

9.6.3.3 periprothetische Infektionen

(modifiziert nach PRO-IMPLANT-FOUNDATION 2018)

Definition periprothetische Infektion: bei ≥ 1 Kriterium:

Untersuchung	Merkmal	Sensitivität	Spezifität
Klinik	Fistel oder Eiter um Prothese ^(a)	20-30 %	100 %
Leukozyten im Punktat^(b)	Leukos > 2000/ μ l oder Granulozyten > 70 %	90 %	95 %
Histo	Entzündung periprothetisch ^(c)	70-75 %	95 %
Mikrobio	Erregernachweis in Synovialflüssigkeit o.	45-75 %	95 %
	Erregernachweis in ≥ 2 Gewebeproben ^(d) o.	60-80 %	92 %
	Erregernachweis in Sonikat ≥ 50 Kolonien/ml ^(e)	80-90 %	95 %

Abb. 1

(a) bei Metall-Metall Gleitpaarung ist Pseudopus (simulierter Eiter durch Abrieb) möglich: dann sichtbare Metalldebris und Leukozyten normal oder erhöht

(b) nicht verwertbar bei Luxationen, periprothetischer Fraktur, Fistel, rheumatischer Arthropathie oder 6 Wochen post-op.

(c) ≥ 23 Granulozyten/10 HPF; damit wie Typ 2 oder 3 nach Krenn und Morawietz

(d) bei hochvirulenten Erregern (Staph. aureus, E. coli, Streptokokken) oder unter Antibiose ist eine (1) Gewebeprobe ausreichend

(e) bereits < 50 Kolonien signifikant unter Antibiose, bei Staph. aureus o. Anaerobiern

Klassifikation

	akute Protheseninfektion	chronische Protheseninfekt.
Biofilm	unreifer Biofilm	reifer Biofilm
Pathogenese (a) perioperativ	früh postoperativ: < 4 Wo	verzögert postoperativ: ≥ 4 Wo (typisch 3 Mo – 3 Jahre post-op)
(b) hämatogen oder per continuitatem	Symptomatik < 3 Wo	Symptomatik ≥ 3 Wo
Klinik	<u>akute</u> Schmerzen, Fieber, Gelenk rot + geschwollen, prolongierte Wundsekretion post-op (> 7-10 d)	<u>chronische</u> Schmerzen, Prothesenlockerung, Fistel
Erreger	<u>hoch-virulent</u> : Staph. aureus, gramnegativ (E. coli, Klebsiellen, P. aeruginosa)	<u>niedrig-virulent</u> : koagulase-negative Staphylokokken (Staph epidermidis), Cutibacterium spp. ^(a)
operative Therapie	Débridement und <u>Erhalt</u> der Prothese; Wechsel mobile Teile	<u>Wechsel</u> der Prothese (1-, 2 oder 3-zeitig)

Abb. 2

(a) früher Propionobacterium (P. acnes)

Diagnose-Algorithmus

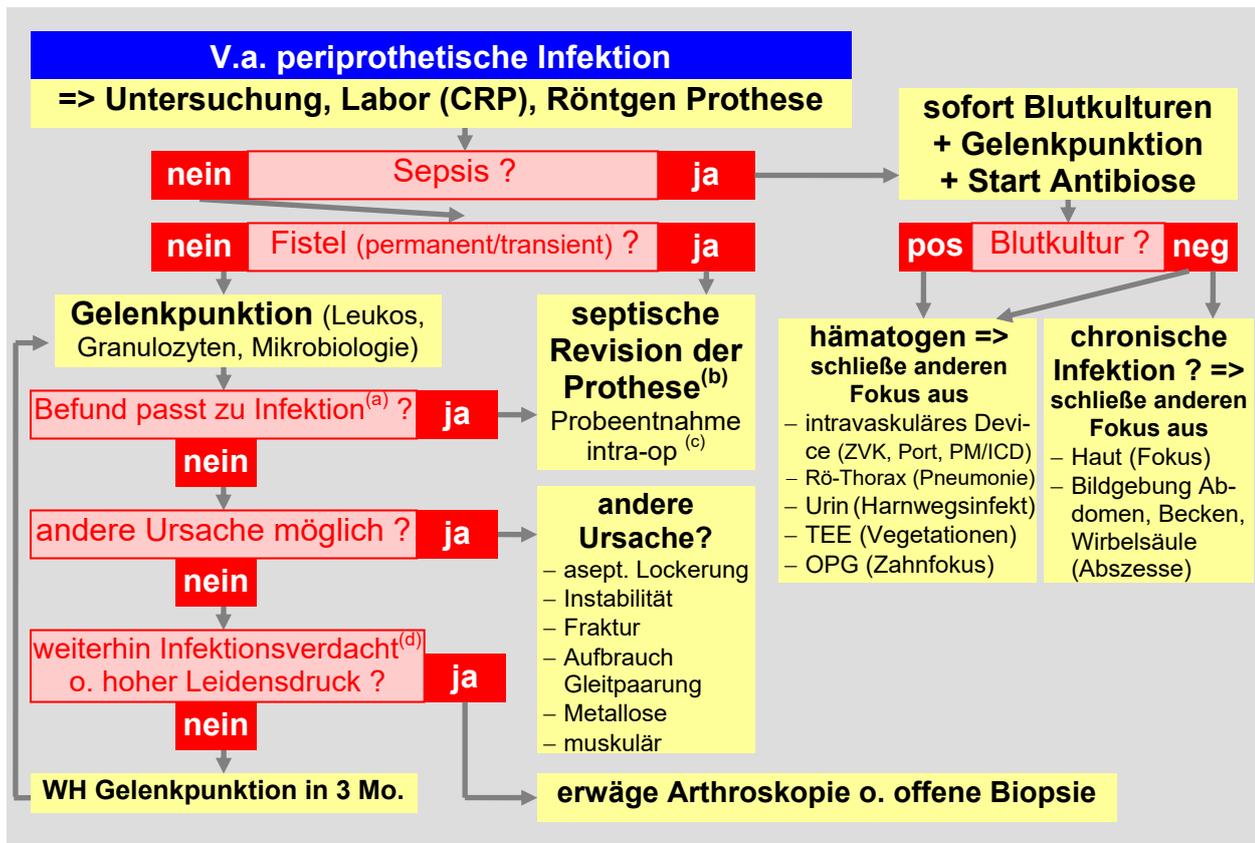


Abb. 3

ICD ≈ implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
PM ≈ Pacemaker ≈ Schrittmacher

OPG ≈ Orthopantomogramm
TEE ≈ transösophageales Echo

(a) Leukozyten > 2000/μl oder Granulozyten > 70 %. Mikrobiologie: bei hoch-virulenten Erregern (Staph. aureus, E.coli) ist 1 positive Probe ausreichend, bei niedrig-virulenten Erregern (Staph. epidermidis, P. acnes) sind 2 pos. Proben gefordert.

(b) siehe Therapie-Algorithmus Protheseninfektion

(c) siehe Definitionskriterien periprothetische Infektion

(d) CRP ↑, prolongierte Wundsekretion, Revision nach Primärimplantation, Frühlockerung

Therapie-Algorithmus

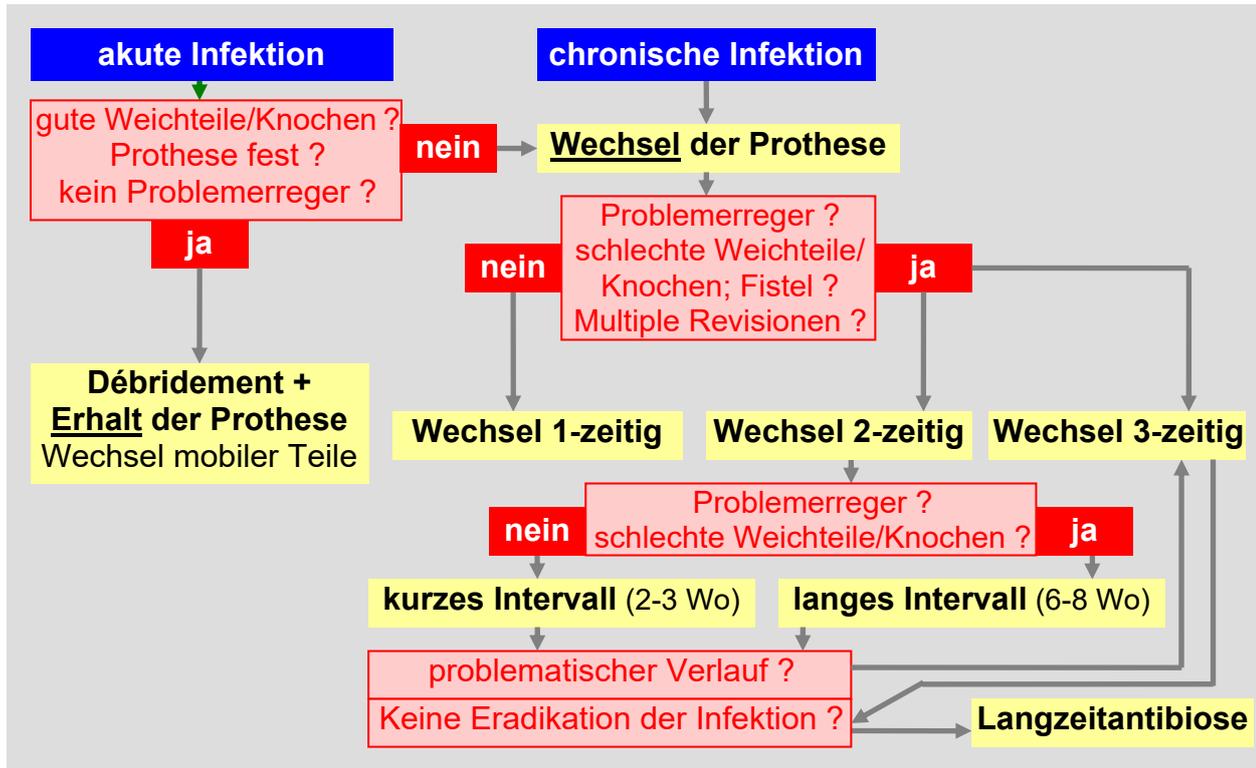


Abb. 4

Zeitlicher Ablauf bei chirurgischem Eingriff

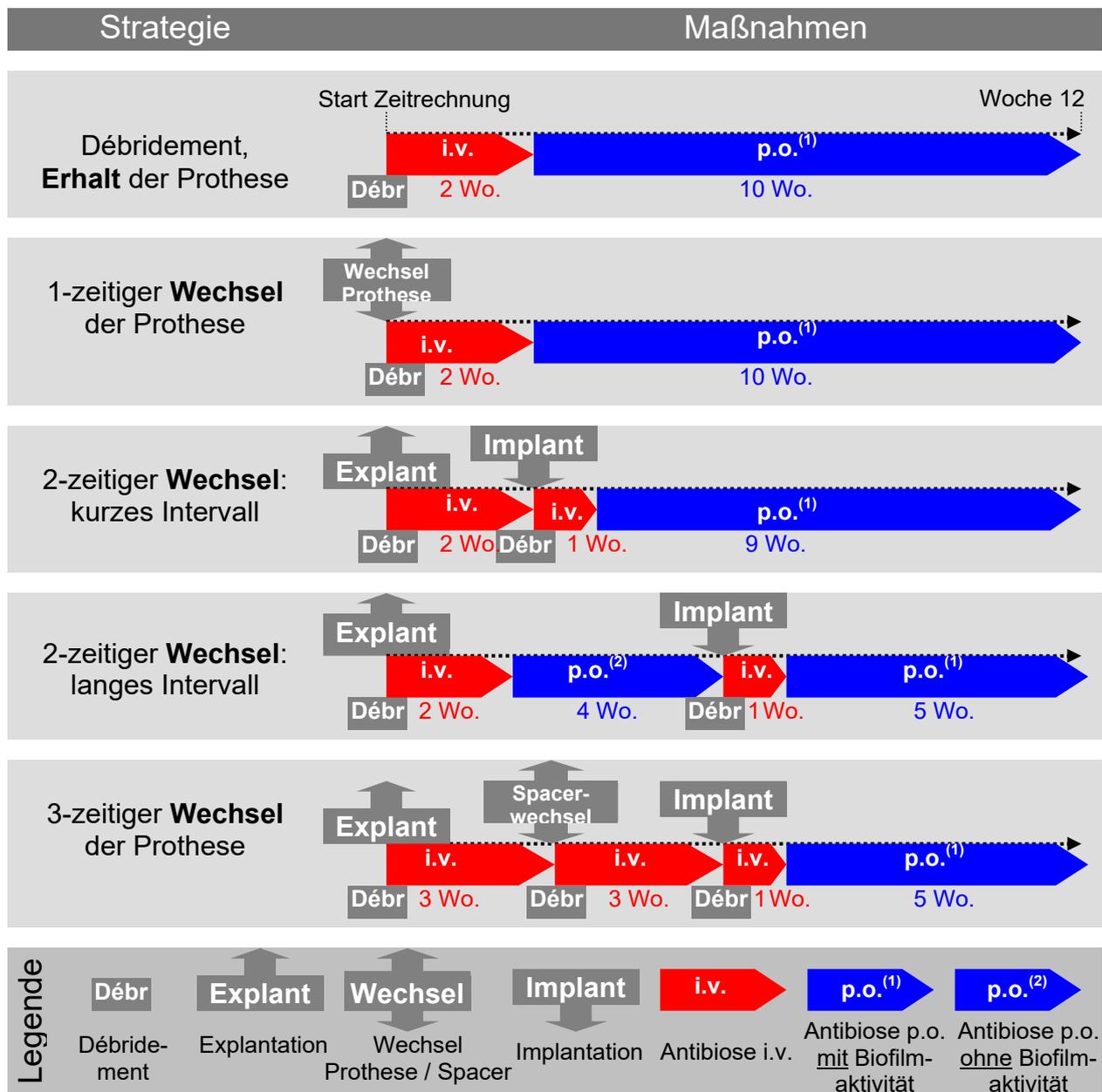


Abb. 5

Anmerkung

mehrzeitiger Wechsel: obsolet ist frühere Empfehlung einer Antibiotika-Pause mit Biopsie / Gelenkpunktion vor Implantation der neuen Prothese. Im Wissen, dass die Infektion im Intervall nicht eradiziert werden kann, wird nach Implantation der neuen Prothese für weitere 6 Wochen bakterizid und biofilm-aktiv therapiert (auch wenn intraoperative Biopsien ohne Erregernachweis)

systemische antimikrobielle Therapie

Infektion	1. Wahl (1) / Alternative (A)	Anmerkungen
<ul style="list-style-type: none"> – starte mit empirischer Therapie: Aminopenicillin/Betalaktamase-Inhibitor i.v. (p.o. unzureichend) – sobald Antibiogramm verfügbar, erfolgt gezielte Antibiotikatherapie (Deeskalation) – Gesamtdauer der Therapie: 12 Wochen (meist 2 Wochen i.v., dann p.o.) – Beachte Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Körpergewicht < 40 kg bzw. >100 kg – wichtiges biofilm-aktives Antibiotikum ist Rifampicin: <u>nicht</u> im prothesenfreien Intervall (sondern erst nach Implantation der neuen Prothese), <u>nicht</u> bei offenen Wunden oder liegenden Drainagen oder als Monotherapie (Resistenzentwicklung) 		
empirische Therapie		
empirische Therapie	<ul style="list-style-type: none"> – 1: Ampicillin/Sulbactam 3 x 3 g i.v. ± Vancomycin 2 x 1g – A: (bei Penicillin-Allergie – v.a. Typ 1 Allergie mit Quincke-Ödem, Bronchospasmus, Schock – oder Cephalosporin-Allergie): Vancomycin 2 x 1 g i.v. oder Daptomycin 1 x 8 mg/kg i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> – zusätzlich Vancomycin bei Sepsis, MRSA-Trägern, multiplen Vor-Ops, V.a. low-grade Infekt – Vanco-Talspiegel (Zielwert 15-20 µg/ml) mind. 1x/Wo – bei Nicht-Typ 1 Penicillin-Allergie: Cefazolin 3 x 2 g i.v.
gezielte Therapie		
Staphylokokken Methicillin-sensibel (MSSA)	<ul style="list-style-type: none"> – 1: Flucloxacillin 4 x 2 g i.v. (± Fosfomycin 3 x 5 g i.v.) für 2 Wo. – dann (nach Antibiogramm): Rifampicin 2 x 450 mg p.o. + Partner: Levofloxacin 2 x 500 mg o. Cotrimoxazol 3 x 960 mg o. Doxycyclin 2 x 100 mg o. Fusidinsäure 3 x 500 mg p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> – Rifampicin erst nach Prothesen-Wiederaufbau; wenn Wunde trocken bzw. Drainage gezogen zur i.v.-Therapie dazu; bei > 75 J: 2 x 300 mg
Staphylokokken Methicillin-resistent (MRSA)	<ul style="list-style-type: none"> – Daptomycin 1 x 8 mg/kg i.v. oder Vancomycin 2 x 1 g i.v. (± Fosfomycin 3 x 5 g i.v.) für 2 W., dann Rifampicin Kombi (s.o.) 	<ul style="list-style-type: none"> – Vanco-Talspiegel (Zielwert 15-20 µg/ml) mind. 1 x pro Woche
Staphylokokken Rifampicin-resistent	<ul style="list-style-type: none"> – i.v. für 2 Wo (s.o.), dann Langzeitsuppression für mind. 1 Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> – Langzeitsuppression nach Antibiogramm: Cotrimoxazol o. Doxycyclin o. Clindamycin
Streptokokken	<ul style="list-style-type: none"> – Penicillin G 4 x 5 Mio i.v. oder Ceftriaxon 1 x 2 g i.v. für 2-4 Wo, dann Amoxicillin 3 x 1 g p.o. oder Levofloxacin 2 x 500 mg p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> – ggfs Langzeitsuppression für 1 Jahr (nach Empfindlichkeit): Amoxicillin o. Clindamycin o. Levofloxacin
Enterokokken Penicillin-empfindlich	<ul style="list-style-type: none"> – Ampicillin 4 x 2 g + Gentamicin 1 x 120 mg (± Fosfomycin 3x5 g i.v.) für 2-3 Wo, dann Amoxicillin 3x1 g p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> – ggfs Langzeitsuppression für 1 Jahr (nach Empfindlichkeit): (1) Amoxicillin; (A): Linezolid
Enterokokken Penicillin-resistent	<ul style="list-style-type: none"> – Vancomycin 2 x 1 g i.v. oder Daptomycin 1 x 10 mg/kg i.v. plus Gentamicin 1 x 120 mg (± Fosfomycin 3x5 g i.v.) für 2-4 Wo, dann Linezolid 2 x 600 mg p.o. (max. 4 Wo) 	<ul style="list-style-type: none"> – Vanco-Talspiegel (Zielwert 15-20 µg/ml) mind. 1x/Wo – Gentamicin nur, wenn als empfindlich getestet; bei Genta high-level resistentem E. faecalis: Ceftriaxon 1x2 g statt Genta
Enterokokken: Vancomycin-resistent (VRE)	<ul style="list-style-type: none"> – individuell (z.B. Doxycyclin, falls sensibel) 	<ul style="list-style-type: none"> – Implantatentfernung o. lebenslange Antibiose
Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella, Enterobacter)	<ul style="list-style-type: none"> – Ciprofloxacin 2 x 750 mg p.o. (+ Piperacillin/Tazobactam 3 x 4,5 g o. Ceftriaxon 1x2 g o. Meropenem 3x1 g) 	<ul style="list-style-type: none"> – in ersten Tagen post-op (bis Wunde trocken) zusätzlich Beta-Laktam i.v.

Periprothetische Infektion

Periprothetische Infektion	Enterobacteriaceae Nonfermenter (Pseudomonas, Acinetobacter)	– Piperacillin/Tazobactam 3 x 4,5 g o. Ceftriaxon 1x2 g o. Meropenem 3x1 g <u>plus</u> Tobramycin 1 x 300 mg i.v. oder Gentamicin 1x240 mg i.v. für 2-3 Wo – dann Ciprofloxacin 2 x 750 mg p.o.	– beachte Oto- und Nephrotoxizität der Aminoglykoside – erwäge <u>Ceftazidim</u> 3x2 g statt Ceftriaxon
	Enterobacteriaceae Ciprofloxacin-resistent	– Meropenem 3x1 g i.v., Colistin 3 x 3 Mio E i.v. u/o Fosfomycin 3 x 5 g i.v., später orale Therapie	– individuelle Therapie abhängig vom Antibiogramm
	Anaerobier, grampos. (Cutibacterium, Peptostreptococcus)	– Penicillin G* 4 x 5 Mio i.v. oder Ceftriaxon* 1 x 2 g i.v. für 2 Wo. – dann Rifampicin** 2 x 450 mg p.o. plus (Amoxicillin 3 x 1 g p.o. oder Levofloxacin 2 x 500 mg p.o.)	– (*) bei Penicillin-Allergie (v.a. Typ 1 Allergie mit Quincke-Ödem, Bronchospasmus, Schock) oder Cephalosporin-Allergie: Vancomycin 2x1g i.v. o. Daptomycin 1x8 mg/kg i.v. – (**) Rifampicin erst nach Prothesen-Wiederaufbau; wenn Wunde trocken / Drainage gezogen zur i.v.-Therapie dazu; bei > 75 J: 2 x 300 mg
	Anaerobier, gramneg. (Bacteroides, Fusobact.)	– Ampicillin/Sulbactam* 3 x 3 g i.v. für 2 Wo., dann Metronidazol 3 x 400 o. 500 mg p.o.	
	Candida Fluconazol-empfindlich	– Caspofungin 1 x 70 mg i.v. oder Anidulafungin 1 x 100 mg i.v. für 1-2 Wo., dann Fluconazol 1 x 400 mg p.o. (Langzeit ≥ 1 J)	– Caspofungin ab 2. Tag bei < 80 kg: 1 x 50 mg – Anidulafungin am 1. Tag 200 mg
	Candida Fluconazol-resistent	– individuell (z.B. Voriconazol 2 x 200 mg p.o.)	– Implantatentfernung o. lebenslang Antimykotikum
	Kultur-negativ		
Kultur-negativ	– Ampicillin/Sulbactam* 3 x 3 g i.v. für 2 Wochen – dann Rifampicin** 2 x 450 mg p.o. plus Levofloxacin 2 x 500 mg p.o.	– (*) bei Penicillin-Allergie (v.a. Typ 1 Allergie mit Quincke-Ödem, Bronchospasmus, Schock) oder Cephalosporin-Allergie: Vancomycin 2x1g i.v. o. Daptomycin 1x8 mg/kg i.v. – (**) Rifampicin s.o.	

Abb. 6

Bei Penicillin-Allergie vom Nicht-Typ 1 (z.B. Exanthem): Cefazolin 3 x 2 g.

Übersicht: Therapie im Intervall bzw. Suppressionstherapie	
Staphylokokken	– Cotrimoxazol o. Doxycyclin o. Clindamycin
Streptokokken	– Amoxicillin o. Clindamycin o. Levofloxacin
Enterokokken	– Amoxicillin; bei Amoxicillin-Resistenz: Linezolid
Enterobacteriaceae	– Ciprofloxacin o. Cotrimoxazol
Anaerobier, gram-pos	– Amoxicillin o. Clindamycin
Anaerobier, gram-neg	– Metronidazol o. Clindamycin
Pilze (Candida)	– Fluconazol

Abb. 7

lokale antimikrobielle Therapie im Knochenzement

Allgemeines:

- Lokale Antibiotika / Antimykotika immer in Ergänzung zur systemischen Therapie
- Erreger-Resistenzen im Antibiogramm beziehen sich auf systemische Gabe und gelten nicht zwingend für lokale Applikation (lokal höhere Konzentration)
- Lokale Antiinfektiva sind gut verträglich; Spiegelkontrollen bei Vancomycin und Gentamicin bei Niereninsuffizienz u/o systemischer Gabe
- bevorzuge industriell beigemischte Produkte gegenüber antibiotikafreien Zementen plus eigener Zumischung
- verwende nur sterile pulverförmige Antibiotika; meide flüssige Präparate, da inhomogen im Zement verteilt. Nicht alle Antibiotika sind geeignet (Rifampicin und Metronidazol hemmen Polymerisation von PMMA-Knochenzement, einige Betalaktame sind thermolabil bzw. anfällig für Oxidation)
- Keine Daten zur mechanischen Stabilität bei Zumischung von > 2 Antiinfektiva. Möglichst maximal 10 % der PMMA-Pulvermenge als Antiinfektiva (4 g auf 40 g).

Erreger	Antibiotikum / Antimykotikum	Fixationszement ⁽¹⁾	Spacerzement ⁽²⁾
		schwarz = industriell beigemischt rot = manuell beigemischt	
Standard			
Erreger empfindlich o. unbekannt	– Gentamycin <u>plus</u>	1 g	1 g
	– Clindamycin <u>plus</u>	1 g	1 g
	– Vancomycin	-	2 g
Gezielte Therapie			
Staphylokokken (MRSA), Enterokokken	– Gentamycin <u>plus</u>	0,5 g	0,5 g
	– Vancomycin oder Daptomycin	2 g	2 g (+ 2 g ⁽⁷⁾)
Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)	– Gentamycin <u>plus</u>	0,5 g	0,5-1 g
	– Linezolid oder Daptomycin oder Fosfomycin-Na ⁺ ⁽³⁾	1 g 2 g 1 g	2 g 3 g 2 g
	resistente Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella, Pseudomonas)	0,5 g 2 g (60 Mio E) 1 g 2 g 2 g	0,5-1 g 4 g (120 Mio E) 2 g 3 g ⁽⁵⁾ 3 g
Candida oder Aspergillus	– Gentamycin <u>plus</u>	0,5 g	0,5-1 g
	– liposom. Ampho B oder Voriconazol	0,1 g ⁽⁶⁾ 0,2 g	0,2 g ⁽⁶⁾⁽⁷⁾ 0,4 g ⁽⁷⁾

Abb. 8

- (1) prophylaktische Dosierung pro 40 g Zement
- (2) therapeutische Dosierung pro 40 g Zement
- (3) Fosfomycin-Natrium wird Fosfomycin-Calcium vorgezogen (bessere mechanische PMMA-Eigenschaften)
- (4) Colistin-Natrium und Colistin-Sulfat gleichwertig
- (5) in Kombi mit Genta 1 g und Clinda 1 g bessere Wirksamkeit und Freisetzung
- (6) je nach Quelle differierende Angaben zu minimaler effektiver Konzentration
- (7) Konzentration erfüllt mechanische ISO-Eigenschaft von Fixationszement nicht