

# Periprothetische Infektion des Kniegelenks

## Diagnostik und Therapie

P. Matzen, B.-M. Klapper, L. Beier

Periprothetische Infektionen stellen nach der Versorgung eines Kniegelenks die gravierendsten denkbaren lokalen Komplikationen dar. Ausgedehnte Vernarbungen nach vorausgegangenen Operationen oder Verletzungen, beeinträchtigte arterielle und venöse Durchblutung, ungenügend beherrschte Stoffwechselerkrankungen, chronische Arthritiden und Immunsuppressionen leisten ihnen Vorschub. Aus formellen, therapeutischen und prognostischen Gründen unterscheidet man Frühinfektionen von verzögerten und Spätinfektionen. Maurer und Ochsner (2006) sprechen während der ersten drei postoperativen Monate von Frühinfektionen, bis zum Ablauf von zwei Jahren von verzögerten, danach von Spätinfektionen. Bernd und Ewerbeck differenzieren nur zwischen Frühinfektionen während der ersten sechs Wochen und Spätinfektionen. Reichel (bei Kohn 2005) folgt einer Einteilung von Segawa et al. (1999) und sieht Frühinfektionen innerhalb der ersten vier postoperativen Wochen.

Eine ausschlaggebende Rolle für die Entstehung von Frühinfektionen spielen Fehler in der Asepsis während der Operation, aber auch während der Operationsvorbereitung und in der postoperativen Phase. Durch gewebsschonendes Vorgehen, die Einhaltung strenger Regeln für das Operationssaalregime einschließlich der Be- und Entlüftung, durch die Zumischung eines Antibiotikums zum Knochenzement (Buchholz, Engelbrecht, 1970) und möglicherweise auch durch eine einmalige Antibiotikagabe unmittelbar präoperativ, noch vor dem Aufpumpen der Blutleeremanschette ist es gelungen, die Infektionsrate auf etwa zwei Prozent während der ersten beiden postoperativen Jahre zu senken (Peersman et al., 2001, Zimmerli et al., 2004). Sie

liegt damit immer noch höher als bei der Endoprothetik des Hüftgelenks (Zimmerli, Ochsner, 2003).

Auch die oft blanden verzögerten Infekte stehen in der Regel mit einer Kontaminierung während der Operation in Zusammenhang, während die akut oder chronisch verlaufenden Spätinfektionen gewöhnlich hämatogen entstehen und ihren Ausgang nur ausnahmsweise von einem Infektionsherd in der unmittelbaren Nachbarschaft des Kunstgelenks nehmen. Als Ausgangspunkt kommen vor allem eitrige Erkrankungen der Mundhöhle, Appendizitiden, entzündliche Adnexprozesse, Erkrankungen der Atemwege und des Urogenitalsystems in Frage. Eine weitgehend vermeidbare Ursache späterer Infektionen ist im erhöhten Abrieb fehlimplantierter oder gelockerter Endoprothesen zu sehen: Die Fremdkörpergranulome schwächen die örtlichen Abwehrkräfte und die Funktion der Leukozyten und prädisponieren für die hämatogene Absiedlung von Erregern, die schon in geringer Zahl eine Infektion auslösen können (Friessecke, Wodtke, 2008). Von größerer Bedeutung als die seit der Implantation vergangene Zeit ist die Dauer der klinischen Symptomatik. Die Aussichten, durch konsequente Behandlung eine Ausheilung zu erreichen, sind während der ersten drei Wochen seit dem Auftreten der Infektionszeichen am besten. Sie liegen bei 100 Prozent (Kern et al., 2006).

