Κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία οστικών λοιμώξεων

Δημήτρης Μπασούλης

Παθολόγος, Εξειδικευόμενος Λοιμωξιολογίας

ΑΠΚ Λαϊκό Νοσοκομείο

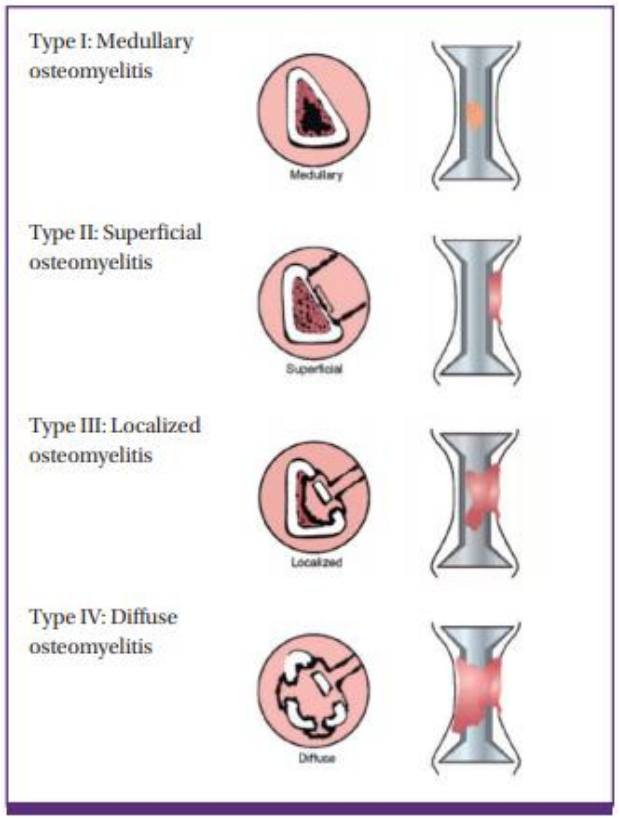
Θεραπεία οστεομυελίτιδας χωρίς ξένο σώμα

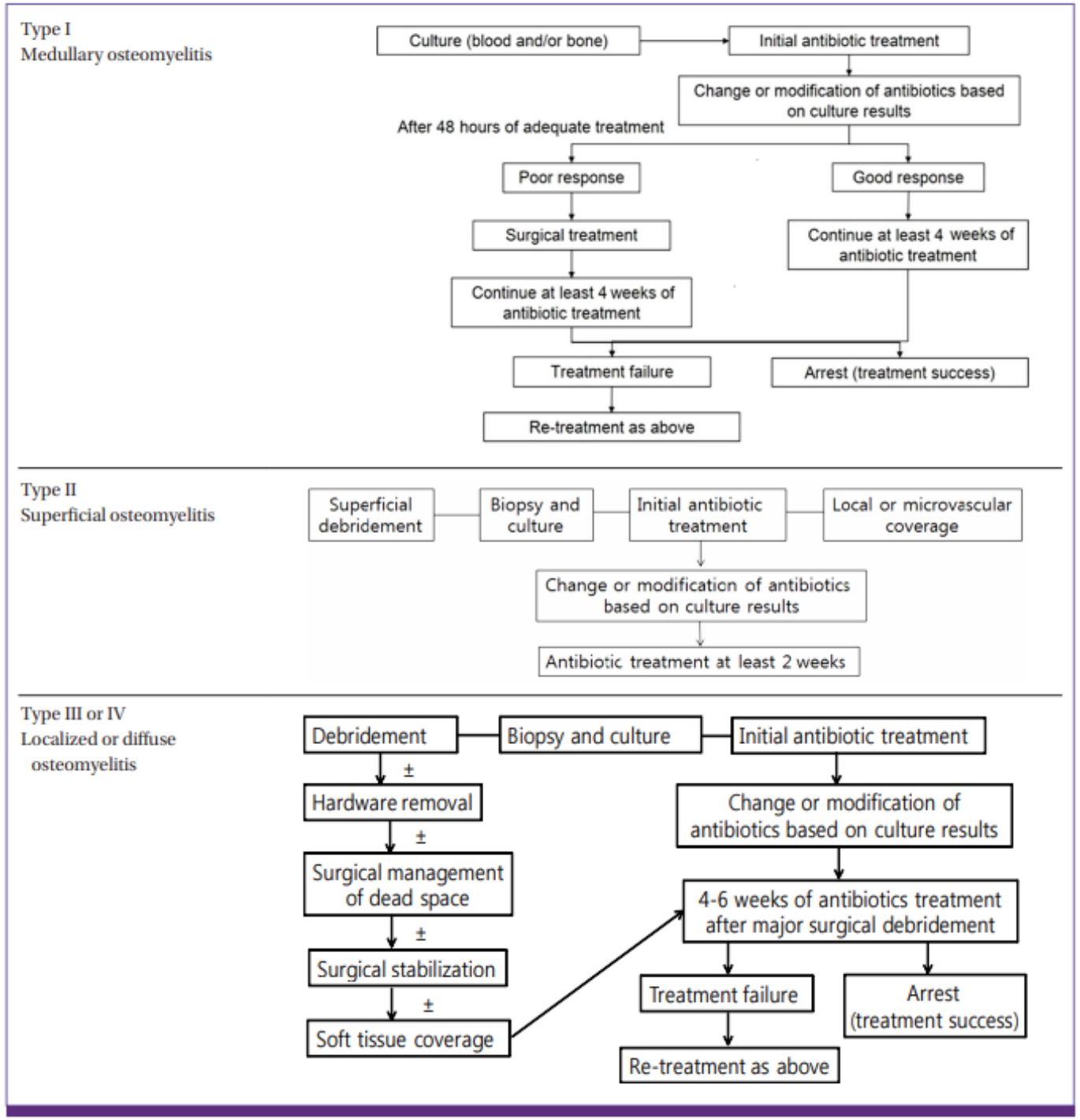
Anatomical type

Type	Characteristics
I	Medullary osteomyelitis
II	Superficial osteomyelitis
III	Localised osteomyelitis
IV	Diffuse osteomyelitis

Physiological class

Type	Characteristics
A	Good immune system and delivery
B	Compromised locally (B^L) or systemically (B^S)
C	Requires suppressive or no treatment; Minimal disability; Treatment worse than disease; Not a surgical candidate





Θεραπεία οστεομυελίτιδας χωρίς ξένο σώμα

- Χειρουργικός καθαρισμός (Debridement)
  - Δεν είναι απαραίτητος σε οξεία αιματογενή ΟΜ
  - Αναγκαίος σε χρόνια ΟΜ
  - Ανεπαρκής καθαρισμός είναι βασικό αίτιο υποτροπών
  - Επιτρέπει τη λήψη καλλιεργειών
- Οστική σταθεροποίηση (Bone stabilization)
  - Εξαρτάται από το εύρος του καθαρισμού, δύσκολο πολλές φορές να εκτιμηθεί κατά την επέμβαση
  - <70% του φλοιού => απαιτεί σταθεροποίηση για πρόληψη ιατρογενούς κατάγματος
  - Προτιμάται η εξωτερική σταθεροποίηση

Θεραπεία οστεομυελίτιδας χωρίς ξένο σώμα

- Κάλυψη νεκρού χώρου (Dead space management)
  - Πάρα πολλές τεχνικές (οστικά μοσχεύματα, PMMA, απορροφήσιμο τσιμέντο)
  - Αν δεν υπάρχει μικροβιολογικό δεδομένο =>

    1-2 g βανκομυκίνη + 0.5 -1 g γενταμικίνη /40g τσιμέντου
- Κάλυψη μαλακών μορίων (Soft tissue coverage)

Θεραπεία οστεομυελίτιδας χωρίς ξένο σώμα

- Αντιμικροβιακή αγωγή
  - Καθαρισμός επί υγιών ορίων
    - 5 ημέρες αν δεν συνυπάρχει λοίμωξη μαλακών μορίων
    - 10-14 αν συνυπάρχει
  - Καθαρισμός με εναπομείναν προσβεβλημένο οστό
    - Άγνωστη διάρκεια θεραπείας
    - Τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες για την οξεία οστεομυελίτιδα (χρόνος που χρειάζεται για να καλυφθεί το οστό από νέο συνδετικό ιστό)
    - >6 εβδομάδων για την χρόνια οστεομυελίτιδα, μπορεί να φτάνει 3-6 μήνες
    - Τουλάχιστον 2 εβδομάδες ενδοφλέβια

Θεραπεία οστεομυελίτιδας χωρίς ξένο σώμα

Table 4. Major causative organisms according to patient age

Infants (≤1 year)
Group B streptococci
Staphylococcus aureus
Escherichia coli
Child/youth (1–16 years)
Staphylococcus aureus
Streptococcus pyogenes
Haemophilus influenza
Adult (>17 years)
Staphylococcus aureus
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Escherichia coli
Coagulase negative staphylococci

Table 5. Major causative organisms according to clinical conditions

Clinical situation	Microorganism
Bite wound	Streptococci, anaerobic bacteria, *Pasteurella multocida, Eikenella corrodens*
Decubitus ulcer	Streptococci, enterococci, anaerobic bacteria
Nosocomial infection	*Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae

Table 6. Suggested regimens for antimicrobial therapy of osteomyelitis

	Organism	Preferred
Empirical antibiotic therapy	Community onset	2.0 g nafcillin[a] every 4 hours or 2.0 g cefazolin every 8 hours (+[b]/-) 2.0 g ceftriaxone every 24 hours
	Nosocomial or healthcare-associated	1.0 g vancomycin[c] every 12 hours or 400 mg teicoplanin every 24 hours (First day every 12 hours) (+[b]/-) 2.0 g ceftazidime or cefepime every 8 hours

Table 3
Empirical therapy for bone and prosthetic joint infections.

