

# Návod do Vrecka na Diagnostiku a Liečbu Infekcií Osteosyntéz



Verzia 3: November 2018

Pre individuálne odporúčania kontaktujte konzultačný portál: [cp.pro-implant-foundation.org](http://cp.pro-implant-foundation.org)

Viac Informácií a registrácia na workshopy PRO-IMPLANT: [www.pro-implant-foundation.org](http://www.pro-implant-foundation.org)

## DEFINÍCIA

|                                    | Vyšetrenie          | Kritérium  |
|------------------------------------|---------------------|--|
| Podozrenie na infekciu             | Anamnéza            | <ul style="list-style-type: none"><li>Bolesť v kľude/v noci</li><li>Dlhodobá sekrécia z operačnej rany</li><li>Revízne zákroky a antibiotiká po prvej operácii</li></ul> |
|                                    | Radiologické nálezy | <ul style="list-style-type: none"><li>Infekčný kalus</li><li>Sekvester</li><li>Osteolýza</li><li>Uvoľnenie implantátu</li><li>Pseudartróza</li><li>Skleróza</li></ul>    |
| Infekcia je potvrdená <sup>1</sup> | Klinické príznaky   | <ul style="list-style-type: none"><li>Fistula</li><li>Viditeľný hnis v okolí implantátu</li><li>Pozitívny „probe to implant“ test</li></ul>                              |
|                                    | Histológia          | Zápal v biopsii tkaniva z okolia implantátu (>5 neutrofilných granulocytov v “HPF“ v 400x zväčšení)  |
|                                    | Mikrobiológia       | Prítomnosť mikroorganizmov v: <ul style="list-style-type: none"><li>≥2 tkanivových vzorkách<sup>2</sup></li><li>Sonikačnej tekutine (≥ 50 CFU/ml)<sup>3</sup></li></ul>  |

<sup>1</sup> Splnenie 1 kritéria potvrdzuje infekciu.

<sup>2</sup> Pre vysoko-virulentné mikroorganizmy (napr. *S. aureus*, *E. coli*, streptococci) a u pacientov užívajúcich antibiotiká stačí na potvrdenie infekcie jedna pozitívna vzorka.

<sup>3</sup> U pacientov užívajúcich antibiotiká, alebo pre *S. aureus* a anaeróbne mikroorganizmy, aj <50 CFU/ml môže byť významné.

## KLASIFIKÁCIA

|                               | Akútna infekcia<br>(nezrelý biofilm)   | Chronická infekcia<br>(zrelý biofilm)  |
|-------------------------------|--|--|
| <b>Objavenie sa príznakov</b> | Včasná pooperačná infekcia<br>( $< 6$ týždňov po operácii)   | Neskorá (low-grade) infekcia<br>( $> 6$ týždňov po operácii)   |
| <b>Klinické príznaky</b>      | Akútna bolesť, horúčka, erytém   | Chronická bolesť, uvoľnenie implantátu, fistula, pseudartróza  |
| <b>Patogén</b>                | Vysoko-virulentné:<br><i>Staphylococcus aureus</i> ,<br>gram-negatívne baktérie<br>(napr. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.) | Nízko-virulentné:<br>Koaguláza-negatívne staphylococci ( <i>S. epidermidis</i> ),<br><i>Cutibacterium</i> spp. |

## STRATÉGIA LIEČBY

|                           | Supresia infekcie   | Eradikácia infekcie  |
|---------------------------|---|--|
| <b>Stratégia</b>          | Supresia infekcie a odstránenie implantátu okamžite po zhojení zlomeniny  | Eradikácia infekcie  |
| <b>Cieľ</b>               | Zhojenie zlomeniny, prevencia pseudartrózy/osteomyelitídy   | Dlhodobá retencia implantátu, zhojenie zlomeniny   |
| <b>Chirurgická liečba</b> | Debridement, intraoperatívna diagnostika  | Retencia/výmena implantátu, intraoperatívna diagnostika  |
| <b>Antibiotiká</b>        | Liečba osteomyelitídy   | Biofilm-aktívna liečba (ak je implantát in situ)   |
| <b>Trvanie</b>            | Týždne - mesiace  | 12 týždňov (všeobecne)   |
| <b>Vhodní pacienti</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Extrakcia implantátu je možná v dohľadnej dobe</li> <li>Ťažko liečiteľné infekcie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Extrakcia implantátu v rámci 1 roku nie je možná</li> <li>Dostupné biofilm-aktívne antibiotiká</li> </ul> |

# CHIRURGICKÁ LIEČBA

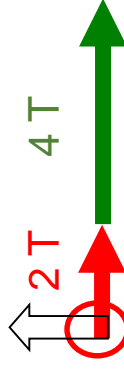
Výkon/  
Stratégia

Antibiotická liečba

Celkové  
trvanie

Legenda

Extrakcia implantátu & liečba osteomyelitídy



6 T

Retencia implantátu & eradikácia infekcie



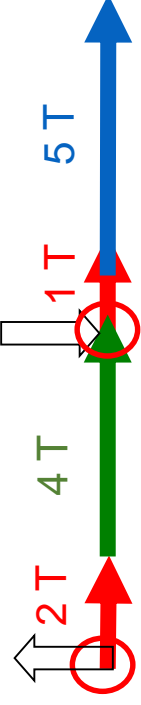
12 T

Jendorázová výmena & eradikácia



12 T

Dvojfázová výmena & eradikácia

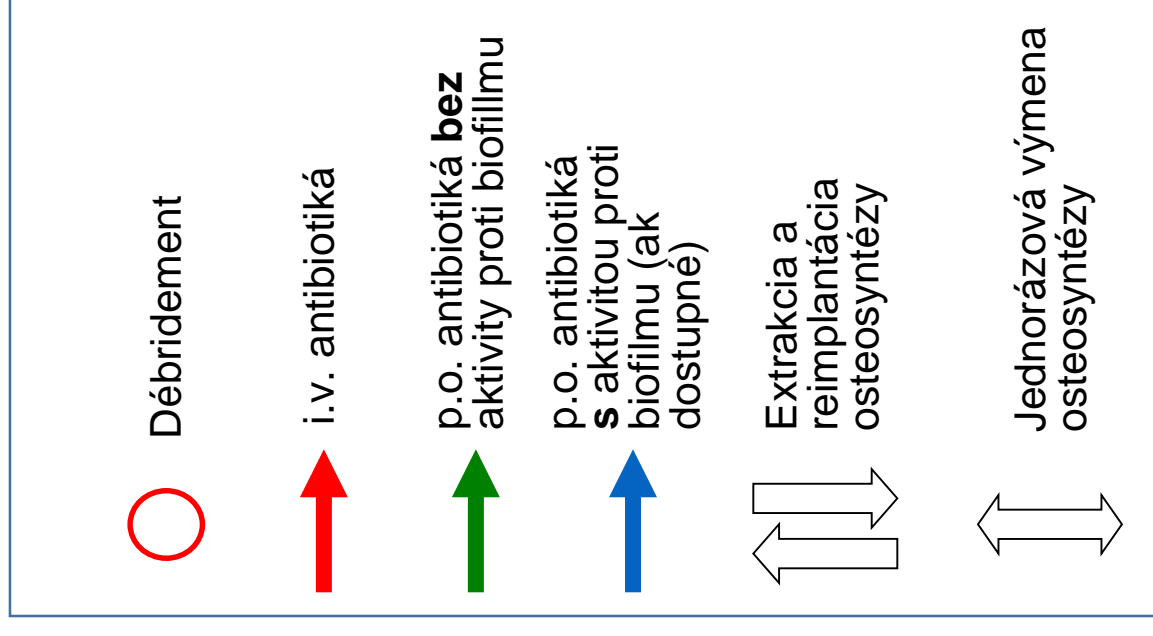


12 T

Debridement & supresia až do extrakcie implantátu



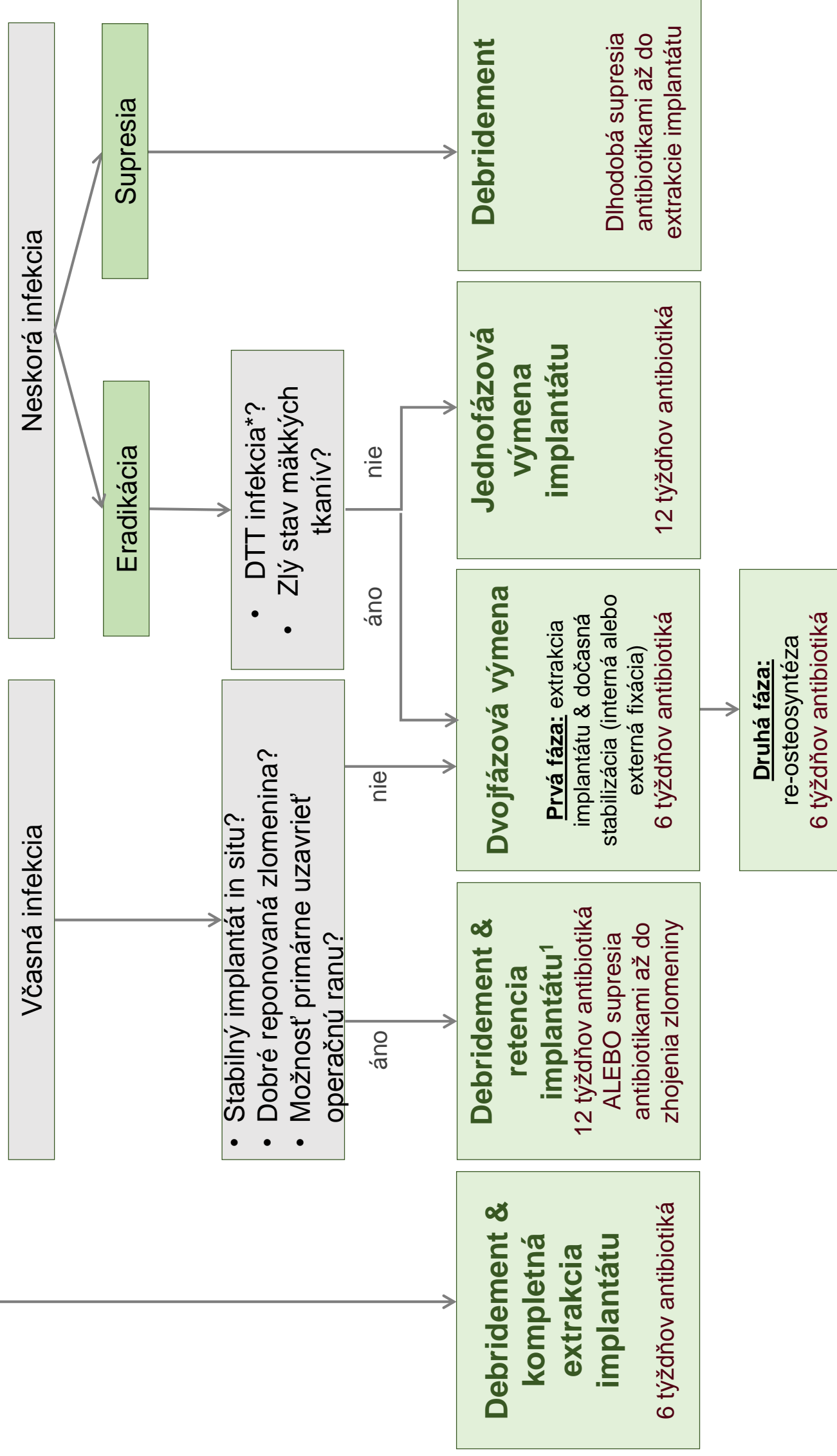
týždne –  
mesiace



# ALGORITMUS LIEČBY

Zlomenina je zhojená

Zlomenina nie je zhojená



\* DTT = difficult-to-treat / ťažko liečiteľné infekcie spôsobené patogénmi rezistentnými voči biofilm  
– aktívnym antibiotikám:  
- Rifampicín-rezistentné staphylococci  
- Ciprofloxacín-rezistentné gram-negatívne baktérie  
- Fungi (Candida)

<sup>1</sup> S výnimkou vnútroreňových klinčov - prítomnosť vnútroreňových implantátov mechanicky bráni vo vykonaní dostatočného debridementu.

# LOKÁLNE PODÁVANIE ANTIBIOTÍK: VHODNĚ NOSIČE

(dodatočne k chirurgickej liečbe a systémovej liečbe antibiotikami)

| Matrica nosiča <sup>a</sup>   | Indikácia  | Antibiotiká v komerčne dostupných výrobkoch  |
|---|--|--|
| <b>Biologicky rozložiteľné</b>  |  |  |
| <b>Autograft<sup>b</sup></b>  | Regenerácia kosti (osteogenéza, osteoinduktívne, osteokonduktívne)<br>Výplň kostných defektov                          |  |
| <b>Allograft<sup>b</sup></b>  | Regenerácia kosti (osteinduktívne, osteokonduktívne)<br>Výplň kostných defektov<br>Lokálna antibiotická profylaxia     | Vankomycín   |
| <b>Xenograft<sup>b</sup></b>  | (Regenerácia kosti) (osteokonduktívne)<br>Výplň kostných defektov  |  |
| <b>Biopolyméry</b>  |  |  |
| Kolagénové špongie  | Hemostáza<br>Lokálna antibiotická profylaxia   | Gentamicín alebo Tobramycín  |
| Polymliečna kyselina <sup>b</sup>   | Výplň kostných defektov  |  |
| <b>Biokeramika</b>  |  |  |
| Kalciumsulfát <sup>b</sup>  | Výplň kostných defektov<br>Lokálna antibiotická profylaxia   | Tobramycín alebo Vankomycín  |
| Kalciumfosfát/Trikalciumfosfát  | Výplň kostných defektov (Regenerácia kosti) (osteokonduktívne)   |  |
| Kompozity (napr. Kalciumsulfát/Hydroxyapatit) (napr. Kalciumsulfát/Kalciumcarbonát/Tripalmitín)                                     | Výplň kostných defektov (Regenerácia kosti) (osteokonduktívne)<br>Lokálna antibiotická profylaxia /eradikácia infekcie | Gentamicín alebo Vankomycín  |
| <b>Sklokeramika</b>   |  |  |
| Bioaktívne sklo   | Výplň kostných defektov (Regenerácia kosti) (osteokonduktívne)<br>Inhibícia rastu baktérií                             |  |
| <b>Biologicky nerozložiteľné</b>  |  |  |
| <b>Polymetylmetakrylát (PMMA) kostný cement<sup>b</sup></b><br>(PMMA reťazce, PMMA spacer, PMMA pokryté vnútrodreňové klince, atď.) | Lokálna antibiotická profylaxia/eradikácia infekcie  | Gentamicín (+ Klindamycín alebo Vankomycín)<br>Tobramycín<br>Erythromycín + Kolistín |
| <b>Iné antimikrobiálne stratégie</b>  |  |  |
| <b>Antimikrobiálne povrchy implantátov</b>  | Lokálna antibiotická profylaxia  | Gentamicín<br>Striebro   |

<sup>a</sup> V rôznych krajinách a regiónoch sú komerčne dostupné a registrované na využitie v klinickej praxi rôzne syntetické nosiče.

<sup>b</sup> Manuálne pridanie antibiotík je možné.

# LOKÁLNE ANTIBIOTIKÁ V KOSTNOM CEMENTE (PMMA)

(dodatočne k chirurgickej liečbe a systémovej liečbe antibiotikami)

|   | Antibiotikum <sup>a</sup>  | Fixačný cement:<br>(profylaktická dávka na 40 g PMMA) | Cement na výrobu spaceru: (vysoká dávka, terapeutické účely: na 40g PMMA) |
|---|--|---|---|
| <b>Štandardná situácia</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Dobre citlivý patogén(y) vrátane anaerób</li><li>Negatívna kultivácia</li></ul>                            | Gentamicín + Klindamycín   | 1 g<br>1 g  | 1 g<br>1 g<br>(+ vankomycín 2 g)  |
| <b>Špeciálne situácie</b> <ul style="list-style-type: none"><li><i>Staphylococcus</i> spp. (oxacilín-/metecilín-rezistentné), alebo <i>Enterococcus</i> spp.</li></ul>      | Gentamicín + Vankomycín  | 0.5 g<br>2 g  | 0.5 g<br>2 (až 4) g   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Iné rezistentné gram-pozitívne mikroorganizmy (napr. vankomycín-rezistentné enterococci (VRE))</li></ul>                              | Gentamicín + Linezolid alebo Daptomycín alebo Fosfomycín                   | 0.5 g<br>1 g<br>2 g<br>1 g                            | 0.5 g<br>1 g<br>2 g<br>2 g  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Rezistentné gram-negatívne baktérie (napr. <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Pseudomonas</i> spp.)</li></ul> | Gentamicín + Kolistín alebo Fosfomycín alebo Meropenem alebo Ciprofloxacín | 0.5 g<br>1 g (= 30 Mio E)<br>1 g<br>2 g<br>2 g        | 0.5 g<br>2 g (= 60 Mio E)<br>2 g<br>2 g<br>2 g                            |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Fungi (napr. <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.)</li></ul>  | Gentamicín + Amfotericín B alebo Vorikonazol                               | 0.5 g<br>0.8 g<br>0.5 g<br>0.3-0.6 g                  | Doteraz neurčené  |

<sup>a</sup> Pre lepšie mechanické vlastnosti použite komerčne dostupné produkty.

## Všeobecné princípy:

- Laboratórne stanovenie citlivosti na antibiotiká (určené pre systémove podávanie) nemusí zodpovedať citlivosti v prípade lokálnej aplikácie (vyššia koncentrácia a synergický účinok rôznych antibiotík).
- Nežiaduce účinky a liekové interakcie lokálne aplikovaných antibiotík sú vzácne, avšak u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou alebo v prípade kombinácie s intravenóznym podávaním je potrebné monitorovať hladinu vankomycínu a gentamicínu v krvi.
- Používajte len sterilné antibiotiká vo forme prášku. Iné formy antibiotík nie sú vzhľadom na nerovnomernú distribúciu v PMMA odporúčané. Antibiotiká, ktoré narušujú proces polymerizácie (rifampicin, metronidazol), alebo sú termolabilné, či citlivé voči oxidácii (betalaktámy) nie sú vhodné.
- Údaje o mechanickej stabilite cementu v prípade kombinácie viac ako 2 rôznych antibiotík nie sú dostupné. Celkové množstvo pridaných antibiotík by nemalo presiahnuť 10% hmotnosti PMMA (= 4 g na 40 g)
- Odporúčania sú založené na štúdiách s PALACOS®/COPAL® PMMA cementom a údajoch dostupných z odbornej literatúry. Lokálne uvoľňovanie antibiotík z PMMA závisí na type použitého cementu.
- Nepoužívajte vákuové miešanie cementu na prípravu spaceru (vysoká porozita → lepšie lok. uvoľňovanie antibiotík).

# ODPORÚČANÁ SYSTÉMOVÁ ANTIBIOTICKÁ LIEČBA

## Empirická liečba:

- Ampicilín/sulbaktám<sup>a</sup> 3 x 3 g i.v. (+/- vankomycín<sup>e</sup> 2 x 1 g i.v. pacienti v sepe, nosiči MRSA, pacienti s opakovanými operačnými revíziami v anamnéze, podozrenie na low-grade infekciu)
- V prípade otvorených zlomenín 3. stupňa: piperacilín/tazobaktám 3 x 4.5 g i.v.

## Supresívna liečba

| Mikroorganizmus               | Antibiotikum (so zohľadnením citlivosti, dávkovanie uvedené nižšie) |
|-------------------------------|---|
| <i>Staphylococcus spp.</i>    | Cotrimoxazol, doxycyklín, alebo klindamycín                         |
| <i>Streptococcus spp.</i>     | Amoxicilín, klindamycín, alebo levofloxacín                         |
| <i>Enterococcus spp.</i>      | Amoxicilín (alebo linezolid)  |
| Anaeróby (gram-pozitívne)     | Klindamycín alebo amoxicilín  |
| Anaeróby (gram-negatívne)     | Metronidazol alebo klindamycín                                      |
| Gram-negatívne                | Ciprofloxacín alebo cotrimoxazol                                    |
| Fungi ( <i>Candida spp.</i> ) | Fluconazol  |

## Cielená eradikačná liečba (deeskalácia empirickej liečby hneď ako je známy patogén):

| Mikroorganizmus<br>(červenou: ťažko-liečiteľné) | Antibiotikum<br>(so zohľadnením citlivosti)   | Dávkovanie <sup>b</sup><br>(modrou: upraviť podľa renálnych parametrov) | Podávanie                        |
|---|---|---|----------------------------------|
| <b><i>Staphylococcus spp.</i></b>               |   |   |                                  |
| - Oxacilín-/metecilín-citlivé                   | Flukloxacilín <sup>a</sup><br>(+/- Fosfomycín)<br>2 týždne, potom (so zohľadnením citlivosti)                                       | 4 x 2 g<br>(3 x 5 g)  | i.v.<br>i.v.                     |
|   | Rifampicín <sup>c</sup> +   | 2 x 450 mg  | p.o.                             |
|   | - Levofloxacín alebo  | 2 x 500 mg  | p.o.                             |
|   | - Cotrimoxazol alebo  | 3 x 960 mg  | p.o.                             |
|   | - Doxycyklín  | 2 x 100 mg  | p.o.                             |
| - Oxacilín-/metecilín-rezistentné               | Daptomycín alebo<br>Vankomycín <sup>e</sup><br>(+/- Fosfomycín)<br>2 týždne, potom <b>rifampicín</b> v dvojkombinácii – vid' vyššie | 1 x 8 mg/kg<br>2 x 1 g<br>(3 x 5 g)                                     | i.v.<br>i.v.<br>i.v.             |
| - <b>Rifampicín-rezistentné</b>                 | Intravenózna liečba so zohľadnením citlivosti 2 týždne (vid. vyššie), pokračovať dlhodobou supresiou antibiotikami ≥1 rok           |   |                                  |
| <b><i>Streptococcus spp.</i></b>                |   |   |                                  |
|   | Penicilín G <sup>a</sup> alebo<br>Ceftriaxon<br>2-4 týždne, potom:  | 4 x 5 mil. U<br>1 x 2 g   | i.v.<br>i.v.                     |
|   | Amoxicilín alebo<br>Levofloxacín  | 3 x 1000 mg<br>2 x 500 mg   | p.o.<br>p.o.                     |
| <b><i>Enterococcus spp.</i></b>                 |   |   |                                  |
| - Penicilín-citlivé                             | Ampicilín +<br>Gentamicín <sup>f</sup><br>(+/- Fosfomycín)<br>2-3 týždne, potom:  | 4 x 2 g<br>1 x 120 mg<br>(3 x 5 g)                                      | i.v.<br>i.v.<br>i.v.             |
|   | Amoxicilín  | 3 x 1000 mg   | p.o.                             |
| - <b>Penicilín-rezistentné</b>                  | Vankomycín <sup>e</sup> alebo<br>Daptomycín<br>+<br>Gentamicín <sup>f</sup><br>(+/- Fosfomycín)<br>2-4 týždne, potom:               | 2 x 1 g<br>1 x 10 mg/kg<br><br>1 x 120 mg<br>3 x 5 g                    | i.v.<br>i.v.<br><br>i.v.<br>i.v. |
|   | Linezolid (max. 4 týždne)   | 2 x 600 mg  | p.o.                             |
| - <b>Vankomycín-rezistentné (VRE)</b>           | Individuálne: odstránenie implantátu, <u>alebo</u> supresia antibiotikami až do odstránenia implantátu                              |   |                                  |



| <b>Mikroorganizmus</b><br>(červenou: ťažko-liečiteľné)   | <b>Antibiotikum</b><br>(so zohľadnením citlivosti)  | <b>Dávkovanie<sup>b</sup></b><br>(modrou: upraviť podľa renálnych parametrov) | <b>Podávanie</b>                             |
|--|---|---|--|
| <b>Gram-negatívne</b>  |   |   |  |
| - Enterobacteriaceae<br>( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> ,<br><i>Enterobacter</i> atď.)                  | Ciprofloxacín <sup>f</sup>  | 2 x 750 mg  | p.o.   |
| - Nefermentujúce<br>( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,<br><i>Acinetobacter</i> spp.)                          | Piperacilín/tazobaktám<br>alebo Meropenem alebo<br>Ceftazidím<br>+<br>Tobramycín<br>(alebo gentamicín)<br>2-3 týždne, potom:<br>Ciprofloxacín | 3 x 4.5 g<br>3 x 1 g<br>3 x 2 g<br>1 x 300 mg<br>1 x 240 mg<br>2 x 750 mg     | i.v.<br>i.v.<br>i.v.<br>i.v.<br>i.v.<br>p.o. |
| - <b>Ciprofloxacín-<br/>rezistentné</b>  | So zohľadnením citlivosti: meropenem 3 x 1 g, kolistín 3 x 3 mil. U a/alebo fosfomycín 3 x 5 g i.v., pokračovať supresiou p.o..               |   |  |
| <b>Anaeróby</b>  |   |   |  |
| - Gram-pozitívne<br>( <i>Propionibacterium</i> ,<br><i>Peptostreptococcus</i> ,<br><i>Finegoldia magna</i> ) | Penicilín G <sup>a</sup> alebo<br>Ceftriaxon<br>2 týždne, potom:<br>Rifampicín <sup>c</sup> +<br>Levofloxacín alebo<br>Amoxicilín             | 4 x 5 million U<br>1 x 2 g<br>2 x 450 mg<br>2 x 500 mg<br>3 x 1000 mg         | i.v.<br>i.v.<br>p.o.<br>p.o.<br>p.o.         |
| - Gram-negatívne<br>( <i>Bacteroides</i> )   | Ampicilín/sulbaktám <sup>a</sup><br>2 týždne, potom<br>Metronidazol   | 3 x 3 g<br>3 x 400 mg alebo 500 mg  | i.v.<br>p.o.                                 |
| <b>Candida spp.</b>  | Casposfungín <sup>g</sup><br>2 týždne, potom:<br>Fluconazol<br>(supresia ≥ 1 rok)   | 1 x 70 mg<br>1 x 400 mg   | i.v.<br>p.o.                                 |
| - <b>Fluconazol-<br/>citlivé</b>   | Individuálne (napr. vorikonazol 2 x 200 mg p.o.); trvalé odstránenie implantátu alebo supresia antimykotikami do extrakcie                    |   |  |
| - <b>Fluconazol-<br/>rezistentné</b>   |   |   |  |
| <b>S negatívnu<br/>kultiváciou</b>   | Ampicilín/sulbaktám <sup>a</sup><br>2 týždne, potom:<br>Rifampicín <sup>c</sup> +<br>Levofloxacín   | 3 x 3 g<br>2 x 450 mg<br>2 x 500 mg   | i.v.<br>p.o.<br>p.o.                         |

<sup>a</sup> **Alergia na penicilín** INĚHO typu ako typ 1 (napr. exantém): cefazolín (3 x 2 g i.v.). V prípade anafylaxie (= alergická reakcia typu 1: napr. Quinckeho edém, bronchospazmus, anafylaktický šok) alebo alergia voči cefalosporínom: vankomycín (2 x 1 g i.v.) alebo daptomycín (1 x 8 mg/kg i.v.). Ampicilín/sulbaktám (3 x 3 g i.v.) je ekvivalentom amoxicilín/kyselina klavulánová (3 x 2.2 g i.v.).

<sup>b</sup> Laboratórne vyšetrenie 2x týždenne: hladina leukocytov v krvi, CRP, kreatinín/eGFR, hepatálne parametre (AST/SGOT a ALT/SGPT). Upravenie dávkovania antibiotík so zohľadnením renálnych parametrov a telesnej hmotnosti (<40/>100kg).

<sup>c</sup> **Rifampicín** je podávaný výlučne **po** reimplantácii definitívnej osteosyntézy. Pridajte k intravenózne liečbe po reimplantácii hneď ako je operačná rana bez sekrécie a drenáže sú odstránené; u pacientov >75 rokov je odporúčaná redukcia dávky na 2 x 300 mg p.o.

<sup>d</sup> Kontrola dávkovania **vankomycínu** pomocou monitorovania koncentrácie v krvi (odber tesne PRED podaním ďalšej dávky), minimálne 1x týždenne; terapeutická hladina: 15-20 µg/ml.

<sup>e</sup> Podávajú len v prípade vysokej citlivosti na gentamicín (**high-level (HL) +**) - konzultujte vášho mikrobiológa. V prípade HL rezistentných *E. faecalis* je gentamicín nahradený ceftriaxonom (1 x 2 g i.v.).

<sup>f</sup> **Pridajte i.v. liečbu** (piperacilín/tazobaktám 3 x 4.5 g, alebo ceftriaxon 1 x 2 g, alebo meropenem 3 x 1 g i.v.) počas prvých dní po operácii (kým neustane sekrécia z operačnej rany).

<sup>g</sup> Po úvodnej dávke 70 mg je dávkovanie u pacientov < 80 kg od 2. dňa liečby 50 mg/deň.