Akute postoperative Infektionen sind meistens an den klassischen Entzündungszeichen erkennbar. Die Wundumgebung ist gerötet, der Wundverschluss verzögert sich, aus einem Wundabschnitt entleert sich eine „seröse“ Flüssigkeit, der Verband wird nicht trocken. Die Körpertemperatur ist mehr oder weniger stark erhöht, die CRP-Werte gehen nicht zurück oder sie steigen wieder an. Verzögerte Infektionen gehen oft auf wenig virulente Erreger zurück. Die Betroffenen klagen über schlecht lokalisierbare Schmerzen, das Gelenk neigt zur Bildung von trüben Ergüssen, die Beweglichkeit ist nicht zufriedenstellend. Spätinfektionen verlaufen akut oder von vornherein chronisch. Wieder auftretende Spon-

tan-, Bewegungs- und Nachtschmerzen, Nachlassen der Beweglichkeit, Schwellung („dickes Knie“) kennzeichnen das primär chronische Krankheitsbild. Eine plötzlich auftretende Fistelung muss als dringliches Alarmsignal angesehen werden, auch wenn ein Erregernachweis nicht immer sofort gelingt.

Im Falle einer in der postoperativen Phase auftretenden Infektion ist die Anamnese bekannt. Patienten mit verzögerten und mit Spätinfektionen fragt man nach der Art ihrer Beschwerden, nach dem Operationstermin und dem Zeitpunkt, an dem die lokale Symptomatik eingesetzt hat, ob (abends?) subfebrile oder febrile Temperaturen aufgetreten sind, nach einer verzögerten Wundheilung im Anschluss an die Implantation, nach wieder aufgetretenen oder fortdauernden Schmerzen, nach vorausgegangenen oder geplanten Operationen an anderer Stelle, nach Stoffwechselerkrankungen und Immundefiziten sowie nach einer Behandlung mit Antibiotika.

Wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Punktion des Gelenkes unter aseptischen Bedingungen. Der Einsatz von Lokalanästhetika verbietet sich, weil sie bakterizide Eigenschaften besitzen. Ein Erregernachweis ist meistens schon nach 24 oder 48 Stunden möglich. Das Punktat muss aber mindestens 14 Tage lang bebrütet werden (Schäfer et al., 2008). Mehr als etwa 2.000 Leukozyten im Milliliter Punktat bzw. ein Granulozytenanteil über 60 bis 65 Prozent lassen eine Infektion sehr wahrscheinlich erscheinen (Mason et al., 2003, Trampuz et al., 2004). Der Eiweißgehalt liegt höher als der gesunder Synovia, der Glukosegehalt niedriger. Nach paralleler aerober und anaerober Bebrütung werden am häufigsten koagulasenegative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, seltener Streptokokken, Enterokokken, gramnegative Stäbchen oder Anaerobier nachgewiesen (Zimmerli, Sendi, 2005, Schäfer et al., 2008, Roch, 2010). Nicht selten finden sich mehrere Keime oder „Problemkeime“ wie MRSA und MRSE. Die zusätzliche Verimpfung von Punktat in Blutkulturflaschen kann sinnvoll sein und

die Ausbeute erhöhen (von Essen, Holta, 1986). Diese modernen Systeme bieten auch empfindlichen Keimen auf dem Transport nahezu ideale Wachstumsbedingungen. Wegen zu beachtender Besonderheiten sollte vorab mit dem Labor Kontakt aufgenommen werden.

