

Systemische und lokale Antibiotikatherapie bei konservativ und operativ behandelten Spondylodiszitiden

Aufgrund des breiten Erregerspektrums und einer Zunahme multiresistenter Keime stellt die unspezifische Spondylodiszitis auch heute noch eine Herausforderung für Diagnostik und Therapie dar. Der Erregernachweis und die darauf basierende gezielte Antibiotikatherapie sind neben der Fähigkeit der Durchführung einer operativen Infektsanierung und Stabilisierung entscheidend für ein rasches und zufriedenstellendes Therapieergebnis.

Hintergrund

Die Spondylodiszitis stellt als entzündliches Geschehen der Wirbelsäule mit hauptsächlichlicher Beteiligung der Deck- und Grundplatten der Wirbelkörper und der dazugehörigen Bandscheibe eine seltene Erkrankung dar. Die Inzidenz der unspezifischen Spondylodiszitis liegt bei 1:250.000 mit steigender Tendenz. Der Anteil der Spondylodiszitis an allen Osteomyelitiden beträgt 3–5%. Weiterhin besteht ein häufigeres Auftreten bei Männern im Verhältnis 3:1 [6].

Bereits 1929 wurde das Krankheitsbild der bakteriellen Entzündung der Wirbelsäule von Wilensky [29] detailliert beschrieben. Als Ursache wurde schon damals die hämatogene Streuung auf dem Boden eines Primärherdes postuliert [15]. Diese Primärherde liegen v. a. im Bereich des Bauchraums, des Beckens und des Urogenitaltrakts. Die hä-

matogene Infektausbreitung wird zum einen dadurch gefördert, dass durch eine klappenlose Venenverbindung (Batson-Venenplexus) zu den Organvenen des urogenitalen und gastrointestinalen Systems, ein erhöhter Blutdurchsatz und eine lange, venöse Standzeit sowie eine Strömungsumkehr bei intraabdominellen Druckerhöhungen die Ansiedlung von Keimen im lumbalen und thorakolumbalen Wirbelsäulenbereich begünstigen [2]. Zum anderen wird die Keimansiedlung durch eine arterielle Inokulation begünstigt, die ursächlich durch eine reiche arterielle Blutversorgung der Region um das vordere Längsband und/oder eine Infarzierung der Endarterien oder Sinusoide durch den Bakterienembolus entsteht [30].

Zusätzlich zum beschriebenen Infektionsweg und der Ausbreitungsmöglichkeit des Infektgeschehens per continuitatem besteht die Möglichkeit der iatrogenen Keimeinschleppung. Hierdurch entstehen Infektionen der Wirbelsäule nach Diskographien zu 0,6%, nach Nukleotomien zu 1%, nach dorsaler Spondylodese zu 3–13% und nach ventraler Spondylodese zu 1% [8].

Während im 19. Jahrhundert häufiger Kinder und Jugendliche betroffen waren, sind die heutigen Prädispositionen das Alter, Multimorbidität, Tumorleiden und Immunsuppression sowie Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Niereninsuffizienz und Adipositas [6].

Gerade durch das veränderte Patientenspektrum und die zunehmende Resistenz der Erreger ist das therapeutische Procedere bei Spondylodiszitis auch heute noch eine Herausforderung für jeden behandelnden Arzt. Nahm in der Zeit ohne die Möglichkeit eines Antibiotikaeinsatzes die Erkrankung fast immer einen letalen Verlauf, liegt die Letalität heute bei 2–17% [6, 18, 33].

Erregerspektrum

Mögliche Erreger der Spondylodiszitis sind Bakterien, Pilze und sehr selten Parasiten.

Der häufigste Erreger ist *Staphylococcus aureus* mit 42–84%, gefolgt von gramnegativen Bakterien mit 4–30% und Streptokokken/Enterokokken mit 5–30%. Gramnegative Keime wie *E. coli*, *Proteus spp.* und *Pseudomonas spp.* werden oft bei abwehrgeschwächten Patienten gesehen. Anaerobe Erreger finden sich gehäuft bei Patienten mit Diabetes mellitus.

» ***Staphylococcus aureus* ist mit ca. 63% der häufigste Erreger der unspezifischen Spondylodiszitis**

Bakterien mit primär geringer Virulenz wie *Staphylococcus epidermidis* und Streptokokken bilden oft eine schleichende Infektion. Streptokokken sind häufig vergesellschaftet mit Infektionen der Zähne und einer Endokarditis. Pilz-

Tab. 1 Antibiotikatherapie einzelner Spondylodiszipserreger

Bakterium	Antibiotika der ersten Wahl	Alternativen
Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Flucloxacillin oder Cefazolin plus Gentamicin oder Rifampicin	Clindamycin plus Flucloxacillin Levofloxacin plus Rifampicin
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Vancomycin plus Rifampicin Linezolid plus Rifampicin	Clindamycin (nur bei vorliegender Erythromycinempfindlichkeit) Daptomycin plus Rifampicin
Enterokokken	Ampicillin plus Gentamicin	Vancomycin plus Gentamicin
Streptokokken	Penicillin G oder Ampicillin oder Cefazolin plus Gentamicin	Clindamycin
Enterobakterien	Cefotaxim oder Ceftriaxon plus Gentamicin	Imipenem oder Meropenem oder Ertapenem plus Gentamicin Ciprofloxacin oder Levofloxacin plus Gentamicin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim plus Tobramycin Ceftazidim plus Ciprofloxacin	Imipenem oder Meropenem plus Tobramycin Imipenem oder Meropenem plus Ciprofloxacin
Anaerobier	Clindamycin Metronidazol	Imipenem oder Meropenem

infektionen finden sich in ca. 1% der Fälle [3, 22].

Diagnostik

Die Diagnose der Spondylodiszipitis sollte aus einer gezielten Anamneseerhebung, Labordiagnostik, einer eingehenden radiologischen Diagnostik mit möglichst einer magnetresonanztomographischen Untersuchung und letztendlich der Sicherung der Diagnose mittels Biopsie mit histologischer und bakteriologischer Untersuchung bestehen.

