

# Vodič za dijagnostiku i liječenje infekcija povezanih s implantatom nakon fiksacije prijeloma



Verzija 3: Studeni 2018

Za detaljne preporuke možete nas kontaktirati na adresi: [cp.pro-implant-foundation.org](http://cp.pro-implant-foundation.org)

Za više informacija prijavite se na našu radionicu: [www.pro-implant-foundation.org](http://www.pro-implant-foundation.org)

## DEFINICIJA

	Test	Kriterij
Sumnja na infekciju	Anamneza	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bol u mirovanju/po noći</li><li>• Produžena sekrecija rane</li><li>• Revizija ili antibiotska terapija postoperativno</li></ul>
	Radiološke pretrage	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inficirani kalus</li><li>• Sekvestar</li><li>• Osteoliza</li><li>• Razlabavljenje implantata</li><li>• Pseudartroza</li><li>• Kortikalna skleroza</li></ul>
Potvrđena infekcija	Klinička slika	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sinus trakt (fistula)</li><li>• Vidljiva gnojna sekrecija oko implantata</li><li>• Pozitivan test sondom za ispitivanje implantata</li></ul>
	Histologija	Infekcija peri-implantatskog tkiva (>5 neutrofila na 400x uvećanom polju)
	Mikrobiologija	Rast mikroorganizama: <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 2</math> uzorka peri-implantatskog tkiva<sup>2</sup></li><li>• U sonifikacijskoj tekućini (<math>\geq 50</math> CFU/ml)<sup>3</sup></li></ul>

<sup>1</sup> Ispunjenje već 1 kriterija potvrđuje infekciju

<sup>2</sup> Za izrazito virulentne organizme (npr. *S. aureus*, streptococci, *E. coli*) ili za bolesnike na antibiotskoj terapiji, dovoljan je jedan uzorak koji potvrđuje dijagnozu

<sup>3</sup> Na antibiotskoj terapiji, za *S. Aureus* i anaerobe, <50 CFU/ml može biti značajno

## KLASIFIKACIJA

	Akutna infekcija (rani biofilm)	Kronična infekcija (zreli biofilm)
<b>Vrijeme trajanja</b>	Rana infekcija (<6 tjedana postoperativno)	Odgodena (infekcija niskog stupnja) (>6 tjedana postoperativno)
<b>Klinička slika</b>	Akutna bol, vrućica, crvenilo	Kronična bol, razlabavljenje implantata, fistula, pseudoartroza
<b>Uzročnik</b>	Visoko virulentni: <i>Staphylococcus aureus</i> , G neg. bakterije (npr. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)	Nisko virulentni: koagulaza neg. stafilokoki ( <i>S. epidermidis</i> ), <i>Cutibacterium</i> spp.

## STRATEGIJE LIJEČENJA

	Supresija infekcije	Eradikacija infekcije
<b>Strategija</b>	Suzbijanje infekcije kosti, odstranjenje implantata odmah po cijeljenju prijeloma	Eradikacija infekcije povezane s implantatom
<b>Cilj</b>	Cijeljenje prijeloma, prevencija pseudartroze/osteomijelitisa	Dugoročno zadržavanje implantata uz cijeljenje prijeloma
<b>Operacija</b>	Debridman, intraoperativno uzimanje uzoraka	Zadržavanje/promjena implantata, intraoperativno uzimanje uzoraka
<b>Antibiotska terapija</b>	Terapija osteomijelitisa	Biofilm-aktivna terapija (implantat)
<b>Trajanje</b>	Tjedni, mjeseci	12 tjedana (općenito)
<b>Izbor strategije kod?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mogućeg odstranjenja implantata nakon kraćeg perioda</li> <li>Difficult-to-treat infekcije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nemogućeg odstranjenja implantata kroz godinu dana</li> <li>Postojanje biofilm-aktivnih agenata</li> </ul>

