

periprothetische Infektionen

Erarbeitet am 18.02.2019 durch PD Dr. I. Nachtigall¹, Dr. C. Alefelder², Dr. E. Heucke³, Prof. T. Gehrke⁴, Dr. O. Thieme⁴, Dr. L. Frommelt⁴

Zustimmung durch zuständige FG Orthopädie/Unfallchirurgie am 21.11.2019

Gültigkeit: 11/2019 – 11/2022

¹Leiterin AG Antibiotika-Surveillance (ABS), ²Regionalkrankenhaushygieniker Region West,

³Krankenhaushygieniker Sachsen-Anhalt, ⁴Helios Endo-Klinik Hamburg

Inhaltsverzeichnis

Therapie-Dauer/Allgemeine Hinweise	2
Klassifikation	2
Diagnostik – Major-Kriterien	3
Diagnostik – Minor-Kriterien	4
Diagnostik – praktisches Vorgehen	5
chirurgisches Vorgehen	5
Antibiotikatherapie – Allgemeines	7
Empirische Antibiotikatherapie (frühe postoperative oder hämatogene Infektion vor Erregernachweis).....	7
Interventionstherapie bei manifester oder drohender Sepsis	7
gezielte Antibiotikatherapie (Antibiotikatherapie nach Erregernachweis und bekanntem Resistogramm)	8
Geeignete Antibiotika bei unbekanntem Erreger	11
Orale Antibiotikatherapie im Intervall bzw. Suppressionstherapie	11
Verwendung lokaler Antibiotika im Knochenzement mit industriell gefertigten Präparaten	12
Literatur	13
Empfehlung der Endo-Klinik-Hamburg: Antibiotika im PMMA-Knochenzement	14

Therapie-Dauer/Allgemeine Hinweise

- Die Antibiotikatherapie ist nur in Verbindung mit der Chirurgie erfolgreich!
- Keine Antibiotikatherapie vor mikrobiologischer Diagnostik (Gelenkpunktion, ggf. Blutkultur)!
- Die Antibiotikatherapie erfolgt nach Erregernachweis und Austestung der Antibiotika – Kalkulierte (empirische) Antibiotikatherapie nur bei fehlendem Erregernachweis oder interventionell!
- Keine präoperative Antibiotikatherapie bei chronischer periprothetischer Gelenkinfektionen!
(AUSNAHME: Generalisierte Infektion mit drohender Sepsis oder bestehender Septikämie!)
- Therapie wird grundsätzlich intravenös begonnen und – wenn möglich – nach 10-14 Tagen auf eine orale Sequenztherapie umgestellt.
- Die Dauer der Antibiotikatherapie beträgt in der Regel 4 – 6 Wochen postoperativ (bei Erhaltungsversuch der Prothese [DAIR] bis zu 12 Wochen; bei einzeitigem Wechsel mit spezifischer lokaler Antibiotikatherapie im PMMA-Knochenzement ggf. unter 4 Wochen).

Klassifikation

	Akute Protheseninfektion	Chronische Protheseninfektion	
Zeitpunkt	postoperativ, < 4 Wochen Jederzeit hämatogen: Symptombdauer < 3 Wochen	Verzögert > 4 Wochen Symptombdauer	„Akut“ oft monobakteriell
Symptome	Infektionszeichen (Fieber, Schwellung, Sekretion >5 Tage, Rötung, akute Schmerzen)	Chronische Schmerzen mit und ohne lokalen Infektionszeichen, low grade Infektion möglich, Prothesenlockerung, heterotope Ossifikation, kortikale Reaktion, Osteolysen	cave: Antipyretische Therapie kann das klinische Bild verschleiern
Infektionsweg	Intraoperativ oder hämatogen/ per continuitatem	Intraoperativ oder hämatogen/ per continuitatem	Hämatogen, als Focus: Lunge, Haut, Harnwege, dental, Endokarditis, Spondylodiszitis
Biofilm	Unreif, verlangsamte Zellteilung, Phagozytose möglich	Reif (sessile Bakterien), extrem verlangsamte Zellteilung, keine Phagozytose möglich	bei reifem Biofilm: eingeschränkte Wirksamkeit von β -Lactam-AB und Vancomycin

