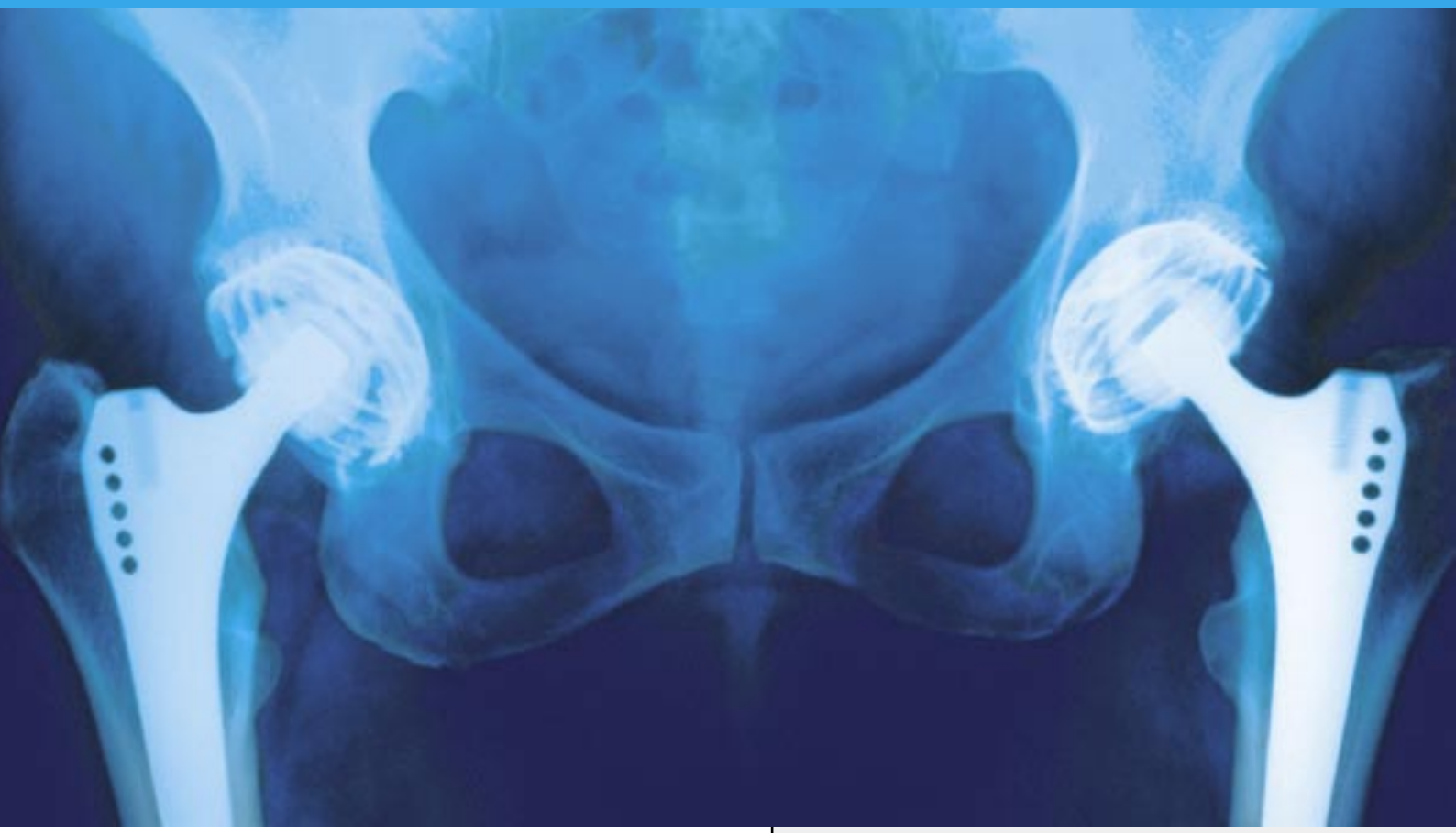
Österreichische
Ärztezeitung
Supplementum

Juni 2008



Experten Statement

medical dialogue

Protheseninfektionen in der Orthopädie

Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Ritschl, Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer
Teilnehmer: Prim. Univ.-Prof. Dr. Nikolaus Böhler, Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ulrich Dorn, Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger, Univ.-Prof. Dr. Alexander Hirschl, Dr. Johannes Holinka, O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Priv.-Doz. Dr. Christian Krestan, O. Univ.-Prof. Dr. Martin Krismer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Pirich, Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Presterl, Univ.-Prof. Mag. Dr. Bernd Stöckl, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager, OA Dr. Reinhard Zettl

Unter Patronanz der

ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR ORTHOPÄDIE UND ORTHOPÄDISCHE CHIRURGIE

ÖGI
Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten

Editorial

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Peter Ritschl
Orthopädische Abteilung
Orthopädisches Krankenhaus
Gersthof, Wien

Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

Protheseninfektionen nach Gelenksersatz in der Orthopädie sind seltene, aber unvermeidbare Ereignisse. Die Häufigkeit beträgt 1–2,5% bei Primärimplantationen, bei Revisionsoperationen muss mit einer erhöhten Infektionsrate gerechnet werden. Kommt es zur Protheseninfektion, ist diese mit großer Morbidität in Form von Schmerzen, Folgeoperationen und eventuell dauerhaftem Prothesenverlust verbunden. Pro Protheseninfektion ist mit Mindestkosten in der Höhe von 40.000 bis 50.000,– Euro pro Patient für das Gesundheitssystem und die Patienten (Verdienstausfall) zu rechnen.

Bei Beschwerden nach Implantation von Totalendoprothesen (TEP) ist so lange eine Infektion als Ursache anzunehmen, bis sie ausgeschlossen werden kann. Somit stellen die Protheseninfektionen in der Orthopädie auch in unserer Zeit eine große medizinische Herausforderung dar.

Obwohl die Endoprotheseninfektion so alt ist wie die Endoprothetik selbst, herrscht nach wie vor weder ein Konsens über die Diagnostik noch über die beste Therapie [1]. Daher haben sich die Österreichische Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (ÖGO) und die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten (ÖGI) zusammengefunden, um in konsensueller Weise unter Berücksichtigung epidemiologischer, diagnostischer, therapeutischer und ökonomischer Aspekte dieses interdisziplinäre Experten-Statement zu erarbeiten.

Ausdrücklich sei auch darauf hingewiesen, dass die von den Experten empfohlenen Dosierungen nicht immer mit den entsprechenden Fachinformationen und Zulassungen übereinstimmen. Dies soll ganz bewusst der laufend in Entwicklung befindlichen Resistenzsituation Rechnung tragen.

An dieser Stelle möchten wir allen Teilnehmern der Runde für die investierte Zeit und Arbeit danken. Unser besonderer Dank gilt auch den Sponsoren aus der Pharmaindustrie, ohne deren finanzielle Unterstützung in Form von „unrestricted grants“ dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre.

In diesem Sinne zeichnen

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Peter Ritschl

Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer

Karl Buresch
Medical Dialogue

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, Tel.: 01/5124486, Fax: 01/5124486-24, E-Mail: presse.verlag@oak.at; Chefredaktion: Mag. Martin Stickler, Dr. Agnes M. Mühlgassner; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg DW 18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, E-Mail office@medicaldialogue.at. Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Wolfgang Steflitsch; **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Ritschl, Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer. Teilnehmer: Prim. Univ.-Prof. Dr. Nikolaus Böhler, Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ulrich Dorn, Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger, Univ.-Prof. Dr. Alexander Hirschl, Dr. Johannes Holinka, O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Priv.-Doz. Dr. Christian Krestan, Univ.-Prof. Dr. Martin Krismer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Pirich, Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Presterl, Univ.-Prof. Mag. Dr. Bernd Stöckl, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager, OA Dr. Reinhard Zettl; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Hans Ringhofer; **Auflage:** 9.000 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH; Mit freundlicher Unterstützung der Firmen Bayer, LEO Pharma, Novartis, Sandoz, Sanofi-Aventis.

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Nikolaus Böhler
Orthopädische Abteilung
Krankenhaus Linz

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Hans Bröll
Rheuma-Zentrum
Wien-Oberlaa

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Ulrich Dorn
Univ.-Klinik für Orthopädie
Paracelsus Universität
Salzburg

Univ.-Prof.
DDr. Wolfgang Graninger
Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MU Wien

Univ.-Prof.
Dr. Alexander M. Hirschl
Klin. Abt. für Klin.
Mikrobiologie
Klin. Institut für Hygiene
und Med. Mikrobiologie
MU Wien

1. Einteilung der Protheseninfektionen

Für die Einteilung der Protheseninfektionen existieren keine einheitlichen Empfehlungen. Insall trifft 1982 erstmals die Einteilung in Frühinfektion, wenn diese maximal drei Monate nach Implantation auftritt, und Spätinfektion, bei Auftreten nach mehr als drei Monaten. Rand unterscheidet 1983 ebenfalls eine Frühinfektion (bis zwei Monate nach Implantation), eine intermediäre Infektion (zwischen zwei und 24 Monaten postoperativ) sowie eine Spätinfektion (nach mehr als 24 Monaten).
Eine Einteilung für Infektionen nach Hüftendoprothesenimplantation wurde 1996 von Tsukayama 1996 publiziert [2] und impliziert verschiedene Behandlungskonzepte in Abhängigkeit vom Infektionstyp. Diese Einteilung kann sinngemäß auf Knieendoprotheseninfektionen übertragen werden.

Typ I: positive intraoperative Kulturen während des Prothesenwechsels
Typ II: frühe postoperative Infektion (< 1 Monat)
Typ III: akute hämatogene Infektion
Typ IV: späte (chronische) Infektion (> 1 Monat)

Eine weitere sehr übersichtliche Einteilung der Risikogruppen wurde von McPherson 1999 vorgenommen (Abb. 1a–c) [3].

Abb. 1a: Risikogruppen – Einteilung nach McPherson

Beginn
I: postoperativer Frühinfekt < 4 Wochen
II: akut hämatogener Infekt < 4 Wochen Dauer
III: chronischer Spätinfekt > 4 Wochen Dauer

Systemerkrankungen *(rheumatische Erkrankungen, chronischer Alkoholismus, Immundefizit, Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Malignome, Cortison, Chemotherapie, Strahlentherapie)*
A: keine systemisch kompromittierende Faktoren
B: bis zu zwei systemische Faktoren
C: > zwei systemische Faktoren

Lokalstatus *(Voroperationen, drei bis vier Monate lokale Infektion, multiple Narben, venöse Insuffizienz, Sklerose, Strahlentherapie)*
1: unauffällig
2: vorgeschädigt, bis zu zwei Faktoren
3: > als zwei Faktoren

Quelle: (3)

Abb. 1b: Einteilung nach McPherson – Ergebnisse 1

Nachuntersuchungen an 70 konsekutiven Patienten mit Knie-TEP-Infekten anhand der vorgestellten Infektkategorien.

- **Gruppe III** (chronischer Spätinfekt)
- Signifikant mehr Komplikationen (p=0,0096) als I und II
- 4 Amputationen (von 4)
- 7 permanente Prothesenexplantationen (von 7)
- 2 Exitus letalis (von 2, 1. Inttraoperativ, 2. Rezidiv nach 1a

- **Gruppe B/C** (Systemerkrankungen)
- Signifikant mehr Komplikationen (p=0,026) als A
- 4 Amputationen (B)
- 7 permanente Prothesenexplantationen (2 B, 5 C)
- 2 Exitus letalis (2 C)

- **Gruppe 2/3** (Lokalstatus)
- Signifikant mehr Komplikationen (p=0,0098) als 1
- 4 Amputationen (G3)
- 7 permanente Prothesenexplantationen (5 G2, 2 G3)

Quelle: (3)

Dr. Johannes Holinka
Univ.-Klinik für Orthopädie
MU Wien

O. Univ.-Prof.
Dr. Rainer Kotz
Univ.-Klinik für Orthopädie
MU Wien

Univ.-Prof.
Dr. Robert Krause
Klin. Abteilung für Pulmonologie
Medizinische Univ.-Klink,
MU Graz

Univ.-Doz.
Dr. Christian Krestan
Klin. Abt. für Osteologie
Univ.-Klinik für Radiodiagnostik
MU Wien

O. Univ.-Prof.
Dr. Martin Krismer
Univ.-Klinik für Orthopädie
MU Innsbruck

Abb. 1c: Einteilung nach McPherson – Ergebnisse 2

43 Patienten mit KTEP- und HTEP-Infekten
Analyse der Ergebnisse in Korrelation zur Einteilung nach McPherson

- **Beginn (I-III)**
- **Systemerkrankungen (A-C)**
- **Lokalstatus (1-3)**

Ergebnisse abhängig von Systemerkrankungen:
A: 91% **B: 66%** **C: 24%**

Quelle: [4]

2. Bildgebung

2.1 Radiologie

In der periprothetischen Diagnostik kommen aus radiologischer Sicht Röntgenaufnahmen, die Multidetektor-Computertomographie (MDCT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Anwendung. Im konventionellen Röntgen, das die Basisuntersuchung darstellt, weist eine rasche Zunahme einer Aufhellung um den Schaft auf eine Infektion hin (Abb. 2). Bei einer septischen Lockerung kann in der Regel eine Migration von zumindest 2mm in sechs Monaten sowie eine periostale Reaktion und/oder eine rasche und irreguläre periprothetische Osteolyse beobachtet werden. Im Vergleich zum Röntgen wurde berichtet, dass die FDG-PET („Fluor-DesoxyGlukose-PositronenEmissionsTomographie") zwar signifikant spezifischer[1] ($p = 0{,}035$), aber weniger sensitiv[2] ($p = 0{,}016$) bei der Unterscheidung septischer und aseptischer Hüft-TEP-Lockerungen ist [6].

Die MDCT hat die Vorteile einer gleichzeitigen Akquisition mehrerer Schichten (bis zu 128), der Reduktion der Schichtdicke (ca. 0,6mm) und der schnelleren Datenakquisition (wenige Sekunden für die meisten Körperregionen). Artefakte können durch harte Strahlung, höhere Dosen und einen geringeren Tischvorschub reduziert werden. Die Domäne der MDCT liegt in der Beurteilung von komplexen ossären Strukturen, Abszessen und postoperativen Komplikationen. Limitationen ergeben sich durch Metallartefakte in Abhängigkeit von der TEP-Legierung.

Die MRT bietet einen hohen Weichteilkontrast, kann aber auch in Abhängigkeit von der TEP-Legierung (ausgenommen Titan) ausgeprägte Metallartefakte zeigen. Die Domäne der MRT liegt in der Beurteilung von Weichteilveränderungen, Osteomyelitis und postoperativen Seromen. Die möglichen Kontraindikationen bei MRT-Untersuchungen (Schrittmacher, ferromagnetische Clips, Innenohrimplantate) sind unbedingt zu beachten. Es wurden Einzelfälle von Verbrennungen in der Tiefe bei Patienten mit beidseitigen Hüft-TEP durch Strominduktion im Rahmen einer Hochfeld-MRT-Untersuchung (3,0 Tesla) beobachtet. Auch die Länge des Prothesenschafts spielt hier eine Rolle. Indikationen und Kontraindikationen sind zwischen dem zuweisenden Arzt und dem Radiologen im Vorfeld entsprechend abzuklären.

2.2 Nuklearmedizin

Zum Nachweis einer Prothesenlockerung bzw. einer Prothesenifektion werden schon seit Jahrzehnten nuklearmedizinische Untersuchungen herangezogen. An Methoden stehen heute die an allen nuklearmedizinischen Abteilungen verfügbare Mehrphasen-Skelettszintigraphie sowie verschiedene Methoden der Entzündungsszintigraphie zur Verfügung. Nur in sehr wenigen Zentren findet die lange Zeit als Goldstandard angesehene Entzündungsdiagnostik mit In111 (Indium-111)- oder Tc99-(Technetium-99)-HMPAO („HexaMethylPropylenAmin-Oxim") markierten autologen Leukozyten Anwendung. Dagegen ist die Entzündungsszintigraphie mit markierten monoklonalen murinen Antikörpern oder Antikörperfragmenten weit verbreitet. Die 18Fluor-FDG-PET bzw. -FDG-PET-CT findet in der Entzündungsdiagnostik zunehmend Anwendung.
Für die Interpretation aller szintigraphischen Verfahren ist die Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit durch die Berücksichtigung der systemischen Entzündungsparameter und konventionellen radiologischen Bildgebung von Bedeutung.

2.2.1 Methodik

2.2.1.1 Mehrphasenskelettszintigraphie
Bei der Mehrphasen-Skelettszintigraphie erfolgt mit Tc99m (Technetium-Isomer mit kürzerer Halbwertszeit) markierten Phosphonaten eine Darstellung der arteriellen Perfusion, der Weichteilretention und, frühestens 2,5 Stunden nach Tracerinjektion, der ossären Anreicherung im Untersuchungsgebiet. Dabei zeigt sich im ersten Jahr nach Implantation der TEP u.a. in Abhängigkeit vom Fixationsprinzip ein variables Muster des Knochenstoffwechsels, sodass nur eine unauffällige Knochenszintigraphie als Einzeluntersuchung klinisch aussagekräftig ist. Die physiologischen Anreicherungsmuster stellen sich bei Knie-TEP noch wesentlich variabler als bei Hüft-TEP dar. Eine negative Mehrphasen-Skelettszintigraphie schließt eine septische Lockerung von Hüft- oder Knie-TEP mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit (NPV[3] > 95%) aus. Positive Befunde im Sinne einer pathologischen Anreicherung in der arteriellen, Weichteil- und/oder Knochenphase verlangen in der Regel eine weiterführende szintigraphische Abklärung.

2.2.1.2 Entzündungsszintigraphie
Die weitere Abklärung erfolgt durch eine Entzündungsszintigraphie, wobei die Methodenwahl zentrumsabhängig ist und von der verfügbaren Expertise abhängt. Die Sensitivität der Methoden ist hoch, die Spezifität geringer. Die Genauigkeit von Leukozyten-Szintigraphie, Anti-Granulozyten-Szintigraphie sowie FDG-PET liegt zwischen 69 und 94% (Tab. 1).

In der Entzündungsszintigraphie kommen radioaktiv markierte autologe Leukozyten oder Anti-Granulozyten-Antikörper zum Einsatz. Die Entzündungsszintigraphie mit markierten Leukozyten verlangt eine ausgewiesene Expertise für die sehr zeitaufwendige Präparation, die der Umgang mit Blutprodukten impliziert. Auch sind sequenzielle Aufnahmen über einen Zeitraum von bis zu zwei Tagen erforderlich. Eine erst wenige Tage laufende Antibiotikatherapie scheint die

Tab. 1: Aussagekraft der nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf Protheseninfektion in klinischen Studien

	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	NPV[3]	PPV[4]	n	Gelenk	
Mehrphasen-Skelett-szintigraphie	92	52	74	-	-	74	H+K	[1]
	78	70	74	-	-	50	H	[2]
	92	71	48	-	-	43	H+K	[3]
	92	64				57	H	[4]
	67	87	80			35	H	[5]
	92	76	-	95	65	75	K	[6]
Leukozyten Szintigraphie In-111	85	75	79			74	H+K	[1]
Tc-99m-HMPAO*	75 88	78 100	77 94			24	H	[7]
Tc-99m-HMPAO	100	53			42	21	K	[8]
Anti-Granulozyten-Szintigraphie	100	58	73	100	57	30	H+K	[9]
	93	89	90	-	-	74	H+K	[1]
	89	84	86	-	-		H+K	[3]
	67	75				57	H	[4]
	100	80	89	100	81		K	
18F-FDG-PET	91	92	91	-	-	50	H	[2]
	56	73	69	-	-	35	H	[5]
	91	72	84			62	H+K	[10]
	100	73			60	21	K	[8]

**) quantitativer Score vs. visuelle Analyse **) Quellen siehe Seite 16*

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Christian Pirich
Univ.-Klinik für Nuklearmedizin und Endokrinologie Paracelsus Universität Salzburg

Univ.-Prof.
Dr. Elisabeth Presterl
Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

Univ.-Prof.
Dr. Bernd Stöckl
Univ.-Klinik für Orthopädie MU Innsbruck

Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Klin. Abt. für Allg. Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin MU Innsbruck

Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung mit Infektiologie SMZ Süd KFJ-Spital der Stadt Wien

Empfindlichkeit der Methode nicht zu beeinflussen. Eine Entzündungsszintigraphie mit markierten autologen Leukozyten kann jederzeit wiederholt werden.
Die Entzündungsszintigraphie führt zu einer physiologischen Darstellung des Knochenmarks. Pathologisch vermehrte Speicherungen zeigen auf sequenziellen Aufnahmen eine Zunahme. Zumeist sind über eine Periode von 24 Stunden zwei Aufnahmeserien bei der Entzündungsszintigraphie mit monoklonalen murinen Antikörpern (Tc99m-Antigranulozyt-Mab, MAK BW 250/183) oder Antikörperfragmenten (Tc99m-markiertes Sulesomab = Leukoscan®) ausreichend. Zur Steigerung der Spezifität wird von manchen Autoren eine semiquantitative Auswertung im Seitenvergleich empfohlen. Nach Behandlung kann eine Dynamik der Entzündung bereits früher als mit der Knochenszintigraphie beurteilt werden. Nachteil dieser Untersuchungstechnik mit monoklonalen Mausantikörpern sind bei wiederholtem Antikörperkontakt mögliche Immunreaktionen in Form einer humanen Anti-Maus-Antikörper-Reaktion (HAMA), weshalb oft eine sechsmonatige Wartezeit zwischen zwei Anwendungen empfohlen wird. Im Vergleich zum Hüftgelenk ergibt sich für die Beurteilung des Kniegelenkes in einigen Studien eine geringere Spezifität und Genauigkeit.

2.2.1.3 FDG-PET(-CT)
Sie ist die modernste Untersuchungsmethode, wobei die Interpretation des Speicherungsmusters großer Erfahrung bedarf und nur für die Hüftregion übereinstimmend gut validiert ist. Wenn oftmalige Kontrolluntersuchungen im Rahmen der Entzündungsdiagnostik am Hüftgelenk notwendig sind, empfiehlt sich die FDG-PET, die an dieser Lokalisation den anderen szintigraphischen Methoden zumindest gleichwertig ist.

2.2.2 Zusammenfassung
Algorithmus zum Einsatz nuklearmedizinischer Verfahren für den Nachweis/Ausschluss der Protheseninfektion:

Zunächst Mehrphasen-Skelettszintigraphie
- falls unauffällig: keine nuklearmedizinische Folgeuntersuchung notwendig
- falls pathologisch:
  - nachfolgender Entzündungsnachweis mit markierten autologen Leukozyten (wenn Expertise und Verfügbarkeit vorliegen)
  - oder Entzündungsszintigraphie mit markierten AK (AK-Fragmenten), wie z.B. die Anti-Granulozytenszintigraphie
  - oder, am Hüftgelenk, wenn verfügbar und im routinemäßigen Einsatz für die Entzündungsdiagnostik 18F-FDG-PET(-CT).

3. Labormedizinisches Management

3.1 Mikrobiologie
Als Untersuchungsmaterialien stehen in der Regel Gelenkspunktate (ev. Spülung), intraoperativ gewonnene Gewebeproben oder Abstriche und die Prothesen in toto zur Verfügung. Die Herausforderung bei der Beurteilung des kulturellen Erregernachweises besteht in der Unterscheidung zwischen einer Kontamination durch kommensale Mikroorganismen und einer Infektion durch Bakterien, die häufig ebenfalls der Hautflora entstammen. Eine diagnostische Gewebsbiopsie sollte bei klinischem Infektionsverdacht in

Tab. 2: Gründe für falsch negative Kulturergebnisse

- Niedriges Inokulum
- Adhärente Bakterien
- „Small colony variants" („SCV", z.B. S. aureus)
- Intrazelluläre Persistenz in Osteoblasten
- Antibiotische Therapie, präoperative Antibiotikaprophylaxe
- Bakterizide Wirkung des Lokalanästhetikums
- Entnahme- und Transportmängel
- Mangelhafte Bearbeitung im Labor
- Ursächlicher Erreger nicht im Untersuchungsspektrum

Fällen wiederholt mikrobiologisch negativer Punktionen durchgeführt werden, wobei die Entnahme einer Gewebsbiopsie am Hüftgelenk durch Zugang und Manipulation schwieriger ist als am Kniegelenk.
Wesentliche Bedingungen für die Probenentnahme sind kontaminationsfreies Arbeiten und Einsendung einer ausreichenden Menge an Probenmaterial. Bei subakuter Infektion ist eine mikrobiologische Diagnostik vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie anzustreben, alternativ eine Therapiepause von zehn bis 14 Tagen vor der Materialgewinnung einzuplanen. Ebenso sollte – falls aus klinischer Sicht vertretbar – mit einer Prophylaxe erst nach Gewebeentnahme begonnen werden. Die Verwendung von Abstrichtupfern sollte nach Möglichkeit vermieden und Biopsien oder Aspirate eingeschickt werden. Die Biopsie sollte sofort nach Kapseleröffnung mit einem frischen Instrument entnommen werden. Es sollten mindestens drei bis sechs Gewebeproben aus unterschiedlichen Bereichen des infizierten Gewebes entnommen werden, da hiermit der mikrobiologische Befund deutlich an Aussagekraft gewinnt. Bei Nachweis identer Keime in drei oder mehr Gewebeproben beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mehr als 90% [7].

Für eine optimale Probenausbeute müssen die Lagerungs- sowie Transportzeiten beachtet werden. Punktate in Spritzen dürfen nicht länger als 30 Minuten in das Labor benötigen, kleinere Gewebsstücken (ein Röhrchen pro Probe) in sterilen Röhrchen mit 1ml steriler physiologischer Kochsalzlösung maximal zwei Stunden und Prothesen in sterilen Behältnissen bis zu sechs Stunden. Die mikrobiologischen Proben müssen immer bei Raumtemperatur transportiert werden; darüber hinaus muss eine rasche Verarbeitung im Labor gewährleistet sein. Falls die Transportzeiten nicht eingehalten werden können, bietet sich für Flüssigkeiten das Einimpfen in pädiatrische Blutkulturflaschen an.
Die primären Kulturbedingungen müssen auch die Anzucht kulturell anspruchsvoller Mikroorganismen und Anaerobier ermöglichen. Für die Beurteilung der Befunde sind eine präzise Speziesidentifizierung und ein standardisiertes Antibiogramm erforderlich. Zum Nachweis seltener Erreger von Protheseninfektionen werden spezielle Anforderungen und ausreichende Materialmengen benötigt. Die Gründe für falsch negative Kulturen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Die Gramfärbung als schneller primärer Erregernachweis besitzt bei Gelenkspunktaten eine Spezifität von > 90% jedoch eine geringe Sensitivität von lediglich 10–30%. In großen Studien zeigt sich für die Kultur eine Sensitivität von 60–90% und eine Spezifität von 90–100%.

Sehr rezent wurde ein neuer diagnostischer Ansatz, nämlich eine Ultraschallbehandlung der gesamten Prothese, beschrieben [8]. Dazu wird die Prothese bereits im Operationssaal in einen sterilen Behälter gegeben und im Labor mit Ultraschall behandelt, um den Biofilm mit den darin befindlichen Bakterien von der explantierten Prothese zu lösen. Dieser Ansatz erwies sich im Vergleich zur Kultur von periprothetischen Gewebeproben als signifikant sensitiver (78,5 vs. 60,8%). Bei Patienten, die bis zwei Wochen vor Prothesenrevision Antibiotika erhalten haben, verbesserte sich die Sensitivität des kulturellen Erregernachweises von 45% bei intraoperativ gewonnenem Gewebe auf 75% aus der Ultraschalllösung. Für die Weitergabe der Prothese an das mikrobiologische Labor wird eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten benötigt.

Zu den wichtigsten nicht kulturellen Nachweisverfahren zählt die Breitspektrum-PCR (Polymerase Chain Reaction, Speziesbestimmung mittels nachfolgender Sequenzierung) und die erregerspezifische PCR. Da diese Untersuchungen sehr teuer und auch kontaminationsanfällig sind, kann die PCR noch nicht als Standardverfahren empfohlen werden und ist vor allem Fällen mit klinischem Infektionsverdacht trotz wiederholter negativer Kulturen vorbehalten.

Patienten mit Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA), „Extended Spectrum Beta-Lactamase"(ESBL)-bildenden Enterobakterien oder Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) müssen, wenn die Gefahr der Streuung besteht, isoliert werden.

Tab. 3: Sensitivität und Spezifität der Entzündungsparameter bei Protheseninfektionen

	Sens.	Spezif.	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert	Genauigkeit
BSG	1,00	0,56	0,49	1,00	69%
Leukozyten	0,47	1,00	1,00	0,82	84%
CRP	0,94	0,78	0,64	0,97	83%
IL-6	1,00	0,95	0,89	1,00	97%

Quelle: [9]

O. Univ.-Prof.
Dr. Reinhard Windhager
Univ.-Klinik für Orthopädie
MU Graz

OA
Dr. Reinhard Zettl
Orthopädische Abteilung
Orthopädisches
Krankenhaus Gersthof
Wien

3.2 Laborchemie – Entzündungsparameter

Die postoperative Normalisierung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) kann Wochen dauern, jene des C-reaktiven Proteins (CRP) Tage bis Wochen und jene des Interleukins-6 (IL-6) Tage [9]. IL-6 erreicht sein Maximum vier Stunden nach der chirurgischen Intervention. IL-6-Werte über 50pg/ml nach > 48 Stunden bzw. Werte über 10pg/mL im Langzeitverlauf sollen auf eine mögliche Infektion hinweisen. Die Erhöhung von CRP und IL-6 läuft über dieselben Mechanismen ab. Die Wertigkeiten der Entzündungsparameter sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Kombination von CRP und IL-6 deckt alle tiefen Infektionen auf. Bei erhöhter BSG oder erhöhtem CRP bzw. bei weiter bestehendem klinischem Verdacht sollte eine Punktion durchgeführt werden. Da CRP und IL-6 einen extrem hohen negativen Vorhersagewert haben, muss bei negativen Werten beider Laborparameter vor Prothesenwechsel keine Punktion zum Infektausschluss erfolgen (Tab. 3).

Die Analyse der Synovialflüssigkeit ist bei einer Anzahl von > 65% Neutrophiler bei einer Leukozytenzahl von 1700/ml ein hoch sensitiver und spezifischer Test für die Diagnose einer infizierten Knieprothese [33]. Aufgrund der meistverwendeten Spülzusätze wie NaCl bei der Punktion von Hüftprothesen ist die Aussagekratft des Test hierbei geringer.

Tab. 4: Erregerspektrum bei Protheseninfektionen

Erreger	Häufigkeit (%)	
Staphylococcus aureus	22	65% grampositive Keime
Koagulase-neg. Staphylokokken	22	
α-häm. Streptokokken	9	
β-häm. Streptokokken (A,B,G)	5	
Enterokokken	7	
Gramnegative aerobe Stäbchen	25	–
Obligate anaerobe Bakterien	10	–

3.3 Histopathologie

Proben aus einem hochverdächtigen Bereich sollten bereits während der Operation von einem erfahrenen Pathologen als Gefrierschnitt (Sensitivität 0,80–0,91; Spezifität 0,94–0,99) untersucht werden. Dabei erfolgt eine Auswertung von fünf „high power fields" (= 40-fache Vergrößerung), wobei mehr als zehn neutrophile Granulozyten pro Feld auf eine Infektion hinweisen können. Intraoperative Gefrierschnitte bieten sich als Schnelldiagnostik auch dann an, wenn BSG oder CRP aufgrund anderer Begleiterkrankungen erhöht sind. Die Histologie entspricht am ehesten dem diagnostischen Goldstandard.

4. Klinik

Die Anamnese (Schmerzen) sowie die Klinik (Hinken, Bewegungsschmerzen) geben neben der Beurteilung von Haut und Weichteilen die ersten Hinweise für eine Prothesenifektion. Fehlende Beschwerdefreiheit nach der Implantation und Ruheschmerzen sind nur sehr unspezifische Infektionsanzeichen.
Eine gesicherte Infektion liegt vor, wenn derselbe Keim in zumindest zwei Punktaten oder Gewebsproben vorkommt, histopathologisch akute Entzündungszeichen vorliegen, ein Fistelgang bis zur Prothese führt oder Eiter im Punktat oder im Operationsgebiet auftritt.

4.1 Erregerspektrum

Die häufigsten Erreger von Protheseninfektion (Tab. 4) sind Staphylococcus aureus und gramnegative Stäbchen in der Frühphase (< 3 Monate post TEP), Koagulase-negative Staphylokokken und Propionibakterien in der chronischen Spätphase (3–24 Monate post TEP) sowie Streptokokken, S. aureus und gramnegative Stäbchen in der hämatogenen Phase (> 2 Jahre post TEP) [7]. In bis zu einem Drittel der Fälle

handelt es sich um eine polymikrobielle Infektion. Zu den seltenen Ursachen für Implantat-assoziierte Infektionen zählen Corynebakterien, Listerien, Aktinomyceten, Nokardien, Clostridien, Mykobakterien, Mykoplasmen und Pilze (Tab. 4).

4.2 Biofilm

Protheseninfektionen werden typischerweise durch Biofilm-bildende Bakterien hervorgerufen. Diese Keime leben dicht zusammengedrängt in einer die Implantatoberfläche überziehenden, hydrierten, extrazellulären Matrix („Schleim"). Dieser Biofilm bietet Bakterien eine Möglichkeit des Überlebens. In der Regel teilen sich Bakterien innerhalb des Biofilms in weitaus geringerem Ausmaß als unter planktonischen (freilebenden) Bedingungen. Ein Biofilm kann sich innerhalb von 24 Stunden aufbauen und ist bei bakterieller Besiedelung nach 48 Stunden und bei Candida-Besiedelung nach einer Woche als „ausgereift" zu bewerten. Der Biofilm führt zu einer bis zu 1.000-fach höheren Resistenz gegenüber wachstumsabhängigen antimikrobiellen Substanzen, da die minimale Hemmkonzentration (MHK) bzw. die minimale bakterizide Konzentration (MBK) im Biofilm um ein Vielfaches größer ist als bei der planktonischen Form dieser Bakterien [10]. Es gibt Schätzungen, nach denen „Biofilmbakterien" für etwa 60% aller nosokomialen Infektionen sowie für falsch negative Wundabstriche verantwortlich sind.

Die klassische Anti-Biofilm-Strategie ist heutzutage die operative Entfernung des Fremdkörpers, an dessen Oberfläche sich der Biofilm gebildet hat. Es gibt Versuche, eine antimikrobielle Therapie mit einem Biofilm-wirksamen Antibiotikum (z.B. Rifampicin [Rifoldin®]) in Kombination mit einem primär gegen die Infektion wirkenden Antibiotikum einzusetzen [11]. Makrolide zeigen in vitro in hoher Dosierung eine inhibierende Aktivität auf durch Pseudomonas aeruginosa gebildete Biofilme. Bei Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine Verschlechterung der Lungenfunktion durch Biofilm-bildende P.-aeruginosa-Stämme verursacht wird, verhinderte niedrig dosiertes Azithromycin (Zithromax®) über längere Zeit eine Verschlechterung der Atemfunktion und das Ansteigen des CRP. Einige der neuen Antibiotika haben neben einer guten Wirksamkeit gegen Staphylokokken oder Streptokokken ebenfalls eine Aktivität auf Biofilme, allerdings in deutlich höherer Dosierung; hierzu zählen Fosfomycin (Fosfomycin Sandoz®), Daptomycin (Cubicin®), Moxifloxacin (Avelox®) und Tigecyclin (Tygacil®) [11]. Die klinische Bedeutung dieser Aktivität bei Protheseninfektionen ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Andere Ansatzpunkte sind der lokale Einsatz biozider Substanzen wie Alkohole, Taurolidin (Taurolin®) oder Peroxid [12]. An anderen innovativen Strategien mit neuen Materialien zur Beschichtung oder Imprägnierung von Prothesen wird geforscht. Die derzeit beste Strategie ist, Biofilm mittels chirurgischem Debridement abzulösen und eine erregerspezifische, hochdosierte, parenterale Antibiotika-therapie durchzuführen.

4.3 Endoprothetik unter immunsuppressiver Therapie

Immunsuppression ist per se mit einem erhöhten Infektionsrisiko vergesellschaftet. Während es für Immunsuppressiva

Tab. 5: Vorgangsweise bei geplanter Prothesenimplantation unter immunsuppressiver Therapie

Immunsuppression	Vorgangsweise
Methotrexat	keine Einschränkung
Glukokortikoide > 10mg/d	keine Therapieunterbrechung
Sulfasalazin (Salazopyrin®) Azathioprin (Imurek®)	Therapieunterbrechung 1 Tag vor und 3 Tage nach der chirurgischen Intervention; cave Addison-Krise!
Hydroxychloroquin (Resochin®)	keine Einschränkung
Infliximab (Remicade®)	OP 8 Wochen nach der letzten Infusion, Fortsetzung der Therapie 4 Wochen nach der OP (abhängig von Wundheilung und Absenz einer Infektion)
Etanercept (Enbrel®)	Therapieunterbrechung 2–3 Wochen vor der OP
Anakinra (Kineret®)	Unterbrechung 1 Woche vor und 1 bis 2 Wochen nach der chirurgischen Intervention
Adalimumab (Humira®) Rituximab (Mabthera®)	Therapieunterbrechung 4–6 Wochen vor der OP
Leflunomid (Arava®)	Therapieunterbrechung 2 Wochen vor und 3 Tage nach der chirurgischen Intervention

Quellen: [13, 14]

Empfehlungen zur Handhabung derselben bei TEP-Implantation gibt, existieren zu diesem Thema keine Studien für die modernen Biologicals [13] (Tab. 5).

Obwohl den Broeder et al. in einer rezenten Studie [15] beschreiben, dass unter Tumornekrosefaktor (TNF)-α-Blockern keine signifikante Erhöhung (p=0,53) der Infektionsrate nachgewiesen werden kann, ist diese Schlussfolgerung für die klinische Routine nicht zulässig, da das relative Risiko unter kontinuierlicher TNF-α-Therapie in Richtung erhöhter Infektionsraten weist (OR=1,50) [16].

5. Therapie

5.1 Mupirocin-Prophylaxe

Da der Haupterreger von Protheseninfektionen Staphylococcus aureus ist, haben nasale Staphylokokkenträger ein erhöhtes Infektionsrisiko. Bei 1,1% der Carrier lässt sich auch eine Bakteriämie nachweisen. Eine Prophylaxe mit Mupirocin (Bactroban®-Nasensalbe) erbrachte eine nicht signifikant niedrigere Wundinfektionsrate im Vergleich zu Placebo (1,6% vs. 2,7%) [17].

5.2 Antimikrobielle Therapie

Die antimikrobielle Therapie von Protheseninfektionen ist facettenreich und teilweise sehr zentrumsspezifisch. Staphylokokken stellen die wichtigste Erregergruppe dar und müssen daher bei einer empirischen Therapie immer berücksichtigt werden. Ein wesentlicher Punkt in der Auswahl der Substanz ist die Gewebegängigkeit. Die Antibiotikatherapie einer TEP-Infektion erfolgt meistens über einige Wochen bis Monate, sodass eine orale Langzeittherapie im Anschluss an eine initiale parenterale Therapie wünschenswert ist. Voraussetzung hierfür ist eine gute Bioverfügbarkeit. Zunehmend an Bedeutung gewinnt die Tatsache, dass es bei modernen Antibiotika oft aus mannigfaltigen Gründen keine entsprechenden Zulassungsstudien gibt und in weiterer Folge nur ein Off-Label-Einsatz dieser Substanzen übrig bleibt. Ein offener Punkt neben der Therapiedauer ist die Frage, inwieweit heutzutage die antimikrobielle Therapie von Anfang an mit Biofilm-inhibierenden Antibiotika kombiniert werden soll.
Bei Methicillin-empfindlichen Staphylokokken (MSSA) ist die minimale Hemmkonzentration (MHK) der „alten" Staphylokokken-Antibiotika teilweise niedriger als bei neuen Substanzen (z.B. Flucloxacillin [Floxapen®] vs. Linezolid [Zyvoxid®]). Bei MSSA sind Betalaktame wie Flucloxacillin, Cephalosporine der ersten (Cefazolin [z.B. Kefzol®]) bzw. zweiten Generation (Cefuroxim [z.B. Curocef®]) Mittel der Wahl.

Clindamycin (Dalacin C®) und Fusidinsäure (Fucidin®) – beide Substanzen stehen sowohl peroral als auch parenteral zur Verfügung – sind weitere Eckpfeiler in der Staphylokokkentherapie. Fusidinsäure wirkt gegen Staphylokokken (auch MRSA), jedoch nur schwach gegen Streptokokken, und wird häufig in der oralen Langzeittherapie eingesetzt; es kann neben Rifampicin auch gut mit modernen Fluorchinolonen, in dieser Indikation vorzugsweise mit Moxifloxacin (Avelox®) oder Levofloxacin (Tavanic®), kombiniert werden. Aufgrund der Steroidstruktur der Fusidinsäure verfügt diese über eine sehr gute Gewebegängigkeit in schlecht vaskularisiertem Gewebe. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionsparameter ist angezeigt.
Vor Einführung der modernen Fluorchinolone wurde meist Ciprofloxacin (z.B. Ciproxin®) in Kombination mit Rifampicin bei TEP-Infektionen eingesetzt. Ciprofloxacin hat heute kei-

Tab. 6: Bioverfügbarkeit einzelner oraler Antibiotika

Generischer Name	Handelsname (z.B.)	Bioverfügbarkeit (%)
Betalaktame		
Amoxicillin	Clamoxyl®	90
Ampicillin	Standacillin®	30
Cefalexin	Ospexin®	90
Cefixim	Tricef®	40
Cefuroxim-Axetil	Zinnat®	50
Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin)	Phenoxymethylpenicillin Kalium Sandoz®	30
Chinolone		
Ciprofloxacin	Ciproxin®	80
Levofloxacin	Tavanic®	95
Moxifloxacin	Avelox®	90
Diverse		
Clindamycin	Dalacin C®	80
Cotrimoxazol (Trimethoprim/ Sulfamethoxazol)	Bactrim®	95
Doxycyclin	Vibramycin®	95
Fusidinsäure	Fucidin®	80
Linezolid	Zyvoxid®	100
Rifampicin	Rifoldin®	95
Trimethoprim	Motrim®	95

nen Stellenwert mehr in der Staphylokokkentherapie und wurde hierbei von Moxifloxacin bzw. Levofloxacin abgelöst. Die Chinolone zeichnen sich durch ihre hervorragende Gewebegängigkeit und Bioverfügbarkeit aus. Bei MRSA werden die modernen Fluorchinolone nicht eingesetzt (Tab. 6).

Bei nachgewiesenen MRSA-Infektionen kommen die Glykopeptide Vancomycin (Vancocin® oder Vancomycin® v. verschiedenen Herstellern) oder Teicoplanin (Targocid®), Fusidinsäure, Daptomycin, Linezolid oder Tigecyclin zum Einsatz. Cotrimoxazol kann bei entsprechendem Antibiogramm nur in hoher Dosierung verwendet werden [18]. Vancomycin ist bei MSSA schwächer wirksam als ein Staphylokokken-Betalaktamantibiotikum und seine Gewebegängigkeit nicht optimal. In vitro zeigt Vancomycin gegenüber Koagulase-negativen Staphylokokken eine höhere Aktivität, während Teicoplanin eine höhere Aktivität bei Enterokokken und Pneumokokken aufweist. Beide Glykopeptide waren jahrzehntelang die einzigen Antibiotika gegen MRSA-Infektionen. Teicoplanin ermöglicht ein modernes Therapieschema im Rahmen der ambulanten parenteralen Antibiotikatherapie (APAT) (Abb. 3). Bei Vancomycin muss regelmäßig eine Talspiegelbestimmung erfolgen; die Talspiegel sollten im Bereich von 25–30 mg/l liegen (Abb. 2).

Daptomycin in der Dosierung 6–8mg/kg/Tag ist der erste Vertreter der Lipopeptide und zeichnet sich durch eine bakterizide Wirkung gegen grampositive Erreger aus. Die Substanz muss nur einmal täglich verabreicht werden, Spiegelbestimmungen sind nicht erforderlich. Eine seltene Nebenwirkung ist eine dosisabhängige Erhöhung der Creatinkinase, die bis zur Rhabdomyolyse führen kann.

Linezolid, in der Dosierung von 1.200mg/Tag, ist der erste Vertreter der Oxazolidinone und steht sowohl oral als auch parenteral in derselben Dosierung (100% Bioverfügbarkeit) zur Verfügung. Die Gewebepenetration ist exzellent. Die Aktivität bei MSSA ist im Vergleich zu einem Oxacillin schwächer, die Indikation sind MRSA-Infektionen. Wöchentliche Blutbildkontrollen (Anämie, Thrombopenie) sind empfehlenswert. Bei Therapien über 28 Tage (= max. Therapiedauer laut Fachinformation) muss auf das Auftreten von Neuropathien geachtet werden.
Tigecyclin stellt eine Weiterentwicklung des Minocyclins dar. Neben seiner Aktivität gegen MRSA und Enterokokken ist es auch aktiv gegen Enterobakterien und Anaerobier. Keine Aktivität besteht gegen Pseudomonaden. Das es im weitesten Sinne ein Tetracyclin-Vertreter ist, besteht eine absolute Kontraindikation bis zum achten Lebensjahr. Höhere Dosen werden wahrscheinlich verwendet. Rifampicin darf ausschließlich in Kombination mit einem weiteren Staphylokokken-Antibiotikum verabreicht werden, da es bei einer Monotherapie zu einer raschen Resistenzentwicklung kommt. Regelmäßige – anfangs wöchentliche – Kontrollen der Leberfunktionsparameter und des Blutbildes sind obligat. Rifampicin soll auch gegen langsam wachsende Staphylokokkenstämme aktiv sein.
Fosfomycin ist ebenfalls ein exzellenter Kombinationspartner und wird vor allem bei Osteomyelitiden bzw. Abszessen aufgrund seiner hervorragenden Gewebegängigkeit zu Therapieanfang eingesetzt. Aufgrund des hohen Natriumgehaltes sind entsprechende Elektrolytkontrollen bei der Dosierung von 2–3 x 8g notwendig. Die Dosierungen der Antibiotika sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

5.3 Antibiotika-hältiger Knochenzement

Die Beimischung zahlreicher Antibiotika (Cefazolin, Cefuroxim, Gentamicin, Tobramycin, Vancomycin, Teicoplanin, Daptomycin, Linezolid, Fusidinsäure, Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin)

Abb. 2: Dosierungsschema von Teicoplanin im ambulanten Setting

12mg/kg				15mg/kg										
✔	✔	✔	–	✔	–	–	✔	–	✔	–	✔	–	–	✔
Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14	Tag 15
Mo	**Di**	**Mi**		**Fr*)**			**Mo*)**		**Mi**		**Fr**		**Mo*)**	

***) Talspiegelbestimmung Talspiegel 25–30µg/mL**

! Teicoplanin darf bei der Zubereitung der Infusionslösung nicht geschüttelt werden, da die Substanz sonst an der Wand der Trockenstechampulle kleben bleibt. Schaumbildung vermeiden! Wenn sich Schaum gebildet hat, Lösung 15 Minuten stehen lassen.

zum Knochenzement wird in der Literatur beschrieben. Der Einsatz von Antibiotika-Knochenzement wird aufgrund einer möglichen Keimselektion sowie Resistenzentwicklung kritisch diskutiert. Aktuelle Studien bestätigen allerdings gute Spitzenspiegel sowie einen signifikanten klinischen und mikrobiologischen Benefit [19]. Eine aktuelle Übersicht rät zu weiteren kontrollierten Studien, da ein eindeutiger Benefit bei der derzeitigen Datenlage nicht vorliegt [20].
Bei Antibiotika-hältigen Spacern kann je nach Antibiogramm durch den Chirurgen ein Antibiotikum hinzugefügt werden. Beim Wiedereinbau der Prothese sollte auf industriegefertigte Antibiotika-Zemente zurückgegriffen oder das Antibiotikum strikt nach Anweisung der Hersteller hinzugefügt werden, da sich die Struktur des Zementes verändern kann; dadurch sind Störungen der Zug- und Biegefestigkeit in einem Ausmaß möglich, die bis zum Zementversagen gehen kann.

5.4 Dauer der antimikrobiellen Therapie

Für die Frage der Therapiedauer gibt es zurzeit keine Vergleichsstudien. Oberste Priorität besitzt die Erregerabtötung, wobei auch langsam wachsende Varianten (SCV) beachtet werden müssen. Die rezentesten Empfehlungen stammen von der Schweizer Arbeitsgruppe um Trampuz und Zimmerli [21] (Abb. 4). Bei einem Prothesenverbleib oder einem einzeitigen bzw. kurzfristigen zweizeitigen Wechsel sollte eine antimikrobielle Therapie bei HTEP zumindest für drei Monate (Knie-TEP: sechs Monate) durchgeführt werden, anfangs für zwei bis vier Wochen parenteral. Bei einem langfristigen zweizeitigen Wechsel sollte nach der Prothesenexplantation für zumindest sechs Wochen eine (parenterale) Antibiotikatherapie verabreicht werden. Diese sollte zwei Wochen vor der Reimplantation beendet und eine Wachstumskontrolle mittels Punktion durchgeführt werden (positiver Keimnachweis: 3–6 Monate Antibiotikatherapie, negativer Keimnachweis: TEP) (Abb. 3).

Tab. 7: Antibiotikadosierungen

Generischer Name	Handelsname	Dosierung
MSSA		
Flucloxacillin	Floxapen®	3 x 2,0–4,0g i.v.
Cefazolin	Kefzol®	3 x 2,0g i.v.
Cefuroxim	Curocef®	3 x 1,5–3,0g i.v.
Clindamycin	Dalacin C®	3 x 0,9–1,2g i.v. 3 x 0,6–0,9g p.o.
Fusidinsäure	Fucidin®	3–4 x 500mg p.o./i.v.
Moxifloxacin	Avelox®	1–2 x 400mg p.o./i.v.
Levofloxacin	Tavanic®	1–2 x 500mg p.o./i.v.
Fosfomycin	Fosfomycin®	2–3 x 4–8g i.v.
MRSA		
Vancomycin	Vancomycin®	2 x 1,0–2,0g i.v. Talspiegel 15–20mg/l
Teicoplanin	Targocid®	1 x 12mg/kg i.v. Talspiegel 20–30mg/l
Linezolid	Zyvoxid®	2 x 0,6g p.o./i.v.
Tigecyclin*)	Tygacil®	1 x 100mg (loading dose) i.v., dann 2 x 50mg i.v.
Daptomycin*)	Cubicin®	1 x 6mg/kg i.v.

** Dosierungen in der Orthopädie noch unklar*

5.5 Chirurgische Behandlung von tiefen Prothesenintektionen

Der Erfolg der einzelnen Methoden hängt somit im Wesentlichen von der Patientenauswahl und dem Erfassen von Risikofaktoren ab.

5.5.1 Prothesenretention

Aspiration und Antibiotikatherapie: Die alleinige Aspiration zum Zwecke der Keimgewinnung gefolgt von einer Langzeit-Antibiotikatherapie führt nach Hirakawa et al. [22] sowie Bengtson und Knutson [23] in nur 15–38% zu einem dauerhaften Erfolg. Diese Form der Behandlung ist somit nur bei Patienten indiziert, bei denen ein operatives Vorgehen aufgrund des Allgemeinzustandes oder anderer Umstände nicht mehr in Frage kommt. Für einen kurativen Einsatz ist diese Methode nicht geeignet, da aufgrund der notwendigen Langzeit-Antibiotikatherapie mit einer Keimselektion zu rechnen ist.

5.5.2 Debridement und Spülung

Diese Form der chirurgischen Behandlung kombiniert ein sorgfältiges Debridement mit ausgiebiger Spülung, vornehmlich mit einer pulsierenden Lavage und eventuellem Wechsel der Polyethylenkomponente. Der Erfolg dieses Verfahrens hängt nicht nur von der Gründlichkeit der Durchführung, sondern auch von der Infektdauer und der Resistenz der zu behandelnden Erreger ab. Aus diesem Grunde sind die Erfolgsraten in der Literatur mit diesem Verfahren extrem unterschiedlich und schwanken zwischen 18 und 85% [21, 24-28].
Während eine alleinige Spülung mittels Arthroskopie durchgeführt werden kann, sollte das Debridement möglichst gründlich von einer ausgedehnten Arthrotomie erfolgen.
Mit Hilfe eines mehrfachen Debridements und Prothesen-

Österreichische Ärztezeitung
medical dialogue

retention kann bei Protheseninfektionen mit einer Symptomdauer unter 30 Tagen eine Erfolgsrate von 100% erzielt werden. Bei einer Symptomdauer von über 30 Tagen liegt die Erfolgsrate bei 71% [29].

In der Literatur sind nur wenige Fakten (Medline-Suche mit maximal 250 Treffern) über die Saug-Spül-Drainage (SSD) wissenschaftlich belegt. In verschiedenen Studien wird bei Patienten mit infizierter TEP mittels Debridement und SSD sowie einer längeren Antibiotikatherapie eine Erfolgsrate (definiert als Prothesenerhalt) von maximal 24–29% erreicht! Bei einem zweizeitigen Wechsel der Prothese erhöht sich die Erfolgsrate auf bis zu 100%. Je früher (max. zwei Wochen nach TEP) und öfter ein Debridement durchgeführt wird, umso größer sind die Erfolgschancen. Es gibt keine Studien, ob einer Operation mit oder ohne SSD der Vorzug zu geben ist.

Die seltenen Literaturangaben für die SSD beinhalten Spülmengen von etwa 10l/Tag, eine Spüldauer von rund zwei Tagen und unterschiedliche Spülmedien (Elektrolytlösungen, Antiseptika [z.B. Lavasept®] [30]). Andere Studien berichten über kontaminierte Spüllösungen (30%) sowie Saugerspitzen (80%). Die Beigabe von Antibiotika (z.B. Rifampicin) zu SSD-Lösungen ist obsolet.

Die ideale Indikation für eine SSD sind Prothesen-erhaltende Eingriffe, wobei das Intervall zwischen Symptombeginn und Operation zwischen unter zwei und maximal vier Wochen liegen sollte. Während Frühinfekte die ideale Indikation für SSD sind, stellen hämatogene Spätinfekte eine mögliche SSD-Indikation dar. Vorzug dieser Methode ist ein stabiles Implantat, das in situ belassen wird. Positive prädiktive Faktoren sind geringeres Lebensalter sowie mehrfaches Debridement. Ein Prothesenerhalt gelingt durch Debridement plus SSD generell bei 25–30% der Fälle, unter zusätzlich streng gestellter Indikation bei 50–60%. Bei Prothesenwechsel oder Explantation ist der Nutzen der SSD jedoch unsicher.

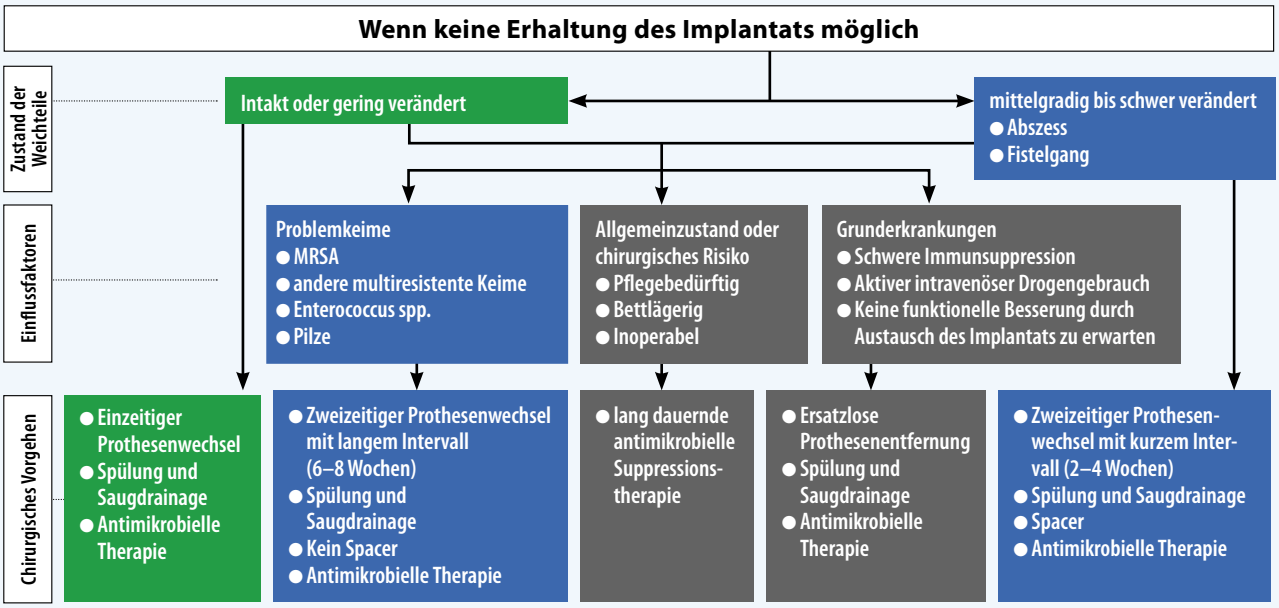
5.5.3 Prothesenwechsel

Während beim einzeitigen Wechsel in der gleichen Operation die Ex- und Implantation der Prothese erfolgt, wird beim zweizeitigen Wechsel die Prothesenexplantation und Reimplantation in zwei Sitzungen durchgeführt, wobei anstelle der entfernten Prothese ein Platzhalter eingebracht werden kann.

5.5.3.1 Einzeitiger Prothesenwechsel

Durch einen einzeitigen Prothesenwechsel (temporärer Wundverschluss, Neuabdecken, Reimplantation) und einer dreimonatigen Antibiotikatherapie aufgrund einer Lockerung der Prothese und einer tiefen Protheseninfektion mit grampositiven Erregern erzielten Freeman et al. [31] eine Erfolgsrate von 94%. Auswahlkriterien in dieser Studie waren grampositiver Erreger, Symptomdauer unter zwei Wochen, Immunkompetenz und intakte Weichteile.

Abb. 3: Algorithmus bei Protheseninfektion (Schweizer Modell)



Quelle: [21]

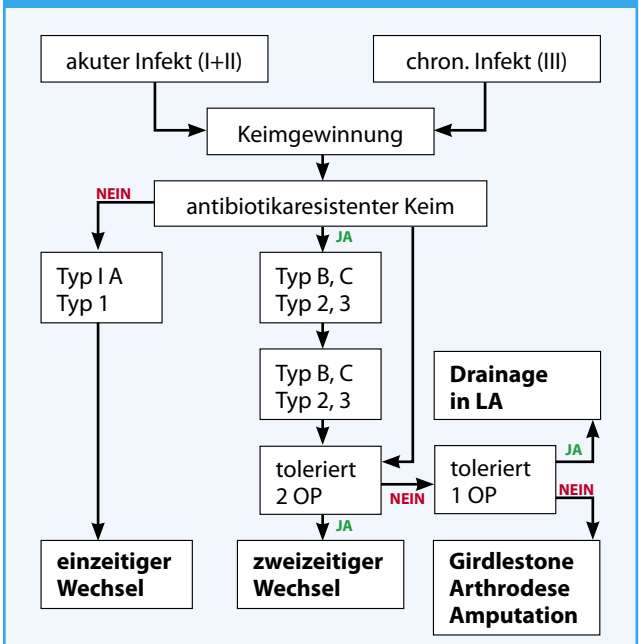
Bei einer Symptomdauer der Protheseninfektion unter zwei Wochen erzielte Wasielewski [32] durch einen einzeitigen Prothesenwechsel eine Erfolgsrate von 90%. Bei einer Symptomdauer von über zwei Wochen wurde dabei ein zweizeitiger Prothesenwechsel durchgeführt.
Bei infizierten Hüft-TEP wurden in der wissenschaftlichen Literatur (1977 bis 2007) bei einzeitigem Wechsel mit Antibiotika-hältigem Zement durchschnittliche Erfolgsraten von 85,5% (1.505 Fälle) erzielt, während die Erfolgsrate ohne Antibiotika-hältigen Zement auf 55,5% (123 Fälle) absank.

5.5.3.2 Zweizeitiger Prothesenwechsel
Beim zweizeitigen Wechsel von Knie-TEP konnte in der Literatur im genannten Zeitraum bei 503 Fällen eine Erfolgsrate von 92,5% im Schnitt erzielt werden.
Bei infizierten Hüft-TEP betrug die Erfolgsrate mit Antibiotika-hältigem Zement 95,54% (367 Fälle) und ohne Antibiotika-hältigen Zement 92,1% (399 Fälle). Im Gegensatz zum einzeitigen Wechsel im Hüftbereich unterstreicht das nahezu idente Ergebnis bei zweizeitigem Wechsel mit und ohne Antibiotika-hältigen Zement einen Stellenwert der chirurgischen Maßnahme und die Effizienz des zweizeitigen Vorgehens.

5.5.4 Salvage-Verfahren

Sollte eine Infekteradikation nicht gelingen, besteht lediglich die Möglichkeit der dauerhaften Prothesenexplantation, wobei im Kniegelenksbereich die Option einer Versteifung und damit Wiederherstellung einer belastbaren Extremität besteht. Im Hüftgelenksbereich hingegen werden Versteifungsoperationen aufgrund der hohen Pseudarthrosenrate und der negativen Auswirkungen auf die Wirbelsäule vermieden und eine sogenannte Resektionsarthroplastik oder Girdlestone-Plastik angelegt, bei der eine bindegewebige Verbindung zwischen proximalem Femur und ehemaligem Azetabulum resultiert, die auch eine gewisse Belastung erlaubt.
Diese Verfahren können auch als Primärmaßnahme zur Anwendung kommen, sofern ein extrem reduzierter Allgemeinzustand besteht und der Patient für maximal eine Operation tauglich erscheint, oder aber, wenn mehrere lokale Risikofaktoren bestehen, die ein sicheres Abheilen bei zweizeitigem Wechsel unmöglich erscheinen lassen. Bei hochseptischen Zustandsbildern mit Infiltration der Weichteile und drohendem Organversagen kann eine Notfallsamputation lebensrettend sein. In jedem Fall sollte bei Patienten, die nicht mehr narkosetauglich sind, in Lokalanästhesie unter Verwendung eines Arthroskopie-Trokars eine Drainage in die Gelenkshöhle gelegt werden, wodurch in Einzelfällen eine rapide Besserung des septischen Zustandsbildes und auch des Allgemeinzustandes erzielt werden kann (Abb. 4).

Abb. 4: Algorithmus bei infizierten Hüft- und Knie-TEP



Quellen: Univ.-Klinik Graz, Klassifiaktion nach McPherson

Aufgrund der dargestellten Ergebnisse sollte eine Prothesenretention mit entsprechendem Debridement nur in ausgewählten Fällen zur Anwendung kommen. In allen anderen Fällen ist zwischen ein- und zweizeitigem Prothesenwechsel abzuwägen, und in Extremsituationen sind Rückzugsmaßnahmen wie Girdlestone-Arthroplastik, Arthrodese oder Drainage in Lokalanästhesie respektive Amputation zu wählen.

Der einzeitige Wechsel sollte somit nur bei Typ IA1 nach McPherson (postoperativer Frühinfekt, keine systemischen Risikofaktoren und unauffälliger Lokalstatus) durchgeführt werden. Beim akuten hämatogenen Infekt ist die Dauer der Erkrankung oft schwer zu erheben, sodass dieser sicherheitshalber einem zweizeitigen Wechsel zugeführt werden sollte, ebenso wie beim chronischen Spätinfekt. Bei allen anderen Infektformen sollte eine zweizeitige Operation geplant werden, sofern der Patient zwei Operationen toleriert. Bei hohem Operationsrisiko und vermutlicher Toleranz von nur einer einzigen Operation sollte eine Girdlestone-Plastik oder primäre Arthrodese des Kniegelenkes bzw. bei lebensbedrohlichen hochseptischen Zustandsbildern auch eine Amputation erfolgen. Bei inoperablen Patienten bleibt als einzige Maßnahme die Drainage in Lokalanästhesie. ■

Österreichische Ärztezeitung
medical dialogue

6. Schlüsselfaktoren im Management von Protheseninfektionen

- Neben Einteilungen nach Infektionstyp (nach Tsukayama) ist vor allem die Einteilung nach McPherson von Bedeutung, in die neben dem Infektionstyp auch Systemerkrankungen und Lokalstatus eingehen.
- In der Bildgebung sollte, vor allem bei positiver Szintigraphie, die PET vermehrt zum Einsatz kommen. Für die MDCT und die MRT sind in speziellen Situationen Vorteile beschrieben.
- Wenn es die klinische Situation erlaubt, sollte vor einer Biopsie bzw. anderen Materialgewinnung im Bereich der infizierten Prothese zumindest eine zweiwöchige Antibiotikapause angestrebt werden. Ist dies nicht möglich, dann erfolgt bei fehlendem Ansprechen die Punktion vor dem Antibiotikawechsel. Für eine optimale Probenausbeute sind Lagerungs- und Transportzeiten zu beachten.
- Die Ausbildung eines mikrobiellen Biofilms ist für die Behandlung und Prognose einer Infektion ausschlaggebend, die Verwendung von speziellen Antibiotika als „Biofilm-Brecher" noch in Diskussion.
- Die häufigsten Erreger von Protheseninfektion sind Staphylococcus aureus und gramnegative Stäbchen in der Frühphase, Koagulase-negative Staphylokokken und Propionibakterien in der chronischen Spätphase sowie Streptokokken, S. aureus und gramnegative Stäbchen in der hämatogenen Phase. Bei immunsupprimierten Patienten sind auch seltene Infektionserreger möglich. Insgesamt sind etwa 65% aller Erreger von Protheseninfektionen grampositiv.
- Die antimikrobielle Therapie von Protheseninfektionen ist facettenreich und teilweise sehr zentrumsspezifisch. Staphylokokken stellen die wichtigste Erregergruppe dar und müssen daher bei einer empirischen Therapie immer berücksichtigt werden. Neuere, gegen Staphylokokken (inkl. MRSA) wirksame Substanzen spielen eine nicht unwesentliche Rolle.
- Die Beimischung von Antibiotika zum Knochenzement wird zwar kritisch diskutiert, zeigt aber bisher gute klinische und mikrobiologische Ergebnisse. Bei Antibiotika-hältigen Spacern kann der Chirurg nach Antibiogramm ein Antibiotikum hinzufügen. Beim Wiedereinbau der Prothese sollte auf industriegefertigte Antibiotika-Zemente zurückgegriffen oder das Antibiotikum strikt nach Anweisung der Hersteller hinzugefügt werden, da sich die Struktur des Zementes verändern kann; dadurch sind Störungen der Zug- und Biegefestigkeit in einem Ausmaß möglich, die bis zum Zementversagen gehen kann.
- Zwischen dem Ende der Antibiotikatherapie und der Reimplantation einer Prothese sollte zumindest eine Therapiepause von zwei bis vier Wochen liegen
- Die chirurgische Behandlung stellt neben der gezielten Langzeit-Antibiotikatherapie den zweiten wesentlichen Pfeiler in der erfolgreichen Behandlung der Protheseninfektion dar, wofür verschiedene Behandlungsmethoden mit unterschiedlicher Erfolgsrate zur Verfügung stehen.
- Eine Prothesenretention ist nur bei Patienten indiziert, bei denen ein operatives Vorgehen aufgrund des Allgemeinzustandes oder anderer Umstände nicht mehr in Frage kommt. Für einen kurativen Einsatz ist diese Methode nicht geeignet, da aufgrund der notwendigen Langzeit-Antibiotikatherapie mit einer Keimselektion zu rechnen ist.
- Der Erfolg von Debridement und Spülung hängt nicht nur von der Gründlichkeit der Durchführung, sondern auch von der Infektdauer und der Resistenz der zu behandelnden Erreger ab. Saug-Spül-Drainagen zeigen jedoch signifikant schlechtere Ergebnisse als die chirurgische Sanierung. Keine Verwendung von Antibiotika in der Spüllösung! Die ideale Indikation für eine SSD sind Prothesen-erhaltende Eingriffe bei Frühinfektion (Intervall zwischen Symptombeginn und Operation 2–4 Wochen). Hämatogene Spätinfekte stellen eine mögliche SSD-Indikation dar.
- Ein Prothesenwechsel kann in ein- oder zweizeitigen Verfahren erfolgen. Für die Wahl der geeigneten Methode müssen Aspekte wie Allgemeinzustand, lokaler Status der Weichteile, Osteointegration der Prothese, Akuität des Geschehens und systemische Risikofaktoren in Betracht gezogen werden. Die beste Voraussetzung für einen einzeitigen Prothesenwechsel sind kurze Infektionsdauer und guter Allgemeinzustand des Patienten.
- Salvage-Verfahren sind dauerhafte Prothesenexplantation mit Versteifung im Kniebereich bzw. Girdlestone-Arthroplastik im Hüftbereich. Bei hochseptischen Zustandsbildern kann eine Notfallsamputation lebensrettend sein.

Fußnoten

1) Spezifität = Personenzahl mit negativem Testergebnis unter den Nichtkranken/Gesamtzahl der Nichtkranken (d.h. wenn – idealerweise – alle Nichtkranken ein negatives Testergebnis haben, ist die Spezifität 100%, also gibt es keine falsch positiven Ergebnisse)

2) Sensitivität = Personenzahl mit positivem Testergebnis unter den Kranken/Gesamtzahl der Kranken (d.h. wenn – idealerweise – alle Kranken ein positives Testergebnis haben, ist die Sensitivität 100%, also gibt es keine falsch negativen Ergebnisse)

3) NPV = „Negative Predictive Value", also negativer Prädiktionswert = Zahl der wahr-negativen Testergebnisse/Gesamtzahl der negativen Testergebnisse (d.h. je niedriger die Zahl der falsch negativen Ergebnisse, desto höher der NPV)

4) PPV = „Positive Predictive Value", also positiver Prädiktionswert = Zahl der wahr-positiven Testergebnisse/Gesamtzahl der positiven Testergebnisse (d.h. je niedriger die Zahl der falsch positiven Ergebnisse, desto höher der PPV)

Literatur zu Tabelle 1

1) Hakki S et al.: Clin Orthop Relat Res 1997;335:275–285; 2) Mumme T et al. : Arch Orthop Trauma Surg 2005;125(5):322–329; 3) Sciuk J et al.: Eur J Nucl Med 1992;19(7):497–502; 4) Boubaker A et al.: Eur J Nucl Med 1995;22(2):139–147; 5) Stumpe DM et al. : Radiology 2004;231(2):333–341; 6) Smith SL et al.: Clin Radiol 2001;56(3):221–224; 7) Vanquickenborne B et al.: Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30(5):705–715; 8) Van Acker F et al.: Eur J Nucl Med 2001;28(10):1496–1504; 9) Ivancevic V et al.: Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29(4):547–551; 10) Zhuang H et al.: J Nucl Med 2001;42(1):44–48

Literatur

1. Gollwitzer H et al. Orthopäde 2006;35(9):904, 906-908, 910-906.
2. Tsukayama DT et al. J Bone Joint Surg Am 1996;78(4):512-523.
3. McPherson EJ et al. Am J Orthop 1999;28(3):161-165.
4. Cierny G, 3rd und DiPasquale D. Clin Orthop Relat Res 2002;(403):23-28.
5. Windhager R et al. Acta Chirurgica Austriaca:Abstract.
6. Stumpe KD et al. Radiology 2004;231(2):333-341.
7. Trampuz A und Widmer AF. Curr Opin Infect Dis 2006;19(4):349-356.
8. Trampuz A et al. N Engl J Med 2007;357(7):654-663.
9. Di Cesare PE et al. J Bone Joint Surg Am 2005;87(9):1921-1927.
10. Raad I et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(5):1656-1660.
11. Zheng Z und Stewart PS. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(3):900-903.
12. Presterl E et al. J Antimicrob Chemother 2007;60(2):417-420.
13. Rosandich PA et al. Curr Opin Rheumatol 2004;16(3):192-198.
14. Pham T et al. Joint Bone Spine 2005;72 Suppl 1:S1-58.
15. den Broeder AA et al. J Rheumatol 2007;34(4):689-695.
16. Bongartz T. J Rheumatol 2007;34(4):653-655.
17. Trampuz A und Zimmerli W. Drugs 2006;66(8):1089-1105.
18. Stein A et al. Antimicrob Agents Chemother 1998;42(12):3086-3091.
19. Diefenbeck M et al. Injury 2006;37 Suppl 2:S95-104.
20. Webb JC und Spencer RF. J Bone Joint Surg Br 2007;89(7):851-857.
21. Zimmerli W et al. N Engl J Med 2004;351(16):1645-1654.
22. Hirakawa K et al. J Arthroplasty 1998;13(1):22-28.
23. Bengtson S und Knutson K. Acta Orthop Scand 1991;62(4):301-311.
24. Rand JA und Brown ML. Clin Orthop Relat Res 1990;(259):179-182.
25. Burger RR et al. Clin Orthop Relat Res 1991;(273):105-112.
26. McLaren AC und Spooner CE. Clin Orthop Relat Res 1996;(331):146-150.
27. Petty W et al. Orthop Clin North Am 1975;6(4):1005-1014.
28. Crockarell JR et al. J Bone Joint Surg Am 1998;80(9):1306-1313.
29. Mont MA et al. J Arthroplasty 1997;12(4):426-433.
30. Lehner B und Bernd L. Zentralbl Chir 2006;131 Suppl 1:S160-164.
31. Freeman MA et al. J Bone Joint Surg Br 1985;67(5):764-768.
32. Wasielewski RC et al. J Arthroplasty 1996;11(8):931-938.
33 Trampuz A et.al. Am J Med 2004 Oct 15; 117

Mit freundlicher Unterstützung von

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Avelox® I.V.
Avelox®

LEO

Fucidin®
Fusidinsäure / Natriumfusidat

NOVARTIS

CUBICIN®
Daptomycin

SANDOZ
Eine gesunde Entscheidung

sanofi aventis
Das Wichtigste ist die Gesundheit

TARGOCID® IM IV

TAVANIC®