



# Orthopädische implantatassoziierte Infektionen

## Update zur Antibiotikatherapie

In der Regel wird angenommen, dass eine antimikrobielle Therapie wirksam ist, wenn der verursachende Erreger in der Resistenzprüfung empfindlich auf das entsprechende Antibiotikum reagiert und dieses in adäquater Dosis und Verabreichungsart gegeben wird. Diese Annahme gilt v. a. für die Therapie von Pneumonien, Harnwegsinfektionen oder Sepsiskämien. Bei sog. Biofilminfektionen darf diese Extrapolation jedoch nicht gemacht werden, besonders nicht bei Knochenimplantaten, da in diesem Kompartiment die Konzentration von Antibiotika relativ gering ist [8]. Implantate können perioperativ exogen oder zu jedem Zeitpunkt nach der Implantation auf hämatogenem Weg kolonisiert werden. Implantatassoziierte Infektionen (IAI) entstehen also nicht nur perioperativ, sondern potenziell so lange Fremdmaterial im Organismus vorhanden ist. Deshalb muss bei neu aufgetretenen Symptomen im Bereich permanenter Implantate eine IAI aktiv gesucht werden [16]. Die Erreger adhären auf der Oberfläche des Fremdkörpers und synthetisieren, je nach Erreger in unterschiedlichem Ausmaß Exopolysaccharide, die Biofilm genannt werden [6]. Biofilmerreger haben eine reduzierte metabolische Aktivität, teilen sich nicht oder nur sehr langsam und können von der körpereigenen Abwehr nicht eliminiert werden. Die meisten antimikrobiellen Substanzen wirken nur auf planktonische und wachsende Erreger, nicht jedoch auf Biofilmbakterien [6, 23].

### Mikrobiologische Grundlagen

Bei prothesen- oder osteosynthesenassoziierten Infektionen adhären die Erreger als sog. Biofilm auf dem Implantat. Im Biofilm bestehen die Mikroorganismen als organisierte multizelluläre Einheit, umgeben von einer polymeren Matrix [6]. Solche Biofilme sind nicht nur gegen die Phagozytose durch Granulozyten widerstandsfähig, sondern auch gegen die meisten Antibiotika [21]. Diese Resistenz gegen die meisten antimikrobiellen Substanzen wird als Toleranz bezeichnet. Biofilmbakterien werden somit auch bei sehr hohen Antibiotikakonzentrationen nicht vollständig eliminiert. Deshalb galt früher das Dogma, dass solche Infektionen nur durch die Entfernung des Implantats geheilt werden können.

### » Die Wirksamkeit von Antibiotika ist abhängig vom Alter des Biofilms

In den letzten 25 Jahren haben sich die Konzepte jedoch entscheidend geändert. Es wurde gezeigt, dass gewisse Antibiotika unter geeigneten Bedingungen auch Bakterien im Biofilm eliminieren können. Die Wirksamkeit von Antibiotika auf adhärenierende Keime ist dabei abhängig vom Alter des Biofilms. In-vitro-Experimente demonstrierten, dass die Empfindlichkeit auf Antibiotika innerhalb von wenigen Tagen bei Ausbildung eines Biofilms dramatisch abnimmt [5]. Aus diesem Grund können nur rasch diagnostizierte IAI ohne Entfernung des Fremdmaterials geheilt werden. Eine retrospektiven Studie beleg-

te, dass der Therapieerfolg mit Levofloxacin/Rifampicin bei prothesenassoziierten Staphylokokkeninfektion von der Dauer der Infektsymptome abhängig ist: Die Heilungsrate sank von 83 % ( $\leq 1$  Monat) auf 65 % (2–6 Monate) und 31 % ( $> 6$  Monate; [3]). In einer kontrollierten Studie führten Behandlungen mit Rifampicin-kombinationen bei orthopädischen IAI zur vollständigen Eliminierung von Staphylokokkenbiofilmen bis zu einem Alter von mindestens 3 Wochen [24].

### Chirurgische Optionen

Für die prothesenassoziierte Arthritis sind die Bedingungen für eine wirksame Therapie gut definiert [11, 22]; das klinische Vorgehen wurde kürzlich in dieser Zeitschrift publiziert [9]. Prinzipiell stehen folgende chirurgische Möglichkeiten zur Verfügung:

- Débridement mit Implantatretention,
- einzeitiger Wechsel,
- zweizeitiger Wechsel mit kurzem Intervall,
- zweizeitiger Wechsel mit langem Intervall,
- Implantatentfernung ohne Ersatz (z. B. Girdlestone-Hüfte, Kniearthro-dese),
- Amputation.