# KIRURŠKE INTERVENCIJE

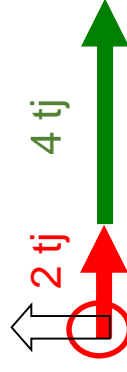
Ukupno trajanje

Postupak/strategija

Antibiotska terapija

Legenda

Odstranjenje implantata i liječenje osteomijelitisa



6 tj

Zadržavanje implantata i eradikacija



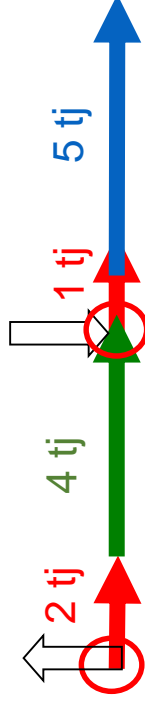
12 tj

Promjena implantata u jednom zahvatu i eradikacija



12 tj

Promjena implantata u dva zahvata i eradikacija

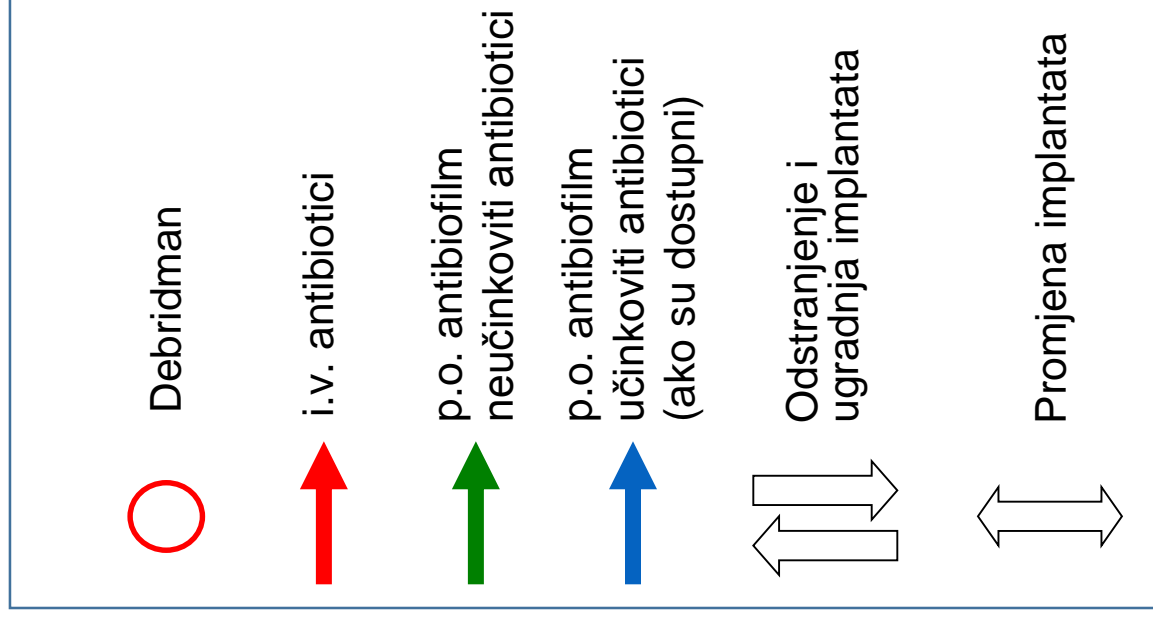


12 tj

Debridman i terapija suzbijanja do odstranjenja implantata



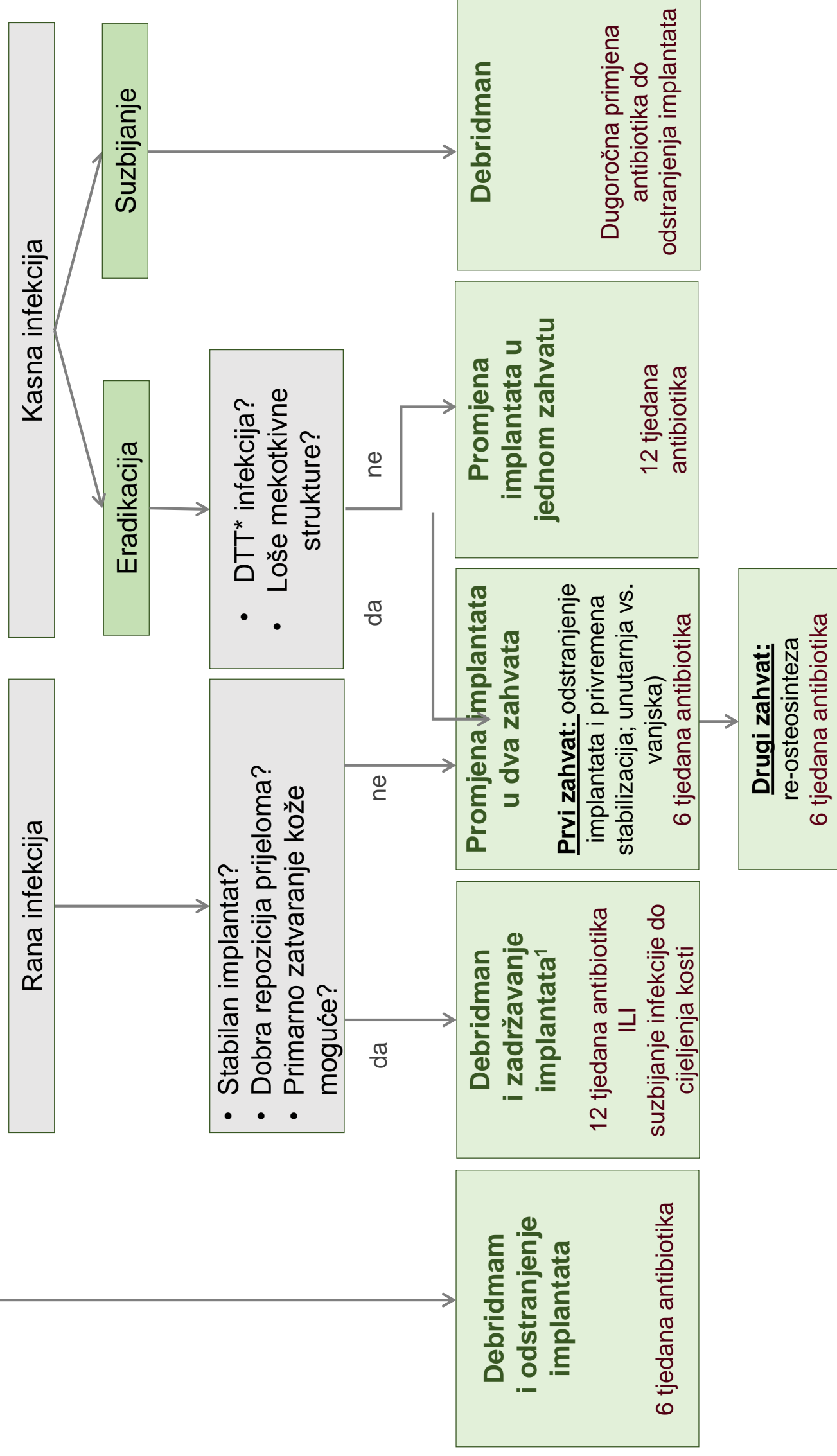
tjedni - mjeseci



# POSTUPNIK LIJEČENJA

## Konsolidirani prijelom

## Nerasli prijelom



\*DTT = difficult-to-treat infekcije, teške za liječenje - uzrokovane patogenima rezistentnim na antibiogram učinkovitim antimikrobnim lijekovima:  
- rifampicin-rezistentni stafilocoki  
- ciprofloksacin-rezistentne gram-negativne bakterije  
- gljive (Candida)

<sup>1</sup> U slučaju intramedularne fiksacije uslijed nemogućnosti adekvatnog debridmana, nužna je promjena implantata

# PREPORUČENA ANTIMIKROBNA TERAPIJA

## Empirijska antibiotska terapija:

- amoksicilin/klavulanska kiselina<sup>a</sup> 3 x 1,2 g i.v. (+/- vankomicin<sup>e</sup> 2 x 1 g i.v. u bolesnika sa sepsom, MRSA-kliconoša, višestrukih operacijskih zahvata, sumnje na infekciju niskog stupnja uzrokovanu uzročnicima niskog stupnja virulencije npr. koagulaza negativni stafilokoki, *Propionibacterium* sp.)
- u slučaju otvorenog prijeloma 3. stupnja: piperacilin/tazobactam 3 x 4,5 g i.v.

