

Redaktion

C. Chiari, Wien
R. von Eisenhart-Rothe, München
H. Gollwitzer, München
J. Grifka, Bad Abbach
M. Jäger, Essen
A. Meurer, Friedrichsheim



CrossMark



3 Punkte sammeln auf ...

[springermedizin.de/
eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie)

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Als Zeitschriftenabonnent von *Der Orthopäde* oder *Der Unfallchirurg* können Sie kostenlos alle e.CMEs der beiden Zeitschriften nutzen:

24 e.CMEs pro Jahr.

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Der Orthopäde ist zudem durch die Schweizerische Gesellschaft für Orthopädie mit 1 Credit pro Modul anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

J. Holinka · R. Windhager

Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien, Allgemeines Krankenhaus Wien, Wien, Österreich

Management von Protheseninfektionen

Zusammenfassung

Protheseninfektionen mit biofilmbildenden Erregern sind eine der meistgefürchteten Komplikationen für Patienten und behandelnde Ärzte. Die Inzidenz ist niedrig, jedoch führen sie bei Auftreten zu verheerenden Einschränkungen in der Lebensqualität und Mobilität der Patienten sowie zu hohen Therapiekosten. Entscheidend für eine adäquate Behandlung einer Protheseninfektion ist in erster Linie eine umfangreiche Diagnostik, um eine aseptische Lockerung auszuschließen, und in zweiter Linie bei Vorliegen eines Infektes, den (die) biofilmbildenden Keim(e) zu ermitteln. In der Wahl der Therapie ist entscheidend, den Infekt richtig zu graduieren und in der Folge die entsprechende Therapie zu wählen. Diese muss sich sowohl in chirurgischer als auch mikrobiologischer Hinsicht an anerkannten Standards orientieren.

Schlüsselwörter

Biofilm · Erreger · Mobilität · Protheseninfektion · Therapie

Einführung des Lamina-Air-Flow und perioperative Antibiotikaprophylaxe führten zur Verringerung der Inzidenz von Protheseninfektionen

Ein interdisziplinäres Behandlungsteam sollte chirurgisch erfahrene Orthopäden, Infektiologen, Radiologen und Nuklearmediziner umfassen

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrages ...

- sind Ihnen sichere Anzeichen eines Protheseninfektes bekannt,
- können Sie gängige Einteilungen beim Infekt benennen,
- sind Sie in der Lage, diagnostische Maßnahmen beim Protheseninfekt festzulegen,
- kennen Sie das häufige Erregerspektrum beim Protheseninfekt,
- sind Ihnen die Therapieprinzipien hinsichtlich antibiotischer Therapie geläufig,
- wissen Sie um die Empfehlungen und Prinzipien der chirurgischen Therapie.

Epidemiologie und Ätiologie

Protheseninfektionen stellen eine der verheerendsten Komplikationen für den Patienten und eine der größten Herausforderungen für den behandelnden Arzt und das betreuende Team dar. Die Lebensqualität der Patienten wird durch verlängerte Krankenhausaufenthalte, zusätzliche Operationen und wochenlange antibiotische Therapien maßgeblich beeinträchtigt [1].

Die Einführung des Lamina-Air-Flow und die perioperative Antibiotikaprophylaxe führten bereits zu einer deutlichen Verringerung der Inzidenz von Protheseninfektionen [2, 3]. Die Inzidenz von Gelenkinfektion nach primärem Gelenkersatz beträgt ca. 1 % für die Hüfte, ca. 2 % für die Schulter, über 2 % für das Knie und bis zu 9 % bei endoprothetischem Ersatz von Sprung- und Ellenbogengelenk [4, 5, 6, 7].

Bei **Prothesenrevisionsoperationen** zeigt sich sogar eine deutlich höhere Infektionsrate von 5–15 % [8, 9]. Darüber hinaus sind diese Infektionen mit erheblichen Kosten assoziiert. Die Behandlung eines Patienten mit einer infizierten Endoprothese kostet im Durchschnitt mehr als \$ 50.000 pro Episode [6, 10].

Hüft- und Knierevisionen werden zwischen 2005 und 2030 hochgerechnet um 137 % bzw. 601 % wachsen [8].

Die Endoprotheseninfektion ist so alt wie die Endoprothetik selbst, jedoch gibt es nach wie vor weder einen internationalen Konsens über die Diagnostik noch über die beste Therapie [11]. Bei Beschwerden nach Totalendoprothesen (TEP)-Implantation ist so lange eine Infektion als Ursache anzunehmen, bis diese ausgeschlossen werden kann. Somit stellen die Protheseninfektionen in der Orthopädie auch in unserer Zeit eine große medizinische Herausforderung dar, die unter Berücksichtigung epidemiologischer, diagnostischer, therapeutischer und ökonomischer Aspekte ein interdisziplinäres diagnostisches und therapeutisches Vorgehen verlangt. Ein interdisziplinäres Behandlungsteam sollte neben chirurgisch erfahrenen Orthopäden und mit Fremdkörperinfektionen bewanderten Infektiologen auch Radiologen und Nuklearmediziner umfassen, um ein gezieltes und standardisiertes Vorgehen sicherzustellen.

Um ein standardisiertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit Protheseninfektionen empfehlen zu können, wurde im Jahr 2008 ein interdisziplinäres Expertenmeeting

Management of prosthetic joint infections

Abstract

Infections of prosthetic joints with biofilm-forming pathogens are one of the most devastating complications for patients and surgeons. Although the incidence is low they result in massive restrictions in the quality of life and mobility for patients as well as high costs for the treatment. Crucial for an adequate management of prosthetic joint infections are primarily comprehensive diagnostics to be able to exclude an aseptic loosening and secondarily in the presence of an infection to identify the pathogen responsible for forming the biofilm. The correct grading of the infection is crucial for selecting the appropriate form of infection management. Established standards in surgical treatment as well as in microbiology have been considered.

Keywords

Biofilm · Pathogen · Mobility · Infections of prosthetic joints · Therapy

Tab. 1 Einteilung der Risikogruppen von infizierten Knie- und Hüfttotalendoprothesen nach der McPherson-Einteilung [47]

Nach Beginn/Dauer
I: Postoperativer Frühinfekt < 4 Wochen
II: Akut hämatologischer Infekt
III: Chronischer Spätinfekt
Systemerkrankungen (rheumatische Arthritis, Alkoholabusus, Immundefizit, Leberzirrhose, kardiale Insuffizienz, Diabetes mellitus, Malignome, Kortison)
A: keine systemischen Faktoren
B: < 2 systemische Faktoren
C: > 2 systemische Faktoren
Lokalstatus (Voroperation, 3 bis 4 Monate lokale Infektion, multiple Narben, Fistel, venöse Insuffizienz, Sklerose, Rituximab)
1: Unauffällig
2: < 2 Faktoren
3: > 2 Faktoren

in Wien abgehalten, bei dem nach gründlicher Literaturrecherche in den einzelnen Disziplinen (Orthopädie, Infektiologie, Nuklearmedizin und Radiologie) und anhand von Erfahrungswerten versucht wurde, eine Konsensarbeit zu erstellen.

In diesem Beitrag werden einige der diagnostischen und therapeutischen Übereinkommen dieses Meetings, die sich auf Literaturrecherchen in den einzelnen Fachgebieten beziehen, mit eingebracht [11]. Ebenso werden Erkenntnisse aus der rezenten Literatur diskutiert. Auf der ganzen Welt liegen große Unterschiede in der Praxis für die Prävention und Behandlung von periprotetischen Gelenkinfektion vor. Aus diesem Anlass wurde jüngst bei einem internationalen Expertenmeeting mit 300 Teilnehmern im August 2013 in Philadelphia anhand eines 207 Fragenkataloges, erstellt nach 3500 fachbezogenen Literaturangaben, durch prozentuelle Abstimmung der teilnehmenden Experten versucht, einen **internationalen Konsensus** über die Behandlungsprozesse von Protheseninfektionen zu finden [12].