Für jeden Patienten soll die individuell beste chirurgische Option gewählt werden. Für die Wahl der optimalen chirurgischen Behandlung steht ein Algorithmus zur Verfügung, der an anderer Stelle im Detail diskutiert wird [11, 22]. Der therapeutische Algorithmus wurde ursprünglich für Patienten mit periprothetischer

Infektion im Hüft- und Kniegelenk konzipiert. Detaillierte Angaben zu anderen orthopädischen IAI wurden kürzlich publiziert [20].

Bereits beim ersten Patientenkontakt ist die optimale Intervention zu wählen, da der Erfolg der ersten Operation entscheidend für das funktionelle Endresultat ist. Eine kürzlich erschienene Publikation berichtet, dass das Resultat des zweizeitigen Wechsels nach einem Versagen der Débridement-/Retentionsbehandlung schlechter ist als nach einem zweizeitigen Wechsel, der als Erstintervention durchgeführt wird. Leider wurden in dieser Übersichtsarbeit weitgehend Patientenkollektive aufgeführt, die a priori nicht für die Implantatretention qualifizierten, da die Erfolgsrate nur um 30 % lag [17]. Bei der korrekten Auswahl der Patienten gemäß dem erwähnten Algorithmus sollte heute jede Interventionstechnik eine Erfolgsrate zwischen 80 und 90 % zeigen [11, 22]. Die Arbeit von Sherell et al. [17] sagt also nicht aus, dass alle Patienten einen zweizeitigen Implantatwechsel benötigen, sondern dass die Behandlung mit Débridement/Retention nur bei Patienten eingesetzt werden soll, die gemäß Algorithmus dafür qualifizieren.

## Biopsie

Bei lockerer Prothese muss in jedem Fall das Implantat ersetzt werden. Bei einer frühen Lockerung innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre, muss eine sog. Low-grade-Infektion in Erwägung gezogen werden [12]. In diesen Fällen ist eine sorgfältige präoperative Abklärung mit Gelenkpunktion für Zellzahlbestimmung und Kultur wichtig [11]. Intraoperativ sollten mindestens 3 Biopsien für Kultur und Histologie entnommen werden.

Bei Patienten mit Frühlockerung wird i. d. R. eine empirische Therapie (z. B. mit Amoxicillin/Clavulansäure oder einem Cefalosporin) nach Entnahme der Biopsien empfohlen. Finden sich in der Histologie keine Zeichen einer Infektion (neutrophile Granulozyten; [9]) und bleiben die Kulturen negativ, wird die Antibiotikatherapie beendet. Beim Vorliegen von 2 positiven Kulturen mit dem gleichen Keim (typischerweise *Propionibacterium acnes* oder koagulasenegative Staphylo-

kokken), muss eine Low-grade-Infektion angenommen und entsprechend behandelt werden. Beim Nachweis einer akuten Entzündung in der Histologie ohne positive Kulturen liegt eine Infektion mit negativer Kultur vor. Die Therapie solcher Patienten muss individuell diskutiert werden. Bei einer einzelnen positiven Kultur und/oder Histologie ohne entzündliche Zeichen kann eine Infektion ausgeschlossen werden und die Antibiotikatherapie sollte sistiert werden. Bei Patienten ohne präoperativen Verdacht auf eine Infektion sollte auf die Entnahme intraoperativer Kulturen verzichtet werden, da die Gefahr besteht, dass Kontaminationskeime zu Interpretationsschwierigkeiten führen.

## Antibiotikatherapie

IAI heilen nie spontan [18, 19]. Dies steht im Gegensatz zu den meisten anderen Infektionen wie z. B. der Pneumonie, Sinusitis oder der Harnwegsinfektion, die beim immunkompetenten Patienten i. d. R. auch ohne vollständige Keimelimination durch Antibiotika spontan abheilen. Bei letztgenannten Infektionen beseitigt die körpereigene Abwehr die Keime, die nach kurzer Antibiotikatherapie noch persistieren.

### » Biofilminfektionen heilen nur nach Elimination sämtlicher Erreger

Im Gegensatz dazu verbleiben bei IAI die Erreger als Biofilm auf der Oberfläche des Fremdmaterials und können dort nicht phagozytiert werden [21]. Aus diesem Grund werden diese Infektionen nur geheilt, wenn sämtliche Erreger durch eine Kombination aus chirurgischer Intervention und antimikrobieller Therapie eliminiert werden. Deshalb müssen IAI mehrere Wochen bis Monate behandelt werden [11, 22, 24]. Dies ist analog der Tuberkulosebehandlung, die die Abtötung aller intrazellulär persistierender Erreger einschließt, um Rezidive zu verhindern.

Das Fehlen klinischer Symptome bedeutet nicht unbedingt Heilung, da die Erreger asymptomatisch als Biofilm persistieren können. Diese Situation ist besonders häufig, wenn zusammen mit der

Antibiotikatherapie nicht gleichzeitig ein adäquates chirurgisches Débridement mit oder ohne Prothesenersatz durchgeführt wird. Vor jeder Therapie einer periprotetischen Infektion steht die Entscheidung, ob ein kuratives oder nur ein palliatives Vorgehen gewählt werden soll. Beim kurativen Vorgehen sollen einerseits alle Erreger eliminiert werden und andererseits soll der Patient ein funktionell günstiges Resultat erreichen. Im Gegensatz dazu gibt man sich beim palliativen Vorgehen mit der Unterdrückung der Symptome durch eine lebenslange antibiotische Suppressionstherapie zufrieden. Alternativ kann die Infektion auch durch die Entfernung des Implantats ohne Ersatz oder durch eine Amputation erreicht werden. Unter suppressiver Therapie kann ein befriedigendes funktionelles Resultat erzielt werden, falls die Prothesenkomponenten nicht gelockert sind. Im Gegensatz dazu führen sowohl die ersatzlose Prothesenentfernung (Girdlestone-Hüfte, Kniearthrodese) als auch die Amputation zwar zu einer Heilung der Infektion, jedoch mit einer bleibend kompromittierten funktionellen Integrität.

## Prädiktive Wirksamkeitstests

Bei der Behandlung von IAI besteht eine schlechte Korrelation zwischen der In-vitro-Prüfung und der Wirksamkeit in vivo [18, 23, 24]. Dies hängt damit zusammen, dass sich bei IAI die Erreger in einer stationären Phase befinden, also nicht logarithmisch wachsen. Solche Erreger sind unempfindlich auf sämtliche Antibiotika, die auf die Zellwandsynthese wirken, also auf alle Betalaktame (Penicilline, Cefalosporine, Carbapeneme) und Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin). Zudem liegt der größte Teil der Keime als Biofilm vor, während in der Resistenzprüfung planktonische Bakterien in der Wachstumsphase getestet werden.

Aufgrund dieser schlechten Korrelation wurde versucht, bessere prädiktive Tests zu entwickeln. Es wurde gezeigt, dass die Prüfung der Bakterizidie eines Antibiotikums in der stationären Phase und die Wirksamkeit eines Antibiotikums auf adhärierende Keime mit der klinischen Wirksamkeit bei IAI besser korrelieren. Mit diesen Tests konnte die Über-

legenheit von Rifampicin bei Biofilminfektionen durch Staphylokokken vorausgesagt werden [18, 23]. Leider trifft diese Voraussage nicht zuverlässig auf alle In-vitro-Tests zu. So gilt z. B. Daptomycin als Antibiotikum mit guter Wirkung auf Biofilmstaphylokokken in vitro [4]. Dennoch ist dieses Antibiotikum im Fremdkörper-tiermodell als Monotherapie vollständig unwirksam gegen *S. aureus*. Für die Elimination der Staphylokokken ist die Kombination mit Rifampicin notwendig [7]. Dies gilt auch für Dalbavancin, einem neuen Lipoglykopeptid, das zwar stationäre Staphylokokken in vitro abtötet, im Tiermodell jedoch ohne Rifampicin vollständig wirkungslos ist [2].

### » Tests zeigten die Wirksamkeit von Rifampicin bei Staphylokokkenbiofilmen

Chinolone wirken zwar nicht gegen Biofilme von Staphylokokken, jedoch gegen solche von gramnegativen Stäbchen. Dies wurde sowohl im Tierversuch als auch in klinischen Beobachtungsstudien gezeigt [14, 19].

### Erregerspezifische Therapie

Die erregerspezifische Antibiotikatherapie bei orthopädischen IAI ist in **Tab. 1** dargestellt. Die initiale intravenöse Therapie wird je nach Erreger für 2–4 Wochen empfohlen. Es gibt mehrere Gründe, die Therapie initial parenteral durchzuführen. Bei Diagnosestellung ist die Keimzahl i. d. R. sehr hoch und somit das Risiko für eine Resistenzentwicklung am höchsten [1]. Aus diesem Grund sind hohe Antibiotikaspiegel am Wirkort notwendig, dies ist z. B. mit oralen Betalaktamen nicht gewährleistet. Zudem sollten initial Antibiotika gemieden werden, für die der Erreger während der Therapie resistent werden können (z. B. Staphylokokken für Rifampicin oder *Pseudomonas* für Ciprofloxacin). Diese Substanzen sollten erst dann eingesetzt werden, wenn mit einem adäquaten Débridement und einer initialen, parenteralen Therapie die Keimzahl reduziert wurde. Zusätzlich ist es empfehlenswert, mit der Rifampicinbehandlung zu beginnen, wenn die Operations-

Orthopäde 2015 · 44:961–966 DOI 10.1007/s00132-015-3184-y  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

W. Zimmerli

## Orthopädische implantatassoziierte Infektionen. Update zur Antibiotikatherapie

### Zusammenfassung

Bei prothesen- und osteosynthesenassoziierten Infektionen adhären die Erreger als Biofilm auf dem Implantat. Dieser Biofilm ist nicht nur gegen die Phagozytose durch Granulozyten, sondern auch gegen die meisten Antibiotika resistent. Es kommt deshalb nie zu einer Spontanheilung und die antibiotische Therapie muss über mehrere Wochen verabreicht werden. Früher bestand die Ansicht, dass implantatassoziierte Infektionen nur durch die Entfernung des Fremdmaterials geheilt werden können. Heute ist bekannt, dass Biofilme von Staphylokokken mit Rifampicin und von gramnegativen Stäbchen mit Chinolonen eliminiert werden können. Dies gilt jedoch nur für Biofilme, die nicht länger als 3–4 Wochen auf dem Implantat adhären. Bisher existiert keine kontrollierte, vergleichende Studie zur korrekten Dauer der gesamten Antibiotikatherapie. Bisheriger Standard ist eine 3- (Hüftprothesen) bis

6-monatige (Knieprothesen) Therapie bei Patienten mit Débridement und Prothesenretention, einzeitigem Wechsel sowie zweizeitigem Wechsel mit kurzem Intervall (2–3 Wochen). Gemäß einer neueren Beobachtungsstudie sind jedoch bei Patienten mit Débridement und Prothesenretention auch kürzere Behandlungen von 2 beziehungsweise 3 Monaten wirksam. Für die Wahl der optimalen chirurgischen Behandlung steht ein Algorithmus zur Verfügung. Wichtig ist es, bereits initial die für den Patienten beste Intervention zu wählen, da der Erfolg der ersten Operation entscheidend für das funktionelle Endresultat ist.

### Schlüsselwörter

Bakterielle Adhäsion · Staphylokokkeninfektionen · Mikrobielle Empfindlichkeitstests · Antibakterial Wirkstoffe · Biofilme

## Orthopaedic implant-associated infections. Update of antimicrobial therapy

### Abstract

In infections related to prosthetic joints and internal fixation devices, microorganisms adhere as biofilm on the surface of the implant. Biofilms are not only resistant to phagocytosis, but also to most antimicrobial agents. Therefore, spontaneous cure does never occur, and antibiotics have to be given for several months. According to traditional concepts, removal of all foreign material was considered as prerequisite for cure. Yet, during the last decades, it has been shown that staphylococcal biofilms can be eliminated by rifampin combination therapy, and Gram-negative biofilms by fluoroquinolones. However, reliable biofilm elimination is only possible, if the duration of infection does not exceed 3–4 weeks. Correct total duration of the antimicrobial therapy has never been tested in a controlled trial. Currently, treatment duration is 3 (hip prosthesis) and 6 (knee pros-

thesis) months in patients undergoing débridement with implant retention, one-stage exchange, and two-stage exchange with a short interval of 2–3 weeks. According to a recent observational trial, a treatment duration of 2 and 3 months, respectively, is equivalent to the longer duration in patients undergoing débridement and implant retention. The optimal surgical therapy should be chosen according to a rational algorithm. It is crucial choosing the optimal surgical intervention from the beginning, because the final functional success depends on the cure by the first attempt.

### Keywords

Bacterial adhesion · Staphylococcal infections · Microbial susceptibility testing · Antimicrobial agents · Biofilms

wunde trocken ist, um eine Penetration nicht selektionierter resistenter Staphylokokken der Hautoberfläche in die Wunde zu vermeiden [15]. Eine biofilmaktive Antibiotikakombination ist bei zweizeitigem Wechsel im prothesenfreien Intervall nicht sinnvoll, da nach Entfernung al-

ler Fremdmaterialien kein Biofilm mehr vorhanden ist. Bei Staphylokokkeninfektionen sollte deshalb auf die Kombination mit Rifampicin verzichtet werden. Wird in dieser Situation mit Rifampicin behandelt, erhöht sich das Risiko für einen Infekt mit rifampicinresistenten Staphylo-

**Tab. 1** Antibiotikatherapie der implantatassoziierten orthopädischen Infektionen (Mod. nach [22])

Mikroorganismus	Antibiotikum <sup>a</sup>	Dosis	Verabreichung
<i>Staphylococcus</i> spp.	Empfehlung für initiale Therapiephase (2 Wochen)		
Methicillinsensitiv	Rifampicin plus	450 mg (2-mal tgl.) <sup>b</sup>	p.o.
	Flucloxacillin <sup>c</sup>	2 g (4-mal tgl.)	i.v.
Methicillinresistent	Rifampicin plus	450 mg (2-mal tgl.) <sup>b</sup>	p.o.
	Vancomycin <i>oder</i>	15 mg/kg (2-mal tgl.) <sup>d</sup>	i.v.
	Daptomycin	8–10 mg/kg (1-mal tgl.) <sup>e</sup>	i.v.
<i>Staphylococcus</i> spp.	Empfehlung nach Abschluss der initialen Phase		
	Rifampicin plus	450 mg (2-mal tgl.) <sup>b</sup>	p.o.
	Levofloxacin <i>oder</i>	750 mg (1-mal tgl.) oder 500 mg (2-mal tgl.)	p.o.
	Ciprofloxacin <i>oder</i>	750 mg (2-mal tgl.)	p.o.
	Teicoplanin <i>oder</i>	400 mg (1-mal tgl.) <sup>f</sup>	i.v.
	Fusidinsäure <i>oder</i>	500 mg (3-mal tgl.)	p.o.
	Trimethoprim/Sulfamethoxazol <i>oder</i>	1 Tablette forte (3-mal tgl.)	p.o.
	Minocyclin <sup>g</sup> <i>oder</i>	100 mg (2-mal tgl.)	p.o.
	Linezolid <i>oder</i>	600 mg (2-mal tgl.)	p.o.
	Clindamycin <sup>h</sup>	1200–1350 mg/Tag in 3–4 Dosen	p.o.
<i>Streptococcus</i> spp. <sup>l</sup>	Penicillin G <sup>c</sup> <i>oder</i>	20–24 Mio. E/Tag in 4–6 Dosen	i.v.
	Ceftriaxon für 4 Wochen, gefolgt von Amoxicillin <i>oder</i>	2 g (1-mal tgl.) 1000 mg (3-mal tgl.)	i.v. p.o.
	Clindamycin <sup>h</sup>	1200–1350 mg/Tag in 3–4 Dosen	p.o.
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>j</sup>			
Penicillinsensitiv	Penicillin G <sup>k</sup> <i>oder</i>	20–24 Mio. E/Tag in 4–6 Dosen	i.v.
	Ampicillin <i>oder</i> Amoxicillin <sup>k</sup>	2 g (4- bis 6-mal tgl.)	i.v.
Penicillinresistent	Vancomycin <i>oder</i>	15 mg/kg KG/Tag <sup>d</sup>	i.v.
	Daptomycin <i>or</i>	8–10 mg/kg KG/Tag <sup>e</sup>	i.v.
	Linezolid	600 mg (2-mal tgl.)	i.v./p.o.
Enterobacteriaceae	Betalaktam gemäß Resistenzprüfung für 2 Wochen <sup>l</sup> gefolgt von Ciprofloxacin	750 mg (2-mal tgl.)	i.v./p.o.
<i>Enterobacter</i> spp. <sup>m</sup> und Non-fermenter <sup>n</sup> (z. B. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	Cefepim <i>oder</i>	2 g (3-mal tgl.)	i.v.
	Ceftazidim <i>oder</i>	2 g (3-mal tgl.)	i.v.
	Meropenem für 2–4 Wochen gefolgt von Ciprofloxacin	1 g (3-mal tgl.) 750 mg (2-mal tgl.)	i.v., p.o.
<i>Propionibacterium</i> spp.	Penicillin G <i>oder</i>	20–24 Mio. E/d in 4–6 Dosen	i.v.
	Clindamycin <sup>h</sup> für 2–4 Wochen, gefolgt von Amoxicillin <i>oder</i>	1800–2400 mg/Tag in 3–4 Dosen 750 oder 1000 mg jede 6–8 h	i.v. p.o.
	Clindamycin <sup>h</sup>	1200 oder 1350 mg/Tag in 3–4 Dosen	p.o.

kokken beim Wiedereinbau der Prothese [1]. Das Gleiche gilt für Chinolone bei IAI mit gramnegativen Erregern. Im Intervall sind intravenöse Betalaktame vorzuziehen, um eine Superinfektion mit chinolonresistenten Keimen anlässlich der Reimplantation zu verhindern.

Die optimale Dosis von Rifampicin ist nicht bekannt. Meist wird eine Tagesdosis von 600–1200 mg in 1–2 Dosen empfohlen. Da die Nebenwirkungen dosisabhängig sind, ist gelegentlich eine Dosisreduktion auf 300 mg 2-mal tgl. p.o. sinnvoll [10, 15]. Rifampicin ist ein starker Induktor verschiedener Cytochrome P450, die für den Metabolismus von Medikamenten

entscheidend sind. Deshalb müssen sorgfältig alle Medikamente des Patienten auf potenzielle Interaktionen geprüft werden. Wird einem mit Phenprocoumon antikoaguliertem Patienten Rifampicin gegeben, steigt der Antikoagulansbedarf innerhalb einer Woche beträchtlich an. Am Ende der Therapie ist zu berücksichtigen, dass die Dosis von Phenprocoumon innerhalb einer Woche wieder adäquat reduziert werden muss.

### Dauer

Die korrekte Dauer der gesamten Antibiotikatherapie ist bisher nie in einer kont-

rollierten vergleichenden Studie getestet worden. Wie oben erwähnt, ist für eine vollständige Keimelimination eine lange Therapiedauer notwendig. Wir empfehlen deshalb eine 3-monatige Therapie bei Patienten mit Débridement und Prothesenretention, einzeitigem Wechsel und zweizeitigem Wechsel mit kurzem Intervall (2–3 Wochen). Bei periprothetischen Knieinfektionen wird sogar eine Therapiedauer von 6 Monaten empfohlen [11, 24]. Gemäß einer Beobachtungsstudie sind jedoch bei Patienten mit Débridement und Prothesenretention auch kürzere Behandlungen von 2 bzw. 3 Monaten wirksam [13]. Bei einem zweizeitigen

**Tab. 1** Antibiotikatherapie der implantatassoziierten orthopädischen Infektionen (Mod. nach [22]) (Fortsetzung)

Mikroorganismus	Antibiotikum <sup>a</sup>	Dosis	Verbreichung
Gram-negative Anaerobier (z. B. <i>Bacteroides</i> spp.)	Metronidazol	500 mg (3-mal tgl.)	i.v./p.o.
Mischinfektionen ohne methicillinresistente Staphylokokken	Ampicillin/Sulbactam <i>oder</i>	3 g (4-mal tgl.)	i.v.
	Amoxicillin/Clavulansäure <i>oder</i>	2.2 g (3-mal tgl.)	i.v.
	Piperacillin/Tazobactam <i>oder</i>	4.5 g (3-mal tgl.)	i.v.
	Imipenem <i>oder</i>	500 mg (4-mal tgl.)	i.v.
	Meropenem für 2–4 Wochen, gefolgt von Regime gemäß Resistenzprüfung	1 g (3-mal tgl.)	i.v.

Antibiotikadosis basierend auf normaler Nieren- und Leberfunktion. Bei der Antibiotikawahl sollten Resistenzprüfung, Arzneimittelallergien und –unverträglichkeiten, potenzielle Interaktionen und Kontraindikationen für spezifische Substanzen berücksichtigt werden.

<sup>E</sup> Einheiten, <sup>KG</sup> Körpergewicht.

<sup>a</sup> Gesamtdauer der Therapie ist im Text erwähnt.

<sup>b</sup> Andere Dosierung und Intervalle sind mit vergleichbarem Erfolg in der Literatur beschrieben [15].

<sup>c</sup> Bei Patienten mit Spättypallergie kann Cefazolin (2 g 3-mal tgl. i.v.) gegeben werden. Bei Patienten mit Soforttypallergie sollte Penicillin durch Vancomycin ersetzt werden.

<sup>d</sup> Vorgeschlagene Dosis basierend auf dem Verhältnis von der Fläche unter der Kurve zur minimalen Hemmstoffkonzentration (AUC<sub>0–24</sub>/MIC) und dem Talspiegel. Talspiegel sollten wegen Nephrotoxizität geprüft werden.

<sup>e</sup> In den Guidelines der Infectious Diseases Society of America (IDSA, [11]) werden geringere Dosen (6 mg/kg KG/Tag) empfohlen. Diese sind jedoch möglicherweise ungenügend [15].

<sup>f</sup> Teicoplanin: Ladungsdosis von 800 mg/Tag wird für die ersten 3 Tage empfohlen.

<sup>g</sup> Keine Daten zur Knochenpenetration. Alternativ kann auch Doxycyclin (100 mg 2-mal tgl. p.o.) gegeben werden.

<sup>h</sup> Höhere orale Dosis bis 2400 mg/Tag ist möglich, wird jedoch wegen gastrointestinalen Nebenwirkungen schlecht toleriert.

<sup>i</sup> Die Prüfung einer minimalen Hemmkonzentration für Penicillin wird empfohlen.

<sup>j</sup> Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid ist nicht absolut notwendig, da die Überlegenheit dieser Kombination bei Implantatinfektionen nicht bewiesen ist. Wenn eine Kombinationstherapie benötigt wird, dann sollten Zeichen für Ototoxizität und Nephrotoxizität auf Aminoglykoside überwacht werden.

<sup>k</sup> Bei Patienten mit Penicillinallergie soll Option in Analogie zu penicillinresistenten Enterokokken gewählt werden.

<sup>l</sup> Bei Patienten mit Betalaktamallergie sollte schon initial Ciprofloxacin (p.o. oder i.v.) gegeben werden.

<sup>m</sup> Ceftriaxon und Cefazidim sollten nicht gegen *Enterobacter* spp. verabreicht werden, selbst wenn die Resistenzprüfung Sensibilität anzeigt.

<sup>n</sup> Zugabe eines Aminoglykosids ist nicht absolut indiziert. Die Kombination von 2 aktiven Substanzen sollte jedoch in Erwägung gezogen werden. Wenn ein Aminoglykosid-spacer bei sensiblen Keim eingesetzt wird, kann eine systemische Monotherapie verabreicht werden [11].

<sup>o</sup> Dosis gemäß IDSA-Guidelines [11]. In Europa wird bei *P. aeruginosa*-Infektion eine Dosis von 2 g (3-mal tgl.) vorgeschlagen.

Wechsel mit langem Intervall von mindestens 8 Wochen, kann die Therapie kürzer sein, da innerhalb von 6 Wochen eine vollständige Keimelimination im prothesenfreien Intervall erreicht werden kann. Allerdings sollten nach einem 2-wöchigen Intervall ohne Antibiotika mindestens 3–4 Biopsien kultiviert werden. Als erste intraoperative Dosis unmittelbar nach Implantation der Prothese empfehlen wir eine einmalige Dosis von Vancomycin und einem Aminoglykosid. Anschließend wird die ursprüngliche Antibiotikatherapie wieder aufgenommen und solange fortgeführt, bis die Kulturen der Biopsien abgeschlossen sind (7–14 Tage, je nach Bebrütungsdauer). Bleiben diese Kulturen ohne Keimwachstum, kann die Antibiotikatherapie sistiert werden. Falls unmittelbar nach Therapieende eine neue Prothese implantiert wird, kann die Keimfreiheit nicht zuverlässig geprüft werden und es ist sicherer, die gleiche Therapiedauer wie beim kurzen Intervall zu wählen.

### Fazit für die Praxis

- Bei implantatassoziierten Infektionen adhären die Erreger als Biofilm auf dem Fremdmaterial.
- Biofilmbakterien sind in einer stationären Wachstumsphase und sind mit einer Schicht von Exopolysacchariden bedeckt. Sie sind resistent gegen Phagozytose und gegen die meisten Antibiotika.
- Für das optimale chirurgische Vorgehen soll nach einem rationalen Algorithmus vorgegangen werden. Bei korrekter Therapiewahl kann mit einer Heilung von 80–90 % gerechnet werden.
- Das funktionelle Resultat ist am besten, wenn die periprothetische Infektion beim ersten Versuch geheilt werden kann. Das Débridement mit Implantatretention ist nur erfolgsversprechend bei Patienten mit kurzdauernder Infektion, einem stabilen Implantat und einem Erreger, der auf ein biofilmwirksames Antibiotikum sensibel ist.

- Rifampicin wirkt auf junge (bis 3 Wochen alt) Staphylokokkenbiofilme und Chinolone auf junge Biofilme von gramnegativen Stäbchen. Diese Antibiotika sollen eingesetzt werden, wenn das Implantat belassen wird, wenn es einzzeitig ersetzt wird oder wenn bei zweizeitigem Ersatz ein kurzes Intervall gewählt wird.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. W. Zimmerli**

Interdisziplinäre Einheit für Orthopädische Infektionen,  
Medizinische Universitätsklinik Liestal  
Kantonsspital Baselland  
Rheinstrasse 26, 4410 Liestal  
Werner.zimmerli@unibas.ch

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenskonflikt.** W. Zimmerli gibt an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Dieser Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Achermann Y, Eigenmann K, Ledergerber B et al (2013) Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection* 41:431–437
2. Baldoni D, Furustrand T, Aeppli S et al (2013) Activity of dalbavancin, alone and in combination with rifampicin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a foreign-body infection model. *Int J Antimicrob Agents* 42:220–225
3. Barberan J, Aguilar L, Carroquino G et al (2006) Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med* 119:993.e997–e910
4. Bauer J, Siala W, Tulkens PM et al (2013) A combined pharmacodynamic quantitative and qualitative model reveals the potent activity of daptomycin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 57:2726–2737
5. Bernier SP, Lebeaux D, DeFrancesco AS et al (2013) Starvation, together with the SOS response, mediates high biofilm-specific tolerance to the fluoroquinolone ofloxacin. *PLoS Genet* 9:e1003144
6. Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C et al (2015) ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect* 21(Suppl 1):S1–S25
7. John AK, Baldoni D, Haschke M et al (2009) Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 53:2719–2724
8. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M et al (2009) Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet* 48:89–124
9. Muhlhofer HM, Gollwitzer H, Lenz F et al (2015) [Periprosthetic infections of the hip joint: clinical approach]. *Orthopade* 44:357–365
10. Nguyen S, Robineau O, Titecat M et al (2015) Influence of daily dosage and frequency of administration of rifampicin-levofloxacin therapy on tolerance and effectiveness in 154 patients treated for prosthetic joint infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34(8):1675–1682
11. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR et al (2013) Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 56:e1–e25
12. Portillo ME, Salvado M, Alier A et al (2013) Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clin Orthop Relat Res* 471:3672–3678
13. Puhto AP, Puhto TS, Syrjala H (2012) Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clin Microbiol Infect* 18:1143–1148
14. Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J et al (2014) Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 20:O911–O919
15. Sendi P, Zimmerli W (2012) Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection. *Clin Microbiol Infect* 18:1176–1184
16. Sendi P, Banderet F, Graber P et al (2011) Clinical comparison between exogenous and haematogenous periprosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 17:1098–1100
17. Sherrell JC, Fehring TK, Odum S et al (2011) The Chitranjan Ranawat Award: fate of two-stage reimplantation after failed irrigation and debridement for periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res* 469:18–25
18. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z et al (1990) Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis* 162:96–102
19. Widmer AF, Wiestner A, Frei R et al (1991) Killing of nongrowing and adherent *Escherichia coli* determines drug efficacy in device-related infections. *Antimicrob Agents Chemother* 35:741–746
20. Zimmerli W (2015) *Bone and Joint Infections. From Microbiology to Diagnostics and Treatment*, 1 Aufl. John Wiley & Sons Ltd, West Sussex
21. Zimmerli W, Sendi P (2011) Pathogenesis of implant-associated infection: the role of the host. *Semin Immunopathol* 33:295–306
22. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004) Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 351:1645–1654
23. Zimmerli W, Frei R, Widmer AF et al (1994) Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 33:959–967
24. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M 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* 279:1537–1541

Oppenheim-Preis 2016

Deutsche Dystonie-Gesellschaft e.V. (DDG e.V.) schreibt erneut den mit 5.000 Euro dotierten Oppenheim-Preis aus

Der Preis dient der Förderung der klinischen Forschung wie auch der Grundlagenforschung im Gebiet der dystonen Erkrankungen. Die Ausschreibung richtet sich an Forscher aus dem deutschsprachigen Bereich für Arbeiten zur Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Dystonien und zur psychosozialen Situation von Dystonie-Betroffenen.

Der Preis wird alle 2 Jahre vergeben und ist mit 5.000 Euro dotiert.

Die Arbeit kann innerhalb der letzten beiden Jahre veröffentlicht worden oder noch unveröffentlicht sein. Der Preisbewerber muss Erstautor sein. Eine bereits früher eingereichte Arbeit kann in den folgenden Jahren zugelassen werden, wenn sie grundlegend neue Erkenntnisse bringt.

Der Bewerber soll aus dem deutschsprachigen Raum kommen (BRD, A, CH), Forschungsarbeiten können aber im Ausland durchgeführt worden sein.

Die Arbeit kann in deutscher oder englischer Sprache eingereicht werden. Der Preisträger muss eine deutsche Kurzfassung zur Verfügung stellen.

Die Arbeiten müssen in dreifacher Ausfertigung, mit Lebenslauf und einer Erklärung, dass die Arbeit nicht für andere Preise eingereicht worden ist, an die DDG e.V. geschickt werden.

Die Preisverleihung erfolgt auf der Jahrestagung der DDG e.V. am 09. Juli 2016 in München.

Bewerbungen richten Sie bitte bis zum **31. Januar 2016** an:

Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V.  
Theodorstr. 41 P  
22761 Hamburg  
oder per E-Mail an [info@dystonie.de](mailto:info@dystonie.de) oder [ute.kuehn@dystonie.de](mailto:ute.kuehn@dystonie.de)

Weitere Informationen zu den Ausschreibungskriterien unter:  
[www.dystonie.de/die-ddg/oppenheim-preis.html](http://www.dystonie.de/die-ddg/oppenheim-preis.html)

Quelle: Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V.