

Kort Klinisk Retningslinie:

1. Kan man stille diagnosen bakteriel knæleds artrit alene ud fra et ledleucocytal på over 50.000/ μL ?

Anbefaling:

Man kan ikke alene udfra et ledleucocytal på over 50.000 / μL stille diagnosen bakteriel knæartrit, men høje ledleucocytal sammenholdt med det kliniske billede kan styrke mistanken. Undersøgelse af ledleukocytallet er derfor forsat relevant.

2. Udarbejdet af:

Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI)

Dansk selskab for klinisk mikrobiologi (DSKM)

Dansk Selskab for Ortopædisk Infektionskirurgi (DSOI)

3. Forfattere:

Michala Kehrer, Afdelingslæge, Ph.D, Infektionsmedicinsk afd., Odense Universitetshospital (DSI)

Jenny Dahl Knudsen, Klinikchef, dr. med., Klinisk mikrobiologisk afdeling, Rigshospitalet (DSKM)

Klaus Kjær Petersen, Overlæge, Ortopædkirurgisk afd., Aarhus Universitetshospital (DSOI)

4. Dato:

Efter at denne KKR har været til høring på DOS` hjemmeside i 6 uger og desuden til høring i DSI har der ikke været høringssvar, der afstedkommer ændringer i forhold til den oprindelige version.

5. Baggrund for valg af spørgsmål:

Bakteriel artrit er en akut lidelse, der hurtigt kan medføre sepsis og leddestruktion. Der er ingen enkelte symptomer, objektive fund eller tests, der sikkert kan be- eller afkræfte diagnosen, som oftest stilles retrospektivt ud fra påvisning af bakterier i ledvæske ved mikroskopi, dyrkning, eller PCR, eller fund i bloddyrkning eller andet relevant fokus samtidig med symptomer fra et led. På grund af risikoen for brusk- og leddestruktion, er man nødsaget til at handle, før den mikrobiologiske diagnose er sikret. Ledaspiration med leucocyt og differential tælling er en hurtig undersøgelse og anses for at være den bedste prediktor til at af- eller bekræfte diagnosen.

Inflammatorisk non-bakteriel artrit kan også give forhøjet ledcelletal, ofte færre end ved bakteriel artrit, men der er et stort overlap. Desto højere celletal, desto større er sandsynligheden for at det er en bakteriel artrit, men der er ingen sikker grænseværdi. Led leucocytal $> 50.000 /\mu\text{L}$ er en hyppigt nævnt grænseværdi.

Ved litteraturgennemgang har vi derfor valgt at vurdere sensitiviteten og specificiteten for leucocytal $> 50.000 /\mu\text{L}$ i led aspirat fra voksne, som har fået diagnostiseret bakteriel artrit i knæled uden indsatte fremmedlegemer.

6. Fokuseret spørgsmål

PIRO:

Population: voksne patienter mistænkt for nativ/primær artrit i knæled

Index test: påvisning af leucocytal på over 50.000/ μ L i ledaspiratet

Reference test: Diagnosen bakteriel artrit (ud fra de kriterier, der er angivet i de anvendte referencer – oftest positiv ledvæskedyrkning)

7. Anbefaling:

Følgende symboler, indikerer styrken af anbefalingerne:

↑↑ = Stærk anbefaling for

↑ = Svag/betinget anbefaling for

↓ = Svag/betinget anbefaling imod

↓↓ = Stærk anbefaling imod

√ God praksis. Anvendes hvor der ikke findes evidens på området, men hvor arbejdsgruppen ønsker at fremhæve særlige aspekter af anerkendt klinisk praksis.

Følgende symboler angiver evidensniveau:

(+)(+)(+)(+) = Høj

(+)(+)(+) = Moderat

(+)(+) = Lav

(+) = Meget Lav

Diagnosen bakteriel knæartrit kan ikke alene stilles ud fra et ledcelletal på over 50.000/ μ L.

↓↓ (+) () () ()

8. Litteratur:

Der foreligger ingen dansk national guideline for diagnosticering og behandling af bakteriel artrit. Vi havde kendskab til nationale guidelines fra Norge, Sverige og Tyskland, som blev gennemgået, men fandt den bagvedliggende evidens i forhold til den aktuelle problemstilling for sparsom og ringe. De er derfor ikke medtaget.

I perioden januar – april 2019 blev der foretaget supplerende litteraturgennemgang på Pubmed med den anførte søgestreng (Bilag 1) samt søgning på referencer fra udvalgte artikler og fra de ovenstående guidelines. Søgestrengen med supplerende referencer gav 3 systematiske reviews. Alle 3 reviews blev vurderet ud fra AMSTAR (bilag 2), og 2 studier (6,9) blev inkluderet efterfølgende.

Kohorte studier og tværsnitsstudier blev herefter gennemgået i perioden fra sidste systematiske review (2011). Der blev foretaget grovsortering på titler og abstract.

To artikler (4,5) blev fundet og vurderet vha QUADAS (Bilag 3) og begge blev inkluderet.

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er følgende to reviews:

- 1) Margaretten et al. Does This Patient have Septic Arthritis: JAMA 2007; 297(13):1478-1488
- 2) Carpenter et al. Evidence-based Diagnostics: Adult Septic Arthritis. Acad Emerg Med 2011; 18(8): 781-796

og to primære diagnostiske studier:

- 1) Baran et al. Diagnosing Joint Infections: Synovial Fluid Differential Is More Sensitive Than White Blood Cell Count, *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014; 24: 1469 -1474.
- 2) Borzio et al. Predictors of Septic Arthritis in the Adult Population *Ortopedics* 2016; 39(4): e 657 – e663

Ad reviews:

Artiklerne blev vurderet uafhængigt af to observatører med AMSTAR (se Bilag 2) og fik af begge 8 eller flere points. Alle relevante referencer og informationer i Margaretts artikel (2007) indgik også i Carpenters artikel (2011). Reviewet kan anvendes til at besvare det fokuserede spørgsmål og i Carpenters artikel indgik 7 primære diagnostiske studier (oftest retrospektive, databasebaserede case control studier) hvor diagnosen bakteriel artrit oftest var baseret på en positiv leddykning (men positiv bloddykning og operation indgår også i enkelte artikler uden yderligere detaljer).

Med et led leucocyttal på mere end 50.000/ μ L fandt man stor spredning i sensitivitet fra 0,31 til 0,70 og med en poollet sensitivitet på 0,56 (95% CI: 0,49 – 0,63) og tilsvarende for specificiteten en spredning på 0,74 til 0,97 med en poollet værdi på 0,90 (0,88 – 0,92). Udfra fire af de nævnte 7 artikler fandt man, at den Positive Likelihood Ratio (forkortet LR, se forklaring nedenfor) for ledleukocyttal >50.000 var 4,7 (95% CI: 2,5-85) og den negative LR var 0,52 (0,38-0,72) Ud fra 4 studier kunne man beregne den Positive Likelihood Ratio (LR+) for ledcelletals intervallerne 25.000-50.000 og 50.000-100.000 på hhv 1,06 og 3,59. LR+ for ledleukocyttal >50.000 var 4,7 (95% CI: 2,5-85) og LR- var 0,52 (0,38-0,72).

(Likelihood ratio for et positivt testresultat (LR+) angiver styrken af den diagnostiske sikkerhed for, at en person med et positivt testresultat har pågældende sygdom. Værdier for LR+ og LR- omkring 1 (ses bl.a. hvis både sensitivitet og specificitet ligger omkring 0,5) svarer til, at testresultatet ikke rummer nogen sikkerhed. Optimal diagnostisk sikkerhed forudsætter at LR+ er større end 10 eller at LR- er mindre end 0,1)

Artiklen konkluderer, at der er stor spredning i målingerne af ledleucocytallet ved bakteriel artrit og at man ikke alene ud fra ledleucocyttal kan diagnosticere bakteriel artrit. Desuden konkluderer de, at et højt ledleukocyttal sammenholdt med klinikken kan bruges til at styrke mistanken. Artiklens evidensniveau vurderer vi til at have et lav til moderat kvalitet (+) (+) til (+) (+) (+).

Ad primære diagnostiske studier, som efter QUADAS 2 vurdering blev fundet egnede (se Bilag 3):

Borzio (2016): udfra diagnose- og procedurekoder blev der i en database fundet 488 patienter, som havde fået foretaget undersøgelser af ledvæske fra knæ og skuldre. To og tyve af disse patienter havde positiv leddykning og blev sammenlignet med de resterende 436 patienter, som havde negativ dyrkning. Man fandt stor spredning i celletallet i de to grupper og forsøgte herefter at finde en grænseværdi, som gav en specificitet på 90%. Man fandt at et ledleucocyttal > 64.000 gav en specificitet på 90% og en sensitivitet på 40%.

Kvaliteten af evidensniveauet blev vurderet som lavt (+).

Baran (2014): retrospektiv case control study med 96 ledaspirater fra knæ (96%) og hofter. Ledleucocyttallet for 44 led med positive dyrkninger blev sammenlignet med 52 led med negative dyrkninger. Med et ledleucocyttal over 50.000 fandt man en sensitivitet på 0,727 (95% CI 0,570 – 0,845) og en specificitet på 0,923 (0,806 – 0,975). Kvaliteten af evidensniveauet blev vurderet til moderat (+) (+) (+).

9. Evidens:

Se Bilag 2 og 3.

10. Arbejdsgruppens overvejelser:

Kvaliteten af evidensen vedrørende diagnostik af bakteriel knæleds artrit er generel lav. De fleste studier er databasebaserede retrospektive case-kontrol studier. Diagnosen bakteriel artrit er ikke entydig, men stilles i de fleste studier ud fra en positiv leddykning. Dyrkningsresultatet kan være påvirket af blandt andet inkubationstid, kontaminering og om der er givet antibiotika forud for ledaspirationen. Disse faktorer er sjældent omtalt i referencerne. Ikke alle tilfælde af bakteriel artrit har et positivt dyrkningssvar. Desuden kan den infektiøse artrit være forårsaget af bakterier eller svampe som ikke kan dyrkes med traditionelle metoder, og derfor fejlagtigt indgår i kontrolgrupperne i publikationerne. Hvis man i studier kun medtager patienter med positive dyrkningssvar, kan det give bias med høj sensitivitet og lav specificitet. Ikke alle studier beskriver hvor stor andelen af knæledsinfektioner udgør af det samlede materiale.

11. Kvaliteten af evidensen:

Se bilag 2 og 3.

12. Andre overvejelser:

Der er stor spredning i målinger af ledleucocyttal både ved infektiøse og ikke infektiøse artritter og der er stort overlap ved de to tilstande. Ledleucocyttallet kan være påvirket af forskellige faktorer såsom immunosuppression ved sygdom, medicin eller intraartikulært installeret steroid eller lokalanalgesia. Ledleucocyttallet er et øjebliksbillede og er muligvis påvirket af tiden fra sygdomsdebut og til ledaspiration. Håndteringen af ledvæsken i laboratoriet (evt fortynding mhp efterfølgende celletælling, som både kan foretages af laborant og maskine) kan ligeledes påvirke svaret.

13. Bilag:

- Bilag 1: søgestrategi og søgestreng
- Bilag 2: AMSTAR vurdering
- Bilag 3: QUADAS vurdering

14. Udvalgt litteratur.

1. Svenske nationale guideline:
<http://infektion.net/wp-content/uploads/2018/11/2018-varprogram-led-och-skelettinfektioner-final-2018-11-29.pdf> Tilgået juni 2019
2. Norske nationale guideline:
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/ben-og-leddinfeksjoner/septisk-artritt> Tilgået juni 2019
3. Amanatullah D et al. Hip and Knee Section, Diagnosis, Definitions: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. J Arthroplasty. 2019 Feb;34(2S):S329-S337.
4. Baran S et al. Diagnosing joint infections: synovial fluid differential is more sensitive than white blood cell count. Eur J Orthop Surg Traumatol (2014) 24:1469–1474
5. Borzio R et al. Predictors of Septic Arthritis in the Adult Population. Orthopedics. 2016 Jul 1;39(4):e657-63.
6. Carpenter et al. Evidence-based Diagnostics: Adult Septic Arthritis. Acad Emerg Med. 2011 August; 18(8): 781–796.
7. Coakley G et al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. Rheumatology 2006;45:1039–1041
8. Coutlakis P et al. Another Look at Synovial Fluid Leukocytosis and Infection. Journal of Clinical Rheumatology 2002; 8(2)
9. Margaretten M al. Does This Adult Patient Have Septic Arthritis? JAMA. 2007;297(13):1478-1488
10. Lenski M et al. Analysis of synovial inflammatory markers to differ infectious from gouty arthritis. Clinical Biochemistry 47 (2014) 49–55
11. Olesen J, Johannsen FE. [Algorithm for workup of acute swollen knee without previous trauma]. Ugeskr Laeger. 2017 Sep 18;179(38).

Short English summary

Question:

Can septic arthritis in the knee be predicted from a leucocyte count above 50,000/ μ L in joint aspirate?

Answer:

No, but leucocyte counts above 50,000/ μ L in the joint aspirate, together with clinical signs of infection support the diagnose, septic arthritis. Measuring the leucocyte count in the aspirate seems relevant in diagnosing septic arthritis.

Background:

Septic arthritis is an acute, often painful disease what can end up in sepsis and /or joint destruction.

No single signs or symptoms are known to insure the diagnose, septic arthritis, and the distinguish between septic and non-septic arthritis.

Method:

A literature review using the here listed terms, and using AMSTAR and QUADAS: Arthritis, Infect*, Septic arthr*, Joint infect*, Purul* arthri*, Infect* arthri*, Bacterial arthri*, Suppurative arthri* - combined with Knee Joint, Knee Synovial Fluid, Knee synovia, White corpuscle*, Polynuclea*, White cell*, Leucocyte*.

Results:

Three reviews (see supplement 2), two diagnostic studies (see supplement 3), and three national guidelines (From Sweden, Norway and Germany), but these were not included in the final analyse. In the review, sensitivity and specificity, respectively, for joint leucocyte count threshold of 50,000 / μ L were from 0.31 to 0.70, and 0.74 to 0.97, respectively. These finding were in full concordance with the two special diagnostic papers not included in the reviews.

Conclusion:

From this literature, it can be concluded, that although the leucocyte counts in joint aspirate from the knee can vary due to many different patient related factors, it is a major indicator of the diagnose septic arthritis, if the clinical symptoms are in concordance with the diagnose.