Einteilung der Protheseninfektionen

Sowohl die Eigenschaften und Resistenzbildung der unterschiedlichen Erreger als auch die Anzahl der Nebenerkrankungen und Voroperation am Gelenk machen Patienten mit Protheseninfektionen zu einem **inhomogenen Patientengut**. Nicht zuletzt der Zeitpunkt des Auftretens einer Protheseninfektion nach der Implantation lässt Therapiekonzepte als mehr oder weniger sinnvoll erachten. Um dennoch ein effizientes Therapiekonzept für dieses inhomogene Patientengut zu definieren, haben mehrere Autoren eine Einteilung der Protheseninfektionen konzipiert. Allgemein ist zu festzustellen, dass für die Einteilung der Protheseninfektionen keine einheitlichen Empfehlungen existieren. Insall [13] trifft 1982 erstmals die Einteilung in **Frühinfektionen**, wenn diese maximal 3 Monate nach Implantation auftreten, oder in **Spätinfektionen** bei Auftreten nach mehr als 3 Monaten. Rand [14] unterscheidet 1983 ebenfalls in eine Frühinfektion (bis 2 Monate nach Implantation), eine intermediäre Infektion zwischen 2 und 24 Monaten postoperativ sowie eine Spätinfektion nach mehr als 24 Monaten.

Eine weitere Einteilung wurde von Tsukayama [15] 1996 publiziert, der die hämatogenen Infekte von den nosokomialen Frühinfekten und chronischen Spätinfekten unterschied und den Zeitraum eines Früh- oder Akutinfektes auf unter 1 Monat für das weitere Therapievorgehen festlegte:

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



Abb. 1 ▲ Röntgen einer septischen Hüfttotalendoprothesen-Lockerung: **a** a.p. und **b** axial mit typischen verwaschenen Osteolysen und Saum um den Prothesenschaft

In der Einteilung nach McPherson 1999 ([16]; **Tab. 1**) wird der weitere Therapieplan einer Protheseninfektion nicht nur über den Zeitpunkt des Auftretens des Infektgeschehens, sondern auch in Zusammenschau mit der lokalen Wundsituation und systemischen Grunderkrankungen des Patienten und den damit zu erwartenden Komplikationen und Heilungsverzögerungen in einem Gruppenschema mit Unterpunkten definiert. Sowohl die chirurgische Therapie von einzeitigem und zweizeitigem Prothesenwechsel, Dauer der antibiotischen Therapie, aber auch die Einschätzung der Zumutbarkeit der chirurgischen Interventionen bei im Allgemeinzustand reduzierten Patienten sowie auch von immunsupprimierten Patienten soll mit diesem Schema nachvollziehbar und vergleichbar gegliedert werden. Das Risiko einer Re-Infektion soll durch die Anwendung dieses Schemas minimiert werden.

Diagnostik

Bildgebung

Das ursprüngliche Röntgen bleibt nach wie vor das Mittel der Wahl der Erstdiagnostik einer Prothesenlockerung. Insbesondere das Auftreten von Osteolysen und schleichenden Migrationen bei chronischen Infekten können im Krankheitsverlauf röntgenologisch gut beurteilt werden (**Abb. 1a, b**). Bei einer septischen Lockerung werden häufig eine rasche Migration von zumindest 2 mm innerhalb von 6 Monaten sowie eine rasche und irreguläre periprothetische Osteolyse beobachtet. Die **Computertomographie (CT)** kann für die Beurteilung von komplexen ossären Strukturen, Abszessen und postoperativen Komplikationen eingesetzt werden. Limitationen ergeben sich durch Metallartefakte in Abhängigkeit von der TEP-Legierung [17].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann bei der Beurteilung von Weichteilveränderungen, Osteomyelitiden und postoperativen Seromen Anwendung finden, jedoch ist auch hier die Beurteilung durch Metallartefakte eingeschränkt [17]. Metallartefaktreduzierte Sequenzen (MARS) in der MRT reduzieren die metallinduzierten Suszeptibilitätsartefakte deutlich und erzeugen klarere Bilder, um Pseudotumoren und Weichteilschädigungen bei Metallabrieb nach

Das Risiko einer Re-Infektion soll durch die Anwendung des Schemas nach McPherson minimiert werden

Auftreten von Osteolysen und schleichende Migrationen bei chronischen Infekten können im Krankheitsverlauf röntgenologisch gut beurteilt werden

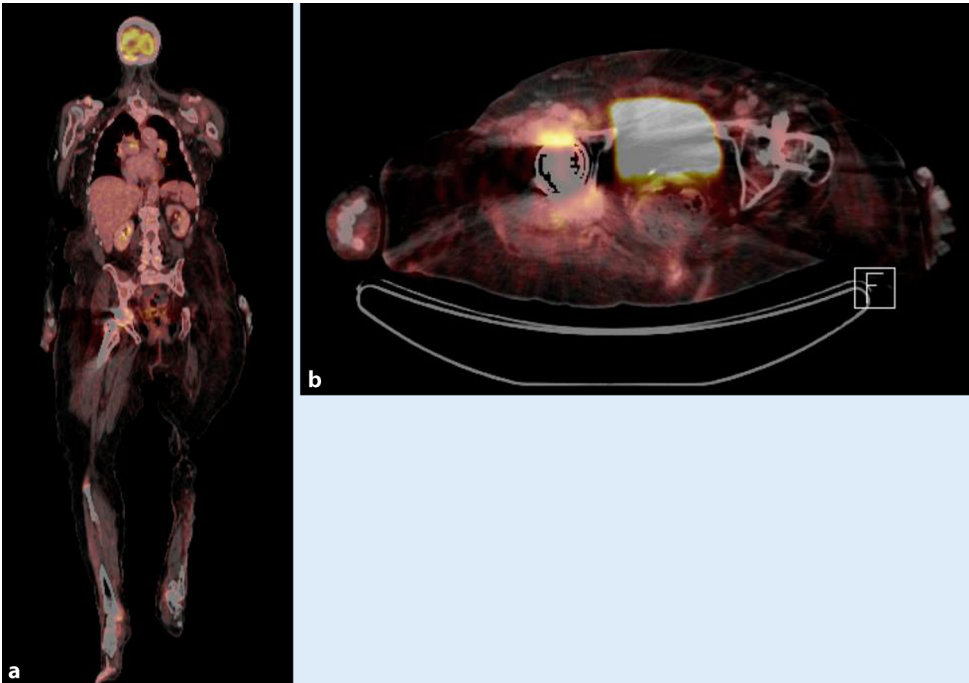


Abb. 2 ▲ Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionscomputertomographie einer septischen Hüfttotalendoprothesen-Lockerung: **a** frontaler Schnitt, **b** axialer Schnitt

Metall-Metall (MoM)-Gleitpaarungen in der Hüftendoprothetik besser beurteilen zu können [18].

Zum Nachweis einer Prothesenlockerung bzw. einer Protheseninfektion wurden schon frühzeitig **nuklearmedizinische Untersuchungen** mit ihrer geringen Strahlenbelastung von etwa 5 mSv herangezogen. An Methoden stehen heute die Mehrphasenknöchenszintigraphie sowie als Entzündungsszintigraphie mit Leukozytenmarkierung der Granulozytenscan oder die Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionscomputertomographie (FDG-PET-CT, ■ **Abb. 2a, b**) zur Verfügung. Der FDG-PET-CT ist die modernste Untersuchungsmethode, wobei die Interpretation des Speichermusters großer Erfahrung bedarf. Wenn oftmalige Wiederholungen im Rahmen der Entzündungsdiagnostik notwendig sind, empfiehlt sich die FDG-PET-CT, die bezüglich der Leukozyten- und Granulozytenmethoden gleichwertig ist [19]. Allerdings können bis zu 4 bis 6 Wochen nach einer akuten Entzündung falsch positive Befunde beobachtet werden. Hierbei ist wiederum die Berücksichtigung von Vorbefunden und Vortestwahrscheinlichkeit von großer Bedeutung.

Das **FDG-PET-CT** ist zwar signifikant spezifischer ($p = 0,035$), aber weniger sensitiv ($p = 0,016$) bei der Unterscheidung zwischen septischen und aseptischen Hüfttotalendoprothesen (HTEP)-Lockerungen [20].

Bei der Mehrphasenskelettszintigraphie werden mittels Tc-99m-Bisphosphonaten ein Blutpoolphasenbild, ein Frühbild und ein Spätbild erstellt. Dabei zeigt sich im ersten Jahr nach TEP ein variables Muster des Knochenstoffwechsels, sodass nur eine unauffällige Knöchenszintigraphie als Einzeluntersuchung klinisch aussagekräftig ist [21]. Eine negative Mehrphasenknöchenszintigraphie schließt eine (a)septische Lockerung der Prothese mit hoher Wahrscheinlichkeit („negative predictive values“ [NPV] > 95 %) aus. Bei einer positiven Szintigraphie mit einer periprotetisch langstreckigen Anreicherung kann es sich einerseits um eine aseptische Lockerung oder eine Protheseninfektion, bei der eine Hyperämie und eine diffuse Mehranreicherung entlang der gesamten Prothese auffallend sind, handeln.

