

Neue diagnostische Möglichkeiten bei Protheseninfektionen

Ein Biofilm wird von Bakterien gebildet, die sich in einer amorphen Matrix eingebettet befinden und chronisch persistierende Infektionen von Prothesen verursachen. Die häufigsten Erreger sind Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, gramnegative Stäbchen und Anaerobier. Die Sonikation von entfernten Implantatanteilen kann die Sensitivität und Spezifität von Biofilminfektionen verbessern. Durch zunehmendes Wissen in der Pathogenese und Verfügbarkeit von neuen diagnostischen Tests haben sich die Erfolgsquoten bei Protheseninfektionen deutlich verbessert. In diesem Beitrag werden die konventionellen und neuen diagnostischen Möglichkeiten diskutiert.

Implantate und Infektionen – eine Herausforderung in der Orthopädie und Traumatologie

Mit der zunehmenden Anwendung von Implantaten in der Orthopädie und Unfallchirurgie sind wir auch vermehrt mit Biofilmen konfrontiert. Zu den häufigsten Implantaten gehören Gelenkprothesen (Hemi- oder Totalendoprothesen), aber auch Platten nach Osteotomien, Platten und Nägel nach Frakturversorgungen (Osteosynthesen) können sich infizieren. Der Erfolg der Therapie von Implantatinfektionen ist abhängig von der präzisen mikrobiologischen Diagnose. Weil Mikroorganismen auf Fremdkörpern Biofilme bilden, sind sie oft schwer in umgebendem Gewebe nachzuweisen. Insbesondere in der orthopädischen Chirurgie, wo Schmerzen nach Prothesenversorgung häufig sind, ist die rein klinische Abgrenzung zwischen normalen postoperativen Beschwerden und einer septischen Komplikation schwierig. Die korrekte Diagnose ist aber für den weiteren postoperativen Verlauf beim Patienten extrem wichtig, da die richtige initiale Behandlung über Erfolg oder Misserfolg einer kombinierten antibiotisch-chirurgischen Behandlung entscheidet.



O. Borens, Lausanne



A. Trampuz, Lausanne

Rolle des Biofilms

Bakterien können sich in zwei Lebensformen befinden:

- Planktonische (frei lebende) Form, in welcher sie metabolisch aktiv sind und sich rasch teilen,
- Biofilm (sessile Form), in welcher die Bakterien metabolisch weniger aktiv sind und sich in der stationären Wachstumsphase befinden.

Biofilme bestehen aus einer amorphen Matrix aus polymerisiertem Exopolysaccharid, in welcher Mikroorganismen eingebettet sind. In der ersten Stufe binden sich Bakterien auf das Implantat und vermehren sich, bis eine mehrschichtige Struktur entsteht (Abb. 1). In einem zweiten Schritt entwickelt sich eine stabile

Zellmatrix, in der die Bakterien geschützt persistieren können. Der reife Biofilm setzt sich zu 25–30% aus Bakterien und zu 70–75% aus Matrix zusammen. Über Wochen bis Jahre entwickeln sich komplexe dreidimensionale Strukturen mit Wasserkanälen (primitiver Zirkulationsmechanismus) und ein System der Kommunikation durch verschiedene Botenstoffe (Quorum-sensing-Moleküle). Einzelne Mikroorganismen lösen sich aus dem Biofilm und wandeln sich in die planktonische Lebensform um.

Pathogenese von Protheseninfektionen

Die Infektion eines Implantats kann auf drei unterschiedlichen Wegen erfolgen:

1. Intraoperativ durch direkte Besiedlung (Kolonisation) des Fremdmaterials durch die chirurgische Wunde oder über den Luftweg. Die Gegenwart von Fremdmaterial (Metall, Polyethylen) erhöht die Pathogenizität von Bakterien und bereits sehr geringe Keimengen können eine Infektion verursachen. Beispielsweise genügen 100 Kolonien von *Staphylococcus aureus* für eine Infektion.^{5,7} Diese Infekte manifestieren sich typischerweise in den ersten 2 Jahren postoperativ. Sie werden in frühe (0 bis

- 3 Monate) und verzögerte (3 bis 24 Monate) Infekte eingeteilt, was wichtig für die Wahl der Therapie ist.
2. Durch hämatogene oder lymphogene Streuung des Erregers ausgehend von einem anderen Infektionsherd wie zum Beispiel den Weichteilen (*S. aureus*), den Atemwegen (*Streptococcus pneumoniae*), dem Darm (*Salmonella spp.*) oder den Harnwegen (*Escherichia coli*). Das Risiko für einen hämatogenen Infekt ist lebenslang vorhanden, jedoch im ersten Jahr nach der Implantation am grössten. Bei Hüft- und Knieprothesen beträgt die Infektionsinzidenz 5,9 pro 1.000 Implantatjahre in den ersten zwei postoperativen Jahren und 2,3 pro 1.000 Implantatjahre in den folgenden 8 Jahren.⁴
 3. Durch direkten Kontakt (per continuitatem) oder Ausbreitung von einer benachbarten infizierten Stelle (z.B. Osteomyelitis, Weichteilinfektion). Auch diese Infekte können zu jeder Zeit entstehen.

Einteilung von Protheseninfektionen

Tabelle 1 zeigt die Einteilung der Infekte mit den typischen Mikroorganismen von Protheseninfektionen. Koagulase-negative Staphylokokken (30–43%), *Staphylococcus aureus* (12–23%), Streptokokken (9–10%), gramnegative Stäbchen (3–6%), Enterokokken (3–7%), Anaerobier (2–4%) oder Mischflora (10–11%) sind die am häufigsten vorkommenden Erreger.^{3, 6} Die meisten Infektionen entstehen intraoperativ. Hierfür spricht die Effizienz präventiver Massnahmen wie die perioperative Antibiotikaprophylaxe sowie technischer Hygienemassnahmen wie die hocheffiziente Raumluftpartikelfilterung, von der gezeigt werden konnte, dass sie zu einer signifikanten Reduktion von intraoperativ erworbenen Infektionen führt.

Diagnostik von Protheseninfektionen

Konventionelle Diagnostik

Die Diagnose eines akuten postoperativen Infekts oder eines hämatogenen Infekts ist oft einfach, weil die klinischen Zeichen wegweisend sind. Die Diagnose einer verzögerten (low-grade) Infektion ist aber oft schwierig und eine gute Zusammenarbeit von Orthopäden, Mikrobiologen und Infektiologen ist für das Management entscheidend. Zusammengefasst die

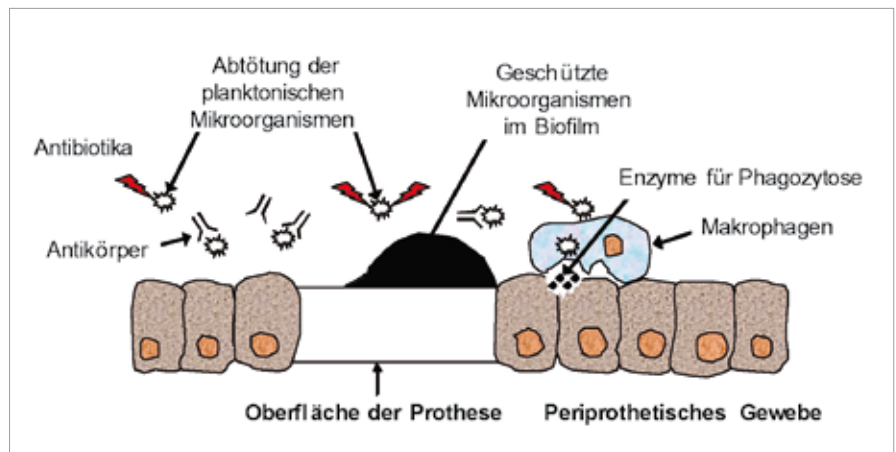


Abb. 1: Biofilm auf Prothesenoberfläche. Frei lebende (planktonische) Bakterien werden von Antibiotika und dem Immunsystem abgetötet, während adhärente Bakterien im Biofilm in der extrazellulären Matrix geschützt überleben

wichtigsten diagnostischen Mittel bei einer „Low-grade“-Infektion:

Laborparameter: Kein inflammatorischer Parameter wie Leukozyten, Leukozytendifferenzierung, C-reaktives Protein (CRP) oder Prokalcitonin (PCT) kann einen Protheseninfekt bestätigen oder ausschliessen. Die Blutsenkung wird in Europa nur mehr selten gemacht und kann wegen der fehlenden Sensitivität nicht empfohlen werden. CRP und PCT sind in der Regel postoperativ erhöht und normalisieren sich in den folgenden Tagen. Insbesondere die Dynamik der inflammatorischen Marker ist von diagnostischer Bedeutung. Zum Beispiel ist eine Erhöhung der Werte nach primärem Abfall postoperativ prädiktiv für eine postoperative Infektion. Die Rolle von PCT wurde in einer kürzlich publizierten orthopädischen Studie studiert. Es konnte keine Verbesserung gegenüber dem weniger teuren CRP bei lokalisierten Infekten gezeigt werden.