Klassifikation			
	Akute Protheseninfektion	Chronische Protheseninfektion	Anmerkungen
Erreger	<i>Staphylococcus aureus</i> , Streptokokken, Enterokokken, gram-negative Erreger	Koagulase-negative Staphylokokken, Streptokokken, <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Cutibacterium</i> (ehemals <i>Propionibacterium</i>) spp., gram-negative Erreger, u.v.a.	
Therapie chirurgisch (siehe auch Seite 5)	DAIR: D ebriement, A ntibiotic, I rrigation, and prosthesis R etention) Radikales Debridement Austausch der mobilen Teile	radikales Debridement + Prothesenwechsel (einzeitig oder zweizeitig)	Einzeitig nur bei: sicherem Erregernachweis <u>und</u> effektivem Antibiotikamanagement <u>und</u> Möglichkeit vollständiger chirurgischer Sanierung.
Therapie Antibiotika	Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei fehlendem Erreger. Gezielte Therapie nach Vorliegen des Erregernachweises mit Resistogramm. Cave: <u>KEINE</u> Rifampicin-Therapie ohne Testung und klare Indikation!	Diagnostik vor Antibiotikatherapie. Bei negativer Mikrobiologie ggf. wiederholen der Punktion ggf. Biopsie. Ausnahme: sofortige kalkulierte Therapie des septischen Patienten nach Abnahme von Blutkulturen	Nur in Kombination mit chirurgischer Revision, bei schwerer systemischer Infektion sofortige kalkulierte Interventionstherapie

Diagnostische Kriterien	
Major Kriterien	Entscheidung
<ul style="list-style-type: none"> • 2 positive periprothetische Standard-Kulturen (Gewebe, Punktat) mit phänotypisch identischen Organismen (5-14 Tage Bebrütung) • Fistelgang der mit dem Gelenk kommuniziert 	Infektion (mindestens 1 Kriterium)

Diagnostische Kriterien					
Minor Kriterien		Grenzwerte		Wert	Entscheidung
		Akuter Infekt ⁵	Chronischer Infekt		
Präoperatives Serum	Serum CRP (mg/L) oder D-Dimer (µg/L) ¹	100	10	2	Kombinierter prä- und postoperativer
	Erhöhte BSG (mm/h) ²	Keine Relevanz	30	1	
Synoviale Flüssigkeit	Erhöhter synoviale Leukozytenzahl (cells/µl) ² oder Leukozyten-Esterase ^{2, 3} oder	10.000 ++	3.000 ++	3	>= 6 Infektion, 3 - 5 Grauzone ⁶ <3 keine Infektion
	Positiver Alpha-defensin Test ⁴	1	1		
Intraoperative Diagnose	Erhöhte polymorphkernige Neutrophile (PMN %)	90	70	2	
	Positive Histologie (>5neutrophile Granulozyten/ 5 High power field =HPF nach Krenn, Morawietz)			2	
	Einzelne positive Kultur			3	
	Purulenter intraoperativer Befund (Keine Relevanz bei Verdacht auf Weichteilreaktion; cave: „Pseudopus“ durch Abrieb von Metall auf Metallprothesen)			3	

¹ Alisina Shahi et al, „Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation“ JBJS Am. 2017

² Cave: Rheumatische Arthropathie, Fraktur, OP<6 Wochen, blutiges Aspirat

³ Urinschnellstreifentest: off-label-Verfahren

⁴ Quantitativer Test (z.B. Labor Fenner Hamburg)

⁵ Keine Validierung bei akuten Infektionen in dieser Studie – Literatur und Consensus Grenzwerte

⁶ ggf. weitere Diagnostik wie NAT (Nucleinsäureamplifikationstest) zur Erregerdetektion

Anlehnung an:

- J. Parvizi et al. Journal of Arthroplasty 33 (2018) 1309-1314
- N. Shohat et al. Journal of Arthroplasty 34 (2019) S325-S327

Diagnostik - praktisches Vorgehen		
präoperativ	<p>Aseptische Gelenk-Punktion (Ultraschall/ Bildwandler); Transportgefäß: steriles Röhrchen (Mikrobiologie/ kühlen!), ggf. Blutkulturflasche (aerob/ anaerob) wenn nicht tagesaktuelle Bearbeitung möglich, bzw. lange Transportzeiten zu erwarten sind. EDTA Röhrchen: Zytologie Bei akuter Infektion zusätzlich 2-3 BK-Paare</p> <p>α-Defensin Test (Quantitativ im Labor) Leukozytenesterase Test</p>	<p>Keine Gabe von Lokalanästhetika, ggf. Gelenkpunktat in pädiatrische BK-Flaschen</p> <p>Ausschluss Kristallopathie Cave: Metallose</p> <p>kein blutiges Punktat</p>
intraoperativ	<p>Mindestens 5 intraoperative Proben: Synovialflüssigkeit, periprothetisches Gewebe</p>	<p>Abstriche obsolet!</p>
postoperativ	<p>Sonikation von Explantaten erwägen, wenn der Erregernachweis im Vorfeld nicht gelungen ist (z.B. Blutkulturen, Punktate)</p>	<p>Sichere Anwendungsroutine nötig (cave: Kontamination)</p>

Chirurgisches Vorgehen			
Eingriff	Intervention	Antibiotikadauer	Bemerkungen
DAIR (D ebridement, A ntibiotic , I rrigation, and R etention)	radikales Debridement Wechsel der mobilen/modularen Anteile Spülung (\pm Antiseptika)	2 Wochen i.v. danach 8 bis 10 Wochen p.o. (ggf. andere Zeiten möglich)	Frühe post-OP Infektion oder hämatogen Infektion < 3 Wochen nach Symptombeginn
Einzeitiger Prothesenwechsel	radikales Debridement Prothesenwechsel, Entfernung aller gelenknahen Fremdmaterialien (Zement, Osteosynthesematerial)	Antibiotika für ca. 2 Wochen i.v. mit individuell festgelegter oraler Sequenztherapie von bis zu 4 Wochen	grundsätzlich mit gezielter lokaler Antibiotikatherapie im Knochenzement

Chirurgisches Vorgehen			
Eingriff	Intervention	Antibiotikadauer	Bemerkungen
Zweizeitiger Prothesenwechsel	vollständiger Ausbau der Prothese und Explantation aller gelenknahen Fremdmaterialien (Zement, Osteosynthese-material) radikales Debridement und ca. 2-6 Wochen bis mehrere Monate später Neuimplantation	<p>Nach Explantation: 2 Wochen i.v. Therapie, dann orale Sequenztherapie bis Reimplantation (oder 6 – 8 Wochen bei verzögerter Reimplantation)</p> <p>Nach Reimplantation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-4 Wochen nach Implantation mit Antibiotika-beladenem Zement (gezielte Therapie) • mind. 6 Wochen nach Reimplantation zementfreier Prothese 	<p>vollständige chirurgische Sanierung nicht möglich; unbekannter Erreger oder fehlende Expertise mit einzeitigem Wechsel</p> <p>Lokale Antibiotika vor Ort: Antibiotika beladener Knochenzement (PMMA) als Spacer abh. vom Antibiogramm;</p> <p>bei einem Intervall von mehr als 4 Wochen mögl. Fortsetzung der kontinuierliche Suppressionstherapie, ansonsten Rücksprache mit ABS-Team</p>
Suppression	Kein Ausbau der Prothese	ggf. lebenslang	Keine OP möglich, stabile Fistel ohne Zeichen einer Sepsis
Prothesenausbau	vollständiger Ausbau der Prothese und Explantation aller gelenknahen Fremdmaterialien (Zement, Osteosynthesematerial) radikales Debridement, Hüfte: Girdlestone, Knie: ggf.im Verlauf Arthrodesese mit zementiertem Arthrodesenagel	postoperativ 2 Wochen i.v. Antibiotika, dann orale Sequenztherapie 2-4 Wochen	Reimplantation führt zu keiner Verbesserung der Lebensqualität