Wichtig für eine erfolgreiche Antibiotikatherapie ist der Nachweis des Erregers. Hierzu bietet sich eine Abnahme von 3 Blutkulturen an. Sind die Blutkulturen nach 48 h negativ, ist bei radiologischem und klinischem Verdacht auf eine Spondylodiszipitis eine Probenentnahme durchzuführen. Beide diagnostischen Maßnahmen sollten möglichst ohne antibiotische Therapie erfolgen. Bei ca. der Hälfte der Patienten kann ein Erregernachweis in Blutkulturen geführt werden. Diese Zahl kann gesteigert werden durch die Abnahme bei Fieberspitzen oder durch eine perkutane Biopsie der infizierten Bandscheibe bzw. des Abszessareals. Bei CT-gesteuerten Biopsien liegt die Rate der positiven Befunde bei 60–70% [26]. Der Erregernachweis wird negativ beeinflusst durch eine bereits eingeleitete antibiotische Therapie und durch

eine zu geringe Biopsiemenge. Um diesem Sachverhalt Rechnung zu tragen, ist es von besonderer Bedeutung, eine antibiotische Therapie erst nach Gewinnung von Untersuchungsmaterial für die mikrobiologische Diagnostik zu beginnen. Falls bereits eine antibiotische Therapie eingeleitet wurde, wird das Absetzen unter engmaschiger klinischer Kontrolle für einige Tage bis zur Blutkulturentnahme bzw. Biopsie des Infektherds empfohlen. Müller-Broich et al. [20] berichteten in einer retrospektiven Analyse an 90 Patienten über eine hohe Keimnachweisrate bei Biopsien und Blutkulturen nach einer 14-tägigen Antibiotikapause. Gleichsam werden entsprechend der französischen Société de Pathologie infectieuse de Langue Française (SPILF) 2 Biopsien aus dem Deck-, 2 aus dem Grundplattenbereich und 2 aus dem zentralen Diskusgewebe gefordert. Ferner sollte ein Aspirat aus dem Bandscheibenbereich gewonnen und mikrobiologisch analysiert werden. Weiterhin wird nach den SPILF-Leitlinien vorgeschlagen, erst nach 3 negativen Blutkulturen eine perkutane Biopsie durchzuführen. Dieser Vorschlag trifft jedoch nicht auf sekundäre, postoperative Fälle zu, da hier die Nachweisrate für Keime nur bei 14% liegt [25].

Neben der Möglichkeit eines molekularen Erregernachweises ergänzt die histopathologische Untersuchung die Diagnostik und gibt bei negativem Keimnach-

weis zusätzliche Informationen in Bezug auf nekrotisch-infektiöse Veränderungen.

Therapie

Ein einheitliches Therapiekonzept der Spondylodiszipitis ist aufgrund des inhomogenen Patientenkollektivs, des unterschiedlichen Erregerspektrums und der Varianz des Infektausmaßes mit unterschiedlicher Destruktion der knöchernen Anteile bis jetzt nicht gefunden worden. Basis einer erfolgreichen *konservativen Therapie* sind Bettruhe bis zur Normalisierung der Entzündungsparameter unter Antibiotikatherapie, gefolgt von externer Ruhigstellung mittels Orthese. Die Grundpfeiler der *chirurgischen Therapie* sind ein operatives Débridement des Infektbereichs, die interne Ruhigstellung der entzündlich veränderten Wirbelsäulenregion und eine adäquate antibiotische Therapie.

Konservativ

Das konservative Vorgehen sollte dem Frühstadium der Spondylodiszipitiserkrankung oder Patienten, bei denen infolge eines reduzierten Allgemeinzustands die Operationsfähigkeit in Frage steht, vorbehalten sein. Nachteile der konservativen Behandlung sind die mangelhafte suffiziente Ruhigstellung durch reklinierende Orthesen, die fehlende lokale Infektsanierung und die eingeschränkte lokale Wirkung der systemischen Antibiotikatherapie. Neben den Risiken der Immobilisierung besteht, entsprechend einer hohen Rate einer Pseudarthrosenbildung, die Gefahr einer kyphotischen Fehlstellung mit deutlichen klinischen Beschwerden.

Bei fehlender Fusion in 65% der Fälle der konservativ behandelten Patienten hatten 64,2% persistierende Rückenschmerzen. Bei mit Débridement, dorsaler Instrumentation und autologer Spinterposition versorgten Patienten wurde eine Beschwerdepersistenz von 26,3% der Fälle angegeben [10].

Antibiotika

Im Rahmen des konservativen Behandlungskonzepts wird zunächst eine intravenöse gefolgt von einer oralen antibiotischen Therapie eingeleitet, wodurch ca.

die Hälfte bis zwei Drittel der Patienten erfolgreich schmerzreduziert und die erkrankten Segmente einer Fusion im Verlauf von einem Jahr zugeführt werden können [32]. Mit Ausnahme eines septischen Krankheitsbildes und neurologischen Auffälligkeiten kann der Beginn einer antibiotischen Therapie bis zum Vorliegen eines Ergebnisses der Blutkulturen bzw. Biopsien verschoben werden. Ansonsten gilt es im Rahmen der kalkulierten Therapie, die häufigsten Erreger, *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*, im Spektrum der antibiotischen Therapie zu haben [3].

Die Auswahl des zu verabreichenden Antibiotikums ist abhängig vom möglicherweise nachgewiesenen Erreger (Tab. 1) und einem möglichen primären Infektionsstreuherd. Gardos et al. [7] analysierten bei einer Studienrecherche 85 Artikel über Spondylodiszitis, jedoch befand sich unter den überprüften Studien keine mit prospektiven, randomisierten kontrollierten Bedingungen, sodass das Behandlungskonzept auf theoretischen Überlegungen, der Knochengängigkeit der Antibiotika, der bekannten Wirkungsweisen der einzelnen Wirkstoffe und der klinischen Erfahrung beruht.

Die Knochengängigkeiten der Antibiotika sind mittlerweile gut untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass Fluorochinolone, Clindamycin, Rifampicin, Metronidazol und Fusidinsäure eine exzellente Knochengängigkeit aufweisen, wogegen β -Laktam-Antibiotika, Glykopeptide eine mäßige und Aminoglykoside nur eine schlechte Knochenpenetration zeigten [7]. Bezüglich der Wirksamkeit im Bandscheibengewebe schnitten Penicilline am schlechtesten ab, gefolgt von der Gruppe der Cephalosporine, während die Aminoglykoside und Clindamycin die besten Gewebedurchgängigkeitswerte erreichten [28].