Gelenkspunktion: Die Gelenkspunktion ist ein wichtiges diagnostisches Mittel, um eine Protheseninfektion zu diagnostizieren. Für die Ermittlung der Zellzahl und die Differenzierung muss das Punktat in ein Röhrchen mit Antikoagulationsmittel gegeben werden (z.B. EDTA), das für die Mikrobiologie (Gramfärbung und Kultur) nativ geschickt wird. Bei einer Zellzahl von >1.700 Leukozyten/µl (Knieprothese) bzw. >4.200 Leukozyten/µl (Hüftprothese) und/oder einem neutrophilen Granulozytenanteil von >65% (Knieprothese) bzw. >80% (Hüftprothese) ist eine Protheseninfektion sehr wahrscheinlich.⁸

Intraoperative Diagnostik: Die makroskopische Beurteilung durch den Orthopäden ist ein wichtiges Diagnosekriterium: Ist die Prothese mit Eiter bedeckt und oder gelockert, ist dies ein starkes Kriterium für eine Infektion. Mindestens 3 Gewebepopsien sollten aus makroskopisch auffälligen Bezirken entnommen werden. Sie

Klassifikation	Beginn der Symptome nach Implantation	Pathogenese	Typische Erreger
Frühinfektion	<3 Monate	Intraoperativ oder früh postoperativ erworben	Virulente Mikroorganismen wie <i>Staphylococcus aureus</i> oder gramnegative Erreger
Verzögerte (low-grade) Infektion	3–24 Monate	Intraoperativ erworben	Wenig virulente Mikroorganismen wie Koagulase-negative Staphylokokken oder <i>Propionibacterium acnes</i>
Spätinfektion	>24 Monate	Vor allem hämatogene Infektionen	Typisch durch virulente Mikroorganismen wie <i>S. aureus</i> , Streptokokken oder gramnegative Erreger (Hautinfekt, Pneumonie, Harnwegsinfektionen)

Tab.: Klassifikation von Protheseninfektionen

werden nativ (ohne Zusatz) möglichst schnell in ein mikrobiologisches Labor zur Kultur gebracht. Um auch langsam wachsende Bakterien wie Anaerobier oder spezielle Bakterienformen (z.B. sogenannte „Small-colony variants“-Bakterien) zu erfassen, wird eine Bebrütungszeit von 10–14 Tagen empfohlen.² Bei kulturnegativen Infektionen bestätigt uns eine akute Entzündung histopathologisch (definiert als mehr als 5 neutrophile Granulozyten pro „High power“-Gesichtsfeld) die Protheseninfektion.

Neue diagnostische Tests

Sonikation von explantierten Prothesen: Durch Sonikation (Ultraschall) können Mikroorganismen von der Oberfläche des infizierten Implantats entfernt werden (Abb. 2). Vor der Sonikation wird Flüssigkeit eingefügt, damit die Ultraschallwellen die ganze Implantatoberfläche erfassen. Die nach der Sonikation entstandene Flüssigkeit (das Sonikat) wird für Kulturen angesetzt und kann für andere Methoden (zum Beispiel PCR) verwendet werden. Somit ist im Fall einer Entfernung des Implantats (oder dessen mobiler Teile) eine Diagnostik am Ort der Infektion möglich. Mittels der Sonikation können bis 10.000-mal mehr Bakterien als mit Gewebeproben nachgewiesen werden (79% vs. 61%, $p < 0,001$, Spezifität von 99%).³ Damit können Mischinfektionen und unterschiedliche Bakterien-Morphotypen besser nachgewiesen werden. Die Sensitivität ist insbesondere bei Patienten mit vorangegangener Antibiotikatherapie verbessert, weil die im Biofilm geschützten Bakterien besser überleben. Auch Teile der Prothese (z.B. mobile Teile aus Polyethylen oder einzelne Schrauben) können mit dieser Methode analysiert werden. Das Implantat wird aseptisch im Operationssaal aus dem Körper entfernt und im sterilen Behälter ins Mikrobiologielabor transportiert. Nach Zusatz von Ringerlösung wird das Implantat kräftig geschüttelt und für 1 Minute dem Ultraschall



