Posttraumatische Osteitis

Behandlungskonzepte für die rationale Antibiotikatherapie

Als Osteitis wird eine Infektion des Knochens bezeichnet, bei der die Erreger direkt von außen in den Knochen gelangen. Unterschieden werden können die posttraumatische und die postoperative Osteitis, wobei die Abgrenzung in der Praxis hinsichtlich einer rationalen Antibiotikatherapie nicht von entscheidender Bedeutung ist.

Neben der chirurgisch-operativen Versorgung ist die Antibiotikatherapie die zweite Säule in der Behandlung der Osteitis, wobei sowohl die antimikrobielle als auch die chirurgisch-operative Therapie auf einer exakten Diagnose- und Therapieplanung basieren [9]. Die Auswahl des korrekten Untersuchungsmaterials in der Präanalytik und adäquate diagnostische Verfahren im Labor sind unabdingbare Voraussetzungen für ein rationales Infektionsmanagement.

Epidemiologie

Die Epidemiologie der posttraumatischen Osteitis folgt der Epidemiologie der Traumen. Insbesondere in der Altersgruppe der 13- bis 25-Jährigen kommen Letztere sehr häufig vor, diese Personengruppe ist damit besonders gefährdet, eine Osteitis zu erleiden. Genaue Daten zur Inzidenz der postoperativen Osteitis liegen nicht vor, sodass von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden kann [8].

Hinsichtlich des Erregerspektrums der posttraumatischen Osteitiden lässt sich festhalten, dass *Staphylococcus aureus* mit etwa 90% den weitaus größten Anteil ausmacht. In Abhängigkeit der Verletzungs-

bedingungen muss aber auch mit anderen Erregern gerechnet werden, Z. B. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas sp.*, koagulase negativen Staphylokokken oder Pilzen [7]. Beim Auftreten einer nosokomialen Infektion ist darüber hinaus die lokale Prävalenz multiresistenter Erreger zu berücksichtigen – an erster Stelle ist hier die Prävalenz methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) zu nennen [6].

Liegen Begleiterkrankungen vor, die u. U. zu einer hämatogenen Osteitis führen, oder existiert eine fremdkörperassoziierte Genese, ist mit anderen Erregerspektren zu rechnen (■ Tab. 1).

Infektionsweg und Pathogenese

Die Eintrittspforte bei der posttraumatischen Osteitis ist durch das Trauma, unabhängig ob durch eine Operation (iatrogen) oder durch eine Verletzung (offene

Fraktur), vorgegeben. Das Entstehen und der Verlauf der Osteitis werden durch die Art und Menge der eindringenden Erreger (u. a. Umgebungskeime bei Verletzungen, Hautkeime bei Operationen) auf der einen und durch Erreger-Wirts-Beziehungen auf der anderen Seite bestimmt. So ist es leicht erklärbar, dass *Staphylococcus aureus* der häufigste Erreger einer posttraumatischen Osteitis ist, da er mit seinen Kollagen- und Fibronektinrezeptoren an die durch Verletzung freigesetzten Kollagene und Fibronektine binden kann [2]. Darüber hinaus stellen die Sequestrierung avitalen Gewebes und die schlechte Durchblutung des traumatisierten Gewebes hohe Anforderungen an das infektiologische Management. Das nekrotische Gewebe fungiert als Fremdkörper und kann eine Entzündungsreaktion unterhalten. Zudem sind infolge der schlechten Durchblutung ausreichende Antibio-

Tab. 1 Osteitis: Erregerepidemiologie in Abhängigkeit verschiedener Grunderkrankungen

Grunderkrankung	Erregerprävalenz
Häufigster Erreger aller Osteitiden	<i>Staphylococcus aureus</i> , (MRSA)
Fremdkörperassoziiert	Koagulase negative Staphylokokken, Propionibakterien
Nosokomial	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida sp.</i>
Diabetischer Fuß, Dekubitus	<i>Streptococcus sp.</i> und/oder Anaerobier
HIV	<i>Bartonella henselae</i> oder <i>Bartonella quintana</i>
Tierbisse	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Eikenella corrodens</i>
Immunsupprimierte Patienten	<i>Aspergillus sp.</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Mycobacteria sp.</i>
Hohe Tuberkuloseinzidenz	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Andere	<i>Brucella spp.</i> , <i>Coxiella sp.</i> , tropische Pilze (Kokkidiomykose, Blastomykose, Histoplasmosis)
HIV „human immunodeficiency virus“	

otikakonzentrationen im Gewebe nur schwer zu erreichen.