	Parenteral therapy	Dosages	Oral therapy [d]	Dosages
Without risk factors for MRSA [a]	Amoxiclav or	2.2 g t.i.d	Flucoxacillin or	1 g q.i.d
	Ceftriaxone	2 g o.d.	Amoxiclav (1 g t.i.d) or	1 g t.i.d
	± Rifampin	600 mg o.d.	Moxifloxacin (400 mg o.d.) or	400 mg o.d.
			Ciprofloxacin or	500–750 mg b.i.d
			Levofloxacin or	500 mg o.d. or b.i.d
			Co-trimoxazole or	960 mg b.i.d
			Doxycycline or minocycline	100 mg b.i.d
			± rifampin	600 mg o.d.
With risk factors for MRSA [b]	Vancomycin or	1 g b.i.d	Linezolid or	600 mg b.i.d
	Teicoplanin [c] or	10–12 mg/kg o.d., first day b.i.d	Co-trimoxazole or	960 mg b.i.d
			Doxycycline or minocycline	100 mg b.i.d
	Linezolid or	600 mg b.i.d	± rifampin	600 mg o.d.
	Daptomycin	6 mg/kg o.d.		
	± rifampin	600 mg o.d.		

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*; [a] Recent hospitalization (within 12 months); surgery, parenteral nutrition, previous antibiotic therapy; [b] Minocycline or fluoroquinolones or cotrimoxazole in case of in vitro susceptibility; [c] Glycopeptides can be considered also as initial empirical therapy until methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) etiology is confirmed; [d] To be used for possible sequential therapy

Α) Εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία μέχρι το αποτέλεσμα των διεγχειρητικών καλλιεργειών

Α1. Ασθενείς από την κοινότητα χωρίς προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο

1. Κλινδαμυκίνη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ή κινολόνη ή αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή φουσιδικό Na ή μινοκυκλίνη. Ο συνδυασμός ενός από τα παραπάνω αντιβιοτικά με ριφαμπικίνη είναι δυνατός. Άλλοι συνδυασμοί αντιβιοτικών: Κλινδαμυκίνη + κινολόνη ή κοτριμοξαζόλη, φουσιδικό Na + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη, μινοκυκλίνη + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη.
   Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από MRSA κοινότητας, χορηγείται βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη, σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη. Εναλλακτικά δύναται να χορηγηθεί δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη.
2. Σε ασθενείς με αιμοφαιρινοπάθεια: Συνιστάται αντισταφυλοκοκκική αγωγή σε συνδυασμό με σιπροφλοξασίνη ή κεφτριαξόνη.
3. Σε χρήστες IV ουσιών: Συνιστάται συνδυασμένη αντισταφυλοκοκκική με αντιψευδομοναδική αγωγή (ενδεικτικά: σιπροφλοξασίνη + κλινδαμυκίνη). Επί υποψίας MRSA επιβάλλεται τροποποίηση αγωγής.

Α2. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου νοσοκομειακού MRSA ή πολυανθεκτικών Gram αρνητικών μικροβίων (μετεγχειρητική οστεομυελίτιδα)

Συνιστώνται γλυκοπεπτίδια (βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη) σε συνδυασμό με καρβαπενέμες (ιμιπενέμη, μεροπενέμη -εξαιρούμενης της ερταπενέμης που δεν είναι δραστική στην ψευδομονάδα). Σε σηπτικό νοσοκομειακό ασθενή ή ασθενή ΜΕΘ εξετάζεται η προσθήκη κολιμυκίνης. Εναλλακτικά στα γλυκοπεπτίδια, χορηγείται δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη.

Table 2
Treatment of bone and prosthetic joint infections by etiology.

Microorganisms	Antibiotics	Grading
Methicillin-susceptible *S. aureus*	Oxacillin ± rifampin	A-II
	Amoxicillin/clavulanic acid ± rifampin	A-II
	Ciprofloxacin or Levofloxacin or	A-I
	Moxifloxacin + rifampin	A-II
	Co-trimoxazole or	A-III
	Minocycline ± rifampin	A-III
	Clindamycin	A-III
Methicillin-resistant *S. aureus*	Teicoplanin or Vancomycin ± rifampin	A-II
	Co-trimoxazole or Minocycline ± rifampin	A-II
	Linezolid ± rifampin	A-II
	Daptomycin	A-II
Streptococcus spp.	Amoxicillin	B-III
	Levofloxacin or moxifloxacin	B-III
	Ceftriaxone	B-III
	Clindamycin	B-III
Enterobacteriaceae	Ciprofloxacin or levofloxacin	B-III
	Ceftriaxone	B-III
P. aeruginosa	Cefepime or ceftazidime	B-III
	Ciprofloxacin or levofloxacin	B-III
	Piperacillin/tazobactam	B-III
	Meropenem or imipenem	B-III

Selective antibiotic therapy	Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* or Coagulase-negative staphylococci	2.0 g nafcillin every 4 hours or 2.0 g cefazolin every 8 hours → step-down oral agents[d]	3.0 g ampicillin/sulbactam every 6 hours or 2.0 g ceftriaxone every 24 hours or 600 mg clindamycin every 8 hours or 1.0 g vancomycin every 12 hours → step-down oral agents[d]
	Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* or Coagulase-negative staphylococci	1.0 g vancomycin[c] every 12 hours or 400 mg teicoplanin every 24 hours (First day every 12 hours)	600 mg linezolid every 12 hours or 7.5 mg/kg quinupristin-dalfopristin every 8 hours or 600 mg clindamycin every 8 hours or ≥ 6.0 $mg/kg^{-1}/day^{-1}$ daptomycin or quinolone + 600 mg rifampin or trimethoprim/sulfamethoxazole + 600 mg rifampin
	Streptococcus spp.	3–4 million units penicillin G every 4–6 hours	2.0 g ceftriaxone every 24 hours
	Enterobacteriaceae, quinolone-susceptible, non–extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing	500–750 mg ciprofloxacin every 12 hours	2.0 g ceftriaxone every 24 hours
	Enterobacteriaceae, quinolone-resistant, non–ESBL-producing	2.0 g ceftriaxone every 24 hours	
	Enterobacteriaciae, ESBL producer	1.0 g ertapenem every 24 hours or 500 mg imipenem every 6 hours or 1.0–2.0 g meropenem every 8 hours	
	Pseudomonas aeruginosa	2.0 g ceftazidime or cefepime every 8 hours (+/-) (combined with aminoglycoside for 2–4 weeks) → followed by 750 mg oral ciprofloxacin[e] every 12 hours	4.5 g piperacillin/tazobactam every 8 hours (+/-) (combined with aminoglycoside for 2–4 weeks) or 500 mg imipenem every 6 hours or 1.0–2.0 g meropenem every 8 hours → followed by 750 mg oral ciprofloxacin every 12 hours
	Mixed anaerobes	3.0 g ampicillin/sulbactam every 6–8 hours 1.2 g amoxicillin/clavulanate every 6–8 hours 4.5 g piperacillin/tazobactam every 8 hours	+500 mg metronidazole every 8 hours +600 mg clindamycin every 8 hours or 500 mg imipenem every 6 hours or 1.0–2.0 g meropenem every 8 hours

Πίνακας 3.

Μικροοργανισμός	Επιλογές αντιμικροβιακών
S. aureus (ευαίσθητος στη μεθικιλλίνη - MSSA)	1. Αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (π.χ. κλοξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη) ΕΦ ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη **ή** τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη **ή** σιπροφλοξασίνη **ή** μινοκυκλίνη **ή** φουσιδικό Na 2. Φουσιδικό Na ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη Τα ανωτέρω μπορούν να συνδυασθούν μεταξύ τους ανάλογα με τις ευαισθησίες του στελέχους. Η αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη συνιστάται στην αρχική ενδοφλέβια αγωγή
S. aureus (ανθεκτικός στη μεθικιλλίνη - MRSA)	1. Βανκομυκίνη **ή** τεϊκοπλανίνη (εναλλακτικά δαπτομυκίνη σε υψηλές δοσολογίες ως 10 mg/kg ή λινεζολίδη). Αν ταυτοποιούνται υψηλές τιμές MIC στη βανκομυκίνη (>1 μg/ml και δεν συνιστάται η χορήγηση βανκομυκίνης: προτείνεται δαπτομυκίνη σε υψηλές δοσολογίες ως 10 mg/kg ή λινεζολίδη ± ριφαμπικίνη βάσει ευαισθησιών του αντιβιογράμματος 2. Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη **Ή νεότερη κινολόνη** (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη αλλά και λεβοφλοξασίνη/μοξιφλοξασίνη) **ή** μινοκυκλίνη **ή** φουσιδικό Na 3. Φουσιδικό Na ± κλινδαμυκίνη **ή** ριφαμπικίνη
Coagulase negative Staphylococci (CNS)	Όπως σε MR *S. aureus*. Προσοχή στην MIC της βανκομυκίνης/τεϊκοπλανίνης. Συνήθως οι *CNS* έχουν αυξημένη MIC στην τεϊκοπλανίνη και ενίοτε και στη βανκομυκίνη
Streptococcus sp.	Πενικιλλίνη G **ή** αμπικιλλίνη **ή** κλινδαμυκίνη **ή** κινολόνη (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη) **ή** κεφτριαξόνη
Enterococcus sp.	Αμπικιλλίνη/αμοξυκιλλίνη ± γενταμικίνη Επί αντοχής στην αμπικιλλίνη: Βανκομυκίνη. Αν VRE (ανθεκτικός στα γλυκοπεπτίδια εντερόκοκκος), τότε λινεζολίδη **ή** δαπτομυκίνη σε υψηλή δοσολογία (βλ. ανωτέρω)
Gram(-) βακτηρίδια πλην *P. aeruginosa*	Νεότερη κινολόνη (σιπροφλοξασίνη ή οφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη) **ή** αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη **ή** αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό IV **ή** πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη **ή** τικαρκιλλίνη/κλαβουλανικό IV **ή** κεφαλοσπορίνη γ'-δ' γενεάς (κεφτριαξόνη, ή κεφταζιδίμη, ή κεφοταξίμη ή κεφεπίμη) IV **ή** αζτρεονάμη **ή** καρβαπενέμες (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη, ερταπενέμη) IV
Pseudomonas aeruginosa	Σιπροφλοξασίνη (IV/PO) ή κεφταζιδίμη ή κεφεπίμη ή αζτρεονάμη ή καρβαπενέμη (μεροπενέμη, ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, πλην ερταπενέμης)

