

# Antibiotika v kostním cementu

**Michal Svoboda, Jiří Gallo, Miroslava Mrňková**

Ortopedická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Akrylátový cement se v ortopedii užívá již více než 60 let a má velmi široké využití. Jeho hlavní indikací je fixace implantátů a dočasná či trvalá výplň dutin. Kostní cement je velmi oblíbený díky kombinaci svých fyzikálních vlastností, kterými jsou dobrá tvárnost, pevnost a schopnost vylučovat antibiotika (ATB) do okolních tkání po dlouhou dobu v relativně stabilní koncentraci. Koncentrace ATB v okolí cementu je mnohonásobně vyšší, než jsou minimální inhibiční koncentrace většiny bakterií. Sérové koncentrace ATB jsou však zanedbatelné. Rychlost uvolňování ATB závisí na porositě, homogenitě a viskozitě cementu, poměru povrchu k objemu, a hlavně na celkovém množství ATB v cementu.

ATB vhodné k impregnaci cementu musí být termálně i chemicky stabilní, dostupné v práškové formě, baktericidní a širokospektré. Nesmí vyvolávat alergické reakce nebo rezistenci bakterií a dále nesmí výrazně zhoršovat mechanické vlastnosti cementu. ATB impregnovaný kostní cement se užívá k léčbě a prevenci infekce kloubní náhrady, k léčbě osteomyelitidy i infikovaných defektů měkkých tkání, k výplni kostních defektů nebo k tvorbě nitrodřeňových cementových hřebů.

Hlavními komplikacemi užití ATB cementů je potenciální toxicita antibiotik, indukce antibiotické rezistence a alergická reakce. Experimentálně se ATB cement obohacuje o další látky, které modifikují jeho vlastnosti. Další materiály, které by měly stejně příznivé vlastnosti jako ATB cement, ale navíc by byly biodegradabilní, jsou předmětem intenzivního výzkumu.

**Klíčová slova:** antibiotiky impregnovaný kostní cement, polymethylmethakrylát, infekce, antibiotika, infekce kloubní náhrady, dýza kolena, osteomyelitida.

## Antibiotic-loaded bone cement

Polymethyl methacrylate (PMMA) bone cement has been used in orthopaedic surgery in a wide spectrum of indications. The main purpose of PMMA cement is to fix implants to the bone and to fill cavities or bone defects. Bone cement is a very successful material thanks to its perfect physical properties, such as plasticity, stability and the ability to elute antibiotics to the adjacent tissues at relatively stable rates over a long period.

The concentration of antibiotics in the tissues adjacent to the antibiotic-impregnated bone cement (AIBC) is much higher than the minimal inhibitory concentrations of most bacteria. On the other hand, the serum antibiotic levels remain negligible. The elution characteristics depend on cement porosity, homogeneity and viscosity as well as on the volume-to-surface ratio and total dose of antibiotics.

Not every antibiotic is suitable for impregnation of PMMA cement. The ideal antibiotic has a broad antibacterial spectrum and must be bactericidal, thermally and chemically stable and available in the powder form. It must not induce allergic reactions or bacterial resistance or impair the mechanical properties of the cement.

The AIBC is used in prevention and treatment of prosthetic joint infection, in treatment of osteomyelitis and infected soft tissue defects. It is a perfect material for bone defect filling or cemented intramedullary nails.

The main complications of AIBC administration are possible toxicity of antibiotics, allergic reactions and induction of antibiotic resistance.

There have been many experiments carried out on other substances that could be suitable for cement impregnation. These substances modify the properties of cement or the elution characteristics of antibiotics. The aim of current research is to develop a new material, which would have as good properties as PMMA cement has and would be biodegradable in addition.

**Key words:** antibiotic-impregnated bone cement, antibiotic-loaded bone cement, polymethyl methacrylate, infection, antibiotics, prosthetic joint infection, knee fusion, knee arthrodesis, osteomyelitis.

## Úvod

Polymethylmethakrylát (PMMA) neboli akrylátový kostní cement je syntetická látka, která je v ortopedii hojně užívána k fixaci implantátů do kosti a k dočasné či trvalé výplni dutin nejrůznějšího původu. Před aplikací je viskózní a dobře tvarovatelný a během polymerizace tuhne, ztrácí svou plasticitu a získává tvrdost srovnatelnou s tvrdostí kortikální kosti. PMMA je dodáván ve dvou částech: práškový polymer a tekutý monomer. Obě složky se smíchají na operačním sále krátce před implantací do těla pacienta. Nastává exotermická chemická reakce, při které z molekul monomeru a polymeru vzniká obrovská molekula tvrdého PMMA.

Kostní cement má vedle tvárnosti a pevnosti ještě jednu velmi důležitou vlastnost: je možné ho impregnovat antibiotiky, která se ve velkých koncentracích vylučují do okolních tkání. Proto má dnes kostní cement nezastupitelnou roli v léčbě infekcí pohybového aparátu.

Třetím hlavním úkolem kostního cementu je stabilita, kterou dává končetině například při vyplnění kostního defektu nebo při déze cementovaným hřebem.

## Farmakodynamika

Antibiotika (ATB) a cement jsou obecně vybírána a připravovány tak, aby bylo dosaženo masivního uvolnění velkého množství antibiotik v prvních hodinách a poté co nejdelší stálé eluce udržující koncentraci ATB v přilehlých tkáních nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) většiny bakterií. Pouze malý podíl z celkového množství přimíchaného antibiotika se uvolňuje z cementu do okolních tkání. Průměrně 5,78 % u gentamicinu (1), maximálně asi 10 % u vancomycinu (2). Záleží na způsobu přípravy a typu cementu.

