

# Infekce endoprotéz – doporučení antibiotické léčby

Společné doporučení České společnosti pro ortopedii a traumatologii  
a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně

## Endoprosthesis Infections – Guidelines for Antibiotic Therapy

Common Guidelines of the Czech Society for Orthopaedics and Traumatology  
and the Society for Infectious Diseases of the Czech Medical Association  
of J. E. Purkyně

D. MUSIL<sup>1,2</sup>, M. BALEJOVÁ<sup>3</sup>, M. HORNÍKOVÁ<sup>3</sup>, A. CHRDLÉ<sup>4</sup>, N. MALLÁTOVÁ<sup>3</sup>, O. NYČ<sup>5</sup>,  
V. CHMELÍK<sup>4</sup>, J. GALLO<sup>6</sup>, D. JAHODA<sup>7</sup>, J. STEHLÍK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ortopedické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

<sup>2</sup> Ústav fyzioterapie a vybraných medicínských oborů, Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

<sup>3</sup> Laboratoř klinické mikrobiologie, Nemocnice České Budějovice, a. s.

<sup>4</sup> Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

<sup>5</sup> Ústav lékařské mikrobiologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>6</sup> Ortopedická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>7</sup> 1. ortopedická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

## ABSTRACT

### PURPOSE OF THE STUDY

This study aims to articulate regional guidelines for curative and suppressive antibiotic therapy of total joint replacement infections.

### MATERIAL AND METHODS

When developing the standard, used as source materials were the published foreign guidelines for antibiotic therapy of prosthetic joint infections, the analysis of resistance of bacterial strains conducted in the Hospital in České Budějovice, a.s. and the assessment of strain resistance for the Czech Republic published by the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Considered was also the availability of individual antibiotics in the Czech Republic and restricted prescription according to the Summary of Product Characteristics as specified in the State Institute for Drug Control marketing authorisation.

The expert group composed of orthopaedists, microbiologists and infectious disease specialists elaborated the basic antibiotic guideline for choosing an appropriate antibiotic/antifungal drug based on the usual susceptibility, its dose and dosage interval for initial and continuation therapy. The comments of individual specialists were gradually incorporated therein and in case of doubts majority rule was applied. The drafted document was sent for peer reviews to clinical orthopaedic, infectious disease and microbiological centres, whose comments were also incorporated and the finalised document was submitted for evaluation to specialised medical societies.

### RESULTS

The outcome is the submitted guideline for antibiotic curative and suppressive therapy suitable for managing the prosthetic joint infections, which was approved by the committee of the Czech Society for Orthopaedics and Traumatology and the Society for Infectious Diseases of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně.

### DISCUSSION

Curative therapy of total joint replacement infections consists primarily in surgical treatment and has to be accompanied by adequate antibiotic therapy administered initially intravenously and later orally over a sufficient period of time. Bearing in mind the wide spectrum of pathogens that can cause infections of a joint replacement and their capacity to form a biofilm on foreign materials, the correct choice of an antibiotic, its dose and dosage interval are essential for successful treatment. Such standard should respect regional availability of antibiotics, regional pathogen resistance/susceptibility and ensure the achievement of sufficiently high concentrations at the requested location including anti-biofilm activity.

### CONCLUSIONS

The submitted guideline is not the only treatment option for joint total replacement infections, but it makes the decision-making easier when treating these complications in the form of infections. The final choice of an antibiotic, its dose and duration of therapy shall be based on a critical assessment of results of microbiological (blood culture and molecular genetic) tests and reflect the patient's clinical condition. Since these are multidisciplinary issues, we consider useful for this guideline to be commented upon and approved by the committee of both the Society for Orthopaedics and Infectious Diseases so that it can become the starting point for treatment.

**Key words:** total joint replacement infection, TEP, ATB, antibiotic therapy, consensus meeting, guideline.

## ÚVOD

Infekční komplikace v kloubní aloplastice stále patří mezi nejzávažnější komplikace této jinak mimořádně úspěšné oblasti ortopedické operativy (14). I přes zavádění přísných preventivních opatření není možné infekce totálních kloubních náhrad (TEP) zcela eliminovat a vzhledem k rostoucímu počtu pacientů s implantovanou endoprotézou narůstají i počty infekcí TEP jak v absolutních, tak i v relativních číslech. Na absolutním i relativním nárůstu se podílí řada faktorů: indikace implantace TEP se rozšiřuje i na skupiny rizikovějších polymorbidních či imunosuprimovaných pacientů; pacienti, kteří jsou v době implantace v dobrém zdravotním stavu, se dožívají vyššího věku a přežívají mnoho let po implantaci s chronickými chorobami, které je oslabují. Současně také dochází ke zvýšenému výskytu rezistentních bakteriálních druhů. Cílem práce bylo vytvoření regionálního doporučení antibiotické terapie infekcí totálních kloubních náhrad.

## MATERIÁL A METODIKA

Zatímco práce zaměřené na prevenci a profylaktické podání antibiotik v našem regionu již publikované byly (7, 12, 13), problematika terapeutického podání antibiotik u infekcí TEP dosud nebyla pro stejnou oblast komplexně zpracována. Částečně je možné použít zahraniční doporučení (18, 22, 23, 24, 25, 26, 36, 44), ale tato nezohledňují regionální (ne)dostupnost některých antibiotik v České republice, a především nereflektují odlišný lokální výskyt rezistencí. Antibiotická léčba periprotetických infekcí je oblast, ve které se úzce prolínají tři různé specializace, a tedy tři různé pohledy na problematiku. Z tohoto důvodu jsme vytvořili tým skládající se z ortopedů, mikrobiologů a infektologů a rozhodli jsme se sestavit vlastní doporučení antibiotické léčby, do kterého budou zapracovány připomínky a požadavky všech zúčastněných specializací. Prvním krokem bylo prostudování zahraničních doporučení, ze kterých byla vyřazena antibiotika, která nejsou v našem regionu dostupná vůbec nebo jen velmi omezeně. Dále byla porovnávána rezistence kmenů v naší lokalitě a regionální publikovaná rezistence pro Českou republiku. Následně byla vybrána antibiotika, jejichž aktivita zahrnuje nejčastější původce infekcí kloubních náhrad jako hlavní a alternativní možnost antibiotické léčby s dobrou tkáňovou dostupností, nízkou rezistencí a regionální tradicí. Vždy byla preferována baktericidní antibiotika a byla volena dostatečně vysoká dávka tak, aby bylo možno dosáhnout co nejvyšší koncentrace antibiotika v požadované oblasti. Antibiotické kombinace byly vybrány tak, aby pokud možno obsahovaly antibiotikum s předpokládanou protibiofilmovou aktivitou (43), respektive s co nejlepším průnikem do biofilmu. Léčba se zahajuje útočnou intravenózní terapií a dále doporučení obsahuje vždy pokračovací perorální variantu, je-li dostupná.

V základních krocích přípravy doporučení byla zvolena elektronická komunikace a zapracovány byly postupně všechny připomínky, následně bylo zorganizováno setkání

autorů, při kterém byly navrhované možnosti diskutovány a voleno konsenzuální řešení. V této podobě bylo doporučení zasláno na další klinická pracoviště k připomínkovému a oponentnímu řízení a případné podněty byly zapracovány do textu.

S ohledem na rychlý vývoj mikrobiologických diagnostických metod a dosud neustálený konsenzus v oblasti diagnostiky infekcí kloubních náhrad (IKN) se doporučený postup nezabývá diagnostikou infekce kloubních náhrad ani způsoby odběru a vyšetření biologického materiálu, ale i v této problematice, vzhledem k její důležitosti pro volbu vhodného postupu, na vytvoření standardu pracujeme (8, 21).

Je třeba si uvědomit, že kurativní léčba periprotetických infekcí je vždy operační, avšak ta musí být doplněna lokální a celkovou léčbou antibiotiky. Ke správné volbě postupu je nutné znát etiologické agens, dobu trvání infekce, celkový stav pacienta, lokální stav měkkých tkání a skeletu a fixaci protézy. Na základě těchto informací je možné volit radikální debridement s výměnou mobilních částí, jednodobou výměnu, dvoudobou výměnu, trojdobou výměnu, prostou extrakci protézy, artrodézu či v krajním případě i amputaci (21). Doporučení obsahuje i dobu podávání antibiotik v jednotlivých fázích léčby s ohledem na zvolený typ implantátu.

