

INTÉZMÉNYI PROTÉZIS INFEKCIÓS IRÁNYELV FEJLESZTÉS MÓDSZERTANA ÉS EREDMÉNYEI

Nagy Eszter, Gyimesi Nóra, Bor Andrea, Kovács Gábor, Flóris István, Süle András
Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Intézet

Bevezetés

Az utóbbi években világszerte megnövekedett a primer és revíziós nagyízületi protézis műtétek száma, ebből fakadóan a várható szövődmények előfordulása is emelkedik. Az elsődleges csípőprotézis beültetés esetén a periprotetikus ízületi infekciók (PJI) incidenciája elérheti a 0.2%-2%-ot, revíziós műtétek esetén az 5%-ot. A PJI kezelésében az evidencia alapú eljárások és a klinikai gyakorlat, valamint a klinikai szakértők ajánlásainak különbözőségei nagymértékű ellátási variabilitást eredményezhetnek.

A protézis infekciók kezelése komplex stratégiát igényel, jelentős költségherrel jár az operáció és az antibiotikum terápia sajátosságai miatt. Mindezek alapján felmerült az igény egy helyi viszonyokra adaptált, nemzetközi irányelveken és konszenzusokon nyugvó intézményi protokoll kialakítására, melynek használatával elősegíthető a racionális gyógyszeralkalmazás és az intézményi gyógyszergazdálkodás optimalizálása.

Célkitűzés

Célul tűztük ki a protézis infekciók intézményi antibiotikum-terápiás irányelvének előkészítését, a formulárium vonatkozó részeinek szerkesztését.

Módszer

Az ajánlás hátterét - hazai szabályozás hiányában - magas evidencia szintű, nemzetközileg elfogadott irányelvek, konszenzusok felhasználásával alakítottuk ki. A folyamat során a multidiszciplinaritást megfelelő jártassággal rendelkező szakértők bevonásával és szakterületenkénti feladatok kijelölésével biztosítottuk. Az intézeti gyógyszerterár szakfeladatát, a formulárium vonatkozó részeinek szerkesztését szakmai szempontrendszer mentén, a szakemberek elvárásainak figyelembe vételével végeztük. A résztvevőkkel folytatott egyeztetések alapján elkészült tervezetet infektológus szakorvos szakmai koordinálásával alakítottuk ki. A helyi adaptálási lehetőségek egy megbeszélés keretében kerültek megvitatásra.



Eredmény

Pro-Implant Foundation által ajánlott célzott terápia									
Kórokozó	Antibiotikum	Dózis	Időtartam	WHO DDD	PDD	NTK	Pénznm		
Kórokozó Staphylococcus spp. Oxacillin/methicillin érzékeny	1. Flucloxacillin	4x 2 g	iv	Általában 2 hét	2 g	8 g			
	+/- Fosfomicin	3x 5 g	iv	Általában 2 hét	8 g				
	2 hetet követően érzékenység szerint	Rifampicin*	2x 450 mg	po	10 hét	0,6 g	0,9 g	339	Ft
	+	Levofloxacin	2x 500 mg	po		0,5 g		187	Ft
	vagy	Sulfamethoxazol/trimethoprim	3x 960 mg	po		2,4 g	1,92 g	105	Ft
	vagy	Doxycyclin	2x 100 mg	po		0,1 g	0,2 g	45	Ft
	vagy	Fuzidinsav	3x 500 mg	po		1,5 g			
	1. Vancomycin	2x 1 g	iv	Általában 2 hét	2 g	2 g		3000	Ft
	vagy	Daptomycin	1x 8 mg/kg	iv	Általában 2 hét	0,28 g			
Oxacillin/methicillin rezisztens	+/- Fosfomicin	3x 5 g	iv	Általában 2 hét	8 g				
	2 hetet követően érzékenység szerint	Rifampicin*	2x 450 mg	po	10 hét	0,6 g	0,9 g	339	Ft
	+	Levofloxacin	2x 500 mg	po	10 hét	0,5 g		187	Ft

IDSA által ajánlott célzott terápia									
Kórokozó	Antibiotikum	Dózis	Időtartam	WHO DDD	PDD	NTK	Pénznm		
Enterococcus spp. Penicillin érzékeny	Preferált	Benzydipenicillin (G)	*6x 4 millió U	iv	3,6 g= 6 millió U	5x2,4 g= 5x4 millió U	7081		Ft
	vagy	Ampicillin	*6x 2 g	iv	6 g	8 g	1761		Ft
	+/- Aminoglikozid			4-6 hét	0,24 g	0,24 g	284		Ft
	Alternatív	* Vancomycin	2x 15 mg/kg	iv	2 g	2 g	3000		Ft
	vagy	Daptomycin	1x 6 mg/kg	iv	0,28 g				
	vagy	Linezolid	2x 600 mg	(iv)po	1,2 g	1,2 g	20321		Ft
	+/- Aminoglikozid			4-6 hét	0,24 g	0,24 g	284		Ft
	Preferált	* Vancomycin	2x 15 mg/kg	iv	2 g	2 g	3000		Ft
	+/- Aminoglikozid			4-6 hét	0,24 g	0,24 g	284		Ft
Penicillin rezisztens	Alternatív	Daptomycin	1x 6 mg/kg	iv	0,28 g				
	vagy	Linezolid	2x 600 mg	(iv)po	1,2 g	1,2 g	20321		Ft
	+/- Aminoglikozid			4-6 hét	0,24 g	0,24 g	284		Ft