Antibiotikatherapie - Allgemeines

- Die Therapie von Osteomyelitis und fremdkörperassoziierten Infektion am / im Knochen erfordert eine gezielte Antibiotikatherapie nach Erregernachweis. Eine empirische Therapie ist aufgrund der Vielzahl der Spezies und der insbesondere bei Staphylokokken nicht vorhersagbaren Resistenzmustern nicht möglich.
- Eine kalkulierte Therapie muss deswegen den Fällen vorbehalten bleiben, in denen kein Erregernachweis möglich ist und sollte zusammen mit diesem Gebiet Erfahrenen festgelegt werden (z.B. Rücksprache mit ABS-Team).
 - Eine Ausnahme bilden die frühen postoperativen Infektionen, bei denen fast ausnahmslos *Staphylococcus aureus*, *β-hämolyisierende Streptokokken* und gramnegative Erreger wie *Escherichia coli* nachzuweisen sind, wo eine empirische Therapie mit Ampicillin + β -Lactamaseinhibitor (z.B. mit Ampicillin/Sulbactam) bzw. einem Basiscephalosporin (z.B. Cefuroxim) angemessen ist.
- Bei Patienten mit schweren Allgemeinsymptomen i. S. einer Sepsis ist eine Interventionstherapie mit Carbapenemen (z.B. Meropenem) und Vancomycin erforderlich.
- Antibiotikatherapien müssen Allergien, Leber- und Nierenfunktion sowie Interaktionen mit anderen Medikamenten berücksichtigen.
- Therapien mit Rifampicin und Fosfomycin nur in Kombination mit einem auf den Erreger wirksamen zweiten Antibiotikum um die rasche Entwicklung von Resistenzen gegen diese Antibiotika zu verhindern.
- **Rifampicin:**
 - Einsatz nur bei nachgewiesener Wirksamkeit des Erregers, immer nur als Kombinationspartner
 - kein Einsatz im prothesenfreiem Intervall (ausgenommen sind Einzelfallentscheidungen)
 - Dosisreduktion bei Pat. über 75 Jahren auf 2 x 300mg p.o.
 - Nach Therapieeinleitung: Kontrolle von Blutbild, Nieren- und Leberfunktionsparametern nach 2 und 4 Wochen, bei stabilen Werten: Ausdehnung des Kontrollintervalls auf 4 Wochen
 - Einsatz bei noch feuchten Wunden bzw. liegenden Drainagen ist strittig:
 - einerseits: mögliche rasche Resistenzentwicklung und Kontamination der Wunde mit diesen resistenten Erregern
 - andererseits: erscheint der initiale Einsatz infektiologisch von Vorteil

Empirische Antibiotikatherapie

(frühe postoperative oder hämatogene Infektion vor Erregernachweis)

Mittel	Dosierung	Bemerkung
Ampicillin/Sulbactam (+ Vancomycin)	4 x 3 g i.v. 2 x 1 g i.v.	Vancomycin bei septischen Patienten/ MRSA Trägern/Vor-OPs, Loadingdose beachten
Cefuroxim (nicht oral!) (+ Vancomycin)	3 x 1,5 g i.v. 2 x 1 g i.v.	

Interventionstherapie bei manifester oder drohender Sepsis

Mittel	Dosierung	Bemerkung
Piperacillin/Tazobactam + Vancomycin	4 x 4,5 i.v. Initial 20-30 mg/kg KG* (loading dose), dann 2 x 1 g i.v.	Vancomycin: Drugmonitoring nach 4. Gabe erforderlich (Talspiegel: 15 – 20 mg/l)
Meropenem + Vancomycin	3 x 2 g i.v. Initial 20-30 mg/kg KG* (loading dose), dann 2 x 1 g i.v.	Reevaluierung der Therapie nach 48 h ABS-Team konsultieren

*Körpergewicht

gezielte Antibiotikatherapie
(Antibiotikatherapie nach Erregernachweis und bekanntem Resistogramm)