Nach vorausgegangen Infektionen mit Mykobakterien kommen diese als Erreger sehr selten auch einmal in Betracht (Eid et al., 2007). Sie sind mit den üblichen Nährmedien gewöhnlich nicht anzüchtbar. Der Untersucher ist daher auf die besondere Fragestellung hinzuweisen, damit die nötigen Schritte zur Anzucht bzw. zum molekularbiologischen Nachweis veranlasst werden können (zum Beispiel Ansatz im Tuberkuloselabor oder Fremdversand). Der Keimnachweis wird dadurch erschwert, dass vor allem eigentlich apathogene Erreger auf den Oberflächen der Implantate, insbesondere auf Polyäthylen, unter Veränderung ihres Stoffwechsels und ihrer Gestalt einen Biofilm bilden, der ihre Resistenz gegen körpereigene Abwehrkräfte und gegen Antibiotika erhöht (siehe z.B. Lohmann et al., 2007). Antibiotogramme geben daher in erster Linie über die Art und die Angreifbarkeit der freien, planktonischen Keime Auskunft (Stewart, Costerton, 2001, Kern et al., 2006). Auch der vorausgegangene (untaugliche) Versuch, durch die Gabe von Antibiotika „auf Verdacht“ einen vermuteten Infekt zu beherrschen, führt zu Fehlern bei der Bestimmung von Erregern und Resistenz. Die kalkulierte Antibiotikazufuhr beispielsweise mit Rifampicin und Doxycyclin darf erst nach der Entnahme von Gelenkflüssigkeit und gegebenenfalls Blut zur Erregerbestimmung einsetzen. Eine antibiotische Behandlung vor der Materialentnahme für den Erregernachweis ist als fehlerhaft anzusehen. Das Sekret frischer Operationswunden und von Fisteln ist oft mit Hautkeimen kontaminiert und für die Untersuchung nur eingeschränkt geeignet. Die Kuretierung von Fisteln geht mit der Gefahr einher, weitere Infektionserreger mit dem Instrument von der Haut in das Gelenk einzutragen.

Spätestens wenn sich nach 14-tägiger Bebrütung kein Keimwachstum gezeigt hat, der Verdacht auf eine periprotetische Infektion aber weiter besteht, kommt die Gewebsentnahme in Betracht. Lohmann et al. (2008) empfehlen die Entnahme von zwei bis vier Proben für die bakteriologische und von einer für die histologische Diagnostik. Sie werden am schonendsten arthroskopisch entnommen. Jeder im Mikroskop erkennbare neutrophile Granulozyt ist einer zu viel, mehr als fünf neutrophile Granulozyten im Gesichtsfeld bei 40-facher Vergrößerung gelten als Infektionsbeweis (Gollwitzer et al., 2006, Morawietz et al., 2009) unterscheiden an Hand der Zahl neutrophiler Granulozyten zwischen sterilen und infektiösen Lockerungen: 23 und mehr in zehn Gesichtsfeldern mit einem Durchmesser von 0,625 mm lassen die histopathologische Diagnose einer infektiösen Lockerung zu. Das Verfahren weist eine sehr hohe Sensitivität auf, die Spezifität liegt sogar bei 100 (Gollwitzer et al., 2006).

Eine beschleunigte BSG und erhöhte CRP-Werte besitzen zwar eine hohe Sensitivität, aber nur eine geringe Spezifität. Eine normale BSG und normale CRP-Werte lassen eine periprotetische Infektion aber weitestgehend ausschließen. Die Zahl der Leukozyten im Differenzialblutbild ist wegen ihrer niedrigen Sensitivität für die Diagnostik periprotetischer Kniegelenksinfektionen ohne diagnostische Relevanz, zumal chronische Verläufe die Leukozytenzahl meist nicht erhöhen. Die Bestimmung des hochsensitiven und hochspezifischen Interleukin-6-Wertes im Serum ist technisch aufwendig und teuer und bleibt den Fällen vorbehalten, in denen ein Erregernachweis nicht gelingt, der Verdacht auf eine Infektion aber weiter besteht. Ähnliches gilt für das Prokalcitonin. Eine Bakteriämie ist nur bei septischen Zuständen zu erwarten, die Anlage von Blutkulturen gewöhnlich überflüssig. Über die diagnostische Bedeutung erhöhter LBP-Werte (Lipopolysaccharid-bindendes Protein), die bevorzugt lokale Infektionen anzeigen sollen, liegen bisher keine validierten Daten

für periprotetische Infektionen vor (Lequier et al., 2000).