* *Για δοσολογία φαρμάκων βλ. σχόλια στη διάρκεια θεραπείας.*

Θεραπεία οστεομυελίτιδας χωρίς ξένο σώμα (παιδιά)

Table 9 – Empirical therapy preferences in different Europeans countries

Country	Author reported empirical therapy preferences
Finland	Clindamycin or 1st generation cephalosporin for 2-4 days IV, then the same doses orally.
France	2nd G cephasporins or amoxicillin-clavulanate. Cloxacilin in children over 5 years old. 3rd G cephalosporins (cefotaxime) + gentamicin in children under 3 months of age.
Greece	Ceftriaxone or cefotaxime plus clindamycin (due to high risk of CA-MRSA BJI). In the very sick child with multifocal disease and/or lung involvement: ceftriaxone or cefotaxime plus vancomycin
Netherlands	No use of first generation cephalosporins (restricted to surgical prophylaxis). First choice is flucloxacillin; when risk factors present: 2nd or 3rd generation cephalosporins.
Spain	1st and 2nd G cephalosporins (<= 2 years old). Cloxacillin in >= 5 years old. Few cases of CA-MRSA to influence antibiotic resistance in the community. Well tolerated and given in 3 doses PO.
United Kingdom	Cefuroxime most commonly used <=5 years old Flucloxacillin high dose first line in children >= 6 years old. Ceftriaxone has been used successfully in some centres against *S. aureus* in BJI

Θεραπεία οστεομυελίτιδας χωρίς ξένο σώμα (παιδιά)

Table 11 – Empirical therapy by age

Age	Empirical IV antibiotic treatment*
Up to 3 months old	Cefazolin (or ASP) + gentamicin; (ASP + cefotaxime may be an alternative) (30,71)
3 months to 5 yrs old	[&]Cefazolin or [$]cefuroxime Clindamycin in regions of non-*Kingella*; Alternatives: [#]Amoxicillin-clavulanate or ampicillin-sulbactam (114) or [$]ceftriaxone or [%]ASP
5 yrs and older	IV ASP or cefazolin or clindamycin (high MRSA prevalence) When risk factors present (e.g., SCD): other options may be considered such as ceftriaxone (± ASP or clindamycin)

Table 10 – Initial empirical therapy and rate of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (beyond 3 months of age)

Regional rate of MRSA - low/high at 10-15%	Recommended initial empirical therapy*
Low rate of MRSA or culture-negative infections	• First or second generation cephalosporins • Alternatives: anti-staphylococcal penicillins or 3rd G cephalosporins[$]
High rate of MRSA	• Clindamycin ± rifampin[#] ± anti-staphylococcal beta-lactam
High rate of MRSA plus Severe infection without preliminary results or high-rate clindamycin resistance or in case of failure to respond to initial therapy	• Vancomycin or teicoplanin ± rifampin[#] ± clindamycin • Alternative: daptomycin (112) or linezolid (MRSA-IDSA guidelines) (94) • Always consider adding a beta-lactam until MRSA is confirmed • IVIG may be added where toxin-mediated systemic symptoms (i.e., toxic shock syndrome) is suspected.

Θεραπεία οστεομυελίτιδας χωρίς ξένο σώμα (παιδιά)

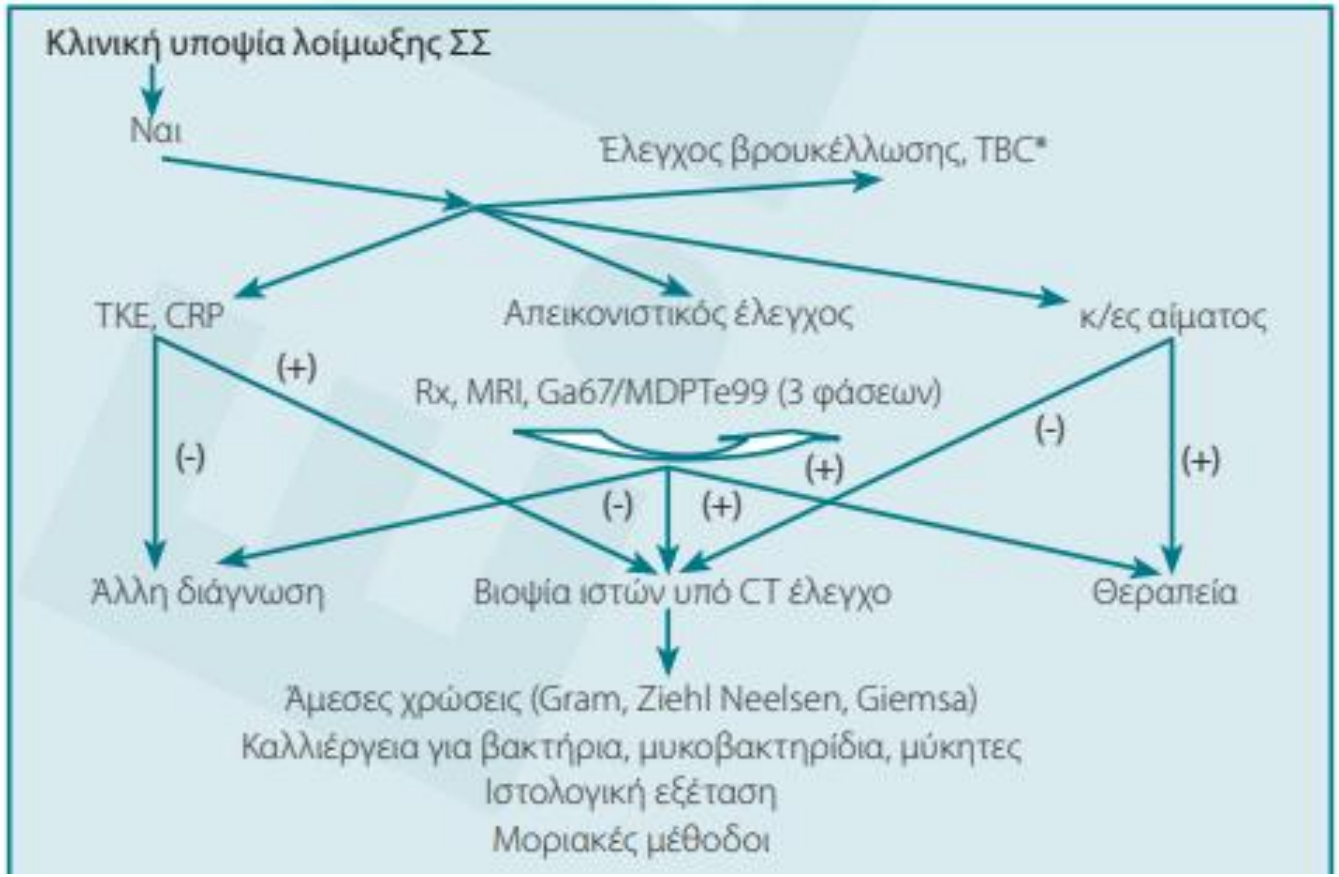
Table 12 – Pathogens and antibiotic treatment (according to local resistance patterns)

Pathogen	Antibiotic considerations
Staphylococcus aureus	• ASP, 1st generation (G) cephalosporins (30,36) • Clindamycin – if sensitive MRSA isolated (it may also be used for MSSA) • Trimethoprim-sulfamethoxazole% – in clindamycin resistant cases; 99% of the MRSA strains are susceptible (105)
Streptococcus pyogenes	• Penicillin, ampicillin, or amoxicillin
Streptococcus pneumoniae	• Ampicillin, amoxicillin or 2nd-3rd G cephalosporins • In the very unusual situation of high beta-lactam resistance may use vancomycin, linezolid or levofloxacin
Haemophilus influenza type b	• 2nd G cephasporins or amoxicillin-clavulanate (or ampicillin-sulbactam). • Some strains may be resistant to 2nd G cephalosporins and/or amoxicillin-clavulanate: 3rd G cephalosporins may be used
Kingella kingae	• Sensitive to cephalosporins and penicillins (58) • Resistant to clindamycin, vancomycin, linezolid, daptomycin; ASP not optimum • Rarely produces beta-lactamases (118)
***Salmonella* species**	• Ceftriaxone or cefotaxime • PO: amoxicillin or quinolones (119), according to sensitivity
***Escherichia coli* and other enterobacteria**	• According to sensitivity – amoxicillin-clavulanate or 2nd/ 3rd G cephalosporins or others
Pseudomonas aeruginosa	• According to sensitivity – ciprofloxacin PO
Neisseria gonorrhoeae	• Ceftriaxone or cefotaxime (or PO third generation cephalosporins)

Θεραπεία σπονδυλοδισκίτιδας

Θεραπεία σπονδυλο-δισκίτιδας

- Συνήθως αιματογενής διασπορά
- Κλινική υποψία (πόνος, νευρολογική συνδρομή, ενδοκαρδίτιδα ή μικροβιαιμία, δείκτες φλεγμονής)



Θεραπεία σπονδυλο-δισκίτιδας

IV. How Long Should Antimicrobial Therapy Be Withheld Prior to an Image-Guided Diagnostic Aspiration Biopsy in Patients With Suspected NVO?

Recommendations

17. In patients with neurologic compromise with or without impending sepsis or hemodynamic instability, we recommend immediate surgical intervention and initiation of empiric antimicrobial therapy (strong, low).

VIII. When Should Empiric Antimicrobial Therapy Be Started in Patients With NVO?

Recommendations

24. In patients with normal and stable neurologic examination and stable hemodynamics, we suggest holding empiric antimicrobial therapy until a microbiologic diagnosis is established (weak, low).
25. In patients with hemodynamic instability, sepsis, septic shock, or severe or progressive neurologic symptoms, we suggest the initiation of empiric antimicrobial therapy in conjunction with an attempt at establishing a microbiologic diagnosis (weak, low).

IX. What Is the Optimal Duration of Antimicrobial Therapy in Patients With NVO?

Recommendations

26. We recommend a total duration of 6 weeks of parenteral or highly bioavailable oral antimicrobial therapy for most patients with bacterial NVO (strong, low).
27. We recommend a total duration of 3 months of antimicrobial therapy for most patients with NVO due to *Brucella* species (strong, moderate).