Abb 2: Vergleich der Kultur des Gewebebiopsie und der Flüssigkeit nach der Sonikation (Sonikat)

ausgesetzt (40 kHz, 0,1–0,2 W/cm²). Die entstehende Flüssigkeit (Sonikat) wird mikrobiologisch verarbeitet und die Bakterienmenge quantitativ angegeben (Anzahl von koloniebildenden Einheiten pro ml Sonikationsflüssigkeit).

Molekulardiagnostik: Von den molekularen Methoden wie der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) erhofft man sich eine verbesserte Diagnostik bei Protheseninfekten, insbesondere bei Patienten, welche vor der Probenentnahme eine Antibiotikatherapie erhalten haben. Die bisherigen Studien haben die PCR vor allem in der Gelenkflüssigkeit und im Gewebe untersucht. Die nicht überzeugenden Daten waren einerseits bedingt durch die niedrigere Sensitivität und Spezifität bei durchgeführter Breitspektrum- (eubakterieller) PCR (16S rDNA) und andererseits konnte durch eine spezifische PCR jeweils

nur ein Erreger nachgewiesen werden. Bei unbekanntem Erreger oder Mischinfektionen war diese Diagnostik nicht zu empfehlen. In einer kürzlich durchgeführten Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass mittels einer Multiplex-PCR aus der Sonikationsflüssigkeit eine verbesserte Sensitivität im Vergleich zur Sonikationskultur erreicht werden kann (62% vs. 78%, $p < 0,01$).¹ Vor allem bei Patienten, die bereits eine Antibiotikatherapie erhalten hatten, konnte die Sensitivität

von 42% auf 100% gesteigert werden. Die nicht erkannten Erreger waren Propionibacterium acnes und Corynebacterium species, welche im Kit der Multiplex-PCR nicht enthalten sind. Mit einer modifizierten Multiplex-PCR könnte die Diagnostik somit deutlich verbessert werden.

Ausblick

Durch die aktive Forschung in der Protheseninfektiologie sind in den letzten Jahren viele neue Aspekte in die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie eingegangen. Auch in der Diagnostik werden zurzeit interessante neue Methoden getestet. Zum einen mit der Mikrokalorimetrie,^{9, 10} welche mittels Hitzemessung (in Joule) kleinste Mengen (1 bis 10 Kolonien) an replizierenden Bakterien detektieren kann (Abb. 3). Falls es bei der Untersuchung von Flüssigkeit im Mikrokalorimeter zu einer exogenen Hitzebildung kommt, muss es sich um einen Infekt handeln, da nur Bakterien oder Pilze in dieser ausserhalb des Körpers Hitze produzieren können.¹⁰ Die „Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry“ (MALDI-TOF MS)-Analyse könnte zudem eine erfolversprechende Methode für eine rasche Identifizierung von wachsenden Keimen sein. Dank dieser 2 neuen Methoden unter Zuhilfenahme der Sonikation konnte in verschiedenen internen Versuchen die Zeit bis zur Diagnose des infizierenden Keims auf 2 Stunden verkürzt werden.¹⁰

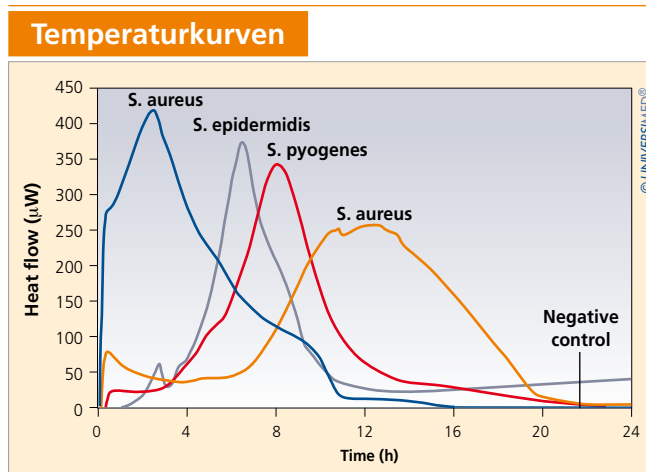


Abb. 3: Temperaturkurven von Sonikationsflüssigkeiten von entfernten orthopädischen Implantaten. Von 34 entfernten Prothesen zeigten 7 infizierte Prothesen eine Hitzeentwicklung, welche auf eine Replikation von Mikroorganismen zurückzuführen war. Bei den übrigen 27 nachweislich nicht infizierten Prothesen kam es zu keiner Hitzeentwicklung¹⁰

Referenzen

- ¹ Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wust J, Trampuz A: Improved Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection by Multiplex Polymerase Chain Reaction in Sonication Fluid of Removed Implants. *J Clin Microbiol* 2010
- ² Schafer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L: Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1403-1409
- ³ Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R: Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007; 357: 654-663
- ⁴ Trampuz A, Zimmerli W.: Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 243-251
- ⁵ Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA: Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1984; 73: 1191-1200
- ⁶ Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE: Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 1645-1654
- ⁷ Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE: Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 1982; 146: 487-497
- ⁸ Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R: Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004; 15; 117 (8): 556-62
- ⁹ Borens O, Nussbaumer F, Baalbaki R, Trampuz A: Update on implant related infections in orthopaedic surgery. *Diagnosis and treatment. Rev Med Suisse* 2009; 230: 2563-8
- ¹⁰ Trampuz A, Steinrücken J, Clauss M, Bizzini A, Furustrand U, Uckay I, Peter R, Bille J, Borens O: Nouvelles méthodes pour le diagnostique des infections liées aux implants. *Rev Med Suisse* 2010; 243: 731-4

Autoren: O. Borens¹, A. Trampuz²

¹Orthopädie und Traumatologie, Universitätsspital Lausanne, Schweiz

²Infektionskrankheiten, Universitätsspital Lausanne, Schweiz

E-Mail: olivier.borens@chuv.ch

E-Mail: andrej.trampuz@chuv.ch

ort100532

pharma-news

Kollagennahrung für das Bindegewebe: der neue Vita Pro-Flex® Drink

Sehnen und Gelenkkörper sind Gewebe mit relativ langsamem Stoffwechsel. Bei sportlicher Aktivität verlaufen die katabolen Prozesse wesentlich schneller als der Zellaufbau, aber nur qualitativ gutes Gewebe hält den Beanspruchungen im Leistungs- und Hobbysport stand. Damit der Sportler die entsprechenden Bausteine zur Verfügung hat, ist daher eine Substitution mit Nahrungsergänzungsmitteln sinnvoll, meint Dr. med. Bernhard Segesser von der Praxis-klinik Rennbahn in Muttenz.



Bernhard Segesser, Muttenz:
„Ich empfehle Vita Pro-Flex zur Unterstützung der Regeneration des Knorpels, der Sehnen und des gesamten Bindegewebes auch ohne vorhergehende Gewebsverletzung oder beim alternden Gewebe einzunehmen.“

Bernhard Segesser empfiehlt, Vita Pro-Flex zur Unterstützung der Regeneration des Knorpels, der Sehnen und des gesamten Bindegewebes auch ohne vorhergehende Gewebsverletzung oder beim alternden Gewebe einzunehmen.



Der neue Vita Pro-Flex® Drink aus dem Hause Vita Health Care verbessert die Kollagenernährung des Bindegewebes, wodurch bei Gewebsverletzungen der Sehnen-, Bänder- und Knorpelaufbau positiv beeinflusst wird. Ein Drink beinhaltet Kollagen-Hydrolysat, Glukosaminsulfat und Chondroitinsulfat, wodurch die Synthese und Wasseraufnahme im Knorpel gefördert werden, sowie Vitamin C und E für den optimalen Einbau der Aminosäuren in die Grundsubstanz des Bindegewebes und weiters zur Verbesserung der Elastizität.

Die Resultate randomisierter Studien zeigen, dass die Stimulation der Kollagen-II-Synthese im nativen Knorpelgewebe mit Kollagen-Hydrolysat eine schnellere Gewebssynthese, eine bessere Gelenksfunktion sowie eine Schmerzlinderung bewirken kann.

1 Drink enthält:

- 10g Kollagen-Hydrolysat
- 1.230mg Glukosaminsulfat
- 500mg Chondroitinsulfat
- 180mg Vitamin C
- 30mg Vitamin E + Schwefeldonator mit Zitrusgeschmack und ohne Zuckerzusatz

40 Sachets pro Packung

Quelle: Forschung aktuell Vita Health Care