KNOCHEN- & GELENK-Infektionen

Dr. Falitsa Mandraka, MME
Internistin – Infektiologin

Klinische Infektiologie
Labor Dr. Wisplinghoff – Köln

Potentielle Interessenskonflikte

BEZOGEN AUF DEN VORTRAG KEINE INTERESSENSKONFLIKTE

Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

Labor Dr. Wisplinghoff

Berater bzw. Gutachtertätigkeit

keine

Honorare bzw. Vortragstätigkeit

Akademie für Infektionsmedizin e.V. der DGI
Ärztekammer Nordrhein
DGIM, DIVI, KIT

Finanzierung wissenschaftlicher Projekte

keine

Immaterielle Interessenskonflikte

Dozentin Berlin – Charité ABS-Initiative

vorab… Problematik Definition…

- Definitionen in Literatur nicht konsistent genutzt
  - Krankheitsentitäten nicht klar abgegrenzt
  - Kriterien nicht verbindlich oder nicht allgemein anerkannt
- komplexe Krankheitsbilder - Diversität Patientenkollektive
  - Verlauf: akut – subakut - chronisch
  - Genese: hämatogen – exogen – per continuitatem
  - mit bzw. ohne Fremdmaterial
  - mit bwz. ohne Begleiterkrankungen
- Warum ist das problematisch?
  - Übertragbarkeit Studienergebnisse
  - bestimmte Entitäten unzureichend in Studien abgebildet

Themen - Kompakt

- **Knocheninfektionen**
  - **CAVE: Annäherung primär über Spondylodiszitis**
  - Epidemiologie
  - Diagnostik- und Therapieprinzipien

  - wir sprechen nicht von Protheseninfektionen…

Osteomyelitis – Epidemiologie D

- Daten für D spärlich
- 20% endogen (hämatogen) vs. 80% exogen (post-OP o. post-Trauma)
- absolute Zunahme aufgrund Zunahme OP-Versorgungen

- exogene, akute Osteomyelitis (meist innerhalb 4 Wochen)
  - postoperativ (OP Versorgung geschlossene Frakturen) 1-5%
  - posttraumatisch (offene Fraktur) abhängig vom Grad bis 50%

- exogene, chronische Osteomyelitis (nach Wochen/Monate)
  - ca. 10-30% der akuten Form chronifizieren

Daten Deutschland: Dt. Ärzteblatt Walter, G. et al. 2012; Der Orthopäde Zimmerli, W et al. 2004

Osteomyelitis Studienlage

- nicht alle Krankheitsentitäten in Studien repräsentiert
- Fokus Publikationen auf hämatogener Spondylodiszitis
  - Anteil an Gesamtheit Osteomyelitiden 3 – 5%
  - scharfe Abgrenzbarkeit erleichtert Bildung Studienkollektiven

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
AWMF-Nr. 012-033
Leitlinien-Niveau nach AWMF: S2k
Letztes Bearbeitungsdatum: 01.12.2017
Gültig bis 01.12.2022
Genehmigung durch Vorstand der DGU am 04.12.2017
Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Klaus Michael Stürmer
Prof. Dr. Andreas Tiemann
E-Mail: office@dgu-online.de

Akute und chronische exogene Osteomyelitis langer Röhrenknochen des Erwachsenen

Federführender Autor: Prof. Dr. Andreas Tiemann (Suhl)

Therapie synoptisch: “Bei Verfolgung eines kurativen Ansatzes ist die chirurgische Intervention der wichtigste Behandlungspfeiler“

Empfehlung 6.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	**Die Resistenz-gerechte Anwendung des einzusetzenden Antibiotikums soll im Dialog zwischen dem zuständigen Kliniker und dem Mikrobiologen abgestimmt werden.**
Konsensstärke	Starker Konsens (100%)

Es gibt allerdings etwas Neues:

publiziert bei: AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Deutsche Wirbelsäulengesellschaft DWG

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V.

Diagnostik und Therapie der Spondylodiszitis – S2k-Leitlinie

AWMF-Registernummer: 151-001

Stand: 26. August 2020

Federführende Fachgesellschaften:

- Deutsche Wirbelsäulengesellschaft (DWG)
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC)

Spondylodiszitis – Problematik Diagnose

unspezifische Symptomatik….

- Rückenschmerz: 85%
- Fieber: 35-60%
- Neurologische Symptome: ca. 30%

….Diagnosestellung verzögert
⌀ 6-10 Wochen,
falls neurologische Symptome ⌀ 3 Tage

Mylona et al., Seminars in arthritis and rheumatism, 2009, Zimmerli, NEJM, 2010

Spondylodiszitis - Epidemiologie

	Anteil
diverse europ. Länder Pat. >70 Jahre	6,5/ 100 000 Einwohner (ca. 20x häufiger als Pat. <20 Jahren)
Deutschland Pat. >70 Jahre	12/100 000 Einwohner

Männer 3x häufiger als Frauen betroffen

häufiger, wenn Foki vorhanden: Haut, Zähne
bestimmten Erkrankungen: D. mellitus, pAVK, iv.-Drogen, HIV etc. bei medikamentös Immunsupprimmierten

Grammatico et al., Epidemiology and Infection, 2008
Gouliouris et al. J Antimicrob Chemother 2010
Sobottke et al. 2008, Statistisches Bundesamt Zahlen 2015

Diagnostik bei klinischem Verdacht: primär radiologisch

- **MRT- Mittel der Wahl**

  Sensitivität: 96%

  Spezifität: 92%

- **CT ist nur mit KM Alternative; MRT bleibt überlegen**

S2k-LL Spondylodiszitis 2020
Palestro et al., Clinical Rheumatology, 2006

Grundsätzlich: AB-Therapiestart erst nach Probengewinnung

Ausnahme: Sepsis + septischer Schock

Und selbst dann: vor Start AB zumindest 2 Paar BK

Diagnostik ist Teil des Therapieerfolgs

- in Anbetracht der langen AB-Therapiezeiten
- in Anbetracht der oft älteren Patienten: NW, Interkation etc.
-

→ ZEIT nehmen für Diagnostik

→ ggf. erneute Suche

→ weitere Foki bedenken, gezielt suchen, sanieren

Diagnostischer Algorithmus bei V.a. Spondylodiszitis

≥ 3 BK → negativ → CT-gesteuerte Punktion ≥ 3 Proben → negativ → offene Biopsie ≥ 3 Proben → negativ → Empirische AB-Therapie

Blutkulturen: 58% (30-78%)

Biopsien: 77% (47-100%)

bei Erregernachweis:

GEZIELTE AB-THERAPIE

Jung et al., Internist, 2013

Erregerspektrum

über alle Entitäten betrachtet: *S. aureus* häufigster Erreger

hämatogene Spondylodiszitis - meist monomikrobiell

- *Staphylococcus aureus* > 50% (Anteil MRSA ca. 10-16%)
- Gram-negative Erreger, hauptsächlich *E. coli* 11-25%
- Streptokokken ca. 15%

exogene Osteomyelitis - oft polymikrobiell

- Koagulase-negative Staphylokokken ca. 40%
- *S. aureus*, Streptokokken, gram-negative Erreger je ca. 15-20%

Kehrer et al., J of Infect, 2014, Doutchi et al, 2015, Fantoni et al. 2012, Sobottke et al. 2008

Zur Therapie

Therapie-regime

Erreger	Therapie der 1. Wahl	alternative Therapie
Staphylokokken, oxacillinsensibel	– Flucloxacillin 1,5–2 g i. v. (3–4 × d) – Cefazolin 1–2 g i. v. (3 × d) – Ceftriaxon 2 g i. v. (1 × d)	– Vancomycin i. v. 15–20 mg/kg (2 × d) (Serumspiegel kontrollieren – Daptomycin 6–8 mg/kg i. v. (1 × d) – Linezolid 600 mg p. o./i. v. (2 × d) – Levofloxacin p. o. 500–750 mg (1 × d) und Rifampin p. o. 600 mg/d oder Clindamycin i. v. 600–900 mg (3 × d)
Staphylokokken, oxacillinresistent	– Vancomycin i. v. 15–20 mg/kg (2 × d) (Serumspiegel kontrollieren)	– Daptomycin 6–8 mg/kg i. v. (1 × d) – Linezolid 600 mg p. o./i. v. (2 × d) – Levofloxacin p. o. 500–750 mg (1 × d) und Rifampin p. o. 600 mg/d
Enterococcus spp., penicillinempfindlich	– Penicillin G 20–24 Mio. IE i. v. über 24 h kontinuierlich oder in 6 Teildosen – Ampicillin 12 g i. v. über 24 h kontinuierlich oder in 6 Teildosen	– Vancomycin 15–20 mg/kg i. v. (2 × d) (Serumspiegel kontrollieren) – Daptomycin 6 mg/kg i. v. (1 × d) – Linezolid 600 mg p. o. oder i. v. (2 × d)
Enterococcus spp., penicillinresistent	– Vancomycin i. v. 15–20 mg/kg (2 × d) (Serumspiegel kontrollieren)	– Daptomycin 6 mg/kg i. v. (1 × d) – Linezolid 600 mg p. o. oder i. v. (2 × d)
β-hämolysierende Streptokokken	– Penicillin G 20–24 Mio. IE i. v. über 24 h kontinuierlich oder in 6 Teildosen – Ceftriaxon 2 g i. v. (1 × d)	– Vancomycin 15–20 mg/kg i. v. (2 × d) (Serumspiegel kontrollieren)
Enterobacteriaceae	– Cefepim 2 g i. v. (2 × d) – Ertapenem 1 g i. v. (1 × d)	– Ciprofloxacin 500–750 mg p. o. (2 × d) – Ciprofloxacin 400 mg i. v. (2 × d)

Abbildung 1: Empfehlungen zur Antibiotikatherapie nach IDSA-Leitlinien [179].

Zimmerli, NEJM, 2010
IDSA Guidelines von 2015
S2k-Leitlinie Spondylodiszitis 2020

Wie lange behandeln?
6 vs. 12 Wochen AB-Therapie

Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial

*Louis Bernard, Aurélien Dinh, Idir Ghout, David Simo, Valerie Zeller, Bertrand Issartel, Vincent Le Moing, Nadia Belmatoug, Philippe Lesprit, Jean-Pierre Bru, Audrey Therby, Damien Bouhour, Eric Dénes, Alexa Debard, Catherine Chirouze, Karine Fèvre, Michel Dupon, Philippe Aegerter, Denis Mulleman, on behalf of the Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group**

THE LANCET

www.thelancet.com Published online November 5, 2014

Bernard et al., Lancet, 2014

Primary outcome: 1 Jahr Therapieabschluss

	6-week regimen	12-week regimen	Difference in proportion of patients*	95% CI
Intention-to-treat analysis, n	176	175		
Cured	160 (90·9%)	159 (90·9%)	+0·1	−6·2 to 6·3

Confirmed cure was defined as a sustained absence of fever, pain, and inflammatory syndrome (C-reactive protein ≤10 mg/L) 12 months after the end of treatment.

Bernard et al., Lancet, 2014

… i.v. / p.o. Therapie….
… seit 2019 ein häufig diskutiertes Statement

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection

Li KH, Rombach I, Zambellas R et al.

N ENGL J MED 380;5 NEJM.ORG JANUARY 31, 2019

Studie: multizentrisch - randomisiert

- UK – 26 Zentren – 2010 bis 2015
- randomisiert 2 Gruppen: i.v. AB oder p.o. AB
- 1054 Pat. – 527 in jeder Gruppe; ausgewertet 1015 Pat.
- Diagnose Infektion: Symptome, Mibi, Histo, Team
  - 90,5% Infektion, 2,2% wahrscheinlich, 72% möglich
- primärer Endpunkt
  - Therapieversagen innerhalb 1 J nach Randomisierung
    - Feststellung: Symtome, Mibi, Histo, Team
  - geschaut wurde nach non-inferiority (Torelanz 7,5%)

to make a long story short…
Conclusio: orale AB ist sichere Alternative

… gelöst könnte man meinen, aber…

- **Alter Median 61**
  - bildet nicht infektiolog. Realität ab
  - Gruppe >70 J
    - größer
- **Erkrankungen**
  - 60% Protheseninfektionen
  - 30% komplizierte OM mit und ohne OP
  - nicht auf alles übertragbar, z.B. hämatogene OM
- **eingesetzte AB**
  - Annahme „most appropriate“
  - kein infektiologisches Kontrollteam
  - nachgewiesene Erreger und eingesetzte AB: da bleiben viele Fragen offen…

Noch Aspekte: aber…

- **Warum dieser Vergleich?**
  - 6 Wo i.v. vs. 6 Wo p.o
  - kein Vergleich zum „Standardvorgehen“
- **Beobachtungszeitraum**
  - „klassische“ Dauer bei Protheseninfektion 12 Wochen
  - chron. OM z.T. länger
  - in dieser Studie: Beobachtungzeit 6 Wochen (42 d), obwohl im Median 78 d AB
    - Warum so kurz?
    - black box

Take home message Spondylodiszitis

- Klassifikation/Definition z.T. problematisch
- Studienlage - Behandlungsrealität
- Dran denken! Symptome oft unspezifisch!
- WICHTIG: Diagnostik Erregernachweis, Frage Fokus
- Nach Möglichkeit gezielte Therapie
- 6 vs. 12 Wochen bei unkompl. Infektion: Outcome gleich
- AB p.o. mit hoher oraler Bioverfügbarkeit und Knochengängigkeit haben einen Stellenwert, jedoch CAVE

CAVE: Procedere
Knocheninfektion ≠ Protheseninfektionen
Fremdkörper-assoziierte Infektionen

- Gelenkendoprothesen
  - Hüfte bzw. Knie ca. 170 bzw. 120 pro 100.000 Einwohner
  - Risiko prim. EP 0,5-2%, Re-EP 15-20%

- Wenn Fremdmaterial in situ…

  ➔Zahl FK steigt – absolute Zahl Infektionen steigt

  ➔Konsilerfahrung: Problematik unterschätzt

  ➔im 2. Vortrag

Darouiche. N Engl J Med 2004, Sendi et al. Praxis 2011, Wengler et al. 2014, hkk-Bericht 2008-2013

Knocheninfektionen sind auch Gelenkinfektionen

- **Aspekte übertragbar**
  - Entstehung: lokal bedingt oder hämatogen gestreut; iatrogen
  - Notwendigkeit Erregersuche: Empirie 2. Wahl
  - Therapie: interventionell PLUS antibiotisch
  - Prinzipien AB-Therapie bzgl. Penetranz + Dauer

Knocheninfektionen sind auch Gelenkinfektionen

- **es gibt aber Besonderheiten**
  - Spektrum
  - Lokalisation
  - Genese: direkte Eröffnung, tiefe Wunde, Biss, Geschoss
  - Diagnostik
  - Bedeutung von Grunderkrankungen

Gelenkinfektionen - Erregerspektrum

- **polymikrobielle** Infektion je nach Mechanismus **bis zu 50%**
- S. aureus, Streptokokken, Enterokokken, Gram-negative
  - Kinder S.. aureus und Streptokokken häufiger
  - Erwachsene mehr gram-negative Erreger
  - iatrogen: KNS und MRSA
- **weitere Erreger**: Neisserien, Moraxellen, Borellien, Chlamydien, Bartonellen, Streptobacillen und Mykobacterien

Gelenkinfektionen – Lokalisation

- neben großen Gelenken, wie Hüfte, Knie, Schulter

  auch kleinere Gelenke, wie OSG

  und ganz kleine Gelenke, wie Finger- und Zehengelenk

Gelenkinfektionen – Diagnostik

- bei klarer OP-Indikation keine *prä*operative Punktion, sondern intraoperative Diagnostik
- Mikrobiologie + Leukozytenzahl
  - CAVE: bis zu 30% falsch negative Befunde
  - Verletzungsmechanismus/Verdacht nennen: Mibi-Medium

Simank 2004, AWMF – Leitlinie S1: bakterielle Gelenkinfektionen 06/2014

Gelenkinfektionen – Therapie

- Grunderkrankungen mit Gelenkbeteiligung: DD - Infektion
- **Fokus Therapie Grunderkrankung**
  - Rheumatische Erkrankungen
  - sexuell übertragbare Erkrankungen
  - systemische Infektionen
    - z.B. Tuberkulose, Borreliose
- in diesem Kontext: grundsätzliche Intervention nicht notwendig

Simank 2004, AWMF – Leitlinie S1: bakterielle Gelenkinfektionen 06/2014

Empirische Therapie bei Gelenkinfektion bis Erregernachweis

- Amoxicillin/Clavulansäure 3x2,2 g i.v.
- Cephalosporine 2. oder 3. Generation i.v.

- bei Risiko für MRSA: dazu
  - Vancomycin mit hohem Zieltalspiegel 15-20

Standardtherapiedauer: 4 Wochen
(Daten sehr spärlich)

Take home message: Gelenkinfektion

- mehr polymikrobielle Infekte, auch seltene Erreger: Anamnese!
- DD nicht-bakterielle Infektionen i.R. Systemerkrankungen
- Diagnostik i.R. operativen Versorgung
- Arthroskopie oder OP oft Teil des basalen Therapiekonzepts
- grundsätzliche Therapie Kombi Intervention + AB, außer bei bestimmten Grunderkrankungen mit Gelenkbeteiligung

Osmon et al. 2013 CID; Sobottke et al. 2008 – Ärzteblatt; Renz et al 2015

Vielen Dank für ‘s Zuhören!

Kontakt:
f.mandraka@wisplinghoff.de
Tel.: 0221-940505463

Klinische Infektiologie
im Labor Dr. Wisplinghoff

Aufgaben – A und B

Umgang mit BK und Befunden

Eine mögliche Kontamination kann ein Problem beim Umgang mit der Interpretation von Blutkulturbefunden darstellen

- A) Welche Maßnahmen empfiehlt die KRINKO, um das Risiko einer Kontamination zu vermeiden? Benennen Sie mindestens 4 Punkte.
- B) Welche Interpretationshilfen/-hinweise gibt die KRINKO zur Bewertung von Blutkulturbefunden mit Bezug auf mögliche Kontamination?

Aufgaben – C und D

Differential time to positivity und Kathetermaterial

Die Differential time to positivity (DTP) und die Untersuchung von Kathetermaterial können eine Hilfe bei der Diagnostik von katheterassoziierten Blutstrominfektionen sein.

- C) Was ist entsprechend der KRINKO Empfehlungen bei der Abnahme und beim Transport von Blutkulturen zu beachten, will man beste Voraussetzungen zur Berechnung eine DTP?
- D) Beschreiben Sie, in welcher Art die Einsendung einer Katheterspitze nach Empfehlungen der KRINKO erfolgen sollte.

Sie können für die Lösung der Aufgaben die untenstehende Publikation nutzen.

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:216–230
DOI 10.1007/s00103-016-2485-6
Online publiziert: 16. Januar 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen

Hinweise zur Blutkulturdiagnostik. Informativer Anhang 1 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung
   1.1. Verständnis der Definition von CABSI und ihrer Limitationen
   1.2. Probleme bei der Anwendung der Definition von CABSI
   1.3. Allgemeine Indikationen für die Abnahme einer Blutkultur
   1.4. Bewertung von Blutkulturergebnissen
2. Wie häufig sind peripheryenös abgenommene Blutkulturen kontaminiert?
3. Einfluss der Abnahmetechnik (Wissen und Erfahrung des Abnehmenden) auf die Kontaminationsrate
4. Auswirkungen der Fehlinterpretation kontaminierter Blutkulturen
5. Hautantisepsis vor Abnahme von Blutkulturen
6. Sterile Handschuhe als Teil des Blutkultur-Kits
7. Abnahme von Blutkulturen bei Anlage einer peripheryenösen Verweilkanüle
8. Abnahme von Blutkulturen bei Anlage eines zentralvenösen Gefäßkatheters (ZVK)
9. Anzahl der Sets
10. Einfluss des Blutvolumens auf die Sensitivität der Blutkultur
11. Welche Voraussetzungen und Maßnahmen senken die Kontaminationsrate diagnostischer Blutkulturen?
12. Abnahmeort, Vor- und Nachteile zentralvenös abgenommener Blutkulturen
13. Entnahme von Blutkulturen bei mehrlumigen Kathetern
14. Blutkulturen aus arteriellen Gefäßkathetern
15. Nutzen von Phlebotomieteams
16. Rückmeldung von Kontaminationsraten an die Abnehmenden
17. Studien mit dem Ziel, die Kontaminationsrate bei Blutkulturen zu senken
18. Aspekte zur Beurteilung der Beteiligung des ZVK an einer Sepsisepisode
   18.1. Diagnostik in situ versus mit Entfernung des ZVK
   18.2. Quantitative Blutkulturen
   18.3. Differential Time to Positivity (DTP)
   18.4. Mikrobiologische Untersuchung der Gefäßkatheterspitze
Literatur

1. Einführung

In einer Arbeitsgruppe der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO), deren Auftrag die Aktualisierung der „Empfehlungen zur Prävention Gefäßkatheter-assoziierter Infektionen" von 2002 ist [1], wurde intensiv über die Zielparameter der Surveillance ZVK-assoziierter Blutstrominfektionen und über einen evidenzbasierten Standard für die Diagnostik bei Patienten mit ZVK und Infektionsverdacht diskutiert. Im Rahmen dieser Diskussionen wurde deutlich, dass es trotz bereits verfügbarer Leitlinien und Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften [2–4] und trotz mikrobiologischer Qualitätsstandards [5] keinen allgemeingültigen Konsens zu einigen sehr konkreten Fragen der Blutkulturdiagnostik bei Patienten mit Fieber und ZVK gibt.

Diese Fragen betreffen zum einen das Verständnis und die Limitationen der Definitionen (s. ◘ **Tabelle 1**) von BSI, wie sie zur Infektions-Surveillance national und international verwendet werden. Diese Definitionen beschreiben Kriterien für eine gefäßkatheterassoziierte primäre Sepsis („catheter-associated BSI"; CABSI)[1]. Die wiederum ist keineswegs gleichzusetzen mit einer Blutstrominfektion, die „gesichert/wahrscheinlich vom ZVK ausgeht" („catheter-related BSI"; CRBSI). Im allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch, in der KRINKO-Empfehlung von 2002 und im MiQ 03a: Blutkulturdiagnostik – Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen von 2007 [5] wird von einer „Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis" gesprochen und die beiden möglichen Ausprägungen (CABSI und CRBSI) werden nicht deutlich genug voneinander abgegrenzt. Des Weiteren geht es bei den kontrovers diskutierten Fragen um die Indikation zur Blutkulturdiagnostik, das konkrete Vorgehen (patientennah und im mikrobiologischen Labor) und die Interpretation der Befunde.

1.1. Verständnis der Definition von CABSI und ihrer Limitationen

Prinzipiell sind Definitionen zur Surveillance von nosokomialen Infektionen (NI) unabhängig von Algorithmen der klinischen Behandlung [6]. Sie wurden definitiv *nicht* zur Diagnostik und Therapie

[1] Im amerikanischen Sprachgebrauch auch CLABSI für „central line-associated BSI".