» Für die kalkulierte Therapie ist die Kombination aus Ciprofloxacin plus Clindamycin oder alternativ die Kombination aus Cefotaxim plus Flucloxacillin zu empfehlen

Zusammengefasst lässt sich aus den Untersuchungen eine kalkulierte Therapieempfehlung bestehend aus einer Kombination aus Ciprofloxacin plus Clindamycin ableiten. Ersatzweise können Cefotaxim plus Flucloxacillin eingesetzt werden. Diese Therapieempfehlung berücksichtigt zum einen das hauptsächliche Keimspektrum mit Staphylokokken und gramnegativen Erregern sowie die Datenlage der einzelnen Gewebedurchgängigkeiten der einzelnen Wirkstoffe. Zusätzlich besteht der Vorteil, mit Ausnahme von Cefotaxim, der problemlosen Oralisierung der einzelnen Antibiotika. In der Folge sollte, nach Vorliegen des Antibiogramms, eine antibiogramm-gerechte Anpassung zur gezielten Therapie erfolgen.

Orthopäde 2012 · 41:727–735 DOI 10.1007/s00132-012-1920-0
© Springer-Verlag 2012

C. Fleege · T.A. Wichelhaus · M. Rauschmann

Systemische und lokale Antibiotikatherapie bei konservativ und operativ behandelten Spondylodiszitiden

Zusammenfassung

Eine evidenzbasierte Empfehlung für eine standardisierte Antibiotikatherapie der Spondylodiszitis ist nicht publiziert. Entscheidend bei der konservativen Therapie sind der Erregernachweis und eine darauf basierende gezielte Antibiotikatherapie. Die antibiotische Therapie sollte zunächst 2–4 Wochen intravenös verabreicht werden. Anschließend ist eine Umstellung auf eine orale Gabe für 6–12 Wochen möglich. Für die kalkulierte Therapie der Spondylodiszitis ist die Kombination aus Ciprofloxacin plus Clindamycin oder alternativ die Kombination aus Cefotaxim plus Flucloxacillin zu empfehlen. Operativ ist eine Infektsanierung durch ein ausge-

dehntes Débridement mit Stabilisierung und Auffüllung des entstandenen Defekts anzustreben. Unter der Überlegung der Applikation einer möglichst hohen lokalen Antibiotikadosis ist die knöcherne Defektauffüllung mit einem Gemisch aus spongiossem autologem oder homologem Knochen und einer antibiotikabeladenen Kombination aus Hydroxylapatit und Kalziumsulfat empfehlenswert.

Schlüsselwörter

Spondylodiszitis · Antibiotika · Mikrobiologie · Operative Behandlung · Konservative Therapie

Systemic and local antibiotic therapy of conservative and operative treatment of spondylodiscitis

Abstract

An evidence-based recommendation for a standardized antibiotic therapy of spondylodiscitis has not yet been published. Crucial for conservative therapy is the verification of the causative organism and an appropriate antibiotic therapy. Intravenous antibiotic therapy should be administered for 2–3 weeks and a switched to oral administration for 6–12 weeks is then possible. If an empirical antimicrobial therapy is required a combination of ciprofloxacin and clindamycin, alternatively a combination of cefotaxim and flucloxacil-

lin is recommended. Surgical removal of the infection by extensive debridement with stabilization and filling the resulting bone defect is desirable. Under the perception of a high local dose of antibiotic the defect filling with a mixture of cancellous bone and antibiotic-loaded hydroxyapatite and calcium sulfate is advisable.

Keywords

Spondylodiscitis · Antibiotics · Microbiology · Surgical treatment · Conservative treatment

Allgemein zeigt sich in der letzten Zeit eine zunehmende Resistenzentwicklung insbesondere bei gramnegativen Erregern (z. B. Extended-spectrum- β -Laktamase bildende Enterobakterien). Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines Erregernachweises inklusive Antibiogramstellung, um diese „Problemkeime“ durch eine gezielte Therapie erfolgreich behandeln zu können.

Die MRSA-Spondylodiszitis (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) stellt eine besondere Herausforderung dar, da Vancomycin eine nachgewiesene schlechte Knochengängigkeit hat und auch Teicoplanin nur in hohen Dosen in der Lage ist, eine MRSA-Infektion zu beherrschen. So-

mit ist es oftmals unumgänglich, Kompromisse in Bezug auf die Antibiotikawahl und Gewebegängigkeit einzugehen. Die British Society for Antimicrobial Chemotherapy schlug Linezolid als Antibiotikum der ersten Wahl vor. Bei diesem Antibiotikum bestehen jedoch eine vom Hersteller ausgesprochene relative Therapiebeschränkung auf 28 Tage sowie eine erhebliche Kostenverursachung, die z. T. im ambulanten Bereich durch niedergelassene Ärzte aufgrund der Budgetierungsbeschränkungen nicht getragen werden kann. Weiterhin bietet sich bei resistenten grampositiven Erregern Daptomycin als Therapiealternative an. Eindeutige Studien liegen hierzu jedoch noch nicht vor. Fosfomycin wird in der Regel im Rahmen einer Kombinationstherapie insbesondere bei der Behandlung multiresistenter Keime verabreicht und zeigt mit β -Laktam-Antibiotika, z. B. Penicillin, Ampicillin, Cefazolin, Carbapeneme, additive bis synergistische Effekte [5]. Rifampicin findet vorwiegend im Bereich der tuberkulösen Spondylodiszitis in Kombination mit Isoniazid und Pyrazinamiden Anwendung. Zusätzlich wird Rifampicin in der Kombinationstherapie von *Staphylococcus aureus* (inklusive MRSA)-Infektionen eingesetzt.

