: Á rannsóknartímabilinu greindust 133 gerviliðsýkingar sem staðfestar voru með jákvæðri liðvökvaræktun. Nýgengi sýkinga yfir tímabilið hélst nokkuð stöðugt og var að meðaltali 3,7 tilfelli/100.000/ár. Meðalaldur sjúklinga var 69,9 ár, en 81 karl og 52 konur voru í þýðinu. Sýkingu mátti rekja beint til liðskiptaaðgerðar í 43,6% tilfella og voru gervihnjáliðir algengustu sýkingarstaðir (65,4%). Liðverkur var höfuðeinkenni sýkingar (94,7%). Megin áhættuþættir voru slitgigt, offita, og yfirþyngd. Kóagúlasa neikvæðir stafýlókókkar og *Staphylococcus aureus* voru algengustu meinvaldar en tegundirnar ræktuðust samtals í 65,6% tilvika. Meðaltímalengd sýklalyfjagjafar í æð var 73,1 dagar og var sýklalyfið cloxacillin gefið í flestum tilvikum. 52,6% fengu langvinna verki og/eða hreyfiskerðingu sem voru til staðar >2 árum eftir greiningu. Framkvæma þurfti 4 aflímanir en enginn lést vegna gerviliðsýkingar á tímabilinu.

Ályktun: Nýgengi gerviliðsýkinga á Íslandi hélst nokkuð stöðugt þessi 15 ár, en líklega er hér um vanmat að ræða þar sem klínískum greiningum og tilfellum með neikvæða ræktun er sleppt. Kóagúlasa neikvæðir stafýlókókkar og *S. aureus* voru algengustu meinvaldarnir og samræmist það rannsóknum frá öðrum löndum líkt og Svíþjóð og Bandaríkjunum. Gerviliðsýkingum fylgir mikil sjúkdómsbyrði og langvinnir fylgikvillar í yfir helming tilvika sem skerða mjög lífsgæði fólks. Leita þarf fleiri leiða til að draga úr sýkingarhættu í tengslum við þessar aðgerðir og bæta meðferð þeirra.

Þakkir

Innilegar þakkir fær aðalleiðbeinandi minn Magnús Gottfreðsson fyrir vandaða og góða leiðsögn, endurgjafir og alla aðra aðstoð sem hann veitti við gerð þessa verkefnis. Einnig vil ég þakka öllum meðleiðbeinendum mínum fyrir leiðsögn sína við gerð þessarar rannsóknar, þeim Elíasi Þór Guðbrandssyni, Helgu Erlendsdóttur, Bryndísi Sigurðardóttur og Signýju Leu Gunnlaugsdóttur. Ég vil þakka Signýju Leu sérstaklega fyrir frábæra leiðsögn og ráð við gerð inngangs og gagnaöflun þessa verkefnis. Þar að auki vil ég þakka starfsfólki skjalasafns Landspítala í Vesturhlíð fyrir aðstoð við gagnaöflun og jafnframt þakka ég starfsmönnum Rannsóknarstofu Háskóla Íslands og Landspítala í öldrunarfræðum á Landakoti fyrir góðar móttökur og vinnuástöðu við gerð þessarar rannsóknar. Gunnari Birni Björnssyni og Kristjáni Godsk Rögnvaldssyni þakka ég fyrir aðstoð við tölfræðilega úrvinnslu gagna.

Efnisyfirlit

<i>Myndaskrá</i>	1
<i>Töfluskrá</i>	1
<i>Listi yfir skammstafanir</i>	1
1 Inngangur	2
1.1 Faraldsfræði.....	2
1.2 Klínískar birtingarmyndir.....	3
1.3 Áhættuþættir.....	4
1.4 Meinmyndun.....	5
1.5 Sýkingavaldar.....	5
1.6 Greining.....	7
1.7 Meðferð.....	8
1.8 Afdrif.....	11
2 Markmið	12
3 Efni og aðferðir	13
3.1 Rannsóknarpýði.....	13
3.2 Öflun og skráning klínískra upplýsinga.....	13
3.3 Úrvinnsla gagna.....	14
3.4 Leyfi.....	14
4 Niðurstöður	15
4.1 Rannsóknarpýði.....	15
4.2 Fjöldi sýkinga og nýgengi.....	16
4.3 Klínísk birtingarmynd.....	17
4.4 Áhættuþættir.....	19
4.5 Rannsóknir.....	20
4.6 Sýkingavaldar.....	21
4.7 Meðferð og afdrif.....	22
5 Umræða	26
5.1 Samantekt.....	26

5.2	Fjöldi sýkinga og nýgengi	26
5.3	Klínísk birtingarmynd	27
5.4	Áhættuþættir	27
5.5	Rannsóknir.....	27
5.6	Sýkingavaldar	28
5.7	Meðferð og afdrif	29
5.8	Styrkleikar og takmarkanir	30
5.9	Áform	30
5.10	Ályktanir	31
	<i>Heimildaskrá</i>	32
	<i>Viðauki 1</i>	36
	<i>Viðauki 2</i>	39

Myndaskrá

Mynd 1. Lýsing á rannsóknarpýðinu	15
Mynd 2. Samsett mynd sem sýnir nýgengi gerviliðsýkinga árabílin 2003-2009 og 2013-2017 og aldursbundið nýgengi gerviliðsýkinga á Íslandi árin 2003-2017	17
Mynd 3. Nýgengi gerviliðsýkinga á Íslandi árin 2003-2017, miðað við fólksfjölda 18 ára og eldri ...	39

Töfluskrá

Tafla 1. Algengi sýkingavalda í 4 erlendum rannsóknum.....	6
Tafla 2. Greiningarskilmerki.....	8
Tafla 3. Klínísk birtingarmynd sýkingar	18
Tafla 4. Áhættuþættir gerviliðsýkinga	19
Tafla 5. Niðurstöður blóð- og liðvökvarannsókna.....	20
Tafla 6. Algengi sýkingavalda.....	21
Tafla 7. Sýklalyfjameðferð	23
Tafla 8. Fyrsta meðferð og meðferðarprot	24
Tafla 9. Yfirlit yfir tímalengd einkenna fyrir innlögn vegna sýkingar	39
Tafla 10. Algengi sýkingavalda við frumsýkingu	40

Listi yfir skammstafanir

CRP	C-reactive prótein
HBK	Hvít blóðkorn
MÓSA	Methicillin-ónæmur <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-susceptible (næmur) <i>Staphylococcus aureus</i>
CoNS	Kóagúlasa neikvæðir stafýlókókkar
DAIR	Debridement, antibiotics and implant retention
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome

1 Inngangur

Hugtakið liðsýking (e. septic arthritis) á við um sýkingu í liðholi. Þegar sýkill kemst inn í liðhol verður mikið bólguviðbragð og er orsakavaldurinn í flestum tilfellum baktería, þó getur nánast hvaða sýkingavaldur sem er valdið liðsýkingu s.s. sveppir og veirur (1). Liðsýkingar geta valdið óafturkræfum skemmdum á lið og þær reynast jafnvel banvænar í um 5% til 15% tilfella (2).

Gerviliðsýking (e. prosthetic joint infection) er sýking sem leggst á gervilið (e. joint prosthesis) og vefina í kring. Þær eru jafnan alvarlegar og erfiðar meðhöndlunar (3). Greining sýkinganna getur verið flókin og meðferð krefst oft meðferðar með sýklalyfjum í háum skömmtum til langs tíma, ásamt skurðaðgerð (4, 5). Sýkingarnar einkennast af löngum sjúkrahúslegum (6), þær valda skertum lífsgæðum, miklum sársauka og í verstu tilfellum dauða (7). Sýkingar af þessum toga eru þó ekki bara mikil byrði fyrir sjúklingana heldur líka fyrir heilbrigðiskerfið og þjóðfélagið í heild sinni. Meðferð er kostnaðarsöm en árin 2001 til 2009 í Bandaríkjunum er talið að meðal kostnaður fyrir heilbrigðiskerfið við meðhöndlun gerviliðsýkinga í hnám og mjöðmum hafi verið á bilinu 72.000 til 94.000 bandaríkjadalir á hverja sýkingu (4). Jafnframt sýndu niðurstöður rannsóknar sem spannaði árin 2006-2009 að kostnaður við meðferð gerviliðs í mjöðm meira en fimmfaldast ef hann sýkist (8). Annar vandi er að sýking í gervilið getur komið fram hvenær sem er eftir liðskiptaaðgerð, þ.e.a.s. sýking getur blossað upp strax í kjölfar aðgerðar eða jafnvel mörgum árum síðar (9).

1.1 Faraldsfræði

Um heim allan eru framkvæmdar gríðarmargar liðskiptaaðgerðir á ári hverju, enda losa þær fólk með slitna liði undan verkjum og auka sjálfstæði, hreyfigetu og lífsgæði (3, 10). Yfirleitt er árangur þessara aðgerða góður og geta þær verið lífsbreytandi fyrir einstaklinga sem eru með langt gengna liðsjúkdóma líkt og slitgigt. Fylgikvillar geta þó fylgt þessum aðgerðum líkt og öðrum, og eru gerviliðsýkingar hræðilegur en sjaldgæfur fylgikvilli liðskiptaaðgerða (7, 11). Liðskiptaaðgerðum hefur farið fjölgandi síðustu ár og búist er við því að fjöldi þeirra muni aukast enn frekar á næstu árum enda fer meðalaldur víðast hækkandi og eftirspurn eftir liðskiptaaðgerðum eykst jafnhliða. Gera má ráð fyrir að fjöldi gerviliðsýkinga muni því fara vaxandi (3, 4, 12). Árið 2012 voru framkvæmdar um 1 milljón liðskiptaaðgerðir í Bandaríkjunum og er talið að fjöldi þessara aðgerða verði orðinn yfir 4 milljónir árið 2030 (13). Jafnframt voru framkvæmdar yfir 100 þúsund mjaðmaliðskiptaaðgerðir á Englandi, Wales og Norður Írlandi árið 2017 (7). Ofangreindar tölur bera vitni um hversu umfangsmiklar þessar aðgerðir eru og munu verða í heilbrigðiskerfum heimsins. Nýgengitíðni gerviliðsýkinga fyrir liðskiptaaðgerðir á hné og mjöðm er talið vera á bilinu 0,5-2% (2). Önnur rannsókn sem tók til 9245 sjúklinga árin 2001-2006 sýndi fram á heildarnýgengi 0,7% en yfir tímabilið greindust alls 63 tilfelli gerviliðsýkinga. Meirihluti sýkinganna (65%) kom fram á innan við 1 ári frá liðskiptaaðgerðinni (11). Rannsókn frá

árunum 2001 til 2009 í Bandaríkjunum sýndi fram á hækkun nýgengis gerviliðsýkinga úr 1,99% í 2,18% af öllum liðskiptaaðgerðum sem voru framkvæmdar á mjöðm og 2,05% í 2,18% á hné á milli þessara ára (4). Rannsókn sem framkvæmd var á Norðurlöndunum árin 1995 til 2009 sýndi einnig aukningu í nýgengi gerviliðsýkinga eftir liðskipti á milli umræddra ára. Þar tóku menn eftir því að hlutfallsleg áhætta (e. relative risk) á því að þurfa gangast undir enduraðgerð (e. revision) vegna sýkingar jókst milli ára. Miðað við árabilið 1995 til 1999 var hlutfallslega áhættan 1,1, árin 2000 til 2004 og hafði hún svo hækkað enn frekar árin 2005 til 2009 og var þá 1,6. Menn töldu sig einungis geta túlkað þessar niðurstöður á þann hátt að það hafi orðið aukning á nýgengi gerviliðsýkinga yfir rannsóknartímabilið (14). Aftur á móti sýndi rannsókn sem framkvæmd var í Minnesota í Bandaríkjunum árin 1969 til 2007 ekki fram á marktæka hækkun á nýgengi gerviliðsýkinga yfir þetta árabil en þar var fylgt eftir 7375 einstaklingum sem settur var í gerviliður á meðan rannsóknartímabilinu stóð (13). Jafnvel þó rannsóknir sýni mismunandi niðurstöður um nýgengi gerviliðsýkinga er engu að síður ljóst að þessum sýkingum mun fjölga í framtíðinni sökum þess að liðskiptaaðgerðum fer ört fjölgandi eins og áður hefur komið fram. Því eru fleiri einstaklingar með gerviliði úti í samfélaginu á hverjum tíma og þar með í sýkingarhættu ævilangt (15).

1.2 Klínískar birtingarmyndir

Sýkingar í gerviliðum geta haft margs konar birtingarmyndir og til eru mismunandi gerðir sýkingarinnar sem hafa ólík klínísk teikn og einkenni (15). Birtingarmyndir eru m.a. tengdar því um hvaða sýkil er að ræða, hversu meinvirkur hann er, og á hvaða hátt sýkingin byrjar (10). Einnig er birtingarmyndin háð ónæmisviðbragðinu við sýkingunni, uppbyggingu mjúkvæfja umhverfis liðinn og hvaða liður á í hlut (3). Þó eru ákveðin einkenni gerviliðsýkinga sameiginleg mörgum tilfellum og eru þau liðverkur/eymsli, bólga, hiti, útlæði frá lið (e. effusion), húðroði, hiti yfir liðnum, leki frá skurðsári og „sinus tract“ (12, 13). Almenn virðist liðverkur vera eitt algengasta einkennið þegar þessar sýkingar koma fram en hann virðist koma fram í 42%-100% tilvika (12, 13, 16). Svissneski læknirinn Werner Zimmerli hefur mikið ritað um og rannsakað gerviliðsýkingar og styðst hann við flokkun sem felur í sér að skipta sýkingunum í þrjá flokka m.t.t. tímasetningar sýkingar frá liðskiptaaðgerð. Flokkarnir eru snemmkomin (e. early), seinkuð (e. delayed) og síðkomin (e. late) sýking. Snemmkomnar sýkingar koma fram á innan við 3 mánuðum frá liðskiptaaðgerð og eru höfuðeinkenni þeirra roði, stöðugur liðverkur, lélegur gróandi, bjúgur, margúll (e. hematoma) og vægur hiti. Sýkingar sem eru skilgreindar sem seinkaðar koma fram milli 3-24 mánuðum eftir liðskiptaaðgerð og er greining sýkinga í þessum flokki oft flókin og erfitt að átta sig á hvort um sýkingu sé að ræða. Höfuðeinkenni þessarar gerðar geta verið vægur hiti, snemmkomið los á gervilið og stöðugur eða jafnvel síversnandi liðverkur. Þegar talað er um síðkomnar sýkingar þá er átt við sýkingar sem koma fram 24 mánuðum eða síðar eftir liðskiptaaðgerð og þær geta lýst sér á tvennan ólíkan hátt. Þær geta verið mallandi (e. smoldering), og sést sú birtingarmynd í sjúklingum sem eru með einkennalaus blóðborna sýkingu (e. silent hematogenous seeding). Einnig geta síðkomnar sýkingar verið bráðar (e. acute) en slík birtingarmynd

sést í kjölfar sýklasóttar (10, 15). Síðkomnar sýkingar má í flestum tilfellum rekja til blóðborins smits en snemmkomnar og seinkaðar sýkingar eiga venjulega uppruna sinn að rekja til smits við liðskiptaaðgerðina sjálfa (5, 10, 17). Svokallað brátt liðsýkingar heilkenni (e. acute septic arthritis syndrome) einkennir oft síðkomnar sýkingar en það lýsir sér með skyndilegum verk í liðnum eftir að sjúklingur hefur nýlega haft sýkingu annars staðar, líkt og í húð, öndunarvegum eða þvagfærum. Rétt er þó að taka fram að síðkomnar sýkingar geta einnig verið síðkomin birtingarmynd sýkingar sem átti sér stað í liðskiptaaðgerð og þannig skarast flokkarnir. Á sama hátt geta blóðbornar sýkingar átt sér stað snemma eftir liðskiptaaðgerð (5). Í rannsókn sem tók til 69.663 sjúklinga í Bandaríkjunum árin 2001 til 2006 var kannað nýgengi sýkinga m.t.t. tímasetningar frá greiningu. Þar kom í ljós að áhættan var mest fyrstu 2 árin eftir liðskiptaaðgerð en 1080 einstaklingar eða 1,55% þýðisins fengu gerviliðsýkingu á því tímabili. Aðeins 0,46% eða 320 sjúklingar fengu sýkingu á milli 2 til 10 ára frá liðskiptaaðgerð (9).

1.3 Áhættuþættir

Fjöldamargir áhættuþættir gerviliðsýkinga hafa verið rannsakaðir, hér verður fjallað um þá helstu. Ýmsar rannsóknir hafa sýnt að offita tengist aukinni áhættu á að fá sýkingu í gervilið (11, 18, 19). Offita er talin auka mjög á framgang og tíðni slitgigtar sem leiðir í framhaldinu til aukinnar þarfar fyrir liðskiptaaðgerð (20). Það hefur sýnt sig að aðgerðartími sé lengri meðal þeirra sem eru í offitu og að það geri fólk útsettara fyrir fylgikvillum slíkra aðgerða, þar á meðal sýkingum (21).

Sykursýki er einnig áhættuþáttur fyrir því að fá sýkingu í gervilið en sjúkdómurinn hefur verið tengdur við aukna áhættu á að fá sýkingu í skurðsár eða skurðsvæði eftir aðgerð (22, 23). Hár blóðsykur á tímanum kringum liðskiptaaðgerð er talinn auka líkurnar á gerviliðsýkingu í kjölfarið (24). Rannsókn sem skoðaði *in vitro* módel sýndi að aukin myndun á örverufilmu átti sér frekar stað ef umhverfi baktería innihélt hærri sykurstyrk (25).

Reykingar hafa einnig verið tengdar við aukna áhættu á að fá sýkingu í gervilið en virkni þeirra er talin fólgin í því að valda þrengingum á smáæðum og skertu súrefnisflæði til vefja, þar með talið á meðan aðgerð stendur. Þetta hefur m.a. áhrif á gróanda og virkni daufkyrninga gegn sýklum og eykur þannig áhættuna á sýkingu (26, 27).

Fleiri áhættuþættir eru notkun ónæmisbælandi lyfja, sjálfsofnæmissjúkdómurinn iktsýki og tilvist illkynja sjúkdóms (11, 28-30). Einnig hefur sýnt sig í sumum rannsóknum að karlar séu í aukinni áhættu á að fá sýkingu í gervilið fram yfir konur en það hefur þó engin líffræðileg skýring fundist á því (9, 14, 31, 32). Einnig hefur fyrri liðsýking í sama lið og gerviliður er ígræddur verið tengd við aukna áhættu á að fá gerviliðsýkingu (30), ásamt því að fyrri bakteríu blóðsýking, allt upp í ári fyrr, hefur verið talin áhættuþáttur (33).

1.4 Meinmyndun

Gerviliðum fylgir sá hvítleiði annmarki að bakteríur eiga auðvelt með að bindast þeim og einnig draga þeir úr virkni ónæmiskerfisins á staðnum. Eftir ígræðslu þekjast gerviliðir og önnur ígræði (e. implants) með próteinum hýsils líkt og fibronectini og fibrinogeni. Þetta gerir það að verkum að bakteríur eiga auðvelt með að bindast þessum sameindum á yfirborði gerviliða og taka sér bólfestu á þeim. Gerviliðir draga þannig úr staðbundinni virkni ónæmiskerfisins í gegnum nokkrar leiðir og er ein þeirra að draga úr virkni ónæmisfrumna. Annars vegar vegna þess að átfrumur eyða kröftum sínum við að reyna éta upp ígræðið og hafa þar af leiðandi minnkaða getu til þess að berjast við sýkingar og hins vegar í gegnum ferli sem kallað er „frustrated phagocytosis“. Það er talið gerast þegar átfrumur komast í kast við fyrirbæri sem er of stórt fyrir þær að éta upp og þá gangast þær undir stýrðan frumudauða. Við þennan stýrða frumudauða losna úr læðingi skaðleg innanfrumuensím sem geta valdið staðbundnum vefjaskaða, líkt og skemmdum á æðum sem svo aftur veldur skertu blóðflæði (17). Skert eða engin blóðrás í smáæðum (e. microcirculation) spilar stórt hlutverk. Engin blóðrás er í ígræðinu sjálfu, sem alla jafna dregur þá úr staðbundnum vörnum hýsilsins og innflæði sýklalyfja að sýkingarstað (10).

Sýkingar í gerviliðum eru iðulega af völdum baktería sem færar eru um að mynda örverufilmur (e. biofilms). Bakteríur sem hafa tekið sér bólfestu á gervilið og öðrum ígræðum seyta út í umhverfið nokkurs konar slími sem myndar verndarlag sem nefnt er örverufilma. Í þessari filmu búa bakteríur yfir mun meiri mótstöðu (e. resistance) gegn sýklalyfjum og frumum ónæmiskerfisins (10, 17). Í örverufilnum verður vöxtur baktería hægari og þær fara í ástand þar sem þær skipta sér lítið sem ekkert. Til þess að styðja við þetta hefur verið sýnt fram á að meira en 100 þúsund sinnum minna lágmarks magn (e. minimal inoculum) þarf af bakteríunni *Staphylococcus aureus* til þess að valda sýkingu ef gerviliður er til staðar í samanburði við eigin lið (34).

1.5 Sýkingavaldar

Sýklar af nánast öllum toga geta valdið gerviliðsýkingum en fjöldamargar rannsóknir hafa sýnt að Gram-jákvæðar bakteríur eru aðal meinvaldarnir. Þar ber mest á *Staphylococcus* tegundum, nánar tiltekið *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) og kóagúlasa neikvæðum stafýlókókkum (CoNS) (11-13, 35-40). Oftast er það aðeins ein bakteríutegund sem veldur sýkingu í gervilið en algengi fjölorverusýkinga eða blandaðra sýkinga (e. polymicrobial infections) í fjórum rannsóknum frá mismunandi vestrænum ríkjum var á bilinu 6,3% til 36%, og sjá má niðurstöður þeirra í töflu 1 (12, 35, 36, 39). Ofangreindar *Staphylococcus* tegundir voru samanlagt á bilinu 50-60% allra sýkinga í þeim rannsóknum sem vitnað er í töflu 1. Meðal Gram-jákvæðra baktería komu næst *Streptococcus* og *Enterococcus* tegundir en hlutdeild þeirra var á bilinu 3% til 15%, en það var nokkuð mismunandi milli

rannsóknna frá ólíkum löndum. Hlutdeild loftháðra Gram-neikvæðra baktería var nokkuð mismunandi eftir löndum, allt frá 4% og upp í 42%. Sveppasýkingar í gerviliðum eru mjög fátíðar en hlutdeild þeirra í þessum fjórum rannsóknum var á bilinu 0,2% til 1,2%.

Tafla 1. Algengi sýkingavalda í 4 erlendum rannsóknum

	Svíþjóð (35)	Spánn (36)	Bandaríkin (39)	Ástralía (12)
Rannsóknartímabil^a	1986-2000	2003-2012	2001-2006	2006-2008
Fjöldi jákvæðra ræktana	426	2288	339	152
Sýkill:				
<i>S. aureus</i>	130 (30,5%)	643 (28,1%)	95 (28%)	86 (57%)
Kóagúlasa neikvæðir staphýlókokkar	117 (27,5%)	905 (39,6%)	101 (30%)	37 (24%)
<i>Streptococcus</i> tegundir	36 (8,5%)	207 (9,0%)	27 (8%)	6 (4%)
<i>Enterococcus</i> tegundir	33 (7,7%)	182 (8,0%)	10 (3%)	23 (15%)
Loftháðar Gram-neikvæðar bakteríur	26 (6,1%)	632 (27,6%)	13 (4%)	61 (40%)
<i>E. coli</i>	4 (0,9%)	208 (9,1%)	óljóst	17 (11%)
<i>Pseudomonas</i>	9 (2,1%)	202 (8,8%)	2 (1%)	15 (10%)
Lofffirrtar bakteríur	12 (2,8%)	156 (6,8%)	12 (4%)	3 (2,0%)
<i>Candida</i> tegund	1 (0,23%)	27 (1,2%)	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Fjölörverusýking	27 (6,3%)	399 (17,4%)	38 (11%)	59 (39%)
Fjöldi neikvæðra rætkana	39 (9,2%)	236 (9,4%)	33 (10%)	11 (7%)

^aRannsóknirnar taka til sýkinga í gervilið og eru frá fjórum löndum. Taflan byggir á samantekt niðurstaðna úr þessum fjórum rannsóknum.

1.6 Greining

Líkt og áður hefur komið fram getur verið erfitt að greina sýkingar í gerviliðum og ekki er til neitt eitt ákveðið próf sem hjálpar til við það (3). Gruna skyldi sýkingu í gervilið hjá einstaklingum sem koma inn með jafnvel fremur væg sýkingareinkennum og ígræddan gervilið (5). Greining gerviliðsýkinga byggist á mörgum þáttum, þar á meðal klínískum einkennum, niðurstöðum blóð- og liðvökvarannsókna, sýklaræktunum, vefjasýnum og því sem finnst við aðgerð. Undanfarin ár hafa orðið framfarir á greiningu gerviliðsýkinga með tilkomu nýrra lífvísa sem hægt er að mæla, og meðal þeirra má nefna sameindina D-dimer í blóði, og í liðvökva er nú hægt að mæla hvítkorna esterasa, alpha-defensín og CRP (41). Alpha-defensín eru varnarpeptíð sem hafa bakteríudrepandi verkun og gegna mikilvægu hlutverki í svarti ósértæka ónæmiskerfisins (42).

Hér verða sérstaklega tekin fyrir greiningarskilmerki sem sammælt var um á International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infections árið 2018. Samkvæmt þeim staðal voru mikilvægustu skilmerkin til greiningar hækkuð gildi á CRP í blóði (>1 mg/dL), D-dimer (>860 ng/mL) og sökki (>30 mm/klst), í þessari röð. Tafla 2 hér að neðan telur betur upp helstu greiningarskilmerkin frá International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infections. Önnur skilmerki sem talin voru mikilvæg fyrir greiningu og voru öll mæld í liðvökva eru hækkan á hvítum blóðkornum (>3000), hvítkorna esterasa (++) , kleyfkjarna átfrumna hlutfalli (>80%) og CRP (6,9 mg/L). Notast er við stigakerfi við þessa greiningu sem útlitað er í töflu 2. Ef þessi fyrir-aðgerðar gildi talin upp að ofan, þ.e. gildi sem hægt er að mæla og skoða án þess að framkvæmd sé aðgerð, duga ekki til greiningar í þessu stigakerfi er hægt að notast við skilmerki og teikn frá aðgerð til þess að hjálpa til við greiningu (41). Til að mynda ef sjúklingur fær samanlagt 6 stig eða fleiri miðað við auka greiningarskilmerki þá er ályktað að um sýkingu sé að ræða. Ef sjúklingur væri með stigafjölda á bilinu 2-5 þá fengist vafandiúrstaða og í þeim tilvikum má notast við einkennum og teikn frá aðgerð til þess að staðfesta sýkingu. Þá er stígunum frá aðgerð bætt ofan á stigaföldann sem sjúklingur er með fyrir miðað við auka greiningarskilmerkin og þannig getur staðfesting fengist (41).

Tafla 2. Greiningarskilmerki

Aðal greiningarskilmerki		Ákvörðun
Tvær jákvæðar ræktanir með sömu örverutegund		Sýking
„Sinus tract“ með tengingu við liðinn eða ígræði er sjáanlegt		Sýking
Auka greiningarskilmerki	Stig	Ákvörðun
Blóðgildi:		
Hækkað CRP <u>eða</u> D-dimer	2	≥6 Sýking
Hækkað sökk	1	
Liðvökvagildi:		
Hækkuð HBK <u>eða</u> hvítkorna esterasi	3	2-5 Hugsanleg sýking ^a
Jákvætt alpha-defensin	3	0-1 Ekki sýking
Hækkun á kleyfkjarna átfrumum	2	
Hækkað CRP	1	
Greining við aðgerð ^a	Stig	Ákvörðun
Jákvæð ræktun vefjasýnis	3	≥6 Sýking
Graftarmyndun	3	4-5 óljóst ^b
Jákvæð stök ræktun	2	≤3 Ekki sýking

^aHjá þeim sjúklingum sem fengu skilgreininguna hugsanleg sýking er hægt að nota skilmerki frá aðgerð til þess að ákvarða greiningu.

^bÞeir sem eru enn með óljósa greiningu eftir að lagt hefur verið saman bæði fyrir- og eftir-aðgerðar skilmerki þá er mælt með næstu kynslóðar raðgreiningu (þ.e. leitað er að erfðaeftni í liðvökvanum og það raðgreint).

1.7 Meðferð

Ef meðferð gerviliðsýkingar á að skila tilætluðum árangri krefst hún vandaðrar samvinnu á milli skurðlækna, smitsjúkdómalækna, hjúkrunarfræðinga og annarra heilbrigðisstétta. Mikilvægt er að greina sýkinguna og beita viðeigandi meðferð svo draga megi úr sjúkdómsbyrði og skaða á starfhæfni liða (3). Meðferð með sýklalyfjagjöf einni og sér dugar iðulega ekki til lækningar og er yfirleitt þörf á skurðlæknisfræðilegu inngripi ásamt sýklalyfjagjöf (43, 44), enda er myndun á örverufilmu yfirleitt til staðar á sýktu ígræði (38). Þær skurðmeðferðir sem koma til greina við meðhöndlun á

gerviliðsýkingum eru DAIR (debridement, antibiotics and implant retention) meðferð, eins þreps enduraðgerð, tveggja þrepa enduraðgerð og fjarlæging á gerviliðnum án þess að nýr sé settur í. Þá getur svonefnd Girdlestone eða staurliðsaðgerð komið til greina í örfáum tilvikum (44). Aflimun er fimmta úrræðið og er geymd sem neyðarúrræði þegar aðrar aðgerðir hafa brugðist (5, 45). Þegar verið er að skera úr um hvers konar skurðlæknisfræðilegu inngripi skuli beita gilda engar algildar reglur heldur fer það eftir tegund sýkingar, ástandi beina og mjúkvefja kringum liðinn, meinvirkni og sýklalyfjanæmi sýkils ásamt reynslu og getu meðhöndlandi skurðlæknis (44). Einnig er í vissum tilvikum notast við langvinna sýklalyfjabælimeðferð um munn (5). Slík meðferð upprætir ekki sýkingu en bælir niður klínísk einkenni (46).

DAIR meðferð er töluvert minni aðgerð að umfangi heldur en eins og tveggja þrepa aðgerðirnar og getur því verið ákjósanlegur kostur fyrir bæði sjúkling og skurðlækni í vissum tilfellum (47). Þetta getur til að mynda átt við þá sem eru mjög veikir fyrir eða eldra fólk (48). DAIR meðferð felur í sér enduruppskurð á gerviliðnum þar sem farið er inn á liðinn og allur dauður og sýktur mjúkvefur er fjarlægður (49). Eins og nafnið gefur til kynna er gefið sýklalyf í æð samfara aðgerðinni í 4-6 vikur (44). Þessi gerð meðferðar getur borið árangur í vissum tilfellum en sýkill þarf að vera næmur fyrir sýklalyfjum og má heldur ekki vera of meinvirkur (10, 50). Sé DAIR meðferð notuð í réttum tilfellum getur hún borið árangur í yfir 80% tilvika (46). Þá þarf ígræði að vera vel fast, sýking að vera snemmkomin, innan við 30 dögum frá aðgerð eða síðkomin bráð blóðborin sýking með stutta einkennasögu, 3 vikur eða skemur (51).

Eins þreps enduraðgerð fer fram í einni aðgerð þar sem sýkti gerviliðurinn er fjarlægður og nýr er strax settur inn í staðinn. Búast má við 86-100% árangri af þessari gerð meðferðar sé sjúklingaval rétt en það er m.a. talið vera frábending ef sýking er vegna örverutegunda sem erfitt er að meðhöndla líkt og methicillin-ónæmra stafýlókokka (MÓSA), enterókokka og sveppa. Samhliða þessari aðgerð er gefið sýklalyf (46). Eins þreps enduraðgerð skilaði tilætluðum árangri í 84,2% tilvika í rannsókn sem náði til 183 gerviliðsýkinga en þar enduðu 29 (15,8%) sjúklingar með langvinna gerviliðsýkingu (52).

Tveggja þrepa enduraðgerð samanstendur yfirleitt af tveimur aðgerðum líkt og nafnið gefur til kynna. Í fyrri aðgerðinni er liðurinn hreinsaður upp af sýktum og dauðum vef og gerviliðurinn er fjarlægður. Síðan er iðulega settur inn svokallaður „spacer“ sem oft inniheldur sýklalyf. Gefið er sýklalyf í 6 vikur og svo beðið í tvær aðrar áður en seinni aðgerðin getur farið fram þar sem „spacerinn“ er fjarlægður og nýr gerviliður er settur inn (46, 53). Þessa meðferð er æskilegt að nota ef um er að ræða örverur sem erfitt er að meðhöndla og hefur hún verið kölluð hinn gyllti staðall ef uppræta á sýkingu í gervilið (46, 54, 55). Í safngreiningu frá árinu 2009 var tekið fyrir 926 tveggja þrepa enduraðgerðir á hjáliðum og þar kom í ljós að aðgerðirnar skiluðu tilætluðum árangri í 82%-100% tilvika (55). Hvað varðar tveggja þrepa enduraðgerðir á mjaðmarlið að þá hafa rannsóknir sýnt að þær eru einnig árangursríkar. Rannsókn sem tók til 99 sjúklinga sýndi 89% árangur (56) og önnur sem framkvæmd var í Noregi og tók fyrir 283 tveggja þrepa enduraðgerðir sýndi 95% árangur (57). Safngreining á 36 rannsóknum sýndi jafnframt fram á 89,6% árangur tveggja þrepa enduraðgerða á mjöðm (58).

Hvað varðar sýklalyfjameðferðina þá þarf að aðlaga hana að sýkingarvaldinum og næmi hans (46). Einnig er æskilegt að sýklalyfið sem notað er sé bakteríudrepani og hafi virkni gegn hægvoxandi og örverufilmu myndandi bakteríum (10), en þar sem ígræði er til staðar er endurkoma sýkingar algeng og því þarf að drepa allar bakteríur (46).

Ef DAIR meðferð er notuð eru sýklalyf gefin í æð í 2-6 vikur. Samhliða er rifampicin gefið um munn. Ef um sýkingu í mjöðm eða öxl er að ræða er síðan haldið áfram með sýklalyfjagjöf um munn þar til meðferðarlengd er orðin alls 3 mánuðir. Ef sýking er í gervilið í hné þá er mælt til að sýklalyfjagjöf sé haldið áfram um munn þar til meðferð hefur staðið yfir í alls 6 mánuði (5, 46, 59-61).

Sé um eins þreps enduraðgerð að ræða þá eru sýklalyf gefin í æð í 2-6 vikur rétt eins og fyrir DAIR meðferðina. Samhliða gjöfinni í æð er gefið rifampicin um munn. Meðferðinni í æð er fylgt eftir með sýklalyfjagjöf um munn þar til 3. mánaða meðferð með sýklalyfjum er lokið (5).

Ef notast er við tveggja þrepa enduraðgerð þá er gefið sýklalyf í æð í 4-6 vikur á milli aðgerðanna tveggja (5). Ljúka skal 6 vikna sýklalyfjameðferð hið minnsta. Að þessum 6 viknum liðnum er talið æskilegt að bíða í 2 vikur til viðbótar svo hægt sé að taka ræktanir í seinni aðgerð. Þannig má ganga úr skugga um að sýking sé örugglega upprætt áður en nýr gerviliður er settur inn. Ef ræktun frá seinni aðgerð tveggja þrepa enduraðgerðar reynist neikvæð eftir ofangreinda sýklalyfjameðferð þá má hætta gjöf sýklalyfja. Ef ræktun reynist aftur á móti jákvæð þá er mælt til að halda áfram sýklalyfjagjöf í 3 eða 6 mánuði (46).

Líkt og áður hefur komið fram eru *Staphylococcus* tegundir í flestum tilfellum sýkingavaldarnir en þessar bakteríur eru færar um að mynda örverufilmu sem gerir það að verkum að erfitt er að uppræta sýkingar af völdum þeirra. Sýklalyfið rifampicin býr yfir þeim hæfileika að geta brotið sér leið inn í örverufilmur og þannig drepið bakteríur innan hennar (6). Enn þann dag í dag er rifampicin eina sýklalyfið gegn stafýlókókkum sem hefur góða virkni gegn örverufilmum og hefur það sýnt sig í rannsóknum á bæði mönnum og dýrum sem og *in vitro*. Rifampicin er ávallt gefið sem auka lyf ásamt öðru sýklalyfi en það ætti aldrei að nota eitt og sér sökum hættu á uppkomu ónæmis (62).

Ef um methicillin-næma stafýlókokka er að ræða er mælt með að gefa cloxacillin í æð eða sambærileg lyf á borð við cefazolin og ceftriaxone. Sé um methicillin-ónæma stafýlókokka að ræða er mælt með að gefa glýkópeptíð lyf líkt og vancomycin en einnig er hægt að gefa daptomycin. Ef um Gram-neikvæða sýkla er að ræða er mælt til að gefa flúorókinólón lyf líkt og ciprofloxacin eða levofloxacin. Í slíkum tilfellum er einnig hægt að gefa beta-laktam lyf úr flokki kefalósporína eða karbapenema. Séu streptókokkar sýkingavaldurinn er hægt að gefa sýklalyf á borð við benzylpenicillin, ampicillin og ceftriaxone (5, 63-66).

1.8 Afdrif

Talið er að varanleg hreyfiskerðing á lið verði í u.þ.b. 40% tilvika liðsýkinga en liðsýking getur dreift sér í mjúkvefina kringum liðinn og valdið þar skemmdum. Liðbönd og sinar eru eitt af því sem skemmist þegar slíkt á sér stað (17). Aðrar rannsóknir hafa jafnvel sýnt enn hærra hlutfall liðskemmda eftir liðsýkingar eða í 50% tilvika (2).

Hvað varðar dánartíðni þá sýndu niðurstöður rannsóknar frá árinu 2019 sem náði til 363 sjúklinga 5,5% uppsafnað dánarhlutfall einu ári eftir gerviliðsýkingu og 7,3% að tveimur árum liðnum (67). Í safngrein sem náði til 20,719 sjúklinga með gerviliðsýkingu mátti sjá nokkuð sambærilegar tölur en þar var dánartíðni að einu ári liðnu 4,33% (68).

Ef lítið er á hversu hversu mörg dauðsföll má rekja til gerviliðsýkinga beint sýndi rannsókn sem tók til 99 tilfella gerviliðsýkinga í Minnesota árin 1995 til 1999 fram á 3% dánarhlutfall (40). Sambærilegar niðurstöður fengust í spænskri rannsókn frá árinu 2011 sem tók til 139 sjúklinga en þar mátti tengja 5 dauðsföll til gerviliðsýkingar eða 3,6% en eftirfylgni tilfella var að meðaltali 749 (6-1857) dagar (69). Í enn annarri rannsókn var svo ekkert dauðsfall tengt við gerviliðsýkingu en þar voru rannsökuð 152 tilfelli (70).

2 Markmið

Markmið þessarar rannsóknar var að rannsaka faraldsfræði gerviliðsýkinga á Íslandi en hér á landi hefur faraldsfræði slíkra sýkinga lítt verið rannsökuð. Í því samhengi var leitast við að svara eftirfarandi spurningum:

- Hvernig lítur faraldsfræði þessara sýkinga út m.t.t. aldurs, kyns, birtingarmyndar, áhættupátta, sýklafræðilegra orsaka, meðferðar og afdrifa?
- Hvert var nýgengi sýkinga í gerviliðum á rannsóknartímabilinu, þ.e. árin 2003-2017?
- Hve margar sýkingar mátti rekja til liðskiptaaðgerðarinnar?

3 Efni og aðferðir

Um er að ræða afturskyggna (e. retrospective), lýsandi rannsókn á gerviliðsýkingum á Íslandi yfir 15 ára tímabil.

3.1 Rannsóknarþýði

Rannsóknarþýðið samanstendur af einstaklingum sem greindir voru með gerviliðsýkingu sem staðfest var með jákvæðri liðvökvaræktun. Gerviliðsýkingarnar voru fundnar með því að fara yfir jákvæðar liðvökvaræktanir fyrir rannsóknartímabilið, bæði frá eigin lið og gerviliðum á Sýkla- og veirufræðideild Landspítala og Sjúkrahúsins á Akureyri. Jákvæðar liðvökvaræktanir greindust á höfuðborgarsvæðinu, Akranesi og Akureyri árin 2003-2017 en einstaklingar lágu til meðhöndlunar vegna gerviliðsýkingar ýmist á Landspítala, Sjúkrahúsins á Akureyri eða Heilbrigðisstofnun Vesturlands.

3.2 Öflun og skráning klínískra upplýsinga

Gagnanna var aflað á afturskyggnan hátt en farið var kerfisbundið yfir sjúkraskrár og ákveðnar breytur skráðar niður. Upplýsingarnar voru skráðar í tölvuforritið FileMaker Pro 8. Breyturnar sem skoðað var voru aldur, kyn, einkenni sýkingar, heilsufarssaga, klínísk birtingarmynd sýkingar og fylgikvillar hennar. Þar að auki var skráð meðferð sýkingarinnar m.t.t. sýklalyfja og skurðaðgerða, niðurstöður blóð- og liðvökvaræktana sem og blóðmeinafræðirannsókna. Viðauki 1 inniheldur nánari lýsingu á þeim breytum sem skoðaðar voru og einnig uppsetninguna í FileMaker forritinu sem breytturnar voru skráðar í.

Við skráningu klínískrar birtingarmyndar var m.a. skráð niður breytan „SIRS lífsmörk“ sem á íslensku nefnist heilkenni almennra bólguviðbragða (e. Systemic inflammatory response syndrome) og var þá miðað við að a.m.k. tvær af eftirfarandi forsendum væru til staðar: líkamshiti $>38,0^{\circ}\text{C}$ eða $<36,0^{\circ}\text{C}$, hraðtaktur (e. tachycardia) >90 slög/mínútu, hraðöndun >20 andardrættir/mínútu, hvítfrumufjöldun (e. leucocytosis) $>12 \cdot 10^9/l$ eða hvítfrumnafæð (e. leucopenia) $<4 \cdot 10^9$ (71, 72). Þegar talað er um aðalmeðferð er verið að vísa til þess sýklalyfs sem gefið var í lengstan tíma í æð við meðferð gerviliðsýkingarinnar. Notast var við skilgreiningu Bandarísku smitsjúkdómalæknasamtakanna (e. Infectious Diseases Society of America (IDSA)) á gerviliðsýkingu í kjölfar liðskiptaaðgerðar en þar segir að sýking sem gerist innan við 1-2 árum eftir aðgerð sé líklegast í kjölfar hennar (5). Í þessari rannsókn var tekin sú ákvörðun að miða við 2 ár. Varðandi fylgikvilla þá var skoðuð langvinn hreyfiskerðing og verkir eftir gerviliðsýkingu og var þá miðað við að fylgikvilli væri orðinn langvinnur væri hann ennþá til staðar 2 árum eftir að sýkingin greindist.

3.3 Úrvinnsla gagna

Eftir að gögnunum um rannsóknarpýðið hafði verið safnað úr sjúkraskrá og þau skráð í FileMaker forritið var gagnagrunnurinn fluttur út í forritið Excel. Því næst var excel-skjalið sem innihélt gögnin flutt yfir í tölfræðiforritið R þar sem gerð var lýsandi tölfræðileg úrvinnsla á gögnunum. Upplýsingar um fólksfjölda á Íslandi fengust á vef Hagstofu Íslands og voru tölurnar notaðar við nýgengisútreikninga. Einnig voru tölur um fjölda liðskiptaaðgerða notaðar við nýgengisútreikninga og fengust þær af vef Embættis Landlæknis. Notast var við tvíkosta aðhvarfsgreiningu til að bera saman einstaklinga sem fengu rifampicin við þá sem fengu það ekki varðandi áhættu á að fá langvinna fylgikvilla. Ekki fengust marktækar niðurstöður en p-gildin sem fengust voru hærri en 0,05. Notast var við forritið MindManager við gerð flæðiskema rannsóknarpýðisins.

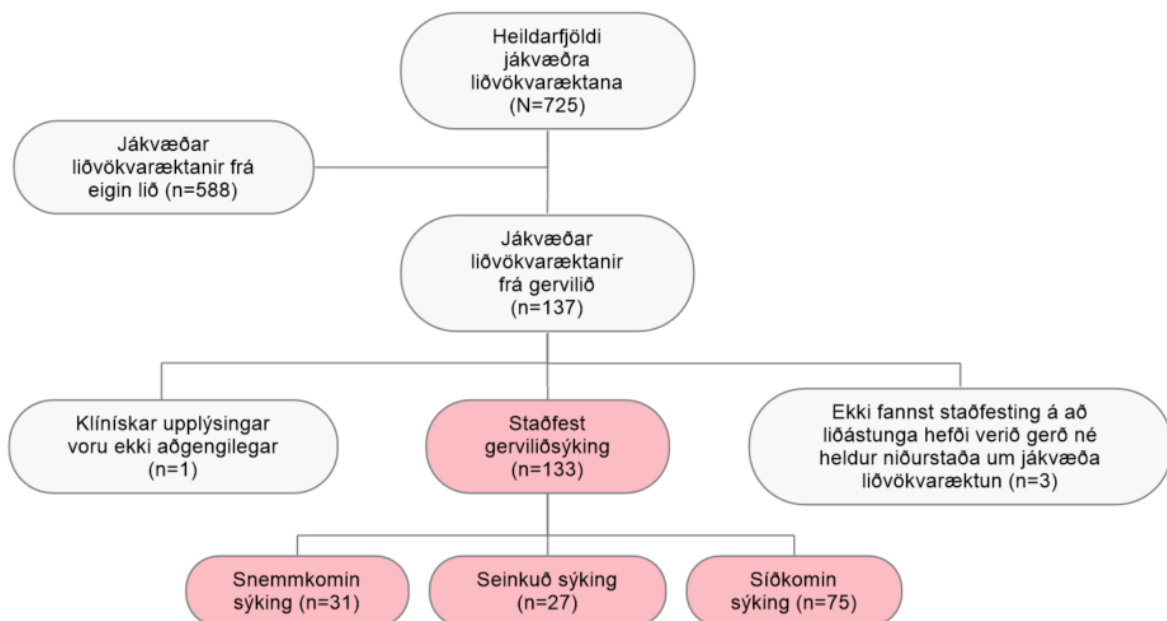
3.4 Leyfi

Leyfi fyrir rannsókninni fengust frá Vísindasiðanefnd (15-008 V2), Persónuvernd, Vísindarannsóknanefnd Landspítala og Sjúkrahúsins á Akureyri.

4 Niðurstöður

4.1 Rannsóknarþýði

137 tilfelli sýkinga í gervilið fundust í gagnagrunni sem innihélt 725 jákvæðar liðvökvaræktanir, bæði frá eigin liðum og gerviliðum. Hjá 4 af þessum 137 einstaklingum var ekki hægt að staðfesta að um jákvæða liðvökvaræktun væri að ræða eða þá að gagnaaðgengi var ábótavant. Hjá 3 einstaklingum vantaði upplýsingar um jákvæða liðvökvaræktun, þ.e.a.s. ekki fannst staðfesting á að liðástunga hefði verið gerð né heldur niðurstaða um jákvæða ræktun frá liðvökva. Hjá einum þátttakanda voru gögn ekki aðgengileg og því datt hann út úr endanlegu rannsóknarþýði. Loka rannsóknarþýðið samanstendur því af 133 einstaklingum sem voru með staðfesta jákvæða liðvökvaræktun frá gervilið þar sem sýking var bæði klínískt greind og meðhöndluð. Í flæðiskemanu á mynd 1 að neðan má sjá hvernig rannsóknarþýðið var afmarkað og þar kemur einnig fram tímasetningin á sýkingunni, þ.e. hversu löngu eftir liðskiptaaðgerð sýking greindist. Líkt og áður hefur komið fram er talið að sýkingar sem eru flokkaðar sem snemmkomnar og seinkaðar megi í flestum tilfellum rekja beint til liðskiptaaðgerðinnar sjálfrar. Í þessari rannsókn voru þessar sýkingar 58 talsins eða 43,6%.



Mynd 1. Lýsing á rannsóknarþýðinu

4.2 Fjöldi sýkinga og nýgengi

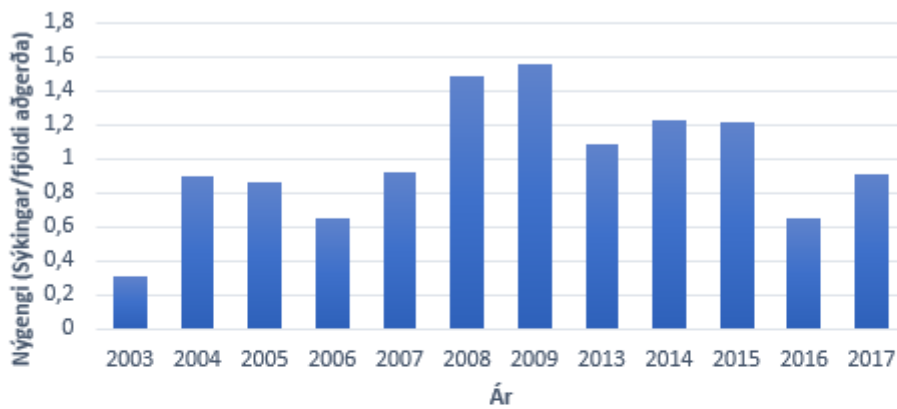
Á árabílinu 2003-2017 greindust alls 133 gerviliðsýkingar með jákvæðri ræktun frá liðvökva. Meðalfjöldi sýkinga á ári yfir tímabilið var 8,9 sýkingar á ári. Yngsti einstaklingurinn til þess að fá gerviliðsýkingu var 16 ára gamall og var hann jafnframt eina barnið (<18 ára) í rannsóknarpýðinu. Sá elsti til þess að greinast með sýkingu í gervilið var 88 ára. Meðalaldur þýðisins var 69,9 ár (staðalfrávik=11,2) en mikill meirihluti þýðisins var 60 ára og eldri en það voru alls 119 einstaklingar eða 89,5% allra. Í rannsóknarpýðinu voru karlar í meirihluta (61%) en þeir voru 81 talsins (61%) á móti 52 konum (39%). Því mætti leiða líkum að því að karlar séu í meiri áhættu á að fá gerviliðsýkingu miðað við konur en fjöldi liðskiptaaðgerða á Íslandi árin 2000 til 2009 styður við það. Á þessum árum voru framkvæmdar 4270 liðskiptaaðgerðir á konum en aðeins 2636 á körlum og því má gera ráð fyrir því að fleiri konur séu með gerviliði en karlar hér á landi.

Ef miðað var við fólksfjölda á Íslandi 18 ára og eldri var meðalnýgengi sýkinga í gervilið 3,7 tilfelli/100.000/ár. Árið 2009 var nýgengið hæst en þá var það 5,9 tilfelli/100.000/ár og árið 2003 var það lægst eða 0,9 tilfelli/100.000/ár. Mynd 3 í viðauka 2 sýnir nýgengi yfir rannsóknartímabilið reiknað miðað við fólksfjölda.

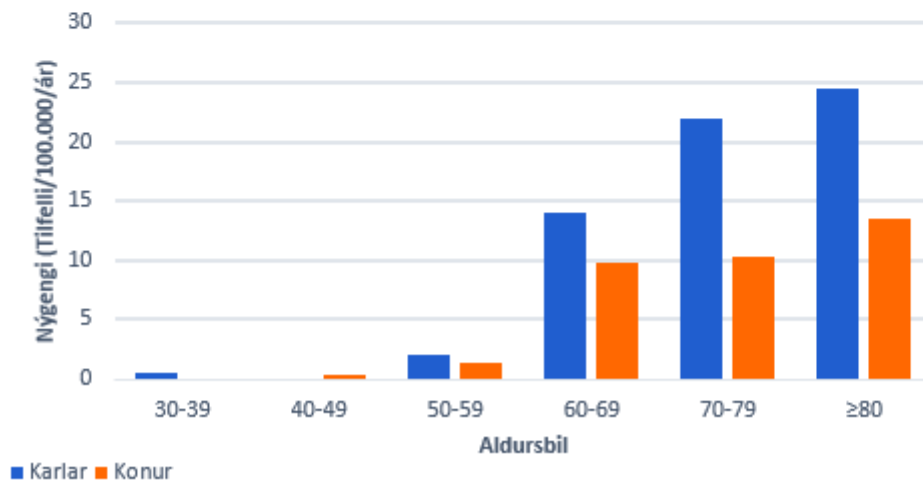
Upplýsingar fundust um fjölda liðskiptaaðgerða fyrir árabílin 2003-2009 og 2013-2017. Sé miðað við fjölda liðskiptaaðgerða á ári á Íslandi þá var meðalnýgengi 0,98% tilfelli/liðskiptaaðgerðir/ár. Hæst var það árið 2009 en þá var það 1,56% tilfelli/liðskiptaaðgerðir/ár og árið 2003 var það lægst, 0,32% tilfelli/liðskiptaaðgerðir/ár. Taka ber fram tölurnar um fjölda liðskiptaaðgerða fyrir árin 2015-2017 voru ekki nákvæmlega fyrir hvert ár en þær gefa þó ágætis mynd af fjölda liðskiptaaðgerða þessi ár. Tölurnar fyrir árið 2015 eru fjöldi aðgerða yfir tímabilið 1.2.2015-31.1.2016, tölurnar fyrir árið 2016 1.2.2016-31.1.2017 og tölurnar fyrir árið 2017 eru frá tímabilinu 1.10.2016-30.9.2017.

Aldursbundið nýgengi reyndist vera hæst hjá körlum 80 ára og eldri en það var 24,4 tilfelli/100.000/ár. Næst hæst var aldersbundna nýgengið hjá körlum í aldersflokknum fyrir neðan, þ.e. þeim sem voru á aldrinum 70-79 ára en þar var það 22,0 tilfelli/100.000/ár. Eins og áður segir var meginþorri þýðisins yfir 60 ára aldri og ef miðað var við fimmtugt að þá reyndust 97,0% þýðisins vera 50 ára eða eldri. Í öllum aldersflokkum yfir fimmtugu reyndist nýgengið vera hærra meðal karla. Varð munurinn mestur á milli karla og kvenna á aldersbilinu 70-79 ára en þar varð nýgengið meira en tvöfalt hærra meðal karlanna. Á mynd 2 hér að neðan má sjá aldersbundið nýgengi gerviliðsýkinga hjá aldurshópum 30 ára og eldri ásamt nýgengi miðað við fjölda liðskiptaaðgerða.

Nýgengi gerviliðsýkinga árabílin 2003-2009 og 2013-2017



Aldursbundið nýgengi karla og kvenna 2003-2017



Mynd 2. Samsett mynd sem sýnir nýgengi gerviliðsýkinga árabílin 2003-2009 og 2013-2017 og aldersbundið nýgengi gerviliðsýkinga á Íslandi árin 2003-2017

4.3 Klínísk birtingarmynd

Í 85% (113/133) tilvika var unnt að finna upplýsingar um tímalengd einkenna fyrir innlögn og var miðgildið 5,0 dagar. Niðurstöðurnar eru dregnar saman í töflu 3. Eins og þar sést var stysta tímalengd einkenna fyrir innlögn 1 dagur og lengsta tímalengd einkenna fyrir innlögn var 3 ár eða 1100 dagar. 26

einstaklingar höfðu verið með einkenni í 1 dag og 28 höfðu haft einkenni í 2-4 daga. 59 einstaklingar höfðu haft einkenni lengur en í 4 daga og er nánari útlitun á tímalengd einkenna fyrir innlögn að finna í töflu 9 í viðauka 2.

Algengasta einkenni sýkingar var liðverkur en alls upplifðu 94,7% af þýðinu liðverk. Hreyfiskerðing og liðbólga voru næst algengustu einkennin meðal þátttakenda en 68,4% upplifðu hvort einkennið fyrir sig. Í þýðinu sýktust þrjár gerðir gerviliða, í hné, mjöðm og öxl og var hnéliðurinn langalgengasti liðurinn til að sýkjast en hann var sýktur í um 65% tilfella.

Tafla 3. Klínísk birtingarmynd sýkingar

	0 til 65 ára	65 ára og eldri	Heild
Fjöldi tilfella	38	95	133
Kyn			
Karl	28 (73.7%)	53 (55.8%)	81 (60.9%)
Kona	10 (26.3%)	42 (44.2%)	52 (39.1%)
Tímalengd einkenna fyrir innlögn í dögum			
Miðgildi [Lægst, Hæst]	5.50 [1.00, 1100]	4.00 [1.00, 420]	5.00 [1.00, 1100]
Liðverkur	35 (92.1%)	91 (95.8%)	126 (94.7%)
Bólginn liður	25 (65.8%)	66 (69.5%)	91 (68.4%)
Roði yfir lið	12 (31.6%)	35 (36.8%)	47 (35.3%)
Hiti yfir lið	16 (42.1%)	49 (51.6%)	65 (48.9%)
Hreyfiskerðing	25 (65.8%)	66 (69.5%)	91 (68.4%)
Fistill frá lið ^a	4 (10.5%)	14 (14.7%)	18 (13.5%)
Farinn úr lið	1 (2.6%)	0 (0%)	1 (0.8%)
Liður:			
hné	22 (57.9%)	65 (68.4%)	87 (65.4%)
mjöðm	15 (39.5%)	29 (30.5%)	44 (33.1%)
öxl	1 (2.6%)	1 (1.1%)	2 (1.5%)

^aHér er átt við að fistil sem myndast frá sýktum gervilið á hvaða tímapunkti sem er á meðan sýkingu stóð. Hinar breytur eru frá skoðun við innlögn vegna sýkingarinnar

4.4 Áhættuþættir

Fjöldamargir áhættuþættir fyrir gerviliðsýkingum voru skoðaðir og eru niðurstöðurnar sýndar í töflu 4. Slitgigt var langalgengasti áhættuþátturinn en 95,5% af þeim sem fengu gerviliðsýkingu á tímabilinu hrjáðust af þeim kvilla. Því næst komu offita og yfirþyngd en 25,6% og 20,3% voru með slíka áhættuþætti. Jafnframt var samtals hægt að tengja 51,1% þátttakenda við reykingar en 12,0% reyktu og 39,1% höfðu áður reykt á lífsleiðinni en voru hættir þegar gerviliðsýkingin greindist.