Weitere Komplikationen entstehen, wenn Fremdkörper eingebracht wurden. Gerade koagulasenegative Staphylokokken spielen in diesem Zusammenhang mit ihrer ausgeprägten Fähigkeit der Biofilmbildung eine herausragende Rolle [2].

Diagnostik

Die Basis in der allgemeinen Diagnostik bilden klinische, labormedizinische und radiologische Untersuchungstechniken. Von entscheidender Bedeutung für die rationale Antibiotikatherapie ist jedoch die spezifische mikrobiologische Analytik, um den ursächlichen Erreger zu identifizieren. Gerade vor dem Hintergrund sehr langer Therapiezeiten und der steigenden Prävalenz multiresistenter Erreger kann die Bedeutung der mikrobiologischen Diagnostik, die – wann immer möglich – eine Antibiotikatestung liefern muss, nicht unterschätzt werden. Zu beachten ist dabei, dass die Präanalytik den Erfolg einer Erregeranzucht und der anschließenden Antibiotikatestung maßgeblich beeinflusst. So ist das Untersuchungsmaterial vor dem Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie zu entnehmen. Weiterhin sind der genaue Entnahmeorte, die Art der Infektion (z. B. Fremdkörperinfektion) und eine bestehende Antibiotikatherapie dem Mikrobiologen unbedingt mitzuteilen [4].

Bei der Gewinnung des Untersuchungsmaterials ist auf eine möglichst kontaminationsfreie Entnahme zu achten. Die höchste Erregerdichte findet sich im Übergang zwischen gesundem und erkranktem Gewebe, sodass hier die Wahrscheinlichkeit eines positiven Nachweises am höchsten ist. Des Weiteren sind für die mikrobiologische Diagnostik native Punktate und Gewebeproben gegenüber der Entnahme von Abstrichtupfern zu bevorzugen. Ein Abstrichtupfer kann etwa 100 µl Flüssigkeit aufnehmen, was zu einer deutlichen Einschränkung der Nachweissensitivität im Vergleich zu Punktaten und Gewebeproben führt. Weiterhin können bei der Untersuchung von Punktaten und Gewebe die Materialien aliquotiert werden, um unterschiedliche Untersuchungsverfahren parallel zu starten (An-

fertigen von Grampräparaten, Nukleinsäureamplifikationstechniken, spezifische Diagnostik auf Tuberkulose usw.) [4].

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die Diagnostik zeitnah (innerhalb von 4 h) erfolgen muss, da bei längeren Transportzeiten die Nachweissensitivität sinkt.

Antibiotikatherapie

Grundsätzlich basiert sie bei der Osteitis auf einer qualifizierten Diagnostik. Es sollte immer der Versuch einer Erregeridentifizierung und Antibiotikatestung unternommen werden, um eine unnötig breite, kostenintensive und nebenwirkungsreiche Therapie zu vermeiden. Das bedeutet, dass der klinisch tätige Mikrobiologe frühzeitig in die Festlegung des gesamten Therapiekonzeptes eingebunden werden sollte [10].

Häufig kann bei einer Osteitis der mikrobiologische Befund – im positiven Fall liegt in der Regel nach 48 h ein zumindest vorläufiger Befund vor – abgewartet werden, um dann von Beginn an zielgerichtet zu therapieren. Ist aufgrund der Schwere der Erkrankung eine kalkulierte Antibiotikatherapie indiziert, müssen bei der Auswahl des geeigneten Präparates nicht nur pharmakodynamische und -kinetische Gegebenheiten berücksichtigt werden, sondern es ist insbesondere auch auf die lokale Resistenzepidemiologie Rücksicht zu nehmen [10].

In der Regel reicht bei der unkomplizierten akuten posttraumatischen Osteitis eine Monotherapie aus. Liegen Komplikationen vor, wie eingebrachte Fremdkörper oder ein chronischer Verlauf, sollte frühzeitig über eine Kombinationstherapie nachgedacht werden. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass gerade bei einem komplizierten Verlauf der posttraumatischen Osteitis die Antibiotikatherapie nur ein Baustein im gesamten Therapiekonzept sein kann und die chirurgisch-operativen Maßnahmen von großer Bedeutung für den Erfolg sind.