Ani ve světové literatuře není doba podávání antibiotik jasně určená. Existuje spíše konsenzuální doba podávání a ta je součástí našeho doporučení. Za zásadní je považováno udržení dostatečné plazmatické hladiny antibiotik tak, aby mohla v koncentračním gradientu dobře pronikat do kostních struktur a měkkých tkání kloubu a zároveň byl omezen jejich toxický účinek. Vzhledem k délce antibiotické léčby je doporučený postup doplněn o dávkovací a monitorovací schéma dvou toxických antibiotik s úzkým terapeutickým indexem, vankomycinu a gentamicinu. Podobně se doporučuje monitorovat terapeutické hladiny v případě podávání vorikonazolu (a itraconazolu). V elektronické formě doporučení obsahuje i výběr nejvýznamnějších interakcí a nežádoucích účinků jednotlivých antibiotik (<http://infekce.cz/DoporTEP17.htm>).

Pro případ inoperabilních pacientů nebo tam, kde nelze dosáhnout vyléčení infekce, je součástí doporučení chronická supresivní antibiotická léčba, která nemá za cíl infekci vyléčit, ale zabránit jejímu šíření a pokud možno zajistit nebolestivou funkční kloubní náhradu. Proto jsou použita antibiotika v nižších dávkách s cílem dlouhodobého (někdy i doživotního) podávání (19, 29).

Ve finální podobě byl materiál předložen výboru České společnosti pro ortopedii a traumatologii a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně s cílem dosáhnout doporučení garantovaného oběma odbornými společnostmi.

## VÝSLEDKY

Infekce kloubních náhrad diagnostikované v době do jednoho až dvou let od provedení operačního výkonu vznikají kontaminací kloubní náhrady přímým kontaktem nebo aerosolem v průběhu operačního výkonu. Další, méně častou možností, ke které může dojít kdykoliv

v době přítomnosti implantátu, je infekce hematogenní, kdy se bakterie uchytí na implantátu v průběhu bakteriémie. Bakterie, které se dostanou do kontaktu s povrchem umělé kloubní náhrady, se na tuto přichytí a začnou vytvářet biofilm. Biofilm může být monomikrobiální nebo polymikrobiální. I monobakteriální biofilm je tvořen subpopulacemi s různými fenotypovými i genotypovými vlastnostmi. Tyto subpopulace mohou mít odlišnou makroskopickou morfologii, odlišný antibiogram, některé mohou persistovat i intracelulárně, i když primárně nejde o intracelulární patogeny. Bakterie se v biofilmu chovají jako komunikující společenství s různými funkcemi jednotlivých subpopulací, což způsobuje, že i bakterie běžně považované za nepatogenní se mohou v biofilmu na cizorodém materiálu chovat jako patogeny. Bakterie jsou v biofilmu navíc do značné míry chráněny před účinkem antimikrobiálních látek a imunitního systému hostitele a vzhledem k pomalému růstu mívají i sníženou citlivost k antimikrobiálním látkám, což činí tyto infekce obtížně léčitelnými.

Většina infekcí kloubních náhrad je způsobena gram-pozitivními koky, z nichž asi 50–60 % tvoří stafylokoky a 10 % enterokoky a streptokoky. Gramnegativní tyčky aerobní a fakultativně anaerobní jsou původci méně než 10 % IKN. V ostatních případech se jedná v nízkém procentu o méně běžná agens. Mnoho IKN bez prokázané etiologie se v jednotlivých studiích odlišuje podle: použitých metod průkazu agens, hodnocení kultivačních nálezů (pozitivní kultivační nález může být kontaminací), užití antimikrobiálních látek před operačním výkonem, počtu a typů vzorků získaných pro kultivační, případně molekulárně genetická vyšetření.

*Staphylococcus aureus* a gramnegativní tyčky působí celkem asi 60 % časných IKN, tj. vzniklých do 3 měsíců od operačního výkonu. Časný projev infekce je dán vyšší virulencí těchto agens. IKN vzniklé po třech měsících až 2 letech od operačního výkonu jsou způsobeny agens s nižší virulencí (především koaguláza negativními stafylokoky a enterokoky). Pozdní IKN, vzniklé více než 2 roky po operaci, bývají spíše hematogenního původu a nejčastějším původcem je v těchto případech *S. aureus*. Riziko vzniku IKN při bakteriémii *S. aureus* je 30–40 %. Méně často jsou způsobeny málo virulentními agens uchycenými na implantát v době operace.

Infekce náhrady kyčelního kloubu je nejčastěji způsobena koaguláza negativními stafylokoky, méně často *S. aureus*. Infekci náhrad kolenního kloubu způsobují obě agens v přibližně stejném poměru. *Propionibacterium acnes* je častěji původcem infekcí náhrady kloubu kyčelního než kolenního, nejčastěji se ale nalézá u implantátů ramenního kloubu, kde jinak převažují koaguláza negativní stafylokoky nad *S. aureus*. Infekce náhrady loketního kloubu mají více než ze tří čtvrtin stafylokokovou etiologii, bývají způsobeny *S. aureus* i koaguláza negativními stafylokoky (2).

### Etiologická agens

#### *S. aureus*

je hlavním původcem IKN, především časných infekcí, ale i infekcí pozdních, hematogenního původu. Je obecně

původcem vážných infekcí včetně nozokomiálních, s možnou bakteriemií, která může být zdrojem IKN a která v případě etiologie *S. aureus* mívá akutní průběh. Pacienti s IKN s etiologií *S. aureus* mívají ve 30–40 % diabetes mellitus, v 10–20 % revmatoidní artritida a další komorbidit (2). Obtížná léčitelnost těchto infekcí může být způsobena i Small Colony Variants (SCV) *S. aureus*, které se mohou vytvořit i v důsledku antibiotické terapie. SCV ale pravděpodobně mohou být i částí normálního životního cyklu stafylokoků, který prochází fází pomalého růstu ve formě SCV a běžného růstu. SCV mají schopnost růst i intracelulárně v neprofesionálních fagocytech (epiteliální buňky, fibroblasty, osteoblasty a endotelie). Ty mají nedostatečnou baktericidní aktivitu. SCV jsou tak chráněny před fagocytózou skutečnými fagocyty a před účinkem antimikrobiálních látek působících extracelulárně. SCV *S. aureus* mají redukované metabolické procesy a pomalejší růst, což snižuje jejich citlivost k antimikrobiálním látkám. Některé mají i další specifické mechanismy, jako je rezistence vůči aminoglykosidům a co-trimoxazolu. Rezistence vůči aminoglykosidům se může vyvinout i v důsledku lokálního používání aminoglykosidu do spaceru, ke co-trimoxazolu po dlouhodobé léčbě tímto přípravkem (33, 39).

### Koaguláza negativní stafylokoky (CONS)

Mnoho z nich je běžnou součástí lidského kožního mikrobiomu.

#### *S. epidermidis*

je nejčastěji identifikovaným mezi CONS. IKN způsobuje primárně díky své schopnosti adherovat na materiál endoprotézy a tvořit biofilm. Další z častěji identifikovaných CONS v souvislosti s IKN jsou *S. simulans*, *S. caprae*, *S. lugdunensis*. CONS mohou způsobovat IKN kdykoliv po artroplastice. U pozdních IKN může být, díky nízké virulenci, bolest jediným příznakem. Rezistence vůči oxacilinů je u CONS – původců IKN – s výjimkou *S. lugdunensis* běžná (2).

#### *S. lugdunensis*

může vyvolávat vážné celkové i lokální infekce podobné infekcím vyvolaným *S. aureus*. *S. lugdunensis* většinou neprodukuje β-laktamázu, v důsledku čehož je (na rozdíl od většiny ostatních stafylokoků) citlivý k penicilinů (34). Je popisována možná souvislost s vysokou inkuinální kolonizací tímto mikroorganizmem (38). Asi třetina pacientů s IKN této etiologie mívá urogenitální abnormality. Většina IKN vyvolaných *S. lugdunensis* má akutní průběh (41).

### Streptokoky

Způsobují méně než 10 % IKN. Z hemolytických streptokoků bývají izolovány zvláště streptokoky skupiny B a G, méně často skupiny A a C dle Lancefieldové. Infekce hemolytickými streptokoky mívají akutní průběh, ovšem s výjimkou streptokoků skupiny B, které vyvolávají spíše infekce pozdní u pacientů s řadou komorbidit. Předpokládá se hematogenní původ těchto IKN. Zdrojem bývá genitourinární, gastrointestinální trakt a kůže.