## Supresivna terapija

Uzročnik	Antibiotik (s obzirom na osjetljivost, odrediti dozu prema dolje navedenoj tablici)
<i>Staphylococcus spp.</i>	kotrimoksazol, doksiciklin, klindamicin
<i>Streptococcus spp.</i>	amoksicilin, klindamicin, levofloksacin
<i>Enterococcus spp.</i>	amoksicilin, (linezolid)
anaerobi (gram-pozitivni)	klindamicin, amoksicilin
anaerobi (gram-negativni)	metronidazol, klindamicin
gram-negativni uzročnici	ciprofloksacin, kotrimoksazol
gljive ( <i>Candida spp.</i> )	flukonazol

## Ciljana eradikacijska terapija (smanjiti intenzitet čim je poznat uzročnik):

Uzročnik (crveno: difficult-to-treat)	Antibiotik (prvo provjeriti osjetljivost patogena prema antibiogramu)	Doza <sup>b</sup> (plavo: korekcija doze ovisno o renalnoj funkciji)	Route
<b><i>Staphylococcus spp.</i></b>			
- oksacilin-/metacilin-osjetljiv	flukloksacilin/kloksacilin <sup>c</sup> (+/- fosfomicin) kroz 2 tjedna, uz nastavak terapije (ovisno o osjetljivosti): rifampicinom <sup>c</sup> +	4 x 2 g (3 x 5 g) 2 x 450 mg	i.v. i.v.
	- levofloksacinom ili	2 x 500 mg	p.o.
	- kotrimoksazolom ili	3 x 960 mg	p.o.
	- doksiciklinom	2 x 100 mg	p.o.
- oksacilin-/metacilin-rezistentan	vancomicin <sup>e</sup> (+/- fosfomicin) ili daptomicin	2 x 1 g (3 x 5 g) 1 x 8 mg/kg	i.v. i.v. i.v.
	kroz 2 tjedna, uz nastavak terapije oralno <b>rifampicinom</b> prema gore navedenim kombinacijama		
- rifampicin-rezistentan	i.v. terapija prema osjetljivosti kroz 2 tjedna (kako je gore navedeno), praćena dugoročnim suzbijanjem ≥1 godine		
<b><i>Streptococcus spp.</i></b>			
	penicilin G <sup>a</sup> ili	4 x 5 million U	i.v.
	ceftriakson	1 x 2 g	i.v.
	kroz 2-4 tjedna, uz nastavak terapije:		
	amoksicilinom or	3 x 1000 mg	p.o.
	levofloksacinom	2 x 500 mg	p.o.
<b><i>Enterococcus spp.</i></b>			
- penicilin-osjetljiv	ampicilin + gentamicin <sup>f</sup> (+/- fosfomicin)	4 x 2 g 1 x 120 mg (3 x 5 g)	i.v. i.v. i.v.
	kroz 2-3 tjedna, uz nastavak terapije:		
	amoksicilinom	3 x 1000 mg	p.o.
- penicilin-rezistentan	vankomicin <sup>e</sup> ili daptomicin + gentamicin <sup>f</sup> (+/- fosfomicin)	2 x 1 g 1 x 10 mg/kg 1 x 120 mg	i.v. i.v. i.v.

		3 x 5 g	i.v.
		kroz 2-4 tjedna, uz nastavak terapije: linezolidom (max. 4 tjedna)	2 x 600 mg
- vankomicin- rezistentan (VRE)	Individualno; odstranjenje implantata ili je potrebno doživotno suzbijanje do odstranjenja implantata		p.o.

Uzročnik (crveno: difficult-to-treat)	Antibiotik (prethodno provjeriti osjetljivost uzročnika prema antibiogramu)	Doza <sup>b</sup> (plavo: korekcija doze ovisno o renalnoj funkciji)	Route
<b>Gram negativni</b>			
- Enterobacteriaceae ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> etc.)	ciprofloksacin <sup>f</sup>	2 x 750 mg	p.o.
- Nefermentirajuće bakterije ( <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.)	piperacilin/tazobaktam ili meropenem ili ceftazidim + tobramicin (ili gentamicin)	3 x 4,5 g 3 x 1 g 3 x 2 g 1 x 300 mg 1 x 240 mg	i.v. i.v. i.v. i.v. i.v.
	kroz 2-3 tjedna, uz nastavak terapije: ciprofloksacinom	2 x 750 mg	p.o.
- ciprofloksacin- rezistentan	ovisno o osjetljivosti: meropenem 3 x 1 g, kolistin 3 x 3 milijun U i/ili fosfomicin 3 x 5 g i.v., uz nastavak uzimanja oralne suspenzije.		
<b>Anaerobi</b>			
- gram-pozitivni ( <i>Propionibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Fingoldia magna</i> )	penicilin G <sup>a</sup> ili ceftriakson kroz 2 tjedna, uz nastavak terapije: rifampicinom <sup>c</sup> + levofloksacinom ili amoksicilinom	4 x 5 million U 1 x 2 g 2 x 450 mg 2 x 500 mg 3 x 1000 mg	i.v. i.v. p.o. p.o. p.o.
- gram-negativni ( <i>Bacteroides</i> )	ampicilin/sulbaktam <sup>a</sup> kroz 2 tjedna, uz nastavak: metronidazolom	3 x 3 g 3 x 400 mg or 500 mg	i.v. p.o.
<b>Candida spp.</b>	kaspofungin <sup>g</sup> kroz 2 tjedna, uz nastavak: flukonazolom (suzbijanje kroz ≥1 godina)	1 x 70 mg 1 x 400 mg	i.v. p.o.
- flukonazol- rezistentan	Individualno (npr. vorikonazol 2 x 200 mg p.o.); odstranjenje implantata ili dugoročno suzbijanje		
<b>Negativne kulture</b>			
	ampicilin/sulbaktam <sup>a</sup> kroz 2 tjedna, uz nastavak: rifampicinom <sup>c</sup> + levofloksacinom	3 x 3 g 2 x 450 mg 2 x 500 mg	i.v. p.o. p.o.

<sup>a</sup> **Alergijska reakcija na penicilin** (osim tipa 1, npr. osip kože): cefazolin (3 x 2 g i.v.). U slučaju anafilaksije (= tip 1 alergijske reakcije, kao Quinckeov edem, bronhospazam, anafilaktički šok) ili alergije na cefalosporine: vankomicin (2 x 1 g i.v.) ili daptomicin (1 x 8 mg/kg i.v.)

**Ampicilin/sulbaktam je ekvivalentan amoksicilin/klavulanskoj kiselini**

<sup>b</sup> **Laboratorijska analiza** 2x tjedno: leukociti, CRP, kreatinin/eGFR, jetreni enzimi (AST/SGOT i ALT/SGPT). Prilagođavanje doze sukladno bubrežnoj funkciji i tjelesnoj masi (<40/>100kg)

<sup>c</sup> **Rifampicin** se ordinira isključivo u slučaju prisutnosti implantata. Ordinira se peroralno na i.v. terapiju čim su rane suhe i drenovi odstranjeni; u pacijenata >75 godina, doza rifampicina je snižena (2 x 300 mg).

<sup>d</sup> Titrirati dozu **Vankomicina** najmanje jednom tjedno (uzorak krvi prije iduće doze); terapijski raspon: 15-20 µg/ml

<sup>e</sup> Dodati gentamicin samo ukoliko je uzročnik dokazano visoko osjetljiv (konzultacija s laboratorijem). Ukoliko je uzročnik *E. faecalis* visoko rezistentan na gentamicin, gentamicin se mijenja s ceftriaksonom 1 x 2 g i.v.

<sup>f</sup> Dodati i.v. (piperacilin/tazobaktam 3 x 4,5 g ili ceftriakson 1 x 2 g ili meropenem 3 x 1 g i.) tijekom prvih postoperativnih dana (dok je prisutna sekrecija iz rane)

<sup>g</sup> U pacijenata tjelesne mase <80kg, nakon prve doze od 70mg, od drugog dana doza iznosi **50mg**

## LOKALNA PRIMJENA ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA: MOGUĆI NOSAČI (Potporna terapija kirurškom i sistemskom antiinfektivnom liječenju)

Nosač <sup>a</sup>	Indikacija	Komercijalno dostupni antibiotici
<b>Biorazgradivi nosači</b>		
<b>Autograftovi<sup>b</sup></b>	regeneracija kosti (osteogeno, osteoinduktivno, osteokonduktivno) ispunjenje šupljine kosti	
<b>Alograftovi<sup>b</sup></b>	regeneracija kosti (osteoinduktivno, osteokonduktivno) ispunjenje šupljine kosti lokalna antimikrobna zaštita	vankomicin
<b>Ksenograftovi<sup>b</sup></b>	(regeneracija kosti) (osteokonduktivno) ispunjenje šupljine kosti	
<b>Biopolimeri</b>		
kolagen	hemostaza lokalna antimikrobna zaštita	gentamicin ili tobramicin
polilaktidna kiselina <sup>b</sup>	ispunjenje šupljine kosti	
<b>Biokeramika</b>		
kalcij sulfat <sup>b</sup>	ispunjenje šupljine kosti lokalna antimikrobna zaštita	tobramicin ili vankomicin
kalcij fosfat/trikalcij fosfat	ispunjenje šupljine kosti (regeneracija kosti) (osteokonduktivno)	
Kompoziti (pr. kalcij sulfat/hidroksiapatit) (pr. kalcij sulfat/kalcij karbonat/tripalmitin)	ispunjenje šupljine kosti (regeneracija kosti) (osteokonduktivno) lokalna antimikrobna zaštita/ eradikacija infekcije	gentamicin ili vankomicin
<b>Staklena keramika</b>		
bioaktivno staklo	ispunjenje šupljine kosti (regeneracija kosti) (osteokonduktivno ) inhibicija rasta bakterija	
<b>Nerazgradivi nosači</b>		
<b>Polimetilmetakrilat (PMMA) cement<sup>b</sup></b> (PMMA granule, PMMA spacer, čavli s PMMA omotačem, inducirane masquelet membrane itd.)	lokalna antimikrobna zaštita/ eradikacija infekcije	gentamicin (+ klindamicin ili vankomicin) tobramicin eritromicin + kolistin
<b>Ostale antimikrobne strategije</b>		
<b>Antimikrobni omotač</b>	lokalna antimikrobna zaštita	gentamicin srebro