Die Dauer einer Antibiotikatherapie richtet sich v. a. nach dem klinischen Ansprechen. Sie sollte einen Zeitraum von 4–6 Wochen nicht unterschreiten [10]. Wenn die Compliance des Patienten gut und eine orale Verfügbarkeit des Antibio-

Zusammenfassung · Abstract

Trauma Berufskrankh 2009 · 11 [Suppl 2]: 232–235
DOI 10.1007/s10039-009-1474-5
© Springer Medizin Verlag 2009

F. Kipp

Posttraumatische Osteitis. Behandlungskonzepte für die rationale Antibiotikatherapie

Zusammenfassung

Basis für eine rationale Antibiotikatherapie der posttraumatischen Osteitis sind der Erregernachweis und die Resistenztestung im Labor. Von besonderer Bedeutung ist die Präanalytik: Operativ gewonnenes Gewebe und Punktate sind der alleinigen Entnahme von Abstrichtupfern unbedingt vorzuziehen. Eine kalkulierte Therapie ohne vorherigen Erregernachweis ist nur in Ausnahmefällen angezeigt. Auswahl des Antibiotikums und Dauer der Therapie richten sich nach den klinischen und resistenzepidemiologischen Rahmenbedingungen. Einen Sonderfall stellt die Protheseninfektion dar, hier ist eine Heilung nur durch vollständige Entfernung des Fremdmaterials zu erreichen.

Schlüsselwörter

Osteitis · Mikrobiologische Diagnostik · Antibiotika · Therapieempfehlungen · Fremdkörperinfektionen

Posttraumatic osteitis. Antibiotic stewardship for effective antimicrobial therapy

Abstract

Identification and antibiotic susceptibility testing of the infecting microorganism in posttraumatic osteitis is the major concern for an efficient therapy. Tissue samples and aspirates are the most appropriate specimens for microbiological testing. An empiric antimicrobial therapy without microbiological testing should be given only in exceptional cases. Antimicrobial selection and duration of therapy are based on clinical findings and the local epidemiology of antimicrobial susceptibility. In the special case of prosthesis-related infections, only total replacement can achieve complete recovery.

Keywords

Osteitis · Microbiological diagnosis · Antibiotics · Antibiotic stewardship · Prosthesis-related infections

Tab. 2 Antibiotikatherapie der posttraumatischen Osteitis (Auswahl)

Erreger	Therapie der 1. Wahl	Alternativen
Penicillinsensible Staphylokokken	Penicillin G	Cefazolin, Clindamycin, Vancomycin
Penicillinresistente Staphylokokken	Oxacillin, Cefazolin	Cephalosporin der 2. Generation, Clindamycin, Vancomycin, Cotrimoxazol+Rifampicin
Methicillinresistente Staphylokokken (MRSE, MRSA)	Vancomycin+Rifampicin oder Linezolid	Daptomycin
Penicillinsensible Streptokokken	Penicillin G	Cephalosporin der 2. Generation oder Clindamycin
Ampicillinsensible Enterokokken	Ampicillin oder Mezlocillin	Vancomycin
Ampicillin- und vancomycin-resistente Enterokokken	Linezolid oder Quinopristin/Dalfopristin	-
Enterobacteriaceae	Fluorochinolon	Cephalosporin der 3. Generation
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim+Fluorochinolon	Carbapenem, pseudomonaswirksam
MRSA methicillinresistenter <i>Staphylococcus aureus</i> , MRSE methicillinresistenter <i>Staphylococcus epidermidis</i>		

tikums gewährleistet sind, stellt dies eine Alternative zur i.v. Applikation dar.

Einen Überblick über häufige Therapieoptionen gibt **Tab. 2**. Für eine ausführliche und umfassende Darstellung der Osteitisbehandlung sei auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen [2, 10].

Lokale Antibiotikatherapie

Sie wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Ihre Grundlage sind Überlegungen, wonach hohe Antibiotikakonzentrationen weit oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen ohne eine relevante systemische Toxizität erreicht werden können [8]. Demgegenüber stehen das Problem der unkalkulierbaren Pharmakokinetik, die Gefahr der Resistenzbildung unter subinhibitorischen Antibiotikakonzentrationen, die zwangsläufig entstehen, wenn die Antibiotikaträger in situ belassen werden, und die Persistenz der Erreger (z. B. in Gestalt von Small-Colony-Variants von *Staphylococcus aureus* unter Gentamicingabe [1, 3]).

Die lokale Antibiotikagabe kann durchaus positive Effekte für die Infektionssanierung beitragen, letztendlich ist sie jedoch durch prospektive und randomisierte Studien abzusichern, bevor eine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann [8].

