

Kapesní Průvodce na diagnostiku a léčbu infekce asociované s osteosyntetickým materiálem



Verze 3: Prosinec 2018

Pro individuální doporučení kontaktujte konzultační portál: cp.pro-implant-foundation.org

Více Informací a registrace na workshopy PRO-IMPLANT: www.pro-implant-foundation.org

DEFINICE

	Vyšetření	Kritérium
Podezření na infekci	Anamnéza	<ul style="list-style-type: none"> Bolest v klidu/v noci Dlouhodobá sekrece z operační rány Revizní zákroky a antibiotika po první operaci
	Radiologické nálezy	<ul style="list-style-type: none"> Infekční kalus Sekvester Osteolýza Uvolnění implantátu Pseudartróza Kortikální skleróza
Infekce je potvrzená ¹	Klinické příznaky	<ul style="list-style-type: none"> Fistula Viditelná purulence v okolí implantátu Pozitívni „probe to implant“ test
	Histologie	Zánět v biopsii tkáně z okolí implantátu (>5 neutrofilních granulocytů v “HPF“ při 400x zvětšení)
	Mikrobiologie	Přítomnost mikroorganismů v: <ul style="list-style-type: none"> ≥2 vzorcích tkáně² Sonikační tekutině (≥ 50 CFU/ml)³

¹ Splnění 1 kritéria potvrzuje infekci.

² Pro vysoce-virulentní mikroorganismy (napr. *S. aureus*, *E. coli*, streptococci) a u pacientů užívajících antibiotika stačí na potvrzení infekce jeden pozitivní vzorek.

³ U pacientů užívajících antibiotika, nebo pro *S. aureus* a anaerobní mikroorganismy, i <50 CFU/ml může být signifikantní.

KLASIFIKACE

	Akutní infekt (nezralý biofilm)	Chronický infekt (zralý biofilm)
Objevení se příznaků	Časná pooperační infekce (< 6 týdnů po operaci)	Pozdní (low-grade) infekce (> 6 týdnů po operaci)
Klinické příznaky	Akutní bolest, horečka, erytém	Chronická bolest, uvolnění implantátu, fistula, pseudartróza
Patogen	Vysoce-virulentní: <i>Staphylococcus aureus</i> , gram-negativní bakterie (např. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)	Nízce-virulentní: Koaguláza-negativní staphylococci (<i>S. epidermidis</i>), <i>Cutibacterium</i> spp.

STRATEGIE LÉČBY

	Suprese infekce	Eradikace infekce
Strategie	Suprese infekce a odstranění implantátu okamžité po zhojení zlomeniny	Eradikace infekce
Cíl	Zhojení zlomeniny, prevence pseudartrózy/osteomyelitidy	Dlouhodobá retence implantátu, zhojení zlomeniny
Chirurgická léčba	Debridement, intraoperační diagnostika	Retence/výměna implantátu, intraoperační diagnostika
Antibiotika	Léčba osteomyelitidy	Biofilm-aktivní léčba (pokud je implantát in situ)
Délka	Týdny - měsíce	12 týdnů (všeobecně)
Vhodný pacient	<ul style="list-style-type: none"> Extrakce implantátu je možná v dohledné době Obtížně léčitelné infekce 	<ul style="list-style-type: none"> Extrakce implantátu v rámci 1 roku není možná Dostupné biofilm-aktivní antibiotikum

CHIRURGICKÁ LÉČBA

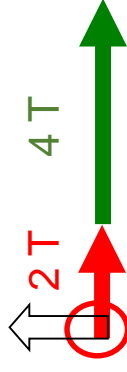
Výkon/
Strategie

Antibiotická léčba

Celková
délka

Legenda

Extrakce implantátu & léčba osteomyelitidy



6 T

Retence implantátu & eradikace infekce



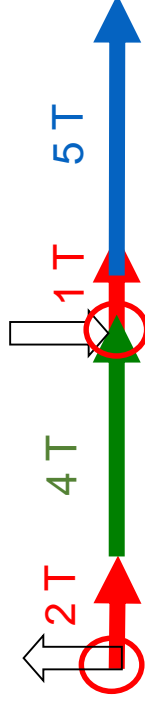
12 T

Jednofázová výměna & eradikace



12 T

Dvojfázová výměna & eradikace

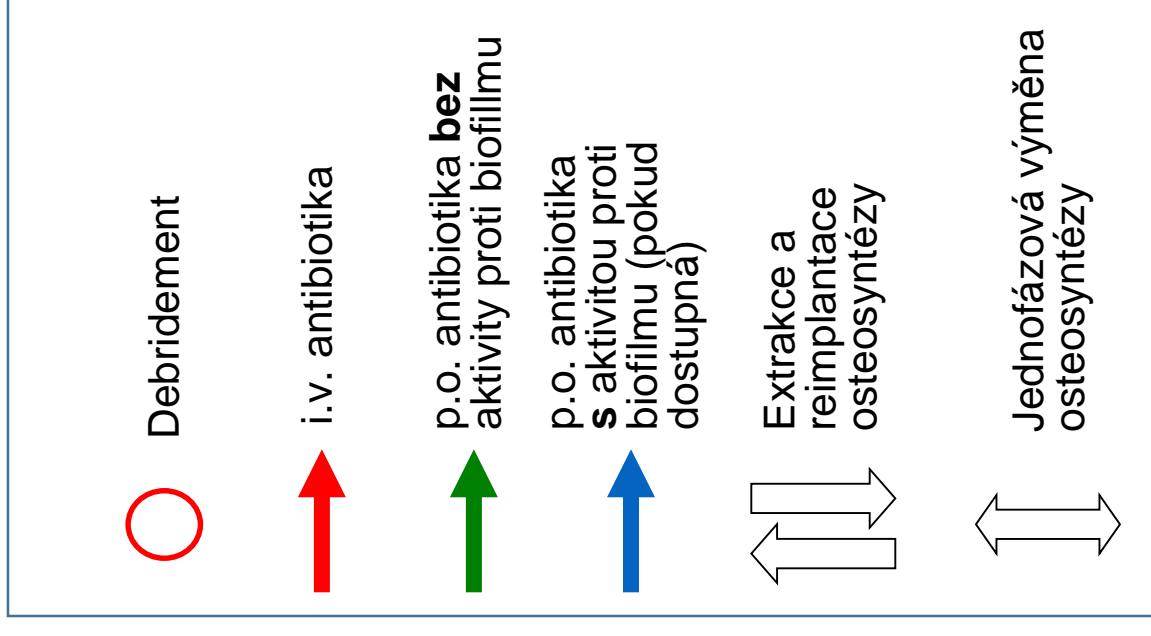


12 T

Debridement & suprese až do extrakce implantátu



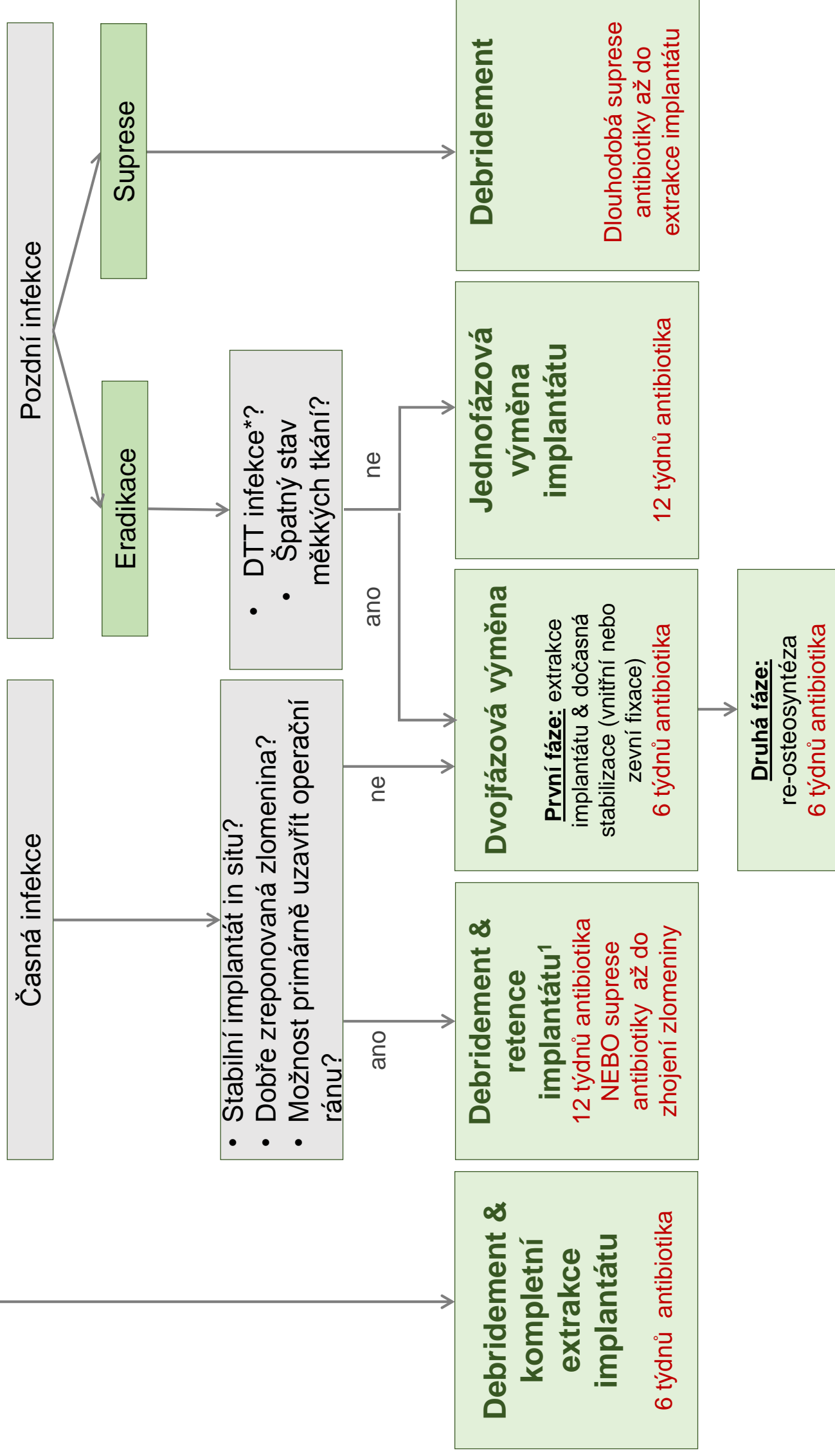
týdny –
měsíce



ALGORITMUS LÉČBY

Zlomenina je zhojená

Zlomenina není zhojená



* DTT = difficult-to-treat / običně léčitelné/ infekce způsobené patogeny rezistentními na biofilm – aktivní antibiotika:

- Rifampicin-rezistentní staphylococci
- Ciprofloxacin-rezistentní gram-negativní bakterie
- Fungi (Candida)

¹ S výjimkou nitroděřňových hřebů - přítomnost nitroděřňových implantátů mechanicky brání v provedení dostatečného debridementu

DOPORUČENÁ SYSTÉMOVÁ ANTIBIOTICKÁ LÉČBA

Empirická léčba:

- Ampicilin/sulbaktam^a 3 x 3 g i.v. (+/- vankomycin^e 2 x 1 g i.v. pacienti v sepsi, nosiči MRSA, pacienti s opakovanými operačními revizemi v anamnéze, podezření na low-grade infekci)
- V případě otevřených zlomenin 3. stupně: piperacilin/tazobaktam 3 x 4.5 g i.v.

Supresivní léčba

Mikroorganismus	Antibiotikum (se zohledněním citlivosti, dávkování uvedené níže)
<i>Staphylococcus spp.</i>	Cotrimoxazol, doxycyklin, nebo klindamycin
<i>Streptococcus spp.</i>	Amoxicilin, klindamycin, nebo levofloxacin
<i>Enterococcus spp.</i>	Amoxicilin (nebo linezolid)
Anaeroby (gram-pozitivní)	Klindamycin nebo amoxicilin
Anaeroby (gram-negativní)	Metronidazol nebo klindamycin
Gram-negativní	Ciprofloxacin nebo cotrimoxazol
Fungi (<i>Candida spp.</i>)	Fluconazol

Cílená eradikační léčba (deescalace empirické léčby hned jak je známý patogen):

Mikroorganismus (červenou: obtížně léčitelné)	Antibiotikum (se zohledněním citlivosti)	Dávkování ^b (modrou: upravit podle renálních parametrů)	Aplikace
<i>Staphylococcus spp.</i>			
- Oxacilin-/meticilin-citlivé	Flucloxacilin ^a (+/- Fosfomycin) 2 týdny, potom (se zohledněním citlivosti)	4 x 2 g (3 x 5 g)	i.v. i.v.
	Rifampicin ^c +	2 x 450 mg	p.o.
	- Levofloxacin nebo	2 x 500 mg	p.o.
	- Cotrimoxazol nebo	3 x 960 mg	p.o.
	- Doxycyklin	2 x 100 mg	p.o.
- Oxacilin-/meticilin-rezistentní	Daptomycin nebo Vankomycin ^e (+/- Fosfomycin) 2 týdny, potom rifampicin v dvojkombinaci – viz výše	1 x 8 mg/kg 2 x 1 g (3 x 5 g)	i.v. i.v. i.v.
- Rifampicin-rezistentní	Intravenózní léčba se zohledněním citlivosti 2 týdny (viz výše), pokračovat dlouhodobou supresí antibiotiky ≥1 rok		
<i>Streptococcus spp.</i>			
	Penicilin G ^a nebo Ceftriaxon 2-4 týdny, potom:	4 x 5 mil. U 1 x 2 g	i.v. i.v.
	Amoxicilin nebo Levofloxacin	3 x 1000 mg 2 x 500 mg	p.o. p.o.
<i>Enterococcus spp.</i>			
- Penicilin-citlivé	Ampicilin + Gentamicin ^f (+/- Fosfomycin) 2-3 týdny, potom:	4 x 2 g 1 x 120 mg (3 x 5 g)	i.v. i.v. i.v.
	Amoxicilin	3 x 1000 mg	p.o.
- Penicilin-rezistentní	Vankomycin ^e nebo Daptomycin + Gentamicin ^f (+/- Fosfomycin) 2-4 týdny, potom:	2 x 1 g 1 x 10 mg/kg 1 x 120 mg 3 x 5 g	i.v. i.v. i.v. i.v.
	Linezolid (max. 4 týdny)	2 x 600 mg	p.o.
- Vankomycin-rezistentní (VRE)	Individuálně: odstranění implantátu, <u>nebo</u> suprese antibiotiky až do odstranění implantátu		

Mikroorganismus (červenou: obtížně léčitelné)	Antibiotikum (so zohledněním citlivosti)	Dávkování^b (modrou: upravit podle renálních parametrů)	Aplikační
Gram-negativní			
- Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> atd.)	Ciprofloxacin ^f	2 x 750 mg	p.o.
- Nefermentující (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.)	Piperacilin/tazobaktam alebo Meropenem alebo Ceftazidim +	3 x 4.5 g 3 x 1 g 3 x 2 g	i.v. i.v. i.v.
	Tobramycin (alebo gentamicin) 2-3 týdny, potom:	1 x 300 mg 1 x 240 mg	i.v. i.v.
	Ciprofloxacin	2 x 750 mg	p.o.
- Ciprofloxacin-rezistentní	So zohledněním citlivosti: meropenem 3 x 1 g, kolistin 3 x 3 mil. U a/nebo fosfomycin 3 x 5 g i.v., pokračovat supresí p.o..		
Anaeroby			
- Gram-pozitivní (<i>Propionibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Finegoldia magna</i>)	Penicilin G ^a nebo Ceftriaxon 2 týdny, potom:	4 x 5 million U 1 x 2 g	i.v. i.v.
	Rifampicin ^c + Levofloxacin nebo Amoxicilin	2 x 450 mg 2 x 500 mg 3 x 1000 mg	p.o. p.o. p.o.
- Gram-negativní (<i>Bacteroides</i>)	Ampicilin/sulbaktam ^a 2 týdny, potom Metronidazol	3 x 3 g 3 x 400 mg alebo 500 mg	i.v. p.o.
Candida spp.	Caspofungin ^g 2 týdny, potom:	1 x 70 mg	i.v.
- Fluconazol-citlivé	Fluconazol (suprese ≥ 1 rok)	1 x 400 mg	p.o.
- Fluconazol-rezistentní	Individuálně (např. vorikonazol 2 x 200 mg p.o.); trvalé odstranění implantátu nebo suprese antimykotiky do extrakce		
S negativní kultivací	Ampicilin/sulbaktam ^a 2 týdny, potom:	3 x 3 g	i.v.
	Rifampicin ^c + Levofloxacin	2 x 450 mg 2 x 500 mg	p.o. p.o.

^a **Alergie na penicilin JINÉHO** typu než typ 1 (např. exantém): cefazolin (3 x 2 g i.v.). V případě anafylaxe (= alergická reakce typu 1: např. Quinckeho edém, bronchospasmus, anafylaktický šok) nebo alergie na cefalosporiny: vankomycin (2 x 1 g i.v.) alebo daptomycin (1 x 8 mg/kg i.v.). Ampicilin/sulbaktam (3 x 3 g i.v.) je ekvivalentem amoxicilin/kyselina klavulanová (3 x 2.2 g i.v.).

^b Laboratorní vyšetření 2x týdně: hladina leukocyt v krvi, CRP, kreatinin/eGFR, hepatální parametry (AST/SGOT a ALT/SGPT). Upravení dávkování antibiotik se zohledněním renálních parametrů a tělesné hmotnosti (<40/>100kg).

^c **Rifampicin** je podáváný výlučně **po** reimplantaci definitivní osteosyntézy. Přidejte k intravenózní léčbě po reimplantaci hned jak je operační rána bez sekrece a drény jsou odstraněny; u pacientů >75 roků je doporučena redukce dávky na 2 x 300 mg p.o.

^d Kontrola dávkování **vankomycinu** pomocí monitorace koncentrace v krvi (odběr těsně PŘED podáním další dávky), minimálně 1x týdně; terapeutická hladina: 15-20 µg/ml.

^e Podávejte jen v případě vysoké citlivosti na gentamicin (**high-level (HL) +**) - konzultujte vašeho mikrobiologa). V případě HL rezistentních *E. faecalis* je gentamicin nahrazený ceftriaxonem (1 x 2 g i.v.).

^f **Přidejte i.v. léčbu** (piperacilin/tazobaktam 3 x 4.5 g, nebo ceftriaxon 1 x 2 g, nebo meropenem 3 x 1 g i.v.) po dobu prvních dnů po operaci (dokud neustane sekrece z operační rány).

^g Po úvodní dávce 70 mg je dávkování u pacientů < 80 kg od 2. dne léčby 50 mg/den.

LOKÁLNÍ PODÁVÁNÍ ANTIBIOTIK: VHODNÉ NOSIČE

(dodatečně k chirurgické léčbě a systémové antibiotické léčbě)

Matrix nosiče ^a	Indikace	Antibiotika v komerčně dostupných produktech
Biologicky rozložitelné		
Autograft^b	Regenerace kosti (osteogeneze, osteoindukce, osteokondukce) Výplň kostních defektů	
Allograft^b	Regenerace kosti (osteoindukce, osteokondukce) Výplň kostních defektů Lokální antibiotická profylaxe	Vankomycin
Xenograft^b	(Regenerace kosti) (osteokondukce) Výplň kostních defektů	
Biopolymery		
Kolagenové houby	Hemostáza Lokální antibiotická profylaxe	Gentamicin nebo Tobramycin
Polymléčná kyselina ^b	Výplň kostních defektů	
Biokeramika		
Kalciumsulfát ^b	Výplň kostních defektů Lokální antibiotická profylaxe	Tobramycin nebo Vankomycin
Kalciumfosfát/Trikalciumfosfát	Výplň kostních defektů (Regenerace kosti) (osteokondukce)	
Kompozity (napr. Kalciumsulfát/Hydroxyapatit) (napr. Kalciumsulfát/Kalciumcarbonát/Tripalmitin)	Výplň kostních defektů (Regenerace kosti) (osteokondukce) Lokální antibiotická profylaxe /eradikace infektu	Gentamicin alebo Vankomycin
Sklokeramika		
Bioaktivní sklo	Výplň kostních defektů (Regenerace kosti) (osteokondukce) Inhibice růstu bakterií	
Biologicky nerozložitelné		
Polymetylmetakrylát (PMMA) kostní cement^b (PMMA retězce, PMMA spacer, PMMA pokryté nitrodřeňové hřeby, atd.)	Lokální antibiotická profylaxe/eradikace infektu	Gentamicin (+ Klindamycin alebo Vankomycin) Tobramycin Erythromycin + Kolistin
Jiné antimikrobiální strategie		
Antimikrobiální povrchy implantátů	Lokální antibiotická profylaxe	Gentamicin Stříbro

^a V různých zemích a regionech jsou komerčně dostupné a registrované na využití v klinické praxi různé syntetické nosiče.

^b Manuální přidání antibiotik je možné.

LOKÁLNÍ ANTIBIOTIKA V KOSTNÍM CEMENTU (PMMA)

(dodatečně k chirurgické léčbě a systémové léčbě antibiotiky)

	Antibiotikum ^a	Fixační cement: (profylaktická dávka na 40 g PMMA)	Cement na výrobu spaceru: (vysoká dávka, terapeutické účely: na 40g PMMA)
Standardní situace <ul style="list-style-type: none"> Dobře citlivý patogen(y) včetně anaerobů Negativní kultivace 	Gentamicin + Klindamycin	1 g 1 g	1 g 1 g (+ vankomycin 2 g)
Zvláštní situace <ul style="list-style-type: none"> <i>Staphylococcus</i> spp. (oxacilin-/meticilin-rezistentní), alebo <i>Enterococcus</i> spp. 	Gentamicin + Vankomycin	0.5 g 2 g	0.5 g 2 (až 4) g
<ul style="list-style-type: none"> Jiné rezistentní gram-pozitivní mikroorganismy (např. vankomycin-rezistentní enterococci (VRE)) 	Gentamicin + Linezolid alebo Daptomycin nebo Fosfomycin	0.5 g 1 g 2 g 1 g	0.5 g 1 g 2 g 2 g
<ul style="list-style-type: none"> Rezistentní gram-negativní bakterie (např. <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Pseudomonas</i> spp.) 	Gentamicin + Kolistin nebo Fosfomycin nebo Meropenem nebo Ciprofloxacin	0.5 g 1 g (= 30 Mio E) 1 g 2 g 2 g	0.5 g 2 g (= 60 Mio E) 2 g 2 g 2 g
<ul style="list-style-type: none"> Fungi (napr. <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.) 	Gentamicin + Amfotericin B alebo Vorikonazol	0.5 g 0.8 g 0.5 g 0.3-0.6 g	Doposud neurčené

^a Pro lepší mechanické vlastnosti použijte komerčně dostupné produkty.

Všeobecné principy:

- Laboratorní stanovení citlivosti na antibiotika (určené pro systémové podávání) nemusí odpovídat citlivosti v případě lokální aplikace (vyšší koncentrace a synergický účinek různých antibiotik).
- Nežádoucí účinky a lékové interakce lokálně aplikovaných antibiotik jsou vzácné, avšak u pacientů se zhoršenou renální funkcí nebo v případě kombinace s intravenózním podáváním je nutné monitorovat hladinu vankomycinu a gentamicinu v krvi.
- Používejte jen sterilní antibiotika ve formě prášku. Jiné formy antibiotik nejsou s ohledem na nerovnoměrnou distribuci v PMMA doporučeny. Antibiotika, která narušují proces polymerace (rifampicin, metronidazol), nebo jsou termolabilní, nebo citlivá na oxidaci (betalaktamy) nejsou vhodná.
- Údaje o mechanické stabilitě cementu v případě kombinace více jak 2 různých antibiotik nejsou dostupné. Celkové množství přidaných antibiotik by nemělo přesáhnout 10% hmotnosti PMMA (= 4 g na 40 g)
- Doporučení jsou založena na studiích s PALACOS®/COPAL® PMMA cementem a údaji dostupných z odborné literatury. Lokální uvolňování antibiotik z PMMA závisí na typu použitého cementu.
- Nepoužívejte vakuové míchání cementu na přípravu spaceru (vysoká porozita → lepší lok. uvolňování antibiotik).