Die weitere Abklärung erfolgt durch eine der oben angegebenen Entzündungsszintigraphien, deren Einsatz zentrumsabhängig ist. Unter Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität liegen die Werte für die „Genauigkeit“ von Skelett-, Leukozyten-, Anti-Granulozyten-Szintigraphie oder FDG-PET-CT zwischen 74 % und 95 %. Im Vergleich zum Hüftgelenk ergibt sich für die Beurteilung des Kniegelenkes eine geringere Spezifität und Genauigkeit [11].

Eine negative Mehrphasenknöchenszintigraphie schließt eine (a)septische Lockerung der Prothese mit hoher Wahrscheinlichkeit aus

Als Granulozytenscan kommen radioaktiv markierte autologe Leukozyten oder Anti-Granulozyten-Antikörper zum Einsatz

Bei Low-grade-Infekten können sämtliche Biomarker im Normbereich liegen

Identifizierung des Erregers und Resistenzprüfung sind Ausgangsbasis für eine gezielte antimikrobielle Therapie

Als Granulozytenscan kommen radioaktiv markierte autologe Leukozyten oder Anti-Granulozyten-Antikörper zum Einsatz. Markierte Leukozyten verlangen eine ausgewiesene Expertise für die sehr zeitaufwendige Präparation, sequenzielle Aufnahmen bis zu 2 Tagen sind erforderlich. Selbiges gilt auch für den Granulozytenscan mit monoklonalen murinen Antikörpern. Nachteil dieser Untersuchungstechnik mit monoklonalen Mausantikörpern sind bei wiederholtem Antikörperkontakt mögliche **Immunreaktionen** in Form einer humanen Anti-Maus-Antikörper-Reaktion (HAMA), weshalb oft eine 6-monatige Wartezeit zwischen 2 Anwendungen empfohlen wird. Eine Dynamik der Infektion kann meistens schon nach einer Wartezeit von 6 Wochen gemessen werden. Eine Entzündungsszintigraphie mit markierten autologen Leukozyten kann jederzeit wiederholt werden [11].

In einer Übersichtsarbeit zum Thema Radionuklide in der bildgebenden Infektionsdiagnostik wird die kombinierte Knochenmarkszintigraphie mit Leukozytenmarkierung mit einer Genauigkeit von 90 % als das Mittel der Wahl für die Diagnostik von Protheseninfektionen angesehen [17]. Infektionsspezifische Tracer sind jedoch bis heute nicht verfügbar [17].

Labormedizinisches Management

Laborchemie – Entzündungsparameter

Die systemischen Entzündungsparameter im Blut wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und Procalcitonin spielen eine richtungsweisende Rolle in der Diagnostik der Protheseninfektionen, können diese aber nicht mit ausreichender Sensitivität und Spezifität bestätigen oder ausschließen [22]. Insbesondere bei sog. Low-grade-Infekten können sämtliche Biomarker im Normbereich liegen [23].

Die postoperative Normalisierung der BSG kann Wochen dauern, jene des CRP Tage bis Wochen und die des IL-6 lediglich wenige Stunden bis zu 1 Tag [24]. IL-6 erreicht sein Maximum 4 h nach der chirurgischen Intervention. IL-6-Werte über 50 pg/ml nach > 48 h bzw. Werte über 10 pg/ml im Langzeitverlauf sollen auf eine mögliche Infektion hinweisen. Die Kombination von erhöhten CRP- und IL-6-Spiegeln im Serum deckt alle tiefen Infektionen auf. Bei erhöhter BSG oder erhöhtem CRP bzw. bei weiter bestehendem klinischem Verdacht sollte stets eine Punktion durchgeführt werden.

Bei Gelenkendoprothesen ist ein durchschnittlicher Richtwert bei der Zellzahl von $\geq 2000/\text{mm}^3$ in der Synovialflüssigkeit mit $\geq 80\%$ Neutrophilenanteil hoch verdächtig auf das Vorliegen einer Protheseninfektion. Weiter differenziert in der Knie- und Hüftprotheseninfektionsdiagnostik, zeigt sich in der Studienlage bei Knieprotheseninfektionen eine **Leukozytenzahl** von $\geq 1,7 \times 10^9$ mit $\geq 65\%$ Neutrophilen in der Synovialflüssigkeit mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 98 % als Richtwert für das Vorliegen einer Infektion. Bei Hüftprotheseninfektionen liegen diese Werte im Fall der Leukozytenzahl bei $\geq 4,2 \times 10^9$ mit $\geq 80\%$ Neutrophilen in der Synovialflüssigkeit und zeigen eine entsprechende Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 98 % [4, 6].

Bei der Bestimmung der Zellzahl aus der Synovialflüssigkeit im Mikroskop oder mit der Durchflusszytometrie ist darauf zu achten, dass die Flüssigkeit in einem EDTA-Blutbildröhrchen oder unter Beimischung von Heparin zur Auszählung gelangt. Ein sehr trübes und mit Fibrinfäden durchzogenes Punktat sollte vor maschineller Auswertung unbedingt einer Hyaluronidasebehandlung unterzogen werden, bis sich das Punktat aufklart und damit das Risiko einer Verstopfung der Analysegeräte und einer fehlerhaften Auswertung minimiert ist.

Mikrobiologie

Als Untersuchungsmaterialien stehen in der Regel Gelenkpunktate (evtl. Spülung), (intraoperativ gewonnene) Gewebeproben oder Abstriche sowie im Falle von Wechseloperationen verschiedene Komponenten der Prothese zur Verfügung.

In der mikrobiologischen Diagnostik sind die Identifizierung des Erregers und Resistenzprüfung die Ausgangsbasis für eine gezielte antimikrobielle Therapie. Deshalb sollten ausreichend Flüssigkeit, Abstriche, vorzugsweise aber insbesondere Gewebe aus den makroskopisch infizierten Arealen des Gelenks entnommen und bakteriologisch sowie histopathologisch analysiert werden. Mit der Anzahl der abgenommenen Abstriche steigt die Sensitivität des bakteriellen Keimnachweises. Deshalb sollten zumindest 3 bis 6 Gewebeproben zur **bakteriologischen Analyse** aus dem

Gelenk entnommen werden [25]. Aufgrund bereits eingeleiteter, empirischer Antibiotikatherapie, Abnahmefehlern, unzureichender Menge an entnommenen Bakterien, ungeeignetem Transport und/oder niedrigvirulenter langsam wachsender Keime ergeben im Schnitt 20 % der Protheseninfektionen keinen Keimnachweis in der Kultur [26]. Als weiterer Grund für falsch negative Ergebnisse (Kulturausfälle) wird die Ummantelung der adhärennten Bakterien durch Antibiotika-unzugängliche **Biofilme** beschrieben [27]. Um den Nachweis mikrobiologischer Erreger von Prothesenoberflächen zu verbessern, wurde versucht die Erreger aus dem Biofilm zu lösen. Nach Explantation der septischen Prothese werden die Komponenten in einen sterilen verschließbaren Behälter eingelegt und mit Ringer-Lösung bedeckt. Danach wird der Behälter zur **Sonikation** in ein mikrobiologisches Labor gesandt. Durch die Anwendung des langwelligen Ultraschalls (Sonikation) entstehen Kavitationskräfte an der Oberfläche der Prothesenkomponenten, die den Biofilm und damit die Bakterien von den Oberflächen lösen können. Durch dieses Verfahren konnte die mikrobiologische Diagnostik signifikant verbessert werden [28].

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.

Zu den potenziellen Erregern von Protheseninfektionen gehören koagulasenegative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, Streptokokken, Enterokokken, gramnegative Stäbchen und Anaerobier wie *Propionibacterium acnes* [6]. Eine Verlängerung der Bebrütung der Kulturen auf 14 Tage hat einen vermehrten Nachweis an *Propionibacterium acnes* gezeigt [29]. Mischinfektionen können in bis zu 10 % vorkommen, und in 10–30 % ist kein Erregernachweis möglich [23].

