Initialtherapie von

Knochen- und Gelenksinfektionen

Leitlinien Update 2016

MG Vossen
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien / AKH Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

© Vossen MG

Offenlegung

Von folgenden Pharmafirmen erhielt ich Forschungsunterstützungen, Einladungen zu Kongressen, Honorare für Beratungs- oder Vortragstätigkeiten bzw. Unterstützungen für von mir organisierte Fortbildungsveranstaltungen: Astellas, Chiesi, Ducest medical, MSD, Sandoz, Vivostat

Bezüglich des folgenden Vortrages besteht kein Interessenskonflikt

© Vossen MG

Die Arbeitsgruppe

Christian Eckmann

Rainer Gattringer

Matthias Militz

Florian Thalhammer

Andrej Trampuz

Matthias Gerhard Vossen

© Vossen MG

Probleme

- Großteils (über-)alte Literatur – insbes. für Beta-Laktame
- Wenige randomisierte kontrollierte Studien oder Metaanalysen nach aktuellen Standards
  - Kaum Studien für einzelne Indikationen – Erregerfokussierte Studien?
  - Pädiatrische Studienergebnisse übernehmbar?
- Dadurch kaum Evidenzgrad I, wenig IIa Empfehlungen möglich

Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten quasi experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontroll-Studien)
IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

© Vossen MG

Was gibt es neues?

- Glycopeptide
  - Dalbavancin
  - Oritavancin
  - Telavancin
- Cephalosporine V
  - Ceftobiprol
  - Ceftarolin
- Oxazilidinone
  - Tedizolid
- Bessere Evidenz für die Verwendung von Fosfomycin

© Vossen MG

Was gibt es neues?

- Cephalosporine V
  - Prinzipiell ist die Verwendung von Beta-Laktamen erstrebenswert
  - Bislang jedoch keine RCTs zu Ceph V bei Osteomyelitis
  - Keine Zulassung
  - Bedenken aufgrund beobachteter Resistenzausbildung[1]
- Dalbavancin
  - Reizvoll aufgrund der einmal wöchentlichen Gabe
    - Gute Einzel-Erfahrungen mit wiederholter Gabe bis zu 8 Wochen
  - 1,5g non inferior zur Standarddosis[4] – Wiederholung alle 2 Wochen?
  - Ausreichende Knochenspiegel im Tiermodell[2]
  - Gefährlich aufgrund der langen Halbwertszeit (VRE Induktion?, Allergien)
  - Keine Zulassung
- Oritavancin
  - Nur für einmalige Gabe zugelassen, keine Erfahrungen mit Mehrfachgabe
  - Erhöhtes OM Risiko in SOLO II Studie[3]
  - Lange Halbwertszeit

1. Sanchez EH,. J Antimicrob Chemother 2016.
2. Solon EG, Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3008–10.
3. Corey GR, Clin Infect Dis 2015; 60: 254–62.
4. Dunne MW, Clinical Infectious Diseases. 2015.

© Vossen MG

Was gibt es neues?

– Bakteriostatisch vs. Bakterizid in der Behandlung der OM?

Table 2 Odds ratios of variables associated with infection remission rate (unmatched multivariate logistic regression analysis).

n = 612	Univariate analysis	Multivariate analysis
Female sex	1.3 (0.9–2.0)	n.a.
Age (as continuous variable)	1.0 (0.99–1.02)	n.a.
Bacteraemia	1.4 (0.8–2.4)	1.3 (0.8–2.1)
Prosthetic joint infection	1.4 (0.9–2.2)	0.6 (0.3–1.1)
Chronic osteomyelitis	0.5 (0.3–1.1)	0.5 (0.2–1.5)
Septic native joint arthritis	***0.5 (0.3–0.8)***	***0.6 (0.4–0.9)***
Infection caused by:		
S. aureus	1.3 (0.9–2.0)	n.a.
MRSA	***0.5 (0.3–0.9)***	n.a.
Streptococcus spp	1.5 (0.8–3.1)	n.a.
Gram-negative spp	***0.5 (0.3–0.9)***	0.6 (0.3–1.1)
Polymicrobial	1.1 (0.4–2.6)	n.a.
Immune suppression[a]	1.1 (0.2–5.6)	0.9 (0.1–6.9)
Bactericidal antibiotic for >75% of doses	1.4 (0.8–2.2)	1.2 (0.7–2.1)
Specific agent used:		
Clindamycin	1.0 (0.5–1.9)	1.0 (0.97–1.09)
Co-trimoxazole	***0.5 (0.5–0.9)***	n.a.
Vancomycin	0.8 (0.5–1.3)	0.5 (0.1–2.5)
Rifampicin in combination	1.5 (0.9–2.4)	n.a.
Number of surgical interventions	***0.8 (0.8–0.9)***	***0.8 (0.8–0.9)***
Debridements only	0.8 (0.4–1.6)	n.a
Two-stage exchanges	1.7 (0.8–3.7)	n.a.
Arthrodeses	0.6 (0.2–1.7)	n.a.
Total antibiotic therapy (continuous variable)	1.0 (0.99–1.01)	1.0 (0.6–1.6)
Parenteral therapy (continuous variable)	1.0 (0.99–1.01)	0.7 (0.4–1.1)

Results are displayed as odds ratio (95% confidence interval).
Variables in bold and *italic* are statistically significant (two-tailed p value <0.05).
[a] Diabetes mellitus, immune suppressive therapy, dialysis, cirrhosis (CHILD class C), human immunodeficiency virus infection, systemic cancer.

Betz M, Journal of Infection. 2015 Jul;71(1):144–6.

© Vossen MG

Was gibt es neues?

- Bakteriostatisch vs. Bakterizid in der Behandlung der OM?
  - 602 Patienten, retrospektive Analyse einer prospektiven Studie
  - Remissionsrate 84% nach 2,6 Jahren, 16% Lokalrezidive
  - 77% bakterizide Antibiotika
  - Therapiedauer: Bakteriostatisch 49 Tage, bakterizid 56 Tage (p=0,5)
  - Kein Unterschied in der Remissionsrate 85% vs 80% (p=0,221)
  - Auch für Protheseninfekte oder chronische OM kein Vorteil

Table 2 Odds ratios of variables associated with infection remission rate (unmatched multivariate logistic regression analysis)

n = 612	Univariate analysis	Multivariate analysis
Diabetes[a]	1.1 (0.9–2.0)	n.a.
Age (as continuous variable)	1.0 (0.99–1.02)	n.a.
Bacteremia	1.4 (0.8–2.4)	1.3 (0.8–2.1)
Bioprosthetic joint replacement	1.4 (0.9–2.2)	0.6 (0.3–1.1)
Chronic osteomyelitis	0.5 (0.3–1.1)	0.5 (0.2–1.5)
Septic native joint arthritis	***0.5 (0.3–0.8)***	***0.6 (0.4–0.9)***
Pathogen (ref. CoNS)		
S. aureus	1.3 (0.9–2.0)	n.a.
MRSA	***0.5 (0.3–0.9)***	n.a.
Streptococcus spp	1.5 (0.8–3.1)	n.a.
Gram-negative spp	***0.5 (0.3–0.9)***	0.6 (0.3–1.1)
Polymicrobial	1.1 (0.4–2.6)	n.a.
Immune suppression	1.1 (0.2–5.8)	0.9 (0.1–6.9)
Bactericidal antibiotic for >75% of doses	1.4 (0.8–2.2)	1.2 (0.7–2.1)
Clindamycin	1.0 (0.5–1.9)	1.0 (0.97–1.09)
Co-trimoxazole	***0.5 (0.5–0.9)***	n.a.
Vancomycin	0.8 (0.5–1.3)	0.5 (0.1–2.5)
Rifampicin in combination	1.5 (0.9–2.4)	n.a.
Number of surgical interventions	***0.8 (0.8–0.9)***	***0.8 (0.8–0.9)***
Debridements only	0.8 (0.4–1.6)	n.a
Two-stage exchanges	1.7 (0.8–3.7)	n.a.
Arthrodeses	0.6 (0.2–1.7)	n.a.
Total antibiotic therapy (continuous variable)	1.0 (0.99–1.01)	1.0 (0.6–1.6)
Parenteral therapy (continuous variable)	1.0 (0.99–1.01)	0.7 (0.4–1.1)

Results are displayed as odds ratio (95% confidence interval).
Variables in bold and *italic* are statistically significant (two-tailed p value < 0.05).
[a] Diabetes mellitus, immune suppressive therapy, dialysis, cirrhosis (CHILD class C), human immunodeficiency virus infection, systemic cancer.

Betz M, Journal of Infection. 2015 Jul;71(1):144–6.

© Vossen MG

Was gibt es neues?

- Diagnostik- / Therapiealgorithmen in Protheseninfektionen
  - Debridement, antibiotics, irrigation and **retention**
    - Biofilm-aktive Substanzen
  - Sonikation
  - Multiplex PCR

…

„Infizierte Prothesen sollten moglichst durch den Ausbau bzw. Wechsel nach groszügigem chirurgischem Debridement und einer Antibiotika-Therapie in maximaler Dosierung saniert werden. Nur bei lebensbedrohlichen Kontraindikationen ist vom operativen Prothesenwechsel abzuraten. Heilungen unter konservativer Therapie sind sehr selten.“ PEG Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010

© Vossen MG

Osteomyelitis

- Infektion des Markraumes
- Hämatogen vs. traumatisch / postoperativ
- Keine Unterscheidung zwischen Ostitis und Osteomyelitis mehr
- Chronifizierung einer akuten OM in 10-30% aller Fälle
- Erregeridentifikation vor Threrapiebeginn anstreben
  - Knochenbiopsie
  - Tiefe Abstriche[1]
  - Blutkultur

1) Malone M, Diabetes/Metabolism Research and Reviews. Mai 2013;n/a–n/a
Walter G, Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 257–64. Corti N, Arch Dis Child. 2003 Jun;88(6):512–6. Meissner A, Infection. 1989 Jun;17(3):146–51. Fernandez-Valencia JE, Chemotherapy. 1976;22(2):121–34. Poeppl W, Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov;55(11):4999–5003. Lingscheid T, Antimicrob Agents Chemother. 2015 Feb;59(2):859–63. Tuchscherr L, J Antimicrob Chemother. 2016 Jan 2;71(2):438–48.

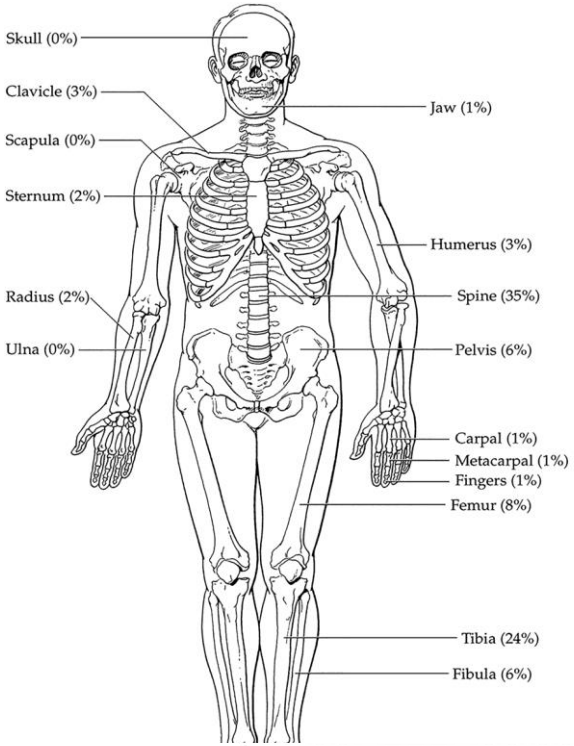
Osteomyelitis

- Abdeckung von Staphylo- und Streptokokken unabhängig von Genese
- Gesamttherapiedauer mindestens 6 Wochen
- Kombinationstherapie mit Fosfomycin in den ersten 2 Wochen unabhängig von Genese erwägenswert
  - Jedoch keine Aktivität gegen *S. aureus* SCV / Persister

1) Malone M, Diabetes/Metabolism Research and Reviews. Mai 2013;n/a–n/a
Walter G, Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 257–64. Corti N, Arch Dis Child. 2003 Jun;88(6):512–6. Meissner A, Infection. 1989 Jun;17(3):146–51. Fernandez-Valencia JE, Chemotherapy. 1976;22(2):121–34. Poeppl W, Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov;55(11):4999–5003. Lingscheid T, Antimicrob Agents Chemother. 2015 Feb;59(2):859–63. Tuchscherr L, J Antimicrob Chemother. 2016 Jan 2;71(2):438–48.

Hämatogene Osteomyelitis

- Ca. 20% aller Osteomyelitis Fälle
- Inzidenz bei Kindern und männlichen Pat. > 60a am höchsten
- Meist Monoinfektionen durch *S. aureus*
- Seltener Streptokokken oder Enterobakterien
- Spondylodiscitis mit 35% häufigste Manifestation
- Deutliche Zunahme der Inzidenz seit 1970



Organisms	%
Staphylococcus aureus	48
Staphylococcus epidermidis	7
Streptococci species	8
Pseudomonas species	3
Anaerobes	3
Escherichia coli	1
Proteus species	1

Kremers HM, J Bone Joint Surg Am 2015; 97: 837–45.

Therapie hämatogene Osteomyelitis

- Bei Verdacht auf *Staphylokokkus aureus* Infektion
  - Flucloxacillin Ib A
    - 1 RCT, non-inferiority von RIF/CTX vs Cloxacillin in OM
    - Mehrere RCTs für Staphylokokken Infektionen mit OM als Subgruppe
  - Cephalosporine I oder II Ib A
- Bei Verdacht auf Gram positive Infektion
  - Clindamycin IIb B
  - Cephalosporine I oder II Ib A
- Bei Verdacht auf MRSA
  - Teicoplanin IIa A
  - Cephalosporine V IV B
  - Dalbavancin IV B

- Kombinationstherapie in den ersten zwei Wochen möglich
  - Fosfomycin IIb B

Kremers HM, J Bone Joint Surg Am 2015; 97: 837–45; Euba G, Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 2672–6.

© Vossen MG

Therapie hämatogene Osteomyelitis

- Bei Verdacht auf Gram negative oder Mischinfektion
  - Cephalosporin II, III (plus Clindamycin) IV A
    - Cephalosporin IV (AmpC) IV A
    - Carbapenem Gruppe 2 (ESBL) IV A
  - Levofloxacin (plus Clindamycin) IIb B
  - Moxifloxacin IV B

© Vossen MG

Posttraumatische / PostOP Osteomyelitis

- Verglichen mit hämatogenen Fällen deutlich häufiger (ca. 80% der Fälle traumatisch/postOP)
- Inzidenzangaben für posttraumatische OM nach offener Fraktur variieren von 2,6% bis 27%
- Osteomyelitis “per continuitatem”
- Bei bestehenden Weichteildefekten (z.B. diabet. Fuß) kann der “probe-to bone” Test eine einfache und rasche OM Diagnostik ermöglichen
  - In diesen Fällen findet sich das ursächliche Pathogen oft auch in tiefen Abstrichen

Hatzenbuehler J, Am Fam Physician 2011; 84: 1027–33; Tiemann AH, Strategies Trauma Limb Reconstr 2009; 4: 57–64., Walter G, Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 257–64, Malone M, Diabetes/Metabolism Research and Reviews. Mai 2013;n/a–n/a. .

© Vossen MG

Keimspektrum postoperative Osteomyelitis

- Häufig Mischinfektionen
- Staphylokokken
- Streptokokken
- Enterokokken
- Anaerobier

Kremers HM, J Bone Joint Surg Am 2015; 97: 837–45

© Vossen MG

Therapieempfehlung postoperative Osteomyelitis

- Für Mischinfektionen
  - Aminopenicillin / BLI — Ib A
  - Cephalosporin II, III plus Clindamycin — IV A
    - Cephalosporin IV (AmpC) — IV A
    - Carbapenem Gr. 2 (ESBL) — IV A

© Vossen MG

Therapieempfehlung postoperative Osteomyelitis

- Für hochgradigen Verdacht auf Gram positive Monoinfektion
  - Clindamycin IIb B
  - Fosfomycin (als Kombinationspartner) III B
  - Linezolid (MRSA) IIa B
  - Teicoplanin (MRSA/APAT) IIa B
  - Daptomycin (MRSA) III B
  - Dalbavancin (MRSA/APAT) IV B
- Für hochgradigen Verdacht auf Gram negative Infektion
  - Aminopenicillin/BLI Ib A
  - Cephalosporin Gruppe 2 IV B
  - Levofloxacin, Ciprofloxacin IIa B
  - Fosfomycin (als Kombinationspartner) IIb B

© Vossen MG

Bakterielle Arthritis

- Im Allgemeinen iatrogen (Gelenksinfiltrationen)
- Staphylokokken, beta-hämolysierende Streptokokken
- Selten Enterobacteriaceae
- Sporadisch Salmonellen oder Gonokokken
  - Hier kann eine alleinige antimikrobielle Therapie suffizient sein
- Synovektomie plus antimikrobielle Therapie
- Therapie orientiert sich an der Therapie der postoperativen Osteomyelitis

© Vossen MG

Sternumosteomyelitis

- Sonderfall der postoperativen Osteomyelits
- Meist *Staphylokokkus aureus oder* CoNS, nicht selten MRSA/E
- Selten *Pseudomonas auruginosa,* vereinzelt Candia oder Aspergillus spp.
- Initialtherapie mit Flucloxacillin (III C) oder Ceph 1 oder 2 (II B)
- Kombination mit Clindamycin oder Fosfomycin erwägen (III B)
- Für MRSA / MRSE Linezolid oder Daptomycin (beide III B)

© Vossen MG

Keimspektrum posttraumatische Osteomyelitis

- Häufig Mischinfektionen
- Staphylokokken inkl. CNS
- Streptokokken inkl. Peptostreptokokken
- Enterokokken
- Pseudomonas aeruginosa
- Enterobacteriaceae
- Anaerobier

© Vossen MG

Therapieempfehlung posttraumatische Osteomyelitis

- Für hochgradigen Verdacht auf Gram positive Monoifektion
  - Clindamycin IIb B
  - Fosfomycin (als Kombinationspartner) III B
  - Linezolid (MRSA) IIa B
  - Teicoplanin (MRSA) IIa B
  - Daptomycin (MRSA) III B
  - Dalbavancin (APAT) IV B
- Für hochgradigen Verdacht auf Gram negative Beteiligung
  - Aminopenicillin/BLI Ib A
  - Cephalosporin Gruppe 2 IV C
  - Cefepime, Ceftazidim, Piperacillin/Tazobactam Ib A
    - Bei vermuteter *Pseudomonas* Beteiligung
  - Moxifloxacin IV B
  - Fosfomycin (als Kombinationspartner) IIb B

Peltola H, Clinical Microbiology and Infection. 2012 Jun;18(6):582–9. Reinhardt JF, Rev Infect Dis. 1986 Dec;8 Suppl 5:S569–75. Lipsky BA. Clin Infect Dis. 2004 Jan 1;38(1):17–24.

© Vossen MG

Implantatinfektion

- Risiko für Implantatinfektionen in den ersten zwei Jahren am höchsten (60-70% aller Fälle)
- Gesamtinzidenz
  - Traumapatienten: ca. 5%
  - Primäre HTEP/KTEP: 0,5-2%
    - Aseptische Revision: 5%
    - Septische Revision: bis zu 20%
- Hauptauslöser
  - *Staphylokokkus aureus*
  - Koagulase negative Staphylokokken
  - *Propionibacterium acnes (insbes. bei Schulterprothesen)*

Walter G, Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 257–64, Tande AJ, Clin Microbiol Rev. 2014 Jan 4;27(2):302–45.

© Vossen MG

Implantatinfektion

TABLE 1 Common causes of prosthetic joint infection

	% of patients with prosthetic joint infection					
	Hip and knee					
Infection	All time periods[a]	Early infection[b]	Hip[c]	Knee[c]	Shoulder[d]	Elbow[e]
Staphylococcus aureus	27	38	13	23	18	42
Coagulase-negative *Staphylococcus*	27	22	30	23	41	41
Streptococcus species	8	4	6	6	4	4
Enterococcus species	3	10	2	2	3	0
Aerobic Gram-negative bacilli	9	24	7	5	10	7
Anaerobic bacteria	4	3	9	5		
Propionibacterium acnes					24	1
Other anaerobes					3	0
Culture negative	14	10	7	11	15	5
Polymicrobial	15	31	14	12	16	3
Other	3					

[a] Data aggregated from 2,435 joints (24, 26, 57, 79, 93–102).
[b] Data aggregated from 637 joints (67, 97, 98, 103–107).
[c] Data from 1,979 hip and 1,427 knee PJIs from the Mayo Clinic Prosthetic Joint Infection Database (E. F. Berbari, personal communication).
[d] Data aggregated from 199 shoulders (56, 110–116).
[e] Data aggregated from 110 elbows (13, 117–120).

Tande A, Clin Microbiol Rev. 2014 Jan 4;27(2):302–45.

© Vossen MG

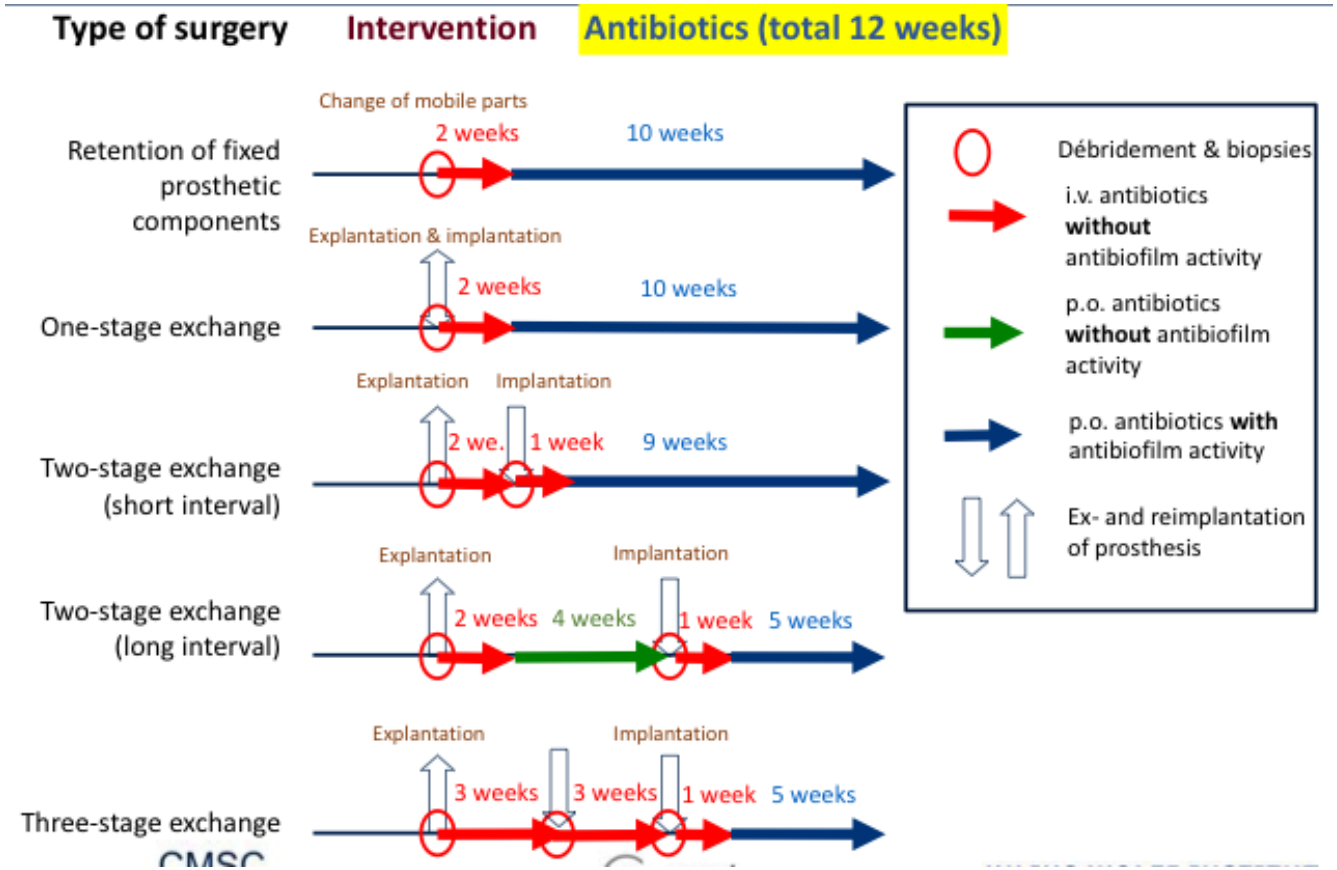
Therapieempfehlung Implantatinfektion

- Prothesenausbau und radikales Débridement
- Austausch wechselbarer Flächen bei Frühinfektionen (DAIR)
  - 21% Rezidivquote bei *Staph. aureus* Infektionen (retrospektiv)
- Sonikation aller Fremdkörper
- Optimalerweise keimgerichtete Therapie, falls kalkuliert:
  - Bei einzeitigem Wechsel / Teilwechsel 3-6 Monate Therapie
    - Aminopenicillin/BLI plus(?) Rifampicin oder Daptomycin für (2-)4-6 Wochen
    - Ceph. 1 oder 2 plus(?) Rifampicin oder Daptomycin für (2-)4-6 Wochen
    - Gefolgt von Rifampicin plus Ciprofloxacin oder Levofloxacin
  - Bei zweizeitigem Wechsel
    - Aminopenicillin/BLI
    - Cephalosporin 1 oder 2

Kazimoglu C, The International Journal of Artificial Organs. 2015 Sep 18;0–0; Tande AJ, Clin Microbiol Rev. 2014 Jan 4;27(2):302–45.

© Vossen MG

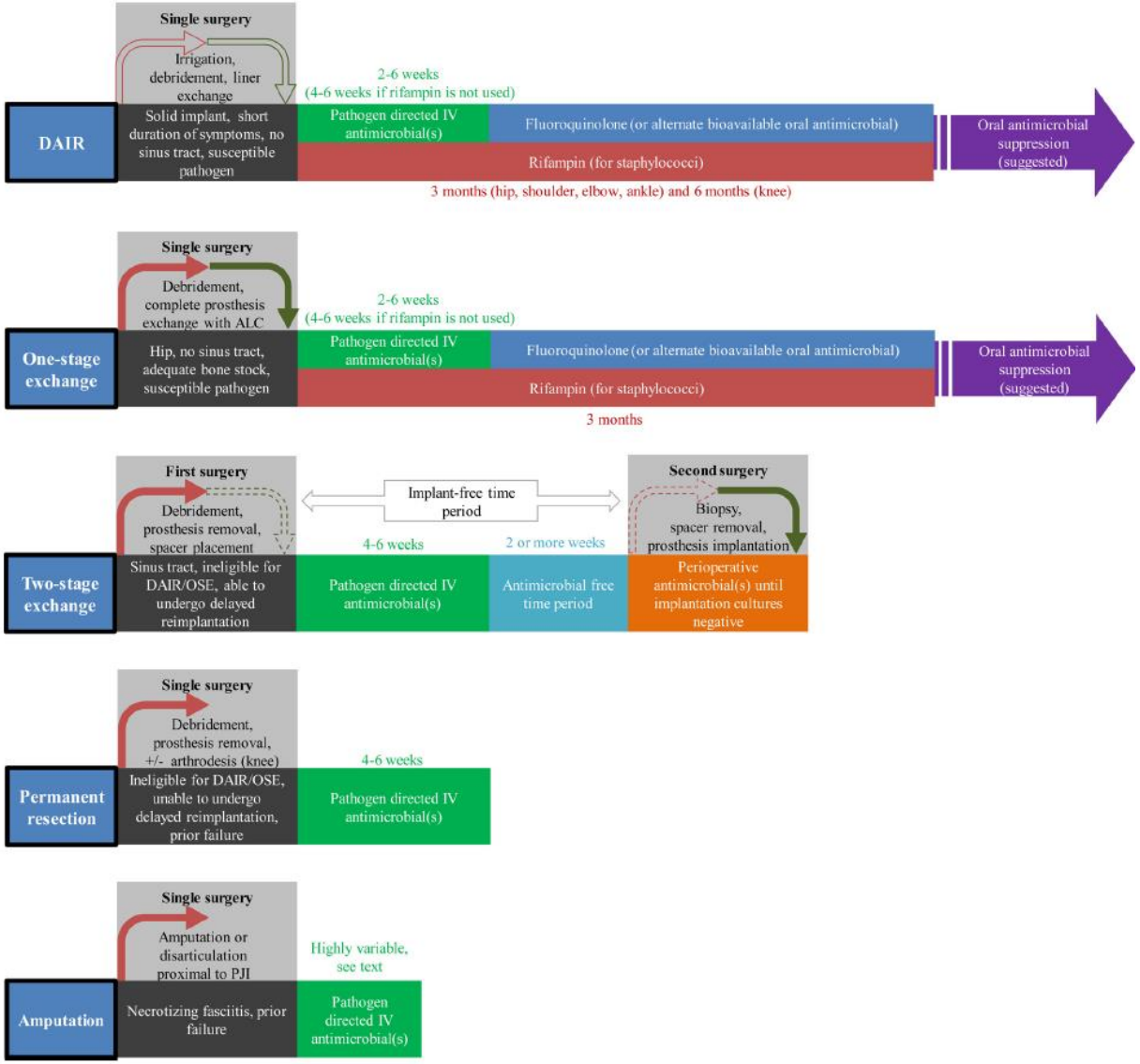
Therapieempfehlung Implantatinfektion



Mit freundlicher Genehmigung von A. Trampuz

© Vossen MG

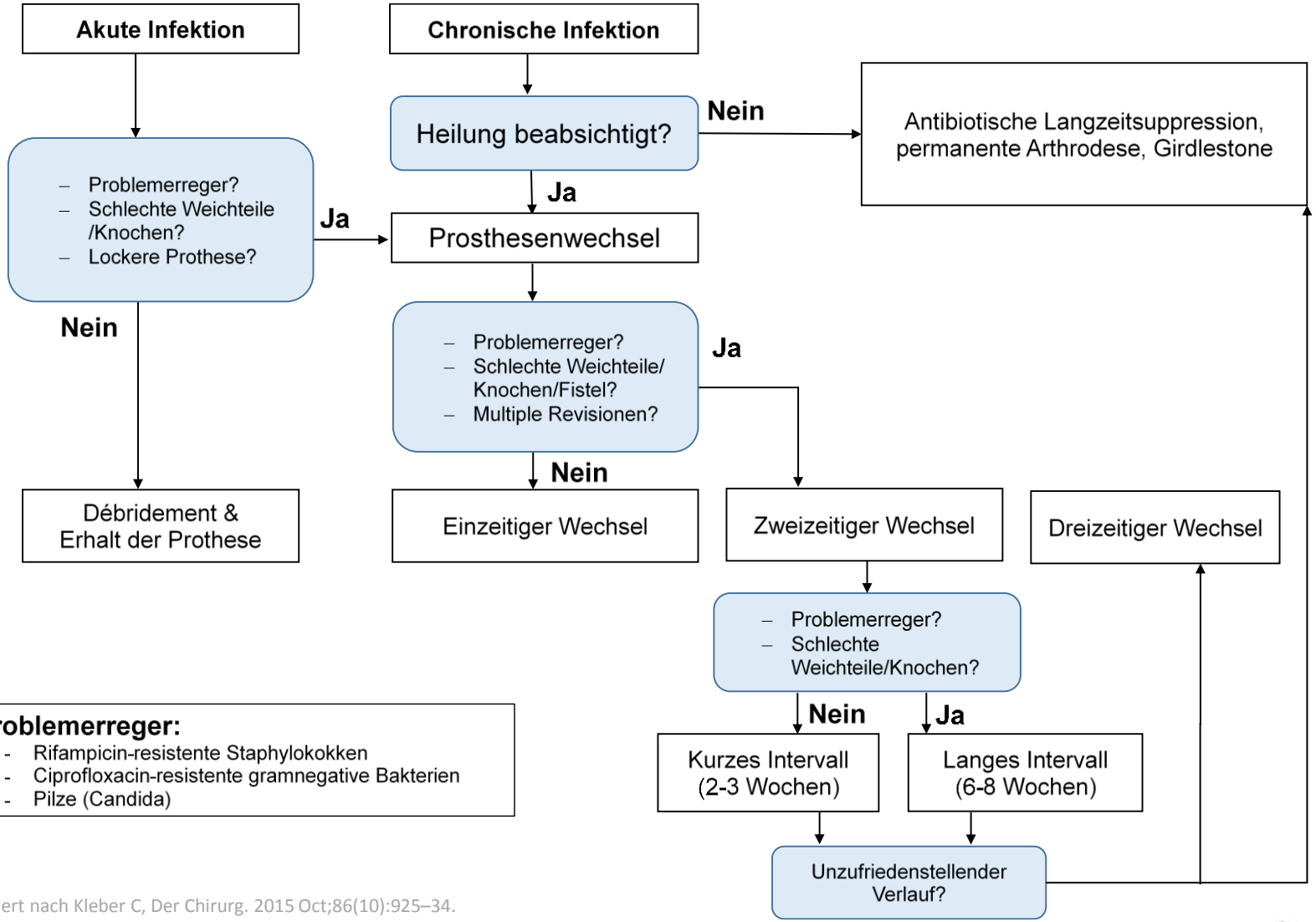
Therapieempfehlung Implantatinfektion



Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. Clin Microbiol Rev. 2014 Jan 4;27(2):302–45.

© Vossen MG

Therapieempfehlung Implantatinfektion



Problemerreger:
- Rifampicin-resistente Staphylokokken
- Ciprofloxacin-resistente gramnegative Bakterien
- Pilze (Candida)

Modifiziert nach Kleber C, Der Chirurg. 2015 Oct;86(10):925–34.

© Vossen MG

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

© Vossen MG