*S. gallolyticus subsp. gallolyticus* (dříve *S. bovis* biotyp I) bývá izolován z hemokultury u pacientů s kolo-

Tab. 1. Antibiotika pro kurativní léčbu infekcí kloubních náhrad podle jednotlivých patogenů

Antibiotická kurativní léčba						
Mikrobiální agens	Úvodní/pokračovací léčba	Antibiotikum: 1. volba	Dávka a cesta podání	Antibiotikum: alternativa	Dávka a cesta podání	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) a plazma-koaguláza-negativní stafylokoky methicilin citlivé	úvodní terapie	oxacilin + rifampicin <sup>1</sup>	2–3 g á 4 h i.v. 450–600 mg á 12 h p.o.	cefazolin + rifampicin <sup>1</sup>  při alergii k β-laktamům: vankomycin + rifampicin <sup>1</sup>	2 g á 8 h i.v./450–600 mg á 12 h p.o.  (15 mg/kg á 12 h) + dle hladin a schématu i.v./450–600 mg á 12 h p.o.	
	pokračovací terapie	podávat 2 týdny a pokračovat (nelze-li podávat rifampicin, pak i.v. terapie 4–6 týdnů)				
		co-trimoxazol <sup>3</sup> + rifampicin <sup>1</sup>	960 mg á 8 h/450–600 mg á 12 h p.o.	levofloxacin <sup>3</sup> + rifampicin <sup>1</sup>	500 mg á 12 h p.o./450–600 mg á 12 h p.o.	
		ciprofloxacin <sup>3</sup> + rifampicin <sup>1</sup>			750 mg á 12 h p.o./450–600 mg á 12 h p.o.	
	linezolid <sup>2</sup> + rifampicin <sup>1</sup>			600 mg á 12 h p.o./450–600 mg á 12 h p.o.		
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) a plazma-koaguláza-negativní stafylokoky methicilin rezistentní	úvodní terapie	vankomycin + rifampicin <sup>1</sup>	(15 mg/kg á 12 h) + dle hladin a schématu i.v. 450–600 mg á 12 h p.o.	daptomycin + rifampicin <sup>1</sup>	6–10 mg/kg á 24 h i.v. /450–600 mg á 12 h p.o.	
	pokračovací terapie	podávat 2 týdny a pokračovat (nelze-li podávat rifampicin, pak i.v. terapie 4–6 týdnů)				
		co-trimoxazol <sup>3</sup> + rifampicin <sup>1</sup>	960 mg á 8 h p.o./450–600 mg á 12 h p.o.	ciprofloxacin <sup>3</sup> + rifampicin <sup>1</sup>	750 mg á 12 h p.o./450–600 mg á 12 h p.o.	
		levofloxacin <sup>3</sup> + rifampicin <sup>1</sup>			500 mg á 12 h p.o./450–600 mg á 12 h p.o.	
		linezolid <sup>2</sup> + rifampicin <sup>1</sup>			600 mg á 12 h p.o./450–600 mg á 12 h p.o.	
		teicoplanin + rifampicin <sup>1</sup>			400 mg á 12 h 3 dávky, pak á 24 h i.v. /i.m./450–600 mg á 12 h p.o.	
Beta-hemolytické streptokoky (kromě <i>Streptococcus agalactiae</i> )	úvodní terapie	penicilin G	5 mil. j. á 4 h i.v.	ceftriaxon  při alergii k β-laktamům: vankomycin	2 g á 12 h i.v.  (15 mg/kg á 12 h) + dle hladin a schématu i.v.	
	pokračovací terapie	podávat 2–4 týdny a pokračovat				
		amoxicilin	1 000–1 500 mg á 8 h p.o.			
<i>Enterococcus</i> spp. – penicilin citlivý, <i>Streptococcus agalactiae</i>	úvodní terapie	ampicilin + gentamicin <sup>4</sup>	2 g á 4 h i.v./80 mg á 8 h i.v.	vankomycin, linezolid, daptomycin	i.v./p.o./i.v.	
	pokračovací terapie	podávat 2–4 týdny a pokračovat				
		amoxicilin	1 000–1 500 mg á 8 h p.o.			
<i>Enterococcus</i> spp. – penicilin rezistentní	úvodní terapie	vankomycin	(15 mg/kg á 12 h) + dle hladin a schématu i.v.			
	pokračovací terapie	podávat 2–4 týdny a pokračovat				
		linezolid	600 mg á 12 h p.o.			
<i>Enterococcus</i> spp. – vankomycin rezistentní		vyjmutí implantátu nebo celoživotní suprese, např. doxycyklinem				
Enterobakterie ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> spp.), <i>Haemophilus</i> spp.	úvodní terapie	ciprofloxacin	600 mg á 12 h i.v./750 mg á 12 h p.o.	cefotaxim	2 g á 8 h i.v.	
	pokračovací terapie	podávat 2–4 týdny a pokračovat				
		ciprofloxacin	750 mg á 12 h p.o.			
Gramnegativní bakterie – ciprofloxacin rezistentní	úvodní terapie	antibiotikum dle kultivace a citlivosti, např. meropenem	1–2 g á 8 h i.v.			
	pokračovací terapie	podávat 2–4 týdny a pokračovat				
		orální antibiotikum individuálně dle citlivosti původce	p.o.			
Gramnegativní bakterie – producenti ESBL	úvodní terapie	meropenem	1–2 g á 8 h i.v.			
	pokračovací terapie	podávat 2 týdny a pokračovat				
		ertapenem	1 g á 24 h i.v.			



<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	úvodní terapie	ceftazidim + ciprofloxacin	2 g á 8 h i.v./750 mg á 12 h p.o.	piperacilin/ tazobactam + ciprofloxacin	4,5 g á 6 h i.v./750 mg á 12 h p.o.
		ceftazidim + gentamicin <sup>4</sup>	2 g á 8 h i.v./240 mg á 24 h + dle schématu i.v.	meropenem + ciprofloxacin	1 g á 8 h i.v./750 mg á 12 h p.o.
	pokračovací terapie	podávat 2–4 týdny a pokračovat			
Anaeroby grampozitivní, ( <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp., <i>Finegoldia magna</i> )	úvodní terapie	penicilin G + rifampicin	5 mil. j. á 4 h i.v./450–600 mg á 12 h p.o.	klindamycin + rifampicin	(600 –)900–1 200 mg á 6–8 h i.v./450–600 mg á 12 h i.v.
				při alergii k β-laktamům: vankomycin + rifampicin	(15 mg/kg á 12 h) + dle hladin a schématu i.v./450–600 mg á 12 h p.o.
	pokračovací terapie	podávat 2–4 týdny a pokračovat			
Anaeroby gramnegativní ( <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.)	úvodní terapie	ampicilin + sulbactam	3 g á 6 h i.v.		
				podávat 2 týdny a pokračovat	
	pokračovací terapie	metronidazol	500 mg á 8 h p.o.	amoxicilin/ klavulanová kyselina	2 g á 12 h p.o.
Bez průkazu agens	úvodní terapie	vankomycin + levofloxacin (event. ciprofloxacin) + rifampicin <sup>1</sup>	(15 mg/kg á 12 h) + dle hladin a schématu i.v. /500 mg á 12 h i.v./p.o. /450–600 mg á 12 h i.v.	ampicilin/sulbactam	3 g á 6 h i.v.
	pokračovací terapie	levofloxacin (event. ciprofloxacin) + rifampicin <sup>1</sup>	500 mg á 12 h i.v./ p.o./450–600 mg á 12 h p.o.	amoxicilin/ klavulanová kyselina	2 g á 12 h p.o.
Korynebakterie	úvodní terapie	vancomycin	(15 mg/kg á 12 h) + dle hladin a schématu i.v.		
				podávat 2 týdny a pokračovat	
	pokračovací terapie	orální antibiotikum dle citlivosti	p.o.		
Kvasinky rodu <i>Candida</i>	úvodní terapie	echinokandin: anidulafungin nebo caspofungin nebo mikafungin	1. den 200 mg, pak 100 mg á 24 h i.v., resp. 1. den 70 mg, pak 50 mg á 24 h i.v., resp. 100 mg á 24 h i.v. 10–14 dní		
		následně: flu-konazol (stabilizovaný pacient, citlivá kandida)	1. den 800 mg á 24 h, pak 400 mg á 24 h (min. 6 mg/kg/den) i.v. 14 dní		
	pokračovací terapie	podávat 2 týdny a pokračovat			
		flukonazol (citlivá kandida)	400 mg á 24 h (min. 6 mg/kg/den) i.v.	<i>C. krusei</i> : vorikonazol	1. den 400 mg á 12 h, pak 200 mg á 12 h p.o.
<i>Candida</i> druhů non- <i>albicans</i>	úvodní terapie	amfotericin B lipidový derivát	i.v.	vorikonazol	i.v., popř. pak p.o.
		následně: flukonazol (stabilizovaný pacient, citlivá kandida)	1. den 800 mg á 24 h, pak 400 mg á 24 h (min. 6 mg/kg/den) i.v. 14 dní		
	pokračovací terapie	podávat 2 týdny a pokračovat			
		podle citlivosti: flukonazol, vorikonazol	p.o. (min. 6 týdnů)		