Sonderfall Femdkörperinfektionen

Eine Fremdkörperinfektion (z. B. Protheseninfektion) stellt in jeder Hinsicht ein besonderes Therapieproblem dar. Sehr häufig kommt es dabei zu einer Biofilmbildung. Die sessilen Erreger im Biofilm weisen eine höhere Resistenz auf als planktonische Erreger. Das hat zur Folge, dass eine Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung im Labor einer kritischen Interpretation bedarf. Darüber hinaus können Bakterien eine extrazelluläre Matrix sezernieren, die die sessilen Erreger schützt und diese somit gegenüber einer Antibiotikatherapie unzugänglich macht [5]. Daraus folgt, dass die Heilung einer Fremdkörperinfektion nur durch Entfernen des infizierten Fremdkörpers möglich ist.

Eine alleinige Antibiotikatherapie kommt nur in seltensten Fällen in Betracht. Nur wenn ein Prothesenwechsel technisch nicht möglich ist, der Erreger eine niedrige Virulenz mit einer hohen Empfindlichkeit gegenüber oral applizierbaren Antibiotika aufweist und die Prothesenfunktion nicht beeinträchtigt ist, kann auf eine alleinige Antibiotikatherapie zurückgegriffen werden. Allerdings führt diese nicht zu Sanierung des Infektionsfokus, sondern stellt letztendlich eine lebenslange Suppressionstherapie dar.

Der optimale – leider nicht immer zu realisierende – Therapieansatz mit einer sehr guten Prognose ist die Entfernung

des Fremdmaterials, begleitet von einer 4- bis 6-wöchigen systemischen Antibiotikatherapie. Da diese Vorgehensweise häufig zu einem Funktionsverlust führt, werden alternativ Konzepte unter Belassen der Prothese in situ mit einem radikalen chirurgischen Débridement oder des ein- oder mehrzeitigen Prothesenwechsels eingesetzt. In allen Fällen ist eine lang dauernde, mindestens 4- bis 6-wöchige systemische Antibiotikatherapie angezeigt.

Fazit für die Praxis

Die posttraumatische Osteitis ist die gravierendste Komplikation nach einem Trauma bzw. einer Osteosynthese. Sie führt zu lang dauernden und belastenden Behandlungsverläufen für den Patienten, die sich darüber hinaus in unserem Vergütungssystem ökonomisch nicht adäquat abbilden lassen. Deshalb ist es von herausragender Bedeutung, möglichst schnell eine effiziente Antibiotikatherapie zu initiieren. Dafür ist eine zeitnahe und qualitativ hochwertige mikrobiologische Diagnostik essenziell. Eine kalkulierte Antibiotikatherapie sollte nur in Ausnahmefällen, z. B. bei schweren lebensbedrohlichen Verläufen begonnen werden. Liegt eine Fremdkörperinfektion vor, ist mit einer Heilung nur bei vollständiger Entfernung des Fremdmaterials zu rechnen. Unabhängig davon ist auch bei einem ein- oder mehrzeitigen Wechsel eine systemische Antibiotikatherapie für einen Zeitraum von mindestens 4–6 Wochen erforderlich.

Korrespondenzadresse

Dr. Dr. F. Kipp

Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Universitätsklinikum Münster,
Domagkstraße 10, 48149 Münster
Frank.Kipp@uni-muenster.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Anagnostakos K, Hitzler P, Pape D et al (2008) Persistence of bacterial growth on antibiotic-loaded beads: is it actually a problem? *Acta Orthop* 79(2):302–307
2. Armstrong D, Cohen J (eds) (2000) *Infectious diseases*. Mosby, St Louis

3. Brouillette E, Martinez A, Boyll BJ et al (2004) Persistence of a *Staphylococcus aureus* small-colony variant under antibiotic pressure in vivo. *FEMS Immunol Med Microbiol* 41(1):35–41
4. Burkhardt F (Hrsg) (1992) *Mikrobiologische Diagnostik*. Thieme, Stuttgart
5. Eiff C von, Kipp F, Peters G (2000) Pathogenesis, diagnosis and prevention of implant-associated infection. *Internist* 41(11):1180–1182, 1184–1188
6. Hornberg C, Knoop D, Kipp F (2006) The importance of MRSA in patient care. *Epidemiology, prevention and therapy. Orthopäde* 35(11):1159–1167
7. Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B et al (Hrsg) (2001) *Medizinische Mikrobiologie*, 8. Aufl. Urban & Fischer, München
8. Lew DP, Waldvogel FA (1997) Osteomyelitis. *N Engl J Med* 336(14):999–1007
9. Lew DP, Waldvogel FA (2004) Osteomyelitis. *Lancet* 364(9431):369–379
10. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (2000) *Principles and practice of infectious diseases*, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia