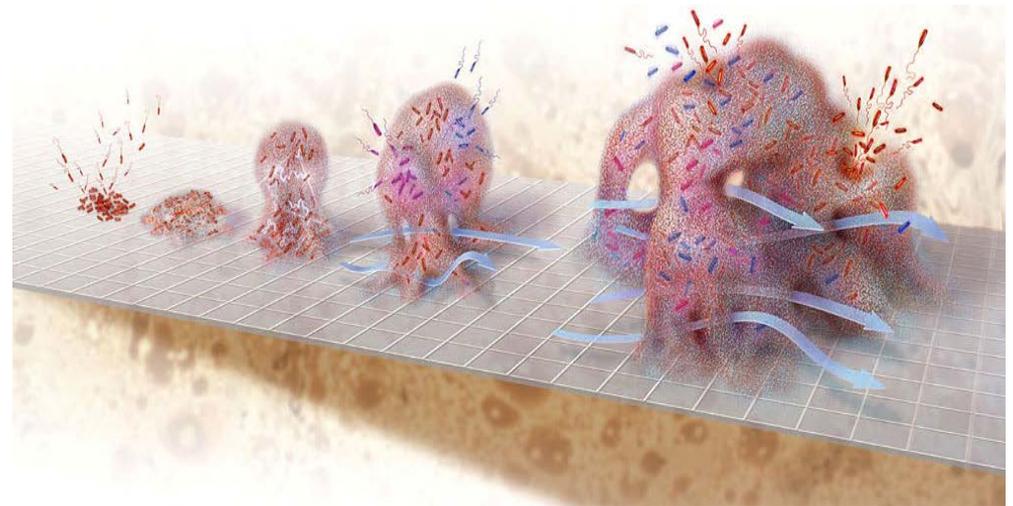
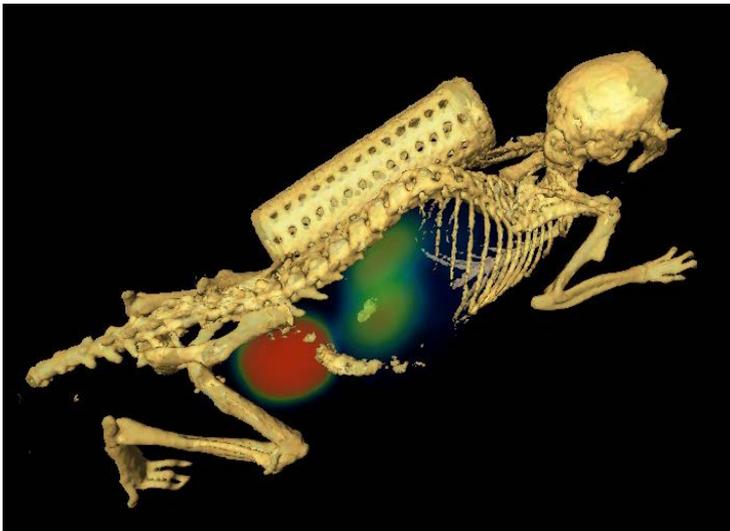
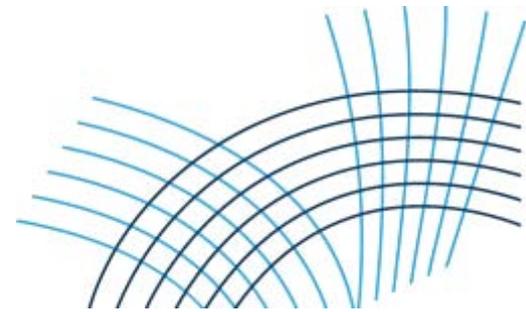


Therapie von Implantatinfektionen

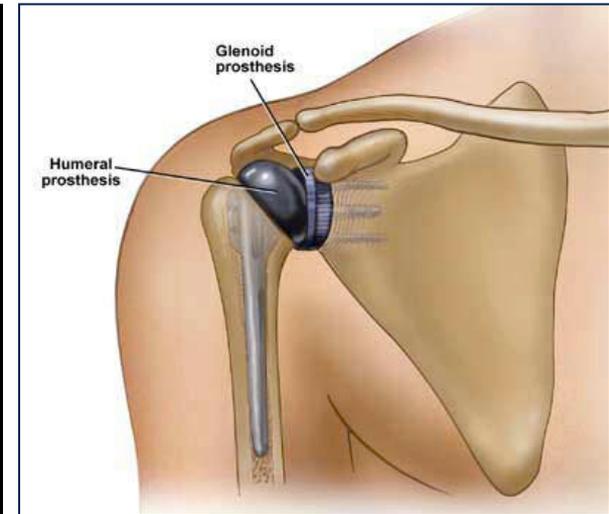
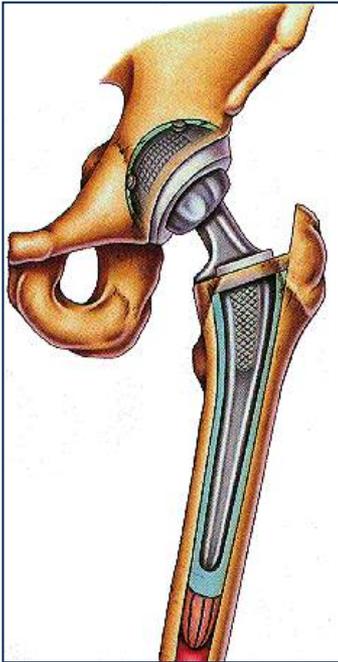


Andrej Trampuz
Zentrum für septische Chirurgie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

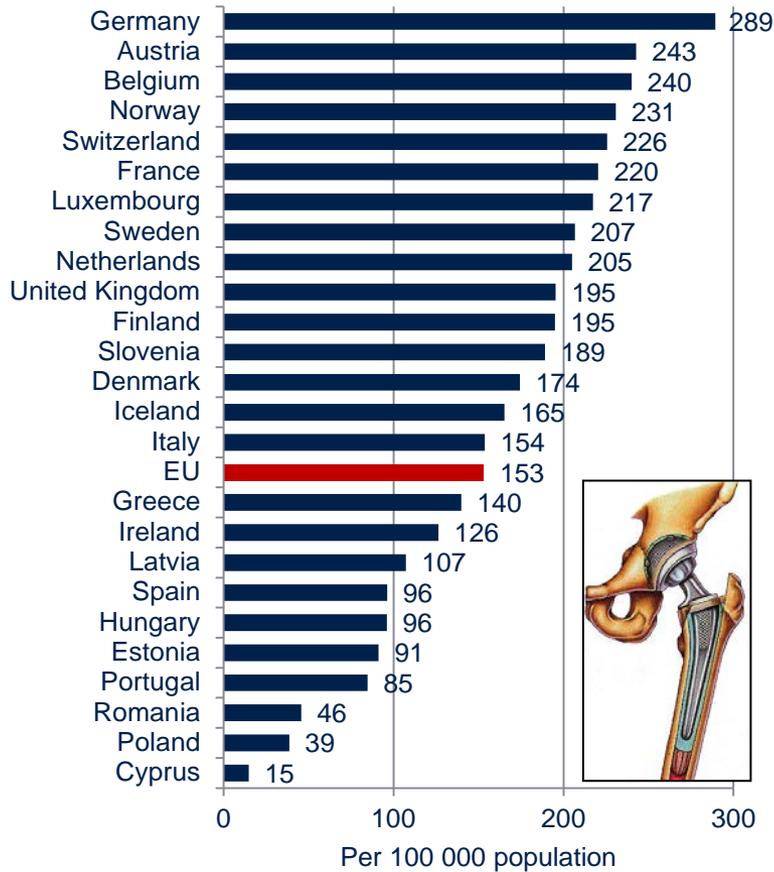


Gelenkersatz

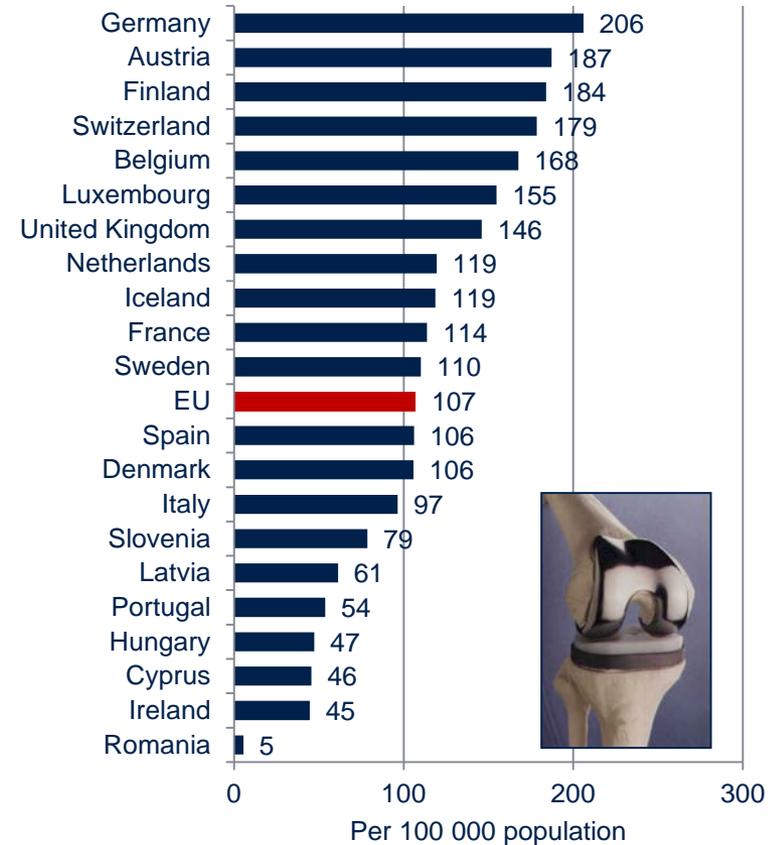
- Eine der erfolgreichsten Erfindungen in der Medizin
- Verbesserung der Lebensqualität



Hip and knee replacements in Europe

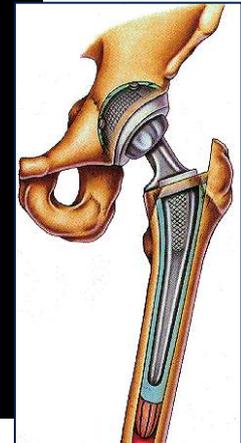
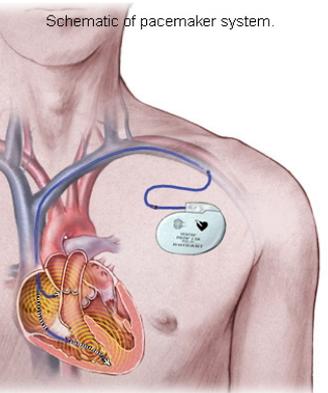
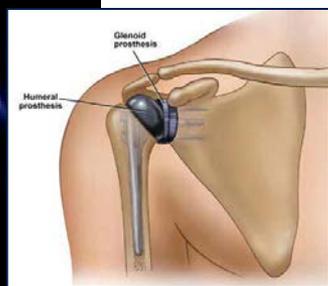
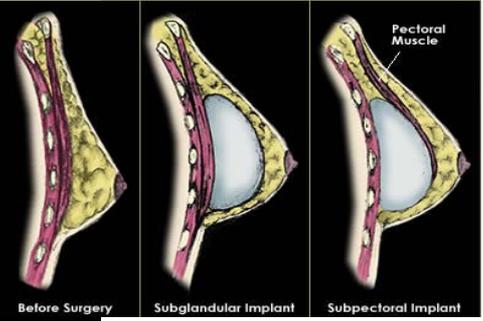
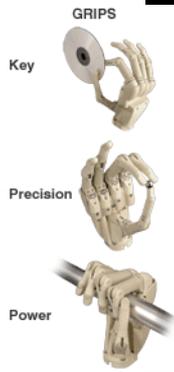
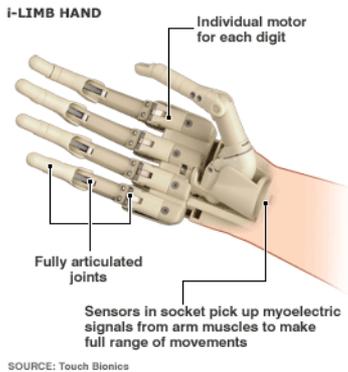
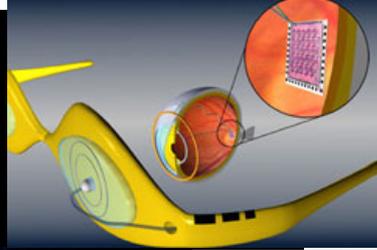
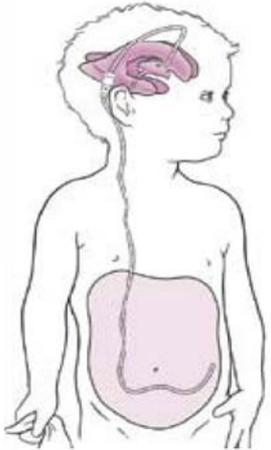


Hip replacements in 2013



Knee replacements in 2013

Source: OECD Health Data 2015; Eurostat Statistics Database



CMSC

Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie

CHARITÉ

JULIUS WOLFF HOSPITAL

Risiko einer Infektion

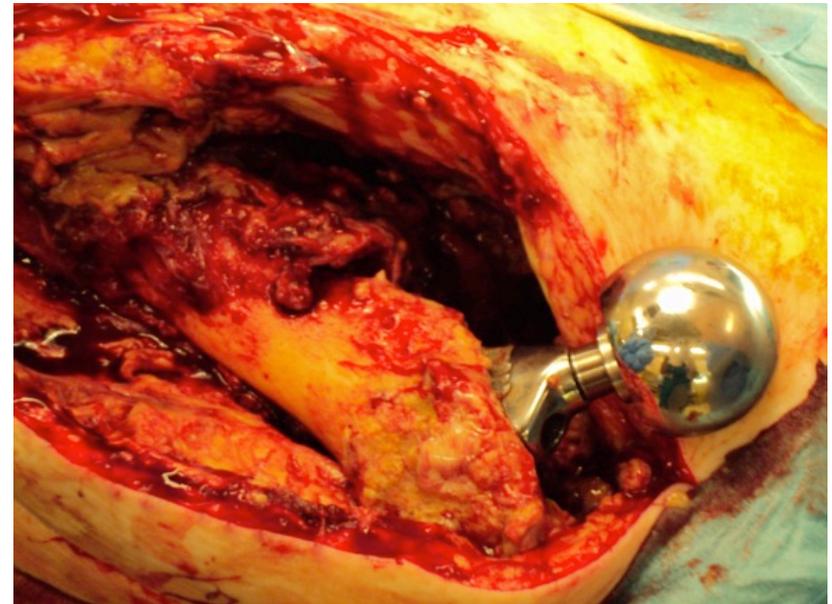


Implantat	Anzahl Implantationen in den USA/Jahr	Infektrate, %
Osteosynthesen	2,000,000	5–10
Zahnimplantate	1,000,000	5–10
Gelenkprothesen	600,000	1–3
Gefäßprothesen	450,000	1–5
Schrittmacher	300,000	1–7
Brustimplantate	130,000	1–2
Mech. Herzklappen	85,000	1–3
Penile Implantate	15,000	1–3
LVAD	700	25–50

Darouiche RO. *Clin Infect Dis* 2011;33:1567–1572

Was sollen wir tun?

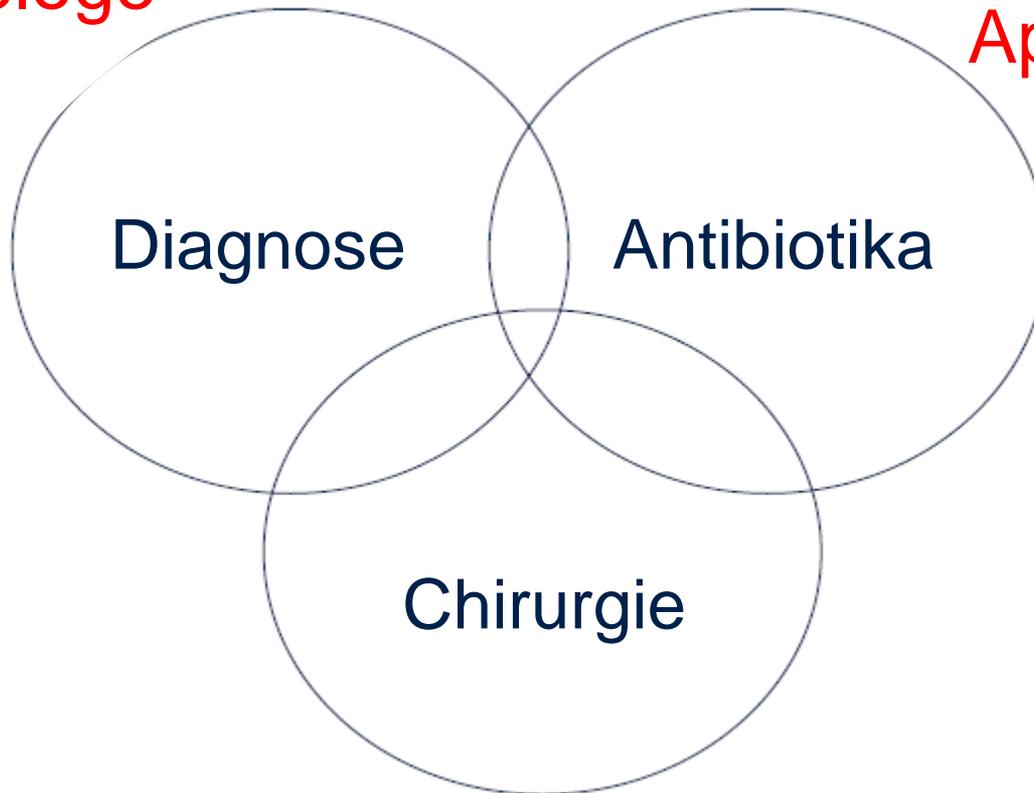
- Tumor-Chirurgie?
- Arthrodesese?
- Amputation?





