Fremdkörperassoziierte Infektionen – Übersicht

exemplarisch Gelenkprothesen

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

CAVE…
Knocheninfektion ≠ Protheseninfektionen
Fremdkörper-assoziierte Infektionen

- Schrittmacher – Defibrillatoren - Herzklappen
- Implantate, z.B. plastische Chirurgie
- Zugänge insbesondere Langverweilkatheter, wie z.B.: Shunts – Ports – Dialysekatheter
- Gelenkendoprothesen
  - 20 häufigste OPs in D: Hüft-TEP Platz 6; Knie-TEP Platz 16 (dazwischen Platz 8 OSE im Gelenkbereich…)
  - Ca. 4.000.000 Menschen in D mit Gelenkendoprothese
  - Rund 90% funktionieren noch nach mind. 10 Jahren

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

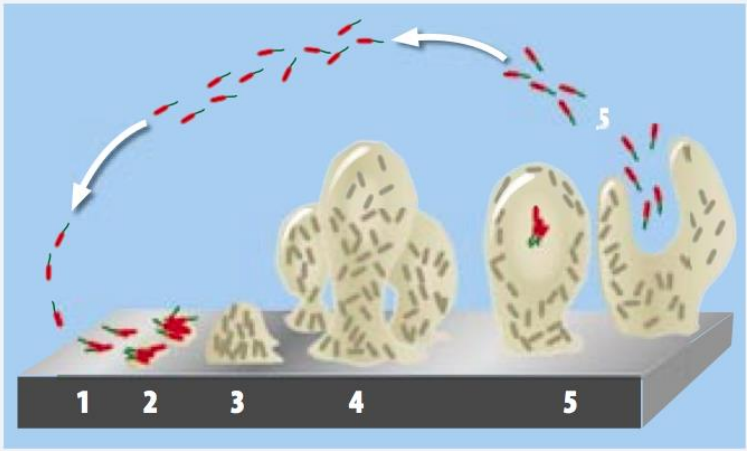
Protheseninfektionen – Epidemiologie

- Gelenkendoprothesen Risiko Infektion
  - Risiko nach primärer Implantation 0,2-2%
  - Revisionsoperation mit höherem Risiko behaftet 15-20%
  - 2/3 aller Protheseninfektionen im 1. Jahr nach Einbau

- **insges. kein hohes Risiko, aber Anzahl möglicher Betroffener steigt absolut**
- **…und wenn es passiert: aus infektiol. Konsilerfahrung**
  - **Procedere Diagnostik + Therapie: störanfällig**
  - **FM-assoziierte Problematik oft unterschätzt**

Sendi et al. Praxis 2011, Wengler et al. 2014, hkk-Bericht 2008-2013, Jung et al. 2017

Besonderheit: Biofilm

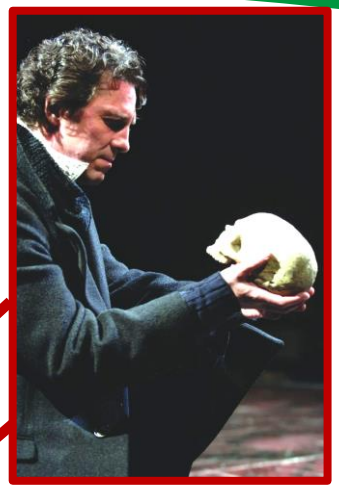


***1** = Induktion durch organische Ablagerungen, **2** = Adhärenz von Mikroorganismen, **3** = Kolonisation, **4** = Wachstum, **5** = Stationäre Phase mit Abschwemmung von Randschichten als frei lebende Mikroorganismen*

- Biofilm: Schleimfilm durch Erreger gebildet
- Erreger im Biofilm
  - anderer Metabolismus, Wuchsrate
  - Kommunikation: quorum sensing
- Antibiotikum im Biofilm
  - Wirkung insuffizient
  - stressinduzierte Reaktionen
  - „persister cells“: Resistenzen
  - erhöhtes Rezidivrisiko

Bild nach: Thalhammer et al., Sauer K et al., Davies D et al.

Erreger + Therapiedauer



- ca. 90% monobakteriell
  - Koagulasenegative Staphylokokken 30-40%
  - Propionibakterien und Corynebacterium striatum 10-20%
  - S. aureus 15-25%
  - Streptokokken 9-10%
  - gram. Erreger 3-6%, Enterokokken 3-7%, Anaerobier 2-4%
- Grundsätzlich LANGE antibiotische Therapie!
  - Standard: Gesamtherapiedauer 12 Wochen

NPP-Studie 2011, Thalhammer Supplement 2011, Zimmerli 2011, Jung et al. 2017

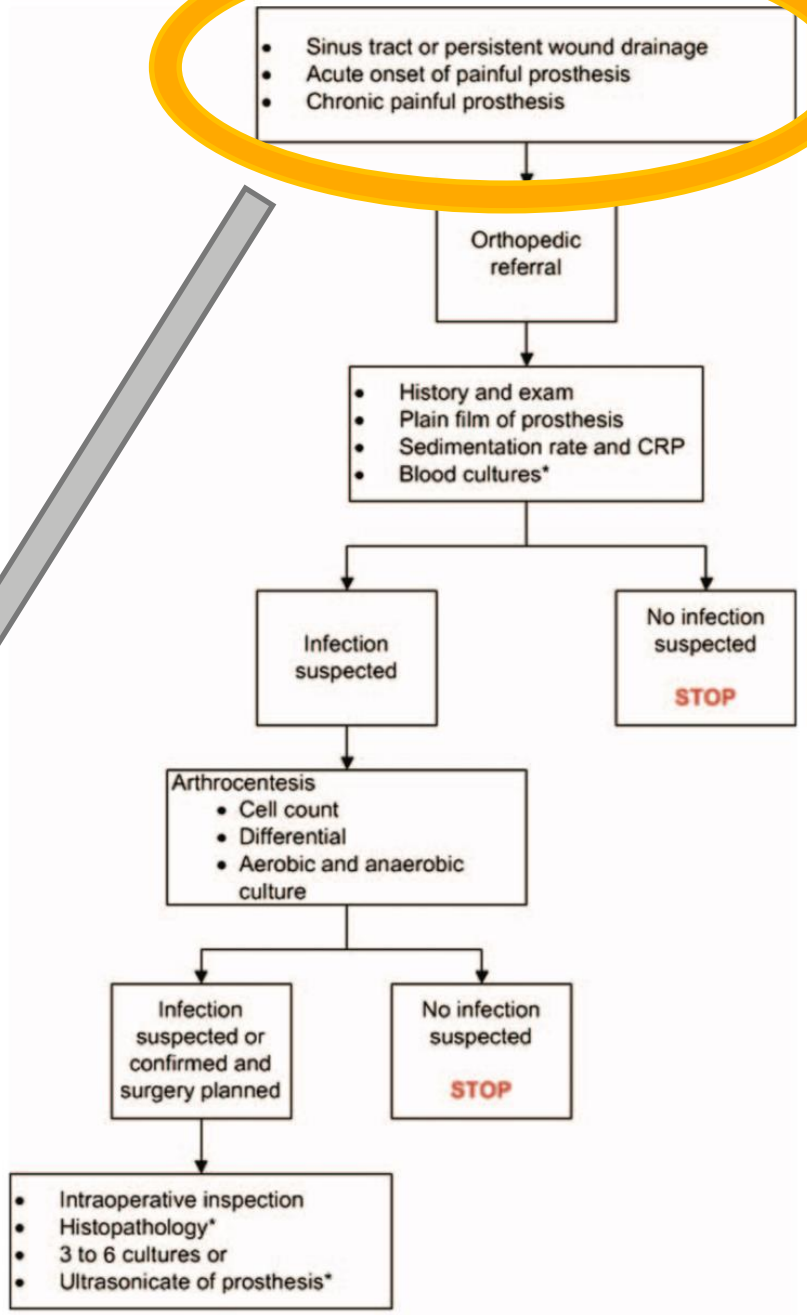
Diagnostik Allgemein - Symptome

- **Klinik divers, unspezifisch**
  - AZ ↓, Temperaturerhöhung, Schmerzen, Bewegung↓
  - lokale Entzündungsreaktion
  - persistierende Wundsekretion, Fistelbildung
  - plötzlich steigende/persistierende Entzündungswerte

- **Fallstricke**
  - je länger OP zurückliegt, um so subtiler die Infektzeichen
  - je länger OP zurücklieg, um so eher kann er aus dem Fokus geraten (gezielte Anamnese)

IDSA Guidelines 2013
Prosthetic joint infection

Algorithmus bei Verdacht auf



Es ist ein Weg zu gehen: AB-Start nach Bildgebung Probengewinnung: BK, Punktion, PE

Diagnostik - Mikrobiologie

- **Mikrobiologie – Problematik**
  - oft geringe Erregeranzahl, umschriebener Herd
  - Erreger, die man auch als „Kontamination“ kennt
- **Mikrobiologie – deswegen geplantes Vorgehen**
  - KEINE oberflächlichen Abstriche
  - intra-OP: viele Proben, mind. 3: Gewebe, Knochen, Zement, Implantat
  - Absprache Mibi: Aufarbeitung, z.B. Sonikation
  - Absprache Chirurgie: PE kein Formalin, sondern NaCl für Mibi
  - zusätzlich BK
- **Gelenkspunktion: >2000 (3000) Leukos/µl o. 70% Granulozyten**

Abfalter et. al., Herneth und Zeitlinger 2011
Consensus document for the diagnosis of PJI (EANM, EBJIS, ESR, ESCMID) – Dezember 2018

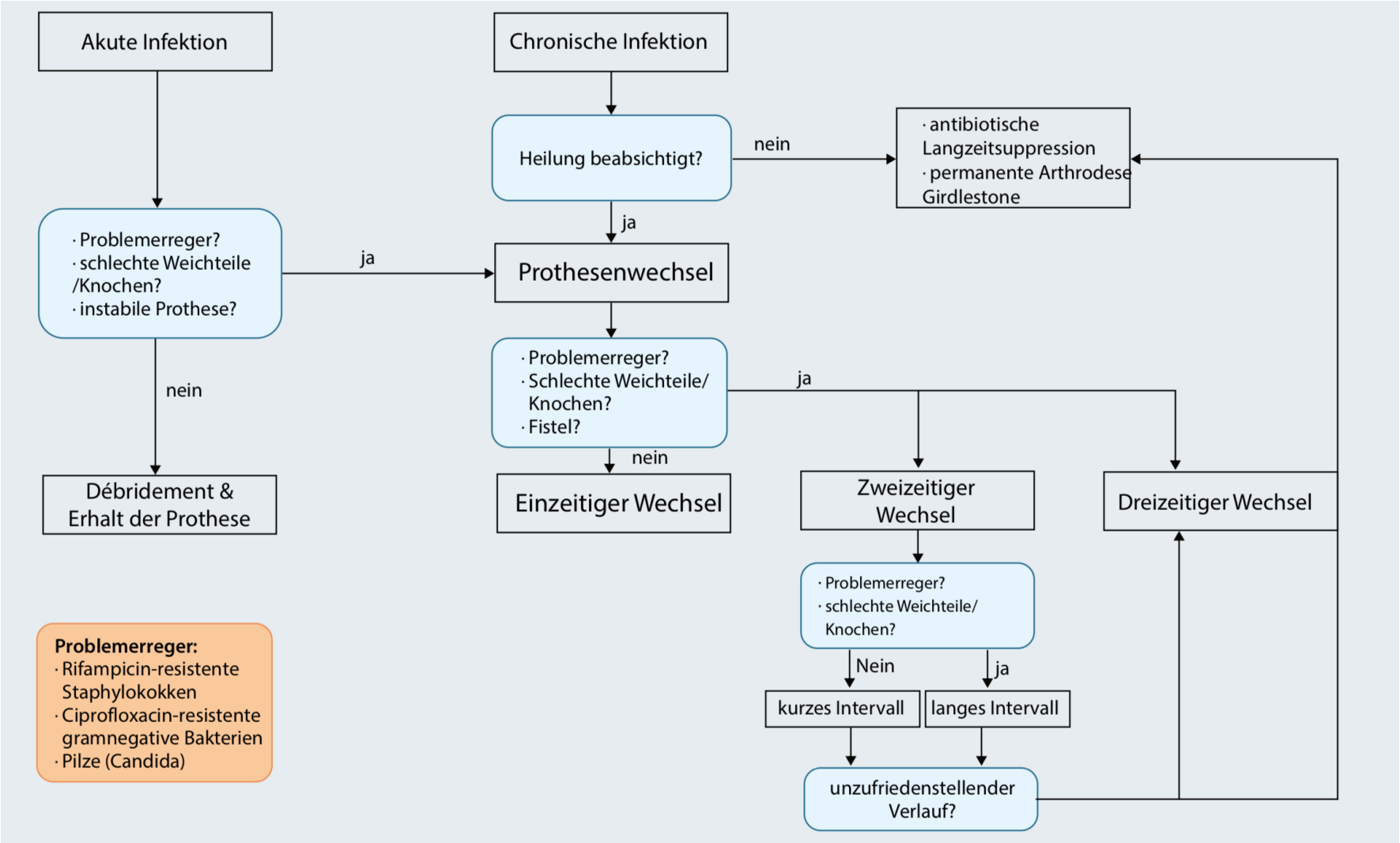
Einteilung - Behandlungsoptionen

Tab. 1 Einteilung der periprothetischen Infektionen

	Akut	Chronisch
Pathogenese		
- Perioperativ	früh postoperativ (< 4 Wochen nach Operation)	Verzögert, „low-grade" Infektion (> 4 Wochen nach Operation)
- Hämatogen *oder* per continuitatem	< 3 Wochen Symptomdauer	> 3 Wochen Symptomdauer
Biofilm	Unreif	Reif
Klinik	Akute Schmerzen, Fieber, Rötung, Wundsekretion, Schwellung	Chronische Schmerzen, Früh-Lockerung der Prothese, Fistel
Erreger	Hoch-virulent: Staphylococcus aureus, Streptokokken, Enterokokken, gramnegative Bakterien (z. B. *E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa*)	Niedrig-virulent: koagulase-negative Staphylokokken (z. B. *Staphylococcus epidermidis*), Anaerobier (z. B. *Propionibacterium acnes*)
Behandlung	Débridement und Erhalt der Prothese (jedoch immer Wechsel der beweglichen Teile)	Prothesenwechsel (ein-, zwei- oder mehrzeitig)

Renz, Perka, Trampuz 2015, Orthopäde

Procedere – akut/chronisch: immer Intervention



Therapieprinzipien Antiinfektiva

- **lange Therapiedauer**
  - Standard 12 Wochen, initial i.v., dann Oralisierungsphase
  - Verlaufskontrollen Labor auch ambulant
- **„breite“/„sensibel“ ≠ „geeignet“/„richtig“**
  - Antibiogramm **UND** Knochengängigkeit wichtig **UND** hohe Dosis
- **Biofilmwirksamkeit AB Kombinationspartner**
  - DAZU Grampositive: **Rifampicin** o. Fosfomycin o. Gentamicin
  - DAZU Gramnegative: **Ciprofloxacin** o. Fosfomycin o. Gentamicin
  - Nebenwirkungen – Interaktionen

Ausschnitt - Therapieempfehlung

Tab. 3: Empfohlene Antibiotikatherapie für Protheseninfektionen (adaptiert nach Zimmerli NEJM 2004)

Mikroorganismus	Antibiotikum[a]	Dosis	Gabe
Staphylococcus spp.			
Oxacillin-/Methicillin-empfindlich	Flucloxacillin[b] *plus*	4 × 2 g	i.v.
	Rifampicin[c] *für zwei Wochen, dann:*	2 × 450 mg	p.o.
	Rifampicin[c] *plus (abhängig vom Antibiogramm):*	2 × 450 mg	p.o.
	– Levofloxacin *oder*	2 × 500 mg	p.o.
	– Cotrimoxazol *oder*	3 × 960 mg	p.o.
	– Doxycyclin *oder*	2 × 100 mg	p.o.
	– Fusidinsäure (Fucidin)	3 × 500 mg	p.o.
Oxacillin-/Methicillin-resistent	Daptomycin *oder*	1 × 8–10 mg/kg KG	i.v.
	Vancomycin[d] *plus*[e]	2 × 1 g	i.v.
	Rifampicin[c] *für zwei Wochen, dann wie oben*	2 × 450 mg	p.o.
	für Oxacillin-/Methicillin-empfindliche Staphylokokken		
Streptococcus spp.	Penicillin G[b] *oder*	4 × 5 Millionen E	i.v.
	Ceftriaxon *plus*[e]	1 × 2 g	i.v.
	Rifampicin[c] *für zwei Wochen, dann*	2 × 450 mg	p.o.
	Levofloxacin *oder*	2 × 500 mg	p.o.
	Amoxicillin *plus*[e]	3 × 1.000 mg	p.o.
	Rifampicin[c]	2 × 450 mg	p.o.
Enterococcus spp.			
– Penicillin-empfindlich	Ampicillin[b] *plus*	4 × 2 g	i.v.
	Gentamicin *plus ggf.* Fosfomycin *für 2–3 Wochen, dann*	2 × 60 mg 3 × 5 g	i.v. i.v.
	Amoxicillin	3 × 1.000 mg	p.o.

Renz, Trampuz 2015, Orthopäde

auch Ausschnitt – Therapieempfehlung

Table 2. Intravenous or Highly Bioavailable Oral Antimicrobial Treatment of Common Microorganisms Causing Prosthetic Joint Infection (B-III Unless Otherwise Stated in Text)

Microorganism	Preferred Treatment[a]	Alternative Treatment[a]	Comments
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Nafcillin[b] sodium 1.5–2 g IV q4-6 h or Cefazolin 1–2 g IV q8 h or Ceftriaxone[c] 1–2 g IV q24 h	Vancomycin IV 15 mg/kg q12 h or Daptomycin 6 mg/kg IV q 24 h or Linezolid 600 mg PO/IV every 12 h	See recommended use of rifampin as a companion drug for rifampin-susceptible PJI treated with debridement and retention or 1-stage exchange in text
Staphylococci, oxacillin-resistant	Vancomycin[d] IV 15 mg/kg q12 h	Daptomycin 6 mg/kg IV q24 h or Linezolid 600 mg PO/IV q12 h	See recommended use of rifampin as a companion drug for rifampin-susceptible PJI treated with debridement and retention or 1-stage exchange in text

from https://academic.oup.com/cid/artic

Take home message: Protheseninfektion

- Problematik Biofilm – Besondere Behandlungsnotwendigkeiten: AB; Behandlung allein konservativ nicht zielführend
- Symptome z.T. subtil, gezielte Fragen
- Strategisches Vorgehen in Diagnostik UND Therapie etabilieren
- Anamnese mitentscheidend für Diagnostik und Therapie
- Priorität Erregernachweis, ggf. Gesamtinterpretation div. Tools
- Therapiesystematik: Algorithmen chirurg./konservative Therapie
  - Therapieschemata, aber CAVE

Osmon et al. 2013 CID; Sobottke et al. 2008 – Ärzteblatt; Renz et al 2017

ABS
2021

Haut- und Weichteilinfektionen

Dr. Falitsa Mandraka, MME
Internistin – Infektiologin
Labor Dr. Wisplinghoff – Köln

Inhalt

- Einteilungen – assoziierte Problematik
  - Schweregrad: unkompliziert - kompliziert
  - Erkrankungsentitäten
  - Behandlungsansätze: konservativ – interventionell
- Diagnostik: Was sollte beachtet werden?
- Therapieprinzipien allgemein + antiinfektiv
  - Therapie Erysipel
  - Therapie Phlegmone
  - Therapie Abszess
  - Therapie nekrotisierende Fasziitis

die Sache mit den Definitionen…

- Definition….
  - keine allgemein anerkannten Kriterien
  - keine universelle Akzeptanz von Definitionen
  - Erysipel, Phlegmone, etc…. Cellulitis…. Erysipelas….
  - Vergleichbarkeit bzgl. Studien z.T. schwierig
  - bestimmte Entitäten unzureichend in Studien abgebildet
- komplexe Krankheitsbilder
  - Verlauf, Ausdehnung
  - weitere Faktoren: Multimorbidität, bekannte Besiedlung…

Klinische Strategie für die Versorgung… basiert auf mehr als einer Definition

- Ausdehnung
- Dringlichkeit Versorgung, Notwendigkeit operatives Vorgehen
- Hospitalisierung

- und, ja, natürlich, da Therapie in der Empirie:

  Erregerspektrum assoziiert mit Krankheitsentität

Kingston u. Seal 1990, Kujath 2000

Ausdehnung: unkompliziert/kompliziert

- tieferen Strukturen betroffen (Faszien, Muskel,...)
- größere chirurgische Intervention notwendig?
- schwere Grunderkrankung/Problem
  - schlecht eingestellter Diabetes mellitus, pAVK
  - dekomp. Leberzirrhose oder bekannter Alkoholismus
  - Bakteriämie
  - Gesicht oder > 3% Körper
  - Mangelernährung
  - Steroidtherapie, andere im
  - Z.n. Organtransplantation
  - Neutropenie (< 500/mm^3)
  - (Z.n.) Strahlentherapie
  - Verbrennungen > 10% Körperoberfläche

Bedeutung für AB-Therapie

1. Effektivität
2. Applikation primär intravenös, orale Sequenztherapie

FDA-Kriterien 2000, PEG Update 2018, Kujath 2004 und 2010 (Update)

Für die klinische Strategie wichtig: Dringlichkeit der Versorgung

- Leichte Infektion („slow progressive“) ohne chirurgische Intervention
- Infektionen mit dringlicher chirurgischer Intervention
- Schwere Infektion („rapidly progressive“) – lebensbedrohlich, sofortige chirurgische Intervention

Abnehmende Bedeutung AB

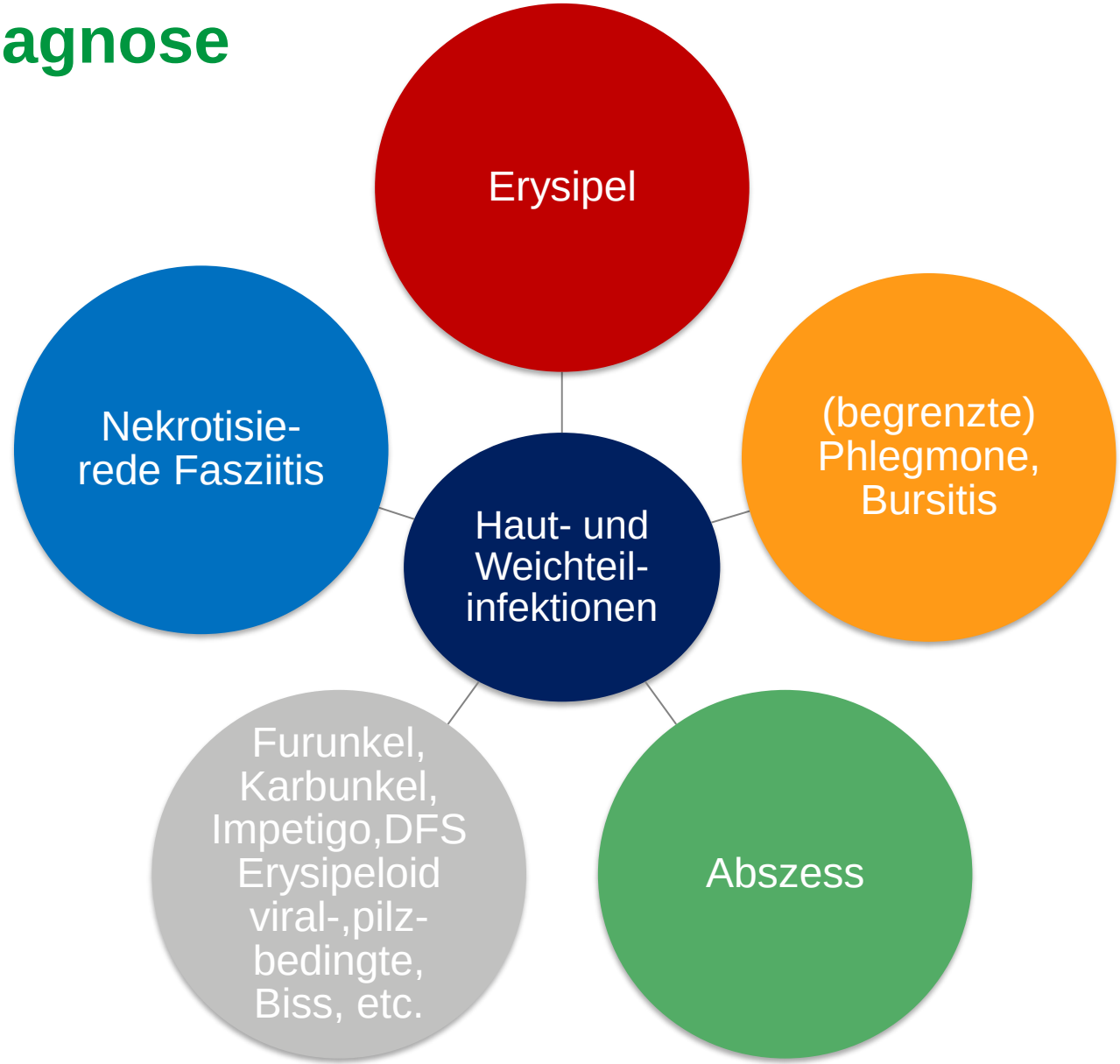
Jones et al. Int J Antimicrob Agents 2003; Kingston et al. Br J Surg 1990

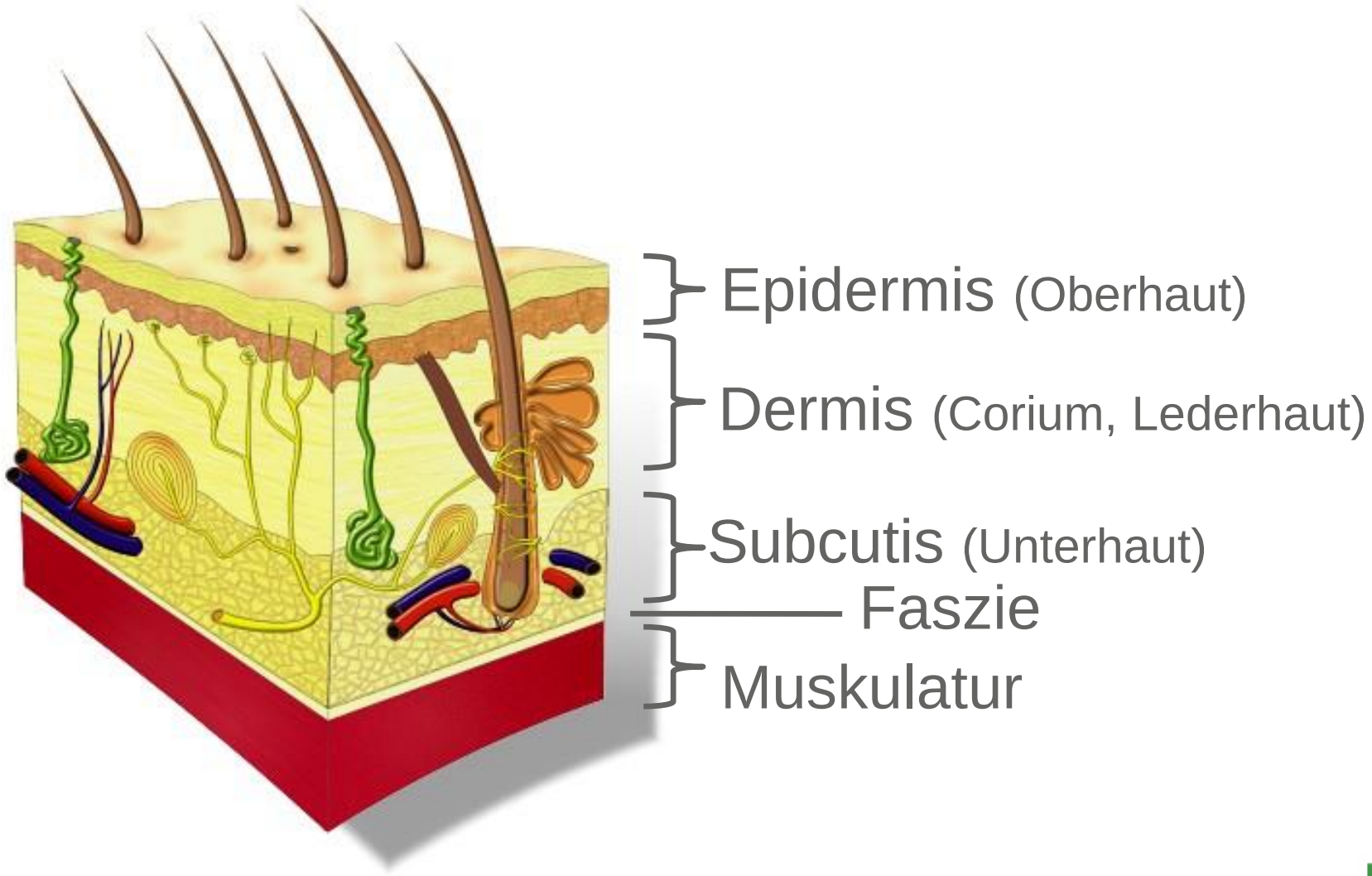
Wichtig für die klinische Strategie: Hospitalisierung - wann?

- **Fragen – Befunde**
  - Komorbiditäten (Diabetes mellitus, pAVK, Immunsuppression, etc.)
  - stark schmerzender Lokalbefund
  - Lokalisation Gesicht
  - Notwendigkeit chirurgische Intervention eindeutig/absehbar
  - V.a. begleitende Osteomyelitis
  - Sepsis, septischer Schock, Hinweise für Organversagen
  - gelegentlich in Literatur Laborwerte benannt, z.B. Leukozyten, CRP, Laktat, CK… Betrachtung IMMER im Kontext

Guidelines Infectious Diseases Society of America 2014, Corwin 2006, Goettsch 2006

Arbeitsdiagnose Entitäten




Epidermis (Oberhaut)
Dermis (Corium, Lederhaut)
Subcutis (Unterhaut)
Faszie
Muskulatur

Beschreibungen

- **Erysipel**
  - (Epi-) Dermis, Lymphgefäße
  - nicht-eitrig
  - gel. Fieber
  - häufig; schmerzhaft
- **Abszess**
  - abgekapselt Pus: Dermis + Subcutis
  - Druckschmerz, Fieber
- **Phlegmone**
  - schichtenübergreifend: Dermis + Subcutis
  - häufig; schmerzhaft
  - “begrenzte“*: teigig, geschwollen, gerötet
  - „schwere“: wie oben, Eiter-herde, Nekrosen
- **Nekrotisierende Fasziitis**
  - schwerste Infektion der Subcutis
  - progrediente Nekrose Fettgewebe + Faszie (+ Muskel)
  - eher selten, stark schmerzhaft, lebensbedrohlich

*Empfehlungen Dt. Gesellschaft für Hygiene + Mikrobiologie (MiQ) 2013 und PEG 2010

Erregerspektrum – empirische AB-Therapie

Erysipel

- ß-häm. Streptokokken Gr. A
- seltener ß-hämolysierende Streptokokken Gr. C/G
- kontrovers: *S. aureus*

Phlegmone

- *S. aureus*
- ß-häm. Streptokokken Gr. A, seltener Gr. B/C/G

Esposito et al. J Chemotherapie 2011 und 2017, IDSA Guidelines 2014, PEG-S2k 2018

Erregerspektrum – empirische AB-Therapie

Abszess

- *Staphylococcus aureus*
- ß-häm. Streptokokken Gr. A
- Enterobakterien

Esposito et al. J Chemotherapie 2011 und 2017, IDSA Guidelines 2014, PEG-S2k 2018

Erregerspektrum – empirische AB-Therapie

Nekrotisierende Fasziitis

- Typ 1: ca. 80%
  - Polymikrobiell
  - aerobe und anaerobe Erreger:
    - Streptokokken
    - *S. aureus*
    - Bacteroides
    - Peptostreptococcus spp.
    - Enterobacteriacae
- Typ 2: ca. 20%
  - monomikrobiell
    - Streptococcus pyogenes
    - seltener S. aureus (PVL)
- Typ 3 + 4: sehr selten
    - Vibrio vulnificus
    - Aeromonas hydrophila
    - Zygomyceten

Klinische Beurteilung

Klinische Beurteilung

Mehr Aspekte

- Ausmaß, Komorbidität
- Dringlichkeit Versorgung, OP
- Hospitalisierung
- erwartetes Erregerspektrum

Phlegmone der Unterextremität. Im Gegensatz zum Erysipel fehlen die flammenförmigen Ausläufer. Das Bein ist stark druckschmerzhaft
ktuiert. Das Aspirat ist hämorrhagisch putride.

Diagnostik: Was sollte beachtet werden?

- keine oberflächlichen Wundabstriche
- Material vom lokalen Geschehen
  - bei Sekretion tiefer Wundabstrich
  - intraoperatives Material: Biopsie, tiefer Wundabstrich
  - Eiteransammlungen, Abszesse: Punktat
  - wenn irgend möglich natives Material
- Blutkulturen 2 Paar
- bei schweren Infektionen, Sepsis
  - Bildgebung

Therapieprinzipien allgemein

Erysipel – „begrenzte“ Phlegmone

- Analgetika + Antipyretika
- Extremität (hoch)lagern
- Kühlen
- Antikoagulation
- Eintrittspforte?
- Mitbeurteilung Chirurgen (4 Augen)

PEG S2k 2018, IDSA Guideline 2014

Erysipel

Wirkstoff	Appl.	Mittlere Dosierung* (Erwachsene)
Penicillin V **Penicillin G**	**p.o.** **i.v.**	**3 x 1,5 Mio. IE/Tag** **3 x 10 Mio. IE/Tag**
Amoxicillin	**p.o.**	**3 x 1 g/Tag**
Clindamycin	p.o. (i.v.)	3 x 600mg/Tag (3 x 600 mg/Tag)
Cotrimoxazol	p.o.	2 x 960 mg p.o.
Moxifloxacin	p.o.	1 x 400mg/Tag
Clarithromycin	p.o. (i.v.)	2 x 500mg/Tag

PEG S2k 2018, IDSA Guideline 2014

AB-Gabe + Einschätzung

- Empfohlene Gesamttherapiedauer 7-10 Tage
- in Literatur auch 5-10 Tage: ggf. 5 Tage mit höherem Rezidivirisiko
- initial i.v., bei klin. Besserung nach 2-3 d: p.o.
- kann auch initial per os behandelt werden
- CAVE: z.T. innerhalb 24 h stärkeres Aufflammen
- Markierung als Hilfsmittel

- schwere Verläufe überrepräsentiert

Eron 2009, IDSA 2014, PEG 2018

„begrenzte“ Phlegmone…. *Cellulitis (engl.)*

Wirkstoff	Appl.	Mittlere Dosierung* (Erwachsene)
Flucloxacillin	**i.v.**	**3 x 2 g/Tag**
Cefazolin	**i.v.**	**3 x 2 g/Tag**
Clindamycin	p.o. (i.v.)	3 x 600mg/Tag (3 x 600 mg/Tag)
Cotrimoxazol	p.o.	2 x 960 mg p.o./Tag
Moxifloxacin	p.o.	1 x 400mg/Tag
Vancomycin	i.v.	2 x 15 mg/kgKG/Tag

PEG S2k 2018, IDSA Guideline 2014

Therapieprinzipien allgemein

„schwere“ Phlegmome –

- (intensivmed.) Überwachung
- CAVE: Beurteilung Sepsis, auch im Verlauf
- Analgetika + Antipyretika
- Antikoagulation
- **Notwendigkeit operative Versorgung**

PEG S2k 2018, IDSA Guideline 2014

„schwere“ Phlegmone

Wirkstoff	Appl.	Mittlere Dosierung* (Erwachsene)
Ampicillin/Sulbactam	**i.v.**	**3 x 3 g/Tag**
Amoxicillin/Clavulansäure	**p.o.**	**3 x 875/125 mg/Tag**
Cefazolin	**i.v.**	**3 x 2 g/Tag**
Clindamycin	p.o. i.v.	4 x 600mg/Tag bis 3x900 mg/Tag 4 x 600mg/Tag bis 3x900 mg/Tag
Cefuroxim	i.v.	3 x 1,5-3 g/Tag
(dazu?) Vancomycin	i.v.	2 x 15 mg/kgKG/Tag
wenn septisch: **Piperacillin/Tazobactam**	i.v.	**3 x 4,5 g/Tag**

AB-Gabe + Einschätzung

- Empfohlene Gesamttherapiedauer 7-10 Tage
- initial i.v., bei klin. Besserung nach 2-3 d: p.o.
- Systemische Infektionsreaktion beachten
- Chirurgische Intervention, ggf. Wiederholung?

Eron 2009, IDSA 2014, PEG 2018

Therapieprinzipien allgemein

Abszess

- Analgetika + Antipyretika
- **Inzision, Drainage: größten Impact auf Therapieerfolg**
- Hinweise für einen Benefit bei zusätzlicher AB-Therapie (zuletzt Review Vermandere et al. BMJ 2018)
  - 14 Studien; über 3500 Patienten; Clindamycin, Cotrimoxazol, Cephalosporine 1. und 2. Gen
  - schwache Empfehlung: OP+AB besser als reine OP
  - starke Empfehlung Clindamycin, Cotrimoxazol besser als Ceph 1./2.
  - schwache Empfehlung: Cotrimoxazol besser als Clindamycin
  - DENNOCH….

PEG S2k 2018, Vermandere et al. BMJ 2018

Nekrotisierende Fasziitis

- lebensbedrohlich – frühe Diagnose, aggressive Therapie
- Mortalität 20-40%, mit Sepsis assoziiert
- initial „Diskrepanz“: „milder“ Lokalbefund + stärkste Schmerzen
- starke Schmerzen, Ödem, Fieber, Progress schnell
- Diagnostik schwierig – dran denken!
- Notfall: chirurgische Exploration,
- OP: Diagnosebestätigung

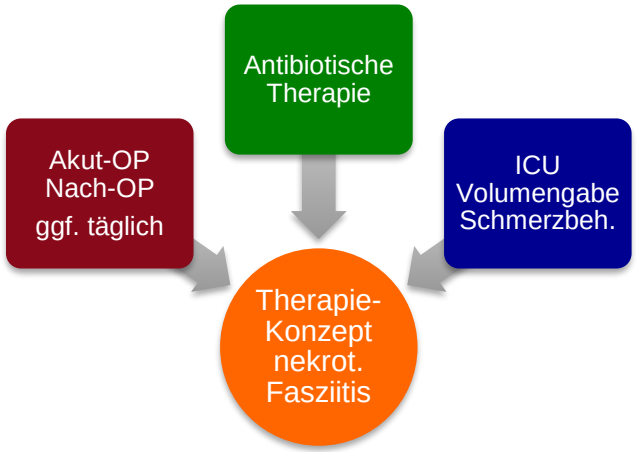
Therapieprinzipien allgemein

nekrotisierende Fasziitis

- **Das ist das Wichtigste: Notwendigkeit operative Versorgung**
- **Das zweitwichtigste: operative Nachversorgungen**
- **die zwei wichtigsten Punkte düften keine Verzögerung erfahren**
- Intensivmed. Überwachung
- Behandlung systemische Infektion: Analogie Sepsis

PEG S2k 2018, IDSA Guideline 2014

Zur Therapie



- **OP**
  - sofort, Biopsien in NaCl für Mibi
  - nach 24-36 h, ggf. Nachresektionen,
  - ggf. täglich operative Reevaluation

- **AB-Therapie**
  - Piperacillin/Tazobactam + Clindamycin
  - Meropenem/Imipenem + Clindamycin

  - Clindamycin dazu
  - ggf. Anpassen nach Mikrobiologie

Take home messages

- keine einheitlichen Kriterien – Definition
- Evidence-basiertes Vorgehen erschwert, CAVE: LL
- Eingang Begrifflichkeit „begrenzte“ Phlegmone
- mehr Aspekte berücksichtigen beim klinischen Vorgehen
  - Arbeitsdiagnose UND Begleiterkrankungen UND Risikofaktoren UND Aggravationspotential UND Interventionsnotwendigkeit
- abhängig von Gesamtsituation Bedeutung/Impact AB-Therapie
- Fokus Empirische AB-Therapie
  - erwartetes Erregerspektrum wichtig, lokale Resistenzsituation
  - CAVE: Dosis und spezifische Risiken Antibiotika, z.B. NW
  - Aspekte der „Individualisierung“

Vielen Dank für ‘s Zuhören!

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

Klinische Infektiologie
im Labor Dr. Wisplinghoff