Wesentliche Bedingungen für die Probenentnahme sind kontaminationsfreies Arbeiten und Einsendung einer ausreichenden Menge an Probenmaterial. Je geringer der Grad der Infektion, desto mehr Proben sollten gewonnen werden, um die Trefferquote für einen Keimnachweis zu erhöhen [6]. Die Antibiotikatherapie sollte mindestens 2 Wochen vor der geplanten Probengewinnung abgesetzt werden. Die Entnahme von Gewebebiopsien oder Aspiraten ist reinen Abstrichen mit Abstrichupfern aus der Wunde vorzuziehen. Die Biopsie sollte sofort nach Kapseleröffnung mit einem sterilen Instrument entnommen werden. Bei zweizeitigem Hüft-TEP-Wechsel muss mit etwa 5 % falsch positiven Punktionsergebnissen gerechnet werden. Die intraoperative Kultur liefert bei Revisions-Hüft-TEP 13–31 % falsch positive Resultate. Es sollten mindestens 3 bis 6 Gewebeprobe aus unterschiedlichen Bereichen des infizierten Gewebes entnommen werden, da hiermit der mikrobiologische Befund deutlich an Aussagekraft gewinnen kann [21]. Bei 3 oder mehr Gewebeprobe beträgt die Wahrscheinlichkeit eines richtig positiven Keimbefundes, bestätigt in 2 unabhängigen Kulturen, 96,4 % [11].

Die **Gramfärbung** als schneller primärer Erregernachweis besitzt bei Gelenkpunktaten eine hohe Spezifität von > 90 % bei jedoch einer nur geringen Sensitivität von 10–30 %. In großen Studien zeigen sich für die Kultur eine Sensitivität von 60–95 % und eine Spezifität von 92–97 % [11, 23]. Untergliedert finden sich bei der Analyse der Synovialflüssigkeit eine Sensitivität von 60–80 % und eine Spezifität von 97 %, bei periprothetisch gewonnenem Gewebe eine Sensitivität von 70–85 % und eine Spezifität von 92 % und bei der Sonikationsflüssigkeit die höchste Sensitivität von 85–95 % bei einer Spezifität von 95 % [23]. Mithilfe der Sonikation kann der Biofilm von den explantierten Prothesen gelöst werden und dadurch eine signifikante Verbesserung der mikrobiologischen Diagnostik erzielt werden [28, 30]. Vor allem bei antibiotisch vorbehandelten Patienten zeigt die Sonikation der Prothesenteile eine höhere Sensitivität als die Gewebekultur, da die im Biofilm geschützten Bakterien an der Prothesenoberfläche überleben und in der Sonikationsflüssigkeit nachgewiesen werden können [28].

Die Routineauswertung mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) aus Synovialflüssigkeit, Gewebe und Sonikationsflüssigkeit hat sich nicht bewährt, ist jedoch bei speziellen Fragestellungen mit den entsprechenden Primern ein hilfreiches Zusatztool mit hoher Spezifität [6].

Zusammenfassend ist nur der mikrobiologische Nachweis identer Erreger aus mehreren getrennt verarbeiteten Proben pathognomonisch für die sichere Diagnose einer Infektion. Die primären Kulturbedingungen müssen auch die Anzucht kulturell anspruchsvoller Mikroorganismen und Anaerobier ermöglichen. Für die Beurteilung sind eine präzise Speziesidentifizierung und ein standardisiertes Antibiotogramm erforderlich. Zum Nachweis seltener Erreger von Pro-

Potenzielle Erreger sind koagulasenegative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, Streptokokken, Enterokokken, gramnegative Stäbchen und Anaerobier

Die Antibiotikatherapie sollte mindestens 2 Wochen vor der geplanten Probengewinnung abgesetzt werden

Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten zeigt die Sonikation der Prothesenteile eine höhere Sensitivität als die Gewebekultur

Nur der mikrobiologische Nachweis identer Erreger aus mehreren getrennt verarbeiteten Proben ist pathognomonisch für die Diagnose einer Infektion

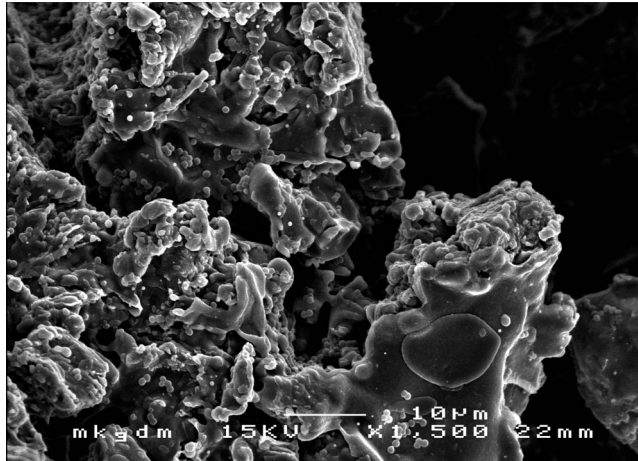


Abb. 3 ◀ Elektronenmikroskopisches Bild eines Biofilms an einer Titanoberfläche (Vergr. 1500:1)

theseninfektionen werden spezielle Anforderungen, eine Verlängerung der Kultur auf 14 Tage und ausreichende Materialmengen benötigt [11, 29].

Liegt in den Kulturen aus dem Gelenk trotz dringenden Verdachts einer Infektion kein Keimnachweis vor, kann durch die Analyse von α -Defensin, einem Biomarker, der von Granulozyten im Beisein von Keimen im Gelenk freigesetzt wird, mit einer Sensitivität von 97 % und einer Spezifität von 96 % eine Infektion bestätigt werden [31].

Histopathologie

Proben aus einem hochverdächtigen Bereich sollten bereits während der Operation als **Gefrierschnitt** (Sensitivität 0,80–0,91, Spezifität 0,94–0,99) untersucht werden. Dabei erfolgt eine Auswertung von 5 „high power fields“ (= 40-fache Vergrößerung), wobei mehr als 10 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 [11].

Zur Abgrenzung von aseptischen zu septischen Prothesenlockerungen haben Krenn et al. [32] einen Konsensus zur Klassifikation von periprotetischen Synovialmembranen, in 4 histologische Subtypen untergliedert und damit die histopathologische Diagnose standardisiert.

Klinik

Die Anamnese (Schmerzen) sowie die Klinik (Hinken, Bewegungsschmerzen) geben neben der Beurteilung der Haut- und Weichteile (Rötung, Schwellung, Überwärmung) die ersten Hinweise für eine Protheseninfektion. Fehlende Beschwerdefreiheit nach der Implantation und Ruheschmerzen sind nur sehr unspezifische Infektionsanzeichen.

Eine **gesicherte Infektion** liegt vor, wenn derselbe Keim in zumindest 2 Punktaten oder Gewebeproben vorkommt, histopathologisch akute Entzündungszeichen vorliegen, eine erhöhte Leukozytenzahl und erhöhter Neutrophilenanteil in der Synovialflüssigkeit vorkommen, ein Fistelgang bis zur Prothese führt oder Eiter im Punktat oder im Operationsgebiet auftritt [33].

Erregerspektrum

Die häufigsten Erreger von Protheseninfektion sind *Staphylococcus aureus* und gramnegative Stäbchen in der Frühphase (< 3 Monate post TEP), koagulasenegative Staphylokokken und Propionibakterien (*Propionibacterium acnes*) in der chronischen Spätphase (3 bis 24 Monate post TEP) sowie Streptokokken, *S. aureus* und gramnegative Stäbchen in der hämatogenen Phase (> 2 Jahre post TEP) [34]. In bis zu einem Drittel der Fälle handelt es sich um eine polymikrobielle Infektion. Zu den seltenen Ursachen für implantatassoziierte Infektionen zählen Corynebakterien, Listerien, Aktinomyzeten, Nocardien, Clostridien, Mykobakterien, Mykoplasmen, Pilze oder sogar Echinokokken.

In bis zu einem Drittel der Fälle handelt es sich um eine polymikrobielle Infektion

Tab. 2 Empfehlung perioperativer immunsuppressiver Therapie bei Prothesenimplantation [39]

Immunsuppression	Empfehlung
Methotrexat	Keine Therapiepause
Glukokortikoide	Keine Therapiepause
Sulfasalazin, Azathioprin	Pause 1 Tag vor und 3 Tage nach Operation
Hydroxychloroquin	Keine Therapiepause
Infliximab	Pause 8 Wochen vor und 4 Wochen nach Operation
Etanercept	Pause 2 bis 3 Wochen vor Operation
Anakinra	Pause 1 Woche vor und 2 Wochen nach Operation
Adalimumab, Rituximab	Pause 4 bis 6 Wochen vor Operation
Leflunomid	Pause 2 Woche vor und 1 Woche nach Operation

Biofilm

Protheseninfektionen werden typischerweise durch Biofilm-bildende Bakterien hervorgerufen. Diese Keime leben dicht zusammengedrängt in einer die Implantatoberfläche überziehenden, hydrierten, extrazellulären Matrix („Schleim“) (Abb. 3). Dieser Biofilm bietet Bakterien eine Möglichkeit des Überlebens. In der Regel teilen sich Bakterien innerhalb des Biofilms nicht. Ein Biofilm kann sich innerhalb von 24 h aufbauen und ist bei bakterieller Besiedelung nach 48 h und bei *Candida*-Besiedelung nach 1 Woche als „ausgereift“ zu bewerten. Der Biofilm führt zu einer bis zu 1000-fach höheren Resistenz gegenüber wachstumsabhängigen antimikrobiellen Substanzen, da die minimale Hemmkonzentration (MHK) bzw. minimale bakterizide Konzentration (MBK) im Biofilm um ein Vielfaches größer als im Vergleich zu der planktonischen (freilebenden) Form dieser Bakterien ist [35].

Die klassische Anti-Biofilm-Strategie ist heutzutage die operative Entfernung des Werkstoffes (Implantates), an dessen Oberfläche sich der Biofilm gebildet hat. Mechanische Versuche, durch intraoperatives Bürsten u. Ä. den Biofilm zu reduzieren, sind hingegen nicht effektiv. Es besteht die Möglichkeit eine antimikrobielle Therapie mit einem Biofilm-wirksamen Antibiotikum (z. B. Rifampicin) gegen *Staphylococcus aureus* in Kombination mit einem primär gegen die Infektion wirkenden Antibiotikum (z. B. Flucloxacillin i. v. für 2 Wochen und anschließend Ciprofloxacin p. o. für 4 bis 10 Wochen) einzusetzen [36]. 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 Daptomycin, Moxifloxacin und Tigecyclin [37]. Die klinische Bedeutung dieser Aktivität bei Protheseninfektionen ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Ein anderer Ansatzpunkt ist der lokale Einsatz **biozider Substanzen** wie Alkohole, Taurolidin oder Peroxid [38]. Nach weiteren innovativen Strategien mit neuen Materialien zur Beschichtung oder Imprägnierung der Prothesen wird geforscht.

Immunsuppressive Therapie und Endoprothetik

Immunsuppression ist per se mit einem erhöhten Infektionsrisiko vergesellschaftet. Während es für Immunsuppressiva Empfehlungen zur Handhabung derselben bei TEP-Implantation gibt, existieren zu diesem Thema keine eindeutigen wissenschaftlichen Ergebnisse für die modernen **Biologika** (Tab. 2; [39]). Obwohl den Broeder et al. [40] in ihrer Studie keine signifikante Erhöhung der Infektionsrate unter Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Blockern ($p = 0,53$) nachweisen konnten, zeigten die rezenten Ergebnisse von Scherrer et al. [41] ein signifikant erhöhtes Infektionsrisiko von Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu Arthrosepatienten, wenn mehr als 1 DMARD („disease-modifying anti-rheumatic drug“) oder ein TNF- α -Blocker eingenommen wurde. Sie empfehlen deshalb dringend, die letzte TNF- α -Blocker-Gabe vor der Operation auszulassen.

Der Biofilm führt zu einer bis zu 1000-fach höheren Resistenz gegenüber wachstumsabhängigen antimikrobiellen Substanzen

Klassische Anti-Biofilm-Strategie ist die operative Entfernung des Werkstoffes, an dessen Oberfläche sich der Biofilm gebildet hat

Ein wesentlicher Punkt in der Auswahl der Substanz ist die Gewebegängigkeit

Clindamycin und Fusidinsäure sind weitere Eckpfeiler in der Staphylokokktherapie

Teicoplanin ermöglicht ein modernes Therapieschema im Rahmen der ambulanten parenteralen Antibiotikatherapie

Therapie

Mupirocin-Prophylaxe

Nasale Staphylokokkenträger können ein erhöhtes Risiko an Protheseninfektionen mit **Staphylococcus aureus** haben. Bei 1,1 % der Carrier lässt sich auch eine Bakteriämie nachweisen. Eine Prophylaxe mit Mupirocin-Salbe erbrachte eine nicht signifikant niedrigere Wundinfektionsrate im Vergleich zu Placebo (1,6 % vs. 2,7 %) [42].

Antimikrobielle Therapie

Die antimikrobielle Therapie von Protheseninfektionen ist facettenreich und teilweise sehr zentrumspezifisch. 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 6 bis 12 Wochen [4], sodass eine orale Langzeittherapie im Anschluss an eine initiale parenterale Therapie wünschenswert ist. Voraussetzung hierfür ist eine gute Bioverfügbarkeit. Die richtige Wahl des Antibiotikums sollte nach entsprechendem **Antibiogramm** oder nach Rücksprache mit einem Infektiologen erfolgen.

Bei Methicillin-empfindlichen Staphylokokken (MSSA) ist die minimale MHK der „alten“ Staphylokokken-Antibiotika teilweise niedriger als bei neuen Substanzen (z. B. Flucloxacillin vs. Linezolid). Bei MSSA sind Betalaktame wie Flucloxacillin, Cephalosporine der ersten (Cefazolin) bzw. zweiten Generation (Cefuroxim) Mittel der Wahl [11].

Clindamycin und Fusidinsäure – beide Substanzen stehen sowohl peroral als auch parenteral zur Verfügung – sind weitere Eckpfeiler in der Staphylokokktherapie. Fusidinsäure wirkt gegen Staphylokokken (auch Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* [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 oder Levofloxacin, 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 [11].

Vor Einführung der modernen Fluorchinolone wurde meist Ciprofloxacin in Kombination mit Rifampicin bei TEP-Infektionen eingesetzt. Neben Ciprofloxacin stehen heute in der Staphylokokktherapie eher Moxifloxacin bzw. Levofloxacin im Vordergrund. Die **Chinolone** zeichnen sich durch ihre hervorragende Gewebegängigkeit und Bioverfügbarkeit aus. Bei MRSA werden die modernen Fluorchinolone nicht eingesetzt [11].

Bei nachgewiesenen MRSA-Infektionen kommen die Glykopeptide Vancomycin oder Teicoplanin, Fusidinsäure, Daptomycin, Linezolid oder Tigecyclin zum Einsatz. Cotrimoxazol kann bei entsprechendem Antibiogramm nur in hoher Dosierung verwendet werden [43]. Vancomycin ist bei MSSA schwächer wirksam als ein Staphylokokken-Betalaktamantibiotikum und seine Gewebegängigkeit nicht optimal. In vitro zeigt Vancomycin gegenüber koagulasenegativen 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. Bei Vancomycin muss regelmäßig eine Talspiegelbestimmung erfolgen; die Talspiegel sollten im Bereich von 25–30 mg/l liegen [11].

Daptomycin in der Dosierung 6–8 mg/kg/Tag ist der erste Vertreter der Lipopeptide und zeichnet sich durch eine bakterizide Wirkung gegen grampositive Erreger aus. Die Substanz muss nur 1-mal täglich verabreicht werden, Spiegelbestimmungen sind nicht erforderlich. Eine seltene Nebenwirkung ist eine dosisabhängige Erhöhung der Kreatinkinase, die bis zur Rhabdomyolyse führen kann [11].

Linezolid – in der Dosierung von 1200 mg/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 (= maximale

Tab. 3 Antibiotikadosierung [11]

Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus	
Flucloxacillin	3-mal 2,0–4,0 g i. v.
Cefazolin	3-mal 2,0 g i. v.
Cefuroxim	3-mal 1,5–3,0 g i. v.
Clindamycin	3-mal 0,9–1,2 g i. v. 3-mal 0,6–0,9 g p. o.
Fusidinsäure	3- bis 4-mal 500 mg p. o.
Moxifloxacin	1- bis 2-mal 400 mg p. o./i. v.
Levofloxacin	1- bis 2-mal 500 mg p. o./i. v.
Fosfomycin	2- bis 3-mal 4–8 g i. v.
Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus	
Vancomycin	2-mal 1,0–2,0 g i. v. Talspiegel 15–20 mg/l
Teicoplanin	1-mal 12 mg/kg i. v. Talspiegel 20–30 mg/l
Linezolid	2-mal 0,6 g p. o./i. v.
Tigecyclin	1-mal 100 mg („loading dose“) i. v., dann 2-mal 50 mg i. v.
Daptomycin	1-mal 6 mg/kg i. v.

Tab. 4 Antibiotikadosierung in Polymethylmethacrylat-Knochenzement

Antibiotikadosierung pro 40 g Knochenzement	
Zementspacer	
Minimale Dosierung	2 g Vancomycin + 2,4 g Tobramycin oder Gentamycin
Optimale Dosierung	4 g Vancomycin + 4,8 g Tobramycin oder Gentamycin
Zement für Prothesenfixierung	
Optimale Dosierung	1 g Vancomycin + 1,2 g Tobramycin oder Gentamycin

Tab. 5 Therapiemanagement bei Protheseninfektionen – Schweizer Modell [4]

Prothesenerhalt	Bei akuter Infektion mit Symptombdauer < 3 Wochen, stabiler Prothese, guter Weichteilsituation, kein Difficult-to-treat-Erreger
Einzeitiger Prothesenwechsel	Low-grade-Infektion mit bekanntem Erreger und sensibel für Biofilmtherapie, gute lokale Weichteilsituation
Zweizeitiger Prothesenwechsel – kurzes Intervall von 2 bis 4 Wochen	Wenn kein Difficult-to-treat-Erreger, kurzes Intervall bis zur Re-Implantation
Zweizeitiger Prothesenwechsel – langes Intervall von 6 Wochen	Difficult-to-treat-Erreger ^a

^aZ. B. Rifampicin-resistente Staphylokokken, Chinolon-resistente gramnegative Stäbchen, Enterokokken und *Candida* spp.

Therapiedauer laut Fachinformation) muss auf das Auftreten von Neuropathien geachtet werden [11].

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. Rifampicin darf ausschließlich in Kombination mit einem weiteren Staphylokokkenantibiotikum 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 [11]. **Fosfomycin** ist ebenfalls ein exzellenter Kombinationspartner und wird v. a. bei Osteomyelitiden bzw. Abszessen aufgrund seiner hervorragenden Gewebegängigkeit zu Therapieanfang eingesetzt. Aufgrund des hohen Natriumgehaltes sind entsprechende Elektrolytkontrollen bei der Dosierung von 2- bis 3-mal 8 g notwendig [11].

Die Dosierungen der Antibiotika sind in [Tab. 3](#) [11] zusammengefasst.

Rifampicin darf ausschließlich in Kombination mit einem weiteren Staphylokokkenantibiotikum verabreicht werden

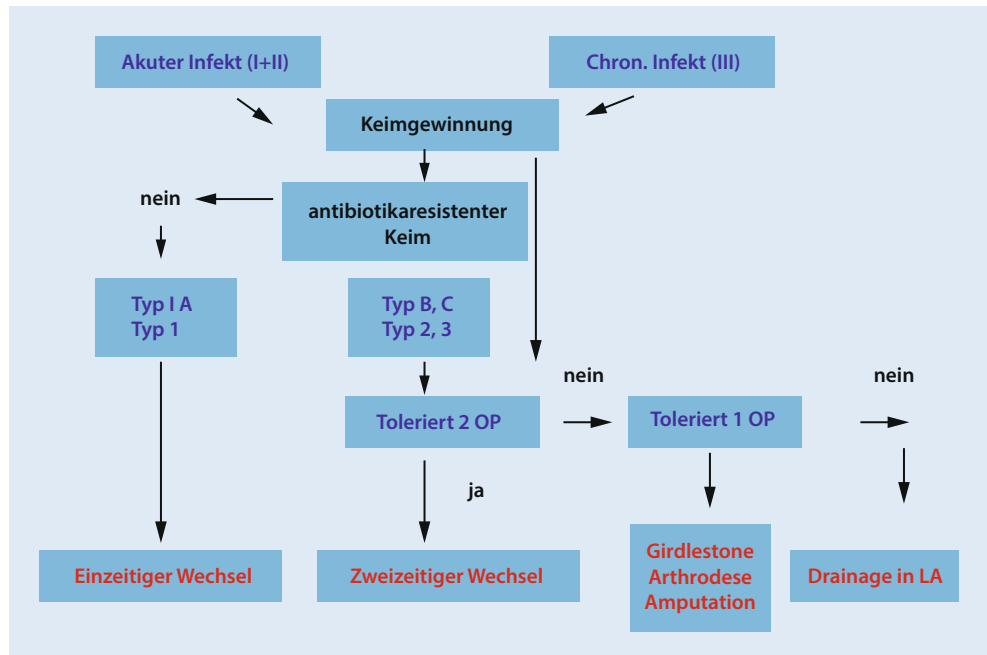


Abb. 4 ▲ Operatives Therapiemanagement von infizierten Knie- und Hüfttotalendoprothesen nach der McPherson-Einteilung. LA Lokalanästhesie (Mod. nach [48])

Antibiotikahaltiger Knochenzement

Die Beimischung zahlreicher Antibiotika (Cefazolin, Cefuroxim, Gentamicin, Tobramycin, Vancomycin, Teicoplanin, Daptomycin, Linezolid, Fusidinsäure, Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin) zum Knochenzement wird in der Literatur beschrieben und v. a. für **Zementspacer** je nach Antibiogramm empfohlen. Bei Replantation der Prothese sollte nur industriegefertigter Zement ohne Beimischung von zusätzlichen Antibiotika verwendet werden, da die Veränderung des Mischverhältnisses zu einer Änderung der Festigkeit des Zementes und damit zu einer Veränderung der biomechanischen Eigenschaften des Zementes führen kann. Der Einsatz von Antibiotikaknochenzement wird aufgrund einer möglichen Keimselektion sowie Resistenzentwicklung kritisch diskutiert. Deshalb sollten entsprechend der Zementmenge hohe Antibiotikadosen nach Beimischung von Pulver zum Polymer vor dem Anrühren beigemischt werden (■ **Tab. 4**; [44]). Aktuelle Studien bestätigen bei entsprechender Dosierung gute Spitzenspiegel sowie einen signifikanten klinischen und mikrobiologischen Benefit [45]. Einige Autoren verweisen jedoch auf die bisher unzureichende Datenlage und fordern weitere kontrollierte Studien, da die Evidenz bisheriger wissenschaftlicher Untersuchungen relativ gering ist [46].

Chirurgische Therapie

Das operative Therapiemanagement richtet sich nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Infektion, nach der Resistenz und Art des Erregers, dem Ausmaß des durch die Infektion bereits geschädigten Gewebes bzw. Lockerung der Prothese und dem individuellen Risikoprofil des Patienten (Allgemeinzustand, Nebendiagnosen etc.). Als operative Therapiemöglichkeiten stehen die Prothesenretention mit Wechsel der nicht knöchern verankerten Polyethyleneile, ein einzeitiger oder zweizeitiger Prothesenwechsel sowie die Anlage einer künstlichen Fistel durch Einziehen einer Drainage oder aber die Amputation zur Auswahl. Nach der **McPherson-Einteilung** richtet sich das Therapiemanagement von Protheseninfektionen nach Beginn und Dauer der Infektion, vorbestehenden Systemerkrankungen und Lokalstatus (■ **Tab. 1**, ■ **Abb. 4**; [47])

Allgemein mögliche chirurgische Behandlungsalternativen von tiefen Protheseninfektionen sind:

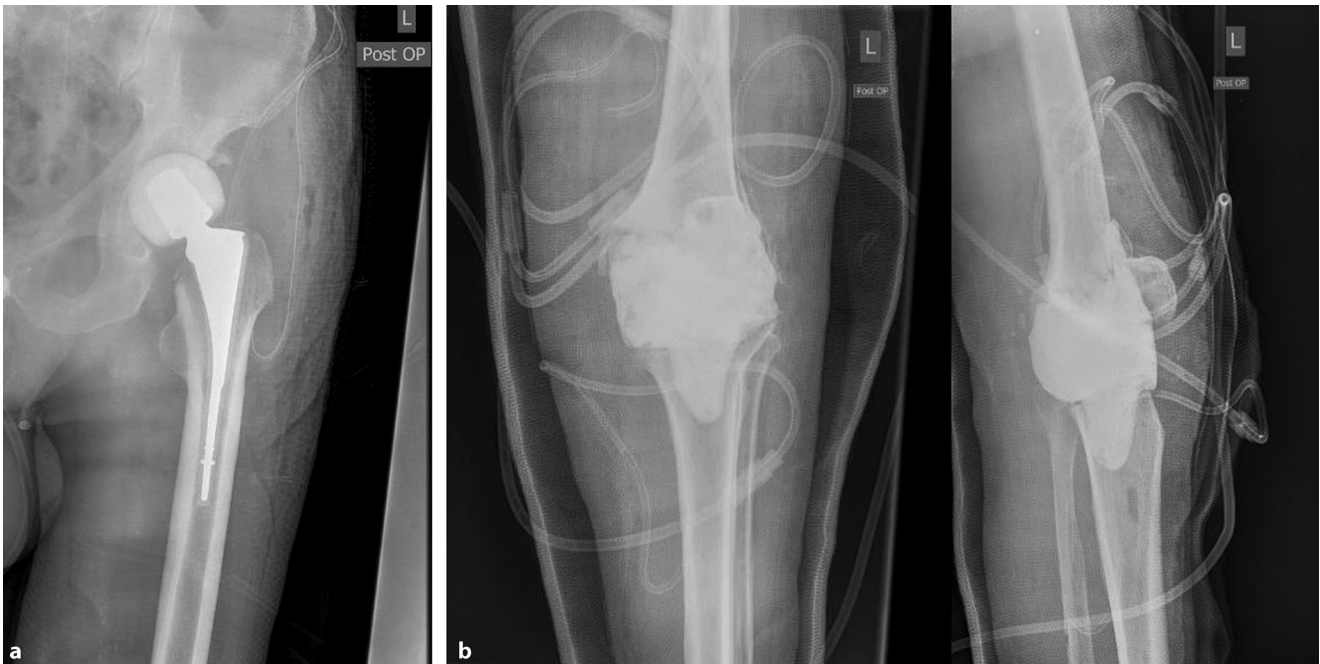


Abb. 5 ▲ Röntgen eines Zementspacers nach septischer **a** Hüft-TEP (Totalendoprothese)-Explantation und **b** Knie-TEP-Explantation

- Prothesenretention:
 - Antibiotika und Aspiration,
 - Spülung und Débridement,
 - Arthroskopie oder Arthrotomie,
- Prothesenwechsel:
 - einzeitiger Wechsel,
 - zweizeitiger Wechsel mit fixem oder artikulierendem Spacer,
- „Salvage procedure“:
 - Arthrodesse,
 - Resektionsarthroplastik,
 - Amputation.

Nach dem **Schweizer Modell** von Zimmerli und Trampuz et al. [4] stehen die Symptombdauer der Infektion, lokale Weichteilsituation sowie Entität und Resistenzen des Erregers als richtungsführend für den Therapiealgorithmus im Vordergrund. In **Tab. 5** sind die möglichen chirurgischen Eingriffe aufgelistet.

Ein reiner Wechsel der mobilen Komponenten mit Verbleib der knöchern verankerten Prothesenteile sollte nur dann stattfinden, wenn die knöchern verankerten Komponenten nicht ausgelockert sind, die Weichteile keine Infektzeichen wie Fistel oder Abszessformationen aufweisen und es sich um eine akute Infektion, sei es nosokomial nach der Operation oder auf hämatogenem Weg, mit einer Symptombdauer nicht länger als 3 Wochen handelt. Idealerweise sollte kein Difficult-to-treat-Erreger (z. B. Rifampicin-resistente Staphylokokken, Chinolon-resistente gramnegative Stäbchen, Enterokokken und *Candida* spp.) vorliegen. Bei der offenen Revision ist ein sorgfältiges Débridement entscheidend.

Insgesamt wird im Anschluss eine 12-wöchige Anti-Biofilm-Antibiotikatherapie empfohlen, wobei die ersten 2 Wochen i.v. verabreicht werden sollten [23].

Die Indikation zu einzeitigen und zweizeitigen Prothesenwechseln wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Der Erfolg des einzeitigen Wechsels hängt neben dem Grad der vorherrschenden Infektion nicht zuletzt von der Gründlichkeit des Débridements und der Erfahrung des Operateurs ab sowie von der geeigneten Wahl der begleitenden antibiotischen Therapie – systemisch als auch

Bei der offenen Revision ist ein sorgfältiges Débridement entscheidend

Bei tiefen Protheseninfektionen ist der zweizeitige Prothesenwechsel dem einzeitigen vorzuziehen

Eine Antibiofilm-Antibiotika-Kombinationstherapie mit Rifampicin sollte nicht im prothesenfreien Intervall durchgeführt werden

lokal (antibiotikagetränkte Knochenchips oder antibiotikahaltiger Knochenzement). Die richtige Wahl des Antibiotikums setzt die zuvor richtige Identifizierung des Erregers voraus.

Die Daten aus gut kontrollierten Studien bestätigen, dass bei tiefen Protheseninfektionen der zweizeitige Prothesenwechsel dem einzeitigen Wechsel vorzuziehen ist. Ein einzeitiger Wechsel kann nur für die Risikogruppe I/A/1 nach McPherson empfohlen werden. Ein alleiniges Débridement ist nur in ausgewählten Fällen zu empfehlen.

Bei einem zweizeitigen Prothesenwechsel besteht im Intervall die Möglichkeit einer hoch dosierten lokalen Antibiotikatherapie durch Beimischung des geeigneten Antibiotikums zum Zementspacer (■ **Abb. 5a, b**). Der Nachteil der Zementspacerimplantation, v. a. im Kniegelenk, ist die meist reduzierte Beweglichkeit des Gelenks nach Re-Implantation der Prothese. Trampuz et al. [23] empfehlen aus diesem Grund einen zweizeitigen Prothesenwechsel mit kurzem Intervall von 2 bis 4 Wochen, wenn kein Difficult-to-treat-Erreger vorliegt, und nur dann ein langes Intervall von 6 Wochen, wenn der vermeintliche Erreger Resistenzen gegen eine Antibiofilmtherapie zeigt. Generell sollte eine Antibiofilm-Antibiotika-Kombinationstherapie mit Rifampicin nicht im prothesenfreien Intervall durchgeführt werden, um Resistenzen zu vermeiden, wie in einer Studie von Achermann et al. [49] rezent beschrieben wurde. In dieser Studie wurden als unabhängige Risikofaktoren für eine Rifampicinresistenz mehrere vorangegangene chirurgische Revisionen, Beginn der Antibiotikatherapie bei hoher Bakterienlast, weniger als 2 Wochen i.v.-Antibiotikagabe oder inkorrekte Rifampicintherapie als Monotherapie oder in Kombination mit einem Antibiotikum mit ungenügender Bioverfügbarkeit (z. B. orales Penicillin) eruiert.

Eine Gelenkpunktion vor Re-Implantation der Prothese ist aufgrund der geringen Sensitivität nicht empfohlen [23].

Entscheidungshilfen zum Ausschluss einer floriden Entzündung vor Re-Implantation können ein Leukozytenscan sowie ein intraoperativer histopathologischer Schnellschnitt sein.

Fazit für die Praxis

- Entscheidend für eine adäquate Behandlung einer Protheseninfektion ist in erster Linie eine zeitnahe und umfangreiche Diagnostik, um einerseits ein nichtinfektiöses Geschehen, wie z. B. eine aseptische Lockerung, auszuschließen und zum anderen bei Vorliegen eines Infektes den (die) richtigen Keim(e) zu ermitteln.
- Bei der Wahl der Therapie hilft die Anwendung gängiger Klassifikationssysteme.
- Für den Therapieerfolg entscheidend sind stets das radikale chirurgische Débridement von infektiösem und nekrotischem Gewebe sowie der Wechsel der Implantate. Die operative Therapie wird unterstützt durch eine keimadaptierte antibiotische lokale und/oder systemische Behandlung.