Pseudomonas aeruginosa	Preferált	Cefepim	2x 2 g	iv	4-6 hét	4 g			
	vagy	* Meropenem	3x 1 g	iv	4-6 hét	3 g	3 g	8370	Ft
	+/- Aminoglikozid			4-6 hét	0,24 g	0,24 g	284		Ft
	Alternatív	Ciprofloxacín	2x 750 mg	po	1 g	1,5 g	88,5		Ft
			2x 400 mg	iv	0,8 g	0,8 g	1510		Ft

dr. Nagy Eszter
Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Intézet
1076 Budapest, Péterfy Sándor u. 8-20.
E-mail: nagy.eszter@peterfykh.hu



Általános megfontolások

Antimikrobiális szerek alaplístára vételének értékelésekor a hatóanyag mikrobiológiai aktivitását, a farmakokinetikai és farmakodinámiás profilját, a rezisztencia potenciálját, a biztonságossági és mellékhatás profilját, valamint a készítmény költségvonzatát szükséges számításba venni. A protézis infekció sajátossága, hogy az antibiotikumok számára nehezen hozzáférhető anatómiai területeket érint, az implantátumokat borító biofilm mátrix áttörésére alkalmas hatóanyagok száma limitált, ezért a farmakokinetikai megfontolások kiemelt figyelmet érdemelnek. Az intézményi keretgazdálkodás optimalizálása szempontjából azonban egyre nagyobb jelentőségűek a költséghatékonyságot szem előtt tartó intézkedések. Ha egy adott indikációban hasonló hatékonyságú alternatíva is elérhető, akkor a kiválasztás alapja a formulára szerkesztés elveinek megfelelően a relatív hatékonyság, biztonságossági profil, minőség, elérhetőség és a költségek kritikus értékelése alapján történik.

Intézményi szempontok

A helyi gyakorlatban korábban nem alkalmazott, de nemzetközi irányelvekben ajánlott készítmények alaplístára vételének szükségességét mérlegeltük. Figyelembe vettük a terápiás előnyöket, helyettesíthetőséget, a terápia többletköltségeit, a készítmény beszerezhetőségét.

Helyi antibiotikum rezisztencia mérséklése:

- egyes széles spektrumú antibiotikumok túlhasználatának visszaszorítása (pl. clindamycin, ceftriaxon, fluorokinolonok)
- cycling vagy rotation stratégia alkalmazása a Gram-negatív patogének antibiotikum rezisztenciájának csökkentése céljából
- szekvenciális terápia propagálására – spektrumszűkítés (de-eszkaláció) és/vagy per os készítményre történő váltásra bizonyos kritériumok teljesülése esetén

Trendek a nemzetközi gyakorlatban

A szakmai konszenzusok és ajánlások a 2-6 hetes kezdeti intravénás terápia mellett foglaltak állást, ezzel szemben a legutóbbi Philadelphia konszenzuson (2018. november) felvetették a korai - 5-7 nap parenterális adást követően – orális készítményre váltást, ami 83%-os támogatottsággal, erős konszenzusként került elfogadásra. A kifejtésben utaltak az akkor még folyamatban lévő OVIVA vizsgálatra, melynek eredményeire várakozással tekintettek. A 2019. januári eredmények tükrében, miszerint az orális terápia non-inferiornak bizonyult a parenterális terápiával szemben, a jövőben várhatóan a szakmai állásfoglalások, irányelvek is eszerint fognak módosulni.

Konszenzusos döntést igénylő kérdések

- Jó biohasznosulású és csontpenetrációjú orális készítményekre váltás lehetőségei
- Rifampicin biztonságos alkalmazása
- Lokálisan alkalmazható antibiotikumok körének meghatározása
- Revíziós műtétek célzott terápiás algoritmusának kidolgozása



Klinikai vizsgálatok, melyek megalapozhatják a döntéseket

Az antibiotikum terápia időtartamára vonatkozóan jelenleg a DATIPO III. fázisú klinikai vizsgálat zajlik. Az INFORM vizsgálat az 1 és 2 lépéses revízió összehasonlításával foglalkozik. Philadelphia konszenzusban az orális antibiotikum adását kedvezőnek nyilvánították az OVIVA vizsgálat eredményeinek közzététele előtt.

Pro-Implant Foundation által javasolt empirikus terápia						
Antibiotikum	Dózis	Beadási WHO DDD	PDD	NTK	Pénznm	
1. Amoxicillin/clavulánsav	3x 1,2 g	iv	3,6 g	3,6 g	912	Ft
vagy	Ampicillin/sulbactam	3x 3 g	iv	9 g	9 g	4671 Ft
+/- Vancomycin*	2x 1 g	iv	2 g	2 g	3000	Ft
2. Nem anafilaxiás penicillin allergia esetén						
Cefazolin	3x 2 g	iv	3 g	6 g	1728	Ft
vagy	Cefuroxim	3x 1,5 g	iv	3 g	4,5 g	1104 Ft
3. Cefalosporin allergia/ anafilaxiás penicillin allergia esetén						
Vancomycin	2x 1 g	iv	2 g	2 g	3000	Ft
vagy	Daptomycin	1x 8 mg/ttkg	iv	0,28 g		
Magyarországon törzkönyvezt, jelenleg nincs tényleges forgalomban, rendelése						