Therapiedauer

Die Dauer der Antibiotikatherapie der Spondylodiszitis ist in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. In einer Untersuchung von Hopkinson et al. [11] fanden sich bei einer Behandlung von 22 Patienten im gleichen Klinikum 14 verschiedene Antibiotikakombinationen mit einer Therapiedauer zwischen 2 Tagen und 6 Monaten. Andererseits zeigte eine unkontrollierte Studie markante Unterschiede in den Rezidivraten bei einer Behandlung für 4 Wochen (>14%), für 6 (10%), für 8 (>15%) und für 12 Wochen (3,9% [7]). Mittlerweile wird eine parenterale Antibiotikatherapie aufgrund der meist besseren Bioverfügbarkeit für 2–4 Wochen empfohlen [24] und eine Umstellung auf eine orale Therapie abhängig von einer deutlichen Reduktion des CRP-Werts (C-reaktives Protein; 50% Reduktion bzw. Normwert), dem klinischen Erscheinungsbild und ggf. einer durchge-

fürten Rebiopsie individuell angepasst [9]. Die Fortführung der oralen Antibiotikatherapie wird für 6–12 Wochen empfohlen [24].

» Therapiedauer der Spondylodiszitis: 2–4 Wochen intravenös, anschließend 6–12 Wochen peroral

Während der Antibiotikatherapie kann es häufig zur Veränderung der normalen Darmflora und gelegentlich zur Selektion von *Clostridium difficile* im Darm kommen. Bei toxinpositiven Stämmen kann sich in der Folge eine antibiotikainduzierte Enterokolitis mit profusen wässrigen, bei schweren Verläufen auch blutigen Durchfällen bis hin zum toxischen Megakolon und zur Sepsis ausbilden. Metronidazol oral oder parenteral in einer Dosierung von 4-mal 250 mg p. o. oder 3-mal 500 mg i.v. bzw. Vancomycin oral in einer Dosis von 4-mal 125–500 mg erwiesen sich bei einer Therapiedauer von 10 Tagen als wirksam. Eine parallel zur Antibiotikatherapie durchgeführte Prophylaxe mit Probiotika verringert das relative Risiko für das Auftreten von Durchfällen um 50–70%. Kein nachweisbarer Effekt wird in einer Auswertung hingegen für die gezielte Verhinderung von *Clostridium-difficile*-induzierten Durchfällen gesehen [4].

Operativ

Eine Vielzahl der Patienten mit Spondylodiszitis kann erfolgreich konservativ behandelt werden. Hierzu zählen Patienten, die keine größeren ossären Destruktionen und Deformitäten aufweisen und bei denen keine neurologischen Ausfälle vorliegen. Indikationen zu einer operativen Therapie der Spondylodiszitis werden jedoch aufgrund der nachfolgend genannten Vorteile immer häufiger gestellt. Absolute Operationsindikationen stellen neurologische Defizite, ein septisches Krankheitsbild, Makroinstabilitäten mit Kyphose, epidurale Abszesse und paravertebrale Abszessformationen dar. Relativ sind die Indikationen bei Persistenz der Infektion trotz Antibiotikatherapie und bei Versagen der konservativen Therapie mit chronischen Schmerzen zu stellen.

Vorteile der operativen Versorgung sind das lokale, radikale Débridement, die effizientere Ruhigstellung durch die operative Instrumentation, eine mögliche Korrektur einer eingetretenen Achsfehlstellung sowie die bessere Möglichkeit der Applikation einer hohen lokalen Antibiotikadosis in Kombination mit lokaler Knochensubstanz. Zusätzlich kann intraoperativ Gewebe entnommen werden, um einen suffizienteren Keimnachweis führen zu können.

Vorteile im Vergleich zum konservativen Vorgehen

Operativ versorgte Patienten weisen im Vergleich zu einer konservativ behandelten Vergleichsgruppe eine etwas bessere Lebensqualität und eine signifikant bessere Patientenzufriedenheit auf [33]. In weiteren Studien zeigte sich, dass operativ versorgte Patienten ebenfalls eine geringere Schmerzsymptomatik sowie eine höhere Rate an knöchernen Fusionen der spondylodiszitischen Region aufweisen und geringere Rezidivraten haben. Zusätzlich haben sie eine deutlich geringere Immobilisations- und Hospitalisationsphase [13]. Patienten, die eine dorsale und ventrale operative Versorgung erhielten, profitierten von einem einzeitigen Vorgehen durch eine frühere Mobilisierung und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt [17].

Wie bei der konservativen Therapie gibt es auch im Bereich der operativen Versorgung keine einheitliche Therapieleitlinie. Eine Hilfe zur Entscheidungsfindung der operativen Therapie wird von Akbar et al. in diesem Heft vorgestellt (▣ Abb. 1).

Die Erfahrung zeigt, dass Spondylodiszitiden bedingt durch gramnegative Keime eine schlechtere Ausheilung aufweisen als solche, die von grampositiven Keimen hervorgerufen werden. Eine Erklärung hierfür könnten enzymatische Vorgängen sein, die insbesondere mit der Autolyse des Knorpels (Lamina cribrosa) in Verbindung stehen, welche v. a. durch Staphylokokken ausgelöst werden.

Instrumentationen

An Instrumentationen stehen bei chronischem Infekt und ausreichender Restwirbelkörpersubstanz eine intrafokale und