Tafla 4. Áhættuþættir gerviliðsýkinga

Áhættuþáttur	Tíðni innan þýðis (%)
Slitgigt	127 (95,5%)
Offita	34 (25,6%)
Yfirþyngd	27 (20,3%)
Sykursýki	22 (16,5%)
Þvagsýrugigt	20 (15,0%)
Áverki á lið	19 (14,3%)
Reykingar	16 (12,0%)
Reykti áður	52 (39,1%)
Langvinn hjartabilun	16 (12,0%)
Ónæmisbælandi lyf	16 (12,0%)
Illkynja sjúkdómur ^a	15 (11,3%)
Langvinn nýrnabilun	12 (9,0%)
Iktsýki	8 (6,0%)
Fyrri saga um liðsýkingu	8 (6,0%)
Áfengissýki	6 (4,5%)
Liðhlaup eftir liðskiptaaðgerð	5 (3,8%)
Kristallagigt	5 (3,8%)
Langvinnur lifrarsjúkdómur	4 (3,0%)
Stungið á lið í aðdraganda sýkingar	3 (2,3%)

^a12 tilfelli krabbameins í föstum vefjum og 3 tilfelli illkynja blóðsjúkdóma

4.5 Rannsóknir

Í töflu 5 má sjá niðurstöður úr blóð- og liðvökvarannsóknnum við sjúkdómsgreiningu, skipt við 65 ára aldur í yngri og eldri. Eðlilegur líkamshiti var skilgreindur sem hiti undir 37,6°C og var heildarmeðaltal líkamshita í þýðinu 37,7°C og er það því rétt yfir viðmiðinu. Upplýsingar um líkamshita fundust í 87,2% (116/133) tilvika og reyndust aðeins 50,9% (59/116) af þýðinu vera með hita, þ.e. 37,6 °C eða hærra. Helmingur sjúklinga 50,0% (55/110) voru með hækkun á hvítum blóðkornum (HBK) í blóði en hækkun var skilgreind sem gildi hærra en 11,0 HBK/microlíter. Upplýsingar um CRP fundust í 82,7% (108/133) tilvika og var eðlilegt CRP gildi skilgreint sem gildi 10 mg/L eða lægra. Alls voru 107 eða 99,1% með hækkað CRP af þátttakendum. 19 einstaklingar voru með CRP gildi undir 50 mg/L, 36 manns voru með CRP á bilinu 50-150 mg/L og 53 voru með CRP gildi hærra en 150 mg/L. Daufkyrningar í blóði reyndust vera hækkaðir í 52,5% (52/99) tilvika, þar sem hækkun var skilgreind sem yfir 8,0 daufkyrningar/μL. Hækkað gildi á sökki var skilgreint sem >30 mm/klst en upplýsingar um sökk voru til staðar í aðeins 42,1% tilvika (56/133). Reyndust 83,9% (47/56) vera með hækkað sökk.

Hvað liðvökvarannsóknir varðar að þá fundust upplýsingar um talningu hvíttra blóðkorna í liðvökva í ekki nema 41,4% (55/133) tilvika og var fjöldinn á bilinu 390 til 379.000 HBK/microlíter. Hér er hækkun á HBK í liðvökva skilgreind sem >3000 HBK/microlíter og voru 96,4% (53/55) mælinga á HBK í liðvökva hækkaðar.

Tafla 5. Niðurstöður blóð- og liðvökvarannsóknna

Gildi ^a	Yngri en 65 ára (n=38)	65 ára og eldri (n = 95)	Heild (N=133)
SIRS lífsmörk	10 (26.3%)	21 (22.1%)	31 (23.3%)
Líkamshiti (°C)	37.8 (0.84)	37.7 (0.88)	37.7 (0.87)
HBK í blóði (frumur/μL)	11,0 (5.62)	12,0 (7.53)	11.7 (7,00)
CRP (mg/L)	157 (134)	180 (123)	173 (126)
Daufkyrningar í blóði (frumur/μL)	8.61 (6,08)	9,27 (6.64)	9,08 (6,46)
Sökk (mm/klst)	65,8 (35,4)	67,6 (29,2)	67,1.5 (31,0)
Kreatínín (μmól/L)	120 (131)	103 (55,9)	108 (83,3)
HBK í liðvökva (frumur/μL)	63400 (77900)	105000 (90900)	93000 (88700)

^aGildin sem sjá má hér eru meðaltöl og staðalfrávik innan sviga. Gildin eru miðuð við sýnatökudag +/- 24 klst. Ef gögnin voru ekki aðgengileg á þeim tíma var miðað við innlagnardag vegna sýkingar.

Blóðræktun við komu var framkvæmd í 57,1% tilvika (76/133) og ekki ræktaðist baktería í 33,8% skiptanna. *Staphylococcus aureus* ræktaðist úr blóði í 15,0% (20/133) tilvika og *Streptococcus* tegund ræktaðist í 10/133 skiptum sem samsvarar 7,5%. Í einu tilviki ræktaðist *Enterococcus faecium* úr blóði. Í þeim 47 tilfellum sem *S. aureus* ræktaðist frá lið voru 20 með jákvæða blóðræktun sem gerir um 42,6%.

4.6 Sýkingavaldar

Niðurstöður sýklafræðilegrar greiningar eru sýndar í töflu 6. Úr liðvökvasýnum ræktuðust fjöldamargar örveru-tegundir, en mest bar á Gram-jákvæðum loftháðum bakteríum. Þar af voru kóagúlasa neikvæðir staphylococcar (CoNS) algengasti meinvaldurinn en þeir ræktuðust í 33,8% tilfella gerviliðsýkinga á tímabilinu. Næst algengasti sýkingavaldurinn var *Staphylococcus aureus* en hann var að finna í 31,8% tilfella og því næst komu *Streptococcus* tegundir en þær ræktuðust í 20,9% tilvika. Því voru CoNS, *S. aureus* og streptókokkar í miklum meirihluta hvað varðar sýkingavalda í þýðinu en samtals ræktuðust slíkar tegundir í 86,5% tilfella. Gersveppir af gerðinni *Candida* sýktu gerviliði í 2,7% tilvika og voru þar þrjár mismunandi stofnar að verki. Gram-neikvæðar loftháðar bakteríur ræktuðust í 3,4% tilvika og loffirrtar bakteríur (e. anaerobes) reyndust vera sýkingavaldur í 2,7% tilfella. Einnig greindust blandaðar sýkingar (fjölorverusýkingar) með fleiri en einni tegund af sýkli í 5 sjúklingum. Tafla 6 sýnir jákvæða liðvökvaræktun frá nýrri sýkingu. Sumir sjúklingar fengu nýja sýkingu ofan í þá gömlu og því eru nokkuð fleiri jákvæðar liðvökvaræktanir heldur en tilfellinn í heild. Tafla 10 í viðauka 2 tekur til sýkingavalda við frumsýkingu eingöngu.

Tafla 6. Algengi sýkingavalda

Sýkill	Snemmkomin sýking n = 36	Seinkuð sýking n = 29	Síðkomin sýking n = 83	Heild ^b N = 148
Kóagúlasa neikvæðir stafýlókokkar	16	9	25	50 (33,8%)
<i>S. epidermidis</i>	3	5	3	11 (7,4%)
<i>S. lugdunensis</i>	0	2	3	5 (3,4%)
<i>S. aureus</i>	9	8	30	47 (31,8%)
<i>Streptococcus</i> tegund	3	10	18	31 (20,9%)
<i>Streptococcus</i> , fl. G	0	3	4	7 (4,7%)
<i>Streptococcus</i> , fl. B	0	3	2	5 (3,4%)

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	3	3 (2,0%)
<i>Enterococcus</i> tegund	3	0	2	5 (3,4%)
<i>Candida</i> tegund	1	1	2	4 (2,7%)
<i>E. coli</i>	0	0	3	3 (2,0%)
<i>Clostridium perfringens</i>	1	0	1	2 (1,4%)
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	0	0	1 (0,7%)
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	0	1	0	1 (0,7%)
Aðrir sýklar ^a	2	0	2	4 (2,7%)

^a*Serratia* tegund, *Pseudomonas* tegund, og tvö tilfelli þar sem tegund sýkils var óstaðfest. Í einu tilfelli var talið að líklega væri um *Corynebacterium* tegund að ræða og í hinu fundust einungis upplýsingar að um Gram-jákvæða kokka væri að ræða.

^bÍ fimm sjúklingum greindust fjölörverusýkingar

4.7 Meðferð og afdrif

Upplýsingar um sýklalyfjagjöf fyrir innlögn var að finna í 97% (129/133) tilvika og reyndust 42 einstaklingar vera að taka sýklalyf daginn sem þeir lögðust inn til meðhöndlunar vegna gerviliðsýkingar. Meðaltímalengd sýklalyfjagjafar fyrir komu var 9,2 dagar.

Meðallengd sýklalyfjagjafar í æð til að meðhöndla gerviliðsýkingu var 73,1 dagur (staðalfrávik=51,9). Stysta sýklalyfjagjöf í æð var 2 dagar og sú lengsta 376 dagar. Aðalmeðferð var skilgreind sem það sýklalyf sem gefið var í lengstan tíma í æð yfir það tímabil sem sýkingin spannaði.

Í töflu 7 má sjá algengi sýklalyfja sem gefin voru sem aðalmeðferð og reynslumeðferð. Algengasta sýklalyfið sem notað var í aðalmeðferð var cloxacillin en það var gefið í 29,3% tilvika og þar á eftir kom vancomycin sem gefið var í 24,1% tilfella. Vancomycin var jafnframt aðalsýklalyf í 31 af 50 tilfellum þar sem CoNS ræktuðust úr liðvökva. Cloxacillin var einnig algengasta sýklalyfið sem gefið var sem reynslumeðferð, þ.e. áður en niðurstaða úr liðvökvaræktun og næmi sýkils lá fyrir, en það var gefið í 54,9% tilvika. Þar á eftir kom vancomycin en það var gefið til reynslu í 25,6% tilvika.

Rifampicin var gefið í 48,1% tilvika (64 af 133) og var upplýsingar um tímalengd meðferðar að finna í 98,4% (63/64) tilvika. Meðallengd rifampicins gjafar í þýðinu var 217 dagar en miðgildið var 95 dagar

með lágsta gildi 1 dag og hæsta gildi 2100 daga. Rifampicin var yfirleitt gefið sem aukalyf með öðru sýklalyfi, en það var oftast gefið með cloxacillin (22/64) og næst oftast með vancomycin (17/64). Einnig var rifampicin gefið í 6 tilvikum með ceftriaxone og sama gilti um ciprofloxacin, en rifampicin var einnig gefið með því í 6 tilvikum.

Einnig var skoðað samband rifampicin-gjafar og fylgikvilla. Gerð var tvíkosta aðhvarfsgreining til að kanna sambandið á milli þess að fá rifampicin og að fá fylgikvilla eftir gerviliðsykingu. Leiðrétt var fyrir aldri og kyni en ekki var nægt tölfræðilegt afl til þess að leiðrétta fyrir fleiri þáttum. Skoðað var langvinna fylgikvillana verki og hreyfiskerðingu.

Þar kom í ljós að þeir sem fengu rifampicin voru í 2,1 sinnum meiri áhættu (OR = 2,021) á að fá langvinna verki miðað við þá sem fengu ekki rifampicin. Þetta var þó ekki marktækt (P = 0,0703).

Jafnframt voru þeir sem fengu rifampicin í 85% meiri áhættu (OR = 1,846) á að fá langvinna hreyfiskerðingu miðað við þá sem fengu það ekki. Þetta próf reyndist heldur ekki vera marktækt (P = 0,126).

Hér ber að nefna að meðal þeirra sem fengu rifampicin var tíðni *S. aureus* og *S. lugdunensis* töluvert hærri en meðal þeirra sem fengu það ekki. 26 tilfelli *S. aureus* og 5 tilfelli *S. lugdunensis* voru meðal þeirra sem fengu rifampicin en aðeins 17 tilfelli *S. aureus* og ekkert tilfelli *S. lugdunensis* voru meðal þeirra sem ekki fengu rifampicin. *S. aureus* er afar meinvirk baktería sem er m.a. fær um að fela sig fyrir ónæmiskerfinu og valda umtalsverðum skaða á frumum hýsils (73). *S. lugdunensis* er kóagúlása neikvæður stafýlókókkur sem hagar sér líkt og *S. aureus* og er því mjög meinvirkur einnig (74).

Upplýsingar um langvinna bælimeðferð með sýklalyfjum var að finna í 99,2% tilvika (132/133) og þurftu 42,1% (56/133) þýðisins að vera á langvinnri bælimeðferð vegna gerviliðsykingar sem ekki var hægt að uppræta, heldur einungis halda niðri með sýklalyfjum.

Tafla 7. Sýklalyfjameðferð

Aðalmeðferð	Heild (N = 133)	Reynslumeðferð^b	Heild (N = 160)
Cloxacillin	39 (29,3%)	Cloxacillin	73 (54,9%)
Vancomycin	32 (24,1%)	Vancomycin	34 (25,6%)
Benzylpenicillin	23 (17,3%)	Ceftriaxone	15 (11,3%)
Ceftriaxone	17 (12,8%)	Gentamicin	11 (8,3%)
Cefazolin	6 (4,5%)	Cefazolin	7 (5,3%)
Clindamycin	4 (3,0%)	Clindamycin	7 (5,3%)
Daptomycin	4 (3,0%)	Dicloxacillin	4 (3,0%)
Fluconazole	4 (3,0%)	Augmentin	3 (2,3%)
Ampicillin	3 (2,3%)	Cefalexin	1 (0,8%)
Imipenem	1 (0,8%)	Önnur sýklalyf ^a	5 (4,0%)

^aPiperacillin (1), cefuroxime (1), ciprofloxacin (1), benzylpenicillin (1), mycafungin (1).

^bSumir sjúklingar fengu fleiri en eitt sýklalyf sem reynslumeðferð.

Gerviliðsýkingum geta fylgt ýmsir og alvarlegir fylgikvillar en þeir sem skoðaðir voru í þessari rannsókn voru langvinnir verkir og hreyfiskerðing, aflimun, staurliðsaðgerð (e. arthrodesis) og Girdlestone aðgerð. Þrjár síðastnefndu aðgerðirnar voru framkvæmdar sem loka úrræði þegar aðrar og betri aðferðir líkt og tveggja þrepa enduraðgerð höfðu brugðist eða voru illfrankvæmanlegar. Staurliðsaðgerð þurfti að framkvæma í 0,8% tilvika (1/133) og Girdlestone aðgerð var framkvæmd í 3,8% tilvika (5/133). Grípa þurfti til aflimunar í 3,0% (4/133) tilvika.