Θεραπεία σπονδυλο-δισκίτιδας

X. What Are the Indications for a Surgical Intervention in Patients With NVO?

Recommendations

28. We recommend surgical intervention in patients with progressive neurologic deficits, progressive deformity, and spinal instability with or without pain despite adequate antimicrobial therapy (strong, low).
29. We suggest surgical debridement with or without stabilization in patients with persistent or recurrent bloodstream infection (without alternative source) or worsening pain despite appropriate medical therapy (weak, low).
30. We advise against surgical debridement and/or stabilization in patients who have worsening bony imaging findings at 4–6 weeks in the setting of improvement in clinical symptoms, physical examination, and inflammatory markers (weak, low).

Table 2. Parenteral Antimicrobial Treatment of Common Microorganisms Causing Native Vertebral Osteomyelitis

Microorganism	First Choice[a]	Alternatives[a]	Comments[b]
Staphylococci, oxacillin susceptible	Nafcillin[c] sodium or oxacillin 1.5–2 g IV q4–6 h or continuous infusion or Cefazolin 1–2 g IV q8 h or Ceftriaxone 2 g IV q24 h	Vancomycin IV 15–20 mg/kg q12 h[d] or daptomycin 6–8 mg/kg IV q24 h or linezolid 600 mg PO/IV q12 h or levofloxacin 500–750 mg PO q24 h and rifampin PO 600 mg daily [122] or clindamycin IV 600–900 mg q8 h	6 wk duration
Staphylococci, oxacillin resistant [123]	Vancomycin IV 15–20 mg/kg q12 h (consider loading dose, monitor serum levels)	Daptomycin 6–8 mg/kg IV q24 h or linezolid 600 mg PO/IV q12 h or levofloxacin PO 500–750 mg PO q24 h and rifampin PO 600 mg daily [122]	6 wk duration
Enterococcus species, penicillin susceptible	Penicillin G 20–24 million units IV q24 h continuously or in 6 divided doses; or ampicillin sodium 12 g IV q24 h continuously or in 6 divided doses	Vancomycin 15–20 mg/kg IV q12 h (consider loading dose, monitor serum levels) or daptomycin 6 mg/kg IV q24 h or linezolid 600 mg PO or IV q12 h	Recommend the addition of 4–6 wk of aminoglycoside therapy in patients with infective endocarditis. In patients with BSI, physicians may opt for a shorter duration of therapy. Optional for other patients [124, 125]. Vancomycin should be used only in case of penicillin allergy.
Enterococcus species, penicillin resistant[e]	Vancomycin IV 15–20 mg/kg q12 h (consider loading dose, monitor serum levels)	Daptomycin 6 mg/kg IV q24 h or linezolid 600 mg PO or IV q12 h	Recommend the addition of 4–6 wk of aminoglycoside therapy in patients with infective endocarditis. In patients with BSI, physicians may opt for a shorter duration of aminoglycoside. The additional of aminoglycoside is optional for other patients [124, 125].
Pseudomonas aeruginosa	Cefepime 2 g IV q8–12 h or meropenem 1 g IV q8 h or doripenem 500 mg IV q8 h	Ciprofloxacin 750 mg PO q12 h (or 400 mg IV q8 h) or aztreonam 2 g IV q8 h for severe penicillin allergy and quinolone-resistant strains or ceftazidime 2 g IV q8 h	6 wk duration Double coverage may be considered (ie, β-lactam and ciprofloxacin or β-lactam and an aminoglycoside).
Enterobacteriaceae	Cefepime 2 g IV q12 h or ertapenem 1 g IV q24 h	Ciprofloxacin 500–750 mg PO q12 h or 400 mg IV q12 hours	6 wk duration
β-hemolytic streptococci	Penicillin G 20–24 million units IV q24 h continuously or in 6 divided doses or ceftriaxone 2 g IV q24 h	Vancomycin IV 15–20 mg/kg q12 h (consider loading dose, monitor serum levels)	6 wk duration Vancomycin only in case of allergy.
Propionibacterium acnes	Penicillin G 20 million units IV q24 h continuously or in 6 divided doses or ceftriaxone 2 g IV q24 h	Clindamycin 600–900 mg IV q8 h or vancomycin IV 15–20 mg/kg q12 h (consider loading dose, monitor serum levels)	6 wk duration Vancomycin only in case of allergy.
Salmonella species	Ciprofloxacin PO 500 mg q12 h or IV 400 mg q12 h	Ceftriaxone 2 g IV q24 h (if nalidixic acid resistant)	6–8 wk duration

Table 3. Selected Oral Antibacterial Agents With Excellent Oral Bioavailability Commonly Used to Treat Patients With Native Vertebral Osteomyelitis

Oral Agents	Comments
Metronidazole 500 mg PO tid to qid	Can be used in the intital course of NVO due to *Bacteroides* species and other susceptible anaerobes.
Moxifloxacin 400 mg PO once daily	Is not recommended for use in patients with staphylococcal NVO, but may be used in patients with NVO due to Enterobacteriaceae and other susceptible aerobic gram-negative organisms.
Linezolid 600 mg PO bid	Can be used in the intital course of NVO due to oxacillin-resistant staphylocci when first-line agents cannot be used.
Levofloxacin 500–750 mg PO once daily	Is not recommended for use in patients with staphylococcal NVO as monotherapy but may be used in patients with NVO due to Enterobacteriaceae and other susceptible aerobic gram-negative organisms.
Ciprofloxacin 500–750 mg PO bid	Is not recommended for use in patients with staphylococcal NVO but may be used in patients with NVO due to Enterobacteriaceae and other susceptible aerobic gram-negative organisms including *Pseudomonas aeruginosa* and *Salmonella* species.
TMX-SMX 1–2 double strength tabs PO bid	Is not recommended for use in patients with staphylococcal NVO but may be recommended as a second-line agent in patients with NVO due to Enterobacteriaceae and other susceptible aerobic gram-negative organisms. May need to monitor sulfamethoxazole levels.
Clindamycin 300–450 mg PO qid	Recommended as second-line choice for sensitive staphylococcal NVO.
Doxycycline and rifampin	Mostly used in patients with brucellar NVO.

Θεραπεία σηπτικής αρθρίτιδας χωρίς ξένο σώμα

Θεραπεία σηπτικής αρθρίτιδας χωρίς ξένο σώμα

3. As soon as septic arthritis is diagnosed, sufficient draining should be conducted immediately (AII).
4. Early joint aspiration is performed for septic joints. After 24 to 48 hours that joint aspiration is done, repeated procedure of joint aspiration and antimicrobial agents therapy will be ineffective. In this case, surgical procedures will be necessary. If joint aspiration is unavailable, surgical procedure will be necessary (AIII).

Tab. 9-1: Staging of infectious arthritis as defined by Gächter

Stage	Criteria
1	Synovitis, cloudy fluid, possible petechiae, no radiological changes
2	Highly inflammatory synovitis, clumps of fibrin, pus, no radiological changes
3	Thickening of the synovial membrane (possibly several centimetres), adhesion with pouch formation, no radiological changes visible
4	Pannus formation, proliferation of aggressive synovitis on and later beneath the cartilage (subchondral erosions), radiological changes visible

Table 10. Selection of empirical antimicrobial agents for the treatment of septic arthritis according to risk factors

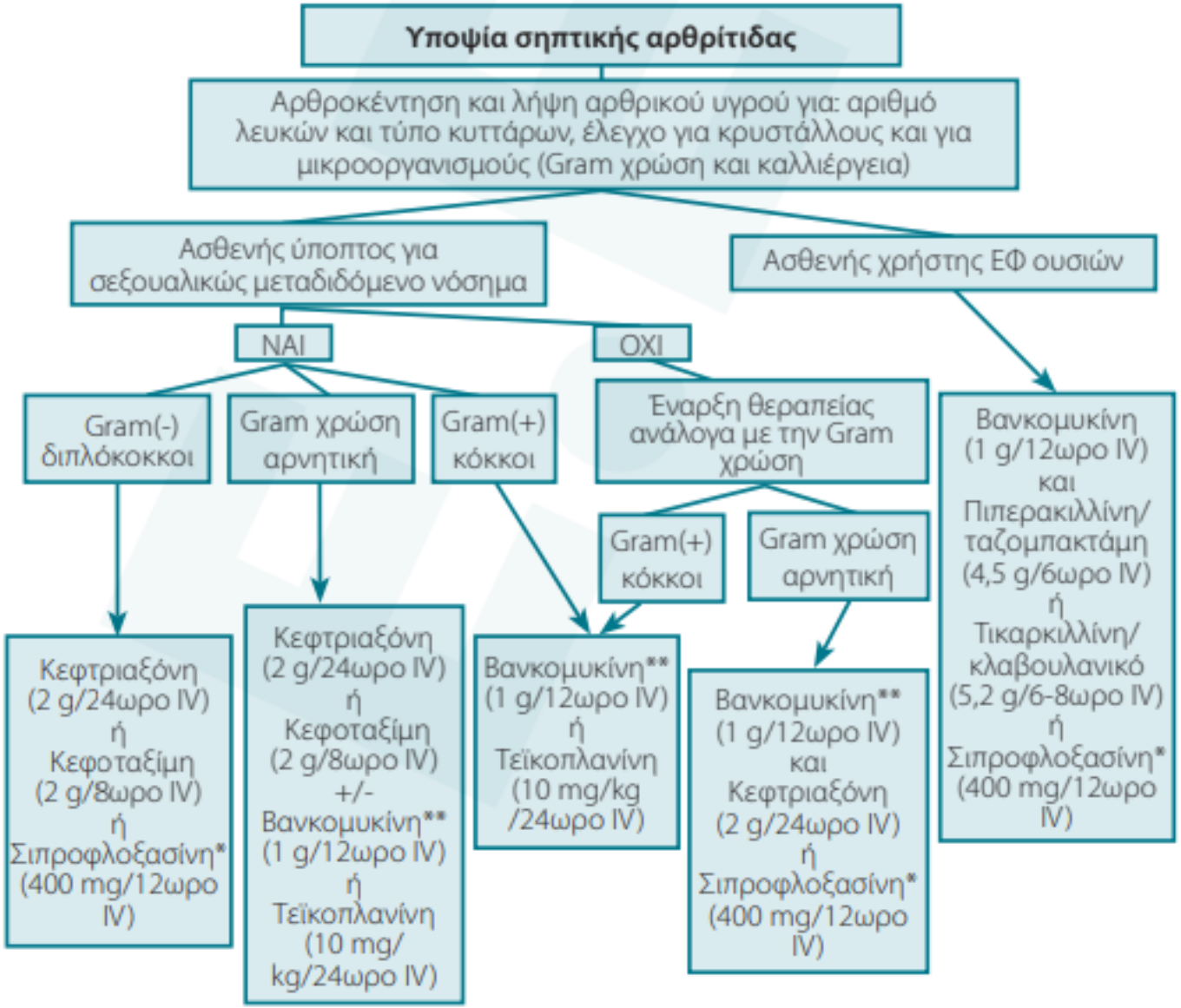
Risk factors	Antibiotics
No risk factor	2.0 g cefazolin every 8 hours or 1.0–2.0 g nafcillin every 4 hours or 3.0 g ampicillin/sulbactam every 6 hours *with/without gentamicin (5 mg/kg) *If anaphylactic history with penicillin: 1.0 g vancomycin every 12 hours (trough concentration of vancomycin should be 15–20 μg/mL) or 400 mg teicoplanin every 24 hours (first day 400 mg; every 12-hours loading)
High-risk of gram-negative bacteria infection (elderly, recurrent urinary tract infection, recent abdominal surgery, immunocompromised)	2.0 g ceftriaxone every 24 hours *If allergic to ceftriaxone: 750 mg levofloxacin every 24 hours or 400 mg ciprofloxacin every 12 hours
High risk of methicillin resistant *staphylococcus aureus* (recent admission into a long-term care facility, foot ulcer)	1.0 g vancomycin every 12 hours (trough concentration of vancomycin should be 15–20 μg/mL) or 400 mg teicoplanin every 24 hours (first day 400 mg; every 12-hours loading)
Possible *Neisseria gonorrhoeae* (young adult, recurrent sexually transmitted infections, recent gonococcal infection)	1.0 g ceftriaxone every 24 hours (intravenous or intramuscular route)

Table 11. Selection of antimicrobial agents based on Gram stain results

Gram stain result		Antibiotics
Gram-positive cocci	Low risk of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*	2.0 g cefazolin every 8 hours or 1.0–2.0 g nafcillin every 4 hours or 3.0 g ampicillin/sulbactam every 6 hours *with/without gentamycin (5 mg/kg) *If anaphylactic history with penicillin: 1.0 g vancomycin every 12 hours (trough concentration of vancomycin should be 15–20 μg/mL) or 400 mg teicoplanin every 24 hours (first day 400 mg; every 12-hours loading)
Gram-positive cocci	High risk of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*	1.0 g vancomycin every 12 hours (trough concentration of vancomycin should be 15–20 μg/mL) or 400 mg teicoplanin every 24 hours (first day 400 mg; every 12-hours loading)
Gram-negative bacilli		2.0 g ceftriaxone every 24 hours *If allergic to ceftriaxone: 750 mg levofloxacin every 24 hours or 400 mg ciprofloxacin every 12 hours
Gram-negative cocci		1.0 g ceftriaxone every 24 hours (intravenous or intramuscular route)

Θεραπεία σηπτικής αρθρίτιδας χωρίς ξένο σώμα

2.2. Αλγόριθμος εμπειρικής θεραπείας



* *Σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά.*

** *Εναλλακτικά: δαπτομυκίνη, λινεζολίδη.*

Θεραπεία οστεομυελίτιδας μετά από ορθοπεδική αποκατάσταση

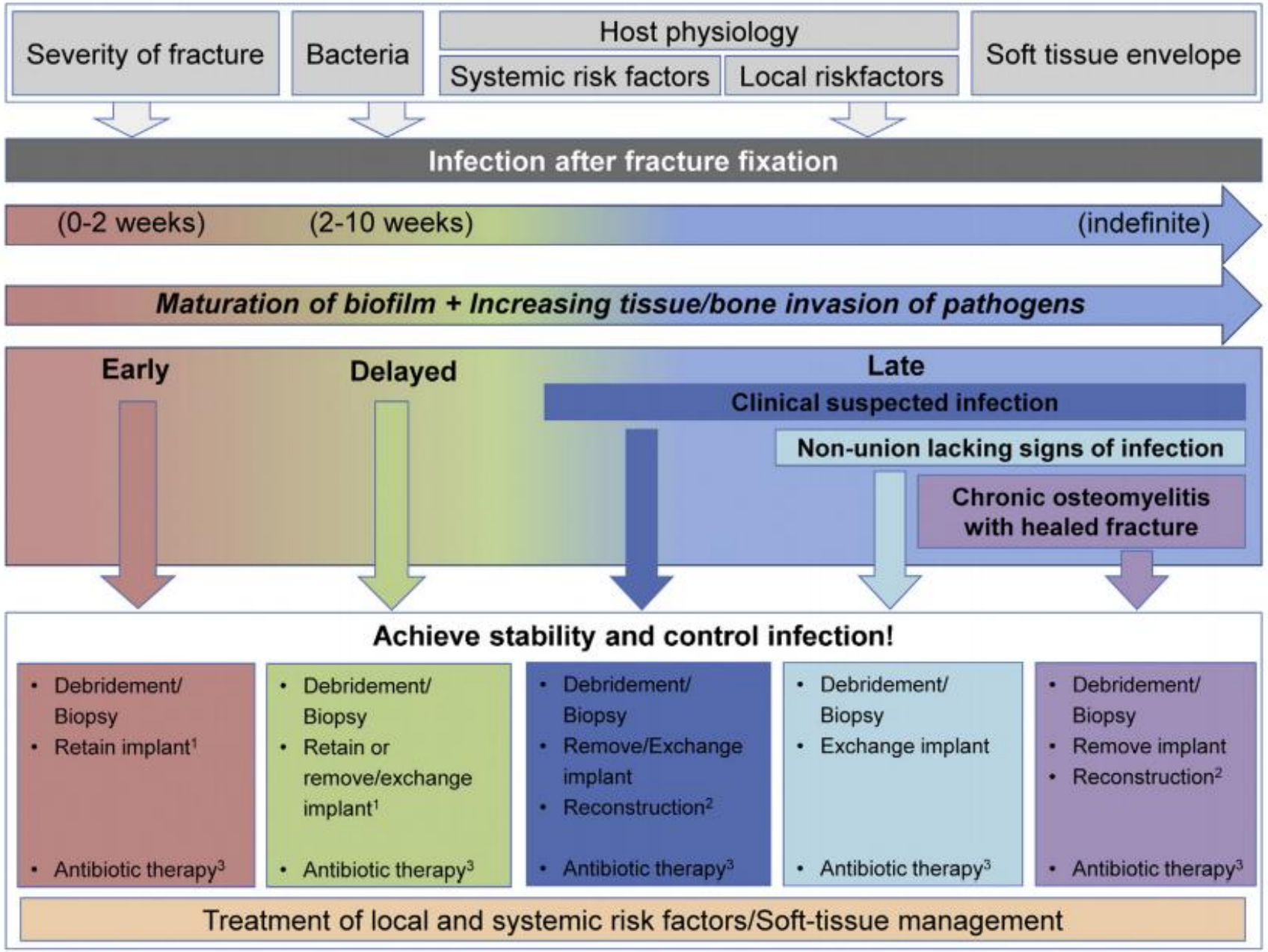
Table 1
Central aims of treating IAFF.

1.	Fracture consolidation
2.	Eradication of infection or in certain cases suppression of infection until fracture consolidation is achieved
3.	Healing of the soft-tissue envelope
4.	Prevention of chronic osteomyelitis
5.	Restoration of functionality

Θεραπεία οστεομυελίτιδας μετά από ορθοπεδική αποκατάσταση

- Irrigation, debridement and retention of the implant combined with antibiotic therapy.
- Debridement, implant removal or exchange (one or multiple stages) with accompanied antibiotic therapy.
- Amputation

Θεραπεία οστεομυελίτιδας μετά από ορθοπεδική αποκατάσταση



Θεραπεία οστεομυελίτιδας μετά από ορθοπεδική αποκατάσταση

Table 4
Factors favoring implant removal and exchange.

1.	Nail osteosynthesis[a]
2.	Unstable osteosynthesis or insufficient fracture reduction[a]
3.	Compromised soft-tissue envelope, which does not allow sufficient wound closure
4.	Compromised host physiology (alcoholism, diabetes, vascular insufficiency, smoking)
5.	Difficult to treat pathogen[b]

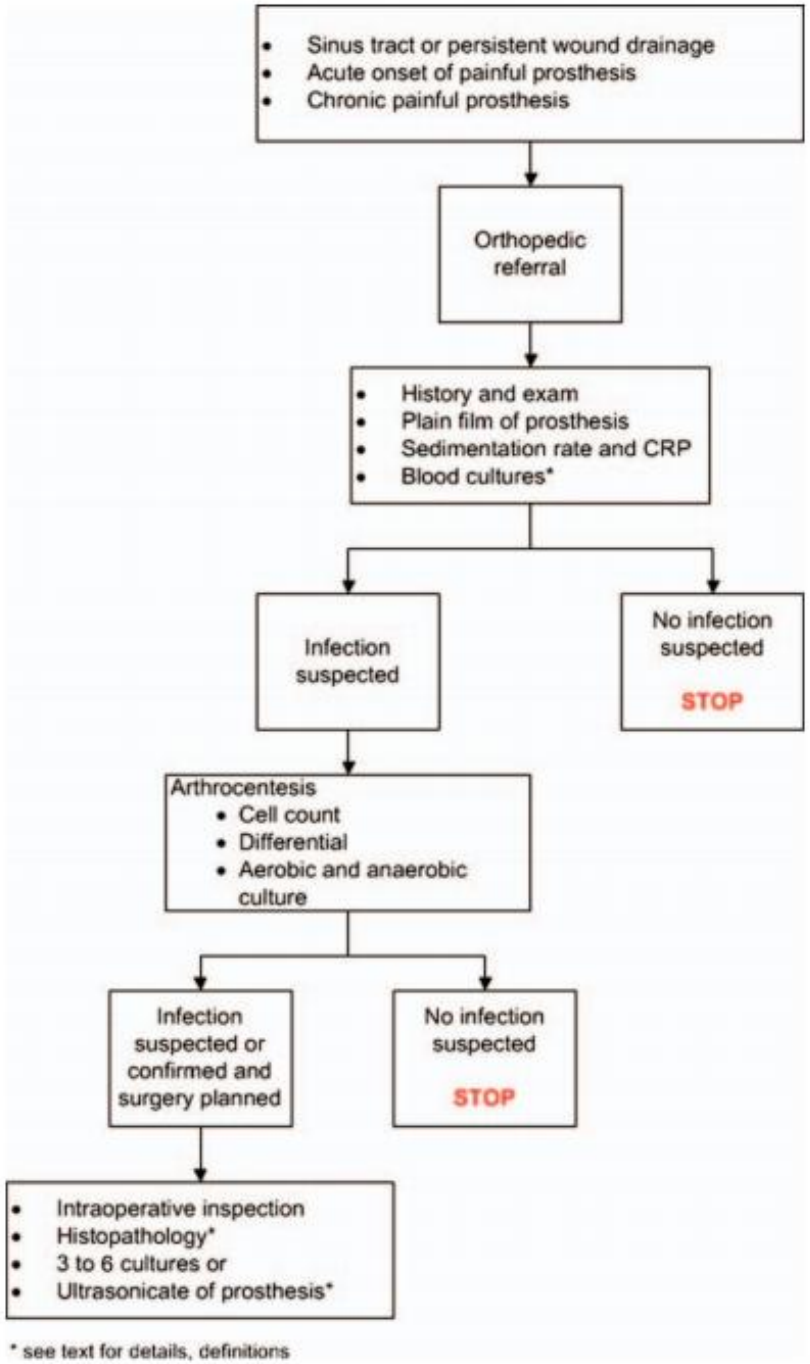
[a] Exchange/removal strongly recommended.
[b] In general not available for primary revision since pre-operative pathogen identification often not possible (like in PJI by joint aspiration), if in retention of implant was chosen and microbiology analysis detect postoperatively a difficult to treat pathogen, removal of the implant should strongly be considered.

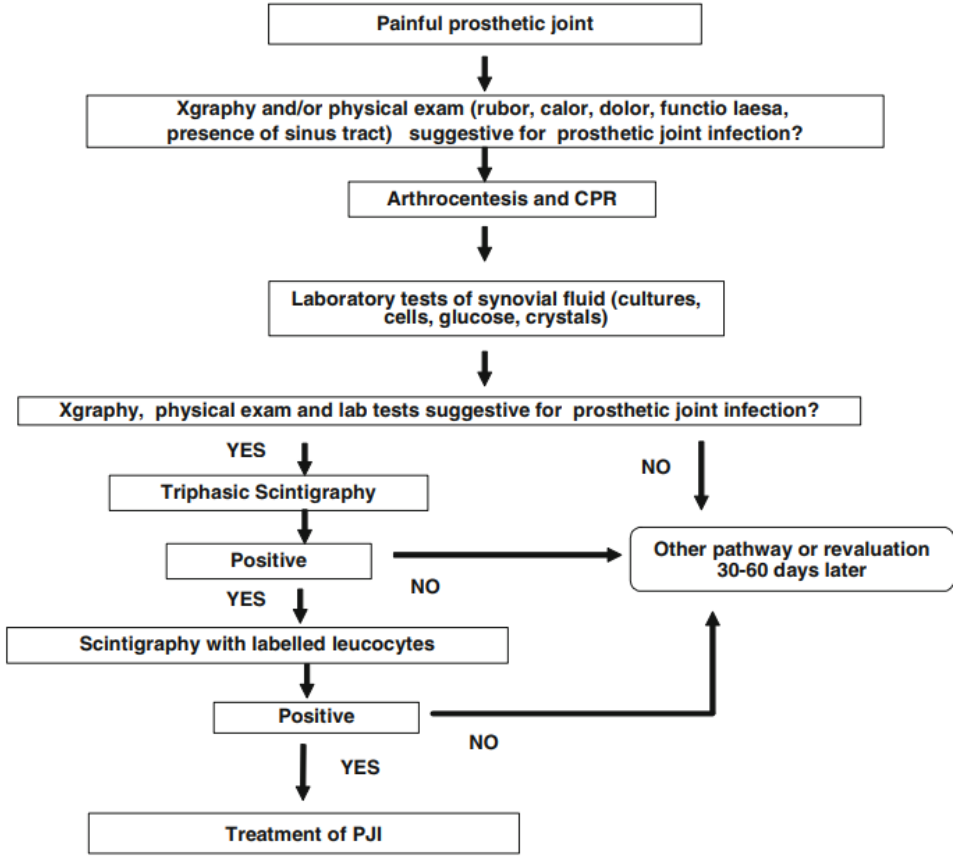
Θεραπεία οστεομυελίτιδας μετά από ορθοπεδική αποκατάσταση

- Αντιμικροβιακή θεραπεία
  - Θεραπεία ή καταστολή
  - 2 εβδομάδες ενδοφλέβια και switch σε po
  - Με στόχο τη θεραπεία => 6 εβδ μετά την αφαίρεση των υλικών ή 12 εβδ αν δεν αφαιρεθούν
  - Με στόχο την καταστολή => Αφού αποκατασταθεί πλήρως το κάταγμα και αφαιρεθούν τα υλικά, συνέχιση για 4-6 εβδομάδες
  - Τοπική θεραπεία (spacer)

Θεραπεία λοιμώξεων αρθροπλαστικών

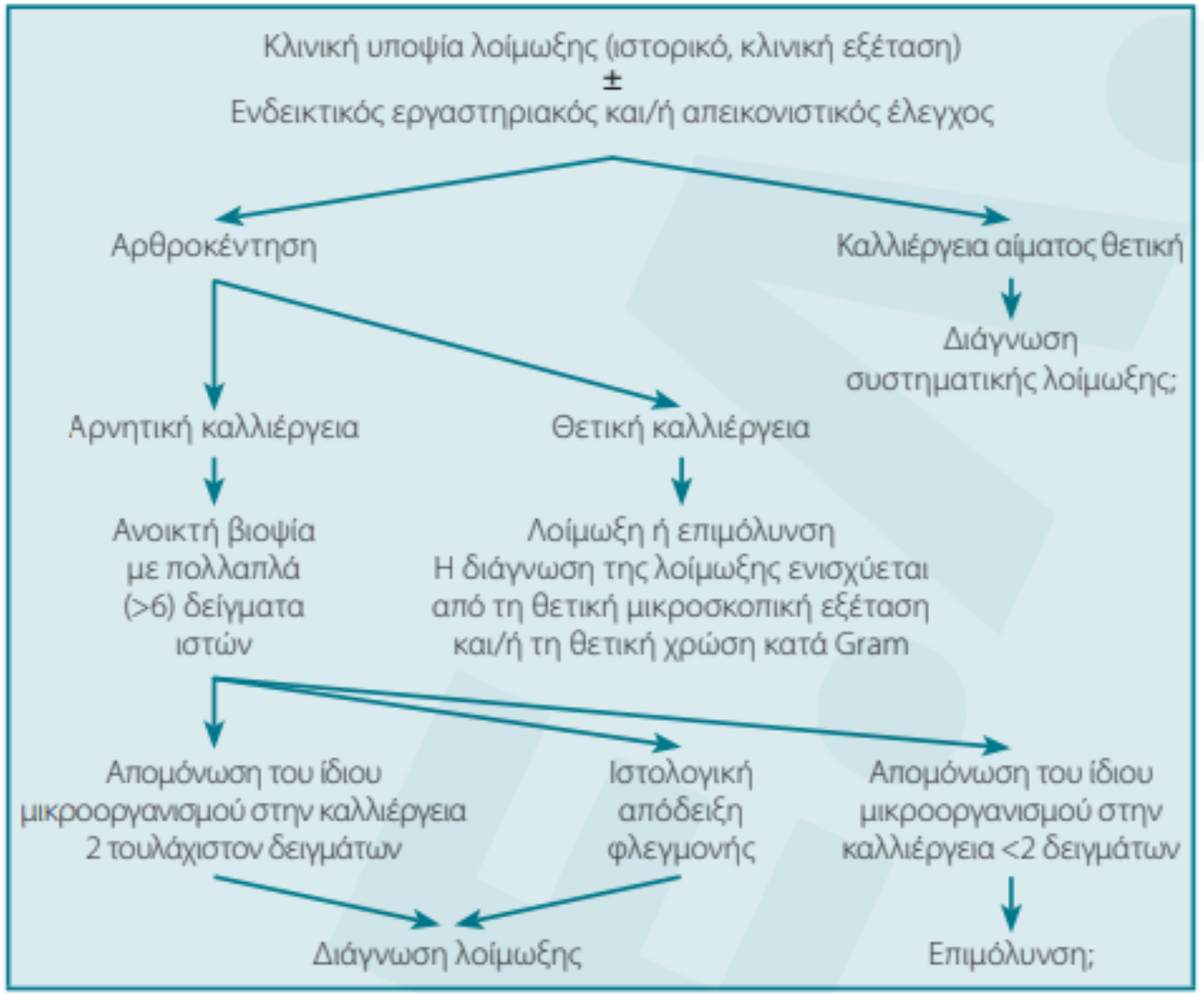
Θεραπεία λοιμώξεων αρθροπλαστικών





Θεραπεία λοιμώξεων αρθροπλαστικών

2.4. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης σε λοιμώξεις ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων



Θεραπεία λοιμώξεων αρθροπλαστικών

II. What different surgical strategies should be considered for treatment of a patient with PJI?

Recommendations

17. The ultimate decision regarding surgical management should be made by the orthopedic surgeon with appropriate consultation (eg, infectious diseases, plastic surgery) as necessary **(C-III)**.