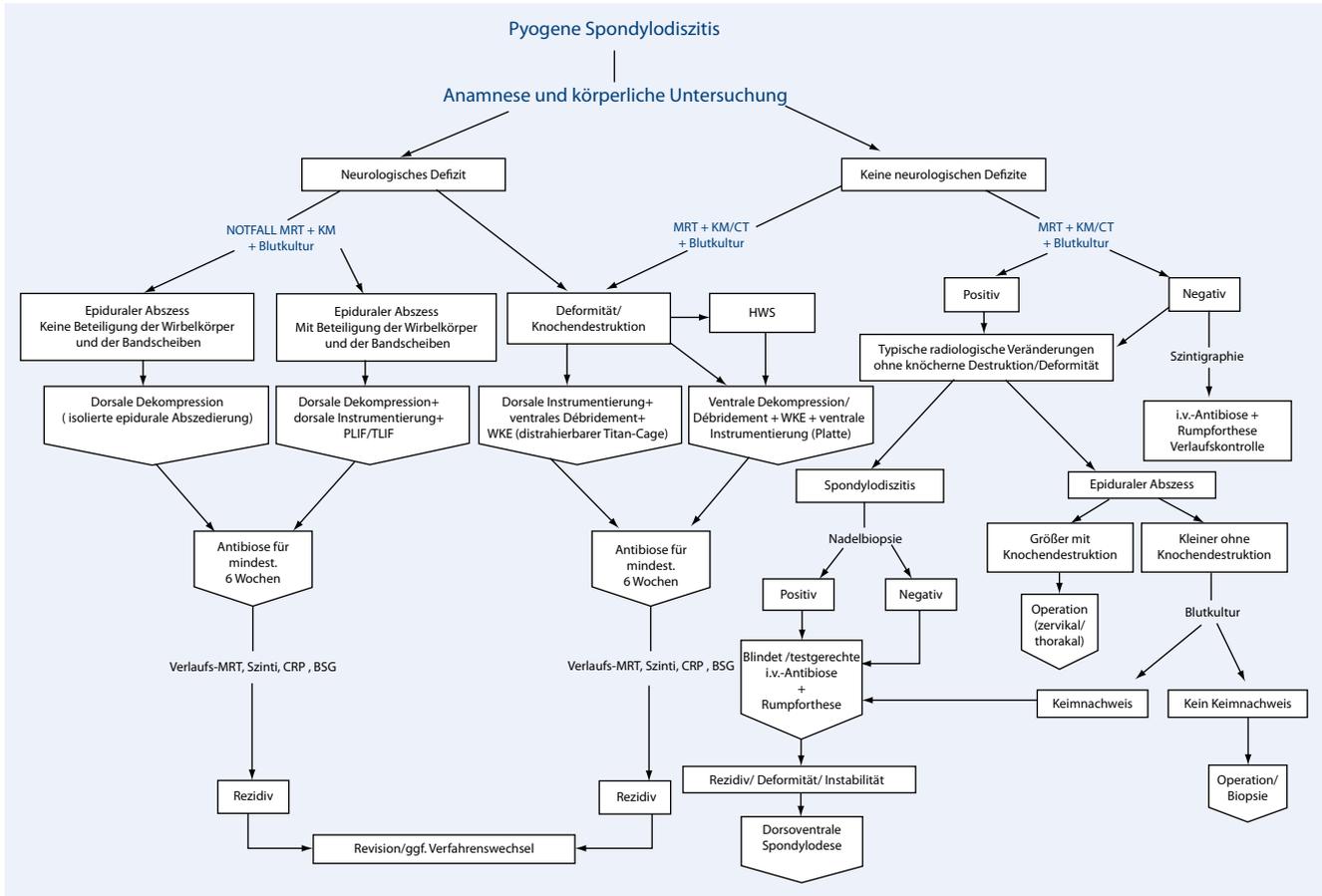


Abb. 1 ▲ Entscheidungsfindungsalgorithmus zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweise bei der Spondylodisitis [1]. *KM* Kontrastmittel, *PLIF* posteriore lumbale intervertebrale Fusion, *TLIF* transforaminelle interkorporelle lumbale Fusion, *CRP* C-reaktives Protein, *BSG* Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

im Stadium der eitrig-floriden Spondylodisitis eine extrafokale zur Verfügung. Anders als in der Extremitätenchirurgie konnte an der Wirbelsäule gezeigt werden, dass Pedikelschrauben auch bei intraläsionaler Lage keine Tendenz zeigen, den Infekt zu unterhalten [23].

Es sollte jedoch darauf geachtet werden, dass Titanmaterial verwendet wird und das Débridement ausreichend ist. Persistenz von nekrotischem Gewebe kann die Keimeradikation gefährden.

Die Art der Infektherdsanierung ist abhängig von dem nach ausreichendem Débridement entstandenen Defekt. Zum einen bieten sich ossäre ventrale Abstützungen wie Beckenkammspan- oder Fibulaspanimplantate an, andererseits kommen zur ventralen Rekonstruktion Instrumentationen zur Anwendung, die z. T. distrahierbar und z. T. in ihrer Größe fixiert sind. Vorteil der alleinigen knöchernen Überbrückung des Defekts ist der

Verzicht auf Fremdmaterial, sodass eine bessere postoperative radiologische Verlaufskontrolle ermöglicht wird. Nachteilig sind die Entnahmemorbidität, der in Studien nachgewiesene Korrekturverlust und erhöhte Pseudarthrosenraten [1]. Entsprechend hat sich das operative Regime zu einer Interposition gewandelt. Üblicherweise werden als Interpositionen Titanimplantate verwendet. Ruf et al. [21] demonstrierten im Rahmen einer retrospektiven Studie, dass in Kombination mit einem radikalen Débridement bei Anwendung eines Titan-mesh-Cages eine stabile Versorgung der ventralen Säule mit Wiederherstellung des sagittalen Profils ohne eine Erhöhung der Infektrezidiv- oder -persistenzrate vorgenommen werden konnte. In letzter Zeit zeigten jedoch Untersuchungen, insbesondere im Bereich der Halswirbelsäule, dass auch PEEK-Implantate bei Infektsituationen zu einer erfolgreichen Ausheilung führten [19].

» Als Interpositionen werden überwiegend Titanimplantate verwendet

Im Bereich der Endoprothetik liegen umfangreiche Erfahrungen mit Infektsituationen und einliegenden Implantaten vor. Staphylokokken sind im Rahmen der Endoprothetik als häufigste Infektionserreger zu nennen. Unter entsprechendem Antibiotikaselektionsdruck, insbesondere mit Aminoglykosiden (z. B. Gentamicin) und Folsäureantagonisten (z. B. Cotrimoxazol), können so genannte „small colony variants“ induziert werden, die durch ihre verbesserte intrazelluläre Persistenz sich einer Antibiotikatherapie leichter entziehen und somit den Infektionsprozess unterhalten können. Vor diesem Hintergrund ist die kombinierte hochdosierte lokale Gentamicinanwendung mit einem metallischen Implantat kritisch zu sehen

bzw. bei Infektpersistenz an „small colony variants“ (SCVs) als mögliche Ursache zu denken.

Lokale Antibiotikatherapie

Ein wesentlicher Faktor für die Erlangung einer dauerhaften Stabilität und der damit verbundenen Ausheilung des Infekts ist eine knöcherne Fusion. In operativ mit Implantaten versorgten Fällen ist somit eine Anlagerung von Knochen oder Knochenersatzmaterial wichtig. Verbunden mit dem Wunsch einer Applizierung einer möglichst hohen lokalen Antibiotikakonzentration bestehen mehrere Verfahrensmöglichkeiten.