<sup>a</sup> Ovisno o različitim zemljama i zemljopisnim područjima, drugi sintetski nosači su komercijalno dostupni i /ili se koriste u kliničkoj praksi

<sup>b</sup> Moguće je samostalno dodavanje antibiotika



# LOKALNA PRIMJENA ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA U KOŠTANOM CEMENTU (PMMA)

(Potporna terapija kirurškom i sistemskom antiinfektivnom liječenju)

	Antibiotik <sup>a</sup>	Cement za fiksaciju: profilaktička doza (za 40 g cementa)	“Spacer cement”: terapeutska doza (kombinacija 2 ili 3 antibiotika do 4 g za 40 g cementa)
<b>Standardni način primjene</b> Osjetljivi uzročnici (uključujući anaerobe) • negativne kulture	gentamicin + klindamicin	1 g 1 g	1 g 1 g (+ vankomicin 2 g)
<b>Alternativni načini primjene</b> • oksacilin-/metacilin- resistentni <i>Staphylococcus</i> spp. i <i>Enterococcus</i> spp.	gentamicin + vankomicin	0,5 g 2 g	0,5 g 2 (do 4) g
• drugi resistentni gram- pozitivni uzročnici (npr. VRE)	gentamicin + linezolid ili daptomicin ili fosfomicin	0,5 g 1 g 2 g 1 g	0,5 g 1 g 2 g 2 g
• rezistentni gram-negativni uzročnici (npr. <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.)	gentamicin + kolistin ili fosfomicin ili meropenem ili ciprofloksacin	0,5 g 1 g (= 30 Mio U) 1 g 2 g 2 g	0,5 g 2 g (= 60 Mio U) 2 g 2 g 2 g
• <i>Candida</i> spp.	gentamicin + amfotericin B liposomalni ili amfotericin B ne-liposomalni ili vorikonazol	0,5 g 0,8 g 0,5 g 0,3-0,6 g	Nije još određeno

<sup>a</sup> Za bolja mehanička svojstva preporučuje se korištenje komercijalnih proizvoda.

## Opća razmatranja:

- Otpornost po antibiogramu temelji se na sistemskoj primjeni lijeka i može se razlikovati kod lokalne primjene zbog viših koncentracija lijeka lokalno i mogućeg sinergističkog učinka.
- Nuspojave i interakcije lokalnih antibiotika su rijetke, ali koncentracije u serumu nekih antibiotika (npr. vankomicina i gentamicina) treba pratiti kod bolesnika s renalnom insuficijencijom.
- Koristiti samo sterilne antibiotike u obliku praha. Tekući antibiotici se ne preporučuju. Ne smiju se koristiti antibiotici koji ometaju proces polimerizacije (npr. rifampicin ili metronidazol), termonestabilni te osjetljivi na oksidaciju (npr. neki betalaktamski antibiotici).
- Podaci o mehaničkoj stabilnosti nisu dostupni za kombinacije više od 2 antibiotika. Ukupna količina antiinfektivnih tvari ne bi trebala prelaziti 10% mase cementnog praha. Vrijedi za većinu antibiotika.
- Preporuke se temelje na istraživanjima provedenih s PALACOS®/COPAL® i dostupnim podacima iz literature. Podaci o otpuštanju antibiotika ovise o upotrijebljenoj bazi PMMA koštanog cementa.