- Gesamtdauer der Therapie - abhängig von Strategie- DAIR, Einzeitig- oder Zweizeitiger Wechsel, Suppression oder Prothesenausbau
- Das Ergebnis jeder Revision ist nur so gut wie die Chirurgie. Dauer der Antibiotikagabe daher in der Diskussion: Beenden der Antibiotikatherapie, wenn CRP normalisiert, Wunde verschlossen und trocken oder weiterführende Therapie? Postulat: Eine Langzeitgabe verhindert kein Rezidiv, verzögert es nur.
- Anpassen der Therapie an die Nierenfunktion und Leberfunktion!
- Penicillin-Allergie vom Nicht Typ1: Cefuroxim, bei Typ 1-Allergie (Quincke-Ödem o. Schock): Vancomycin oder Daptomycin
- Rifampicin: siehe unter „Antibiotikatherapie – Allgemeines“
- Vancomycin Talspiegel 15-20µg/ml, Bestimmung mind. 1x/Woche, und Kreatinin mind. 2x/Woche

Geeignete Antibiotika bei bekannter Wirksamkeit

Mikroorganismus	Antibiotikum Nebenwirkungen Interaktionen beachten: hier klicken	Dosis	Gabe
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus spp.</i> Methicillin- bzw. Oxacillin-empfindlich	Flucloxacillin Bei Allergie: Cefazolin	4 x 2 g 3 x 2 g	i.v.
	±Rifampicin (cave: Resistenzentwicklung/ Mikrobiom)	2 x 300* /450 mg	i.v./ p.o. (orale Gabe bevorzugen)
	für 2 Wochen, dann orale Sequenztherapie (einliegende Prothese ; Rifampicin-Wirksamkeit nachgewiesen):		
	Levofloxacin + Rifampicin	2 x 500 mg 2 x 300* /450 mg	p.o.
	Cotrimoxazol ± Rifampicin	2-3 x 960 mg 2 x 300* /450 mg	p.o.
	Doxycyclin + Rifampicin	Tag 1: 2 x 200 mg danach: 2 x 100 mg 2 x 300*/ 450 mg	p.o.
	Orale Sequenztherapie (ohne Fremdmaterial und / oder Rifampicin-Resistenz):		
	Cotrimoxazol	2-3 x 960 mg	p.o.
Doxycyclin	Tag 1: 2 x 200 mg danach: 2 x 100 mg (KG > 70kg 2 x 200mg)	p.o.	

* Patienten über 75 Jahre

Geeignete Antibiotika bei bekannter Wirksamkeit			
Mikroorganismus	Antibiotikum Nebenwirkungen Interaktionen beachten: hier klicken	Dosis	Gabe
Staphylococcus aureus Staphylococcus spp. Methicillin- bzw. Oxacillin-resistent (z.B. MRSA)	Vancomycin oder	Initial 20-30 mg/kg KG** (loading dose), dann 2 x 1 g i.v.	i.v.
	Daptomycin +	1 x 8-10 mg/ kg KG**	i.v.
	Rifampicin oder	2 x 300* /450 mg	i.v./p.o.
	bei Rifampicin-Resistenz: Fosfomycin	3 x 5 g	i.v.
	für 2 Wochen, dann wie Methicillin- bzw. Oxacillinempfindliche Staphylokokken		
Streptococcus spp.	Penicillin G oder	4 x 5 Mio. E	i.v.
	Ampicillin oder	4 x 2g	i.v.
	Ceftriaxon	1 x 2g	i.v.
	für 2 Wochen, dann orale Sequenztherapie:		
	Amoxicillin	3 x 1 g	p.o.
Enterococcus spp. (Ampicillin-empfindlich)	Ampicillin +/-	4 x 3 g	i.v.
	Gentamicin (nach Ausschluss high level resistance, initial für 3-5 Tage)	3 mg/kg KG***/d	i.v.
	für 2-3 Wochen, dann:		
	Amoxicillin	3 x 1 g	p.o.
Enterococcus spp. (Ampicillin-resistent)	Vancomycin +	2 x 1 g	i.v.
	Gentamicin (nach Ausschluss high level resistance!) oder	3 mg/kg KG***/d	i.v.
	Daptomycin	1 x 10 mg/kg KG	i.v.
	für 2-3 Wochen, dann orale Sequenztherapie:		
	Linezolid für max. 28 Tage	2 x 600 mg	p.o.

* Patienten über 75 Jahre

** KG = Körpergewicht

*** Relevantes KG für Gentamicin-/Tobramycin-Therapie: Idealgewicht (Größe [cm] – 100) + 40 % des Übergewichts (KG – Idealgewicht)

Geeignete Antibiotika bei bekannter Wirksamkeit				
Mikroorganismus	Antibiotikum	Dosis	Gabe	
E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis	Ampicillin/Sulbactam oder	4 x 3 g	i.v.	
	Piperacillin/Tazobactam oder	3 x 4,5 g	i.v.	
	Ceftriaxon oder	1 x 2 g	i.v.	
	Ciprofloxacin	3 x 400 mg	i.v.	
	für 2-3 Wochen, dann orale Sequenztherapie :			
	Ciprofloxacin oder	2 x 750 mg	p.o.	
	Cotrimoxazol (alternativ bei nachgewiesener Sensibilität)	2-3 x 960 mg	p.o.	
Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Morganella, u.a.	Ciprofloxacin oder	3 x 400 mg	i.v.	
	Meropenem	3 x 1 g	i.v.	
	für 2-3 Wochen, dann orale Sequenztherapie:			
	Ciprofloxacin oder	2 x 750 mg	p.o.	
	Cotrimoxazol (alternativ bei nachgewiesener Sensibilität)	2-3 x 960 mg	p.o.	
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam oder	4 x 4,5 g	i.v.	
	Meropenem +	3 x 1 g	i.v.	
	Tobramycin ¹ oder	3-6 mg /kg KG ^{***} /d	i.v.	
	Gentamicin ¹ oder	3 mg /kg KG ^{***} /d	i.v.	
	Ciprofloxacin	3 x 400 mg	i.v.	
	für 2-3 Wochen, dann: orale Sequenztherapie:			
	Ciprofloxacin	2 x 750 mg	p.o.	
G + Anaerobier (z.B. Propionibact. spp., Peptococcus spp., Parvimonas spp., Clostridium spp., Cutibacterium spp. ³)	Penicillin G oder	4 x 5 Mio. E	i.v.	
	Cefazolin ² +/-	3 x 2g	i.v.	
	Rifampicin (nur bei sensibler Testung!)	2 x 450 mg bzw. 2 x 300 mg*	p.o.	
	für 2 Wochen, dann orale Sequenztherapie:			
	Amoxicillin oder	3 x 1g	p.o.	
	Clindamycin +/-	3 x 600 mg	p.o.	
	Rifampicin	2 x 450 mg bzw. 2 x 300 mg*	p.o.	
Gram-negative Anaerobier (z.B. Bacteroides spp.)	Ampicillin/Sulbactam ±	3-4 x 3 g	i.v.	
	für 2 Wochen, dann orale Sequenztherapie:			
	Metronidazol	3 x 400 mg	p.o.	

* Patienten über 75 Jahre ** KG = Körpergewicht *** Relevantes KG für Gentamicin-/Tobramycin-Therapie: Idealgewicht (Größe [cm] - 100) + 40 % des Übergewichts (KG - Idealgewicht)

¹ Keine bekannten Studien zur periprothetischen Infektionen; die Kombinationstherapie entspricht den Empfehlungen zur Behandlung von critical ill patients (s. z.B. Sanford Guide Antimicrobial Therapy). Dieser Analogieschluss ist aufgrund der Pharmakokinetik im entzündeten Knochen angemessen.

² Cefazolin bei Penicillin-Allergie, bei G + Anaerobiern hat Ceftriaxon keine Vorteile zu Cefazolin

³ Cutibacterium spp.: bei Betalaktam-Allergie: Vancomycin, Sequenztherapie: Clindamycin

Geeignete Antibiotika bei unbekanntem Erreger			
	Antibiotikum	Dosis	Gabe
Kultur-negativ	Ampicillin/Sulbactam +	4 x 3 g	i.v.
	Vancomycin	Initial 20-30 mg/kg KG** (loading dose), dann 2 x 1g i.v.	i.v.
	für 2 Wochen, dann orale Sequenztherapie:		
	Amoxicillin /Clavulansäure oder Levofloxacin	3 x 875/125 mg 2 x 500 mg	p.o. p.o.