Seit 1974 ist eine lokale Antibiotikatherapie möglich. Die Vorteile bestehen in einer bis zu 1000-fach höheren Konzentration im Infektbereich im Vergleich zu einer parenteralen Gabe und einer niedrigeren systemischen Konzentration mit Reduktion der unerwünschten Nebenwirkungen. Als Trägersubstanzen dienen Polymethylmethacrylat (PMMA) als Kette oder solide Masse (Septopal®), Kollagenvlies (Sulmycin®), demineralisierte Knochenmatrix (Targobone®), Kalziumsulfat (Osteoset®) sowie eine Kombination aus nanopartikulärem Hydroxylapatit und Kalziumsulfat (Perossal®).

Trägermaterialien

PMMA galt lange als Standard der lokalen trägergebundenen Antibiotikatherapie. Die hohe anfängliche Elution des Antibiotikums wird durch eine niedrigere Abgabe über einen Zeitraum von über 80 Tagen ergänzt. Diese Reduktion der lokalen Antibiotikakonzentration wird nach 2 Wochen u. a. durch die Bildung einer Bindegewebemembran, die eine Diffusionsbarriere darstellt, verursacht. Nachteile der PMMA-Kette sind die fehlende Resorbierbarkeit und somit in den meisten Fällen ein Zweiteingriff zur Entfernung der eingebrachten Ketten, das fehlende osteoinduktive oder -konduktive Potenzial, die unvollständige Freisetzung der Antibiotika sowie eine Limitierung der Antibiotika auf hitzestabile Substanzen [12].

Erfolgreich werden die PMMA-Ketten im Bereich der dorsalen Wirbelsäule bei postoperativen Infekten des Weich-

gewebes angewendet. Hierbei bieten sich sowohl die vollständige Deckung der applizierten Ketten im Weichteilmantel mit zweizeitiger Wundrevision und Entfernung als auch eine primäre Ausleitung mit schrittweiser Entfernung und Kürzung an.

Die Verwendung von Kollagenvlies, welches meistens Gentamicinsulfat enthält, hat den Nachteil, dass es nicht mit anderen Antibiotika und somit antibiotikogrammgerichtet beladen werden kann. Zusätzlich zeigt das Kollagenvlies in den ersten 4 Tagen eine geringere Freisetzungsrate gegenüber den getränkten Hydroxylapatitträgern. Bei Vliesen, die nur mit Gentamicinsulfat imprägniert waren, wurden 90% des Gentamicinsulfats innerhalb von 48 h herausgelöst. Durch die Kombination der 2 Gentamicinsalze Gentamicinsulfat und Gentamicincrobofat (Septocoll®) konnte die Antibiotikafreisetzung prolongiert werden. Aus Vliesen, die zusätzlich mit Gentamicincrobofat imprägniert waren, wurde eine Gentamicin-freisetzung von über 10 Tagen nachgewiesen. Als Nebeneffekt der Anwendung von Kollagenvliesprodukten zeigt sich eine vermehrte Serombildung. Aufgrund der Resorbierbarkeit ist keine zusätzliche operative Entfernung erforderlich.

Hydroxylapatit und Kalziumsulfat

Die Kombination aus Hydroxylapatit und Kalziumsulfat ist in Form von Pellets im Handel verfügbar (Perossal®). Als Knochenersatzmaterial kann Perossal® alleine oder in Kombination mit Spongiosa verwendet werden und dient als lokaler Antibiotikaträger, da es mit verschiedenen Antibiotika beladen werden kann und so, im Gegensatz zur fixen Antibiotikumträgerkombination, eine gezielte Therapie ermöglicht, die auch multiresistente Erreger erfasst. Durch seine osteokonduktive Eigenschaft führt das Material in vitalem Knochengewebe durch Resorption und neugebildetes trabekuläres Knochengewebe zu einer knöchernen Fusion. Für die Implantation in Weichgewebe ist Perossal® nicht geeignet. Durch eine kapillare Saugwirkung nimmt es definierte Flüssigkeitsmengen und die in Flüssigkeit gelösten Wirkstoffe wie z. B. Antibiotika auf und gibt sie über einen Zeitraum von mehr als 10 Tagen an das umgeben-

de Gewebe ab. Freisetzungsforschungen wurden für die handelsüblichen Antibiotikallösungen Gentamicin, Tobramycin, Vancomycin und Rifampicin durchgeführt.

Im Rahmen von über 165 Publikationen konnte die Anwendung von Kalziumsulfat dargestellt werden. Die Vorteile dieser Trägersubstanz sind die fehlende Toxizität, die schnelle Resorption, eine gute Osteokonduktivität sowie die fehlende Fremdkörperreaktion.

Unter anderem berichteten von Stechow u. Rauschmann [27] in einer Untersuchung operativ versorgter Spondylodiszitispatienten, dass keine postoperativen Osteolysen entstehen, eine knöcherne Fusion nach 3–6 Monaten nachweisbar war und eine vollständige Infektausheilung nach einem Jahr vorlag.

Somit ist ein operatives Verfahren zur Behandlung der Spondylodiszitis die Impaktierung eines Gemischs zu gleichen Anteilen aus spongiösem autologem oder homologem Knochen und einer antibiotikabeladenen Kombination aus Hydroxylapatit und Kalziumsulfat (Perossal®). Da Gentamicin den häufigsten Erreger der Spondylodiszitis, *Staphylococcus aureus*, in seinem breiten Wirkungsspektrum einschließt, ist diese lokale trägergebundene Antibiotikatherapie, wenn kein Erregernachweis vorliegt, zu empfehlen (■ Abb. 2).

Bei β -Laktam- bzw. multiresistenten Staphylokokken und Enterokokken wird Vancomycin eingesetzt. Eine Rifampicinapplikation empfiehlt sich bei tuberkulösen Spondylodiszitiden. Aufgrund der gleichsam guten Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken kann es in Kombination mit Gentamicin oder Vancomycin eingesetzt werden.