Wenn eine periprotetische Infektion unmittelbar postoperativ aufgetreten ist, kann auf eine erneute Röntgenkontrolle in der Regel verzichtet werden. Im Übrigen gehört der röntgenologische Ausschluss von Implantatlockerungen zum diagnostischen Standardprogramm. Die 3-Phasenszintigraphie des Skeletts und die Leukozytenszintigraphie eignen sich wegen ihrer hohen Sensitivität zum Infektionsausschluss vor allem bei älteren Prozessen. Bei Verdacht auf eine frische Infektion sollte ihnen keine wertvolle Zeit geopfert werden. Die verhältnismäßig teure Positronenemissionstomographie (PET) mit Hilfe von mit Fluor-18 markierter Glukose besitzt neben einer hohen Sensitivität auch eine ziemlich hohe Spezifität. Das Verfahren ist bisher nicht überall verfügbar.

Die besten Aussichten, mit einer geeigneten Therapie eine Infektanierung zu erreichen, bestehen in den ersten drei Wochen seit dem Auftreten der klinischen Symptomatik. Das gilt für Frühinfektionen wie für verzögerte und Spätinfektionen. Wenn das operierte Kniegelenk „auffällig“ bleibt und der CRP-Wert im Anschluss an eine KTEP-Implantation keine deutliche Tendenz zur Normalisierung zeigt, wird punktiert und mit einer hochdosierten kalkulierten, möglichst bald aber gezielten Antibiotikazufuhr begonnen. Wenn sich der Lokalbefund danach nicht umgehend bessert und der CRP-Wert nicht stetig abnimmt, besteht die Indikation zur operativen Revision. Die weitere alleinige Antibiotikagabe genügt nicht. Zum Zeitpunkt der erneuten Operation dürften die Ergebnisse der Erreger- und der Resistenzbestimmung vorliegen, sodass schon vorher mit der gezielten Antibiotikagabe begonnen werden kann. Die Effizienz der Antibiotika muss im Antibiotogramm nachgewiesen worden sein, sie müssen den zu erwartenden bakteriellen Film auf den metallenen Implantaten vernichten können, sie müssen in der schwer zugänglichen Grenzzone zwischen Implantaten und Knochen bakterizid wirksam werden und sie müssen trotz ausrei-

chend hoher Dosierung verträglich sein. Die lokale Applikation von mit Gentamicin oder Vancomycin beschickten Kollagenvliesen scheint zusätzlich effektiv zu sein (Kern et al., 2006). Bei der medikamentösen Therapie von schwer zu behandelnden Gelenkinfektionen kann die Kombination mit Fosfomycin die Möglichkeiten erweitern. Dabei handelt es sich um ein Breitspektrum-Antibiotikum der Reserve mit einzigartiger niedrigmolekularer Struktur ohne chemische Verwandtschaft und ohne Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika. Es kann zum Beispiel bei Staphylokokkeninfektionen zusammen mit anderen Antibiotika eingesetzt werden. Hervorzuheben ist seine gute Gewebepenetration. Wegen des hohen Natriumgehalts ist auf eine mögliche Hypernatriämie zu achten (Stille et al., 2006, Scheffer et al., 2008).

Die Wunde wird mindestens so weit eröffnet wie bei der Implantation. Eine effiziente Befreiung des Inlays von dem anhaftenden Bakterienfilm ist nicht möglich (Wodtke, Löhr, 2008). Es wird daher ebenso wie nekrotisches Gewebe entfernt. Nicht gelockerte metallene Fremdkörper bleiben in situ und werden mechanisch und mittels Jetlavage gereinigt. Es bietet sich allerdings an, frisch zementfrei implantierte Femur- und Tibiaimplantate ebenfalls zu entfernen, solange die knöcherne Integration noch nicht allzu weit fortgeschritten und eine Entfernung ohne größeren Aufwand möglich ist. Das Inlay wird durch ein neues und nicht durch einen ad hoc aus Knochenzement geformten Abstandhalter – Spacer – ersetzt (vgl. Kern et al., 2006), auch wenn sich die Notwendigkeit einer nochmaligen Wundrevision ergeben kann, bei der ein erneuter Inlaywechsel erforderlich werden würde. Die Wunde wird zweifach drainiert. Dem Verschluss der Kapsel folgt die durchgreifende Subkutan- und Hautnaht. Das entnommene Gewebe wird zur bakteriologischen und histologischen Untersuchung, das Inlay zur bakteriologischen Untersuchung eingeschickt, um gegebenenfalls die Antibiotikatherapie modifizieren zu kön-

nen. Die Nachbehandlung richtet sich nach dem Lokalbefund und den Entzündungsparametern im Blut. Wenn die örtlichen Entzündungszeichen rasch verschwinden und der CRP-Gehalt des Serums schnell sinkt, kann unter fortgesetzter kurzfristiger CRP-Kontrolle mit der krankengymnastischen Nachbehandlung wie nach einer Primäroperation begonnen werden. Die Antibiotikazufuhr beendet man nach Ablauf der 4. postoperativen Woche.

Genauso behandelt man verzögerte und Spätinfekte unter der Voraussetzung, dass die Entzündungssymptomatik noch nicht länger als drei Wochen besteht. Die Erfolgsaussichten dieses Vorgehens geben Wodtke und Löhr (2008) mit 50 bis 60 Prozent an. Die Sanierung einer akuten periprothetischen Kniegelenksinfektion mit MRSA allein durch Weichteilrevision, Inlaywechsel und Antibiotikagabe, also ohne Wechsel auch der metallenen Implantate, gelingt bei höchstens 20 Prozent der Patienten (Bradbury et al., 2009). Art und Virulenz der Erreger spielen also eine ausschlaggebende Rolle. Auf die trotz sachgerechter Behandlung immer noch hohe Rezidivgefahr nach Infektionen mit MRSA und MRSE weisen auch Parvizi et al. (2009) hin. Wenn die Behandlung nicht zum gewünschten Ziel geführt oder wenn eine Infektsymptomatik mehr als drei Wochen bestanden hat, kommt die totale Wechseloperation in Betracht: In pneumatischer Blutsperre wird infiziertes Gewebe sorgfältig reseziert, falls erforderlich unter Opferung von Bandstrukturen. Alle Implantate werden auch dann entfernt, wenn kein Anhalt für eine Lockerung besteht. Entfernt werden auch Fadenreste von der vorausgegangenen Operation, der gesamte Knochenzement, Sequester und gegebenenfalls weitere Fremdkörper. Die Wunde wird mittels Jetlavage von lockeren Gewebsanteilen und von Zementresten befreit. Nach dem Öffnen der Blutsperremanschette sind nicht oder mangelhaft durchblutete Knochen- und Gewebsareale erkennbar. Sie werden nachträglich reseziert. Im Rahmen desselben Eingriffs kann die Reimplantation erfol-

gen (Frießecke, Wodtke, 2004). Lohmann et al. (2007) befürworten den einzeitigen Implantatwechsel, wenn der Erreger und sein Verhalten gegen Antibiotika bekannt ist, weil nur dann eine gezielte lokale Antibiotikazufuhr durch Beimischung zum Knochenzement und eine effektive systemische Antibiotikabehandlung möglich ist. Auch Wodtke und Löhr (2008) sehen den einzeitigen totalen Wechsel unter den gegebenen Umständen als Goldstandard an: Der Keim und seine Empfindlichkeit und Resistenz gegen Antibiotika muss bekannt sein und selbstverständlich müssen ein erfahrener Operateur und ein erfahrener Mikrobiologe zu Verfügung stehen.

Die Verwendung zu zementierender Implantate bietet sich aus mechanischen Gründen fast immer an. Dem Knochenzement kann das als wirksam bestimmte Antibiotikum zugemischt werden. Seine Menge sollte höchstens zehn Prozent der Gesamtmenge ausmachen, um die Stabilität nicht zu beeinträchtigen (Frommelt, 2004). Zementiert werden dürfen nur die Auflageflächen der Implantate am distalen Femur und an der proximalen Tibia, keinesfalls intramedulläre Verlängerungen. Die Wahl der Implantate hängt von dem erforderlichen Umfang der vorhergehenden Weichteil- und Knochenresektion ab. Im Vordergrund steht die Infektsanierung, der das Implantat angepasst werden muss. Die Verwendung von teilgekoppelten oder gekoppelten Endoprothesen ist daher oft nicht zu umgehen.

Die Wunde wird zweifach drainiert und spannungsfrei durch Kapselnaht und durchgreifende Subkutan- und Hautnaht verschlossen, bei Bedarf auch mit Hilfe eines Lappens. SpülsaugdRAINAGEN bilden „Spülstraßen“ und gehen mit der Gefahr der Inokulation von Keimen einher (siehe z.B. Kern et al., 2006). Auf ihre Anlage muss daher verzichtet werden. Dem Eingriff schließt sich eine vierwöchige Antibiotikatherapie an. Die Nachbehandlung richtet sich auch hier nach dem Lokalbefund und insbesondere nach dem CRP-Wert.

Wenn eine sichere Infektsanierung nicht zweifelsfrei gelingt, insbeson-

dere wenn eine Fisteleiterung bestanden oder das Implantat freigelegen hat oder wenn schwer beherrschbare Keime nachgewiesen worden sind, ist an einen zweizeitigen Wechsel zu denken, um den Weichteilen Gelegenheit zur Erholung zu bieten. Nach Wundrevision und Entnahme aller Fremdkörper wird ein Spacer zwischen die Resektionsflächen von Femur und Tibia gebracht, der das narbige Schrumpfen des periartikulären Gewebes verhindert. Es besteht allerdings die Gefahr, dass der Fremdkörper die Ausheilung des Infekts stört. Sicherer, aber aufwendiger ist die Verwendung eines Fixateur externe. Peters et al. (2009) befürworten für zweizeitige totale Wechseloperationen die Interimsversorgung mit industriell hergestellten beweglichen Spacern. Wenn der Infekt auf diesem Wege noch nicht beherrscht werden konnte, muss erneut revidiert werden. Die Fortführung der Antibiotikatherapie allein führt ebenso wenig zum Ziel wie die nachträgliche Anlage einer Spülsaugdrenage. Maurer und Ochsner (2006) empfehlen nach der Explantation eine 6-wöchige Antibiotikabe-

handlung, der eine 2-wöchige Pause bis zur Neuversorgung folgt, nach Kontrolle der Entzündungsparameter und unter Wiederaufnahme der Antibiotikatherapie.

Die funktionellen Ergebnisse hängen von der Dauer und von der Intensität des Infekts und von den zur Beherrschung erforderlichen Maßnahmen ab. Keine nennenswerten Einschränkungen sind zu erwarten, wenn bei frischen Infektionen Weichteilrevision und Inlaywechsel zum Ziel geführt haben. Ausgedehnte Sanierungsmaßnahmen zur Behandlung anhaltender und ausgedehnter Eiterungen bringen zwangsläufig schlechtere oder schlechte funktionelle Resultate. Auch der zweizeitige Implantatwechsel an sich führt in der Regel zu einem bescheideneren Bewegungsumfang als der einzeitige.

Sollte eine Infektsanierung nicht gelingen, ist im Allgemeinen die Arthrodesis des Gelenks indiziert, zweckmäßigerweise mit dem Fixateur externe. Als seltene ultima Ratio kommt – vor allem bei anders nicht beherrschbaren Allgemeininfektionen – auch die Oberschenkelamputation in Frage.

Wegen der Bedeutung der hier behandelten Problematik soll abschließend auf einige leicht zugängliche Informationsquellen hingewiesen werden, die vor allem bei der Infektionsprophylaxe hilfreich sein können:

Empfehlungen zur Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50 (2007) 377-399. – Kommentar der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut zu den Empfehlungen zur „Prävention von postoperativen Infektionen im Operationsgebiet“. Ebenda 50 (2007) 1581. – Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. Ebenda 43 (2000) 644-648. – Leitlinie „Hygienemaßnahmen bei intraartikulären Punktionen und Injektionen“. AWMF-Leitlinienregister Nr. 029/2006. Dt. Ges. Orthop. orthop. Chir., Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene der AWMF.