** KG = Körpergewicht cave: Kein Rifampicin bei empirischer Therapie!

Orale Antibiotikatherapie im Intervall bzw. Suppressionstherapie	
Erreger	geeignetes Antibiotikum (abhängig vom Resistogramm, Dosis siehe oben)
Staphylokokken	Cotrimoxazol oder Doxycyclin oder Clindamycin
Streptokokken	Amoxicillin oder Clindamycin
Enterokokken	Amoxicillin oder Linezolid (max. 28 Tage)
Anaerobier (Gram positiv)	Clindamycin oder Amoxicillin
Anaerobier (Gram negativ)	Clindamycin oder Metronidazol
gramnegative Erreger	Ciprofloxacin oder Cotrimoxazol
Pilze (Candida spp.)	Fluconazol

Verwendung lokaler Antibiotika im Knochenzement mit industriell gefertigten Präparaten			
Verwendung lokaler Antibiotika im Knochenzement durch intraoperative Zumischung (nach Erfahrung der Helios ENDO-Klinik Hamburg) - die Dosisangaben beziehen sich auf Palacos®-PMMA und Zemente mit gleichen Eigenschaften			
Erreger (Bakterien/ Hefen)	Antibiotikum (AB) bzw. Antimykotikum (AM)	Dosis per 40g Zement in Gramm	Dosierbereiche aus Studien
Empfindlicher oder unbekannter Erreger	Gentamicin + Clindamycin	1 1	0,25-4,8 1 -2
Staphylococcus spp (MRSA) Enterococcus spp.	Gentamicin + Vancomycin	0,5 2	0,25-4,8 0,5-4
Vancomycin resistente Enterokokken (VRE)	Gentamicin + Clindamycin Daptomycin	1/ 1 (industriell) 2	2
Pseudomonas aeruginosa, Enterobacterales (inkl. 3MRGN und 4MRGN)	Gentamicin + Clindamycin ¹ Meropenem oder Colistin (Reserve - 4MRGN)	1 / 1 (industriell) 2 2 (=60 Mio. E)	0,5-4 -
Hefen (Pilze)	Gentamicin + Vancomycin Amphotericin B liposomal oder Voriconazol	0,5 / 1,0 (industriell) 0,2 0,2	0,2 0,3-0,6

¹ die Kombination mit Clindamycin erlaubt wohl eine höhere Dosierung des Gentamicin + Biofilm-modulierende Wirkung

Literatur:

1. Bémer, P. et al. How many samples and how many culture media to diagnose a prosthetic joint infection: a clinical and microbiological prospective multicenter study. *J Clin Microbiol* 54:385–391.
2. Burger, J.R. et al. Dual-Agent Antibiotic Prophylaxis Using a Single Preoperative Vancomycin Dose Effectively Reduces Prosthetic Joint Infection Rates With Minimal Renal Toxicity Risk. *J of Arthroplasty*. 2018 33:213-218
3. Charette, R.S.; Melnic C.M. Two-Stage Revision Arthroplasty for the Treatment of Prosthetic Joint Infection. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* 2018 11:332–340
4. Frommelt, L. Persönliche Mitteilungen. Helios Endoklinik Hamburg
5. Frommelt, L. Prinzipien der Antibiotikabehandlung bei periprothetischen Infektionen. *Orthopäde* 2004 33:822-826
6. Gomez-Urena, E.O. et al. Diagnosis of Prosthetic Joint Infection Cultures, Biomarker and Criteria. *Infect Dis Clin N Am* 2017 31:219–235
7. Kapadia, B.H. Periprosthetic joint infection. *Lancet* 2016 387: 386–94
8. Krenn, V. Histopathologische Diagnostik in der Endoprothetik. Periprothetische Neosynovialitis, Hypersensitivitätsreaktion und Arthrofibrose. *Orthopäde* 2009 38:520–530
9. Parvizi J. et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein. *J Arthroplasty* 2012 27(8 Suppl):12–6.
10. Parvizi, J et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *The Journal of Arthroplasty* 2018 33:1309-1314
11. Shohat, N et al. Hip and Knee Section, What is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip? Can the Same Criteria be Used for Both Joints?: Proceedings of international Consensus on Orthopedic Infections *Journal of Arthroplasty* 2019 34:S325-S327
12. Parvizi, J.; Gehrke, T; Kendoff, D.; Hirschmann, M. Periprothetische Infektionen “International Consensus Meeting” Philadelphia 2013 (Deutsche Übersetzung).
13. Parvizi, J; Gehrke, T. International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 2014 29(7):1331
14. Renz, N.; Trampuz, A. Pocket Guide zur Diagnostik und Behandlung von periprothetischen Infektionen. Stiftung PRO-IMPLANT. Version 8, 1. März 2018
15. Springer, B.D. The Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J of Arthroplasty*. 2015 30:908–911
16. Trampuz, A. et al. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004 117(8):556–62
17. Zhai, Z et al. Meta-analysis of sonication fluid samples from prosthetic components for diagnosis of infection after total joint arthroplasty. *J Clin Microbiol* 2014 52(5):1730–6.