Um die guten klinischen Erfahrungen auch wissenschaftlich zu belegen, wird aktuell eine Studie in unserem Haus durchgeführt. Hierbei werden Patienten mit einer Spondylodiszitis prospektiv, randomisiert 2 Gruppen zugeteilt und bei bestehender Indikation einer operativen Therapie mit dorsaler Instrumentation und ventralem Débridement durchgeführt. Der Defekt wird hälftig mit autologem oder homologem Spongiosa und antibiotikagetränkten Perossal®-Pellets aufgefüllt (■ Abb. 3). Nach einer intravenösen

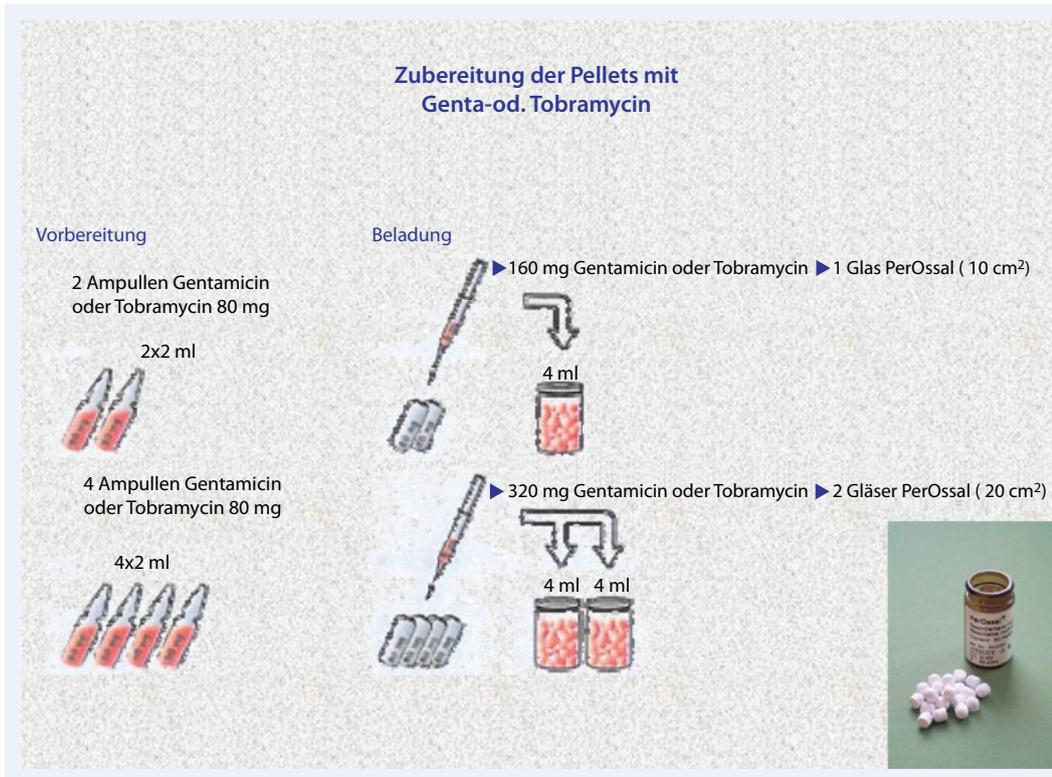


Abb. 2 ◀ Zubereitung und Beladung der Pellets [27]. (Quelle: aap Biomaterials GmbH, Lagerstraße 11-15, 64807 Dieburg, Germany)

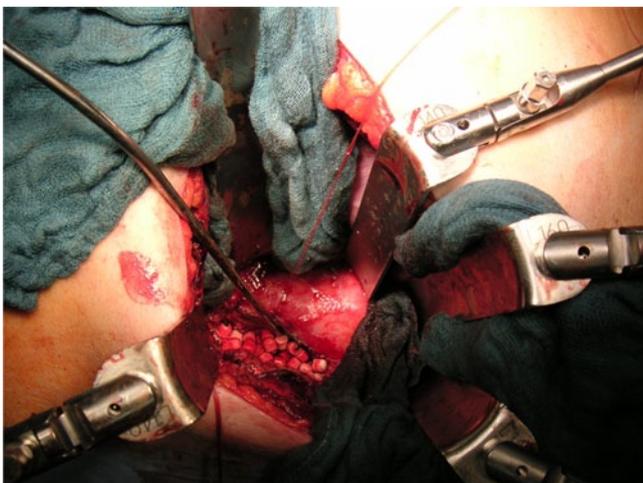


Abb. 3 ◀ Intraoperativer Situs, Thorakotomie, Zwerchfellsplitting mit Perossal®-Pellets

antibiogrammgerichten Antibiotikatherapie für 10 Tage erhält eine Gruppe im Anschluss eine 14-tägige orale Therapiefortsetzung, die 2. Gruppe wird für weitere 12 Wochen oral antibiotisch abgedeckt. Der Nachuntersuchungszeitraum beträgt ein Jahr. Ziel dieser Untersuchung ist es einerseits nachzuweisen, dass dieses Therapieregime eine erfolgreiche Ausheilung des erkrankten Wirbelsäulensegments erzielen kann (▣ **Abb. 4**). Andererseits ist zu erwarten, dass aufgrund der hohen lokalen Antibiotikadosis in Kombination

mit einem ausgedehnten Infektdébridement eine Verkürzung der üblichen systemischen Therapiedauer erreicht werden kann.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Einbringung antibiotikageprägter Spongiosaanteile. Hier ist der Vorteil einer möglichen höheren Fusionsrate zu sehen.

Winkler et al. [31] berichteten 1997 über die Möglichkeit der homologen Spongiosatransplantation angereichert mit Vancomycin. Zu diesem Zweck wurde humane Spongiosa aufbereitet, sterili-

siert und in einer konzentrierten Vancomycinstammlosung inkubiert. Mit dem Knochentransplantat konnte eine kontinuierliche Abgabe therapeutisch wirksamer Dosen über einen mehrwöchigen Zeitraum erreicht werden. Die Infektionssanierung wie auch die Rekonstruktion von Knochendefekten erfolgten durch einen einzigen operativen Eingriff.