18. Patients diagnosed with a PJI who have a well-fixed prosthesis without a sinus tract who are within approximately 30 days of prosthesis implantation or <3 weeks of onset of infectious symptoms should be considered for a debridement and retention of prosthesis strategy (Figure 2; **A-II**). Patients

19. A 2-stage exchange strategy is commonly used in the United States and is indicated in patients who are not candidates for a 1-stage exchange who are medically able to undergo multiple surgeries and in whom the surgeon believes reimplantation arthroplasty is possible, based on the existing soft tissue and bone defects (Figure 3; **B-III**). Obtaining a pre-

20. A 1-stage or direct exchange strategy for the treatment of PJI is not commonly performed in the United States but may be considered in patients with a total hip arthroplasty (THA) infection who have a good soft tissue envelope provided that the identity of the pathogens is known preoperatively and they are susceptible to oral antimicrobials with excellent oral bioavailability. There may be a greater risk of failure if bone grafting is required and effective antibiotic impregnated bone cement cannot be utilized (Figure 3; **C-III**).

21. Permanent resection arthroplasty may be considered in nonambulatory patients; patients with limited bone stock, poor soft tissue coverage, or infections due to highly resistant organisms for which there is limited medical therapy; patients with a medical condition precluding multiple major surgeries; or patients who have failed a previous 2- stage exchange in which the risk of recurrent infection after another staged exchange is deemed unacceptable (Figure 4; **B-III**).

22. Amputation should be the last option considered but may be appropriate in selected cases. Except in emergent cases, referral to a center with specialist experience in the management of PJI is advised before amputation is carried out (Figure 4; **B-III**).

Θεραπεία λοιμώξεων αρθροπλαστικών

Table 4
Recommendation for one- or two-stage re-implantation.

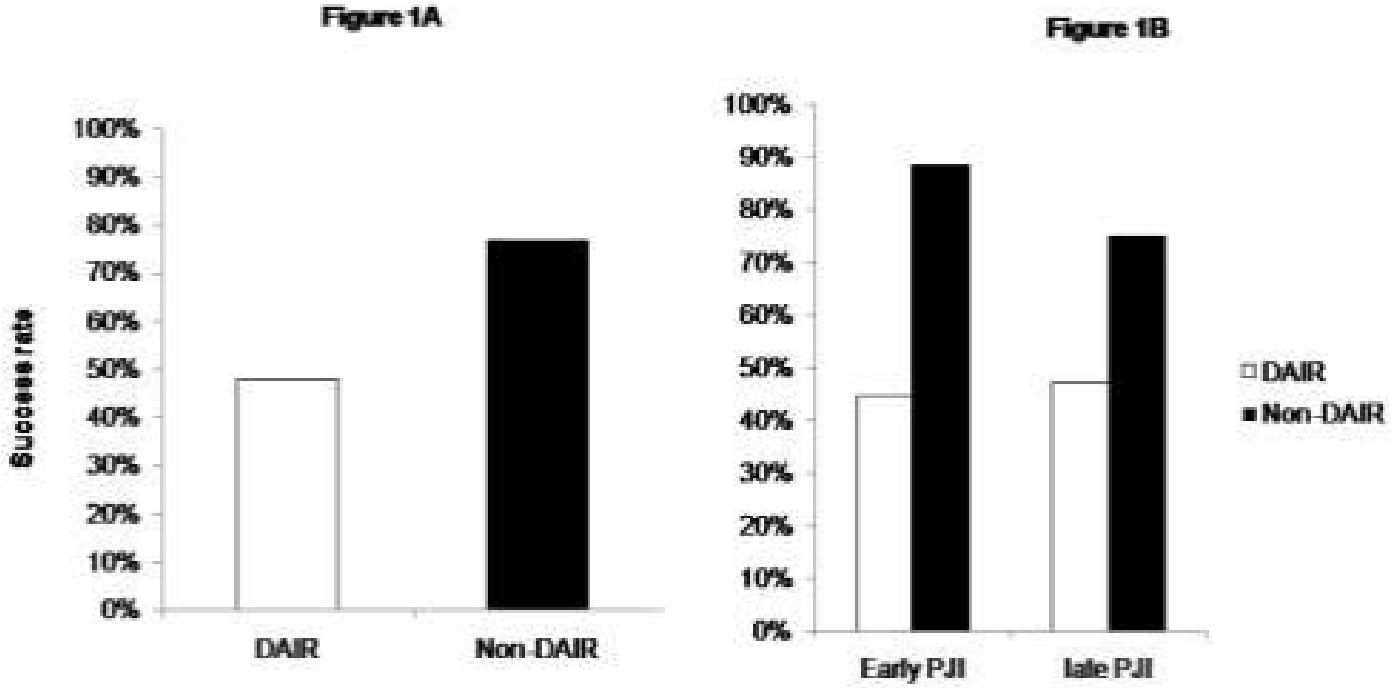
	One stage	Two-stages
Soft tissue conditions	Intact or slightly damaged	Moderately or severely damaged
General conditions	Otherwise healthy	Severe immunosuppression, active iv drug use[a]
Microorganism	Low virulence and easy to treat (streptococci, MSSA, sensitive microorganism)	High virulence and difficult to treat (MRSA, enterocci, fungi, multidrug-resistant organism)
Location	Generally hip	Preferably knee

[a] In these patients, the removal without replacement (girdlestone or arthrodesis) should be considered because of high risk of reinfection

Table 3. Philosophy regarding chronic PJI requiring revision surgery.

Chosen philosophy for revision	Primarily Two-stage	Two-stage or One-stage accordingly	Primarily One-stage
	83 [60.1%]	48 [34,8%]	7 [5,1%]

Θεραπεία λοιμώξεων αρθροπλαστικών



- DAIR surgery demonstrated higher failure rates compared to the nonDAIR implant removal procedures
- 35/67, 52.2% vs 15/64, 23.4%
- **OR =3.57**, 95%CI 1.68-7.58, p<0.001

Διατήρηση άρθροπλαστικής ή αντικατάσταση σε 1 χρόνο

Staphylococcal PJI

23. Two to 6 weeks of a pathogen-specific intravenous antimicrobial therapy (Table 2) in combination with rifampin 300–450 mg orally twice daily followed by rifampin plus a companion oral drug for a total of 3 months for a THA infection and 6 months for a total knee arthroplasty (TKA) infection **(A-I)**. Total elbow, total shoulder, and total ankle

III). Recommended oral companion drugs for rifampin include ciprofloxacin **(A-I)** or levofloxacin **(A-II)**. Secondary companion drugs to be used if in vitro susceptibility, allergies, intolerances, or potential intolerances support the use of an agent other than a quinolone include but are not limited to co-trimoxazole **(A-II)**, minocycline or doxycycline **(C-III)**, or oral first-generation cephalosporins (eg, cephalexin) or antistaphylococcal penicillins (eg, dicloxacillin; **C-III**). If rifampin cannot be used because of allergy, toxicity, or intolerance, the panel recommends 4–6 weeks of pathogen-specific intravenous antimicrobial therapy **(B-III)**.

25. Indefinite chronic oral antimicrobial suppression may follow the above regimen with cephalexin, dicloxacillin, co-trimoxazole, or minocycline based on in vitro susceptibility, allergies, or intolerances (Table 3; **B-III**). Rifampin alone for chronic suppression is not recommended and rifampin combination therapy is also not generally recommended. One

PJI Due to Other Organisms

26. Four to 6 weeks of pathogen-specific intravenous or highly bioavailable oral antimicrobial therapy (Table 2; **B-II**).

28. Indefinite chronic oral antimicrobial suppression may follow the above regimens (Table 3) based on in vitro sensitivities, allergies, and intolerances **(B-III)**. Chronic suppression

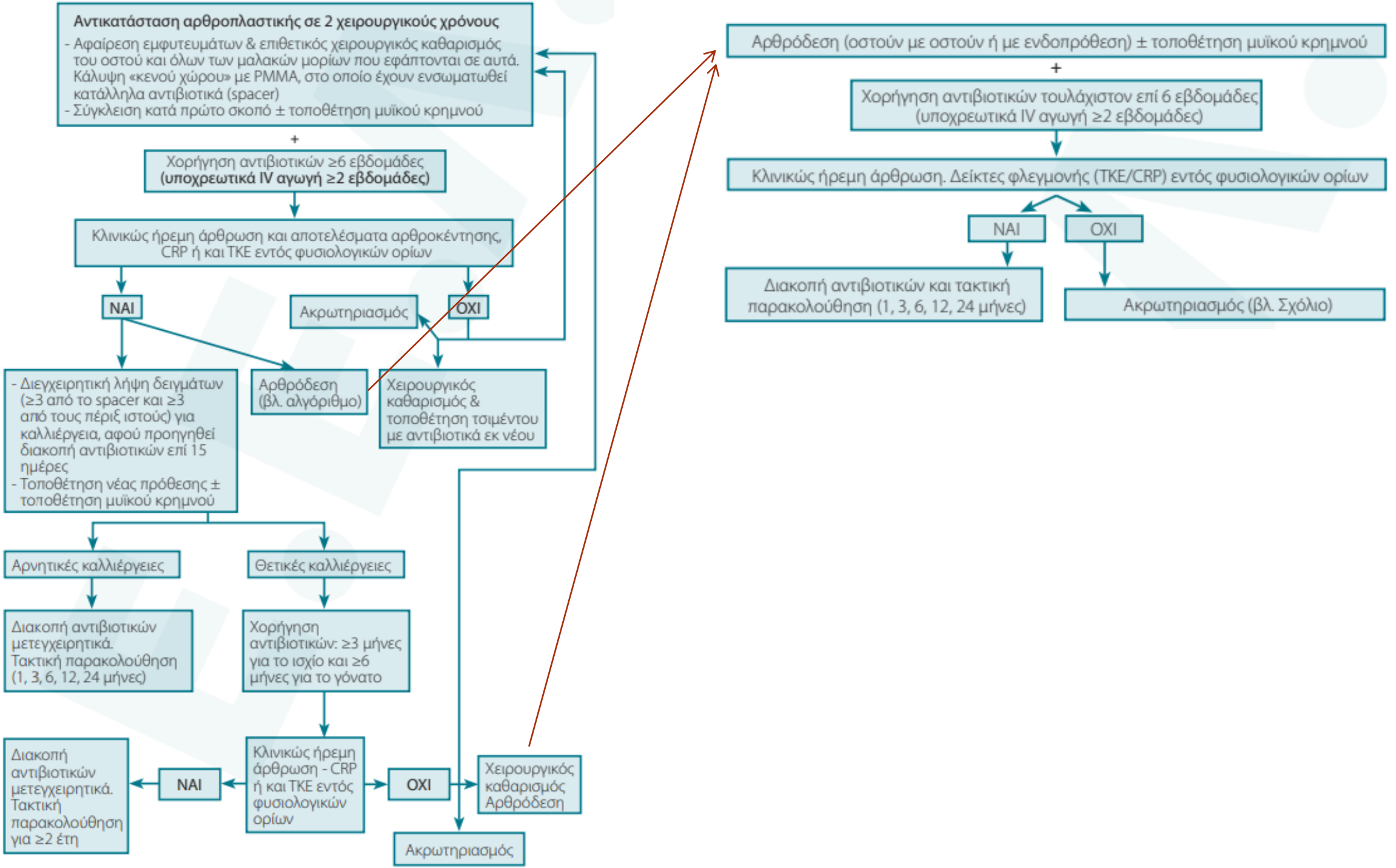

Αντικατάσταση αρθροπλαστικής σε 2 χειρουργικούς χρόνους
- Αφαίρεση εμφυτευμάτων & επιθετικός χειρουργικός καθαρισμός του οστού και όλων των μαλακών μορίων που εφάπτονται σε αυτά. Κάλυψη «κενού χώρου» με PMMA, στο οποίο έχουν ενσωματωθεί κατάλληλα αντιβιοτικά (spacer)
- Σύγκλειση κατά πρώτο σκοπό ± τοποθέτηση μυϊκού κρημνού
+
Χορήγηση αντιβιοτικών ≥6 εβδομάδες (υποχρεωτικά IV αγωγή ≥2 εβδομάδες)
Κλινικώς ήρεμη άρθρωση και αποτελέσματα αρθροκέντησης, CRP ή και ΤΚΕ εντός φυσιολογικών ορίων
ΝΑΙ
ΟΧΙ
Ακρωτηριασμός
- Διεγχειρητική λήψη δειγμάτων (≥3 από το spacer και ≥3 από τους πέριξ ιστούς) για καλλιέργεια, αφού προηγηθεί διακοπή αντιβιοτικών επί 15 ημέρες
- Τοποθέτηση νέας πρόθεσης ± τοποθέτηση μυϊκού κρημνού
Αρθρόδεση (βλ. αλγόριθμο)
Χειρουργικός καθαρισμός & τοποθέτηση τσιμέντου με αντιβιοτικά εκ νέου
Αρνητικές καλλιέργειες
Θετικές καλλιέργειες
Διακοπή αντιβιοτικών μετεγχειρητικά. Τακτική παρακολούθηση (1, 3, 6, 12, 24 μήνες)
Χορήγηση αντιβιοτικών: ≥3 μήνες για το ισχίο και ≥6 μήνες για το γόνατο
Διακοπή αντιβιοτικών μετεγχειρητικά. Τακτική παρακολούθηση για ≥2 έτη
ΝΑΙ
Κλινικώς ήρεμη άρθρωση - CRP ή και ΤΚΕ εντός φυσιολογικών ορίων
ΟΧΙ
Χειρουργικός καθαρισμός Αρθρόδεση
Ακρωτηριασμός
Αρθρόδεση (οστούν με οστούν ή με ενδοπρόθεση) ± τοποθέτηση μυϊκού κρημνού
+
Χορήγηση αντιβιοτικών τουλάχιστον επί 6 εβδομάδες (υποχρεωτικά IV αγωγή ≥2 εβδομάδες)
Κλινικώς ήρεμη άρθρωση. Δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ/CRP) εντός φυσιολογικών ορίων
ΝΑΙ
ΟΧΙ
Διακοπή αντιβιοτικών και τακτική παρακολούθηση (1, 3, 6, 12, 24 μήνες)
Ακρωτηριασμός (βλ. Σχόλιο)

Table 2. Intravenous or Highly Bioavailable Oral Antimicrobial Treatment of Common Microorganisms Causing Prosthetic Joint Infection (B-III Unless Otherwise Stated in Text)

Microorganism	Preferred Treatment[a]	Alternative Treatment[a]	Comments
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Nafcillin[b] sodium 1.5–2 g IV q4-6 h or Cefazolin 1–2 g IV q8 h or Ceftriaxone[c] 1–2 g IV q24 h	Vancomycin IV 15 mg/kg q12 h or Daptomycin 6 mg/kg IV q 24 h or Linezolid 600 mg PO/IV every 12 h	See recommended use of rifampin as a companion drug for rifampin-susceptible PJI treated with debridement and retention or 1-stage exchange in text
Staphylococci, oxacillin-resistant	Vancomycin[d] IV 15 mg/kg q12 h	Daptomycin 6 mg/kg IV q24 h or Linezolid 600 mg PO/IV q12 h	See recommended use of rifampin as a companion drug for rifampin-susceptible PJI treated with debridement and retention or 1-stage exchange in text
Enterococcus spp, penicillin-susceptible	Penicillin G 20–24 million units IV q24 h continuously or in 6 divided doses or Ampicillin sodium 12 g IV q24 h continuously or in 6 divided doses	Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h or Daptomycin 6 mg/kg IV q24 h or Linezolid 600 mg PO or IV q12 h	4–6 wk. Aminoglycoside optional Vancomycin should be used only in case of penicillin allergy
Enterococcus spp, penicillin-resistant	Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h	Linezolid 600 mg PO or IV q12 h or Daptomycin 6 mg IV q24 h	4–6 wk. Addition of aminoglycoside optional
Pseudomonas aeruginosa	Cefepime 2 g IV q12 h or Meropenem[e] 1 g IV q8 h	Ciprofloxacin 750 mg PO bid or 400 mg IV q12 h or Ceftazidime 2 g IV q8 h	4–6 wk Addition of aminoglycoside optional Use of 2 active drugs could be considered based on clinical circumstance of patient. If aminoglycoside in spacer, and organism aminoglycoside susceptible than double coverage being provided with recommended IV or oral monotherapy
Enterobacter spp	Cefepime 2 g IV q12 h or Ertapenem 1 g IV q24 h	Ciprofloxacin 750 mg PO or 400 mg IV q12 h	4–6 wk.
Enterobacteriaceae	IV β-lactam based on in vitro susceptibilities or Ciprofloxacin 750 mg PO bid		4–6 wk
β-hemolytic streptococci	Penicillin G 20–24 million units IV q24 h continuously or in 6 divided doses or Ceftriaxone 2 g IV q24 h	Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h	4–6 wk Vancomycin only in case of allergy

Table 3. Common Antimicrobials Used for Chronic Oral Antimicrobial Suppression (B-III Unless Otherwise Stated in Text)[a,b]

Microorganism	Preferred Treatment	Alternative Treatment
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Cephalexin 500 mg PO tid or qid or Cefadroxil 500 mg PO bid	Dicloxacillin 500 mg PO tid or qid Clindamycin 300 mg PO qid Amoxicillin-clavulanate 500 mg PO tid
Staphylococci, oxacillin-resistant	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid Minocycline or doxycycline100 mg PO bid	
β-hemolytic streptococci	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	Cephalexin 500 mg PO tid or qid
Enterococcus spp, penicillin susceptible	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin 250–500 mg PO bid	
Enterobacteriaceae	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid	β-lactam oral therapy based on in vitro susceptibilities
Propionibacterium spp	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	Cephalexin 500 mg PO tid or qid Minocycline or doxycycline 100 mg PO bid

Συμπεράσματα

- Η αντιμετώπιση οστικών λοιμώξεων απαιτεί την συνεργασία ορθοπεδικού, λοιμωξιολόγου και μικροβιολόγου
- Η εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών χωρίς προηγουμένως την λήψη καλλιεργειών είναι κακή πρακτική
- Η ριφαμπικίνη είναι μια εξαιρετική επιλογή με διείσδυση στα biofilm, αλλά δεν πρέπει να χορηγείται μόνη, λόγω ανάπτυξης αντοχών
- Η μακροχρόνια κατασταλτική θεραπεία σε ασθενείς με διατήρηση του ξένου σώματος είναι αμφιλεγόμενο θέμα που απαιτεί περισσότερες προοπτικές μελέτες

Βιβλιογραφία

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

Clinical guidelines for the antimicrobial treatment of bone and joint infections in Korea. Infect Chemother. 2014;46(2):125–138. doi:10.3947/ic.2014.46.2.125

Italian Guidelines for the Diagnosis and Infectious Disease Management of Osteomyelitis and Prosthetic Joint Infections in Adults. Infection, 37(6), 478–496. doi:10.1007/s15010-009-8269-2

ESPID Clinical Practice Guideline, Bone and Joint Infections The Pediatric Infectious Disease Journal: August 2017 - Volume 36 - Issue 8 - p 788–799 doi: 10.1097/INF.0000000000001635

2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. Clin Infect Dis. 2015 Sep 15;61(6):e26-46. doi: 10.1093/cid/civ482

Management of infection after intramedullary nailing of long bone fractures: treatment protocols and outcomes. Open Orthop J. 2013;7:219–226. doi:10.2174/1874325001307010219

Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts Injury. 2018 Mar;49(3):511-522. doi: 10.1016/j.injury.2016.09.019

Management of infected nonunion of long bones:The last decade (1996—2006) Injury. 2008 Feb;39(2):155-60. doi: 10.1016/j.injury.2007.08.032

Prosthetic Joint Infection: Report on the One versus Two-stage Exchange EBJIS Survey. *J Bone Jt Infect*. 2016;1:1–6. doi:10.7150/jbji.14671

Multidrug (MDR) and extensively drug resistant (XDR) Gram negative prosthetic joint infections (PJI): Role of surgery and impact of colistin administration. International Journal of Antimicrobial Agents. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.10.018

Infections of the musculoskeletal system. Basic principles, prevention, diagnosis and treatment. Published by swiss orthopaedics and the Swiss Society for Infectious Diseases expert group
https://www.heraeus.com/en/hme/formular/order_form_infections_ebook/infections_ebook.aspx