Korrespondenzadresse

Ass.-Prof. PD Dr. J. Holinka

Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien, Allgemeines Krankenhaus Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
johannes.holinka@meduniwien.ac.at

Acknowledgements. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Holinka und R. Windhager geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatur

1. Berbari EF et al (1998) Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 27(5):1247–1254
2. Lidwell OM et al (1987) Ultraclean air and antibiotics for prevention of postoperative infection. A multicenter study of 8,052 joint replacement operations. *Acta Orthop Scand* 58(1):4–13
3. Lidwell OM et al (1982) Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285(6334):10–14
4. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004) Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 351(16):1645–1654
5. Phillips JE et al (2006) The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br* 88(7):943–948
6. Corvec S et al (2012) Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs* 35(10):923–934
7. Gallo J et al (2004) Molecular diagnosis of prosthetic joint infection. A review of evidence. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Repub* 148(2):123–129
8. Kurtz S et al (2007) Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 89(4):780–785
9. Kurtz SM et al (2007) Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 3:144–151
10. Hebert CK et al (1996) Cost of treating an infected total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res* 331:140–145
11. Austria C. P. (2008) Consensus Paper Austria. *Osterr Arztsztg (Suppl)*:1–15
12. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF (2013) Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* 11:1450 doi:10.1302/0301-620X.95B11.33135
13. Insall JN (1982) Infection in total knee arthroplasty. *Instr Course Lect* 31:42–48
14. Rand JA, Bryan RS (1983) Reimplantation for the salvage of an infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 65(8):1081–1086
15. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB (1996) Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 78(4):512–523
16. McPherson EJ et al (1999) Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop* 28(3):161–165
17. Gemmel F et al (2012) Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39(5):892–909
18. Parsons TM (2013) Magnetresonanztomographische Untersuchungen bei Problemen mit Metall-auf-Metall-Implantaten. *Orthopaede* 42(8):629–636
19. Van Acker F et al (2001) FDG-PET, 99mTc-HMPAO white blood cell SPET and bone scintigraphy in the evaluation of painful total knee arthroplasties. *Eur J Nucl Med* 28(10):1496–1504
20. Stumpe KD et al (2004) FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy. *Radiology* 231(2):333–341
21. Palestro CJ, Torres MA (1997) Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Semin Nucl Med* 27(4):334–345
22. Hunziker S et al (2010) The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 92(1):138–148
23. Trampuz A, Perka C, Borens O (2013) Prosthetic joint infection: new developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 138(31–32):1571–1573
24. Di Cesare PE et al (2005) Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 87(9):1921–1927
25. Padgett DE et al (1995) Efficacy of intraoperative cultures obtained during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 10(4):420–426
26. Trampuz A et al (2003) Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res* 414:69–88
27. Trampuz A et al (2006) Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *J Clin Microbiol* 44(2):628–631
28. Trampuz A et al (2007) Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 357(7):654–663
29. Portillo ME et al (2013) Propionibacterium acnes: an underestimated pathogen in implant-associated infections. *Biomed Res Int* 2013:804391 (Epub 2013 Nov 6)
30. Holinka J et al (2011) Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res* 29(4):617–622
31. Deirmengian C et al (2014) Combined measurement of synovial fluid alpha-Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 96(17):1439–1445
32. Krenn V et al (2014) Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol Res Pract* 210(12):779–786
33. Matthews PC et al (2009) Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ* 29(338):b1773
34. Trampuz A, Widmer AF (2006) Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis* 19(4):349–356
35. Presterl E et al (2009) Effects of azithromycin in combination with vancomycin, daptomycin, fosfomycin, tigecycline, and ceftriaxone on *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 53(8):3205–3210
36. Zimmerli W et al (1998) Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA* 279(19):1537–1541
37. Presterl E et al (2005) Viridans streptococci in endocarditis and neutropenic sepsis: biofilm formation and effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 55(1):45–50
38. Presterl E et al (2007) Effects of alcohols, povidone-iodine and hydrogen peroxide on biofilms of *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* 60(2):417–420
39. Rosandich PA, Kelley JT 3rd, Conn DL (2004) Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Curr Opin Rheumatol* 16(3):192–198
40. den Broeder AA et al (2007) Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 34(4):689–695
41. Scherrer CB et al (2013) Infection risk after orthopedic surgery in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with immunosuppressive drugs. *Arthritis Care Res* 65(12):2032–2040
42. Trampuz A, Zimmerli W (2006) Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. *Drugs* 66(8):1089–1105
43. Stein A et al (1998) Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother* 42(12):p:3086–3091
44. Leone JM, Hanssen AD (2005) Management of infection at the site of a total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 87(10):2335–2348
45. Diefenbeck M, Muckley T, Hofmann GO (2006) Prophylaxis and treatment of implant-related infections by local application of antibiotics. *Injury* 37(2):595–104
46. Webb JC, Spencer RF (2007) The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br* 89(7):851–857
47. McPherson EJ et al (1999) Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop* 28(3):161–165
48. McPherson EJ, Tontz W Jr., Patzakakis MM et al (1999) Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop* 28:161–165
49. Achermann Y et al (2013) Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection* 41(2):431–437

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Wie viele Gewebeproben sollten für eine ausreichende Sensitivität des bakteriellen Keimnachweises aus dem Gelenk entnommen werden?

- 1
 3–6
 10–12
 1–2
 Keine

? Wie werden Infekte eingeteilt?

- Nach dem Erregerspektrum
 In der Einteilung nach Meyer nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Infektion
 In der Einteilung nach McPherson nach Zeitpunkt, Wundsituation und systemischen Erkrankungen
 Nach Insall je nach Größe der Wundsituation und Zeitpunkt der Infektion
 Nach der Anzahl der Infektkriterien

? Welche radiologische Untersuchung gehört nach wie vor zur Standarduntersuchung und ist Mittel der Wahl bei der Erstdiagnostik von Infektionen?

- MRT
 Leukozytenscan
 Röntgen
 CT
 FDG-PET-CT

? Was ist die Herausforderung bei der Beurteilung des kulturellen Erregernachweises?

- Die Abgrenzung zu einer Kontamination durch kommensale Mikroorganismen
 Das Gewebe in die Röhren zu bekommen
 Ausreichend Material zu erhalten

- Die anaerobe Kultur länger als die aerobe zu bebrüten
 Die Keime aus dem Gewebe zu isolieren

? Die Sonikation wird eingesetzt, um ...

- die Prothesen auf Körpertemperatur zu halten.
 eine Sterilisation der Prothese für einen einzeitigen Prothesenwechsel zur erreichen.
 den Biofilm von der Prothese zu lösen und eine Verbesserung der mikrobiologischen Diagnostik zu bewirken.
 Erreger aus dem Gewebe zu schütteln und eine Verbesserung der mikrobiologischen Diagnostik zu bewirken.
 die Ossifikation zu verbessern.

? Welche Leukozytenzellzahl im Gelenkpunktat ist beweisend für einen Protheseninfekt?

- > 200/mm³ in der Synovialflüssigkeit mit < 50 % Neutrophilen
 < 500/mm³ in der Synovialflüssigkeit mit > 40 % Neutrophilen
 > 2000/mm³ in der Synovialflüssigkeit mit > 65 % Neutrophilen
 > 500/mm³ in der Synovialflüssigkeit mit > 10 % Neutrophilen
 < 2.000.000/mm³ in der Synovialflüssigkeit mit < 10 % Neutrophilen

? Wann liegt eine gesicherte Protheseninfektion vor?

- Wenn ein Keim in einer Gewebeprobe gefunden wurde
 Wenn die Skelettszintigraphie 6 Monate postoperativ positiv ist
 Wenn ein Fistelgang bis zur Prothese führt

- Wenn der Patient Schmerzen im Operationsgebiet hat
 Wenn ein Keim in einem Punktat gefunden wurde

? Welcher Keim ist in der frühen Infektionsphase und der hämatogenen Infektionsphase besonders häufig?

- Staphylococcus coagulase negativ*
 Propionibacterium acnes
 Pseudomonas aeruginosa
 Staphylococcus aureus
 Finegoldia magna

? Welches Antibiotikum hat eine nachgewiesene Wirkung auf den Biofilm?

- Rifampicin
 Ciproxin
 Cefazolin
 Clindamycin
 Linezolid

? Ein einzeitiger Wechsel wird nur für welche Risikogruppe nach McPherson empfohlen?

- III/C/3
 II/A/2
 I/B/3
 I/A/1
 I/C/2

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei