

Návod do vrecka: Diagnostika & Liečba Periprotetických Infekcií (PI)



Verzia 8:
November 2018

Pre viac informácií kontaktujte konzultačný portál: cp.pro-implant-foundation.org
Registrácia na workshopy PRO-IMPLANT: www.pro-implant-foundation.org

DEFINÍCIA

Diagnózu periprotetickej infekcie potvrdzuje, ak je splnených ≥ 1 kritérií:

Test	Kritérium	Senzitivita	Špecificita
Klinické príznaky	Fistula alebo hnisavá sekrécia v okolí endoprotézy ^a	20-30%	100%
Počet leukocytov v synoviálnej tekutine^b	> 2000/ μ l leukocytov <u>alebo</u> > 70% granulocytov (PMN)	$\approx 90\%$	$\approx 95\%$
Histológia periprotetického tkaniva^c	Infekčný zápal (≥ 23 granulocytov v 10 "high-power fields - HPF")	73%	95%
Mikrobiológia	Nález mikroorganizmov v: • Synoviálnej tekutine, <u>alebo</u> • ≥ 2 vzorkách periprotetického tkaniva, <u>alebo</u> • Sonikačnej tekutine (> 50 CFU/ml) ^e	45-75% 60-80% 80-90%	95% 92% 95%

^a Abrázia kovových komponentov (metalóza) môže simulovať hnis (pseudopus), počet leukocytov však vo väčšine prípadov zvýšený nie je (+ viditeľné kovové mikročastice).

^b Počet leukocytov môže byť zvýšený aj bez prítomnosti infekcie: prvých 6 týždňov po primoimplantácii, u reumatikov (vrátane dnavej artropatie atď.), u periprotetických fraktúr alebo pri luxácii kĺbu. Počet leukocytov musí byť stanovený v rámci 24 hodín mikroskopicky alebo automatickým sčítaním; zrazené vzorky je možné zriediť 10 μ l hyaluronidázy.

^c Klasifikácia podľa Krenna a Morawietza: PI = Typ 2 alebo Typ 3.

^d V prípade vysoko-virulentých mikroorganizmov (napr. *S. aureus*, Streptococci, *E. coli*) alebo u pacientov užívajúcich antibiotiká stačí na potvrdenie infekcie jeden pozitívny nález.

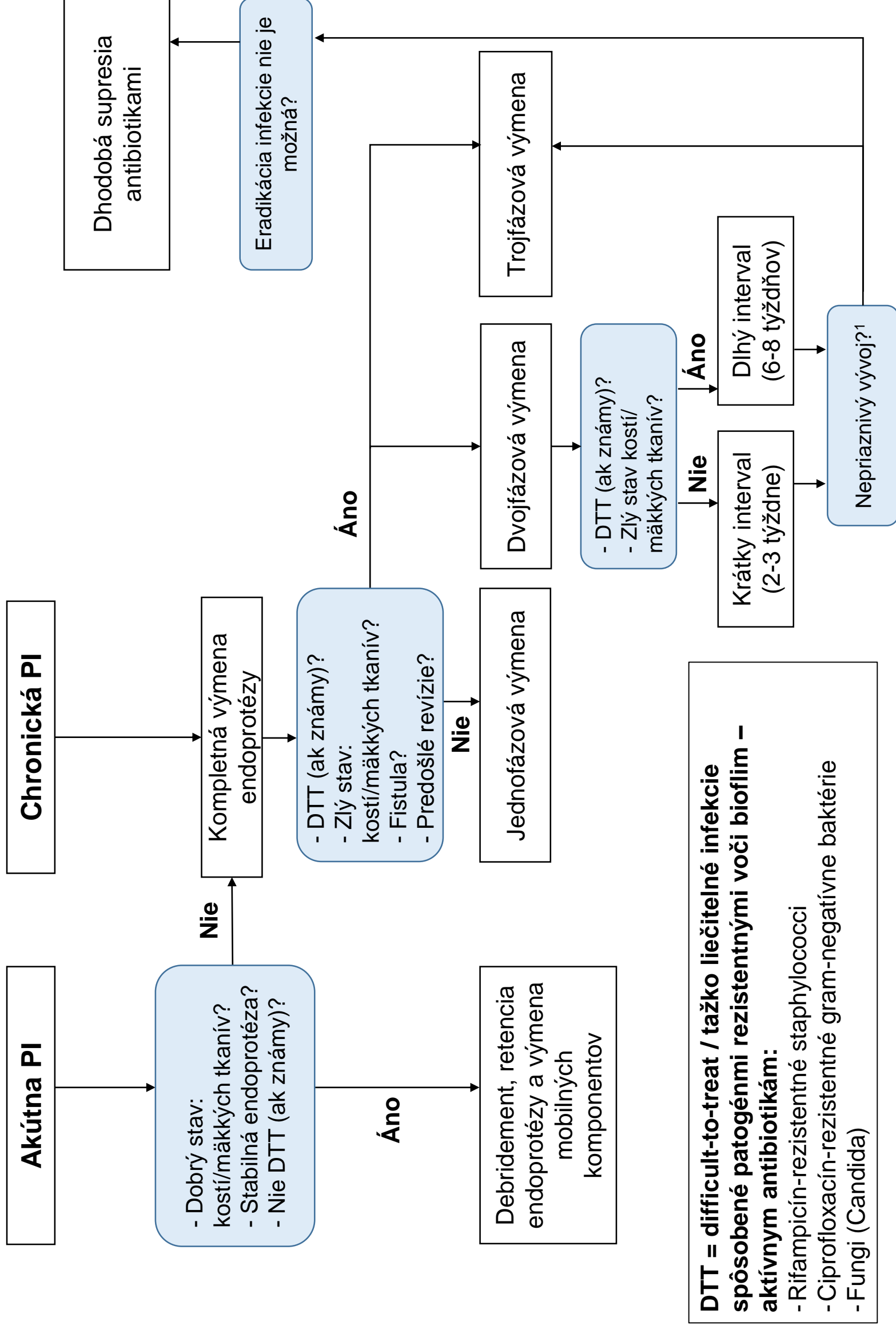
^e U pacientov užívajúcich antibiotiká a u infekcií spôsobených *S. aureus* a anaeróbnymi mikroorganizmami sú aj nálezy <50 CFU/ml významné.

Copyright: PRO-IMPLANT Foundation, Chausseestrasse 121A, 10115 Berlín, Nemecko (N. Renz, A. Trampuz). Slovenský preklad: MUDr. Petra Izakovičová. Tento "Návod do vrecka" je vytvorený na základe medzinárodných odporúčaní. PRO-IMPLANT nezodpovedá za prípadné zlyhanie liečby alebo nežiadúce účinky antibiotík. Najnovšia verzia "Návodu" je dostupná na: www.pro-implant-foundation.org.

KLASIFIKÁCIA

	Akútna PI (nezrelý biofilm)	Chronická PI (zrelý biofilm)
Patogenéza		
▪ Perioperatívne	< 4 týždne po primoimplantácii (včasná infekcia)	≥ 4 týždne po primoimplantácii (neskorá/low-grade infekcia)
▪ Hematogénne alebo per continuitatem	< 3 týždne trvania klinických príznakov	≥ 3 týždne trvania klinických príznakov
Klinické príznaky	Akútna bolesť , horúčka, začervenanie/opuch kĺbu, predĺžená doba sekrécie z operačnej rany (> 7-10 dní)	Chronická bolesť , uvoľnenie protézy, fistula
Zodpovedné mikroorganizmy	Vysoko-virulentné: <i>Staphylococcus aureus</i> , gram-negatívne baktérie (napr. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Nízko-virulentné: Koaguláza-negatívne staphylococci (napr. <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Cutibacterium acnes</i>
Chirurgická liečba	Debridement & retencia endoprotézy (s výmenou mobilných komponentov)	Kompletná výmena endoprotézy (v jednej alebo dvoch fázach)

ALGORITMUS LIEČBY



¹ Klinické príznaky infekcie, zvýšené CRP, intraoperatívne nález hnisavej sekrécie, zlý stav mäkkých tkanív

Chirurgická liečba

Typ chirurgického výkonu

Debridement a retencia pevných komponentov endoprotézy

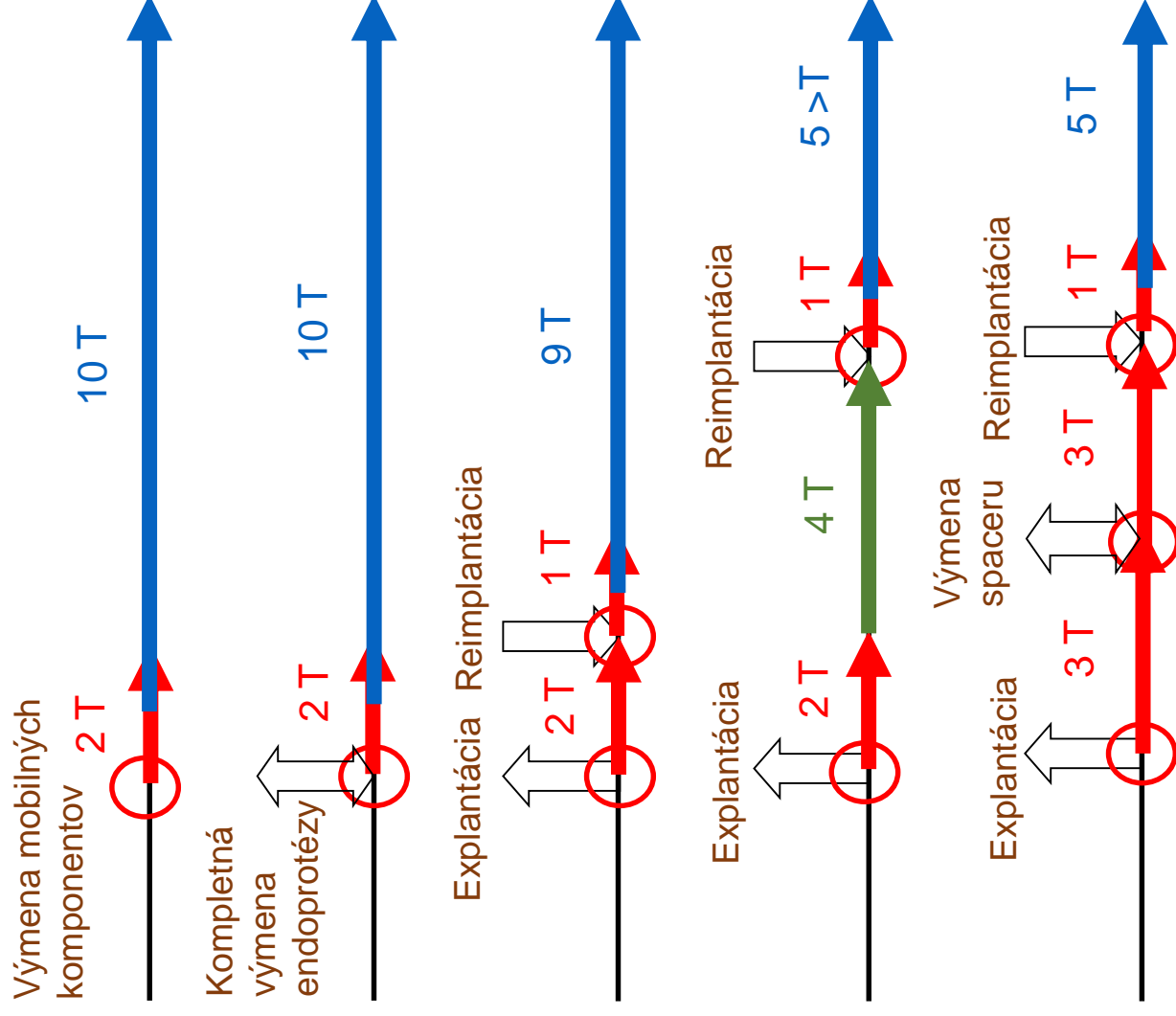
Jednofázová výmena endoprotézy

Dvojfázová výmena endoprotézy (krátky interval)

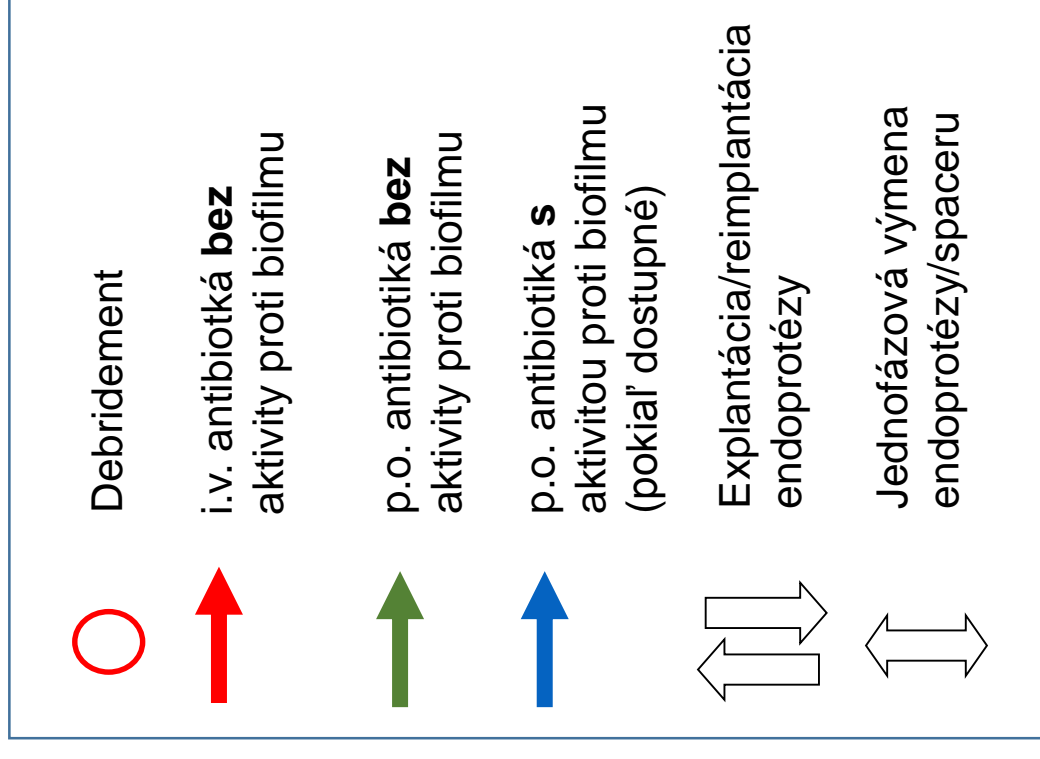
Dvojfázová výmena endoprotézy (dlhý interval)

Trojfázová výmena endoprotézy

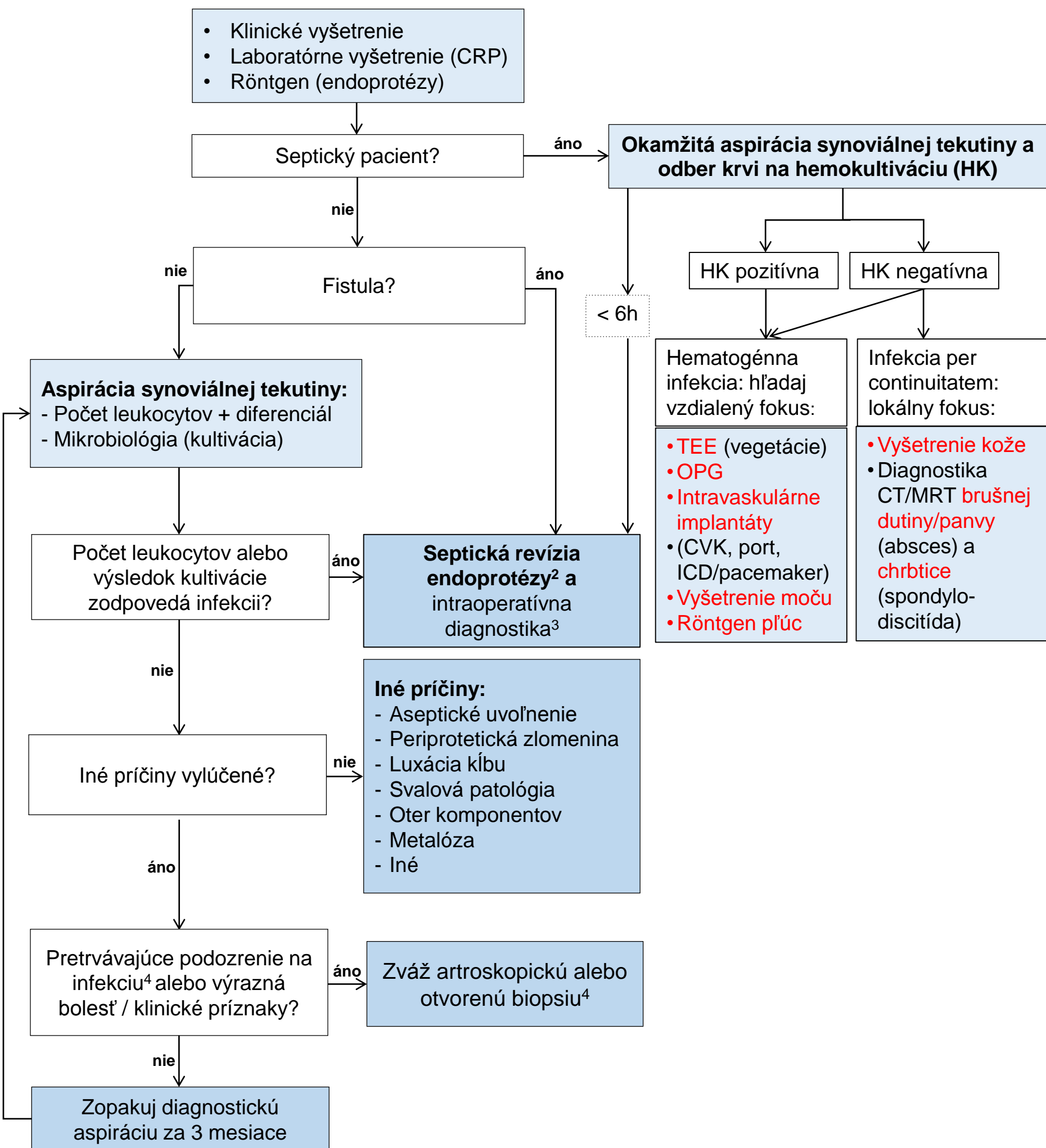
Výkon Antibiotiká (celkovo 12 týždňov)



Legenda



DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS



¹ Počet leukocytov: > 2000/μl leukocytov alebo > 70% granulocytov; mikrobiológia: pre vysoko-virulentné mikroorganizmy (napr. *S. aureus*, *E. coli*) potvrdzuje jedna pozitívna vzorka infekciu. Pre nízko-virulentné mikroorganizmy (napr. *S. epidermidis*, *P. acnes*) sú na potvrdenie infekcie potrebné ≥ 2 pozitívne vzorky.

² Vid' algoritmus liečby PJI.

³ Počet leukocytov/diferenciál, histopatológia, mikrobiológia (+ sonikácia).

⁴ Zvýšené CRP, podozrivá anamnéza (pretrvávajúca sekrécia alebo revízne operácie po primoimplantácii), včasné uvoľnenie endoprotézy.

HK: odber krvi na hemokultiváciu, TEE: transezofageálna echokardiografia, OPG: ortopantomogram

LOKÁLNE ANTIBIOTIKÁ V KOSTNOM CEMENTE (PMMA)

(dodatočne pridané k systémovej liečbe antibiotikami)

Situácia	Antibiotikum (ATB)	Cement určený na fixáciu endoprotézy (profylaktická dávka: na 40 g PMMA)	Cement určený na výrobu spaceru (vysoká dávka, terapeutické účely: na 40g PMMA)
		Čiernou: priemyselne pridané ATB Modrou: manuálne pridané ATB	
Standardná situácia • Dobre citlivý / neznámy patogén(y)	Gentamicín + Klindamycín	1 g 1 g	1 g 1 g (+2 g vankomycín)
Špeciálne situácie • <i>Staphylococcus</i> spp. (oxacilín-/meticilín-rezistentné), alebo <i>Enterococcus</i> spp.	Gentamicín + Vankomycín, <u>alebo</u> Daptomycín	0.5 g 2 g -	0.5 g 2 g (+2 g ^d) 2 g
• Vankomycín-rezistentné enterococci (VRE)	Gentamicín + Linezolid <u>alebo</u> Daptomycín <u>alebo</u> Fosfomycín sodium ^a	0.5 g 1 g 2 g 1 g	0.5-1 g 2 g 3 g 2 g
• Rezistentné gram-negatívne baktérie (napr. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.)	Gentamicín + Kolistín ^b <u>alebo</u> Fosfomycín-sodium ^a <u>alebo</u> Meropenem <u>alebo</u> Ciprofloxacín	0.5 g 2 g (= 60 Mio E) 1 g 2 g 2 g	0.5-1 g 4 g (= 120 Mio E) 2 g 3 g ^c 3 g
• Fungi (napr. <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.)	Gentamicín + Lipozomálny Amfotericín B (Ambisome [®]) <u>alebo</u> Vorikonazol	0.5 g 0.1 g ^e 0.2 g	0.5-1 g 0.2 g ^{d,e} 0.4 g ^d

^a Fosfomycín-sodium je vhodnejší ako fosfomycín-kalcium vzhľadom na lepšie výsledné mechanické vlastnosti PMMA.

^b Dostupný ako kolistín-sodium, alebo kolistín-sulfát (rovnaká účinnosť).

^c Zvýšená efektívnosť a uvoľňovanie antibiotík v kombinácii s 1g gentamicínu a 1g klindamycínu.

^d Cement s prídavkom tejto koncentrácie antibiotík nespĺňa mechanické požiadavky na fixáciu endoprotézy.

^e Údaje o minimálnej účinnej koncentrácii dostupné v aktuálnej literatúre sú stále kontroverzné.

Všeobecné princípy:

- V prípade manuálneho primiešavania antibiotík je vhodné ako základ použiť cement priemyselne predimpregnovaný antibiotikami (lepšie mechanické vlastnosti a synergické uvoľňovanie antibiotík).
- Laboratórne stanovenie citlivosti voči antibiotikám (určené pre systémové podávanie a 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 monitorovanie hladiny vankomycínu a gentamicínu v krvi.
- Používajte len sterilné antibiotiká vo forme prášku. Iné formy antibiotík nie sú, vzhľadom na nerovnomernú distribúciu v PMMA vhodné. Antibiotiká, ktoré narušujú proces polymerizácie (rifampicín, metronidazol), alebo sú termolabilné, či citlivé voči oxidácii (napr. niektoré 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 lokálne uvoľňovanie antibiotík).

ODPORÚČANÁ ANTIBIOTICKÁ LIEČBA

Empirická liečba:

- Ampicilín/sulbaktám^c 3 x 3 g i.v. (+/- vankomycín^e 2 x 1 g i.v. pacienti v sepe, nosiči MRSA, pacienti s opakovanými operačnými revíziami v anamnéze, podozrenie na low-grade infekciu)

Interval / supresívna liečba

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

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

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

- Vankomycín-rezistentné (VRE)	Individálne; trvalé odstránenie endoprotézy <u>alebo</u> doživotná supresia antibiotikami
--------------------------------	--

Mikroorganizmus (červenou: ťažko liečiteľné)	Antibiotikum^a (so zohľadnením citlivosti)	Dávkovanie^b (modrou: upraviť podľa renálnych parametrov)	Podávanie
Gram-negatívne			
- Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> atď.)	Ciprofloxacín ^g	2 x 750 mg	p.o.
- Nefermentujúce (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.)	Piperacilín/tazobaktám alebo Meropenem alebo Ceftazidím + Tobramycín (alebo gentamicín) 2-3 týždne, potom: Ciprofloxacín	3 x 4.5 g 3 x 1 g 3 x 2 g 1 x 300 mg 1 x 240 mg 2 x 750 mg	i.v. i.v. i.v. i.v. i.v. p.o.
- Ciprofloxacín-rezistentné	So zohľadnením citlivosti: meropenem 3 x 1 g, kolistín 3 x 3 million U a/alebo fosfomycín 3 x 5 g i.v., pokračovať supresiou p.o..		
Anaeróby			
- Gram-pozitívne (<i>Cutibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Finegoldia magna</i>)	Penicilín G ^c alebo Ceftriaxon 2 týždne, potom: Rifampicín ^d + - Levofloxacín alebo - Amoxicilín	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-negatívne (<i>Bacteroides</i>)	Ampicilín/sulbaktám ^c 2 týždne, potom: Metronidazol	3 x 3 g 3 x 400 mg / 500 mg	i.v. p.o.
Candida spp.			
- Fluconazol-senzitívne	Casopfungín ^h Anidulafunín 1-2 týždne, potom: Fluconazol (supresia ≥1 rok)	1 x 70 mg 1 x 100 mg (1. den: 200 mg) 1 x 400 mg	i.v. i.v. p.o.
- Fluconazol-rezistentné	Individuálne (napr. vorikonazol 2 x 200 mg p.o.); trvalé odstránenie endoprotézy alebo dlhodobá supresia antimykotikami		
S negatívnu kultiváciou			
	Ampicilín/sulbaktám ^c 2 týždne, potom: Rifampicín ^d + Levofloxacín	3 x 3 g 2 x 450 mg 2 x 500 mg	i.v. p.o. p.o.

^a **Celkové trvanie** liečby: **12 týždňov**. U väčšiny pacientov prvé 2 týždne intravenózne, nasledované perorálnym podávaním.

^b 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).

^c **Alergia na penicilín** INĚHO typu ako typ 1 (napr. exantém): cefazolín (3 x 2 g i.v.). V prípade anafylaxie (= alergická reakcia typ 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 k amoxicilín/kyselina klavulánová (3 x 2.2 g i.v.).

^d **Rifampicín** je podávaný výlučne **po** reimplantácii endoprotézy a dodatočne pridaný k intravenózne liečbe keď je operačná rana bez sekrécie a drenáže odstránené; u pacientov >75 rokov je odporúčaná redukcia dávky na 2 x 300 mg p.o.

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

^f Podávajte 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.).

^g **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).

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