Hvað fylgikvillana langvinna verki og hreyfiskerðingu varðaði, þá voru slík einkenni talin vera langvinn ef þau voru enn til staðar 2 árum eftir greiningu á gerviliðsýkingu. Upplýsingar um langvinna verki var að finna í 85,0% tilvika (113/133) og voru þar 44,2% (50/113) sem sátu uppi með slík einkenni vegna sýkingarinnar. Upplýsingar um langvinna hreyfiskerðingu var að finna í 79,0% tilfella (105/133) en þar voru 47,6% (50/105) sem glímdu við langvinna hreyfiskerðingu vegna sýkingar í gervilið. Á heildina litið enduðu 52,6% (70/133) með langvinna fylgikvilla á formi langvinnra verkja og/eða hreyfiskerðingar.

Upplýsingar um fyrstu meðferð var að finna í 99,2% tilvika (132/133) og má sjá tíðni hverrar meðferðar og aðgerðar í töflu 8. DAIR meðferð var algengust sem fyrsta meðferð en hún var það í 48,9% tilvika eða nær helmingi tilfellanna í þýðinu. Þar á eftir kom meðferð með sýklalyfjum án aðgerðar þar sem sjúklingar fengu sýklalyf en engu meiriháttar skurðlæknisfræðilegu inngripi var beitt, hvorki sárahreinsun, skoldreni né tveggja þrepa enduraðgerð. Þeir sjúklingar voru þó meðhöndlaðir með liðástungum og tæmingu á liðnum. Í einu tilfelli þurfti að grípa til aflimunar strax sem fyrstu skurðaðgerðar og var það vegna þess að sá einstaklingur hafði áður fengið sýkingu í gerviliðinn og tveggja þrepa enduraðgerð hafði þá þegar verið reynd.

Tafla 8. Fyrsta meðferð og meðferðarþrot

Fyrsta meðferð	Algengi meðferðar	Meðferðarþrot (N = 38)
DAIR	65 (48,9%)	26 (40,0%)
Sýklalyf án aðgerðar ^a	33 (24,8%)	8 (24,2%)
Tveggja þrepa enduraðgerð	24 (18,0%)	2 (8,3%)
Skoldren	5 (3,8%)	1 (20%)
Eins þreps enduraðgerð	2 (1,5%)	1 (50%)
Girdlestone aðgerð	2 (1,5%)	0 (0%)

Aflimun

1 (0,8%)

0 (0%)

^aSjúklingar voru einnig meðhöndlaðir með liðástungu og tæmingu á liðnum.

Meðferðarprot (e. treatment failure) átti sér stað í 28,6% (38/133) tilvika og var það skilgreint sem svo að vegna þrots fyrri meðferðar gerðist nauðsyn á skurðlæknisfræðilegu inngrípi, líkt og eins eða tveggja þrepa enduraðgerð. Það þýðir að fyrsta meðferð skilaði tilætluðum árangri í 71,4% tilvika. Meðferðarprot varð oftast eftir að DAIR meðferð hafði verið beitt eða í 26 tilvikum. Ennfremur endaði DAIR meðferð í meðferðarproti í 40% tilvika þegar henni var beitt og skilaði hún því aðeins tilætluðum árangri í 60% tilvika. Tímalengd einkenna fyrir innlögn var óljós í 6 tilvikum þar sem notast var við DAIR meðferð sem fyrstu meðferð. Ef skoðað er tíðni DAIR meðferða miðað við tímalengd einkenna fyrir innlögn þá var meðferðinni beitt í 47 tilfellum af 59 (80,0%) þegar tímalengd einkenna var 21 dagur eða skemur. Ef miðað er við tímalengd einkenna 30 dagar eða skemur þá var meðferðinni beitt í 52/59 (88,1%) tilvikum innan þess tímaramma. Miðað við þennan 30 daga tímaramma þá var í 5 tilvikum síðkomin sýking meðhöndluð með DAIR meðferð þegar einkenni höfðu staðið yfir lengur en 21 dag. Miðað við leiðbeiningar um rétta notkun DAIR meðferðar sem greint var frá í inngangi og tímalengd einkenna fyrir innlögn þá má segja að DAIR meðferð hafi verið notuð í „réttum tilvikum“ í 80% tilvika (47/59).

Algengasta meðferðin vegna meðferðarþrots var tveggja þrepa enduraðgerð en hún var framkvæmd í 84,2% (32/38) tilvika. Aflimun og eins þreps enduraðgerð voru framkvæmdar í 5,3% (2/38) tilvika hvor og staurliðsaðgerð og DAIR meðferð í 2,6% (1/38) tilfella hvor um sig.

5 Umræða

5.1 Samantekt

Í þessari rannsókn var markmiðið að varpa ljósi á faraldsfræði gerviliðsýkinga á Íslandi árin 2003-2017. Á tímabilinu greindust 133 gerviliðsýkingar sem staðfestar voru með jákvæðri liðvökvaræktun. Nýgengi þessara sýkinga hélst nokkuð stöðugt þessi 15 ár sem rannsóknin spannaði og var að meðaltali 3,7/tilfelli/100.000/ár miðað við fólksfjölda á Íslandi 18 ára og eldri. Ef miðað var við fjölda liðskiptaaðgerða var nýgengið að meðaltali 0,98% tilfelli/liðskiptaaðgerðir/ár fyrir árabílin 2003-2009 og 2013-2017. Meðalaldur sjúklinga var 69,9 ár, en 81 karl og 52 konur voru í þýðinu. Rekja mátti sýkingu beint til liðskiptaaðgerðar í 43,6% tilfella eða í 58 af 133 sýkingum. Gervihnjáliðir voru algengustu sýkingarstaðir en þeir sýktust í um 65% tilvika. Höfuðeinkenni sýkingar var liðverkur en 94,7% sjúklinga upplifðu liðverk og hreyfiskerðing og liðbólga komu þar næst á eftir en hvort teikn um sig kom fram í 68,4% tilvika. Megin áhættuþættir voru slitgigt (95,5%), offita (25,6%) og yfirþyngd (20,3%). Kóagúlasa neikvæðir stafýlókókkar og *Staphylococcus aureus* voru algengustu sýkingavaldarnir en tegundirnar ræktuðust samtals í 65,6% tilvika. Meðaltímalengd sýklalyfjagjafar í æð var 73,1 dagar og var sýklalyfið cloxacillin gefið í flestum tilfellum, bæði hvað varðar aðalmeðferð og reynslumeðferð. 52,6% fengu langvinna verki og/eða hreyfiskerðingu sem voru til staðar >2 árum eftir greiningu. Framkvæma þurfti 4 aflímanir en ekkert dauðsfall mátti rekja til gerviliðsýkingar á tímabilinu.

5.2 Fjöldi sýkinga og nýgengi

Faraldsfræði gerviliðsýkinga hefur lítt verið rannsökuð hér á landi en þó tileinkaði Signý Lea Gunnlaugsdóttir, meðleiðbeinandi þessarar rannsóknar, hluta BS rannsóknar sinnar frá árinu 2015 gerviliðsýkingum. Megin rannsóknarefnið þar voru þó liðsýkingar í eigin lið og þau tilfelli gerviliðsýkinga sem rannsökuð voru þar eru hluti af rannsóknarþýði þessarar rannsóknar. Því er engin íslensk rannsókn til samanburðar varðandi fjölda sýkinga, kynjadreifingu, nýgengi o.s.frv. Því verður eingöngu borið saman niðurstöður við erlendar rannsóknir.

Þessi 15 ár sem skoðuð voru í þessari rannsókn hafa gefið nokkuð góða yfirsýn yfir þróun nýgengis gerviliðsýkinga á Íslandi og var niðurstaðan sú að það hélst nokkuð stöðugt þessi 15 ár milli 2003 og 2017. Erlendar rannsóknir hafa sýnt mismunandi niðurstöður um nýgengi gerviliðsýkinga og óljóst er hvort nýgengi gerviliðsýkinga fari hækkandi úti í hinum stóra heimi (4, 13, 14).

Meðalnýgengi gerviliðsýkinga á tímabilinu miðað við fjölda liðskiptaaðgerða var 0,98% tilfelli/liðskiptaaðgerðir/ár sem er sambærilegt við það sem sést hefur í erlendum rannsóknum en þar er nýgengi miðað við fjölda liðskiptaaðgerða talið vera á bilinu 0,5-2,18% (2, 4, 11). Í rannsóknarþýðinu voru karlar í meirihluta (61%) en þeir voru 81 talsins á móti 52 konum. Því mætti

leiða líkum að því að karlar séu í meiri áhættu á að fá gerviliðsýkingu miðað við konur en fjöldi liðskiptaaðgerða á Íslandi árin 2000 til 2009 styður við það. Á þessum árum voru framkvæmdar 4270 liðskiptaaðgerðir á konum en aðeins 2636 á körlum. Til samanburðar hafa nokkrar erlendar rannsóknir gefið til kynna að það að vera karlkyns sé áhættuþáttur fyrir því að fá gerviliðsýkingu (9, 14, 31, 32).

5.3 Klínísk birtingarmynd

Í þessari rannsókn var liðverkur algengasta einkennið en hann kom fram í um 95% tilfella, því næst komu bólginn liður og hreyfiskerðing en 68,4% upplifðu hvort einkennið um sig. 48,9% voru með hita yfir lið og um 35% voru með roða yfir lið. Erlendar rannsóknir hafa sýnt að þau einkenni gerviliðsýkinga sem eru sameiginleg í flestum tilfellum eru m.a. liðverkur, bólga, hiti, húðroði, hiti yfir liðnum og „sinus tract“ (12, 13). Niðurstöður þessarar rannsóknar á klínískri birtingarmynd eru því í takt við það sem sést hefur í erlendum rannsóknum gróft á litið. Jafnframt er liðverkur almennt talinn vera eitt algengasta einkennið þegar þessar sýkingar koma fram en hann kemur fram í 42-100% tilvika (12, 13, 16), og var hann einnig algengasta einkenni sjúklinga í þessari rannsókn. Athyglisvert var að enginn sjúklingur var með „sinus tract“ í þessari rannsókn en sé slíkt einkenni til staðar er það yfirleitt talið vera staðfesting á að um gerviliðsýkingu sé að ræða. Hugsanlega er þetta orð sem ekki er mikið notað hér á landi og spurning hvort notað sé frekar orðið „abscess“ eða graftarkýli í staðinn.

5.4 Áhættuþættir

Langalgengasti áhættuþátturinn fyrir gerviliðsýkingu var slitgigt en 95,5% voru með sjúkdóminn. Útskýrist þetta gríðarlega háa algengi slitgigtar meðal sjúklinganna líklega af því að slitgigt er ein algengasta orsök hreyfiskerðingar meðal aldraðra og eru liðskiptaaðgerðir besta meðferðin gegn slitgigt á lokastigi (75). Því næst komu offita og yfirþyngd en þó nokkuð margar erlendar rannsóknir hafa tengt offitu við aukna áhættu á að fá gerviliðsýkingu (11, 18, 19). Sykursýki hefur einnig verið sýnd valda aukinni áhættu á sýkingu við liðskiptaaðgerðir (22, 23), en hún var fjórði algengasti áhættuþátturinn í rannsóknarpýðinu. Nokkuð athyglisvert var hversu marga sjúklinga í þýðinu mátti tengja við reykingar en 12% reyktu og um 39% höfðu áður reykt en voru hættir þegar sýkingin kom fram. Þekkt er að efni í tóbaksreyk valda þrengingum á smáæðum og skertu súrefnisflæði til vefja, þar með talið á meðan aðgerð stendur (26, 27).

5.5 Rannsóknir

Samkvæmt nýjustu greiningarstöðlum eru ein mikilvægustu skilmerkin til greiningar gerviliðsýkinga hækkuð blóðgildi á CRP, D-dimer og sökki (41). Í þessari rannsókn var ekki skoðað D-dimer en nýlega

er byrjað að mæla slíkt gildi og því hefðu upplýsingar fundist í fáum sem engum tilvikum. Alls voru 99,1% þýðisins með hækkað CRP í blóði og er það því afar næmt til greiningar gerviliðsýkinga líkt og nýjustu greiningarstaðlar halda fram. Sökk reyndist hækkað í 83,9% tilvika og var það því einnig með nokkuð gott næmi til greiningar. Helmingur sjúklinga var með hækun á HBK í blóði (50,0%) og svipaða sögu var að segja af hækkuðu gildi daufkyrninga í blóði en 52,2% voru með hækun á gildi þeirra. Því má álykta sem svo að næmi HBK og daufkyrninga í blóði sé ekki hátt við greiningu gerviliðsýkinga. Í þeim tilvikum sem upplýsingar um fjölda HBK í liðvökva var að finna voru þau hækkuð í 96,4% tilvika og því verður hækkaður fjöldi HBK í liðvökva að teljast sem ágætis gildi til greiningar. Það sem veikir þó staðhæfinguna er að upplýsingar um talningu HBK í liðvökva var aðeins að finna í um 41% tilfella. Einnig reyndust aðeins 50,9% sjúklinga vera með hækkaðan hita ($\geq 37,6^{\circ}\text{C}$) og af því má álykta að hækkaður líkamshiti sé með lítið næmi varðandi greiningu gerviliðsýkinga rétt eins og hækun daufkyrninga og HBK. Varnarpeptíðið alpha-defensín er eitt af þessum nýju lífvísimum sem skoðaðir eru við greiningu gerviliðsýkinga en ekki eru til mikið af skráðum gögnum um það hérað, enda tiltölulega nýlega byrjað að mæla þetta gildi. Áhugavert væri að kanna gildi þessa varnarpeptíðs við greiningu gerviliðsýkinga, sér í lagi ef skoðað væri faraldsfræði og klíník gerviliðsýkinga árin 2018-2020 til viðbótar.

5.6 Sýkingavaldar

Varðandi algengi sýkingavalda í þessari rannsókn voru niðurstöður sambærilegar við það sem sést hefur í erlendum rannsóknum. Kóagúlasa neikvæðir stafýlókókkar og *S. aureus* voru yfirburða algengustu meinvaldarnir hér á landi yfir þessi 15 ár. Samanlagt ræktuðust tegundirnar í 65,6% tilvika og eru það tölur á sama reiki og í rannsóknum frá Svíþjóð, Spáni, Bandaríkjunum og Ástralíu (12, 35, 36, 39). Þó er kannski aðalmunurinn sá að hér á landi erum við ekki með MÓSA, en allir stofnar voru MSSA (methicillin-susceptible *S. aureus*) og er það meiriháttar kostur fyrir sjúklinga og heilbrigðiskerfið í heild. Þá er hægt að notast við beta-laktam sýklalyf sem eru meira bakteríudrepani og ná meiri þéttni í beinum en glýkópeptíð á borð við vancomycin. *Streptococcus* tegundir ræktuðust í 20,9% tilvika og er það nokkuð hærra hlutfall heldur en sást í ofangreindum rannsóknum en þar fór hlutfall slíkra tegunda hæst í 9%. Einnig virðast Gram-neikvæðar loftháðar bakteríur vera fágætari sýkingavaldur héraðs miðað við annars staðar en til að mynda í rannsóknum frá Svíþjóð, Spáni og Ástralíu var algengi þeirra 6,1%, 27,6% og 40% miðað við 3,4% í þessari rannsókn. Hér ræktuðust 3 tilfelli *E. coli*, öll síðkomin, eitt tilfelli *Serratia* tegundar og eitt tilfelli *pseudomonas* en tvær síðastgreindu tegundirnar voru báðar hluti af fjölrverusýkingu. *Candida* sýkingar voru 2,7% og virðast þær vera algengari héraðs en annars staðar en í ofangreindum rannsóknum var algengi þeirra á bilinu 0,23%-1,2%. Hafa ber þó í huga að í þessum erlendu rannsóknum voru neikvæðar ræktanir á bilinu 7%-10% og getur það haft áhrif á niðurstöður en í þessari rannsókn voru neikvæðar ræktanir ekki teknar með.