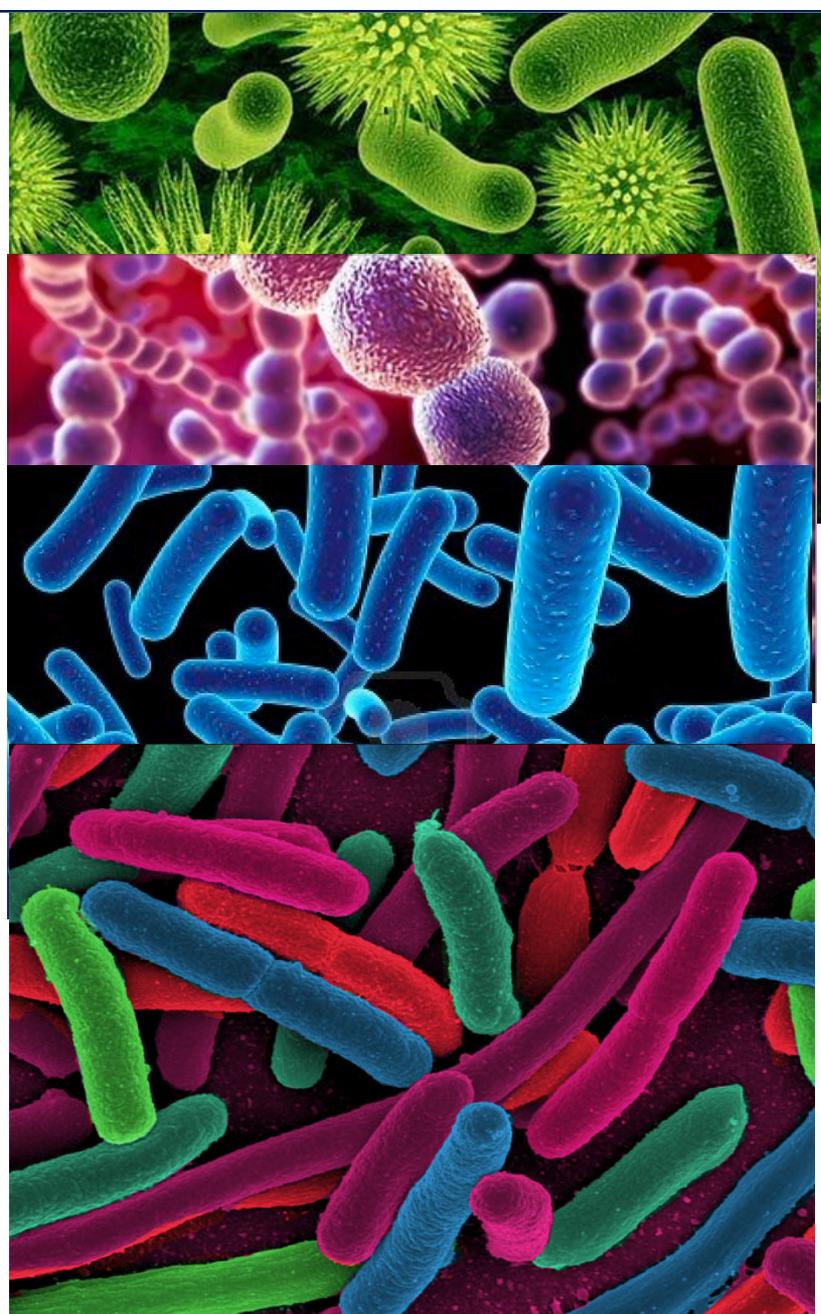
Mikrobiologe

Infektiologe
Apotheker



Orthopäde/Unfallchirurgie, Plastiker,
Anästhesie/ICU

Ursprung der Mikroorganismen



Overview of Bacterial infections

Bacterial meningitis

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Listeria monocytogenes*

Otitis media

- *Streptococcus pneumoniae*

Pneumonia

Community-acquired:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*

Atypical:

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*

Tuberculosis

- *Mycobacterium tuberculosis*

Skin infections

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Eye infections

- *Staphylococcus aureus*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Chlamydia trachomatis*

Sinusitis

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*

Upper respiratory tract infection

- *Streptococcus pyogenes*
- *Haemophilus influenzae*

Gastritis

- *Helicobacter pylori*

Food poisoning

- *Campylobacter jejuni*
- *Salmonella*
- *Shigella*
- *Clostridium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Escherichia coli*

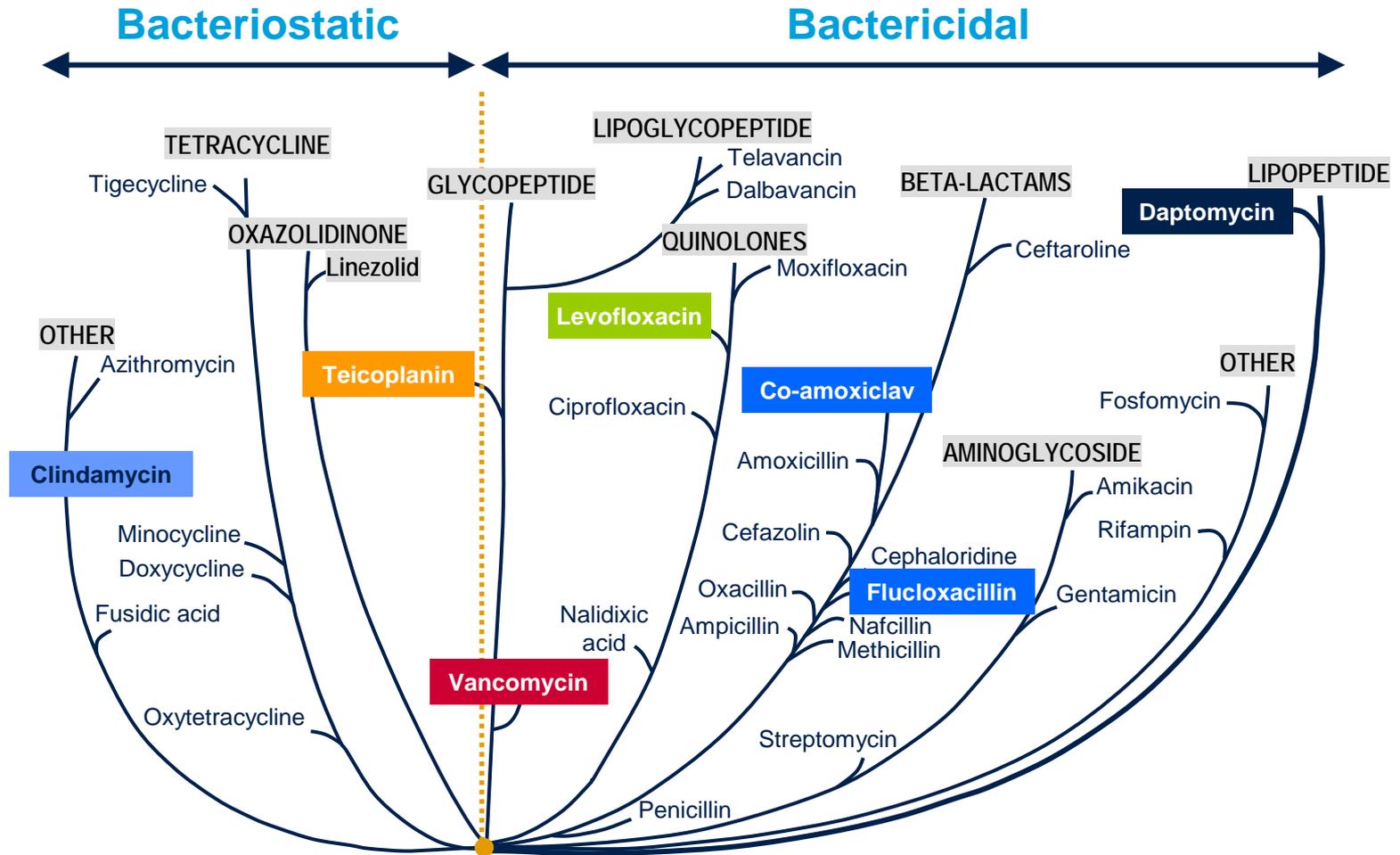
Sexually transmitted diseases

- *Chlamydia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Treponema pallidum*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Haemophilus ducreyi*

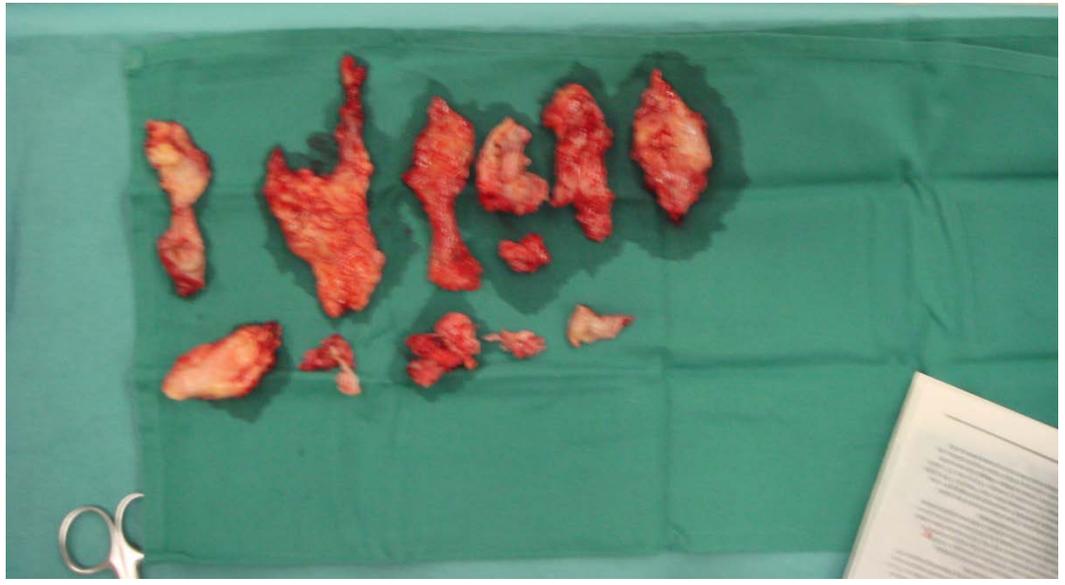
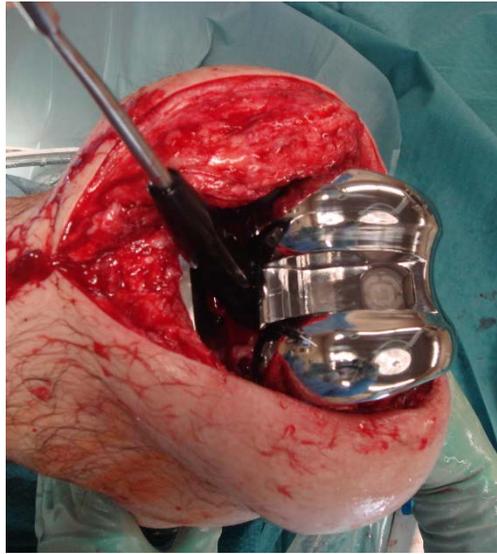
Urinary tract infections

- *Escherichia coli*
- Other Enterobacteriaceae
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotika



Rolinson GN. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:3–8



CMSC

Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie

CHARITÉ

JULIUS WOLFF INSTITUT



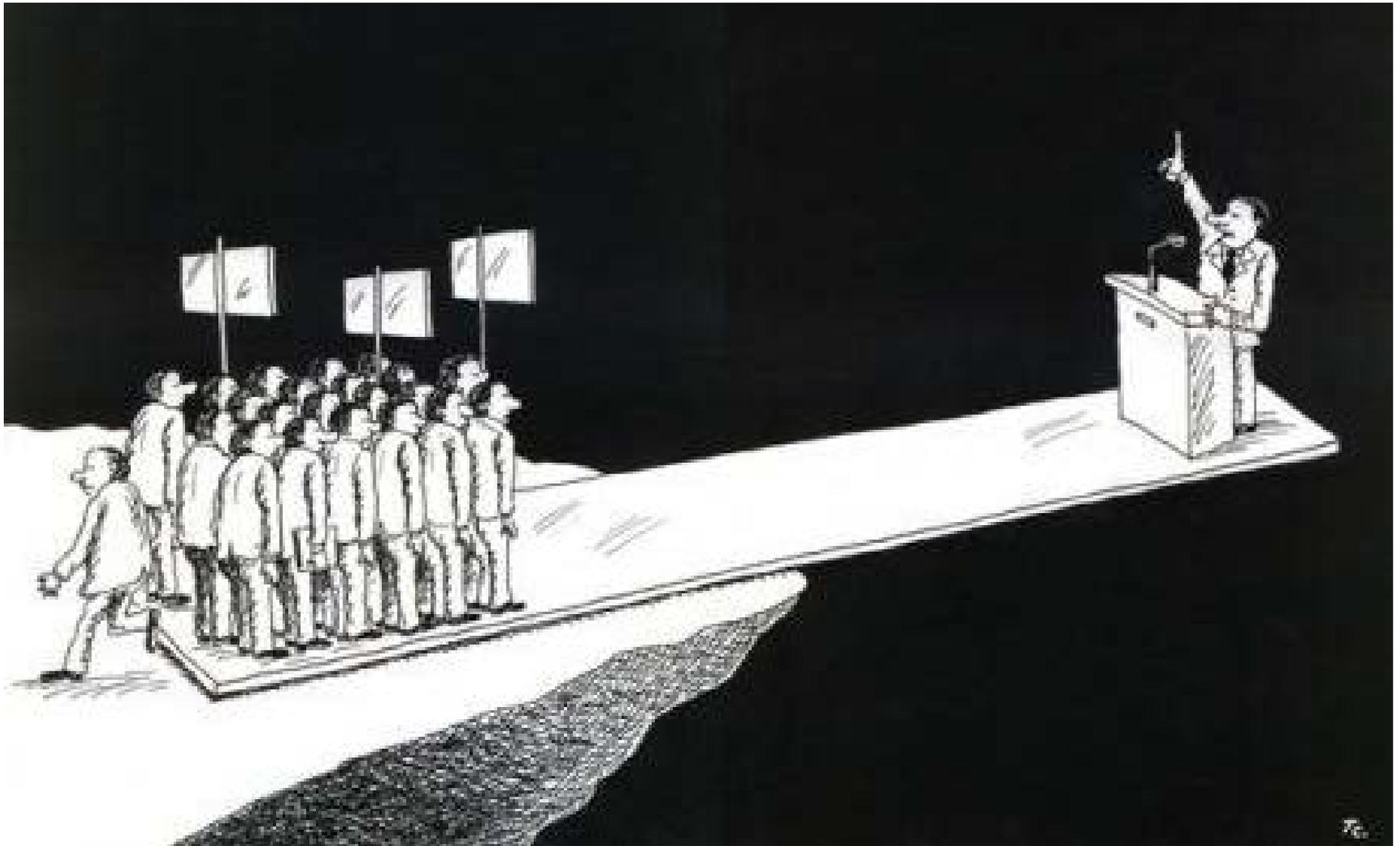
1. Diagnostik
2. Antibiotika
3. Chirurgie



gegen Biofilme gerichtet

Heilungsrate >90%

Infektion: gut behandelbare Komplikation!





 PRO-IMPLANT FOUNDATION

Diagnosis and Treatment of Prosthetic Joint Infection

Definition

Diagnosis of periprosthetic joint infection is confirmed if at least 1 criteria is fulfilled:

Criteria	Sensitivity	Specificity
Clinical features Sinus tract (fistula) or visible purulence around the prosthesis	20-30%	100%
Histology Acute inflammation in periprosthetic tissue (>10 neutrophils per HPF (Morawietz & Krenn et al.))	95-98%	98-99%
Cytology* > 2000/µl leukocytes or > 70% granulocytes	96%	98%
Microbiology Microbial growth in: - Synovial fluid - ≥2 periprosthetic tissue samples** - Sonication fluid (≥ 50 CFU/ml)	60-80% 70-85% 85-95%	97% 92% 95%

*Not applicable within 6 weeks after surgery, in rheumatic joint disease, periprosthetic fracture or luxation
**For difficult-to-treat organisms (e.g. S. aureus, E. coli) already 1 positive tissue sample is sufficient

September 2015, Berlin, Germany

 PRO-IMPLANT FOUNDATION

Classification

	Acute PJI	Chronic PJI
Pathogenesis:	Early postoperative (1-6 weeks) • Endogenous • Direct (trauma) • Hematogenous	Long-term • Late • Late • Late
Biolum age	<3 weeks after surgery	>3 weeks after surgery
Clinical features	• Acute pain, fever (possible) • Inoperative (osteolysis) • High-titer • Sharp/prolonged synovial effusion • E. coli, Klebsiella	• Intermittent or constant pain, loosening of the prosthesis, sinus tract (fistula) • Low-titer • Coagulase-negative staphylococci • S. epidermidis, P. aeruginosa
Surgical treatment	Debridement & retention of prosthesis (always primary change of mobile parts)	Exchange of prosthesis (1-, 2- or multi-stage)

Treatment algorithm

```

    graph TD
        A[Acute PJI] --> B{DTT organism?<br/>Bad blood/cult tissue?<br/>Invasive prosthesis?}
        B -- No --> C[Debridement & retention]
        B -- Yes --> D{Intention to cure?}
        D -- No --> E[Long-term suppressive antibiotic therapy, permanent arthrodesis/distraction]
        D -- Yes --> F[Prosthesis exchange]
        F --> G{DTT organism?<br/>Bad blood/cult tissue?<br/>PJI?<br/>Multiple revisions?}
        G -- No --> C
        G -- Yes --> H{DTT organism?<br/>Bad blood/cult tissue?}
        H -- No --> I[One-stage exchange]
        H -- Yes --> J[Two-stage exchange]
        J --> K[Three-stage exchange]
        K --> L[Unsuccessful result]
    
```

DTT = difficult-to-treat organisms: PJI-resistant staphylococci, coagulase-negative gram-negative bacteria, Chryseobacterium

Procedures

Type of surgery	Intervention	Antibiotics (total 12 weeks)	Legend
Retention of fixed prosthetic components	Change of mobile parts Debridement & retention	12 weeks	○ Debridement (w/ antibiotics without antibiotic activity)
One-stage exchange	Debridement & retention	12 weeks	→ pre-antibiotics without antibiotic activity
Two-stage exchange (short interval)	Debridement & retention Exchange	12 weeks	→ pre-antibiotics with antibiotic activity
Two-stage exchange (long interval)	Debridement & retention Exchange	12 weeks	→ pre-antibiotics with antibiotic activity
Three-stage exchange	Debridement & retention Exchange Exchange	12 weeks	→ pre-antibiotics with antibiotic activity

 PRO-IMPLANT FOUNDATION



CONSULTATION SERVICE PORTAL

cs.pro-implant-foundation.org



**PRO-IMPLANT
FOUNDATION**

NEW

CONSULTATION SERVICE ON IMPLANT INFECTIONS

The Consultation Service of the **PRO-IMPLANT Foundation** provides advice to healthcare professionals on the management of complex bone, joint and implant-associated infections.

CONSULTATION SERVICE
Website: cs.pro-implant-foundation.org



CMSC

Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie



JULIUS WOLFF INSTITUT

THE CONSULTATION SERVICE IS PROVIDED BY AN INTERDISCIPLINARY TEAM:



INFECTIOUS DISEASES SPECIALISTS



ORTHOPEDIC AND TRAUMA SURGEONS



MICROBIOLOGISTS AND PHARMACISTS

We provide practical advice on diagnosis, prevention and treatment of implant-associated infections, based on current knowledge and scientific evidence

CONSULTATION REQUESTS ARE SUBMITTED THROUGH WEB-BASED PORTAL OR BY PHONE

Register first at the PRO-IMPLANT website free of charge:
www.pro-implant-foundation.org

Log-in on the Consultation Service portal

Enter relevant patient information

Optional: upload images or files

AVAILABILITY AND PRICE:

During the test period, the consultation service is free of charge. Further information is available at cs.pro-implant-foundation.org.

LEGAL DISCLAIMER:

PRO-IMPLANT Foundation accepts no liability for the content or the consequences of any actions taken on the basis of the advice provided. The received information is treated confidentially.



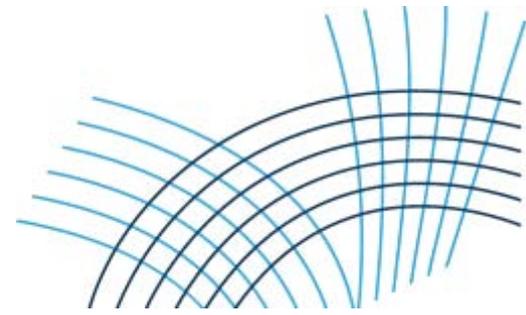
WEB CONTACT

Reply is provided **within 24 hours** on weekdays.



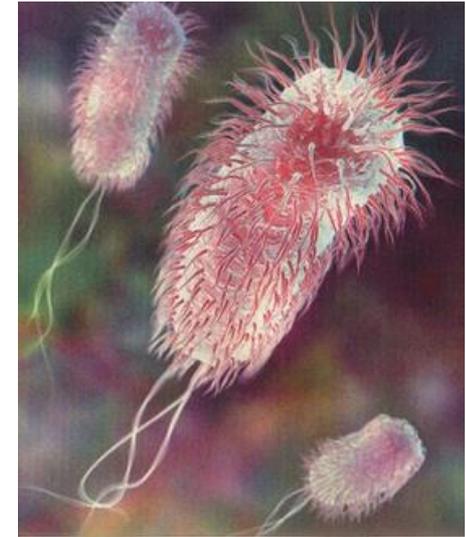
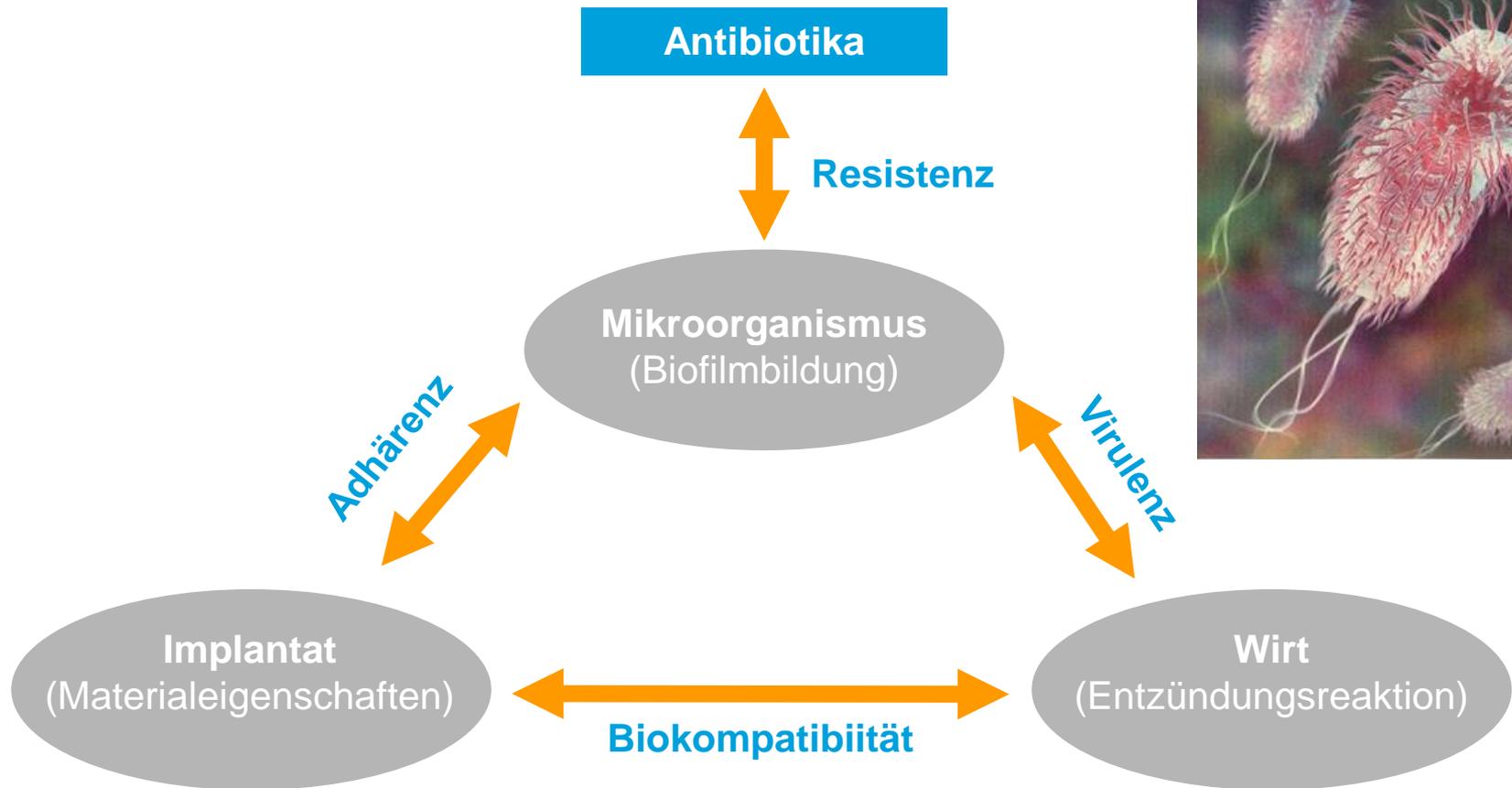
PHONE CONTACT

Available on weekdays, from 8 am to 6 pm.



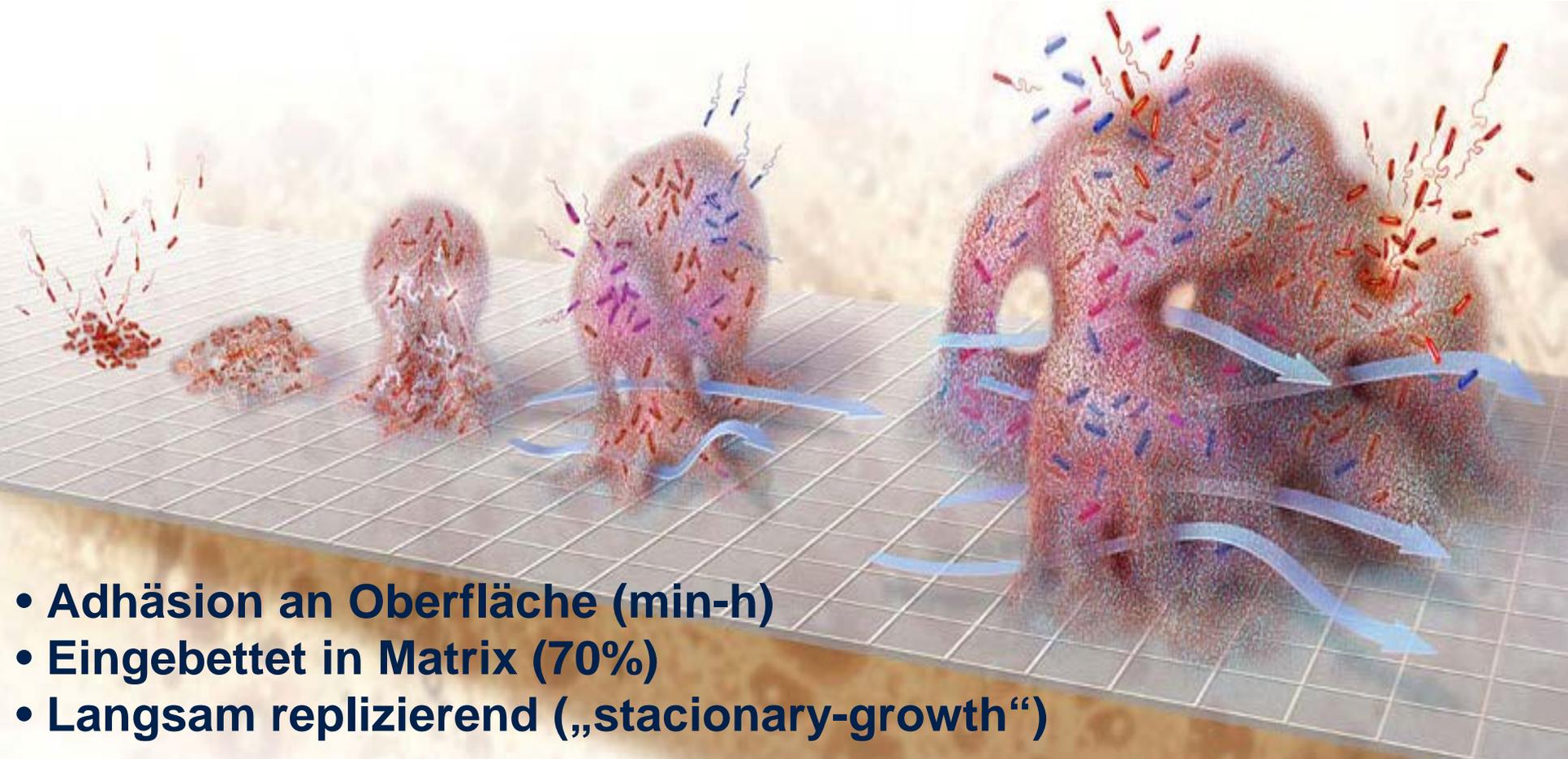
Biofilm

Interaktion: Biofilm, Implantat und Wirt





1 min 3 h 12 h 1 Tag \longrightarrow 3 Tage

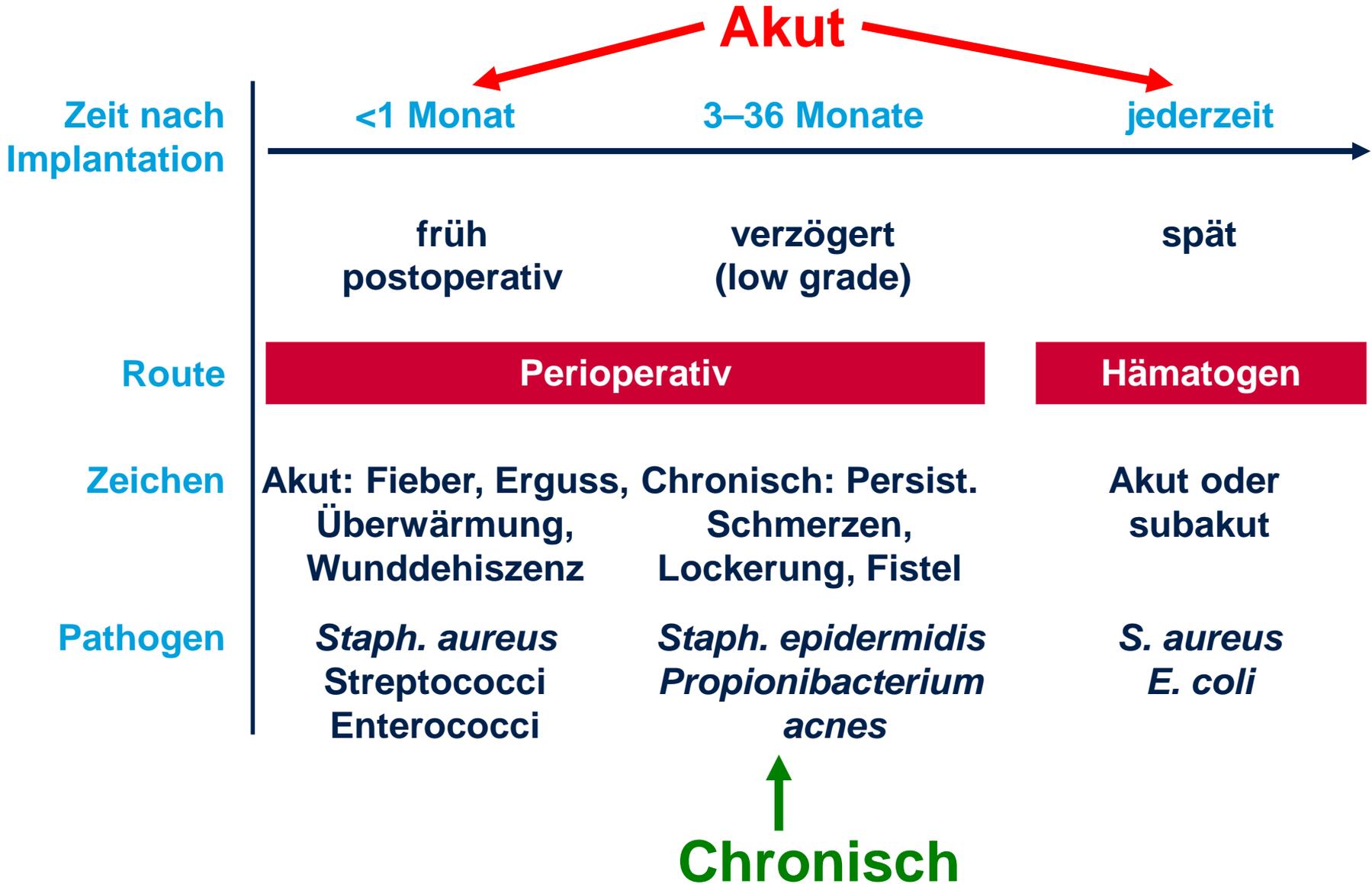


- Adhäsion an Oberfläche (min-h)
- Eingebettet in Matrix (70%)
- Langsam replizierend („stacionary-growth“)



	Akute Protheseninfektion	Chronische Protheseninfektion
Pathogenese		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perioperativ 	früh postoperativ <4 Wochen nach OP	verzögert (low-grade) ≥4 Wochen nach OP (typischerweise 3 Monate bis 3 Jahre)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hämatogen oder per continuitatem 	Symptombdauer <3 Wochen	Symptombdauer ≥3 Wochen
Biofilm (Reife)	unreif	reif
Klinik	Akute Schmerzen , Fieber, gerötetes, geschwollenes Gelenk, prolongierte Sekretion postop	Chronische Schmerzen , Lockerung der Prothese, Fistel
Verursachende Erreger	Hoch-virulent: <i>Staphylococcus aureus</i> , gramnegative Bakterien (z.B. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> ,)	Niedrig-virulent: Koagulase-negative Staphylokokken (z.B. <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>
Chirurgische Behandlung	Débridement und Erhalt der Prothese (Wechsel der mobilen Teile)	Prothesenwechsel (ein-, zwei- oder mehrzeitig)

Klassifikation



Postoperativ prolongierte Sekretion

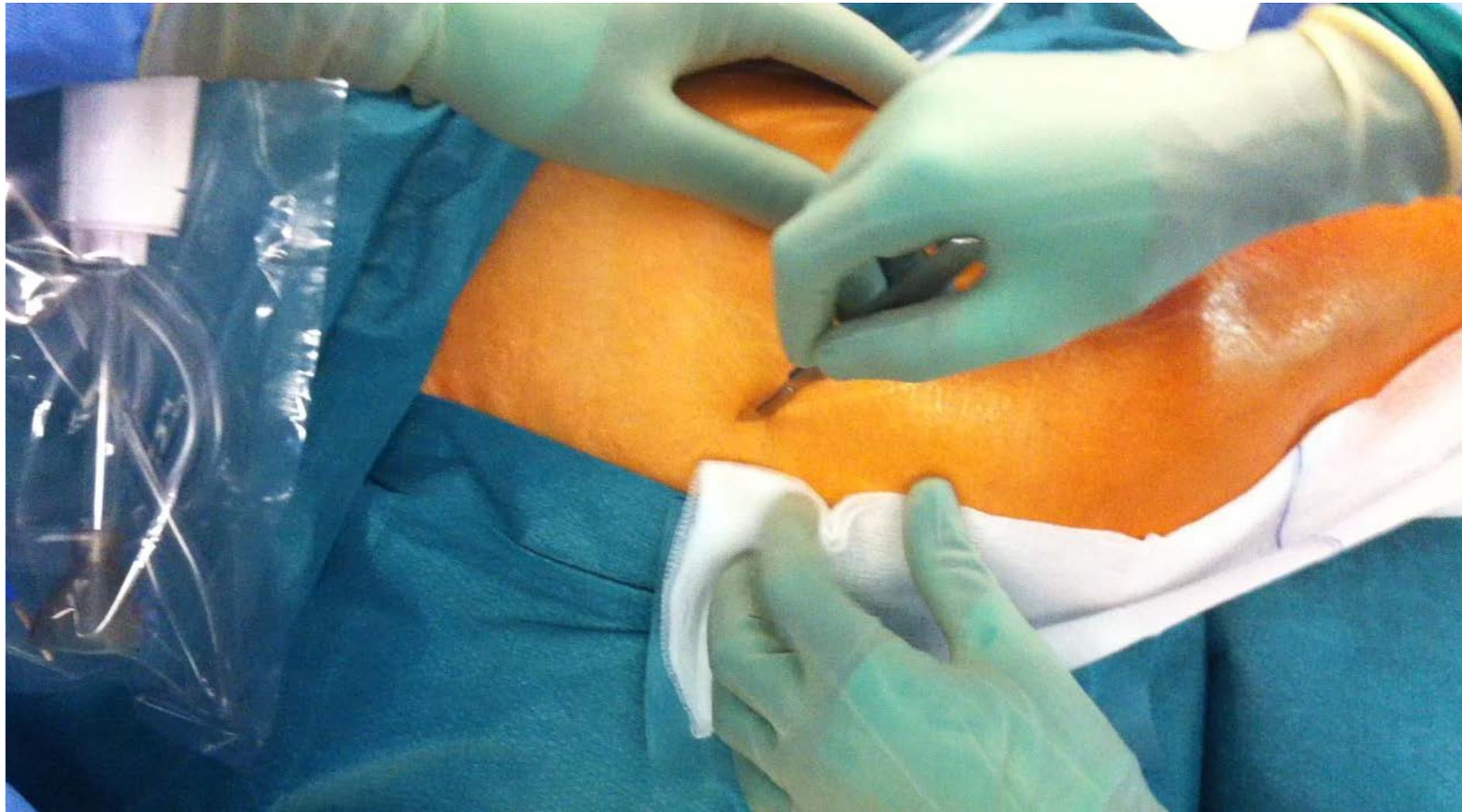


- Kontrolle des CRPs → sollte nach Operation kontinuierlich fallen!
- Ausschluss (und Behandlung) anderer potentieller Ursachen einer Sekretion (→ Koagulopathie, Hämatom, Anasarka und Albuminmangel)

→ Niederschwellige Indikationsstellung für Revision bei Sekretion >7 Tage



Acute pain & fever, 10 y after implantation



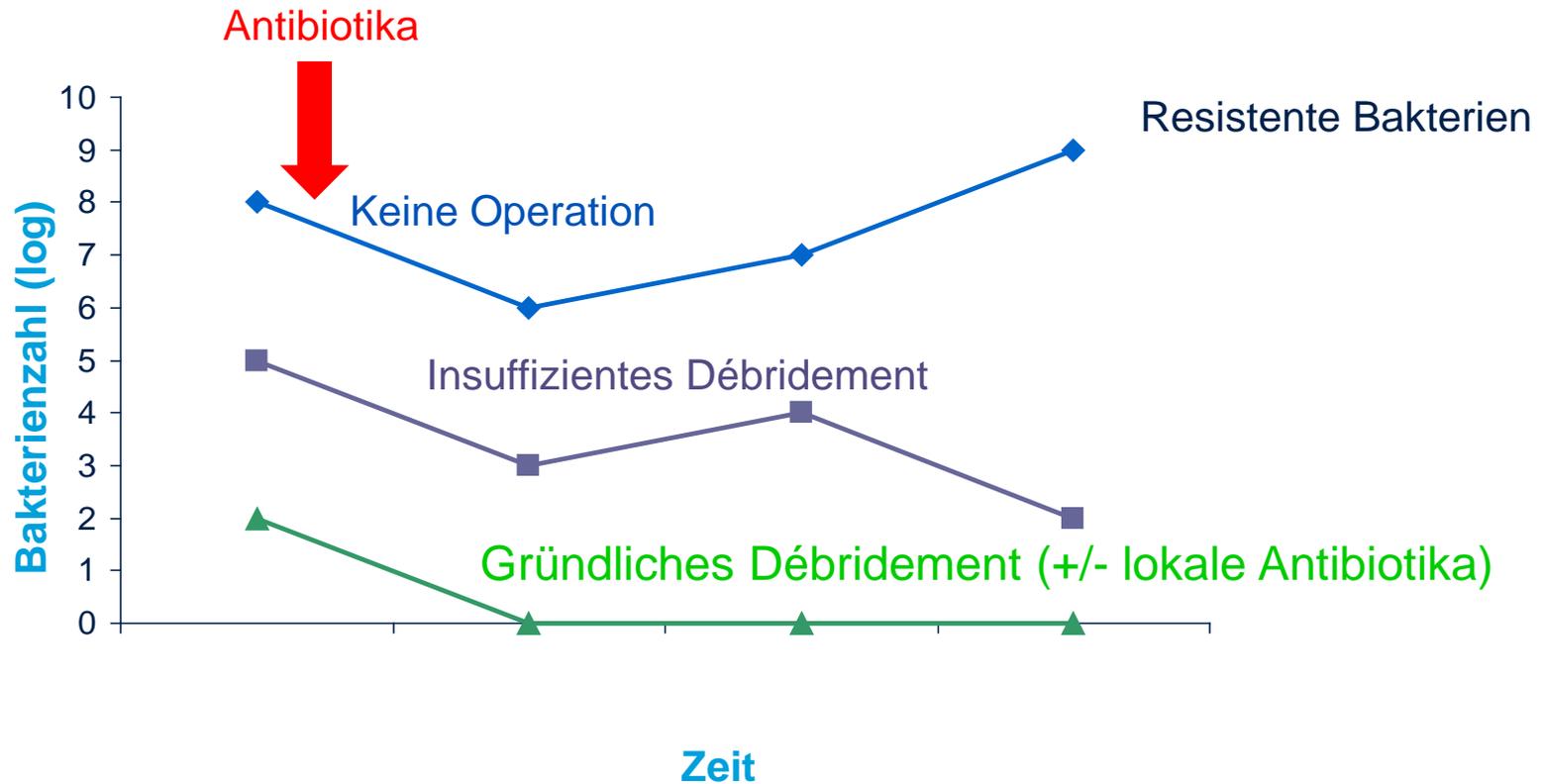
CMSC

Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie

CHARITÉ

JULIUS WOLFF INSTITUT

Relevanz der chirurgischen Therapie

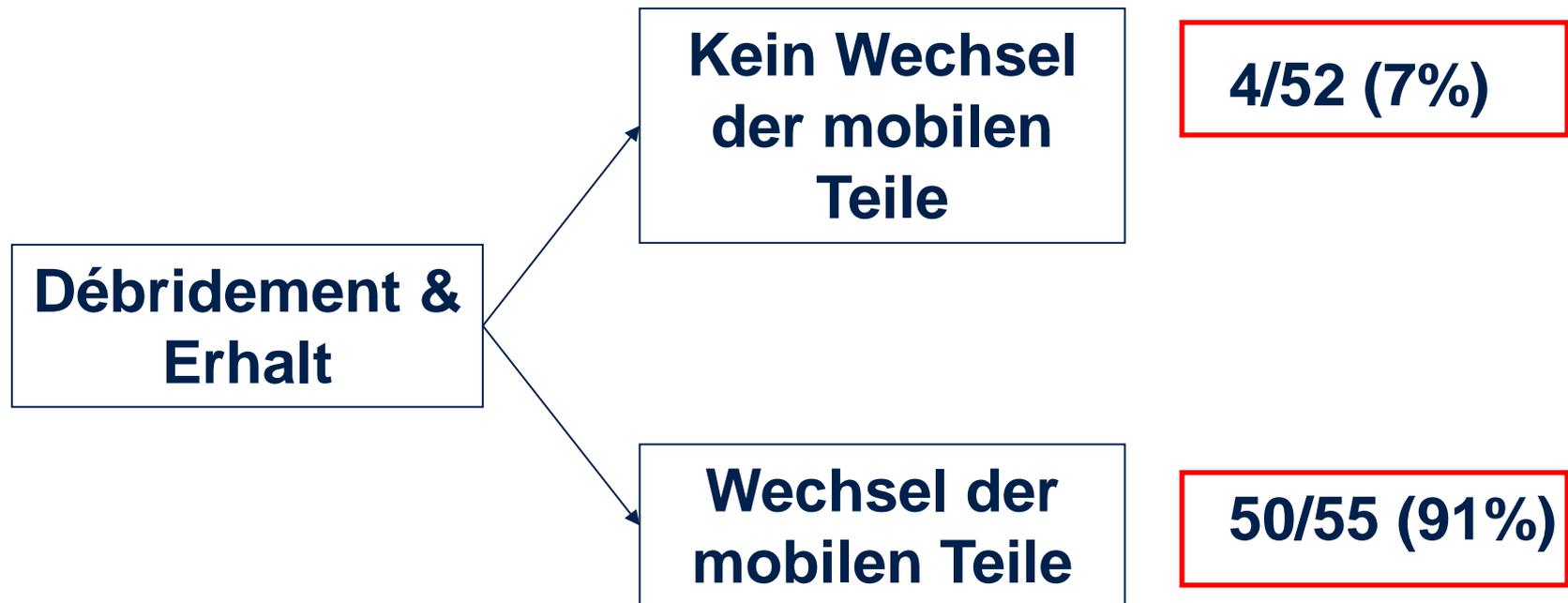


Wichtigkeit des Wechsels der mobilen Teile

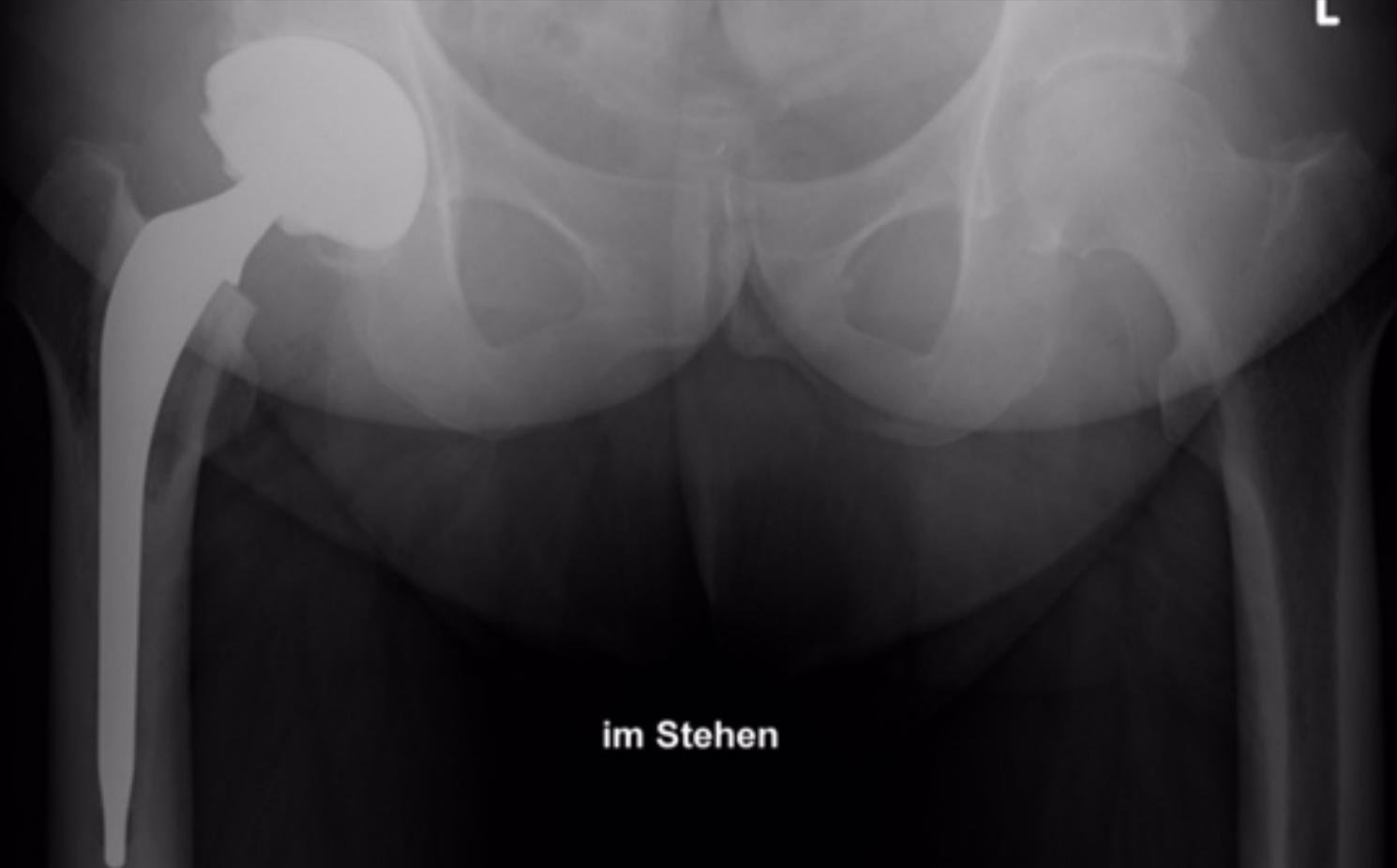
Akute PJI Hüfte
und Knie

Intervention

Klinischer Erfolg



- 78-jährige Frau
- Primärimplantation Hüft-TEP 09/2013 (zementiert)
- Schmerzen seit Implantation (4 Monate), Gehstrecke aktuell noch 20m
- CRP normal, keine Lockerungszeichen im Rx



im Stehen

Untersuchungsauftrag

Aspiration 4 Monate nach Implantation

Material:

Fragestellung:

Allgemeine Bakteriologie

Mikroskopische Untersuchungen

Grampräparat

Leukozyten
Mikroorganismen

mässig
nicht nachweisbar

Kulturelle Ergebnisse

1. **Staphylococcus epidermidis**

nach Anreicherung

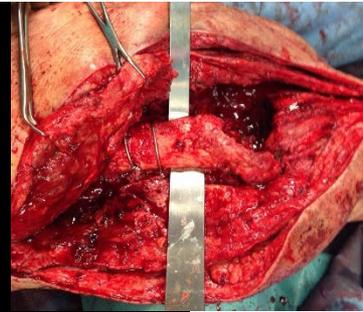
S = sensibel I = intermediär R = resistent f = folgt N = negativ P = positiv

Welches Antibiotikum?

	1.
Ampicillin	R
Amoxicillin + Clavulansäure	R
Cefalotin	R
Ceftriaxon	R
Gentamycin	R
Norfloxacin	R
Ciprofloxacin	R
Levofloxacin	R
Cotrimoxazol	R
Tetrazyklin	S
Imipenem	R
Penicillin	R
Oxacillin	R
Clindamycin	R
Erythromycin	S
Rifampicin	S
Vancomycin	S
Fusidinsäure	R



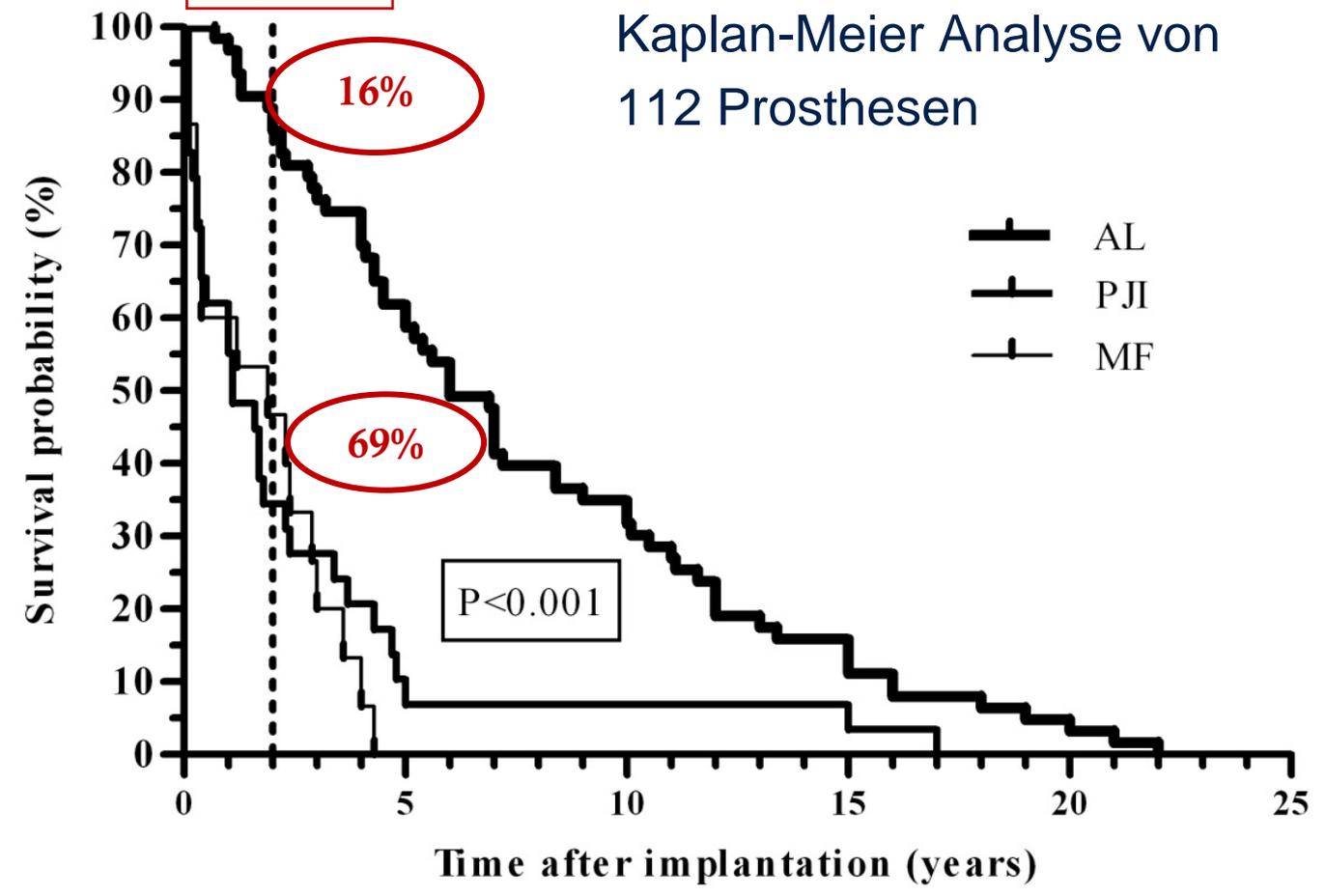
Entfernung des gesamten Fremdmaterials





2 years

Kaplan-Meier Analyse von 112 Prothesen



No. at Risk

AL	63	38	21	9	2	0
PJI	32	2	2	1	0	0
MF	17	0	0	0	0	0

Portillo ME et al. *CORR* 2013

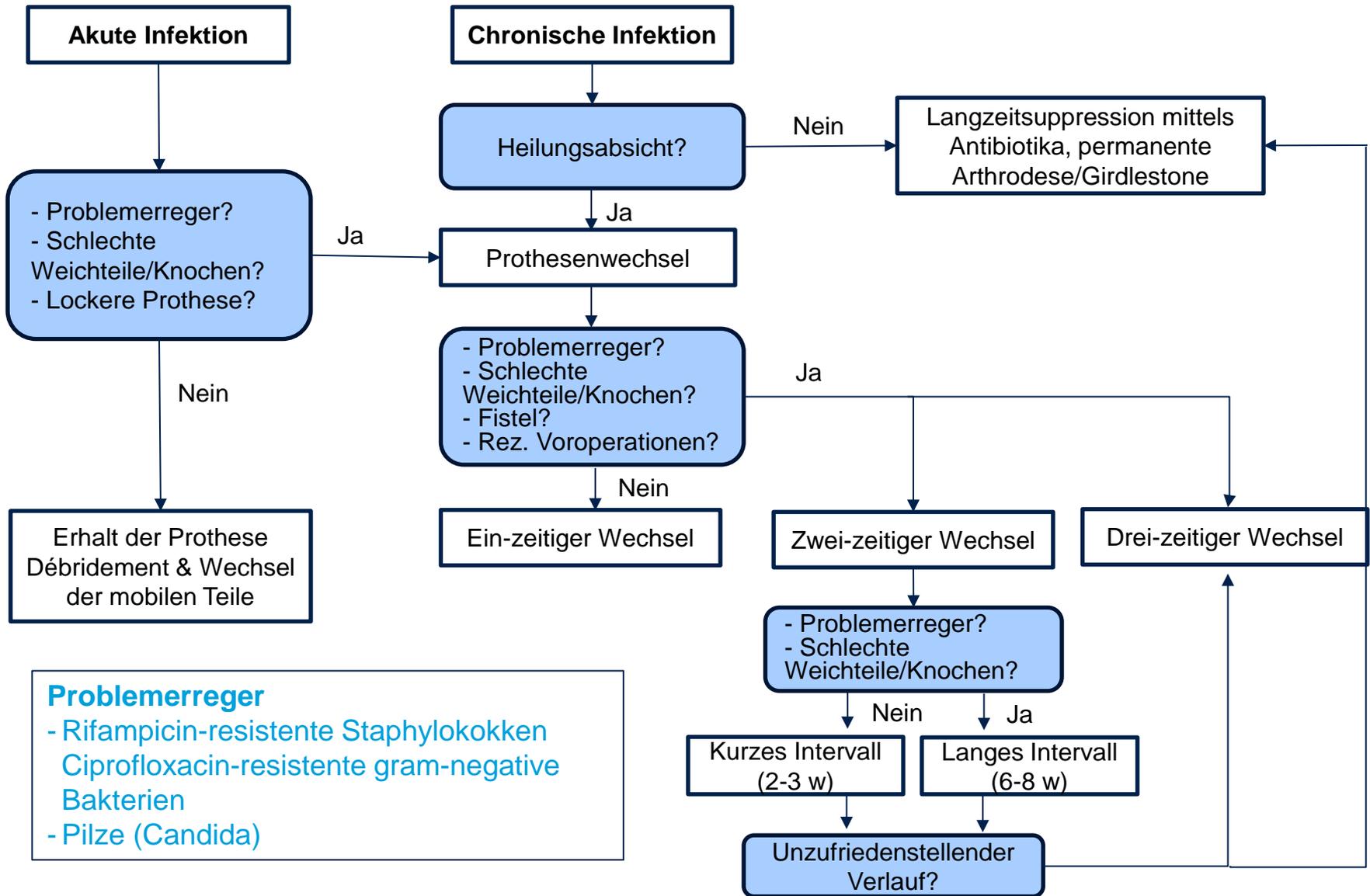


Chirurgische und antibiotische Therapie



Heilungsrate >90%

Behandlungsalgorithmus



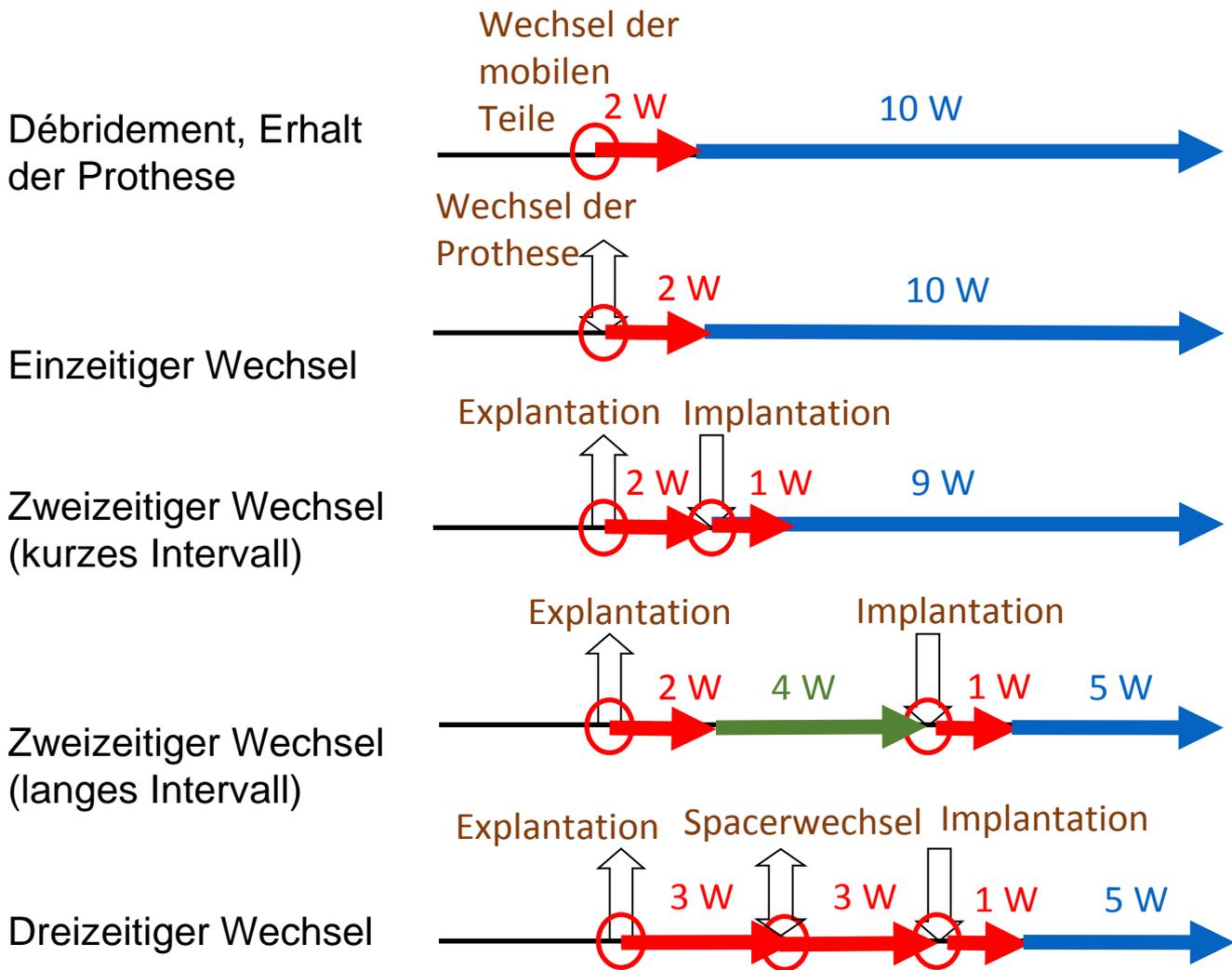
Chirurgisches Vorgehen



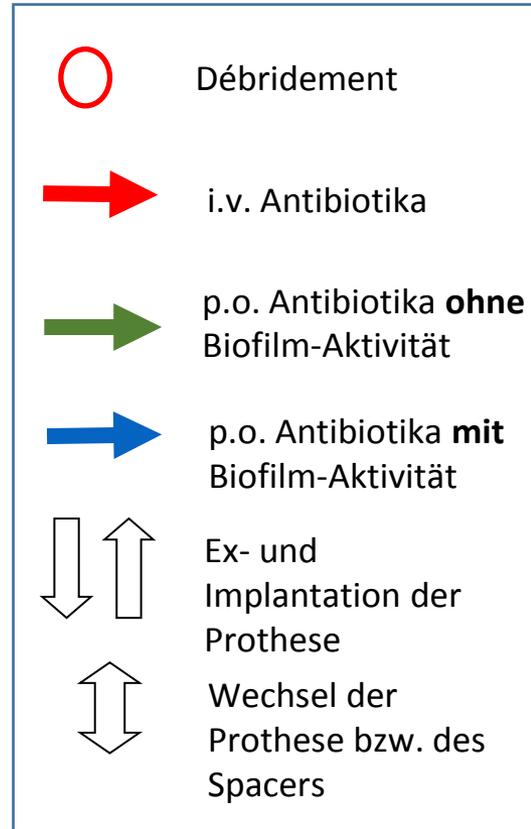
Chirurgischer Eingriff

Intervention

Antibiotika (12 Wochen)



Legende



Keine Antibiotikapause



Chirurgischer Eingriff

Intervention

Antibiotika (total 12 Wochen)

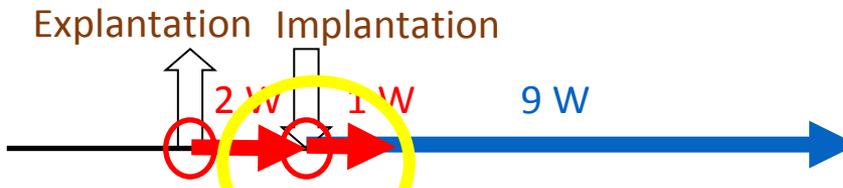
Débridement, Erhalt der Prothese



Einzeitiger Wechsel



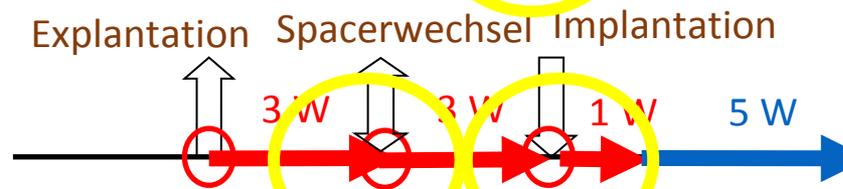
Zweizeitiger Wechsel (kurzes Intervall)



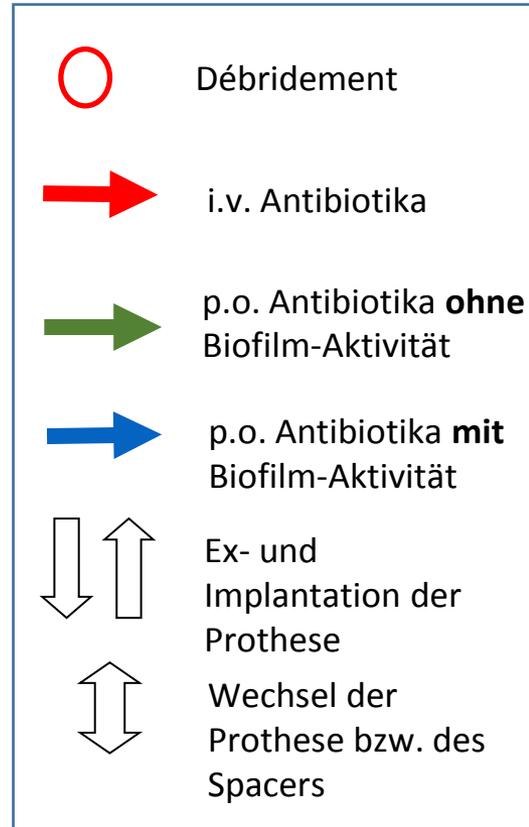
Zweizeitiger Wechsel (langes Intervall)



Dreizeitiger Wechsel



Legende



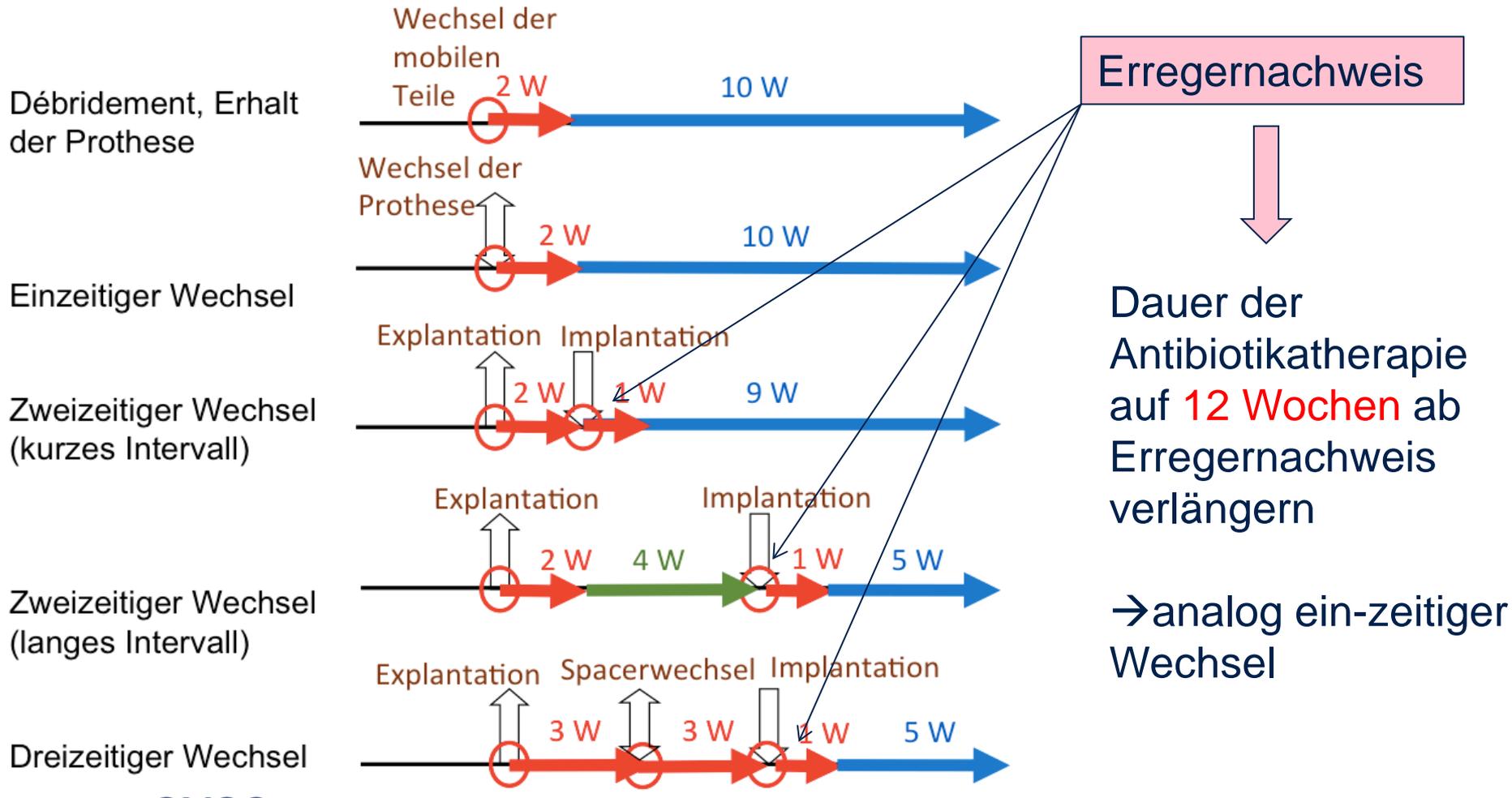


Kein Antibiotika-freies Fenster und keine Punktion vor Wiederaufbau

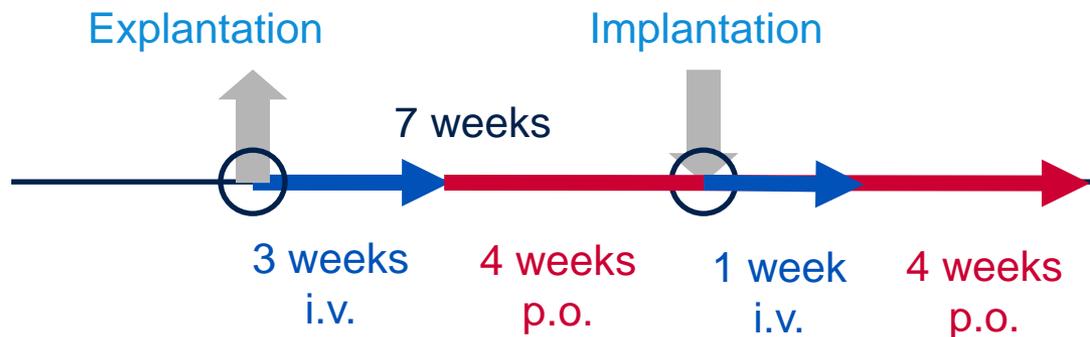
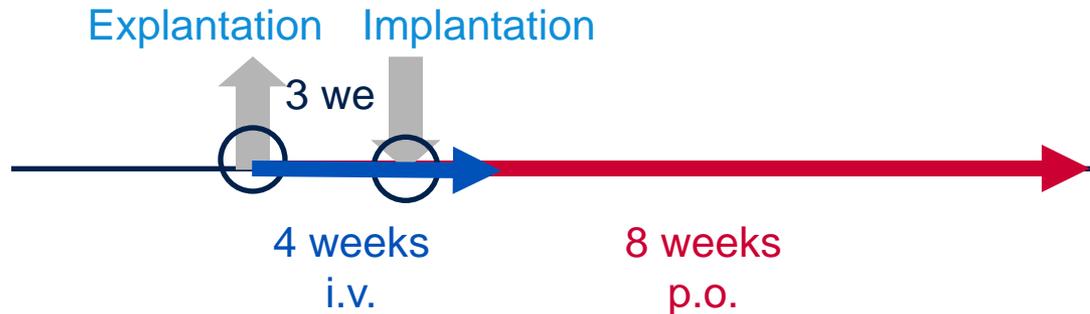


- **Kein Nutzen**: ändert die Behandlung nicht
- **Nicht sensitiv** (lokale Antibiotika bei Spacer)
- **Irreführend** (falls falsch-positiv/Kontamination)
- Zusätzliche Intervention- zusätzliches **Infektrisiko**
- **Verlängert** die Behandlung (längeres Intervall, längere Immobilisation)
- Drug holidays für den Patienten = **Drug holidays für die Bakterien** → Implantation wenn sich Bakterien erholt haben...

Was tun bei Erregernachweis bei Reimplantation?



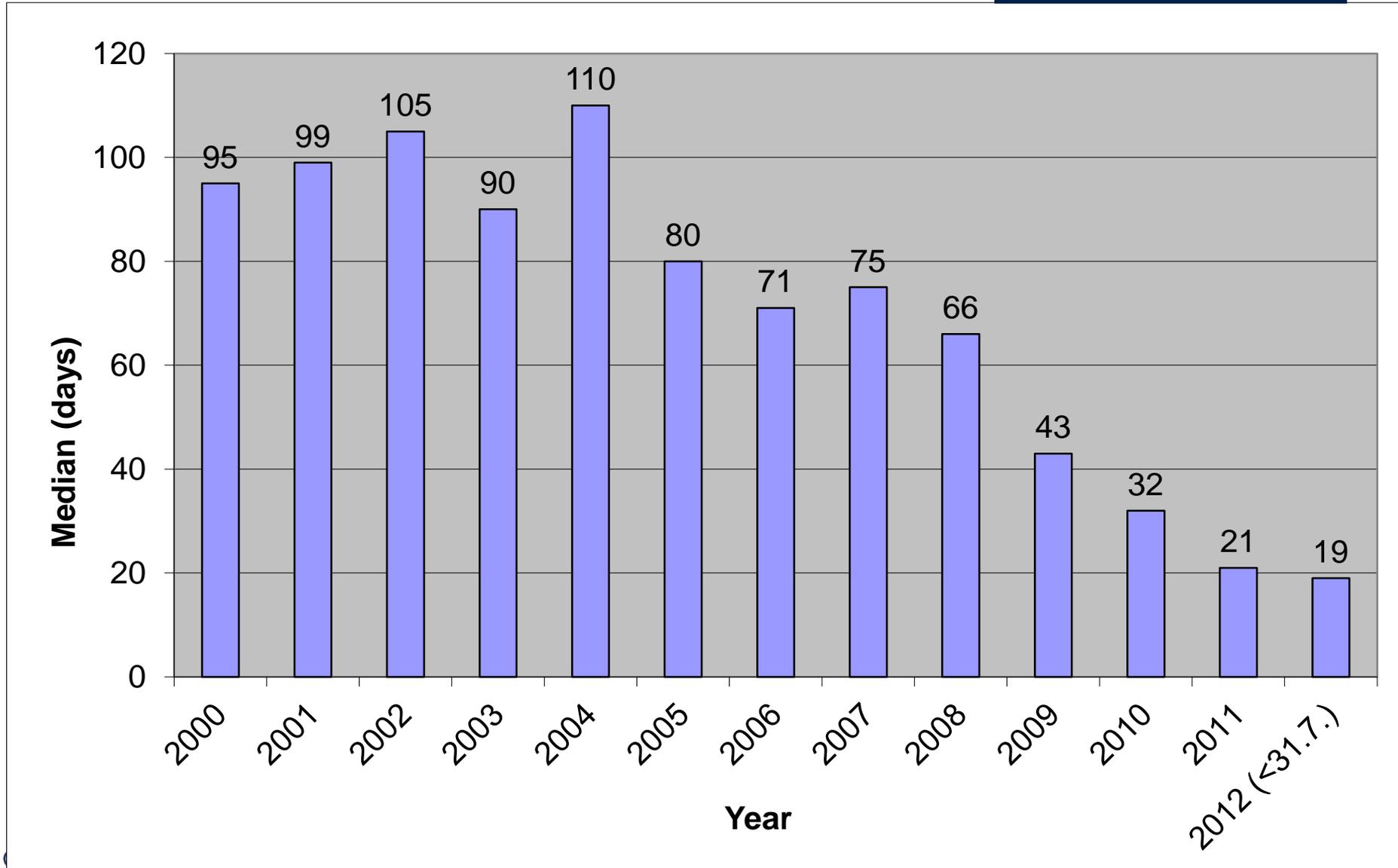
“Fast-track”-study: Short vs. long interval in two-stage prosthesis exchange



Interval from explantation until reimplantation (hip & knee PJI)



Cure rate >90%

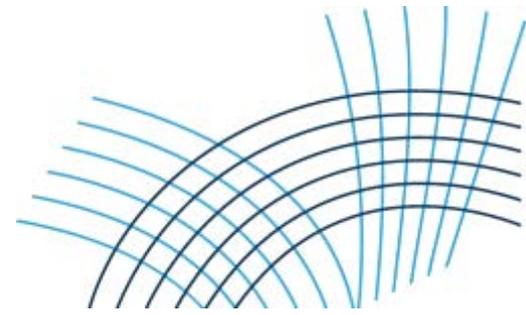


Prosthetic joint infection: Outcome

(Charité Berlin, Winkler T et al.)



Variable	Long interval w/o optimal AB (n =19)	Long interval with optimal AB (n =19)	Short interval with optimal AB (n = 19)
Patient age (years)	68,5 ± 7,7	68,6 ± 14,4	65,4 ± 9,6
Duration from implantation to infection (years)	3,2 ± 3,0	5,7 ± 5,1	4,2 ± 3,9
Interval from explantation to reimplantation	66,7 ± 12,8	66,7 ± 38	15,9 ± 5,8
Length of hospital stay (days)	25,7 ± 8,6	30 ± 10	30 ± 7
Follow-up (months)	25,2 (7-68)	18,3 (6-29)	17,8 (8-19)
Aufenthalt in Geriatrie im Intervall (d)	204	210	0
Relapse of the infection	6 (32%)	1 (5%)	0 (0%)
No. revisionens in interval (median)	2	2	0

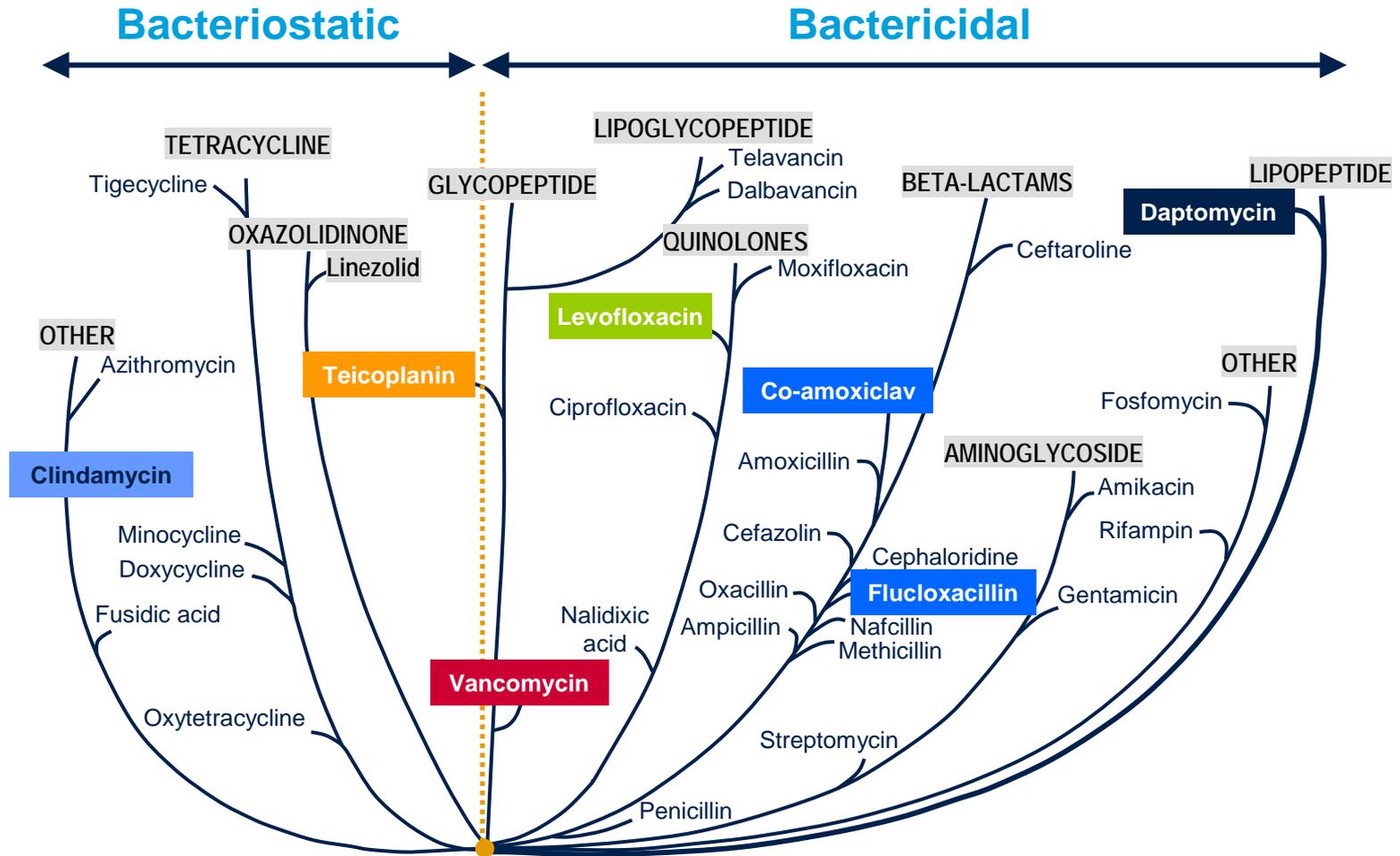


Antibiotika



- Bakterizide Wirkung
- Gute orale Bioverfügbarkeit
- Gute Knochenpenetration
- Biofilm-Aktivität

Bakterizide Wirkung



Rolinson GN. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:3–8



- **Rifampicin** (in Kombination): für grampositive Erreger (Staphylokokken, Propionibacterium)
- **Ciprofloxacin**: für gramnegative Erreger (E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas)
- **Streptokokken**: Penicillin / Amoxicillin
- **Enterococci**: Fosfomycin (+ Gentamicin?)
- **Candida**: Caspofungin, Anidulafungin (?)



EMPFOHLENE ANTIBIOTIKATHERAPIE

Empirische Antibiotikatherapie:

Ampicillin/Sulbactam^f 3 x 3 g i.v. (+/- Vancomycin^g 2 x 1 g bei septischen Patienten, bekannten MRSA-Trägern, multiplen Voroperationen und Vd. a. Low-Grade Infekt)

Gezielte Antibiotikatherapie (Deeskalation, sobald Pathogen(e) bekannt):

Mikroorganismus (rot: Problemerkreg)	Antibiotikum ^a (Empfindlichkeit überprüfen)	Dosis ^b (blau: Nierenadaptation notwendig)	Gabe
Staphylococcus spp.			
- Oxacillin-/Methicillin-empfindlich	Flucloxacillin ^c (oder Fosfomycin)	4 x 2 g (3 x 5 g)	i.v.
	Rifampicin ^d	2 x 450 mg	p.o.
- Oxacillin-/Methicillin-resistent	für 2 Wochen, dann (je nach Antibiogramm):		
	- Levofloxacin oder	2 x 500 mg	p.o.
	- Cotrimoxazol oder	3 x 960 mg	p.o.
	- Doxycyclin oder	2 x 100 mg	p.o.
	- Fusidinsäure	3 x 500 mg	p.o.
	+ Rifampicin ^d	2 x 450 mg	p.o.
- Rifampicin-resistent	Daptomycin oder Vancomycin ^g (oder Fosfomycin)	1 x 8 mg/kg (2 x 1 g) (3 x 5 g)	i.v.
	+ Rifampicin ^d	2 x 450 mg	p.o.
	für 2 Wochen, dann in Kombination wie oben für Oxacillin-/Methicillin-empfindliche Staphylokokken		
	Vancomycin oder Daptomycin für 2 Wochen (wie oben), dann: Langzeitsuppression für ≥1 Jahr, abhängig von Empfindlichkeit (z.B. mit Cotrimoxazol, Doxycyclin oder Clindamycin).		
Streptococcus spp.			
	Penicillin G ^e oder Ceftriaxon	4 x 5 Millionen U (1 x 2 g)	i.v.
	für 2-4 Wochen, dann:		
	Amoxicillin oder Levofloxacin (ggf. Suppression für 1 Jahr)	3 x 1000 mg (2 x 500 mg)	p.o.
Enterococcus spp.			
- Penicillin-empfindlich	Ampicillin ^c + Gentamicin ^f (+/- Fosfomycin)	4 x 2 g (2 x 60-80 mg) (3 x 5 g)	i.v.
	für 2-3 Wochen, dann:		
- Penicillin-resistent	Amoxicillin	3 x 1000 mg	p.o.
	Vancomycin ^g oder Daptomycin	2 x 1 g (1 x 10 mg/kg)	i.v.
	+ Gentamicin ^f (+/- Fosfomycin)	2 x 60-80 mg (3 x 5 g)	i.v.
	für 2-4 Wochen, dann: Linezolid (max. 4 Wochen)	2 x 600 mg	p.o.
- Vancomycin-resistent (VRE)	Individuell; Entfernung des Implantates oder lebenslange Suppression notwendig, z.B. mit Doxycyclin (falls empfindlich).		

Mikroorganismus (rot: Problemerkreg)	Antibiotika ^a (Empfindlichkeit überprüfen)	Dosis ^b (blau: Nierenadaptation notwendig)	Gabe
Gramnegative Erreger			
- Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella, Enterobacter etc.)	Ciprofloxacin	2 x 750 mg	p.o.
- Nonfermenter (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.)	Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem oder Cef tazidim	3 x 4, g (3 x 1 g) (3 x 2 g)	i.v.
	+ Tobramycin (oder Gentamicin)	1 x 300 mg (1 x 240 mg)	i.v.
	für 2-3 Wochen, dann: Ciprofloxacin	2 x 750 mg	p.o.
	Abhängig vom Antibiogramm: Meropenem i.v. 3 x 1 g, Colistin 3 x 3 Mio E i.v. und/oder Fosfomycin 3 x 5 g i.v., dann orale Suppression.		
Anaerobier			
- Gram-positiv (Propionibacterium, Peptostreptococcus, Finegoldia magna)	Penicillin G ^e oder Ceftriaxon	4 x 5 Millionen E (1 x 2 g)	i.v.
	+ Rifampicin ^d	2 x 450 mg	p.o.
	für 2 Wochen, dann: Levofloxacin oder Amoxicillin	2 x 500 mg (3 x 1000 mg)	p.o.
- Gram-negativ (Bacteroides spp., Fusobacterium spp.)	+ Rifampicin ^d	2 x 450 mg	p.o.
	Ampicillin/Sulbactam ^f für 2 Wochen, dann: Metronidazol	3 x 3 g (3 x 400 mg)	i.v.
Candida spp.			
- Fluconazol-empfindlich	Caspofungin oder Anidulafungin	1 x 50 mg (1.Tag 70 mg) (1 x 100 mg (1.Tag 200 mg))	i.v.
	für 1-2 Wochen, dann: Fluconazol (Suppression für ≥1 Jahr)	1 x 400 mg	p.o.
- Fluconazol-resistent	Individuell (z.B. mit Voriconazol 2 x 200 mg p.o.); Entfernung des Implantates oder ggf. lebenslange Suppression.		
Kultur-negativ			
	Ampicillin/Sulbactam ^f für 2 Wochen, dann: Levofloxacin + Rifampicin ^d	3 x 3 g (2 x 500 mg) (2 x 450 mg)	i.v.

^a Gesamtdauer der Therapie: 12 Wochen, ca. 2 Wochen intravenös (i.v.), dann oral (p.o.).

^b Laborkontrolle 2x/Woche: Leukozyten, C-reaktives Protein, Kreatinin/eGFR, Leberenzyme (AST/GOT und ALT/GPT). Dosisanpassung nach Nierenfunktion und Körpergewicht (<40 kg oder >100 kg)

^c Penicillin-Allergie vom NICHT-Typ 1 (z.B. Exanthem): Cefazolin (3 x 2 g i.v.). Bei Anaphylaxie (= Typ 1-Allergie mit Quincke-Ödem, Bronchospasmus, anaphylaktischem Schock) oder Cephalosporin-Allergie: Vancomycin (2 x 1 g i.v.) oder Daptomycin (1 x 8 mg/kg i.v.). Ampicillin/Sulbactam ist äquivalent zu Amoxicillin/Clavulansäure (3 x 2,2 g i.v.).

^d Rifampicin erst nach Prothesen-Wiederaufbau und bei trockenen Wundverhältnissen bzw. gezogenen Drainagen einsetzen; Dosisreduktion auf 2 x 300 mg bei Alter >75 Jahre

^e Bestimmung des Vancomycin-Talspiegels mindestens 1x/Woche, Blutabnahme unmittelbar vor nächster Gabe. Zielwert: 15-20 µg/ml.

^f Gentamicin nur anwenden, wenn Gentamicin high-level (HL) empfindlich getestet wird (im Mikrobiologie-Labor nachfragen). Bei Gentamicin HL-resistenten Enterokokken: Gentamicin durch Ceftriaxon (1 x 2 g i.v.) ersetzen

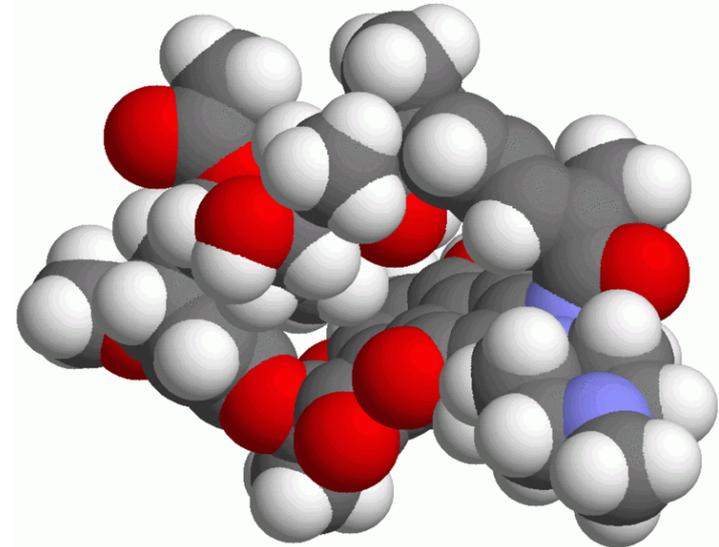
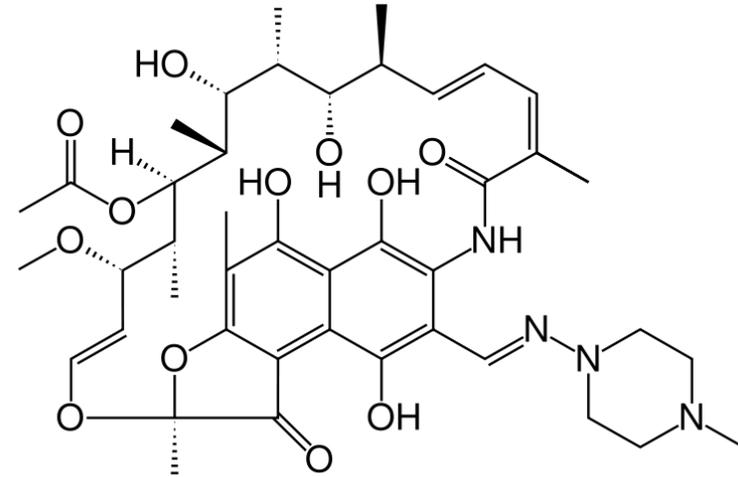
Rifampicin – eine wertvolle aber heikle Substanz





Hintergründe Rifampicin

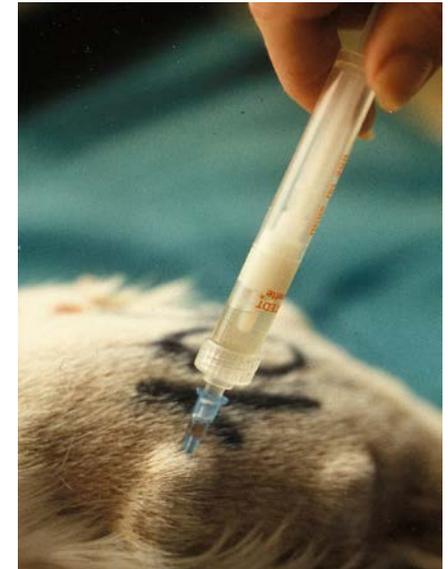
- Hemmt die DNA-abhängige **RNA-Polymerase**.
- 1957: Entdeckung einer neuen Substanz in der Erde der Französischen Riviera, produziert durch *Streptomyces mediterranei* (jetzt *Amycolatopsis rifamycinica*).
- 1959: Herstellung eines semi-synthetischen Moleküls (heute "**Rifampicin**" = "**rifampin**").



Fremdkörpermodell in Meerschweinchen



- 4 Teflon “Cages” werden subkutan implantiert
- Bakterien werden in Cages gespritzt (Infektion)
- Infektion wird systemisch antibiotisch behandelt
- Aspiration von Flüssigkeit in Cages (Planktonische Bakterien?)
- Cages werden 5 Tage nach Behandlung entfernt und mittels Sonikation untersucht (Eradikation?)



Zimmerli W *et al.* *J Clin Invest* 1984;73:1191–1200

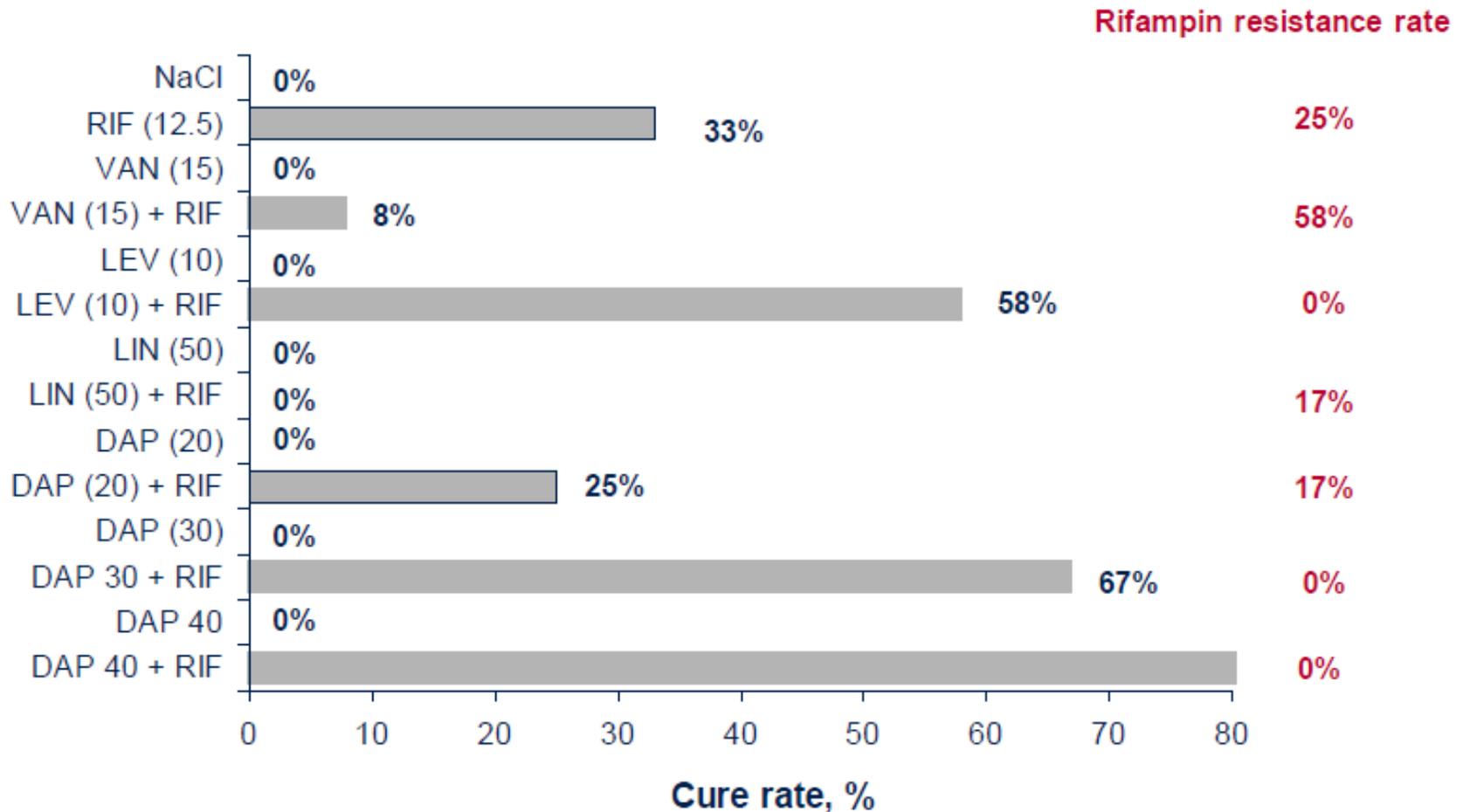
CMSC

Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie

CHARITÉ

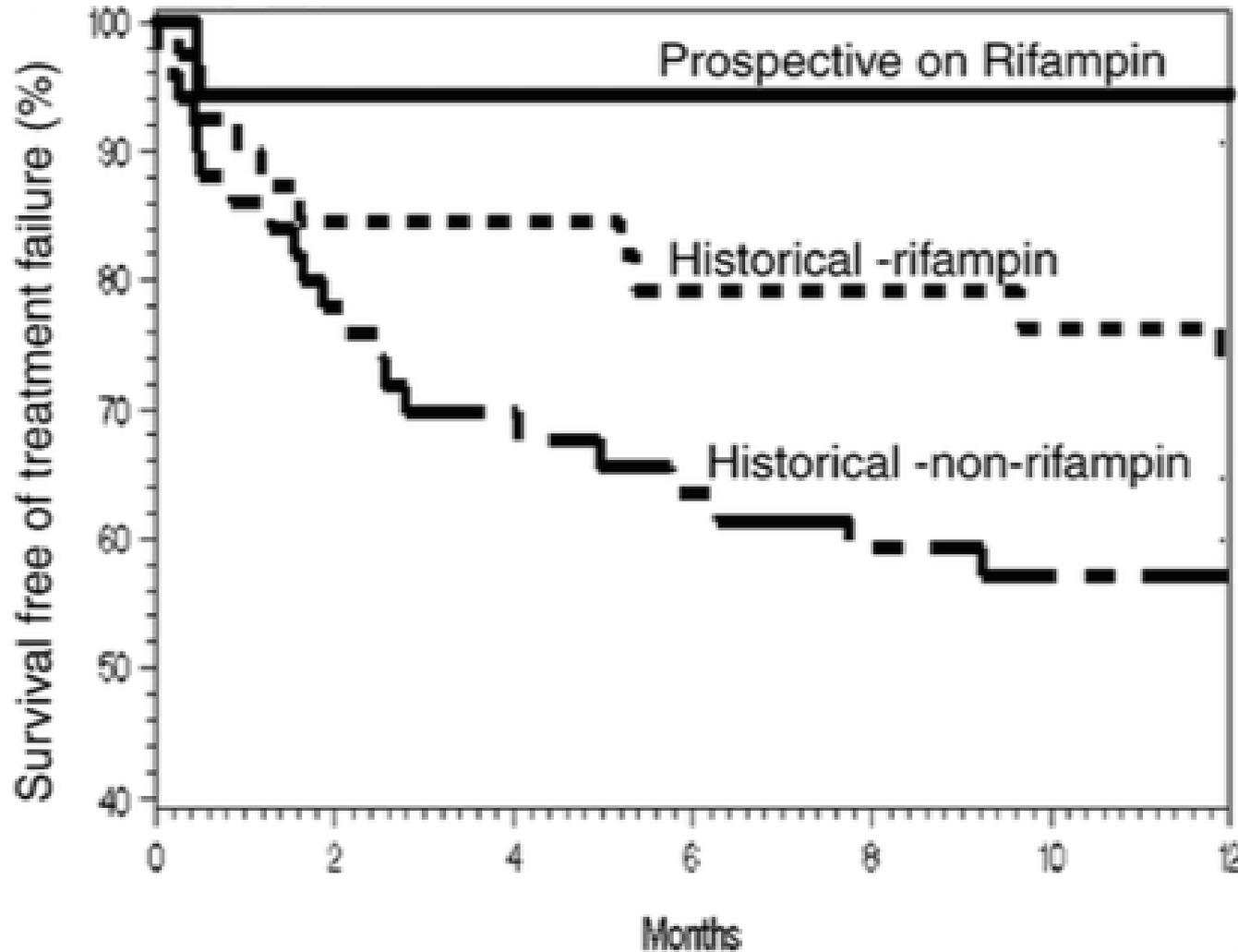
JULIUS WOLFF INSTITUT

Biofilm-Wirksamkeit im Tiermodell (MRSA)



John AK *et al.* AAC 2009; Oliva A *et al.* 2013; Mihaliescu *et al.* AAC 2014;
Maiolo E *et al.* 2014; Baldoni D *et al.* Int J Antimicrob Ag 2013, Furustrand *et al.* AAC 2012

Protheseninfektion mit Staphylokokken

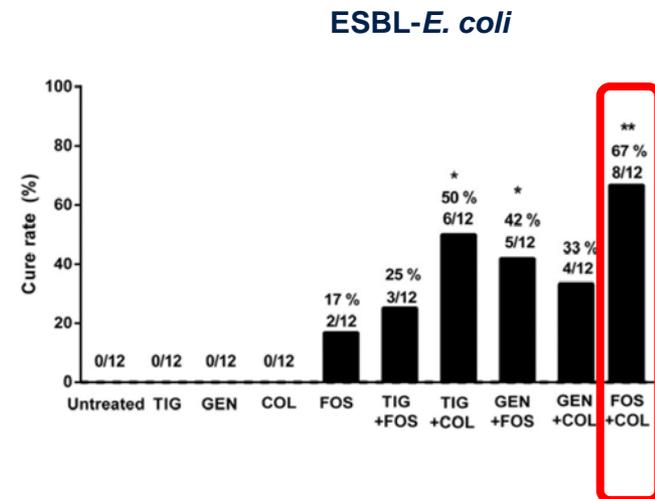
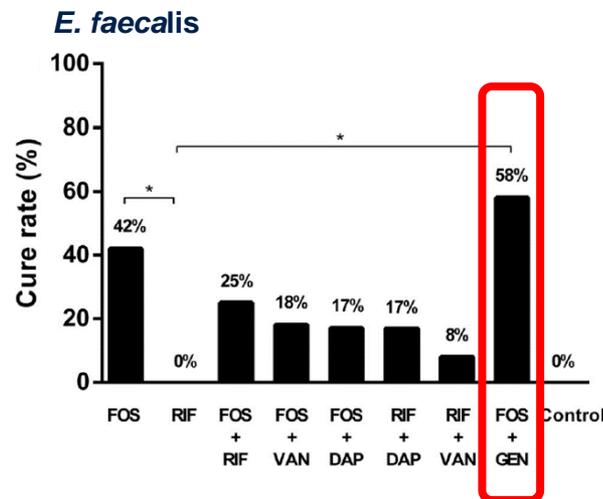
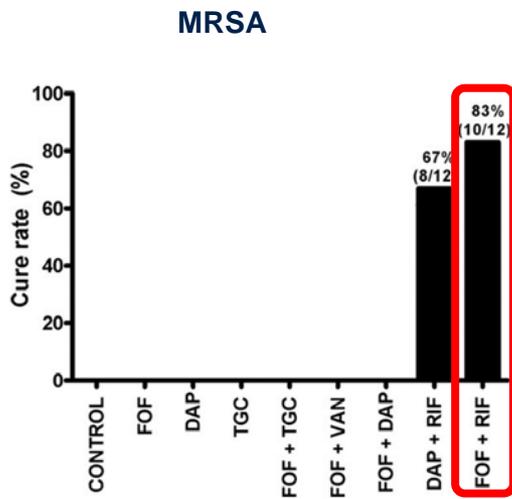


El Helou et al. EJCMIID 2010



Anforderung an ein Antibiotikum zur Therapie von Periprothetischen Infektionen (PPI)

Adäquate Penetration in Haut/Weichteil, Knochen und Biofilm



Mihalescu et al. AAC 2014, Oliva et al. AAC 2013, Corvec et al. AAC 2013

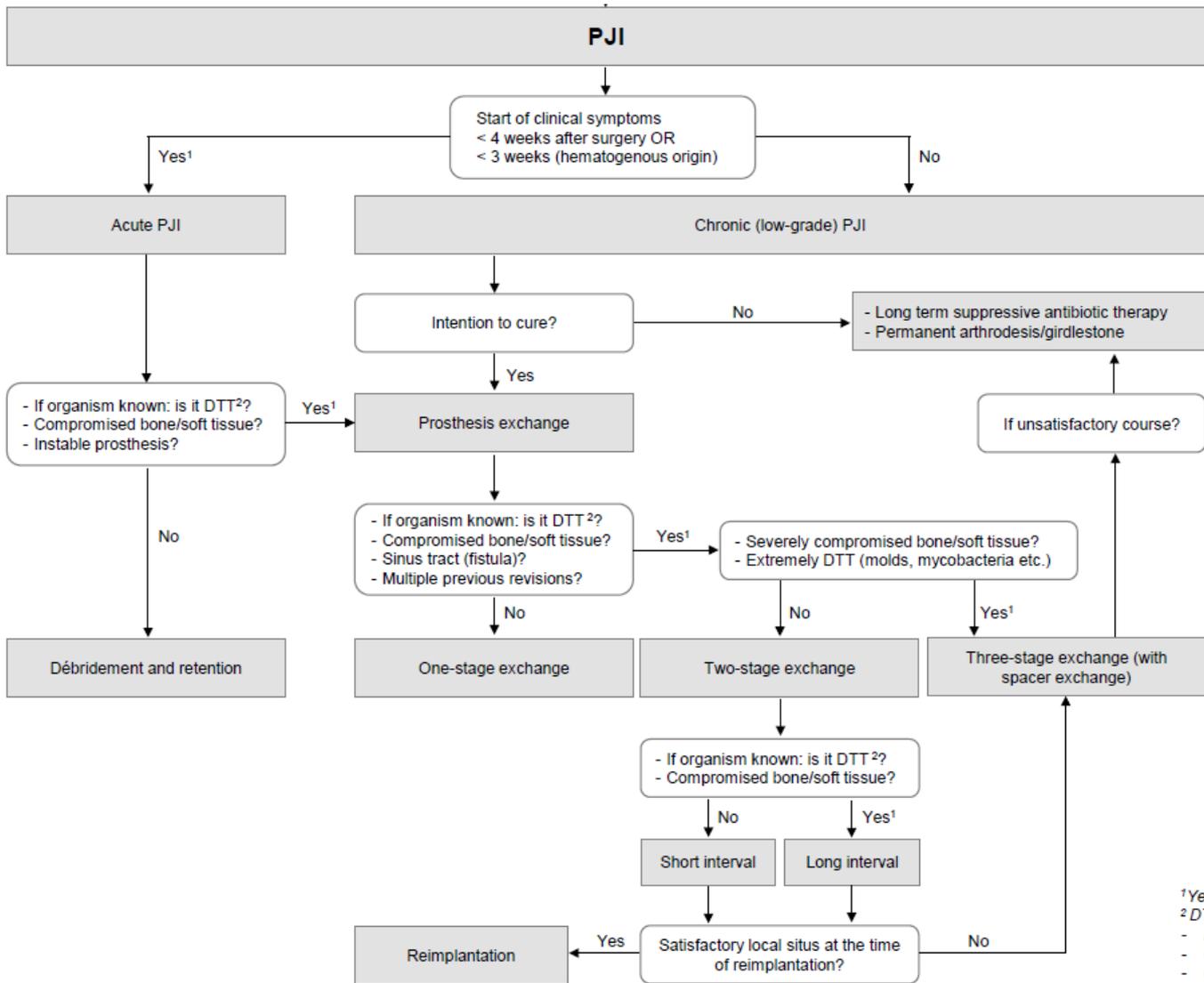


Prosthetic Joint Infection Outcome with Fosfomycin The PROOF-study

Andrej Trampuz, MD • Head of Septic Surgery Unit • Center for Musculoskeletal Surgery • Charité, Berlin

Ziel

- prospektive, interventionelle Studie: Wirksamkeit und Sicherheitsprofil von Fosfomycin bei PPI
- Etablierung eines standardisierten Behandlungs-Algorithmus zur Therapie von PPI an Hüfte, Knie und Schulter (Diagnostik; Chirurgie; Antibiotika)
- Primärer Endpunkt:
≥80% Infektions-freie Patienten binnen 1 Jahres

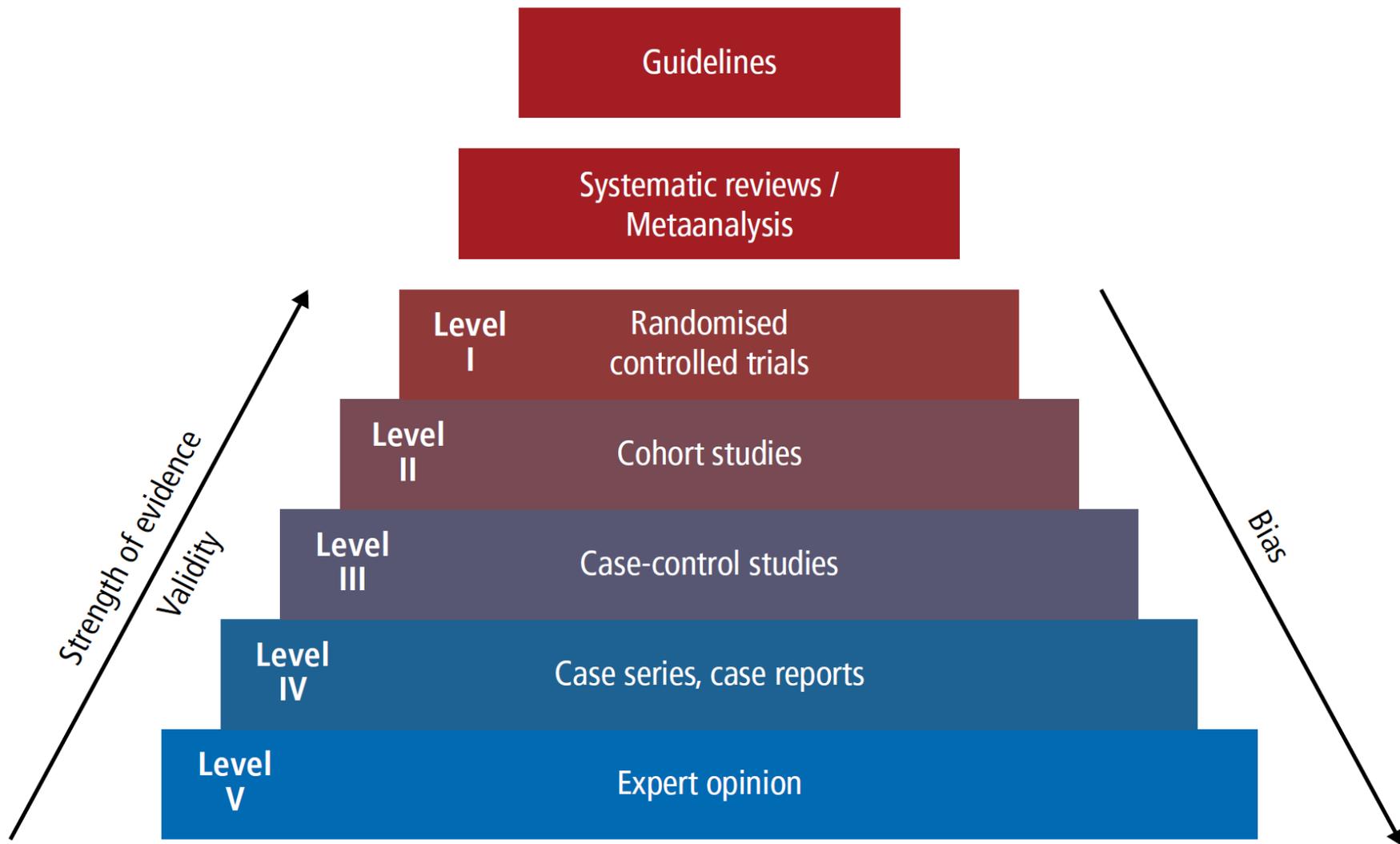


¹Yes has to be followed if at least one criteria is appropriate

²DTT: difficult-to-treat

- Rifampicin-resistant staphylococci
- Ciprofloxacin-resistant gram-negative
- Candida spp.

Where is the evidence?





Hohe Resistenzentwicklung wenn:



- Keimzahl hoch (Inokulum-Effekt) → nur nach **vorangehender chirurgischer Keimzahlreduktion**
- Haut nicht verschlossen → erst wenn Drainagen entfernt und **Wunde trocken**
- als Monotherapie verabreicht → nur **in Kombination mit anderem Antibiotikum**

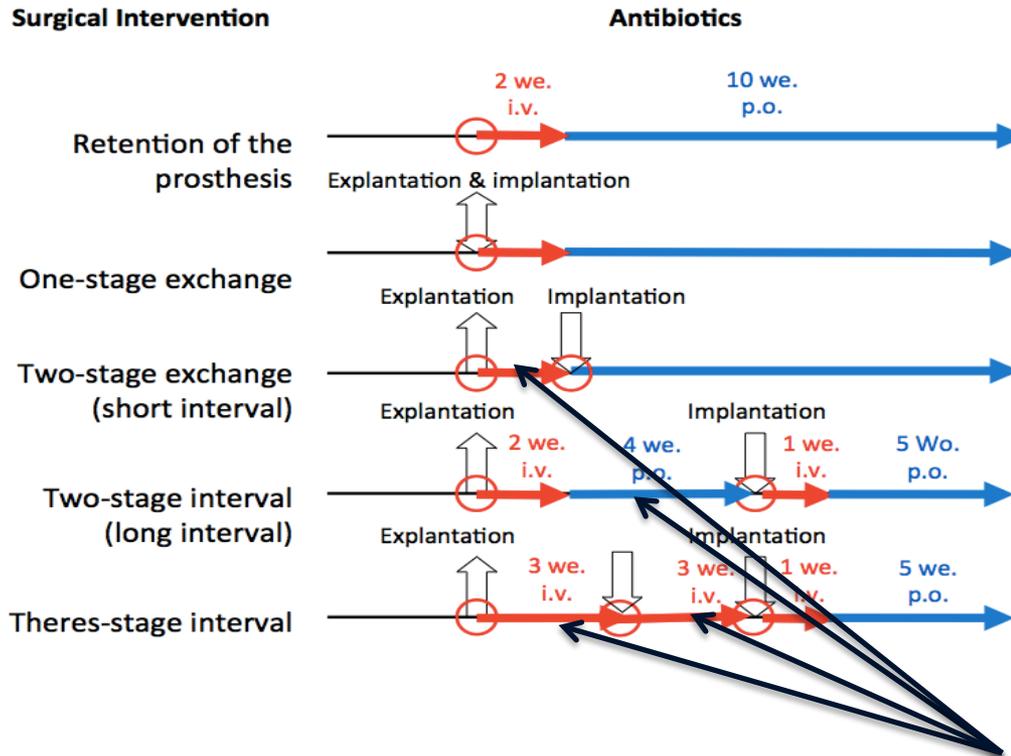
Achermann Y et al. Infection. 2013;41(2):431-7.



- Überprüfe die **Interaktionen** (CYP450-Induktor; Antikoagulanzen, Antiepileptika, Antikonzeptiva, Immunsuppression, Morphine, Antihypertensiva etc)
- **Transaminasen** monitorisieren
- **Altersanpassung** (> 75 Jahre: 300mg 1-0-1)
- **Patienteninformation** (rote Körperflüssigkeiten, Nebenwirkungen)

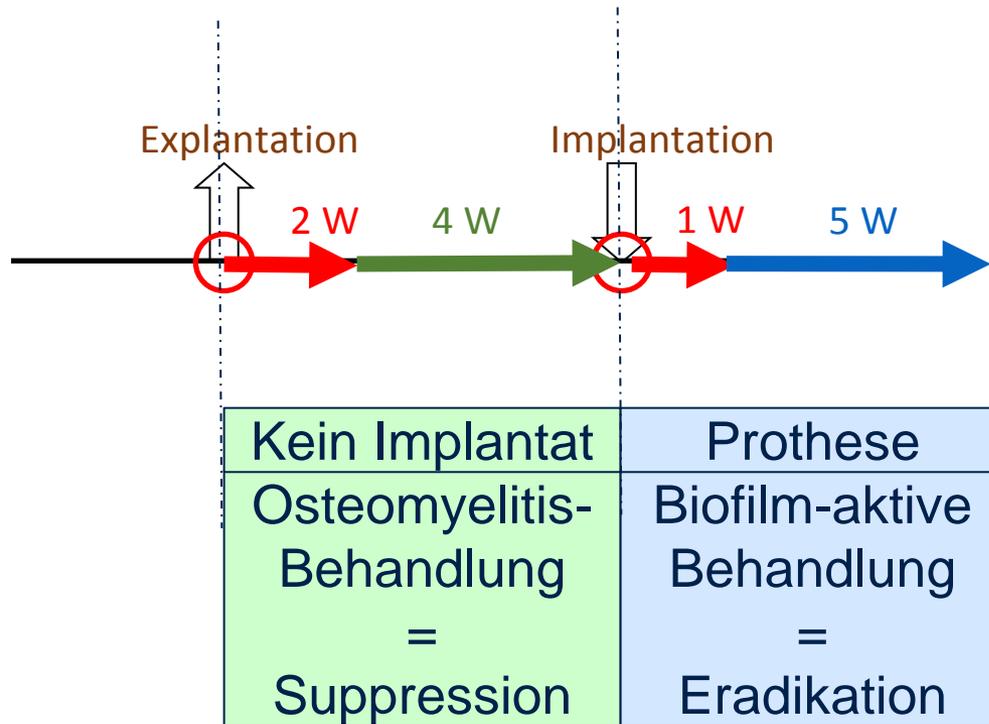


Kein Rifampicin im Intervall...



... sondern **Suppressionstherapie** mit Cotrimoxazol, Doxycyclin, Amoxicillin, (Clindamycin) bis zum Wiederaufbau (abhängig vom Erreger)

Therapiestrategie



Therapie im Intervall (Suppressionstherapie)



- Ziel: Suppression der Infektion (keine Eradikation)
- Benutzte Substanzen:

Erreger	Substanz
Staphylokokken	Cotrimoxazol, Doxycyclin, Clindamycin
Streptokokken	Amoxicillin, Clindamycin, Levofloxacin
Enterokokken	Amoxicillin, Linezolid
Anaerobier	Clindamycin, Amoxicillin
Gram negative Erreger	Ciprofloxacin

- Nahtlose Einnahme bis zur Re-Implantation (kein antibiotisches Fenster)
- Monitoring von Kreatinin, CRP, Transaminasen
- Sparen der Biofilm-aktiven Therapie für die neue Prothese, kein Rifampicin im Intervall



Wenn

- CRP nahezu normal
- Drainagen gezogen, Wunde verschlossen und trocken
- Erreger und seine Empfindlichkeit bekannt

→ In der Regel nach 1-2 Wochen

→ Bei Problemerregern: ggf. später



1. Orale Antibiotika mit schlechter oraler Bioverfügbarkeit:
Beta-Lactame (**Penicilline, Cephalosporine**)
2. Bakteriostatische Antibiotika: **Linezolid, Clindamycin**
3. Falsche Interpretation der in vitro-Empfindlichkeit:
Chinolone gegen Staphylokokken und Enterokokken
4. **Rifampicin**: inädequater Gebrauch (offene Wunden, im prothesefreien Intervall, Monotherapie etc.)

Wieviel kommt am Wirkungsort an?



Substanz	Orale Bioverfügbarkeit	Knochenpenetration
Ampicillin/Sulbactam	15%	10-15%
Cefuroxim, cefadroxil	10%	12%
Levofloxacin	100%	77%
Rifampicin	80%	51%
Cotrimoxazol	85%	55%
Clindamycin	90%	45%
Linezolid	100%	85%

Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2015. 45nd ed.
Lorian. Antibiotics in Laboratory Medicine. 5th ed.

Unacid i.v. versus p.o.



- Unacid i.v. 3 x 3 g = 9 g
- Unacid p.o. 2 x 750 mg = 1.5 g (=17%)

Orale Bioverfügbarkeit = 15% → 225mg

Penetration in den Knochen = 15% → 34mg

= Konzentration am Wirkungsort unter der minimalen Hemmkonzentration

Allergische
Reaktion

Drug fever

Toxische
Hepatitis

Toxische
Nephritis

11 19

Dyselektrolytämien

22.989 39.098

Nebenwirkungen

Long-QT-
Syndrom

Blutbildungs-
störungen

Klostridienkolit

Diarrhoe

Eosinophile
Pneumonie

Neuropsycho-
logische
Störungen

CMSC

Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie

CHARITÉ

JULIUS WOLFF INSTITUT

Monitoring und Anpassung



Monitoring

- Spiegelkontrollen:
Vancomycin 2x/Woche
- **Blutbild, Kreatinin, Elektrolyte** 1x/Woche
- **Transaminasen** (unter Rifampicin) initial alle 2 Wochen, dann alle 4 Wochen



Anpassung

- **Nierenfunktion** (meistens bei eGFR <60 bzw 50ml/min)
- **Alter:** tiefere Dosis bei Patienten >75 Jahre
- **Gewicht** (>100kg und <40kg)





Hohe Heilungsraten können durch konzertierte chirurgische und antibiotische Therapie erzielt werden.

Cure rate >90%

Infection is the best possible complication



Infektionen des Bewegungsapparates

Grundlagen, Prophylaxe, Diagnostik und Therapie



Workshop on prosthetic Joint Infection (PJI)
Berlin, Germany



March 21-22
June 13-14
October 10-11
November 24-25

CONSULTATION SERVICE PORTAL

cs.pro-implant-foundation.org



 PRO-IMPLANT
FOUNDATION

NEW

CONSULTATION SERVICE ON IMPLANT INFECTIONS

The Consultation Service of the **PRO-IMPLANT Foundation** provides advice to healthcare professionals on the management of complex bone, joint and implant-associated infections.

CONSULTATION SERVICE
Website: cs.pro-implant-foundation.org



CMSC

Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie



JULIUS WOLFF INSTITUT

THE CONSULTATION SERVICE IS PROVIDED BY AN INTERDISCIPLINARY TEAM:



INFECTIOUS DISEASES SPECIALISTS



ORTHOPEDIC AND TRAUMA SURGEONS



MICROBIOLOGISTS AND PHARMACISTS

We provide practical advice on diagnosis, prevention and treatment of implant-associated infections, based on current knowledge and scientific evidence

CONSULTATION REQUESTS ARE SUBMITTED THROUGH WEB-BASED PORTAL OR BY PHONE

Register first at the PRO-IMPLANT website free of charge:
www.pro-implant-foundation.org

Log-in on the Consultation Service portal

Enter relevant patient information

Optional: upload images or files

AVAILABILITY AND PRICE:

During the test period, the consultation service is free of charge. Further information is available at cs.pro-implant-foundation.org.

LEGAL DISCLAIMER:

PRO-IMPLANT Foundation accepts no liability for the content or the consequences of any actions taken on the basis of the advice provided. The received information is treated confidentially.



WEB CONTACT

Reply is provided **within 24 hours** on weekdays.



PHONE CONTACT

Available on weekdays, from 8 am to 6 pm.

Interdisciplinary team



Werner Zimmerli



Olivier Borens



Carsten Perka

Alessandra Catalina Bardelli

Charité - University Medicine Berlin



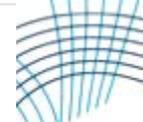
Alise Tarasova

Charité - University Medicine Berlin



Tamta Tkhilaishvili

PRO-IMPLANT Foundation



Dr. Elena Maryka Maiolo

Charité - University Medicine Berlin



Magdalena Czuban

Charité - University Medicine Berlin



Dr. Mariagrazia di Luca

University of Pisa, Italy



Maria Eugenia Butini

PRO-IMPLANT Foundation



Mercedes González Moreno

PRO-IMPLANT Foundation



Dr. Nora Renz

Charité - University Medicine Berlin



Vielen Dank



andrej.trampuz@charite.de



Focus on implant, bone and joint-associated infections:

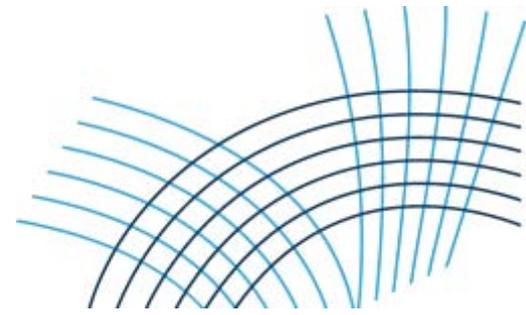
- Surgery: New concepts (retention, 1-stage, 2-stage short interval)
- Diagnosis: Fast innovative methods
- Antibiotics: Active against biofilms

CMSC

Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie



JULIUS WOLFF INSTITUT



Prevention

Antibiotikaprophylaxe in der Orthopädie und Unfallchirurgie – was, wann und wie lange applizieren?

■ Christian Kleber, Andrej Trampuz

OP-Journal 01/2014

- Single shoot (bei OP-Dauer >3 Std. oder bei Blutverlust >2000 ml: Dosis wiederholen)
- 30-60 min vor Schnitt (bei Vankomycin 2 Std. vor Schnitt: nur bei Allergie Typ 1 oder MRSA-Träger)
- Infusion muss zum Zeitpunkt des Schnittes oder Anlage der Blutsperre beendet sein



Prophylaxe:

Bei Vorliegen einer Typ I Penicillin Allergie (Anaphylaxie/Quincke-Ödem):

Vancomycin 1 g i.v. (2h vor Schnitt über 1h)

Die Gabe von Vancomycin stellt die Ausnahme dar, da schlechtere Wirksamkeit und häufiger Toxizität.

Bei Penicillin-Allergie vom nicht-Typ I kann Cefazolin gegeben werden (Kreuzallergie 5-10%).

Welche Dosis?



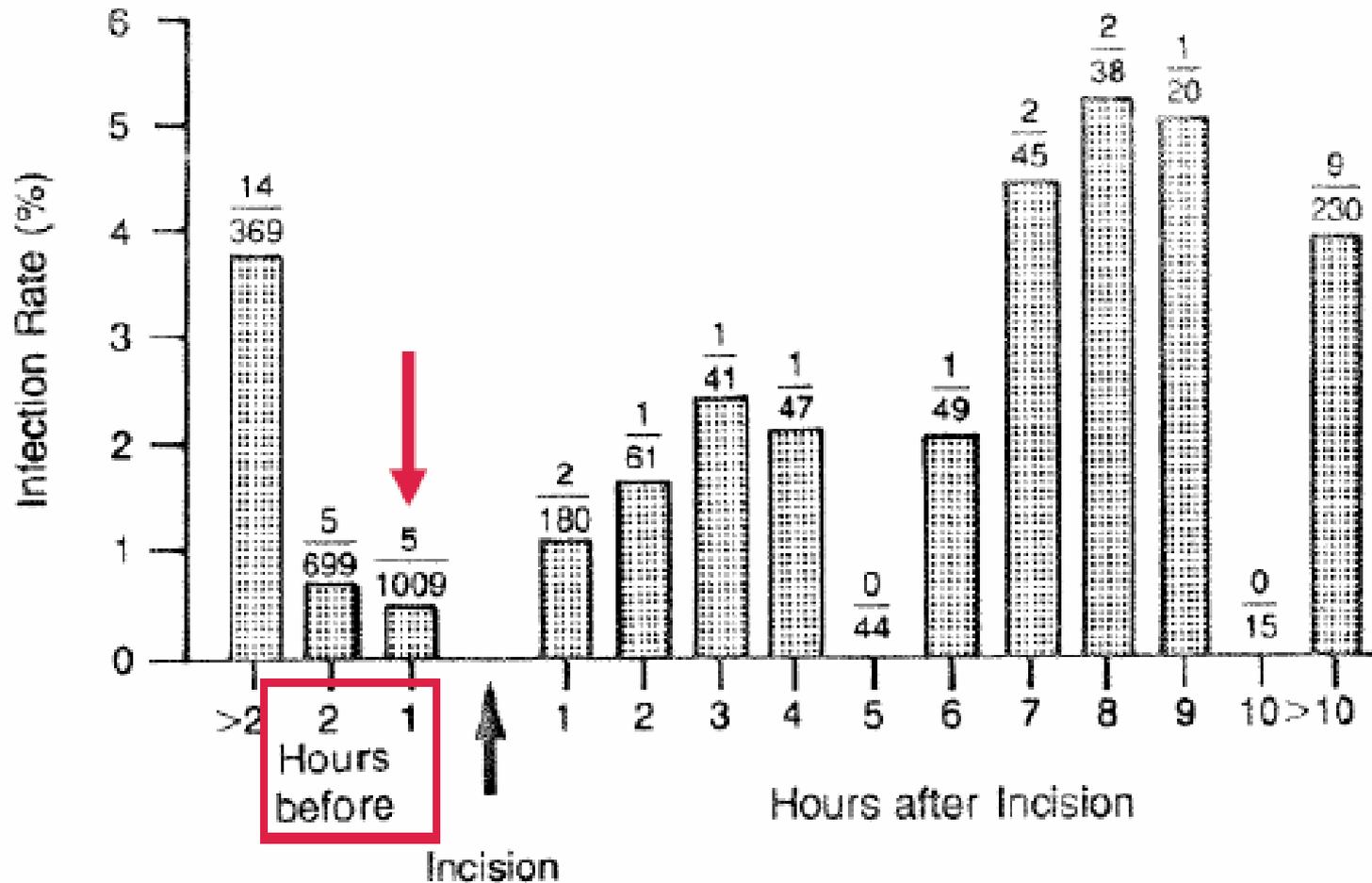
Substanz	Dosis	T $\frac{1}{2}$ h	Dosisintervall h	Infusionszeit
Cefazolin	1 – 2 g	1.2-2.5	2 - 5	3-5 min / 15-60 min
Cefuroxim	1.5 g	1-2	3 - 4	3-5 min / 15-60 min
Clindamycin	600-900 mg	2-5.1	3 - 6	10-60 min <30 mg /min
Vancomycin	15 mg/kg bis 1.5 g	4-6	Einmaldosis >4 μ g/ml 24h	1g über 60 min

Dosierung für normale Nierenfunktion

Wiederholung der Dosis bei langer OP Dauer nach 1-2x HWZ des Antibiotikums

Bratzler DW. Clin Infect Dis 2004; 18: 1706

Zeitpunkt der Antibiotika-Prophylaxe



Classen DC, NEJM 1992; 326: 281-286

Häufigste Fehler bei der Prophylaxe



Too early	Administration on call to surgery, on the ward
Too late	Intraoperative administration
Too broad	Use of broad spectrum antibiotics to cover “all” potential pathogens causing wound infections
Too long	Continuation as therapy for up to 24 h or beyond
Too frequent	Frequent administration for procedures where PAP is not indicated
Too few	Procedures where PAP is indicated are performed without prophylaxis



Prophylaxe:

Ausnahmen der perioperativen Prophylaxe stellen offene Frakturen dar.

Hier ist entspricht die Prophylaxe der empirischen Therapie in Abhängigkeit des Weichteilschadens (Gustilo/Anderson) :

1-2° offene Fraktur:

1. Unacid 3g i.v. 1-1-1

Bei Penicillin Allergie: Nicht Typ I Reaktion

2. Cefuroxim 1,5g i.v. 1-1-1

Bei Typ I Reaktion (Anaphylaxie/Quincke Ödem)

3. Daptomycin 500 mg i.v. 1-0-0

Dekolonisation bei operativen Patienten



	Orthopädie		Herzchirurgie	
	Anzahl	RR (CI95)	Anzahl	RR (CI95)
Randomisierte Studien	2	0,48 (0,18-1,28)	4	0,59 (0,38-0,90)
Nicht-randomisierte Studien	5	0,59 (0,42-0,82)	3	0,30 (0,17-0,54)
Alle Studien	7	0,57 (0,42-0,79)	7	0,45 (0,32-0,63)

Varianten	Erläuterung	Vorteil	Nachteil
1	Prä-stationäres Screening auf S.aureus (nicht nur auf MRSA) und Dekolonisation aller S.aureus-Patienten (prä stationär oder unmittelbar bei Aufnahme)	<ul style="list-style-type: none"> • Weniger Kosten für Dekolonisations-Substanzen • Geringere Resistenzentwicklung 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwieriger zu organisieren • Der protektiver Effekt für den Erwerb von MRE ist limitiert
2	Kein prä-stationäres Screening, Dekolonisation aller Patienten unmittelbar bei Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> • Einfacher zu organisieren • Der protektive Effekt auf den Erwerb von MRE ist umfangreich 	<ul style="list-style-type: none"> • Höhere Kosten für Dekolonisation • Höhere Resistenzentwicklung
A	Anwendung von Mupirocin für die Nase und Chlohexidin für die Haut	<ul style="list-style-type: none"> • Entspricht den Bedingungen der publizierten Studien 	<ul style="list-style-type: none"> • Höhere Kosten • Risiko der Resistenzentwicklung gegen Mupirocin
B	Anwendung von Octenidin-Nasen-Gel und Octenidin-Waschlappen	<ul style="list-style-type: none"> • Preiswerter (16 € vs > 50 €) • Keine Resistenzentwicklung 	<ul style="list-style-type: none"> • Unklar, ob der Effekt ebenso gegeben ist wie bei Mupirocin



Indikation

Adults undergoing elective posterior instrumented lumbar spinal fusion procedures

Studie

A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study

Intervention

Einzel-Dosis 10-60 Tage vor OP.