<sup>1</sup> rifampicin – nikdy v monoterapii a pouze při přítomnosti cizorodého materiálu; redukce dávky u pacientů nad 75 let na 2x 300 mg<sup>2</sup> linezolid – maximální doba podávání 4 týdny<sup>3</sup> methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus* by neměl být léčen ciprofloxacinem či levofloxacinem, vzhledem k vysoké rezistenci či riziku jejího vzniku v průběhu terapie. Nutno sledovat regionální rezistenci stafylokoků (ciprofloxacin/co-trimoxazol/levofloxacin). Nikdy monoterapie chinolony u rodu *Staphylococcus*!<sup>4</sup> monitoring clearance kreatininu, dávka dle schématu v příloze<sup>5</sup> v ČR dostupný amfotericin B – lipidový komplex (Abelcet) mikroorganismy označené tmavým pozadím – obtížně léčitelné

Legenda: MSSA – methicilin-senzitivní kmeny *S. aureus*, MRSA – methicilin-rezistentní kmeny *S. aureus*, i. v. – intravenózně, i. m. – intramuskulárně, mil. – milion, j. – jednotka, p. o. – perorálně.

rektálními tumory. U těchto pacientů může být i vyvolatelem IKN. *S. pneumoniae* a ostatní viridující streptokoky bývají původci IKN spíše vzácně (2).

### Enterokoky

Působí 12–15 % IKN s časným průběhem, často jako součást polymikrobiální infekce. Rovněž mohou vyvolávat infekce hematogenního původu se zdrojem pravděpodobně v gastrointestinálním nebo močovém traktu. Tyto infekce mají většinou prolongovaný průběh odpovídající infekcím vyvolaným méně virulentními mikroorganismy (2).

### Aerobní a fakultativně anaerobní gramnegativní tyčky

Vyvolávají především IKN s časným průběhem, kde jejich zastoupení může činit až 45 %, často jako součást polymikrobiální infekce. Je uváděno jejich častější zastoupení u infekce kyčelního než kolenního kloubu, což je dááno do souvislosti s blízkostí gastrointestinálního traktu jako zdroje. Rovněž mohou vyvolávat i hematogenní infekce. Nejčastějším etiologickým agens bývá *Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa*, dále ostatní zástupci čeledi *Enterobacteriaceae* (2).

### *Propionibacterium acnes*

Tyto anaerobní grampozitivní tyčky jsou běžnou součástí kožní flóry. *P. acnes* bývá inokulováno do rány v průběhu operace nejčastěji ramenního kloubu. Vzhledem k nízké virulenci se infekce projevuje často jen bolestí, akutní zánět nebývá přítomen. Pacienti mívají v předoperačních vyšetřeních normální hodnoty sedimentace i C-reaktivního proteinu (CRP), známky akutního zánětu nebývají přítomny. Nález *P. acnes* ve vzorcích může být projevem skutečné infekce, pak bývá přítomno ve větším počtu kolonií, nebo jen projevem kontaminace při ojedinelém výskytu (2, 42).

### Ostatní anaerobní bakterie

Bývají izolovány asi ve 12 % případů IKN většinou jako součást polymikrobiální infekce. Nejčastějšími

Tab. 2. Orientační doba používání antibiotik při léčbě infekce totální kloubní náhrady podle typu výkonu

Typ výkonu	Lokalizace, další upřesnění	Doba léčby
Časná revize s ponecháním implantátu	kyčel, rameno, loket koleno	3 měsíce až 6 měsíců
Jednodobá výměna	kyčel, koleno	6 týdnů až 3 měsíce
Dvoudobá výměna	po extrakci – spacer	4 – 6 týdnů
	po reimplantaci – cementovaná TEP (antibiotikum v cementu)	2 – 6 týdnů
	po reimplantaci – necementovaná TEP	6 týdnů

Legenda: TEP – totální endoprotéza.

původci jsou *Clostridium* spp., *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp. Klostridiové IKN (*C. septicum*, *C. perfringens*) a infekce *B. fragilis* bývají u pacientů s gastrointestinálním onemocněním. IKN s účastí peptostreptokoků mohou být odontogenního původu stejně jako infekce vyvolané *Actinomyces* spp.

### Polymikrobiální infekce

Polymikrobiální infekce se mohou vyskytovat až u 35 % časných infekcí, zejména u pacientů starších 65 let s dehiscencí rány (2). Nejčastěji bývají izolovány enterokoky, *S. aureus* a aerobní či fakultativně anaerobní gramnegativní tyčky včetně *Pseudomonas aeruginosa*.

### Ostatní bakterie

V ojedinělých případech bývají jako původci izolována korynebakteria, z nichž *C. jeikeium* je typické svou polyrezistencí k antibiotikům. IKN vyvolané *Listeria monocytogenes* mohou mít subakutní průběh s výraznou resorpcí okolní kosti (11). Ze zoonotických agens *Pasteurella multocida* byla ojedinele izolována z IKN v souvislosti s pokousáním či poškrábáním psem nebo kočkou.

Tab. 3. Antibiotika vhodná pro chronickou supresivní léčbu infekcí kloubních náhrad podle typu patogenu

Chronická supresivní léčba				
Mikrobiální agens	Antibiotikum: 1. volba	Dávka	Antibiotikum: alternativa	Dávka
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) a methicilin senzitivní koaguláza negativní stafylokoky	cefadroxil	500 mg á 12 h p. o.	klindamycin	300 mg á 6 – 8 h p. o.
			co-trimoxazol	960 mg á 12 h p. o.
			amoxicilin/klavulanová kyselina	2 g á 12 h p. o.
			ampicilin/sulbactam	750 mg á 12 h p. o.
			doxycyklin	100 mg á 12 h (resp. 200 mg á 24 h) p. o.
<i>Staphylococcus aureus</i> a MRSA a methicilin rezistentní koaguláza negativní stafylokoky	co-trimoxazol	960 mg á 12 h p. o.	doxycyklin	100 mg á 12 h (resp. 200 mg á 24 h) p. o.
<i>Streptococcus</i> spp.	penicilin V	500 mg á 6 h p. o.	amoxicilin	500 mg á 8 h p. o.
<i>Enterococcus</i> spp. citlivý na penicilin	amoxycilin	500 mg á 8 h p. o.		
Enterobakterie	co-trimoxazol	960 mg á 12 h p. o.	dle citlivosti původce	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ciprofloxacín	500 mg á 12 h p. o.		
<i>Propionibacterium</i> spp.	amoxicilin	500 mg á 8 h p. o.	penicilin V	500 mg á 6 h p. o.

Legenda: MSSA – methicilin-senzitivní kmeny *S. aureus*, MRSA – methicilin-rezistentní kmeny *S. aureus*, p. o. – perorálně.

**Mykobakteria**

V rozvinutých zemích byla vzácně jako zdroj IKN v souvislosti s předchozí septickou artritidou popsána etiologie *M. tuberculosis komplex* i bez předchozího onemocnění tuberkulózou. Z netuberkulózních mykobakterií byly ojediněle popsány IKN vyvolané *M. avium komplex*.

**Kultivačně negativní IKN**

Kultivačně negativní IKN s příznaky svědčícími pro infekční etiologii mohou být důsledkem předchozí antibioidické terapie, nesprávného použití mikrobiologických postupů nebo neschopností detekovat patogen za použití dostupných diagnostických metod či nízkou senzitivitou použitých diagnostických metod. Jejich frekvence se podle různých studií pohybuje od 5 do 35 % (2).

**Mykotické komplikace TEP**

Infekční komplikace totálních kloubních náhrad mykotickými organismy jsou popisovány vzácně. Nejčastěji jsou vyvolány zástupci rodu *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, ostatní raritně), velice vzácně se mohou vyskytovat non-*albicans* druhy kandid nebo vláknité mikromycety (*Aspergillus* spp.). Kandidové infekce se vyskytují spíše s delším časovým odstupem od výkonu a postihují převážně pacienty s komorbiditami (imunosuprese, diabetes), často s chirurgickým zákrokem po již prodělané bakteriální komplikaci v anamnéze (3, 15, 27). Diagnóza je založena na kulturačním průkazu mikromycet z peroperačně získaného materiálu (tkáň, kloubní tekutina), nález v materiálu z drenáže je považován za významný do 24 hodin po zákroku. V ostatních případech je třeba zvažovat možnost kolonizace nebo kontaminace vzorku. Související nález kandid v hemokultuře je projevem systémové hematogenní infekce, může být doprovázen těžkým septickým stavem a má výrazně horší prognózu (15, 17).

Lékem volby pro systémové kandidové infekce jsou dle evropských (ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), amerických (IDSA – Infectious Diseases Society of America) i českých (CELL – Česká leukemická skupina) doporučení echinokandiny (anidulafungin, caspofungin, micafungin), (5, 9, 24). Jedná se o skupinu fungicidních antimykotik se širokým spektrem účinnosti, minimálními vedlejšími účinky a interakcemi. Za zásadní v případě TEP je považována jejich účinnost i na kandidy rostoucí v biofilmu (9, 15). Flukonazol je možné použít u nekomplikovaných pacientů infikovaných citlivými druhy kandid, kterým nebylo podáno azolové antimykotikum v profylaxi. Za terapeuticky problematické jsou považovány druhy *C. krusei*, primárně rezistentní k flukonazolu, a *C. glabrata*, která může být k flukonazolu sekundárně rezistentní a často se jedná o zkříženou azolovou rezistenci.

Většinou bývá echinokandin podáván do doby, než je pacient stabilizován, je kultivačně potvrzena infekce kandidou a stanovena citlivost k antimykotikům (10–14 dnů). Pak lze deeskalovat na flukonazol nebo (v případě rezistentních druhů) na vorikonazol (*C. krusei*). Alternativním preparátem je lipozomální amfotericin B, který

není v ČR k dispozici. Variantou dostupnou v ČR je amfotericin B komplex lipidů, jehož podání je spojeno s častějším výskytem nežádoucích účinků a vyšší toxicitou než u lipozomálního derivátu.

Non-*albicans* druhy kandid jsou obvykle málo citlivé k flukonazolu, v tomto případě je vhodné podat vorikonazol nebo lipidový derivát amfotericinu B (1). Lékem volby pro infekce vyvolané zástupci rodu *Aspergillus* je vorikonazol, alternativou opět lipidové deriváty amfotericinu B (16, 28, 40).

Doba léčby je minimálně 6 týdnů a obecně lze říci, že by měla trvat do vymizení klinických, laboratorních i rentgenologických známek infekce (5, 9, 15, 24, 37). Za zásadní pro úspěšné zvládnutí infekce je považováno chirurgické ošetření (resp. výměna implantátu). Interval mezi vynětím implantátu a reimplantací není jednoznačně dán. Kim et al. (15) uvádí medián 4 měsíce s rozmezím 2–18 měsíců. Pokud to není možné, je doporučena dlouhodobá sekundární profylaxe, většinou flukonazolem, dle některých autorů i celoživotní. Pro druhy mikromycet necitlivých k flukonazolu přichází v úvahu vorikonazol, posakonazol nebo itrakonazol (individuálně s ohledem na další komorbiditu).

**Terapeutické monitorování léků (TDM)****Vankomycin**

Vankomycin má nefrotoxické a ototoxické nežádoucí účinky. Toto riziko se zvyšuje při délce léčby více než 3 týdny, při dlouhodobě vysoké plazmatické koncentraci a při současném podání dalších přípravků, které narušují funkci ledvin, jako jsou aminoglykosidová antibiotika, kličková diuretika, amfotericin B, nesteroidní antirevmatika a ACE inhibitory (inhibitory angiotenzin-konvertující).

Úvodní dávka je určena podle aktuální tělesné hmotnosti bez ohledu na renální funkci, protože distribuční prostor vankomycinu je především extracelulární tekutina. Tím se urychlí nástup jeho baktericidního působení prostřednictvím dostatečného nasycení tkání (10), (tab. 4). K výpočtu dávky lze také použít interaktivní kalkulačku: <http://infekce.cz/zprava17-06.htm>.

Vankomycin se z 80–90 % vylučuje nezměněn ledvinami s plazmatickým poločasem 6 hodin při normální funkci ledvin, a proto velikost další dávky a dávkovací interval závisí především na funkci ledvin. Účinnost léčby vankomycinem závisí na celkové expozici vankomycinu během celého dávkovacího intervalu (plocha pod křivkou – AUC), a nikoli pouze na vrcholové hladině. Proto je stanovení vrcholových hladin po podání nepřínosné a nedoporučuje se provádět (30).

U nestabilních pacientů (a všech pacientů v intenzivní péči) se doporučuje monitorovat hladiny vankomycinu společně s funkcí ledvin denně nebo obden, u stabilních pacientů na standardním lůžku nejméně 2x týdně. Údolní koncentrace pod 10 mg/l jsou spojeny s vyšším procentem selhání léčby. Údolní koncentrace nad 20 mg/l jsou spojeny s vysokým rizikem nefrotoxicity. U stabilních pacientů v dobrém stavu je vhodné udržovat cílovou údolní hladinu 10–20 mg/ml, u pacientů v těžkém stavu,

Tab. 4. Určení dávky vankomycinu – úvodní a udržovací léčba

Určení první dávky	
Tělesná hmotnost (kg)	Dávka vankomycinu
<40	750 mg (v 250 ml/1 h)
41 – 60	1 000 mg (v 250 ml/2 h)
61 – 90	1 500 mg (v 500 ml/2 h)
>90	2 000 mg (v 500 ml/3 h)

Určení 2. – 4. dávky	
Clearance kreatininu (ml/s)	Dávka vankomycinu
<0,33	500 mg po 48 h
0,33 – 0,50	500 mg po 24 h
0,51 – 0,70	750 mg po 24 h
0,71 – 0,90	500 mg po 12 h
0,91 – 1,25	750 mg po 12 h
1,26 – 1,50	1 000 mg po 12 h při t. hm. < 40 kg: 750 mg po 12 h
>1,50	1 500 mg po 12 h při t. hm. < 40 kg: 750 mg po 12 h při t. hm. < 41 – 60 kg: 1 000 mg po 12 h

Určení udržovací dávky	
Údolní hladina (mg/l)	Dávka vankomycinu
<10	1,5 g i.v.
10 – 15	1,0 g i.v.
15 – 20	0,5 g i.v.
>20	Vyčkat s podáním, denně vyšetřit hladiny a další dávku podat po poklesu hladiny pod 20 mg/l

- U pacientů o tělesné hmotnosti do 40 kg nemá 2. – 4. dávka překročit 750 mg po 12 h
- U pacientů o tělesné hmotnosti 41 – 60 kg nemá 2. – 4. dávka překročit 1 000 mg i při normální funkci ledvin, pokud není stanovena hladina vankomycinu před podáním

Legenda: t. hm. – tělesná hmotnost.

s infekcí krevního řečiště, infekční endokarditidou, hlubokými abscesy, spondylodiscitidou, meningitidou nebo pneumonií, je nutné udržovat údolní hladiny v rozmezí 15–20 mg/l. Samostatná tabulka 5 je uvedena (vzhledem ke způsobu eliminace vankomycinu) pro pacienty v dialyzačním programu (20) a pro pacienty s peritoneální dialýzou (4), (tab. 5).

### Gentamicin

Gentamicin má nefrotoxické a ototoxické nežádoucí účinky. Toto riziko se zvyšuje při délce léčby více než 1 týden, při opakované léčbě aminoglykosidy během předchozích 1–3 měsíců, při dlouhodobě vysoké plazmatické koncentraci (15 mg/l déle než 4 hodiny) a při současném podání dalších preparátů, které narušují funkci ledvin, jako jsou glykopeptidová antibiotika, kolistin, cyklosporin, kličková diuretika, amfotericin B, nesteroidní antirevmatika a ACE inhibitory.

Účinnost aminoglykosidů závisí na vrcholové koncentraci – baktericidní efekt je závislý na poměru  $C_{\max}$  (maximální sérová koncentrace)/MIC (minimální inhibiční

Tab. 5. Určení dávky vankomycinu u hemodialyzovaných pacientů – úvodní a udržovací léčba

- Úvodní dávka dle tělesné hmotnosti
- Údolní sérové hladiny vankomycinu stanovovat před každou HD (denně, 3x týdně)
- Další dávka po ukončení HD

#### Dávkování vankomycinu – hemodialýza

Údolní sérová hladina (mg/l)	Dávka vankomycinu po HD
<10	1,5 g i.v.
10 – 15	1,0 g i.v.
15 – 20	0,5 g i.v.
>20	Vyčkat s podáním, denně vyšetřit hladiny a další dávku podat po poklesu hladiny pod 20 mg/l

- Úvodní dávka dle tělesné hmotnosti
- Údolní sérové hladiny vankomycinu stanovovat po 48 hodinách

#### Dávkování vankomycinu – peritoneální dialýza

Údolní sérová hladina (mg/l)	Dávka vankomycinu po HD
<10	1,5 g i.v.
10 – 15	1,0 g i.v.
15 – 20	0,5 g i.v.
>20	Vyčkat s podáním, denně vyšetřit hladiny a další dávku podat po poklesu hladiny pod 20 mg/l

Legenda: HD – hemodialýza, i. v. – intravenózně.

koncentrace), tedy čím vyšší vrcholová koncentrace v poměru k minimální inhibiční koncentraci léku, tím větší účinnost. Aminoglykosidy vykazují výrazný post-antibiotický efekt, kdy je růst mikrobů inhibován i po poklesu koncentrace léku pod minimální inhibiční koncentraci. Postantibiotický efekt závisí na vrcholové koncentraci a u **gramnegativních bakterií** může trvat 8–15 hodin. Proto je u **gramnegativních bakterií** výhodné podání gentamicinu jednou denně, při zhoršené funkci ledvin případně jednou za dva až tři dny.

Nefrotoxicita i ototoxicita (vestibulární i auditorní) aminoglykosidů je způsobena saturací tkání ledvin i vnitřního ucha při nízkých koncentracích a krátkodobá, velmi vysoká koncentrace nemá na saturaci další aditivní vliv. Nefrotoxicita se vyskytuje až u 10 % pacientů léčených gentamicinem a většinou je reverzibilní. Ototoxické nežádoucí účinky jsou většinou ireverzibilní.

První dávka gentamicinu je určena podle ideální (korigované) tělesné hmotnosti, protože distribuční prostor gentamicinu je především extracelulární tekutina (tab. 6). Tím se urychlí nástup jeho baktericidního působení dostatečným nasycením tkání. Gentamicin se z 80–90 % vylučuje nezměněn ledvinami s plazmatickým poločasem 6 hodin při normální funkci ledvin, a proto velikost další dávky a dávkovací interval závisí především na funkci ledvin. Při nitrožilním podání je vhodné gentamicin podávat v infuzi po dobu 30 minut. K výpočtu dávky lze také použít interaktivní kalkulačku: <http://infekce.cz/zprava17-06.htm>.



Tab. 6. Doporučená úvodní dávka gentamicinu u závažných infekcí způsobených gramnegativními původci. Určení dávky gentamicinu – úvodní a pokračovací léčba

## Určení první dávky

Clearance kreatininu (ml/s)	Tělesná hmotnost				
	40 – 49 kg	50 – 59 kg	60 – 69 kg	70 – 79 kg	>80 kg
<0,33	2,5 mg/kg (max. 180 mg) a poté zkontrolujte sérovou koncentraci gentamicinu po 24 hodinách				
0,33 – 0,49	180 mg po 48 h	200 mg po 48 h	240 mg po 48 h	240 mg po 48 h	260 mg po 48 h
0,50 – 0,65	200 mg po 48 h	240 mg po 48 h	280 mg po 48 h	300 mg po 48 h	320 mg po 48 h
0,66 – 0,84	240 mg po 48 h	280 mg po 48 h	320 mg po 48 h	360 mg po 48 h	400 mg po 48 h
0,85 – 1,00	200 mg po 24 h	240 mg po 24 h	280 mg po 24 h	300 mg po 24 h	320 mg po 24 h
>1,00	240 mg po 24 h	280 mg po 24 h	320 mg po 24 h	360 mg po 24 h	400 mg po 24 h

- Dle aktuální hmotnosti a clearance kreatininu
- 30minutová infuze se záznamem času počátku aplikace gentamicinu do dekursu

## Odběr krve

Za 6 – 14 hodin od počátku aplikace gentamicinu (se záznamem času odběru) ke stanovení sérové hladiny gentamicinu  
Pokračovací léčba – dávky dle nomogramu

Graf 1. Nomogram k stanovení dávky gentamicinu podle sérové koncentrace stanovené v určitém intervalu od předchozího podání  
(svíslé linie ohraničují interval nejvhodnější pro odběr vzorku)

## Monitorování koncentrace gentamicinu

## Monitorování koncentrace gentamicinu v případě clearance kreatininu nad 0,33 ml/s

- U všech dávek je nutné zaznamenat datum a čas podání
- Vzorek pro monitorování hladiny odeberte 6 – 14 hodin po začátku první dávky gentamicinu
- U všech dávek zaznamenejte do dekursu přesný čas podání a čas odběru krve
- Naměřenou hladinu zanepte do nomogramu a podle potřeby upravte dávku a dávkovací interval
- Nomogram doporučí jednu ze tří možností:
  - pokračujte ve stávajícím režimu
  - upravte dávkovací interval
  - vynechejte dávku a opakujte hladinu za 24 hodin
- Při nejistotě s interpretací výsledku se poraďte se zkušenějším lékařem
- Denně monitorujte koncentraci kreatininu
- Hladiny gentamicinu odebrané 6 – 14 hodin po podání infuze kontrolujte každé dva dny
- V případě nečekaně vysoké hladiny gentamicinu v séru nebo při změně renálních funkcí může být nutné monitorovat hladiny denně

Monitorování hladin gentamicinu podle závažnosti stavu, stupně poruchy funkce ledvin a (ne)stability funkce ledvin provádět denně, obden, nebo 2x týdně, s následnou úpravou dávky a intervalu.

## Monitorování koncentrace gentamicinu v případě clearance kreatininu pod 0,33 ml/s

- Odeberte vzorek krve 24 hodin po první infuzi gentamicinu
- U všech dávek i odběru vzorků na stanovení koncentrace zaznamenejte do dekursu přesný čas podání
- Pokud léčba pokračuje, další hladiny nabírejte nejméně jednou za 24 hodin a další dávku podejte až naměřená koncentrace klesne pod 1 mg/l
- Bez konzultace s mikrobiologem nebo infektologem nemá léčba trvat déle než 3 – 4 dny
- Cave! Tento postup není určen pro pacienty s významnou poruchou funkce ledvin nebo v dialyzačním programu
- V případě, že přínos léčby převyšuje rizika, je nutné individuálně konzultovat s antibiotickým střediskem, případně klinickým farmaceutem či farmakologem

Stanovení koncentrace gentamicinu za 6–14 hodin po podání eliminuje možné nepřesnosti při odběru krátce po podání pro stanovení vrcholových hladin. Použití nomogramu umožňuje spolehlivě odhadnout rychlost vylučování a určit další dávkovací interval (31, 32), (graf 1). Oproti rozšířenému vyšetřování údoľních hladin před podáním další dávky se zde eliminuje riziko nesprávného podání buď příliš velké dávky před dostupností výsledku, nebo naopak významná prodleva v podání další dávky při čekání na výsledek. To nijak nebrání klinikům zkontrolovat dosažení dostatečně nízké údoľní hladiny před podáním další dávky stanovením údoľní hladiny u pacientů s nestabilní funkcí ledvin nebo jinými faktory, které zvyšují riziko.

Uvedené postupy TDM gentamicinu a vankomycinu jsou používány v Nemocnici České Budějovice, a. s., a byly převzaty ze skotského národního doporučeného postupu se svolením pracovní skupiny Scottish Antimicrobial Prescribing Group (31, 32), která společně s autory výpočetní tabulky a NHS (National Health Service) Greater Glasgow and Clyde nenese žádnou odpovědnost za jakékoliv následné úpravy a změny ve výpočetní tabulce.

## Vorikonazol

Vorikonazol má široké terapeutické spektrum a inter-individuálně rozdílnou geneticky podmíněnou rychlost eliminace. Proto je při dlouhodobé léčbě žádoucí sledovat

jeho údolní hladiny, kdy hladiny nad 5,5 mg/l jsou spojeny s vyšším rizikem očních, psychických a kožních nežádoucích účinků, zatímco hladiny pod 2 mg/l jsou spojeny s vyšším rizikem selhání léčby.

### Biofilm: Rifampicin a ciprofloxacin

Rifampicin má prokazatelnou protibiofilmovou aktivitu u stafylokoků a zčásti i enterokoků (6, 43). Výhodou uvedených přípravků je možnost perorálního podání. Nevýhodou je jednak častá gastrointestinální intolerance, jednak vysoké riziko lékových interakcí v důsledku indukce jaterních enzymů (cytochromu P450).

U gramnegativních původců se za protibiofilmová antibiotika považují fluorochinolony. Problémem je narůstající rezistence proti ciprofloxacinu u řady gramnegativních bakterií.

### Průnik antibiotik do tkání kolem infikovaného protetického materiálu

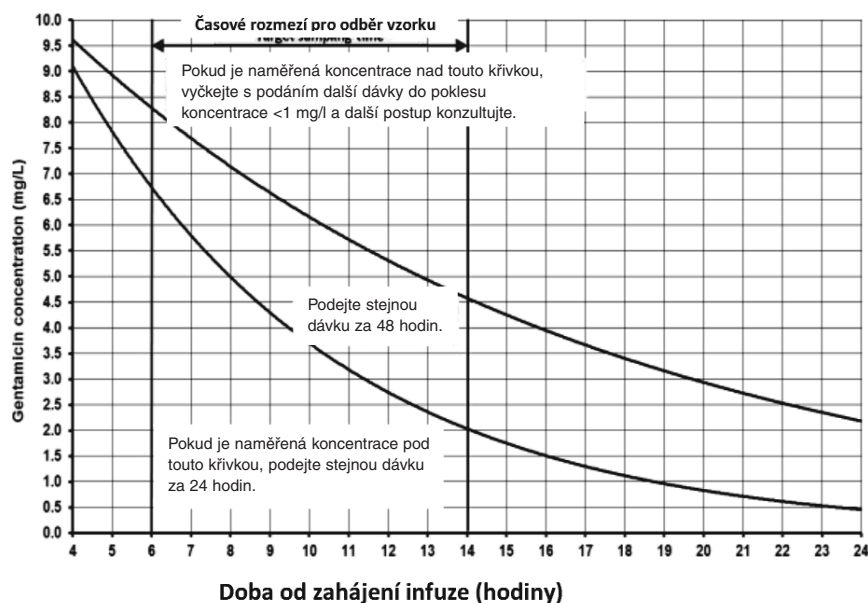
Klinické projevy periprotetické infekce se mohou pohybovat v rozmezí od celkem nenápadného zánětu až po velmi těžce probíhající septické stavy. Ve všech případech je nutné zahájit léčbu podáním antibiotika při horní hranici registrovaného dávkování, a to kvůli rychlému potlačení systémového zánětu a sepse, jsou-li přítomny, ale také pro dosažení co nejvyššího gradientu a co nejlepšího průniku do hůře prokrvených, a tedy hůře dosažitelných (léčitelných) oblastí kolem endoprotézy. Po zvládnutí septického stavu a nasycení kloubních tkání po prvních cca 2 týdnech podávání antibiotik je již možné přejít na udržovací perorální antibiotickou léčbu, která zvýší komfort pacienta a umožní alespoň část léčby absolvovat v domácím prostředí, byť u některých jen dočasně mezi případnými dalšími chirurgickými výkony (35).

Výjimku v nutnosti nitrožilního podání tvoří antibiotika s velmi vysokou biologickou dostupností při perorálním podání, kde nitrožilní podání je opodstatněné v případě septického stavu, zvracení a poruch střevní absorpce či pasáže. Mezi léky, které při dobrém stavu pacienta lze podat perorálně bez ztráty vysoké účinnosti nitrožilního podání, patří kotrimoxazol, linezolid, fluorochinolony, metronidazol a případně klindamycin pro dlouhodobou supresivní léčbu.

### Nežádoucí účinky

U všech antibiotik lze očekávat kožní a gastrointestinální nežádoucí účinky různé intenzity a závažnosti. Některé mohou odeznít při pokračování léčby, a proto záleží na klinickém úsudku ošetřujících lékařů, zda se jedná

Graf 1. Monitorování koncentrace gentamicinu



### MONITOROVÁNÍ KONCENTRACE GENTAMICINU

1. Odeberte vzorek krve 6-14 hodin po začátku první infuze.
2. Do dekurzu zapište přesný čas podání gentamicinu a čas odběru vzorku.
3. Vyznačte stanovenou koncentraci do grafu.
4. Graf doporučuje jednu ze 3 možností: (1) pokračujte ve stávajícím režimu, (2) upravte dávkovací interval nebo (3) vynechte dávku a opakujte hladinu za 24 hodin.
5. Při nejistotě s interpretací výsledku se poraďte se zkušenějším lékařem.
6. Denně monitorujte koncentraci kreatininu.
7. Hladiny gentamicinu odebrané 6-14 hodin po podání infuze kontrolujte každé dva dny.
8. U nečekaně vysoké hladiny nebo při změně renálních funkcí může být nutné monitorovat hladiny denně.

o reakci zvládnutelnou nebo nezvládnutelnou podáním symptomatické léčby, například antiemetik nebo antihistaminik. Nejvýznamnější specifické nežádoucí účinky jsou uvedeny pro každé antibiotikum v tabulce v elektronické verzi doporučeného postupu. Samostatnou, u starší populace velmi významnou hrozbou při dlouhodobé antibiotické léčbě, je riziko střevní dysmikrobie, nebo dokonce klostridiové kolitidy. V případě rozvoje průjmů je nutné na tuto závažnou komplikaci myslet a aktivně po ní pátrat. Preventivních opatření z pohledu individuálního pacienta není tolik jako z pohledu hygieny pracoviště a rukou ošetřujícího personálu, ale podávání probiotik, kvalitní nutrice, časná mobilizace a především včasné propuštění z nemocnice mohou toto riziko snížit.

### DISKUSE

Tento doporučený postup se nezabývá diagnostikou infekce kloubních náhrad ani způsoby odběru a vyšetření biologického materiálu a jejich úskalími. V současné době existuje několik definic infektu kloubní náhrady, které se z větší části překrývají (22, 23). Poměrně rychle postupuje také vývoj mikrobiologických a molekulárně genetických diagnostických metod. Na rozdíl od toho nová antibiotika přicházejí do klinické praxe nepříliš

často a ošetřující lékaři musejí využít do maxima ta antibiotika, která jim jsou dostupná. Současně se tento doporučený postup nezabývá lokálním podáním antibiotik v nosičích, což je další poměrně dynamická oblast, kde zatím nebylo v odborných kruzích dosaženo všeobecného konsenzu.

### Registrovaná indikace pro léčbu kostí a kloubů (a podání off-label)

V některých případech jsou uváděna jako léky volby (případně jako alternativní léčba) antibiotika, u kterých není infekce kostí a kloubů uvedena v oddíle Terapeutické indikace v Souhrnu údajů o přípravku. U co-trimoxazolu je dokonce uvedena infekce kostí jako kontraindikace. V případě periprotetické infekce se však jedná o použití výjimečné v situacích, kdy není dostupná lepší alternativa ve zvýšeném dávkování a v souladu s publikovanými studiemi účinnosti daného antibiotika v této indikaci. Toto podání off-label je podloženo četnými studiemi (uvedeny v seznamu literatury zahraničních doporučených postupů, ze kterých jsme vycházeli), zatímco údaje uvedené v Souhrnu informací o přípravku především u starších antibiotik vycházejí z klinických studií často desítky let starých a již nereflexují aktuální stav poznání.

Jeden z recenzentů (prof. Beneš) navrhuje sjednocení léčby akutní stafylokokové infekce kloubní náhrady kombinací co-trimoxazol a rifampicin na dvanáctihodinový interval, vzhledem k většímu pohodlí pro pacienta, i když námi navrhované schéma v doporučení považuje za formálně správné. V tomto případě doporučuje podat co-trimoxazol v dávce 1 440 mg po 12 hodinách. Stejný recenzent se domnívá, že na udržovací dlouhodobou supresivní léčbu stafylokokové infekce TEP stačí podávat co-trimoxazol v dávce 1x denně a proti streptokokům podávat penicilin V 3x denně a amoxicilin 2x denně. Jeho názor prezentujeme, ale vzhledem k doporučení IDSA (23), ze kterého jsme v tomto případě vycházeli a ve kterém jsme nechtěli měnit dávkování, ale pouze upravovat antibiotika dle dostupnosti v našem regionu, v předkládaném doporučení ponecháváme dávkování navržené touto organizací, vycházející z publikovaných studií.