Literatur in Arbeit:

1. One-stage or two-stage revision surgery for prosthetic hip joint infection – the INFORM trial: a study protocol for a randomized controlled trial. Strange S. et al. (not published).
2. Treatment of the Infections on Osteo-articular Protheses by 6 Versus 12 Weeks of Antibio-therapy (DATIPO) – Sponsor University hospital Tours (not published/ completed 2017). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01816009>

Empfehlung der Endo-Klinik Hamburg

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an: Dr. Lars Frommelt (Mobil: +49 179 29 27 310)

Antibiotika im PMMA-Knochenzement

- **Die Zumischung von Antibiotika zu Knochenzementen intraoperativ ist nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG) die Herstellung eines Arzneimittels. Das ist erlaubt, wenn dies von einem Arzt für die Behandlung seines Patienten nach dessen schriftlicher Einwilligung erfolgt. Der Arzt ist nach AMG § 67 dazu verpflichtet dem zuständigen Regierungspräsidium bzw. für die Überwachungen von Herstellung und Verkehr von Arzneimitteln zuständigen Behörde diese Tätigkeit anzuzeigen.**
- **Wenn immer möglich sollten daher industrielle Präparate benutzt werden.**

Expertenmeinung aus Konsensus-Konferenz:

- Antibiotikabeladener PMMA-Knochenzement kann zur Fixierung von Prothesen sowie für Spacer beim zweizeitigen Wechsel verwendet werden.
- Als industriell gefertigte antibiotikahaltige Knochenzemente stehen Gentamicin-PMMA, Gentamicin-Clindamycin-PMMA und Gentamicin-Vancomycin-PMMA zur Verfügung.
- Wenn Antibiotika zugesetzt werden, müssen die verwendeten Substanzen in Pulverform (keine wässrigen Lösungen!) zugemischt werden. Es sollten sterile Darreichungen mit nachgewiesenen toxikologischen Untersuchungen (i.v.-Präparate!) benutzt werden.
- Dosierbereiche stellen keine Empfehlung dar. Die Art des Antibiotikums und die Dosis ist patientenindividuell abzustimmen: abhängig vom Erreger, Antibiogramm, Nierenfunktion, Allergieprofil usw.
- Antibiotika, die mit dem PMMA interagieren, durch die Polymerisationswärme inaktiviert werden oder durch Oxidation verändert werden, dürfen nicht verwendet werden. Das Auslöseverhalten der verwendeten Antibiotika muss die jeweilige PMMA Spezialität experimentell nachgewiesen sein.
- Es sollten nicht mehr als 10% an Stoffen dem PMMA (= 4 g auf 40 g PMMA) zugemischt werden, um die mechanischen Eigenschaften nicht relevant zu schwächen. Daten zur mechanischen Stabilität bei Kombinationen von > 2 Substanzen liegen nicht vor.
- Bei Zumischungen bei Spacern sind max. 20% möglich.
- Nebenwirkungen und Interaktionen von lokalen AB/AM sind selten
- Die Zumischung von Antibiotika zum PMMA-Knochenzement sollte in der Technik der Zumischung erfahrenen Ärzten vorbehalten bleiben.