Uvolňování ATB z cementu je nejrychlejší během prvních desítek hodin a potom postupně klesá. V literatuře lze nalézt různé údaje o tom, jak dlouho má koncentrace ATB v okolí cementu hodnotu nad předpokládanou inhibiční koncentrací. Nejčastěji se uvádí, že by mohlo jít o několik dnů, minimálně jedna studie uvádí až 6 měsíců (3). Záleží samozřejmě na mnoha faktorech. Eluce antibiotik z cementu poté neustává, ale dostává se pod detekovatelnou koncentraci. S odstupem času může znovu skokově narůst vlivem neúměrného mechanického namáhání cementu, které vede k mikrofrakturám nebo

abrazí cementu. Zřejmě proto uvádí jedna studie, že se dostatečné terapeutické koncentrace antibiotik uvolňovaly z povrchu právě extrahovaného cementového spaceru PROSTALAC ještě 4 měsíce po implantaci (4).

Eluce ATB z povrchu kostního cementu je ovlivněna několika faktory:

### Porozita cementu

Porozitu cementu lze ovlivnit technikou míchání a výběrem cementu. Pro impregnaci antibiotikem se dlouhodobě osvědčil cement Palacos (Heraeus; nyní Zimmer) právě pro svou výraznou porozitu, jež významně zvyšuje podíl antibiotika, které se uvolňuje do okolních tkání (2). Vysoká porozita cementu nejen zvyšuje rychlost uvolňování ATB z cementu, ale též prodlužuje celkovou dobu efektivního uvolňování ATB.

Vakuové míchačky byly navrženy proto, že míchání cementu ve vakuu snižuje jeho porozitu, a tím zvyšuje jeho pevnost. V této souvislosti bylo poněkud překvapivě zjištěno, že Palacos R míchaný ve vakuu uvolňuje více ATB než Palacos R míchaný ručně (2). Na stranu druhou je zřejmé, že ruční míchání je méně dokonalé a nevede k homogennímu rozložení směsi ATB a PMMA, tedy ani stejnoměrné eluci antibiotika ve všech částech cementového spaceru.

### Homogenita

Kostní cement s ATB musí být důkladně promíchán do homogenní směsi, jinak se nedá předpovědět rychlost eluce ATB z cementu a dosažitelná koncentrace antibiotika v přilehlých tkáních. Přitom i drobné znečištění může změnit eluční charakteristiky cementu (5). V krajním případě může dojít k nekontrolovatelnému uvolnění vyšší dávky ATB do systémové cirkulace nebo naopak k dlouhodobé eluci subinhibičních koncentrací ATB, které můžou indukovat vznik rezistence na ATB u přežívajících bakterií a následnou kolonizaci povrchu cementu rezistentními bakteriemi.

### Pořadí míchání složek ATB cementu

Pokud se nejprve smíchá monomer s polymerem a teprve poté se přidá vancomycin, celkové množství uvolněného ATB za následujících 6 týdnů bude vyšší než při použití běžného postupu, kdy se nejprve smíchá práškový

polymer a práškové ATB a až potom se přilévá monomer (6).

### Viskozita

Viskóznější cementy obvykle déle tuhnou. Už během fáze tuhnutí se uvolňuje ATB i z hloubky cementu, a proto je dosaženo rychleji vyšší koncentrace ATB ve tkáních kolem cementu (5).

### Poměr povrchu k objemu

Keating prokázal, že řetězec kuliček ATB cementu má lepší účinek v potlačení hluboké infekce při otevřených frakturách než cementový nitrodřeňový hřeb stejného objemu a dávky ATB (6). Eluce ATB z cementového řetězce je vyšší díky většímu povrchu. Stejný princip platí i pro cement s hrubým povrchem ve srovnání s povrchem hladkým.

### Hydrofilie cementu

Různé výrobky se liší svou hydrofilii, přičemž vyšší hydrofilie cementu vede k lepší eluci antibiotika. Do cementů se přidávají hydrofilní kopolymery, které usnadňují navázání a uvolnění účinné látky, a tedy i difuzi antibiotika z hloubky cementu (5).

### Poměr monomeru a polymeru

Obvykle bývá monomer k polymeru míchán v poměru 1 : 2. V některých speciálních indikacích se tento poměr upravuje. Pokud například potřebujeme injikovat PMMA do úzkého prostoru pístem (např. při ručním formování cementového hřebu nebo při vertebroplastice), je vhodné přidat více monomeru, který je v tekutém skupenství – výsledná směs je řidší. Je však třeba počítat s tím, že bude urychlena exotermická reakce a cement bude potřeba rychle chladit. Vyšší podíl monomeru navíc prodlužuje dobu tuhnutí cementu. Během tuhnutí cementu se uvolňuje monomer do okolních tkání a dále do žilní krve. Vyšší podíl monomeru je spojen s větší celkovou dávkou monomeru v krvi, která nevyhnutelně musí embolizovat do plicního oběhu (3). Vyšší podíl monomeru snižuje celkovou eluci ATB z cementu (6).

### Celková dávka ATB v cementu

Jde nepochybně o klíčový parametr. ATB cementy se podle toho rozdělují na nízkodávkové a vysokodávkové. Nízkodávkové cementy se používají k profylaxi infekcí a podíl ATB je ma-

ximálně 2,0 g v 40 g cementu, obvyklá dávka je 0,5–1,0 g dle typu ATB. Vysokodávkové cementy obsahují více než 2,0 g v 40 g cementu, obvykle 4,0 g, a používají se k terapii probíhajících infekcí. Podíl ATB větší než 4,5 g v 40 g cementu už negativně ovlivňuje pevnost a rychlost tvrdnutí cementu, a proto se nedoporučuje. Podíl ATB na celkové hmotnosti cementu by neměl překročit 10 % (5).

Tekutá antibiotika se v minulosti k impregnaci PMMA cementu používala, nicméně v dnešní době se jejich užití důrazně nedoporučuje pro nepředvídatelný vliv na tuhost a rychlost tuhnutí cementu. Výhodou tekutého ATB měla být výrazně vyšší eluce a dále nižší viskozita cementu před jeho ztuhnutím, což umožňovalo jeho aplikaci pístem do úzkých dlouhých prostor.

## Synergie

Smíchání dvou ATB nejenže rozšíří antibakteriální spektrum cementu, ale také může zlepšit eluční charakteristiku obou antibiotik. Osvědčené kombinace jsou tobramycin s vancomycinem, teicoplanin s gentamicinem a linezolid s gentamicinem (2). Jsou popsány i kombinace, které eluční charakteristiky neovlivňují, nebo dokonce zhoršují. Při kombinaci vancomycinu a tobramycinu je eluce vancomycinu zvýšena o 103 % a eluce tobramycinu zvýšena o 68 % v porovnání s elucí antibiotik použitých v cementu samostatně (4). Obrovských (až o řád vyšších) lokálních koncentrací vancomycinu (až 1 538 µg/ml nitrokloubně první den versus hladina vancomycinu kolem 57 µg/ml při kontrolním uspořádání) bylo dosaženo při použití cementového spaceru s kombinací vysokodávkového vancomycinu a vysokodávkového aztreonamu (8).

## Koncentrace ATB uvolňované z povrchu kostního cementu

Velký a dlouhá desetiletí nepřekonaný úspěch ATB cementu tkví v tom, že lokální koncentrace ATB ve tkáních kolem ATB cementu převyšuje o několik řádů koncentraci dosažitelnou při i. v. podání ATB v bezpečných dávkách, zatímco sérové koncentrace ATB uvolněného z cementu jsou zanedbatelné. Skutečně doložené hodnoty intraartikulární koncentrace ATB u pacientů s TEP (totální endoprotéza) kolena fixovanou cementem s tobramycinem ilustruje graf 1 (9). Navzdory vysokým lokálním koncentracím ATB v okolí ATB cementu jsou systémové koncentrace zanedbatelné a toxické poškození organismu téměř nehrozí. Graf 2 ilustruje sérové koncentrace tobramycinu u stejných skupin pacientů. Při umístění ATB cementu těsně u kortikální kosti byly stanoveny mnohonásobně vyšší koncentrace ATB uvnitř kortikální kosti, než jakých by bylo možné dosáhnout intravenózním podáním téhož ATB (2).

## Antibiotika vhodná do kostního cementu

Pro efektivní eliminaci bakterií je třeba lokálně dosáhnout koncentrace ATB 10–100krát vyšší než MIC, k eliminaci růstu biofilmu jsou nutné ještě mnohem vyšší koncentrace. ATB cement může lokálně vytvořit koncentraci ATB až 200krát vyšší, než jaké lze dosáhnout i. v. podáním – a to nezávisle na kvalitě prokrvení dané oblasti (2). Baktericidní koncentrace antibiotik byly lokálně v blízkosti ATB cementu nalezeny ještě 6 týdnů po implantaci řetězce cementu s ATB (2), naopak jiné studie ukazují na nižší efektivitu v čase (včetně našich prací). Běžně

používaná antibiotika v koncentracích dosažitelných lokálně v okolí ATB cementu inhibují *in vitro* 96–98 % mikroorganismů vyvolávajících infekci kloubní náhrady (IKN) (10).

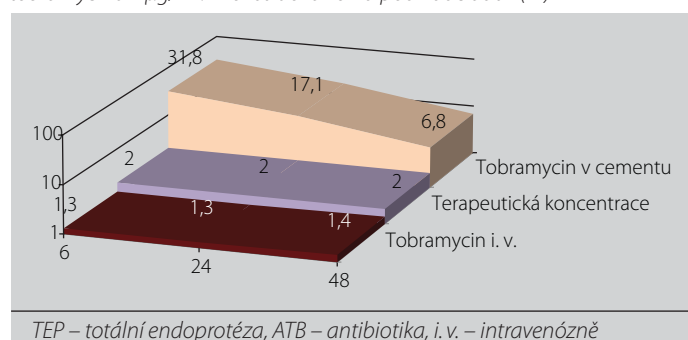
Ideální antibiotikum vhodné pro impregnaci kostního cementu má následující vlastnosti:

- dostupné v práškové formě,
- široké antibakteriální spektrum,
- baktericidní,
- nízká rozšířenost rezistence a nízký potenciál ke vzniku rezistence,
- vysoká míra eluce z PMMA cementu po dlouhou dobu,
- rychlý nástup vysoké koncentrace ATB v okolních tkáních (rozhodují první hodiny až dny) (11),
- termální i chemická stabilita,
- malý vliv na mechanické vlastnosti cementu,
- nízká alergenita,
- neváže se na sérové proteiny,
- minimální inhibiční vliv na novotvorbu kosti,
- vysoká rozpustnost ve vodě.

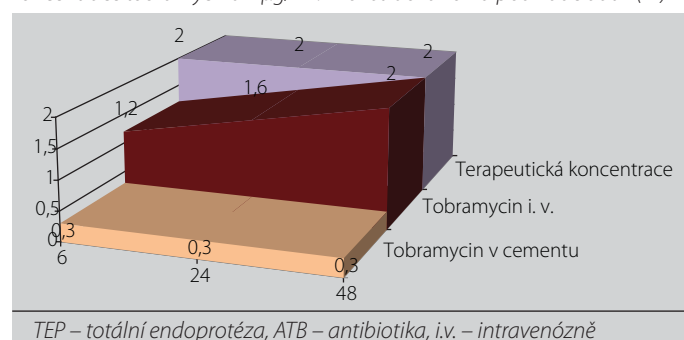
Každé z běžně používaných antibiotik dosahuje zmíněných vlastností ve větší či menší míře. Nejvíce se profilu ideálního antibiotika blíží gentamicin a tobramycin ze skupiny aminoglykosidů a vancomycin ze skupiny glykopeptidů. Průmyslově vyráběné impregnované cementy obsahují jedno ze šesti nejužívanějších antibiotik. Paleta vhodných ATB je však mnohem širší a v případě potřeby je možné přizpůsobit složení cementu antibiogramu konkrétního původce nebo rozšířit spektrum cementu i o antimykotika.

Většina bakterií prohlášených za rezistentní na základě vysoké MIC pro dané ATB je při lokálním použití ATB cementu k danému ATB sen-

**Graf 1.** Nitrokloubní koncentrace tobramycinu po implantaci TEP kolena fixované ATB cementem. Nitrokloubní koncentrace tobramycinu po implantaci TEP kolena fixované prostým cementem a pravidelné aplikaci tobramycinu i. v. ve standardní dávce. I. v. podání nikdy nedosáhlo terapeutické koncentrace 2,0 µg/ml uvnitř kloubu. Osa x: doba od operace v hodinách, osa y: koncentrace tobramycinu v µg/ml. Zkonstruováno na podkladě dat z (12)



**Graf 2.** Sérová koncentrace tobramycinu po implantaci TEP kolena fixované ATB cementem. Sérová koncentrace tobramycinu po implantaci TEP kolena fixované prostým cementem a pravidelné aplikaci tobramycinu i. v. ve standardní dávce. ATB uvolněné z cementu nikdy nedosáhlo terapeutické, natož pak toxické koncentrace v séru. Osa x: doba od operace v hodinách, osa y: koncentrace tobramycinu v µg/ml. Zkonstruováno na podkladě dat z (12)



**Tab. 1.** Antibiotika dostupná v průmyslově vyráběných cementech. Převzato z (11)

Antibiotikum	Třída ATB a mechanismus účinku	Spektrum účinku	Příklad
Gentamicin 1,25–2,5 %	Aminoglykosid, baktericidní, brání proteosyntéze, váže se na 30S podjednotku ribosomu	G+ i G- bakterie (stafylokoky, enterokoky, pseudomonády, <i>Enterobacteriaceae</i> )	Palacos R+G
Tobramycin 2,5 %	Aminoglykosid, baktericidní, brání proteosyntéze, váže se na 30S podjednotku ribosomu	G+ i G- bakterie (stafylokoky, enterokoky, pseudomonády, <i>Enterobacteriaceae</i> )	Simplex® s tobramycinem
Clindamycin 2,5 %	Linkosamid, bakteriostatický, ve vysokých koncentracích baktericidní, brání proteosyntéze, váže se na 50S podjednotku ribosomu	G+ i G- bakterie (stafylokoky, streptokoky, anaeroby)	Copal® G+C
Vancomycin 2,5–5 %	Glykopeptid, baktericidní, brání syntézu buněčné stěny	G+ bakterie (stafylokoky, enterokoky)	Copal® G+V
Erythromycin 1,25 %	Makrolid, bakteriostatický, brání proteosyntéze	G+ bakterie (stafylokoky, streptokoky, anaeroby)	Simplex® s erythromycinem a colistinem
Colistin 0,6 %	Polypeptid, baktericidní, mění propustnost plazmatické membrány	G- bakterie (nefermentující tyčky, <i>Enterobacteriaceae</i> )	Simplex® s erythromycinem a colistinem

**Tab. 2.** Doporučené dávkování ATB v kostních cementech podle PRO-IMPLANT Foundation. Převzato z (11). Zjednodušeno

Původce	ATB	Alternativa	
Stafylokoky methicillin-senzitivní	Gentamicin 1 g + Clindamycin 1 g		
Stafylokoky methicillin-rezistentní	Gentamicin 0,5 g + Vancomycin 2 g	Gentamicin 0,5 g + Daptomycin 2 g	
Streptokoky	Gentamicin 1 g + Clindamycin 1 g		
Enterokoky vancomycin-senzitivní	Gentamicin 0,5 g + Vancomycin 2 g		
Enterokoky vancomycin-rezistentní	Gentamicin 0,5 g + Daptomycin 2 g	Gentamicin 0,5 g + Fosfomycin 2 g	Gentamicin 0,5 g + Linezolid 1 g
<i>Enterobacteriaceae</i>	Gentamicin 1 g + Clindamycin 1 g		
<i>Enterobacteriaceae</i> ESBL-pozitivní	Gentamicin 0,5 g + Meropenem 2 g		
<i>Enterobacteriaceae</i> karbapenem-rezistentní	Gentamicin 0,5 g + Colistin 2 g		
Nefermentující tyčky	Gentamicin 0,5 g + Ciprofloxacin 2 g		
Nefermentující tyčky multirezistentní	Gentamicin 0,5 g + Colistin 2 g	Gentamicin 0,5 g + Fosfomycin 2 g	
Anaeroby	Gentamicin 1 g + Clindamycin 1 g		
<i>Candida spp.</i>	Gentamicin 0,5 g + Amphotericin B	Gentamicin 0,5 g + Voriconazol 0,5 g	

ATB – antibiotika; ESBL – širokospektrá beta-laktamáza

zitivní, protože koncentrace dosažené lokálně kolem ATB cementu mnohonásobně převyšují koncentrace dosažitelné při systémovém podání, a tedy i deklarovanou MIC.

V dnešní době jsou na trhu dostupné cementy s definovanou dávkou ATB. Jejich přehled shrnuje tabulka 1. Do ATB cementu se dá na operačním sále přimíchat i jiné antibiotikum. Příklady vhodných použití ATB shrnuje tabulka 2. Míchání dalších ATB by však mělo být opodstatněno následujícími závažnými okolnostmi:

- Známý původce není pokryt spektrem účinku žádného z ATB dostupných v průmyslově vyráběných cementech.
- Dodávaná koncentrace ATB je příliš nízká.
- Plánuje se implantace cementového spaceru na dlouhou dobu a je třeba prodloužit dobu efektivního uvolňování ATB z cementu.
- Známá přecitlivlost na určité ATB.

V praxi se u nás používají většinou jen průmyslově vyráběné cementy poslední generace – připravované vakuově, odpadají tedy nutnost přimíchávat ATB přímo na operačním sále. Ručně míchané cementy mají vždy horší

eluční charakteristiky než průmyslově vyráběné cementy s ATB, protože i při sebevětší pečlivosti se nelze vyhnout nehomogenitám, které potom vedou k nepředvídatelné rychlosti uvolňování ATB a potenciálním místům nižší pevnosti, která se mohou zlomit. Nevhodné je proto používat prostý cement jako základ pro míchání cementu s ATB.

Exotermická reakce při tvrdnutí cementu uvolňuje z cementu teplo o hodnotě 57 kJ/mol cementu (12). Podle poměru povrchu a objemu a rychlosti reakce se povrch cementu během tvrdnutí zahřívá *in vitro* na 70–120 °C. *In vivo* jsou teploty naštěstí nižší, pouze 40–56 °C (3). V praxi se tvrdnoucí cement může chladit studeným fyziologickým roztokem. Tvrdnutí trvá u většiny cementů 10–20 minut. Betalaktamy většinou nejsou termostabilní, a během polymerizace cementu jsou tedy degradovány. Peniciliny se v praxi v cementech neužívají. Meropenem se využívá, a to s výhodou proti gram-negativním tyčkám z čeledi *Enterobacteriaceae*. Cefalosporiny nemají dobré výsledky. Kupříkladu cefuroximový cement se ukázal v prevenci hluboké infekce stejně účinný jako cement bez ATB (11). Aztreonam termicky

degradován není, a navíc o celý řád umocňuje eluci vancomycinu. Není však užíván rutinně.

Některá antibiotika zpomalují nebo znemožňují polymerizaci cementu, a proto by striktně neměla být v cementu užívána. Patří mezi ně metronidazol, rifampicin a imipenem.

Při volbě cementu s ATB je nutné respektovat alergie konkrétního pacienta. Někteří dokonce doporučují pacienty před plánovanou implantací cementu s ATB testovat pomocí epikutánních testů (5), nejde však o postup, který by byl všeobecně sdílený a podložený výsledky klinických studií.

## Indikace

Za více než 60 let úspěšného užívání kostního cementu v ortopedii si tento materiál našel širokou škálu indikací. Zde je výběr těch nejdůležitějších:

## Léčba infekce kloubní náhrady

Nejspolehlivějším postupem k vyléčení infekce kloubní náhrady je dvoudobá reimplantace. Při první operaci se extrahuje původní endoprotéza, provádí se důkladný débridement



**Obr. 1.** Artikulující kyčelní cementový spacer vyrobený ručně ortopedem na sále během operace. Vlastní fotografie autora



**Obr. 2.** Forma na ručně vyráběný artikulační cementový kolenní spacer. Převzato z [www.biomet.fi](http://www.biomet.fi)



**Obr. 3.** Forma na ručně vyráběný artikulační cementový kyčelní spacer. Převzato [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)



přilehlých tkání a zavádí se cementový spacer. Během druhé operace se spacer odstraňuje a implantuje se revizní kloubní náhrada.

Dle zvyklostí pracoviště může být spacer artikulující (tj. ve tvaru kloubní náhrady – obr. 1), nebo neartikulující (tj. prostá výplň vzniklého mrtvého prostoru). Průmyslově vyráběné artikulační spacery jsou dodávány v několika velikostech. Je též možné vyrobit si je ručně na operačním sále z individuálně míchaného cementu. Pro tyto účely jsou dodávány formičky různých velikostí (12) (obr. 2 a 3). Úkolem cementového spaceru je hlavně vylučovat ATB ve vysokých koncentracích do

infikovaných tkání a dále zabránit vzniku svalových kontraktur a jizvení, které znesnadňují implantaci revizní náhrady. Spacer i cement fixující revizní náhradu musí být vysokodávkový, tedy obsahující alespoň 2 g ATB na 40 g cementu.

Je samozřejmé, že artikulační spacer má lepší biomechanické vlastnosti než neartikulující spacer: udržení přirozené pohyblivosti končetiny vede k menší bolestivosti, menší hypotrofii svalstva a snadnější reimplantaci revizní endoprotézy. Guild dokonce prokázal nižší incidenci reinfekcí při užití artikulačního spaceru. Mechanické komplikace spaceru i poruchy hojení rány jsou u obou typů spacerů stejně časté. Pro kyčle dnes existují spacery tvaru TEP a spacery tvaru cerviko-kapitální endoprotézy (CKP). U pacientů s velkou kostní ztrátou nebo insuficientním extenzorovým aparátem je vhodný armovaný spacer s vyšší stabilitou (4).

Při dodržení všech doporučení je v dnešní době úspěšnost léčby první infekce kloubní náhrady dvoudobou reimplantací více než 90 %. Problémem zůstávají vícečetné reoperace a recidivy infekcí. Příčinami reinfekce nebo perzistence infekce mohou být: nedostatečný débridement, nesprávná volba ATB, poddávkování ATB, vysoká virulence původce, vytvoření biofilmu, předčasná reimplantace, celkově špatný stav pacienta nebo ponechání části cementového spaceru (4). Zbytky cementu se totiž mohou kolonizovat bakteriemi v době, kdy eluce ATB klesá pod MIC, což vede k indukci rezistence.

Poměrně solidní výsledky podporují jednodobou reoperaci TEP, kdy je vše uděláno v jedné době. Přestože nejde o postup vhodný pro všechny pacienty s infekcí kloubní náhrady, v indikovaných případech dosahuje téměř shodných výsledků jako dvoudobá reoperace. Součástí operace je reimplantace nové protézy, která je ke kostnímu lůžku fixovaná PMMA s ATB.

U pacientů, kteří nejsou kvůli pokročilému věku a komorbiditám schopni podstoupit dvoudobou reimplantaci, je přijatelným řešením provedení pouze první doby dvoudobé reimplantace a ponechání cementového artikulačního spaceru na dožití (13). Celkové výsledky a subjektivní spokojenost těchto pacientů jsou horší než u pacientů po druhé době reimplantace, ale stále jsou přijatelné. Díky nízké pohybové aktivitě těchto pacientů je i nižší pravděpodobnost luxace nebo fraktury spaceru.

## Prevence infekce kloubní náhrady

Přestože je v epidemiologických studiích doloženo, že se cement s ATB podílí na redukcii četnosti pooperačních infekcí (14), odborné společnosti se zatím neshodly ani na tom, zda by se měl při fixaci primární kloubní náhrady používat prostý cement, nebo ATB cement. V USA se ATB cement používá u 10 % primoimplantací, zatímco v Evropě u 90 % (10). Jsou země, kde se cementované náhrady používají minoritně.

Úkolem ATB v cementu je zabránit osídlení implantátu bakteriemi a dále snížit počet přežívajících bakterií v operačním poli. Bezprostředně po implantaci cementu vzniká na jeho povrchu dočasný film, který společně s ATB výrazně ztěžuje bakteriím osídlit povrch cementu (5). V prevenci vzniku bakteriálního biofilmu na povrchu cementu tedy hraje roli rychlost uvolňování ATB z cementu v prvních hodinách po zatvrdnutí.

Ve světle současných poznatků se jako nejrozsáhlejší jeví toto doporučení: kostní cement s ATB by se měl používat u všech cementovaných TEP kolen (14), u revizních TEP, u primárních TEP kyčlí u rizikových pacientů (imunokompromitovaní, diabetici, morbidně obézní, psoriatici, revmatici, stavy po předchozí infekční artritidě nebo nitrokloubních zlomeninách); k fixaci CKP potom vysokodávkový cement s dvojkombinací ATB.

## Déza kolena

V současné době je u většiny pacientů s poškozeným kolenním kloubem možné dosáhnout stabilního kloubu s různým rozsahem pohyblivosti. V některých případech však TEP kolena implantovat nelze: těžká revmatoidní destrukce kloubu s multidirekční nestabilitou, velké kostní ztráty, insuficience extenzorového aparátu, stav po prodělané těžké infekční gonitidě nebo stavy po extrakci TEP kolena pro infekci s vysokou pravděpodobností perzistence infekce atd. V takových případech přistupujeme k déze kolenního kloubu jako k výkonu, který zajistí stabilitu končetiny a její opěrnou funkci za cenu obětování pohyblivosti v kolenním kloubu.

Dézu kolena je možné provést několika technikami. Někteří používají dlouhé nitrodřeňové hřeby zapuštěné do femuru a tibie, jiní osteosyntézu dlahou či stabilizaci zevním fixátorem. V infekční indikaci se osvědčily tzv. distanční spacery, kdy se koleno stabilizuje pomocí nitrodřeňových hřebů, které jsou spojeny s tělem implantátu šrouby. Oba hřeby se zavádějí ve

flexi. Teprve po jejich zavedení se končetina extenduje a hřeb se sešroubuje. Celá montáž se následně pokryje cementem s ATB (obr. 4 a 5). Přihojení femuru k tibii je samozřejmě vyloučené, ale pacient požívá výhod stabilního kolena od prvního pooperačního dne. Tato technika umožňuje do jisté míry korigovat zkrácenou délku končetiny, kontrolovat mrtvý prostor a lépe zvládnout infekci.

Wood (15) referuje o možnosti dočasné dýzy nitrodřeňovým hřebem během první doby dvoudobé reimplantace TEP jako o alternativě artikulárního spaceru u morbidně obézních pacientů nebo u pacientů s insuficientním extenzorovým aparátem.

### Nitrodřeňová infekce

Nitrodřeňová infekce je obávaná komplikace nitrodřeňové osteosyntézy zlomenin dlouhých kostí. Po chirurgickém débridement (vyfrézování vnitřního povrchu kosti) trvá v průměru 4 týdny, než se vnitřní povrch kosti revaskularizuje – a stane se znovu dostupným pro imunitní buňky těla a systémově podaná antibiotika (2). Je třeba mít na paměti, že přítomnost mrtvého prostoru úplně znehodnocuje léčbu infekce pohybového aparátu: mrtvý prostor se vyplní hematodem, který je výborným kultivačním médiem pro bakterie a není vůbec perfundován čerstvou krví, je tedy bez přítoku antibiotik i imunitních látek a buněk. Výhoda užití nitrodřeňového cementovaného hřebu je získání kontroly nad infekcí a zajištění stability zlomeniny v jediném operačním zákroku. Je-li cement tvarován do tvaru hřebu a armován dráty či hřebem, pokrývá téměř beze zbytku mrtvý prostor nitrodřeňového kanálu.

### Měkkotkáňové defekty

Podtlaková drenáž neboli V.A.C. (vacuum assisted closure) je relativně nová a velmi efektivní metoda ošetření infikovaných ran a rozsáhlých defektů měkkých tkání. Principem je vyplnění defektu houbou a její překrytí semipermeabilní fólií, která se v jednom místě perforuje. Na otvor ve fólii se potom připojuje odsavný systém. Xin Liu (16) na malém souboru pacientů referuje o inovaci využívající cement s ATB: aplikací tohoto cementu přímo do defektu měkkých tkání pod houbu dosahuje zkrácení doby hojení, urychlení vyléčení infekce, kratší hospitalizace, vyššího podílu pacientů s úplným zhojením rány a nižší incidence recidiv infekce.

Překvapivým zjištěním je fakt, že koncentrace ATB v okolí cementového spaceru je stejná nehlédě na použití nebo absenci V.A.C. Obavy, že V.A.C. by odváděním exsudátu snižoval koncentraci ATB kolem spaceru, byly rozptýleny na zvířecím modelu (6).

### Posttraumatická osteomyelitida

Posttraumatická osteomyelitida je komplikací u 10 % otevřených a 1 % zavřených fraktur dlouhých kostí. Velmi pokročilou léčebnou metodou je Masqueletova technika vyvinutá Masqueletem v 70. letech 20. století. Je vhodná pro léčbu rozsáhlé osteomyelity diafýz dlouhých kostí s kostními defekty. Jedná se o dvoudobý výkon. Během první operace se provede radikální débridement včetně frézování dřeňové dutiny. Končetina se stabilizuje na zevním fixátoru, a navíc se zavádí cementový nitrodřeňový hřeb z vysokodávkového ATB cementu. Mezi proximálním a distálním fragmentem dlouhé kosti může být úplný kostní defekt. Pro překrytí defektu měkkých tkání je vhodný přenos volného muskulo-kutánního laloku nebo V.A.C. Během druhé operace se odstraňuje cementový hřeb a využívá se nově vzniklé periostální membrány, která obemkne cementový hřeb. Nyní se kostní defekt vyplní kostními štěpy. Ty budou na správném místě drženy právě nově vzniklou periostální membránou.

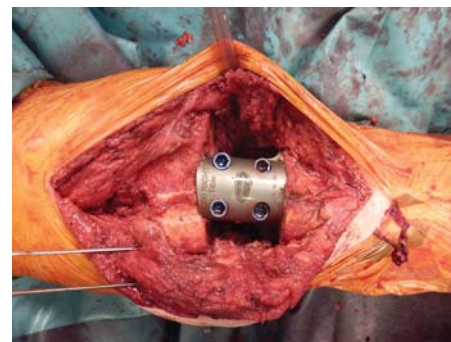
Antibiotický cementový hřeb zde plní všechny tři své hlavní úlohy: eluce ATB, management mrtvého prostoru a navrácení opěrné funkce destruované končetině hned od prvního pooperačního dne.

### Komplikace cementů s ATB

#### Indukce antibiotické rezistence

Hope v roce 1989 studoval antibiogram koaguláza-negativních stafylokoků u 91 pacientů s infekcí TEP kyčle. Byl-li k fixaci primární protézy užit cement s gentamicinem, rezistence původce na gentamicin se vyskytla v 88 % případů. U pacientů bez ATB cementu byla rezistence původce na gentamicin pouze v 16 % případů. Hopova studie však nezohledňuje fakt, že incidence infekce TEP kyčle je ve skupině pacientů s ATB cementem nižší. Neexistuje tedy jednoznačný důkaz, že cement s ATB indukuje ATB rezistenci u potenciálních původců IKN.

**Obr. 4.** Dýza kolena distančním nitrodřeňovým cementovým hřebem. Tibiální i femorální hřeb jsou již zavedeny a zacementovány. Obě části jsou sešroubovány. Následuje zacementování středové části antibiotickým cementem. Femur není v kontaktu s tibií.



**Obr. 5.** Pooperační prostý rentgenový snímek u téhož pacienta. Kolem středové části i v dřeňových dutinách je patrná vrstva cementu.



Je známo, že koaguláza-negativní stafylokoky patří mezi nejčastější původce IKN a též že často bývají rezistentní na gentamicin. Proto by při revizních operacích mělo být v cementu

užito jiné ATB než gentamicin. Po zavedení profylaktického užívání gentamicinového cementu k fixaci primárních náhrad poklesl výskyt MRSA (methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*) ze 40 % na 18 %, naopak výskyt *Staphylococcus epidermidis* vzrostl z 23 % na 29 %. Hansen nárůst výskytu rezistence na gentamicin po zavedení profylaktického užití gentamicinového cementu nepotvrdil (17).

## Alergické reakce

Nejčastěji užívaná ATB, vancomycin a gentamicin, mají velmi nízký alergogenní potenciál. Nedávno byl popsán jeden případ bolestivé difúzní deskvamativní eflorescence jako reakce na cement s vancomycinem u pacienta, který již dříve měl Stevens-Johnsonovu reakci na vancomycin. Obecně je třeba se vyhnout impregnaci cementu antibiotiky, která potenciálně mohou způsobit život ohrožující anafylaktické reakce (14).

## Toxicita antibiotik

Sérové koncentrace antibiotik podaných lokálně v ATB cementu byly opakovaně studovány. U zdravých pacientů s normálními renálními i jaterními funkcemi žádný z auto-

rů neprokázal sérovou koncentraci, která by překračovala povolené meze pro intravenózní antibiotickou léčbu. Hladina gentamicinu u pacientů s 80–180 kuličkami cementového řetězce nepřekročila nikdy 0,5 µg/ml (6). Maximální povolené sérové hladiny před podáním i.v. ATB jsou 2 µg/ml u gentamicinu a 15 µg/ml u vancomycinu. Menge referuje, že u 17 % pacientů po první době dvoudobé reimplantace TEP (tedy po extrakci TEP a implantaci cementového spaceru) byla prokázána elevace sérového kreatininu o více než 50 % během prvních 90 dní po operaci (6). V historii byly popsány pouze jednotlivé případy akutního renálního selhání (4, 14), selhávání jater a útlumu kostní dřeně (4). Vždy se jednalo o velké spacery z vysokodávkového ATB cementu. Tyto případy se řešily dočasným vysazením i.v. ATB, nebylo potřeba extrahovat spacery. Při užití cementového spaceru s aminoglykosidy nebo vancomycinem se u pacientů se sníženou glomerulární filtrací monitorují hladiny těchto antibiotik v séru, jakož i ledvinné funkce, a to hlavně v prvních dnech a týdnech, kdy je uvolňování ATB z cementu nejrychlejší.

Maximální povolené dávky ATB v cementu zatím nebyly stanoveny. Celkové dávky 10,5 g vancomycinu a 12,5 g tobramycinu nevedly

u pacientů s normálními ledvinnými funkcemi k systémové toxicitě (6).

Karcinogenita cementu nebyla nikdy prokázána ani u pacientů, ani u instrumentárek, které opakovaně míchaly cement na sále (2).

Vysokodávkové cementy mohou mít nepříznivý účinek na aktivitu osteoblastů v okolí. Nebyly však nalezeny přesvědčivé důkazy o tom, že by osteoblasty a osteocyty byly jakkoliv ovlivněny přítomností nízkodávkového ATB cementu v okolí (11). Teprve koncentrace vancomycinu nad 2000 µg/ml má významný negativní efekt na osteoblasty.

## Závěr

Kostní cement obohacený ATB je v současné době nezastupitelným prostředkem v prevenci a terapii infekcí pohybového aparátu. Díky kombinaci své pevnosti, tvárnosti a schopnosti vylučovat antibiotika do přilehlých tkání po určitou dobu v postupně se snižujících koncentracích zatím nebyl žádným materiálem předčen. Současný výzkum je zaměřen jednak na další zefektivnění vlastností PMMA a ovlivnění farmakokinetiky i farmakodynamiky uvolňování ATB z cementu, jednak na hledání dalších materiálů, které by měly stejné výhody, a navíc byly biodegradabilní.

## LITERATURA

1. Leung AHC, Hawthorn BR, Simpson AHRW. The Effectiveness of Local Antibiotics in Treating Chronic Osteomyelitis in a Cohort of 50 Patients with an Average of 4 Years Follow-Up. *Open Orthop J* 2015; 9: 372–378.
2. Wasko MK, Kaminski R. Custom-Made Antibiotic Cement Nails in Orthopaedic Trauma: Review of Outcomes, New Approaches, and Perspectives. *BioMed Res Int* 2015; 2015: 387186.
3. Magnan B, Bondi M, Maluta T, Samaila E, Schirru L, Dall'Oca C. Acrylic bone cement: current concept review. *Musculoskelet Surg* 2013; 97(2): 93–100.
4. Anagnostakos K. Therapeutic Use of Antibiotic-loaded Bone Cement in the Treatment of Hip and Knee Joint Infections. *J Bone Jt Infect* 2017; 2(1): 29–37.
5. Kühn KD, Renz N, Trampuz A. Lokale Antibiotikatherapie. *Unfallchirurg* 2017; 120: 561–572.
6. Hake ME, Young H, Hak DJ, Stahel PF, Hammerberg EM, Mauffrey C. Local antibiotic therapy strategies in orthopaedic trauma: Practical tips and tricks and review of the literature. *Injury* 2015; 46: 1447–1456.

7. Chadayammuri V, Hake M, Mauffrey C. Innovative strategies for the management of long bone infection: a review of the Masquelet technique. *Patient Saf Surg* 2015; 9: 32.
8. Anagnostakos K, Meyer C. Antibiotic Elution from Hip and Knee Acrylic Bone Cement Spacers: A Systematic Review. *BioMed Res Int* 2017; 2017: 4657874.
9. Vrabec G, Stevenson W, Elguizaoui S, Kirsch M, Pinkowski J. What is the Intraarticular Concentration of Tobramycin Using Low-dose Tobramycin Bone Cement in TKA: An In Vivo Analysis? *Clin Orthop Relat Res* 2016; 474(11): 2441–2447.
10. Yi Z, Bin S, Jing Y, Zongke Z, Pengde K, Fuxing P. No Decreased Infection Rate When Using Antibiotic-impregnated Cement in Primary Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics* 2014; 37: 839–845.
11. Wang J, Zhu C, Cheng T, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Antibiotic-impregnated Bone Cement Use in Primary Total Hip or Knee Arthroplasty. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e82745.
12. Flesch I. Augmentation mit antibiotikaimprägnierten

- Spacer in der septischen Revisionschirurgie. *Unfallchirurg* 2015; 118: 844–850.
13. Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, Parvizi J. Routine Use of Antibiotic Laden Bone Cement for Primary Total Knee Arthroplasty: Impact on Infecting Microbial Patterns and Resistance Profiles. *J Arthroplasty* 2014; 29: 1123–1127.
14. Hinarejos P, Guirio P, Puig-Verdie L, et al. Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty. *World J Orthop* 2015; 6: 877–885.
15. Wood JH, Conway JD. Advanced concepts in knee arthrodesis. *World J Orthop* 2015; 6: 202–210.
16. Liu X, Liang J, Zhao J, et al. Vacuum Sealing Drainage Treatment Combined with Antibiotic-impregnated Bone Cement for Treatment of Soft Tissue Defects and Infection. *Med Sci Monit* 2016; 22: 1959–1965.
17. Walker LC, Baker P, Holleyman R, Deehan D. Microbial resistance related to antibiotic-loaded bone cement: a historical review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016. [Epub ahead of print]