

Vodič za dijagnostiku i liječenje periprostetičkih zglobnih infekcija (PZI)

Za detaljne preporuke kontaktirajte naš portal na adresi: cp.pro-implant-foundation.org

Za više informacija prijavite se na našu radionicu: www.pro-implant-foundation.org/events/workshops

DEFINICIJA

Periprostetička zglobna infekcija, kada je ≥ 1 uvjeta ispunjeno:

Test	Kriterij	Osjetljivost	Specifičnost
Klinička slika	Sinus trakt (fistula) ili pojava gnojne sekrecije oko endoproteze ^a	20-30%	100%
Broj leukocita u sinovijalnoj tekućini^b	> 2000/ μ l leukocita ili > 70% granulocita (PMN)	\approx 90%	\approx 95%
Histologija periprostetičkog tkiva^c	Upala (\geq 23 granulocita na 10 puta uvećanom polju)	73%	95%
Mikrobiologija	Rast mikroorganizama: <ul style="list-style-type: none">• U sinovijalnoj tekućini <u>ili</u>• \geq2 uzorka tkiva^d <u>ili</u>• U sonifikacijskoj tekućini (>50 CFU/ml)^e	45-75% 60-80% 80-90%	95% 92% 95%

^a Endoproteze s nosećim dodirnim površinama metal-metal mogu oponašati stvaranje gnojnog sadržaja («pseudognoj»), broj leukocita je uglavnom normalan (metaloz)

^b Broj leukocita može biti povišen do 6 tjedana nakon operacijskog zahvata bez infekcije, kod reumatoidnog artritisa (uključujući pseudogijht), periprostetičkog prijeloma ili iščašenja. Broj leukocita u uzorku potrebno je odrediti najkasnije 24h po aspiraciji korištenjem mikroskopa ili automatskog brojača; za razrijeđivanje uzorka moguće je dodati 10 μ l hijaluronidaze)

^c Klasifikacija po Krenn i Morawietz-u: PZI odgovara tipu 2 ili tipu 3

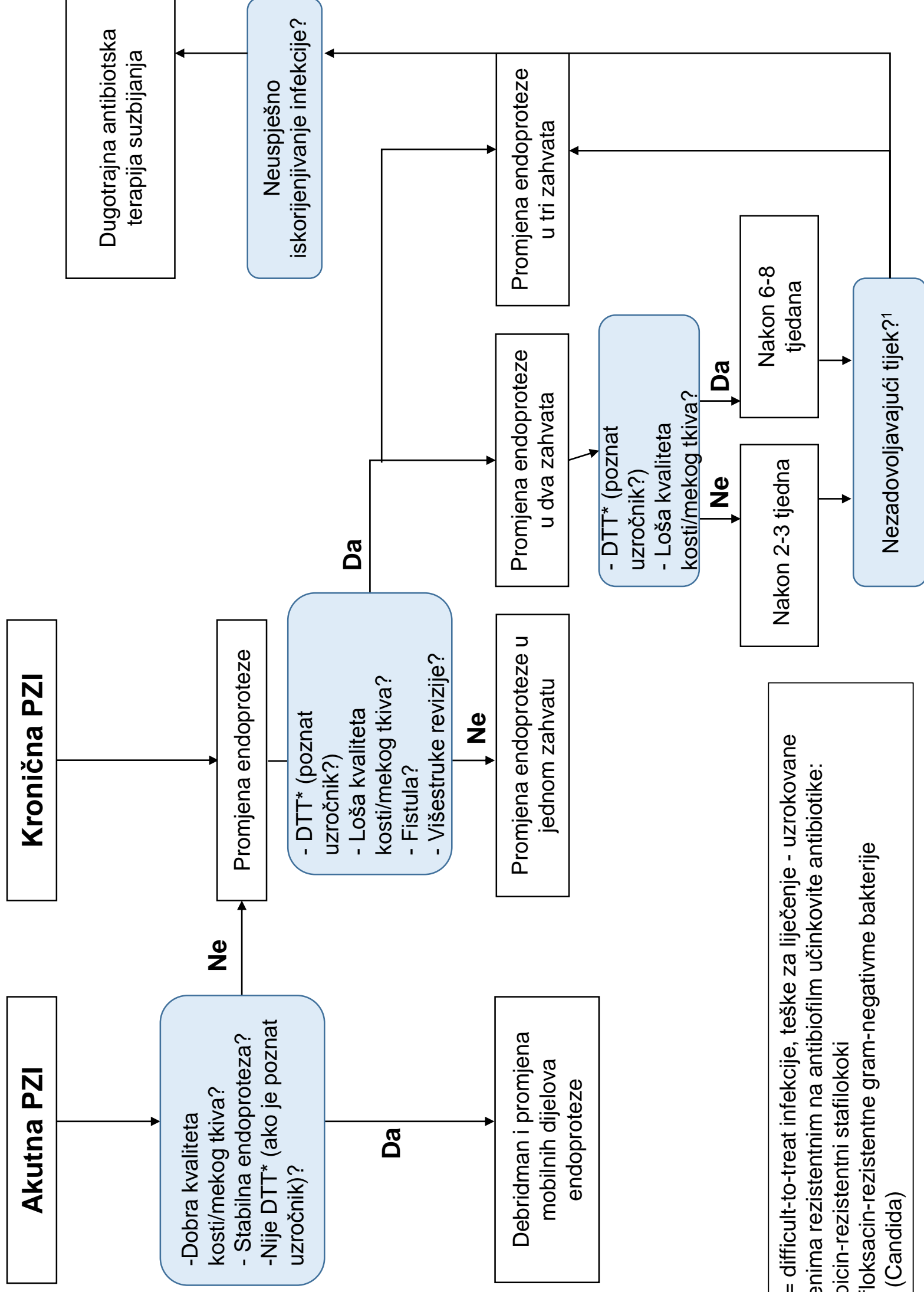
^d Za izrazito virulentne organizme (npr. *S. aureus*, streptococci, *E. coli*) ili za bolesnike na antibiotskoj terapiji, dovoljan je jedan uzorak koji potvrđuje dijagnozu PZI

^e Na antibiotskoj terapiji, za *S. Aureus* i *anaerobe*, <50 CFU/ml može biti značajno

KLASIFIKACIJA

	Akutna PZI (rani biofilm)	Kronična PZI (zreli biofilm)
Patogeneza		
▪ Perioperativno	<4 tjedna nakon operacije (rana infekcija)	≥4 tjedna nakon operacije (odgođena/infekcija niskog stupnja)
▪ Hematogeno ili <i>per continuitatem</i>	<3 tjedna trajanja simptoma	≥3 tjedna trajanja simptoma
Klinička slika	Akutna bol , vrućica, crvenilo, oteklina zgloba, produljeno bolničko liječenje (>7-10 dana)	Kronična bol , nestabilnost endoproteze, sinus trakt (fistula)
Mogući uzročnici	Visoko virulentni: <i>Staphylococcus aureus</i> , G neg. bakterije (npr. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Nisko virulentni: Koagulaza neg. stafilokoki (npr. <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Cutibacterium acnes</i>
Operativno liječenje	Debridman i ostavljanje endoproteze (promjena mobilnih dijelova)	Promjena svih dijelova endoproteze (promjena u jednom ili dva zahvata)

POSTUPNIK LIJEČENJA

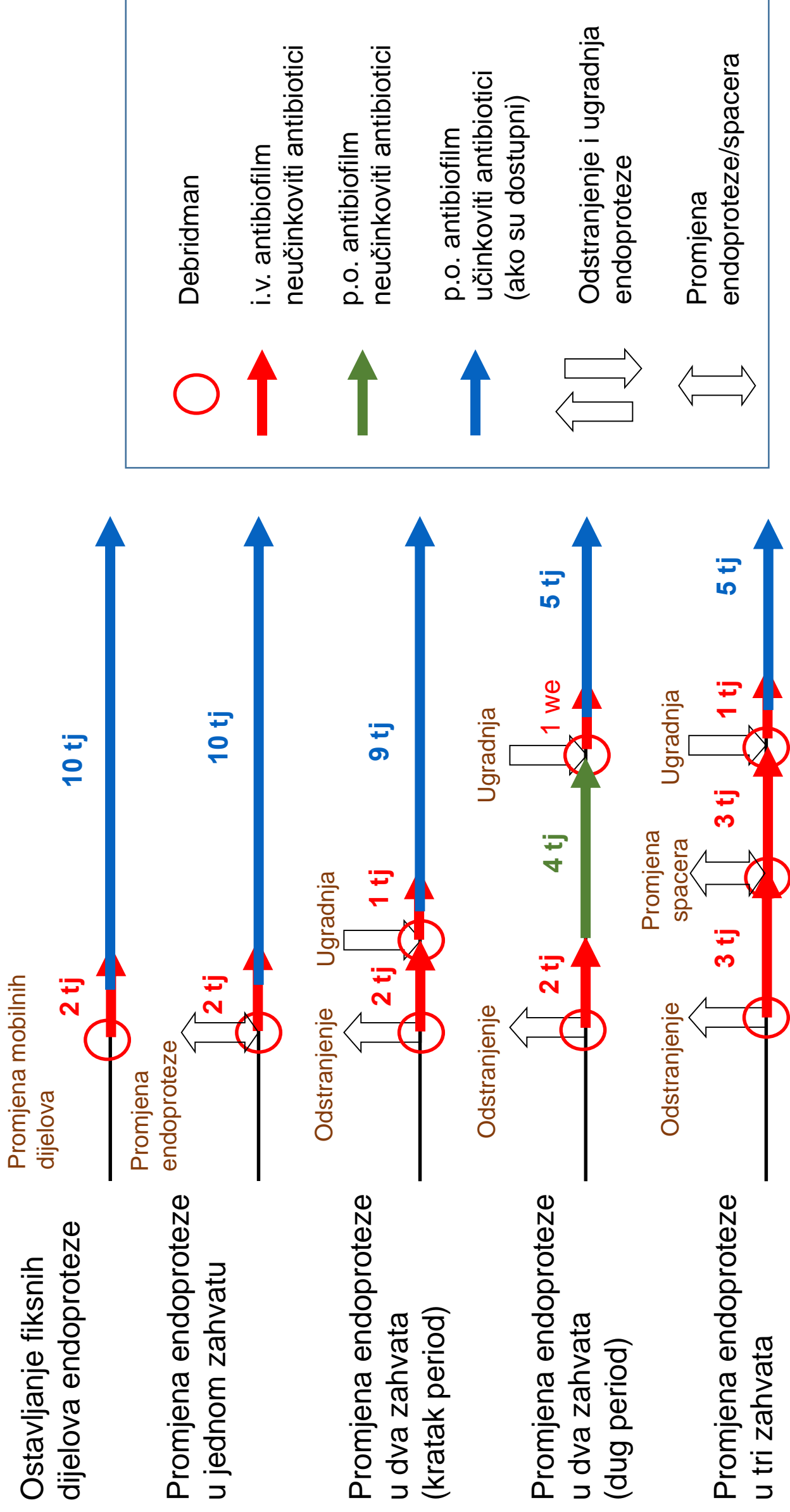


*DTT = difficult-to-treat infekcije, teške za liječenje - uzrokovane patogenima rezistentnim na antibiofilm učinkovite antibiotike:
-rifampicin-rezistentni stafilokoki
-ciprofloksacin-rezistentne gram-negativne bakterije
-gljive (Candida)

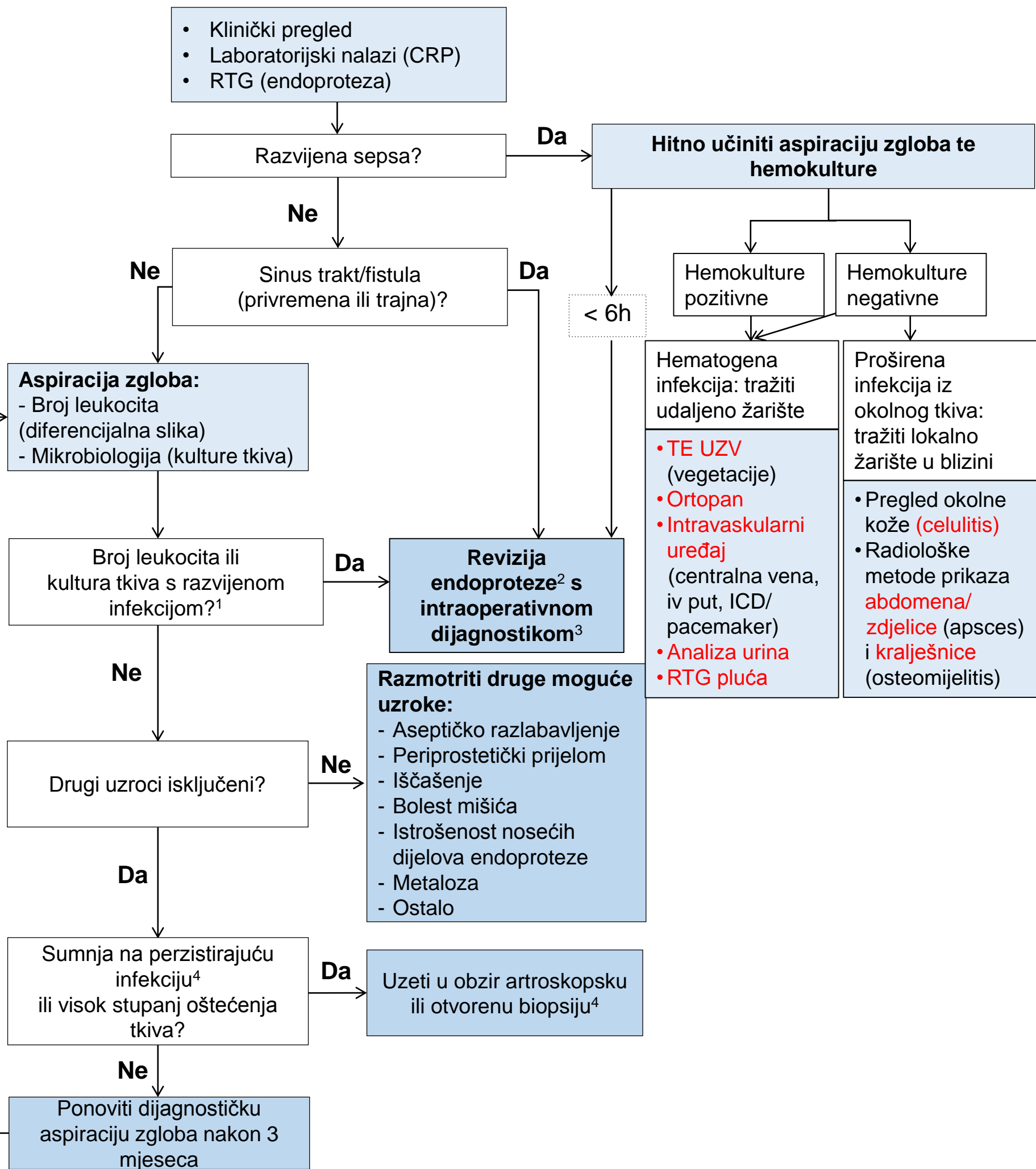
¹ klinički znakovi za infekciju, povišen CRP, intraoperativno gnojan sadržaj, oštećeno tkivo

KIRURŠKE INTERVENCIJE

Operativni zahvat Intervencija Antibiotička terapija (ukupno 12 tj) Legenda



POSTUPNIK ZBRINJAVANJA



¹ Broj leukocita: >2000/μl leukocita ili >70% granulocita; mikrobiologija: za izrazito virulentne organizme (npr. *S. aureus*, *E. coli*) već jedan pozitivan uzorak potvrđuje infekciju, za slabo virulentne organizme (npr. *S. epidermidis*, *P. acnes*) ≥2 pozitivna uzorka su potrebna za potvrdu infekcije

² Prema algoritmu liječenja PZI

³ Broj leukocita/diferencijalna slika, histopatologija, mikrobiologija (+/-sonifikacija)

⁴ Povišeni CRP, rizični čimbenici (produljena sekrecija ili revizija nakon primarne artroplastike), rano razlabavljenje endoproteze

PREPORUČENA ANTIMIKROBNA TERAPIJA

Empirijska antibiotska terapija:

- amoksisilin/klavulanska kiselina^c 3 x 1,2 g i.v. (+/- vankomicin^e 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.)

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>	amoksisilin, klindamicin, levofloksacin
<i>Enterococcus spp.</i>	amoksisilin, (linezolid)
anaerobi (gram-pozitivni)	klindamicin, amoksisilin
anaerobi (gram-negativni)	metronidazol, klindamicin
gram-negativni uzročnici	ciprofloksacin, kotrimoksazol
gljive (<i>Candida spp.</i>)	flukonazol

Ciljana eradikacijska terapija (de-eskalirati čim je poznat uzročnik):

Uzročnik (crveno: izrazito zahtjevno liječenje)	Antibiotik ^a (prethodno provjeriti osjetljivost uzročnika prema antibiogramu)	Doza ^b (plavo: korekcija doze ovisno o renalnoj funkciji)	Primjena
<i>Staphylococcus spp.</i>			
- oksacilin-/metacilin-osjetljiv	flukloksacilin/kloksacilin ^c (+/- fosfomicin) kroz 2 tjedna, uz nastavak terapije (ovisno o osjetljivosti): rifampicinom ^d + - levofloksacinom ili - kotrimoksazolom ili - doksiciklinom	4 x 2 g (3 x 5 g) 2 x 450 mg 2 x 500 mg 3 x 960 mg	i.v. i.v. p.o. p.o. p.o. p.o.
- oksacilin-/metacilin-rezistentan	vankomicin ^e (+/- fosfomicin) ili daptomicin kroz 2 tjedna, uz nastavak terapije oralno rifampicinom prema gore navedenim kombinacijama	2 x 1 g (3 x 5 g) 1 x 8 mg/kg	i.v. i.v. i.v.
- rifampicin-rezistentan	i.v. terapija prema osjetljivosti kroz 2 tjedna (kako je gore navedeno), uz nastavak dugotrajne supresivne terapije ≥1 godine		
<i>Streptococcus spp.</i>			
	penicilin G ^c ili ceftriakson kroz 2-3 tjedna, uz nastavak terapije: amoksicilinom ili levofloksacinom (razmotriti supresivnu terapiju kroz godinu dana)	4 x 5 milijun U 1 x 2 g 3 x 1000 mg 2 x 500 mg	i.v. i.v. p.o. p.o.
<i>Enterococcus spp.</i>			
- penicilin-osjetljiv	ampicilin + gentamicin ^f kroz 2-3 tjedna, uz nastavak terapije: amoksicilinom	4 x 2 g 1 x 120 mg 3 x 1000 mg	i.v. i.v. p.o.
- penicilin-rezistentan	vankomicin ^e ili daptomicin + gentamicin ^f (+/- 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	p.o.
- vankomicin-rezistentan (VRE)	individualno; odstranjenje endoproteze ili dugogodišnja supresivna terapija		

Uzročnik (crveno: izrazito zahtjevno liječenje)	Antibiotik ^a (prethodno provjeriti osjetljivost uzročnika prema antibiogramu)	Doza ^b (plavo: korekcija doze ovisno o renalnoj funkciji)	Primjena
Gram negativni			
- Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> etc.)	ciprofloksacin ^g	2 x 750 mg	p.o.
- Nefermentirajuće bakterije (<i>Pseudomonas 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.		
Anaerobi			
- gram-pozitivni (<i>Cutibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Finexgoldia magna</i>)	penicilin G ^c ili ceftriakson kroz 2 tjedna, uz nastavak terapije: rifampicinom ^d + - levofloksacinom ili - amoksicilinom	4 x 5 milijun 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/klavulanska kiselina ^c kroz 2 tjedna, uz nastavak: metronidazolom	3 x 1,2 g 3 x 400 mg or 3 x 500 mg	i.v. p.o.
Candida spp.			
- flukonazol-osjetljiv	kaspofungin ^h anidulafungin kroz 2 tjedna, uz nastavak: flukonazolom (suzbijanje kroz ≥1 godina)	1 x 70 mg 1 x 100 mg (1 dan: 200 mg) 1 x 400 mg	i.v. i.v. p.o.
- flukonazol-rezistentan	individualno (npr. vorikonazol 2 x 200 mg p.o.); odstranjenje endoproteze ili dugoročno suzbijanje		
Negativne kulture			
	ampicilin/sulbaktam ^c kroz 2 tjedna, uz nastavak: rifampicinom ^d + levofloksacinom	3 x 3 g 2 x 450 mg 2 x 500 mg	i.v. p.o. p.o.

^a ukupno trajanje liječenja: 12 tjedana, najčešće 2 tjedna intravenozne primjene, uz nastavak oralne primjene

^b kontrola 2x tjedno: leukociti, CRP, kreatinin/eGFR, jetreni enzimi (S-AST,S-ALT,S-ALP,S-GGT). Prilagodba doze s obzirom na renalnu funkciju i tjelesnu težinu (<40/>100kg)

^c 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 (3 x 2.2 g i.v.)

^d rifampicin se primjenjuje tek po implantaciji nove endoproteze. Ordinira se u intravenskoj terapiji čim su postoperativni drenovi odstranjeni i rane suhe; u bolesnika starijih od 75 godina potrebno je smanjiti dozu rifampicina na 2 x 300 mg p.o.

^e Titrirati dozu vankomicina najmanje jednom tjedno (uzeti uzorke krvi prije iduće doze); terapijski raspon: 15-20 µg/ml

^f 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.

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

^h u pacijenata tjelesne mase <80kg, nakon prve doze od 70mg, od drugog dana doza iznosi 50mg

LOKALNA PRIMJENA ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA U KOŠTANOM CEMENTU (PMMA)

(Potporna terapija kirurškom i sistemskom antiinfektivnom liječenju)

	Antibiotik ^a	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)
Standardni način primjene Osjetljivi uzročnici (uključujući anaerobe) • negativne kulture	gentamicin + klindamicin	1 g 1 g	1 g 1 g (+ vankomicin 2 g)
Alternativni načini primjene • oksacilin-/meticilin- 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

^a 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.