

Kapesní průvodce: Diagnostika & Léčba Periprotetických Infekcí (PI)



Verze 8:
1 Prosinec 2018

Pro více informací kontaktujte konzultační portál: cp.pro-implant-foundation.org
Registrace na workshopy PRO-IMPLANT: www.pro-implant-foundation.org

DEFINICE

Diagnóza periprotetické infekce je potvrzena, pokud je splněno ≥ 1 kritérií:

Test	Kritérium	Senzitivita	Specificita
Klinické příznaky	Fistula nebo hnisavá sekrece v okolí endoprotézy ^a	20-30%	100%
Počet leukocytů v synoviální tekutině^b	> 2000/ μ l leukocytů <u>nebo</u> > 70% granulocytů (PMN)	\approx 90%	\approx 95%
Histologie periprotetické tkáně^c	Infekční zánět (≥ 23 granulocytů v 10 "high-power fields - HPF")	73%	95%
Mikrobiologie	Mikrobiální růst v: • Synoviální tekutině, <u>nebo</u> • ≥ 2 vzorcích periprotetické tkáně, <u>nebo</u> • Sonikační tekutině (> 50 CFU/ml) ^e	45-75% 60-80% 80-90%	95% 92% 95%

^a Abraze kovových komponent (metalóza) může simulovat hnis („pseudopus“), počet leukocytů však ve většině případů zvýšený není (+ viditelné kovové mikročastice).

^b Počet leukocytů může být zvýšený i bez přítomnosti infekce: prvních 6 týdnů od primoimplantace, u revmatiků (včetně dnové artropatie atd.), u periprotetických zlomenin nebo při luxaci kloubu. Počet leukocytů musí být stanovený v rámci 24 hodin mikroskopicky nebo automatickým sčítáním; sražené vzorky je možné zředit 10 μ l hyaluronidázy.

^c Klasifikace dle Krenna a Morawietze: PI = koresponduje s typem 2 nebo 3.

^d V případě vysoce-virulentních mikroorganismů (např. *S. aureus*, Streptococci, *E. coli*) nebo u pacientů užívajících antibiotika stačí na potvrzení infekce jeden pozitivní nález.

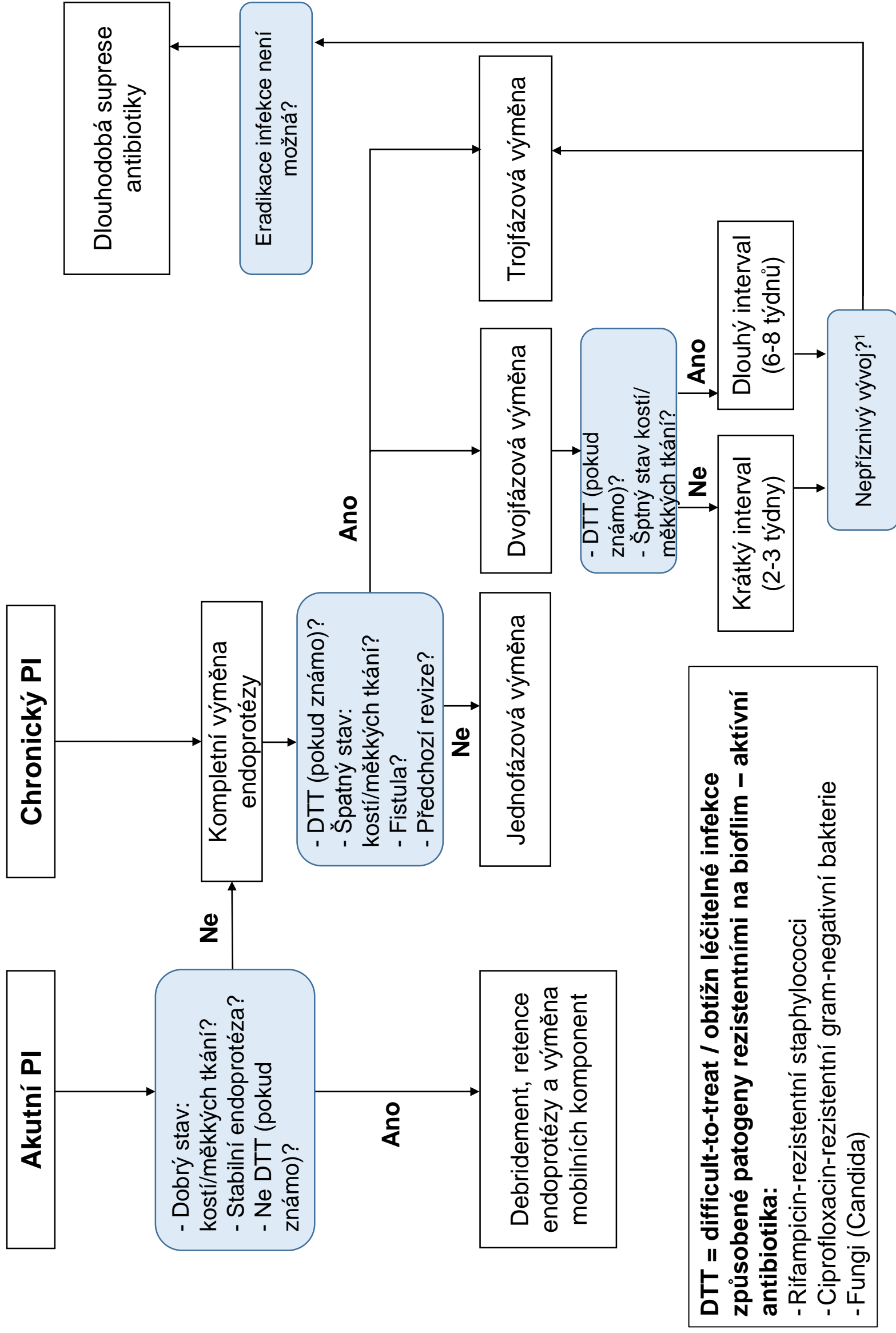
^e U pacientů užívajících antibiotika a u infekcí způsobených *S. aureus* a anaerobními mikroorganismy jsou i nálezy <50 CFU/ml signifikantní.

Copyright: PRO-IMPLANT Foundation, Berlin, Německo (N. Renz, A. Trampuz). Český překlad: MUDr. Alexandr Rypl. Tento "Kapesní průvodce" je vytvořený na základě mezinárodních doporučení. PRO-IMPLANT neodpovídá za případné selhání léčby nebo nežádoucí účinky antibiotik. Nejnovější verze "Průvodce" je dostupná na: www.pro-implant-foundation.org.

KLASIFIKACE

	Akutní PI (nezralý biofilm)	Chronický PI (zralý biofilm)
Patogeneze		
▪ Perioperační	< 4 týdny od primoimplantace (včasná infekce)	≥ 4 týdny od primoimplantace (pozdní/low-grade infekce)
▪ Hematogenní <u>nebo</u> per continuitatem	< 3 týdny trvání klinických příznaků	≥ 3 týdny trvání klinických příznaků
Klinické příznaky	Akutní bolest , horečka, erytem/otok kloubu, prolongovaná sekrece z operační rány (> 7-10 dní)	Chronická bolest , uvolnění protézy, fistula
Odpovědné mikroorganismy	Vysoce-virulentní: <i>Staphylococcus aureus</i> , gram-negativní bakterie (např. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Nízce-virulentní: Koaguláza-negativní staphylococci (např. <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Cutibacterium acnes</i>
Chirurgická léčba	Debridement & retence endoprotézy (s výměnou mobilních komponent)	Kompletní výměna endoprotézy (v jedné nebo dvou fázích)

ALGORITMUS LÉČBY



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

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

¹ Klinické příznaky infekce, zvýšené CRP, intraoperační nález hnisavé sekrece, špatný stav měkkých tkání

Chirurgická léčba

Typ chirurgického výkonu

Debridement a retence pevných komponent endoprotézy

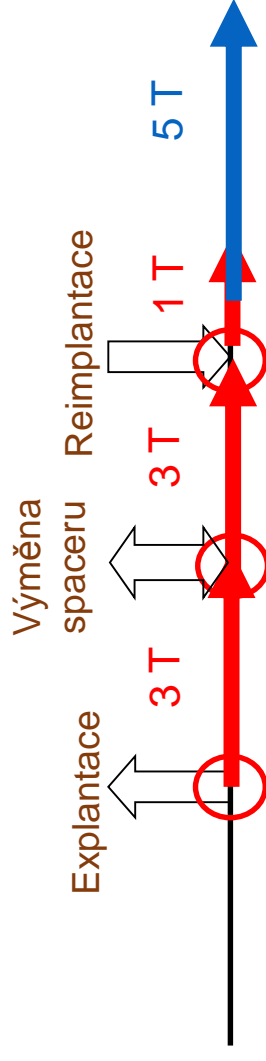
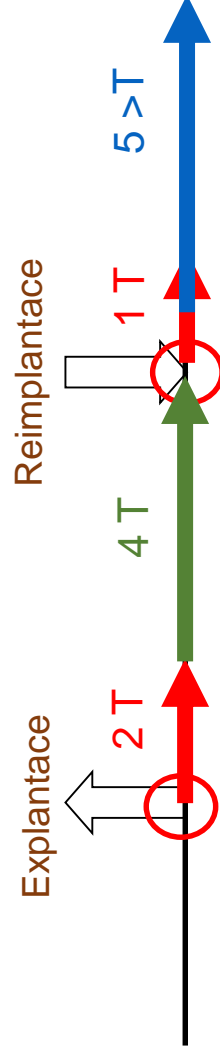
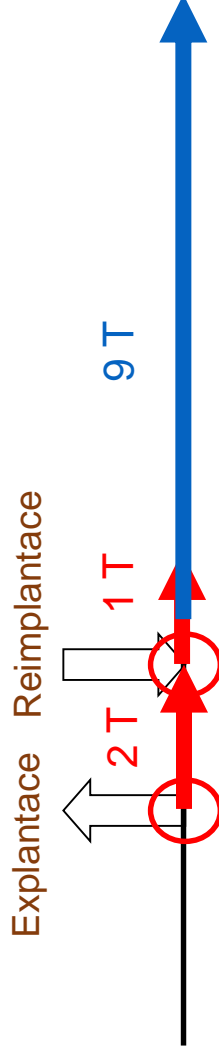
Jednofázová výměna endoprotézy

Dvojfázová výměna endoprotézy (krátký interval)

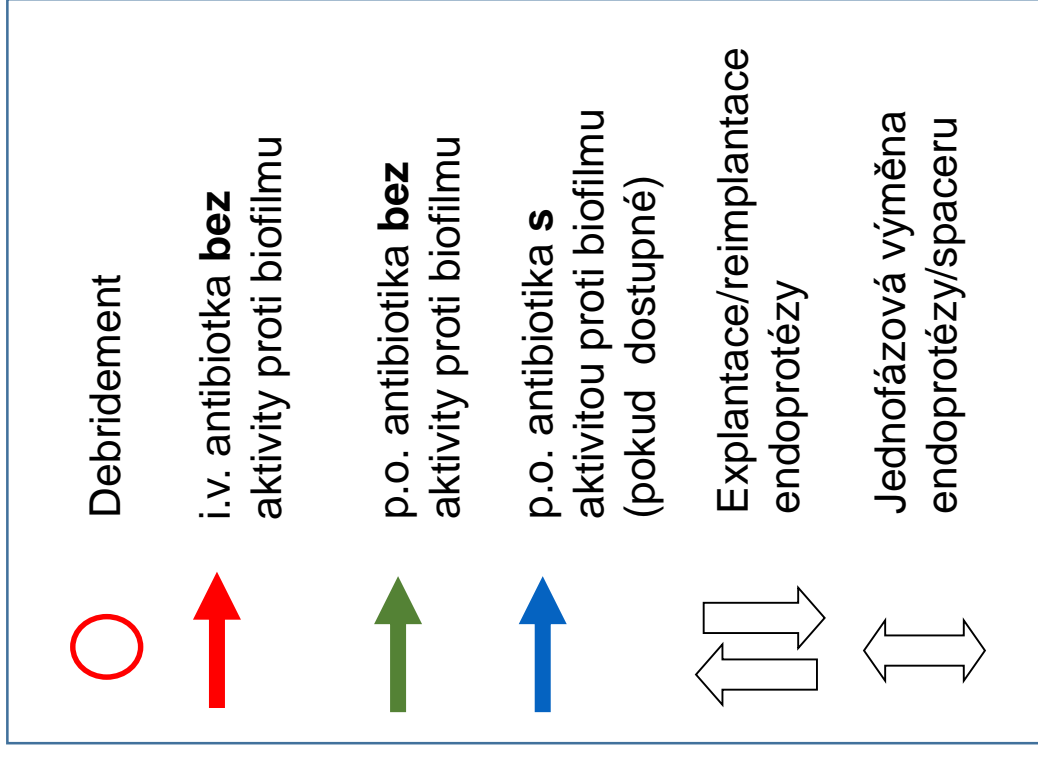
Dvojfázová výměna endoprotézy (dlouhý interval)

Trojfázová výměna endoprotézy

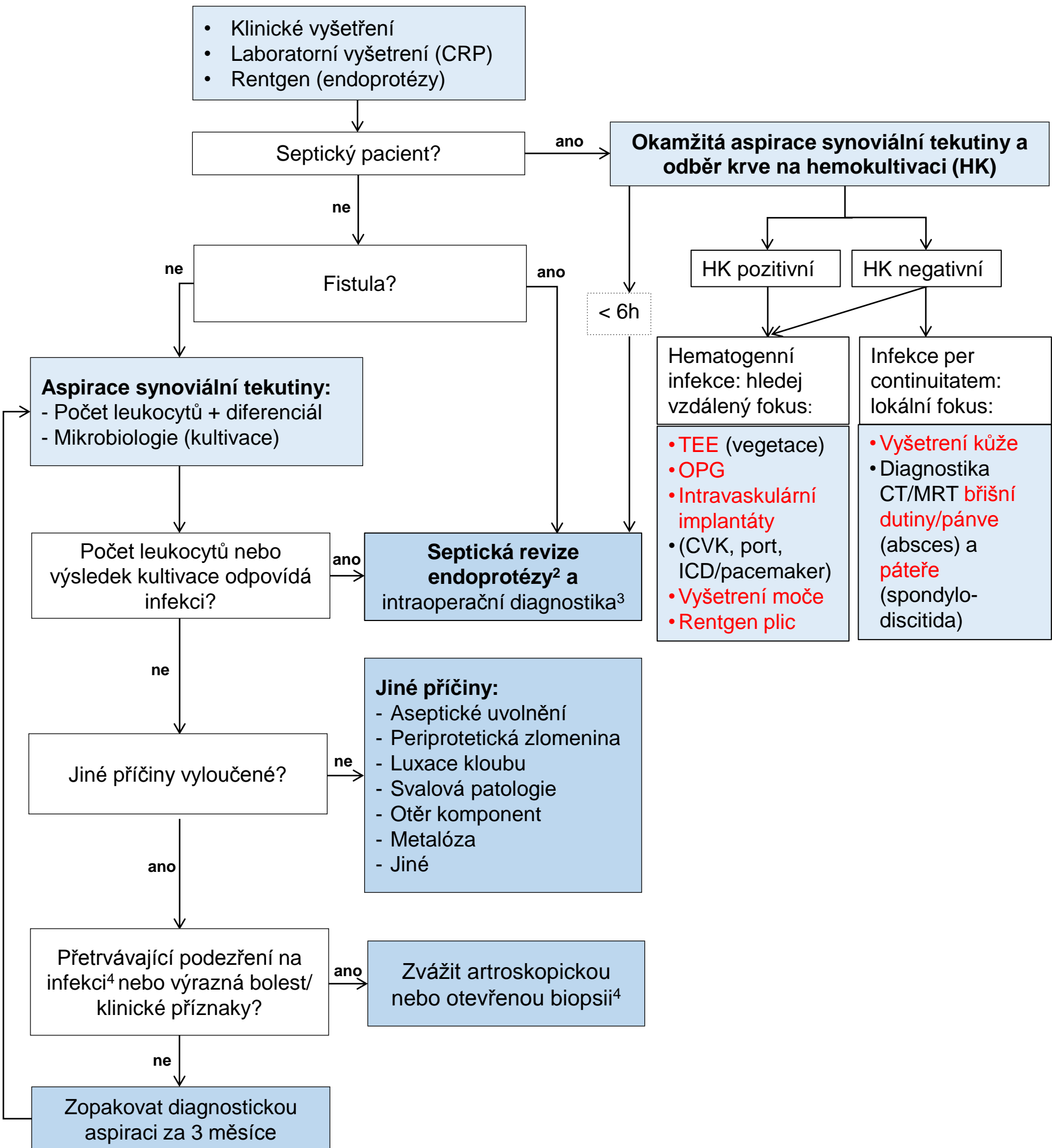
Výkon Antibiotika (celkem 12 týdnů)



Legenda



DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS



¹ Počet leukocytů: > 2000/μl leukocytů nebo > 70% granulocytů; mikrobiologie: pro vysoce-virulentní mikroorganismy (např. *S. aureus*, *E. coli*) potvrzuje jeden pozitivní vzorek infekci. Pro nízce-virulentní mikroorganismy (např. *S. epidermidis*, *P. acnes*) jsou na potvrzení infekce nutné ≥ 2 pozitivní vzorky.

² Viz algoritmus léčby PJI.

³ Počet leukocytů/diferenciál, histopatologie, mikrobiologie (+ sonikace)

⁴ Zvýšené CRP, suspektní anamnéza (přetrvávající sekrece nebo revizní operace po primoimplantaci), časná uvolnění endoprotézy.

HK: odběr krve na hemokultivaci, TEE: transezofageální echokardiografie, OPG: ortopantomogram

DOPORUČENÁ ANTIBIOTICKÁ LÉČBA

Empirická léčba:

- Ampicilin/sulbaktam^c 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)

Interval / supresivní léčba

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

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

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

- Vankomycin-rezistentní (VRE)	Individuálně; trvalé odstranění endoprotézy <u>nebo</u> doživotní suprese antibiotiky
--------------------------------	--

Mikroorganismus (červenou: obtížně)	Antibiotikum^a (se zohledněním citlivosti)	Dávkování^b (modrou: upravit podle renálních parametrů)	Aplikace
Gram-negativní			
- Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> atd.)	Ciprofloxacin ^g	2 x 750 mg	p.o.
- Nefermentující (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.)	Piperacilin/tazobaktam nebo Meropenem nebo Ceftazidim + Tobramycin (nebo gentamicin) 2-3 týdny, potom: Ciprofloxacin	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.
- Ciprofloxacin-rezistentní	Se zohledněním citlivosti: meropenem 3 x 1 g, kolistin 3 x 3 million U a/nebo fosfomycin 3 x 5 g i.v., pokračovat supresí p.o..		
Anaeroby			
- Gram-pozitivní (<i>Cutibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Finegoldia magna</i>)	Penicilin G ^c nebo Ceftriaxon 2 týdne, potom: Rifampicin ^d + - Levofloxacin nebo - Amoxicilin	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-negativní (<i>Bacteroides</i>)	Ampicilin/sulbaktam ^c 2 týdny, potom: Metronidazol	3 x 3 g 3 x 400 mg / 500 mg	i.v. p.o.
Candida spp.			
- Fluconazol-senzitivní	Casopfungin ^h Anidulafunin 1-2 týdny, potom: Fluconazol (suprese ≥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-rezistentní	Individuálně (např. vorikonazol 2 x 200 mg p.o.); trvalé odstranění endoprotézy nebo dlouhodobá suprese antitykotiky		
S negativní kultivací			
	Ampicilin/sulbaktam ^c 2 týdny, potom: Rifampicin ^d + Levofloxacin	3 x 3 g 2 x 450 mg 2 x 500 mg	i.v. p.o. p.o.

^a **Celkové trvání léčby: 12 týdnů.** U většiny pacientů první 2 týdny intravenózně, následuje perorální podávání.

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

^d **Rifampicin** je podáván výlučně **po** reimplantaci endoprotézy a dodatečně přidán k intravenózní léčbě pokud je operační rána bez sekrece a drény jsou odstraněny; u pacientů >75 roků je doporučena redukce dávky na 2 x 300 mg p.o.

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

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

^g **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).

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

LOKÁLNÍ ANTIBIOTIKA V KOSTNÍM CEMENTU (PMMA)

(dodatečně přidaná k systémové léčbě antibiotiky)

Situace	Antibiotikum (ATB)	Cement určený na fixaci endoprotézy (profylaktická dávka: na 40 g PMMA)	Cement určený na výrobu spaceru (vysoká dávka, terapeutické účely: na 40g PMMA)
		Černou: průmyslově přidané ATB Modrou: manuálně přidané ATB	
Standardní situace <ul style="list-style-type: none"> Dobře citlivý / neznámý patogen(y) 	Gentamicin + Klindamycin	1 g 1 g	1 g 1 g (+2 g vankomycin)
Speciální situace <ul style="list-style-type: none"> <i>Staphylococcus</i> spp. (oxacilin-/meticilin-rezistentní), nebo <i>Enterococcus</i> spp. 	Gentamicin + Vankomycin, <u>nebo</u> Daptomycin	0.5 g 2 g -	0.5 g 2 g (+2 g ^d) 2 g
<ul style="list-style-type: none"> Vankomycin-rezistentní enterococci (VRE) 	Gentamicin + Linezolid <u>nebo</u> Daptomycin <u>nebo</u> Fosfomycin sodium ^a	0.5 g 1 g 2 g 1 g	0.5-1 g 2 g 3 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 ^b <u>nebo</u> Fosfomycin-sodium ^a <u>nebo</u> Meropenem <u>nebo</u> Ciprofloxacin	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
<ul style="list-style-type: none"> Fungi (např. <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.) 	Gentamicin + Lipozomální Amfotericin B (Ambisome [®]) <u>nebo</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 Fosfomycin-sodium je vhodnější než fosfomycin-kalcium vzhledem k lepším výsledným mechanickým vlastnostem PMMA.

^b Dostupný jako kolistin-sodium, nebo kolistin-sulfát (stejná účinnost).

^c Zvýšená efektivita a uvolňování antibiotik v kombinaci s 1g gentamicinu a 1g klindamycinu.

^d Cement s příměsí antibiotika s touto koncentrací nesplňuje mechanické požadavky na fixaci endoprotézy.

^e Údaje o minimální účinné koncentraci dostupné v aktuální literatuře jsou stále kontroverzní.

Všeobecné principy:

- V případě manuálního přimíchávání antibiotik je vhodné jako základ použít cement průmyslově předimpregnovaný antibiotiky (lepší mechanické vlastnosti a synergické uvolňování antibiotik).
- Laboratorní stanovení citlivosti k antibiotikům (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 nutná monitorace hladiny vankomycinu a gentamicinu v krvi.
- Používejte jen sterilní antibiotika v práškové formě. Jiné formy antibiotik nejsou s ohledem na nerovnoměrnou distribuci v PMMA vhodné. Antibiotika narušující proces polymerace (rifampicin, metronidazol), nebo antibiotika termolabilní, nebo citlivá vůči oxidaci (např. některé betalaktamy) nejsou vhodná.
- Údaje o mechanické stabilitě cementu v případě kombinace více jak 2 různých antibiotik nejsou dostupná. Celkové množství přidaných antibiotik by nemělo přesáhnout 10% hmotnosti PMMA (= 4 g na 40 g).
- Doporučení jsou založená na studiích s PALACOS[®]/COPAL[®] PMMA cementem a údajích dostupných z odborné literatury. Lokální uvolňování antibiotik z PMMA je závislé na typu použitého cementu.
- Nepoužívejte vakuové míchání cementu na přípravu spaceru (vysoká porozita → lepší lokální uvolňování antibiotik).