5.7 Meðferð og afdrif

Mikilvægt er að reynslumeðferð gerviliðsýkinga sé aðlöguð að þeim meinvöldum sem algengastir eru. Cloxacillin var oftast gefið sem reynslumeðferð (54,9%) en það hefur í flestum tilvikum góða virkni gegn *S. aureus* og *Streptococcus* tegundum. Hins vegar er tíðni cloxacillin-ónæmis töluvert hærrí meðal kóagúlása neikvæðra stafýlókokka og þar sem þeir voru algengasti sýkillinn mætti leiða líkum að því að betra væri að hefja reynslumeðferð með glýkópeptíði líkt og vancomycin sem yfirleitt hefur virkni gegn methicillin-ónæmum stafýlókokkum (76). Ekki er þó hægt að staðhæfa neitt í þeim efnum en þetta þyrfti að skoða betur. Til að mynda væri athyglisvert að skoða hversu oft upphafsmeðferð, þ.e. reynslumeðferð reyndist ekki fullnægjandi vegna ónæmis, þ.e. ekki var valið virkt lyf í upphafi, og skoða hvort afdrif hafi verið verri í þeim tilvikum. Hvað aðalmeðferð varðar voru tvö mest gefnu sýklalyfin cloxacillin (29,3%) og vancomycin (24,1%) sem endurspeglar ofangreinda algengustu sýkingavalda. Merkilegt var hversu margir sjúklingar þurftu á langvinnri bælimeðferð með sýklalyfjum að halda en það voru alls 42,1%. Sú niðurstaða er eflaust lituð af því að meðalaldur var hár og margir hverjir voru með undirliggjandi sjúkdóma og áhættuþætti. Þetta getur leitt til þess að fólki er ekki treyst í aðgerð og reynt er að bjarga gerviliðnum með DAIR meðferð eða einhvers konar minniháttar skurðlæknisfræðilegu inngripi sem ekki virkar jafn vel til að uppræta sýkingu og gullstaðallinn, tveggja þrepa enduraðgerð.

Meðferðarprot átti sér stað í 38 tilvikum eða 28,6% tilvika eftir fyrstu meðferð. Sem þýðir að fyrsta meðferð skilaði tilætluðum árangri í 71,4% tilvika. Meðferðarprot varð oftast eftir að DAIR meðferð hafði verið beitt eða í 26 tilvikum. Ennfremur endaði DAIR meðferð í meðferðarproti í 40% tilvika þegar henni var beitt og skilaði hún því aðeins tilætluðum árangri í 60% tilvika. Ef notast á við DAIR meðferð er mælt er til að sýking þurfi að vera snemmkomin, innan við 30 dögum frá aðgerð eða síðkomin bráð blóðborin sýking með stutta einkennasögu, 3 vikur eða skemur (51). Ef tekið er mið af þessum leiðbeiningum þá var DAIR meðferð notuð í réttum tilvikum í 80% (47/59) tilfella og gæti það haft áhrif að einhverju leyti á þessa nokkuð háu tölu meðferðarprotis eftir DAIR meðferð (40%).

Þess má geta að í þessari rannsókn endaði tveggja þrepa enduraðgerð aðeins tvisvar sinnum með meðferðarproti þegar hún var notuð sem fyrsta meðferð og skilaði hún því tilætluðum árangri í 91,7% tilvika.

Varðandi tengsl rifampicin-gjafar og áhættunnar á að fá fylgikvilla þá verður að teljast líklegt að áhættan sé að mestu fólgin í hærra hlutfalli *S. aureus* og *S. lugdunensis* meðal þeirra sem fengu rifampicin. Þetta eru mjög meinvirkar bakteríutegundir sem geta valdið umtalsverðum veikindum og liðskemmdum og ýta þær þannig undir líkur á fylgikvillum. Einnig ber að nefna að aðeins var hægt að leiðrétta fyrir kyni og aldri við þessa útreikninga. Þar að auki geta fleiri þættir spilað inn í líkt og undirliggjandi ástand sjúklings, alvarleiki sýkingar o.s.frv.

Um 53% þýðisins enduðu með langvinna fylgikvilla á formi hreyfiskerðingar og verkja og er það nokkuð sambærilegt við það sem aðrar rannsóknir hafa sýnt. En í þeim var talið að um 40% liðsýkinga

endi með varanlegri hreyfiskerðingu (17) og enn aðrar sýna fram á varanlegar liðskemmdir í 50% tilvika (2). Ennfremur hefur það sýnt sig að dánarhlutfall meðal þeirra sem fá gerviliðsýkingar er ekki hátt (40, 69, 70), og voru niðurstöður í samræmi við það en ekkert dauðsfall mátti rekja beint til gerviliðsýkingar á þessu 15 ára tímabili sem rannsóknin spannaði. Vert er þó að taka fram að þetta er nokkuð þröng nálgun því ofangreindir fylgikvillar draga úr margvíslegri líkamlegri og andlegri heilsu í formi hreyfiskerðingar, verkja o.s.frv. Þannig má segja að þeir ýti undir aðrar dánarorsakir óbeint.

5.8 Styrkleikar og takmarkanir

Styrkleikar þessarar rannsóknar eru fólgnir í því að hér er um að ræða lýðgrundaða rannsókn en skoðað var faraldsfræði gerviliðsýkinga meðal íslensku þjóðarinnar yfir 15 ára tímabil. Þær gerviliðsýkingar sem voru rannsakaðar voru klínískt greindar og meðhöndlaðar ásamt því að vera staðfestar með jákvæðri ræktun frá liðvökva. Því var val á sjúklingum í rannsóknina bundið inntökuskilyrðum sem tryggðu að um gerviliðsýkingu væri að ræða, en ekki sýklafræðilega mengun eða eitthvað því um líkt.

Helsti veikleiki rannsóknarinnar er að hún er afturskyggn en í vissum tilfellum vantaði upp á aðgengi og skráningu klínískra upplýsinga. Til að mynda gat vantað upplýsingar um ákveðna breytu á tiltekinni tímasetningu, afdrif sjúklinga o.s.frv. Auk þess sem treysta þarf á að upplýsingar hafi verið rétt skráðar á sínum tíma. Hin þröngu inntökuskilyrði hafa þó einnig sína veikleika en það hefði mátt bæta við klínískum greiningum, þeim sem voru með neikvæða liðvökvaræktun eða ekki tekið slíkt sýni, en jákvæða ræktun frá vefjabita við aðgerð og einnig sýking með neikvæðri ræktun sem endar engu að síður með langvinnri sýklalyfjameðferð og aðgerð. Það má velta fyrir sér hversu stór þessi hluti sé, e.t.v. um 10%-20% en það hefur auðvitað þýðingu þegar faraldsfræði er borin saman, að íslensku og erlendu gögnin byggi á sambærilegum inntökuskilyrðum.

5.9 Áform

Ljóst er að þau 15 ár sem rannsökuð voru í þessari rannsókn gefa ágætis yfirlit yfir þróun nýgengis gerviliðsýkinga hér á landi, enda ef litið er til erlendra rannsókna þá eru ekki margar sem spanna yfir jafn langan tíma. Þó væri athyglisvert að skoða faraldsfræði og klíník sýkinganna yfir fleiri árabíl og þá kannski sérstaklega 2018-2020 vitandi það að liðskiptaaðgerðum fer fjölgandi með hverju árinu sem líður og auk þess er farið að skrá niður nýja lífvísa líkt og alpha-defensín. Einnig væri athyglisvert að athuga í hversu mörgum tilfellum aðgerð sem framkvæmd var vegna meðferðarprots fyrri meðferðar endaði með meðferðarproti. Þar að auki er nokkurt hlutfall þessara sýkinga þar sem liðvökvaræktun er neikvæð en sýkingarnar eru greindar og meðhöndlaðar klínískt. Áhugavert væri að kanna faraldsfræði

þeirra sýkinga til viðbótar við þær sem staðfestar voru með jákvæðri liðvökvaræktun. Í ofangreindum erlendum rannsóknum frá Svíþjóð, Ástralíu, Bandaríkjunum og Spáni var hlutfall neikvæðra ræktana á bilinu 7%-10% teljast verður líklegt að hlutfallið hér á landi sé á svipuðu reiki.

5.10 Ályktanir

Nýgengi gerviliðsýkinga á Íslandi hefur haldist nokkuð stöðugt þau 15 ár sem rannsóknin náði til, en leiða má líkur að því að hér sé um vanmat að ræða þar sem að klínískum greiningum og tilfellum með neikvæða ræktun er sleppt. Gróft á litið er algengi sýkingavalda hér landi sambærilegt og í erlendum rannsóknum en kóagúlasa neikvæðir stafýlókókkar (33,8%) og *S. aureus* (31,8%) voru algengustu meinvaldarnir. Þar á eftir komu *Streptococcus* tegundir (20,9%). Reynslumeðferð með sýklalyfjum ætti að taka mið af því. Einnig hefur sýnt sig að kostnaður þessara sýkinga er gríðarmikill fyrir heilbrigðiskerfið og samfélagið í heild, en rannsókn sýndi að kostnaður við gervilið fimmfaldaðist ef hann sýktist (8), og þá er ekki tekið með í reikninginn þjáning og vinnutap. Því væri ansi góð fjárfesting að reyna draga úr tíðni þessara sýkinga. Gerviliðsýkingum fylgir mikil sjúkdómsbyrði og langvinnir fylgikvillar í formi verkja og hreyfiskerðingar í yfir helming tilfella sem skerða mjög lífsgæði fólks. Leita þarf fleiri leiða til að draga úr sýkingarhættu í tengslum við þessar aðgerðir og bæta meðferð þeirra.

Heimildaskrá

1. Horowitz DL, Katzap E, Horowitz S, Barilla-LaBarca ML. Approach to septic arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(6):653-60.
2. Goldenberg DL. Septic arthritis. *The Lancet*. 1998;351(9097):197-202.
3. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302-45.
4. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012;27(8 Suppl):61-5 e1.
5. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):e1-e25.
6. Karlsten Ø E, Borgen P, Bragnes B, Figved W, Grøgaard B, Rydinge J, et al. Rifampin combination therapy in staphylococcal prosthetic joint infections: a randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):365.
7. Kunutsor SK, Beswick AD, Whitehouse MR, Blom AW, Lenguerrand E. Implant Fixation and Risk of Prosthetic Joint Infection Following Primary Total Hip Replacement: Meta-Analysis of Observational Cohort and Randomised Intervention Studies. *J Clin Med*. 2019;8(5).
8. Garfield K, Noble S, Lenguerrand E, Whitehouse MR, Sayers A, Reed MR, et al. What are the inpatient and day case costs following primary total hip replacement of patients treated for prosthetic joint infection: a matched cohort study using linked data from the National Joint Registry and Hospital Episode Statistics. *BMC Medicine*. 2020;18(1):335.
9. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(1):52-6.
10. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645-54.
11. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clinical orthopaedics and related research*. 2008;466(7):1710-5.
12. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(5):2386-91.
13. Tsaras G, Osmon DR, Mabry T, Lahr B, St Sauveur J, Yawn B, et al. Incidence, secular trends, and outcomes of prosthetic joint infection: a population-based study, olmsted county, Minnesota, 1969-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(12):1207-12.
14. Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard S, et al. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta orthopaedica*. 2012;83(5):449-58.
15. Zimmerli W. Prosthetic Joint Infection: Diagnosis and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2000;2(5):377-9.
16. Duff GP, Lachiewicz PF, Kelley SS. Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1996(331):132-9.
17. Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(4):527-44.
18. Alamanda VK, Springer BD. Perioperative and Modifiable Risk Factors for Periprosthetic Joint Infections (PJI) and Recommended Guidelines. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(3):325-31.
19. Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with surgical site infection in 30,491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94(10):1330-8.
20. Obesity and total joint arthroplasty: a literature based review. *J Arthroplasty*. 2013;28(5):714-21.
21. Liabaud B, Patrick DA, Jr., Geller JA. Higher body mass index leads to longer operative time in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;28(4):563-5.
22. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1408-14.
23. Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, Corman S, Stephens J, Solem C, et al. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21 Suppl 2:S27-32.
24. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(2):412-8.
25. Seneviratne CJ, Yip JW, Chang JW, Zhang CF, Samaranayake LP. Effect of culture media and nutrients on biofilm growth kinetics of laboratory and clinical strains of *Enterococcus faecalis*. *Arch Oral Biol*. 2013;58(10):1327-34.

26. Møller AM, Pedersen T, Villebro N, Munksgaard A. Effect of smoking on early complications after elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(2):178-81.
27. Sørensen LT, Jørgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bülow J, Loft S, et al. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res.* 2009;152(2):224-30.
28. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2001(392):15-23.
29. Peel TN, Dowsey MM, Daffy JR, Stanley PA, Choong PF, Buising KL. Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. *J Hosp Infect.* 2011;79(2):129-33.
30. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1247-54.
31. Dowsey MM, Choong PF. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(6):1577-81.
32. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty.* 2008;23(7):984-91.
33. Aslam S, Reitman C, Darouiche RO. Risk factors for subsequent diagnosis of prosthetic joint infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(3):298-301.
34. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis.* 1982;146(4):487-97.
35. Stefansdottir A, Johansson D, Knutson K, Lidgren L, Robertsson O. Microbiology of the infected knee arthroplasty: report from the Swedish Knee Arthroplasty Register on 426 surgically revised cases. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(11-12):831-40.
36. Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):732.e1-8.
37. Benito N, Mur I, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, et al. The Different Microbial Etiology of Prosthetic Joint Infections according to Route of Acquisition and Time after Prosthesis Implantation, Including the Role of Multidrug-Resistant Organisms. *J Clin Med.* 2019;8(5).
38. Lee J, Kang CI, Lee JH, Joung M, Moon S, Wi YM, et al. Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *J Hosp Infect.* 2010;75(4):273-6.
39. Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):8-16.
40. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis.* 2006;42(4):471-8.
41. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty.* 2018;33(5):1309-14 e2.
42. Hadjicharalambous C, Sheynis T, Jelinek R, Shanahan MT, Ouellette AJ, Gizeli E. Mechanisms of alpha-defensin bactericidal action: comparative membrane disruption by Cryptdin-4 and its disulfide-null analogue. *Biochemistry.* 2008;47(47):12626-34.
43. Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2002(404):125-31.
44. Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection.* 2003;31(2):99-108.
45. Sierra RJ, Trousdale RT, Pagnano MW. Above-the-knee amputation after a total knee replacement: prevalence, etiology, and functional outcome. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(6):1000-4.
46. Zimmerli W. Prosthetic-joint-associated infections. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2006;20(6):1045-63.
47. Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *J Arthroplasty.* 2010;25(7):1022-7.
48. Fisman DN, Reilly DT, Karchmer AW, Goldie SJ. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):419-30.
49. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(6):1264-71.

50. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, et al. Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis*. 1997;24(5):914-9.
51. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive Summary: Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(1):1-10.
52. Raut VV, Siney PD, Wroblewski BM. One-stage revision of total hip arthroplasty for deep infection. Long-term followup. *Clin Orthop Relat Res*. 1995(321):202-7.
53. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(3):569-75.
54. Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, Macdonald SJ, McCalden RW. Assessing the gold standard: a review of 253 two-stage revisions for infected TKA. *Clinical orthopaedics and related research*. 2012;470(10):2730-6.
55. Jämsen E, Stogiannidis I, Malmivaara A, Pajamäki J, Puolakka T, Kontinen YT. Outcome of prosthesis exchange for infected knee arthroplasty: the effect of treatment approach. *Acta orthopaedica*. 2009;80(1):67-77.
56. Biring GS, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91(11):1431-7.
57. Engesæter LB, Dale H, Schrama JC, Hallan G, Lie SA. Surgical procedures in the treatment of 784 infected THAs reported to the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2011;82(5):530-7.
58. Lange J, Troelsen A, Thomsen RW, Søballe K. Chronic infections in hip arthroplasties: comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2012;4:57-73.
59. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *Jama*. 1998;279(19):1537-41.
60. El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Razonable RR, Sia IG, et al. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(8):961-7.
61. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-55.
62. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *Apmis*. 2017;125(4):353-64.
63. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):e26-46.
64. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):177-80.
65. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-92.
66. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835-64.
67. Fischbacher A, Borens O. Prosthetic-joint Infections: Mortality Over The Last 10 Years. *Journal of bone and joint infection*. 2019;4(4):198-202.
68. Lum ZC, Natsuhara KM, Shelton TJ, Giordani M, Pereira GC, Meehan JP. Mortality During Total Knee Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2018;33(12):3783-8.
69. Cobo J, Miguel LG, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(11):1632-7.
70. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(3):569-75.

71. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
72. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327.
73. Wildeman P, Tevell S, Eriksson C, Lagos AC, Söderquist B, Stenmark B. Genomic characterization and outcome of prosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Scientific Reports*. 2020;10(1):5938.
74. Frank KL, Del Pozo JL, Patel R. From clinical microbiology to infection pathogenesis: how daring to be different works for *Staphylococcus lugdunensis*. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(1):111-33.
75. Feng JE, Novikov D, Anoushiravani AA, Schwarzkopf R. Total knee arthroplasty: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:63-73.
76. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S114-32.

Viðauki 1

Persónuupplýsingar

Nafn	<input type="text"/>	Kyn	<input type="checkbox"/>	Kennitala	<input type="text"/>
Sýnatökudagur	<input type="text"/>	Fæðingadagur	<input type="text"/>	Aldur	<input type="text"/>
Innlagnardagur	<input type="text"/>	Sjúkrahús	<input type="text"/>		
Sýnisnúmer	<input type="text"/>	Tegund sýnis	<input type="text"/>		

Einkenni sýkingar

Liðverkur	<input type="text"/>	Sýklalyf fyrir komu	<input type="text"/>
Tímalengd einkenna f. innlögn	<input type="text"/>	Sýklalyf sem var gefið fyrir komu	<input type="text"/>
Önnur einkenni	<input type="text"/>	Tímalengd sýklalyfjameðferðar fyrir komu	<input type="text"/>
Fistill frá sýktri prótesu	<input type="text"/>		<input type="text"/>

Greining

Beinasýking	<input type="text"/>	Blóðsýking/sepsis	<input type="text"/>	Zimmerli	<input type="text"/>
liðsýking	<input type="text"/>	liðsýking í eigin lið	<input type="text"/>	Tsukayama	<input type="text"/>
Önnur greining	<input type="text"/>				

Heilsufar

Iktsýki	<input type="text"/>	Áfengisneysla	<input type="text"/>	Offita	<input type="text"/>
Slitgigt	<input type="text"/>	Endocarditis	<input type="text"/>	Yfirþyngd	<input type="text"/>
Dvagsýrugigt	<input type="text"/>	Ónæmisbæling	<input type="text"/>		
Kalkkristallar	<input type="text"/>	Ónæmisbælandi lyf	<input type="text"/>		
Krónísk nýrnabilun	<input type="text"/>	Lyf við komu	<input type="text"/>		
Sykursýki	<input type="text"/>	Áverki á lið	<input type="text"/>		
Krónískur lifrarsjúkd.	<input type="text"/>	Luxation post op	<input type="text"/>		
Illkynja sjúkd.	<input type="text"/>	Fyrri saga um septískan arthritis	<input type="text"/>		
Reykingar	<input type="text"/>	Stungið á lið í aðdraganda sýkingar	<input type="text"/>		
Hjartabilun	<input type="text"/>	Dagsetning stungu á lið í aðdraganda sýkingar	<input type="text"/>		
Gerviliður	<input type="text"/>	Kóði	<input type="text"/>	Dags.liðskiptaaðgerðar	<input type="text"/>
				Sýking í kjölfar liðskiptaaðgerðar	<input type="text"/>
Aðrir sjúkdómar	<input type="text"/>				

Skoðun

SIRS lífsmörk	<input type="text"/>	Sinus tract	<input type="text"/>	Líkamshiti	<input type="text"/>
Liður bólginn	<input type="text"/>	Farinn úr lið	<input type="text"/>		
		Liður	<input type="text"/>	Fleiri en einn liður bólginn	<input type="text"/>
Hreyfiskerðing	<input type="text"/>	Roði yfir lið	<input type="text"/>	Hiti yfir lið	<input type="text"/>
Annað	<input type="text"/>				

Rannsóknir - blóð

HBK	<input type="text"/>	CRP	<input type="text"/>	Neutro	<input type="text"/>
Sökk	<input type="text"/>				
S-Kreatinin	<input type="text"/>	Athugasemd við blóðrannsókn	<input type="text"/>		

Rannsóknir - liðvökvi

Liðv.-HBK	<input type="text"/>	Liðv.- Kristallar	<input type="text"/>	polymicrobial	<input type="text"/>
Liðv.- Baktería 1	<input type="text"/>	Dags	<input type="text"/>		
Liðv.- Baktería 2	<input type="text"/>	Dags	<input type="text"/>		
Liðv.- Baktería 3	<input type="text"/>	Dags	<input type="text"/>		
Mengun	<input type="text"/>	Önnur sýking þ.e ekki liðsýking	<input type="text"/>		

Blóðræktun við komu

Blóðræktun bakt 1	<input type="text"/>	dagsetn.	<input type="text"/>
Blóðræktun bakt 2	<input type="text"/>	dagsetn.	<input type="text"/>

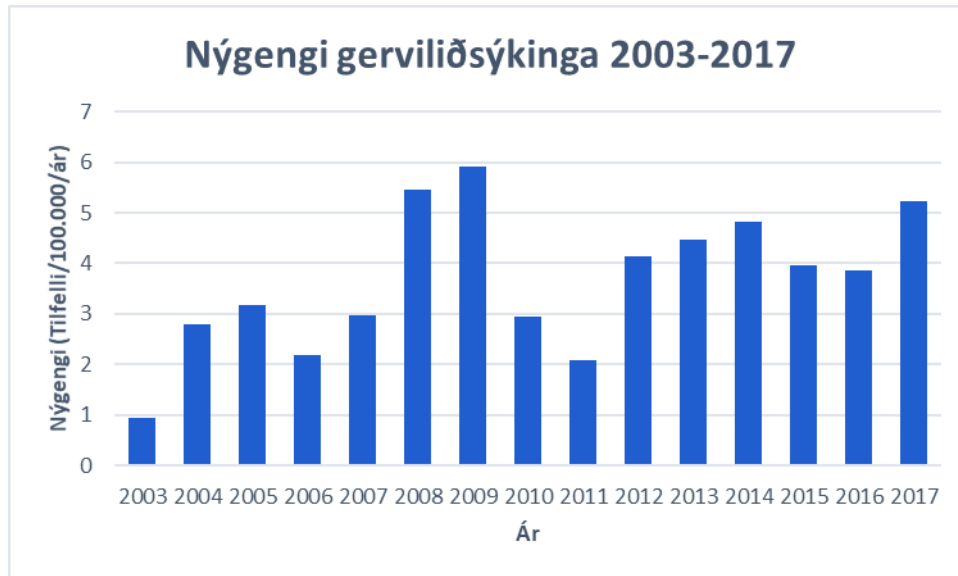
Meðferð

Langvinn bælimeðferð <input type="text"/>						
Empirical sýklalyf 1	<input type="text"/>	Skammtur 1	<input type="text"/>	Gjöf	<input type="text"/>	Frá <input type="text"/> Til <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Empirical sýklalyf 2	<input type="text"/>	Skammtur 2	<input type="text"/>	Gjöf	<input type="text"/>	Frá <input type="text"/> Til <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Aðalmeðferð sýklalyf 1	<input type="text"/>	Skammtur 3	<input type="text"/>	Gjöf	<input type="text"/>	Frá <input type="text"/> Til <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Aðalmeðferð sýklalyf 2	<input type="text"/>	Skammtur 4	<input type="text"/>	Gjöf	<input type="text"/>	Frá <input type="text"/> Til <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Aðalmeðferð sýklalyf 3	<input type="text"/>	Skammtur 5	<input type="text"/>	Gjöf	<input type="text"/>	Frá <input type="text"/> Til <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Aðalm. sýkl. 4	<input type="text"/>	Skammtur 6	<input type="text"/>	gjöf6	<input type="text"/>	Frá 6 <input type="text"/> Til 6 <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Aðalm. sýkl. 5	<input type="text"/>	Skammtur 7	<input type="text"/>	gjöf7	<input type="text"/>	Frá 7 <input type="text"/> Til <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Aðalm. sýkl. 6	<input type="text"/>	Skammtur	<input type="text"/>	gjöf8	<input type="text"/>	Frá 9 <input type="text"/> Til <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Aðalm. sýkl. 7	<input type="text"/>	Skammtur	<input type="text"/>	gjöf9	<input type="text"/>	Frá 1 <input type="text"/> Til <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Aðalm. sýkl. 8	<input type="text"/>	Skammtur	<input type="text"/>	gjöf10	<input type="text"/>	Frá <input type="text"/> Til <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Aðalm. sýkl. 9	<input type="text"/>	Skammtur	<input type="text"/>	gjöf11	<input type="text"/>	Frá <input type="text"/> Til <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Rífampicin	<input type="text"/>	Skammtur 8	<input type="text"/>	Gjöf	<input type="text"/>	Frá <input type="text"/> Til <input type="text"/> Dagar <input type="text"/>
Sterainnspýting í lið <input type="text"/>						
Fyrsta skurðmeðferð	<input type="text"/>	Kóði 1	<input type="text"/>	Dags.	<input type="text"/>	
Treatment failure	<input type="text"/>	Kóði 2	<input type="text"/>	Dags.	<input type="text"/>	
Aðgerð vegna treatment failure	<input type="text"/>	Kóði 2	<input type="text"/>	Dags.	<input type="text"/>	
		Kóði 3	<input type="text"/>	Dags.	<input type="text"/>	

Fylgikvillar

Krónískir verkir	<input type="text"/>	Aðrir fylgikvillar	<input type="text"/>
dags. verkir metnir	<input type="text"/>	Engir	<input type="text"/>
Athugasemd við króníska verki	<input type="text"/>	Sjúklingur deyr	<input type="text"/>
Hreyfiskerðing	<input type="text"/>	Innan 30 daga	<input type="text"/>
dags. hreyfiskerðing metin	<input type="text"/>	Innan 60 daga	<input type="text"/>
Athugasemd við hreyfiskerðingu	<input type="text"/>	Innan 90 daga	<input type="text"/>
Aflimun	<input type="text"/>	Dags	<input type="text"/>
Arthrodesis	<input type="text"/>	Dags	<input type="text"/>
Girdlestone	<input type="text"/>	Dags	<input type="text"/>
		Dánardagur	<input type="text"/> Látinn v. sýk. <input type="text"/>

Viðauki 2



Mynd 3. Nýgengi gerviliðsýkinga á Íslandi árin 2003-2017, miðað við fólksfjölda 18 ára og eldri

Tafla 9. Yfirlit yfir tímalengd einkenna fyrir innlögn vegna sýkingar

Tímalengd einkenna	Fjöldi sjúklinga (N=133)
1 dagur eða minna	26 (19.5%)
2-4 dagar	28 (21.1%)
5-14 dagar	25 (18.8%)
15-28 dagar	9 (6.8%)
28 dagar eða meira	25 (18.8%)
Tímalengd óljós	20 (15.0%)

Tafla 10. Algengi sýkingavalda við frumsýkingu

Sýkill	Snemmkomin sýking (n = 31)	Seinkuð sýking (n = 27)	Síðkomin sýking (n = 75)	Heild (N = 133)
Kóagúlása neikvæðir stafýlókokkar	15	7	21	43 (32,3%)
<i>S. epidermidis</i>	3	4	3	10 (7,5%)
<i>S. lugdunensis</i>	0	2	3	5 (3,8%)
<i>S. aureus</i>	7	8	28	43 (32,3%)
<i>Streptococcus</i> tegund	3	10	17	30 (22,6%)
<i>Streptococcus</i> , fl. G	0	3	4	7 (5,3%)
<i>Streptococcus</i> , fl. B	0	3	2	5 (3,8%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	3	3 (2,3%)
<i>Enterococcus</i> tegund	3	0	2	5 (3,8%)
<i>Candida</i> tegund	1	1	2	4 (3,0%)
<i>E. coli</i>	0	0	3	3 (2,3%)
<i>Clostridium perfringens</i>	1	0	1	2 (1,5%)
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	0	0	1 (0,8%)
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	0	1	0	1 (0,8%)
Aðrir sýklar ^a	0	0	1	1 (0,8%)

^aÓljóst um hvaða sýkil var að ræða, þó ljóst að þetta voru Gram-jákvæðir kokkar