## ZÁVĚR

Úspěšná léčba infekce totální kloubní náhrady vyžaduje vždy co nejpřesnější diagnostiku, adekvátní operační ošetření a dobře cílenou antibiotickou terapii. Dle našeho názoru mají být v souladu se světovým trendem pacienti s periprotetickým infektem léčeni na specializovaném pracovišti, které disponuje multioborovým týmem složeným z ortopedů, mikrobiologů, infektologů a dalších specialistů s dostatečným materiálním zázemím. Vlastní revize infikované náhrady patří do rukou nejzkušenějších lékařů zabývajících se revizemi totálních náhrad. Při dodržení všech zásad je úspěšnost léčby těchto pacientů vysoká. Správná volba antibiotika, jeho dávka a doba podávání je zásadní a měla by být vždy vybrána na základě kultivace a určení citlivosti či rezistence přítomného kmene s nutností použití protibiofilmové složky

léčby v případě přítomnosti cizorodého materiálu. Předkládané doporučení není jedinou možnou léčbou pacientů s IKN, ale může být dobrým návodem pro většinu případů.

Elektronickou formu doporučení včetně tabulek interakcí a nežádoucích účinků zvolených antibiotik lze najít na adrese: <http://infekce.cz/DoporTEP17.htm>

Interaktivní kalkulačku a postup pro určení vhodné počáteční i pokračovací dávky vankomycinu a gentamicinu lze najít na adrese: <http://infekce.cz/zprava17-06.htm>

### Poděkování

*Děkujeme všem recenzentům za jejich připomínky, které vedly ke zlepšení předkládaného doporučení. Za cenné podněty děkujeme prof. MUDr. Jiřímu Benešovi, CSc., a doc. MUDr. Olze Džupové, Ph.D., z Infekční kliniky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce, MUDr. Adamu Vitoušovi z Infekčního oddělení Krajské nemocnice Liberec, a. s., MUDr. Lence Vojtilové, Ph.D., z Kliniky infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno a doc. MUDr. Hanuši Rozsypalovi, CSc., z Kliniky infekčních a tropických nemocí 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Bulovce.*

## Literatura

1. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 3):76–98.
2. Aaron JT, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:302–345.
3. Bartalesi F, Fallani S, Salomoni E, Marcucci M, Meli M, Pecile P, Cassetta MI, Latella L, Bartoloni A, Novelli A. *Candida glabrata* prosthetic hip infection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2012;41:500–505.
4. Bednářová V, Dusilová Sulková S (eds). *Peritoneální dialýza*. 2. rozšířené vydání. Maxdorf, Praha, 2011.
5. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arıkan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, Jensen HE, Lass-Flörl C, Richardson MD, Akova M, Bassetti M, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Garbino J, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Roilides E, Viscidi C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 7):9–18.
6. El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Razonable RR, Sia IG, Virk A, Walker RC, Steckelberg JM, Wilson WR, Hanssen AD, Osmon DR. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:961–967.
7. Gallo J, Landor I, Vavřík P. Současné možnosti prevence infekcí kloubních náhrad. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2006;73:229–236.
8. Gallo J. Předoperační diagnostika infekcí kloubních náhrad. *Ortopedie.* 2017;11:75–81.
9. Haber J, Ráčil Z., Dragoň L, Mallátová N, Cetkovský P, Horáková J, Kocmanová I, Kouba M, Weinbergerová B, Múdry P, Sedláček P, Sejnová D, Žák P, Mayer J. Léčba invazivního kandidového onemocnění a hematogenní kandidové infekce - doporučení odborníků s podporou CELL. *Postgrad Med.* 2014;16(příl 3):11–13.



10. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, Anderson TL, Roberts SA, Warren SJ, Gao W, Howden BP, Johnson PD. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1654–1663.
11. Chrdle A, Stárek M. Listeriový infekt umělé kloubní náhrady. *Klin Mikrobiol Inf Lék*. 2011;17:62–66.
12. Jahoda D, Nyč O, Pokorný D, Landor I, Sosna A. Antibiotika v prevenci infekčních komplikací u operací kloubních náhrad. *Acta Chir Orthop. Traumatol Cech*. 2006;73:108–114.
13. Jahoda D, Nyč O, Šimsa J, Kučera E, Hanek P, Chrz P, Pokorný D, Tawa N, Landor I, Sosna A. Výskyt pozdní hematogenní infekce kloubních náhrad v našem souboru a návrh systému prevence. *Acta Chir Orthop. Traumatol Cech*. 2007;74:397–400.
14. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhav A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet*. 2016;387:386–394.
15. Kim SJ, Huh J, Odrobina R, Kim JH. Systemic review of published literature on candida infection following total hip arthroplasty. *Mycopathologia*. 2015;179:173–185.
16. Koehler P, Tacke D, Cornely OA. Aspergillosis of bones and joints – a review from 2002 until today. *Mycoses*. 2014;57:323–335.
17. Leroux S, Ullmann AJ. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:1115–1121.
18. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52:18–55.
19. Marculescu C.E, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, Osmon DR. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis*. 2006;42:471–478.
20. Novák I, Matějovič M, Černý V (eds). *Akutní selhání ledvin a eliminační techniky v intenzivní péči*. Maxdorf, Praha, 2008.
21. Musil D, Stehlík J, Abman K. Algoritmus diagnostiky a léčby u infekce totálních náhrad. *Ortopedie*. 2017;11:89–96.
22. Ochsner PE, Borens O, Bodler P, Broger I, Eich G, Hefti F, Maurer T, Nötzli H, Seiler S, Suva D, Trampuz A, U kay I, Vogt M, Zimmerli W. Infections of the musculoskeletal system. Basic principles, prevention, diagnosis and treatment. Grandvaux, Switzerland, 2014.
23. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson W. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1–25.
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Executive summary: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:409–417.
25. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1–50.
26. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, jr, Calandra TF, Edwards JE, jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503–535.
27. Phelan D.M., Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD. Delayed re-implantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002;34:930–938.
28. Račil Z, Kocmanova I, Haber J. Léčba invazivní aspergilózy – doporučení odborníků s podporou CELL. *Postgrad Med*. 2014;16:3.
29. Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL. Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;414:55–60.
30. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:82–98.
31. Scottish Antimicrobial Prescribing Group Guidance: available at: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/sapg/SAPG\\_Intravenous\\_vancomycin\\_adults\\_Pulsed\\_infusion\\_.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/sapg/SAPG_Intravenous_vancomycin_adults_Pulsed_infusion_.pdf), accessed on 22 April 2015.
32. Scottish Antimicrobial Prescribing Group Guidance: available at: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SAPG/Quality\\_Improvement/Gr eater\\_Glasgow\\_and\\_Clyde](http://www.scottishmedicines.org.uk/SAPG/Quality_Improvement/Gr eater_Glasgow_and_Clyde), accessed on 28 January 2016.
33. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43:961–967.
34. Tan TY, Ng SY, He J. Microbiological characteristics, presumptive identification, and antibiotic susceptibilities of *Staphylococcus lugdunensis*. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2393–2395.
35. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN; IDSA. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1651–1672.
36. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:243–251.
37. Ueng SW, Lee CY, Hu CC, Hsieh PH, Chang Y. What is the success of treatment of hip and knee candidal periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res*, 471:3002–3009, 2013.
38. van der Mee-Marquet N, Achard A, Mereghetti L, Danton A, Minier M, Quentin R. *Staphylococcus lugdunensis* infections: high frequency of inguinal area carriage. *J Clin Microbiol*. 2003;41:1404–1409.
39. Vaudaux P, Kelley WL, Lew DP. *Staphylococcus aureus* small colony variants: difficult to diagnose and difficult to treat. *Clin Infect Dis*. 2003;43:8:968–970.
40. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327–360.
41. Weightman NC, Allerton KE, France J. Bone and prosthetic joint infection with *Staphylococcus lugdunensis*. *J Infect*. 2000;40:98–99.
42. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. *Propionibacterium acnes*: an agent of prosthetic joint infection and colonization. *J Infect*. 2007;55:119–124.
43. Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*. 1998;279:1537–1541.
44. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351:1645–1654.

**Korespondující autor:**

MUDr. David Musil, Ph.D.  
V Hluboké cestě 18  
370 06 České Budějovice  
E-mail: musil@nemcb.cz