Fazit

Eine evidenzbasierte Empfehlung für eine standardisierte Antibiotikatherapie der Spondylodiszitis ist nicht publiziert. Entscheidend bei einer konservativen Therapie sind der Erregernachweis und eine darauf basierende gezielte Antibiotikatherapie. Die antibiotische Therapie sollte zunächst 2–4 Wochen intravenös verabreicht werden. Anschließend ist eine Umstellung auf eine orale Gabe möglich. Der Zeitpunkt der Umstellung ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten. Sollte der CRP-Wert um die Hälfte gesunken sein und der Patient keinen Schmerz aufgrund einer Instabilität oder ein neurologisches Defizit haben, ist eine Änderung der Applikationsart von intravenös auf oral angemessen. Es wird

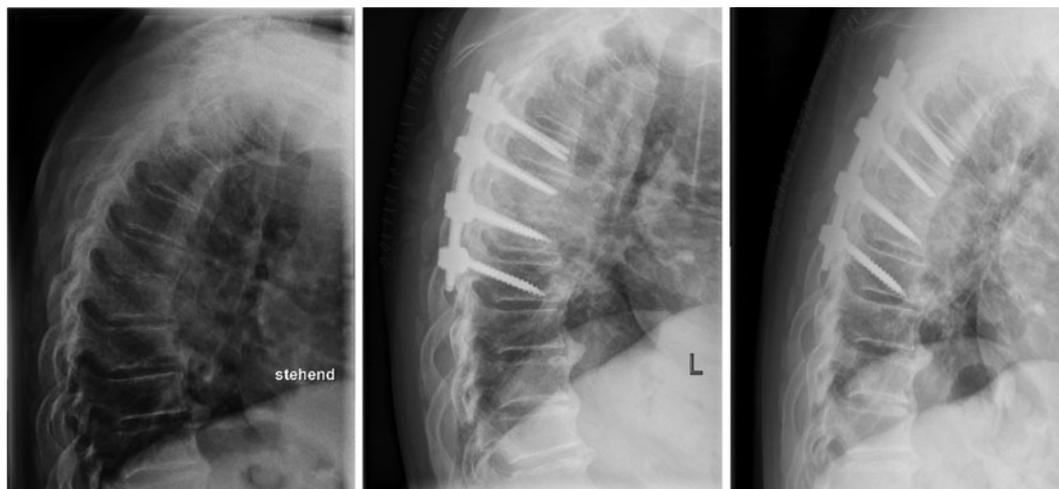


Abb. 4 ◀ Therapieverlauf mit Infektausheilung und knöcherner Fusion

empfohlen, die orale Antibiotikatherapie für 6–12 Wochen durchzuführen. Für die kalkulierte Therapie der Spondylodiszitis ist die Kombination aus Ciprofloxacin plus Clindamycin oder alternativ die Kombination aus Cefotaxim plus Flucloxacillin zu empfehlen.

Operativ ist eine Infektsanierung durch ein ausgedehntes Débridement mit Stabilisierung und Auffüllung des entstandenen Defekts anzustreben. Unter der Überlegung der Applikation einer möglichst hohen lokalen Antibiotikadosis ist die Impaktierung eines Gemischs aus spongiosen autologem oder homologem Knochen und einer antibiotikabeladenen Kombination aus Hydroxylapatit und Kalziumsulfat empfehlenswert. Bei vorliegendem Erregernachweis erfolgt die Antibiotikatherapie gezielt nach Antibiotogramm; gelingt der Erregernachweis nicht, erfolgt die Antibiotikatherapie empirisch. Das beschriebene operative Vorgehen, welches fallbezogen rein von dorsal oder bei ventralen Abszessformationen auch durch einen Zweiteingriff von ventral durchgeführt werden kann, wendet man bei ausreichender knöcherner Restsubstanz der benachbarten Wirbelkörper an.

Es ist zu vermuten, dass durch die hohe lokale Antibiotikaapplikation, die heutzutage gängige systemische Langzeitantibiotikatherapie deutlich verkürzt werden kann. Aktuell werden hierzu Untersuchungen im Rahmen einer randomisierten, prospektiven Studie durchgeführt.

Aufgrund des Fehlens eines einheitlichen Therapiekonzepts in Bezug auf die Art und Dauer der antibiotischen Therapie sowie der Standardisierung eines differenzierten operativen Behandlungskonzepts, sind weitere Studien wünschenswert.

Korrespondenzadresse

Dr. C. Fleege

Abteilung für Wirbelsäulenthopädie,
Orthopädische Universitätsklinik
Frankfurt a. M. Friedrichsheim gGmbH
Marienburgstr. 2, 60528 Frankfurt am Main
c.fleege@friedrichsheim.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Akbar M, Lehner B, Doustdar S et al (2011) Pyogene Spondylodiszitis der Brust- und Lendenwirbelsäule. *Orthopäde* 40:614–623
2. Batson OV (1957) The vertebral vein system. *AJR* 78:195–212
3. Cottle L, Riordan T (2008) Infectious spondylodiscitis. *J Infect* 56:401–412
4. Dendukuri N et al (2005) Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. *Can Med Ass J* 173:167–170
5. Fachinformation InfectoFos
6. Frangen TM, Kalicke T, Gottwald M et al (2006) Surgical management of spondylodiscitis. An analysis of 78 cases. *Unfallchirurg* 109:743–753
7. Gardos F, Lescure FX, Senneville E et al (2007) Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint Bone Spine* 74(2):133–139
8. Gepstein R, Eismoit FJ (1989) Postoperative spine infections. In: Garfin SR (ed) *Complications of spine surgery*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 302–322
9. Govender S (2005) Spinal infections. *J Bone Joint Surg [Br]* 87(11):1454–1458
10. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ (2000) Haematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine* 25(13):1668–1679
11. Hopkinson N, Stevenson J, Benjamin S (2001) A case ascertainment study of septic discitis: clinical, microbiological and radiological features. *Q J Med* 94:465–470
12. Klemm R, Schnettler R (1991) Gentamycin-PMMA-Ketten. *Chirurgische Infektionen von Knochen, Gelenken und Weichteilen*. De Gruyter, Berlin, S 45–47
13. Krödel A, Stürz H (1989) Differenzierte operative und konservative Therapie der Spondylitis und Spondylodiszitis. *Z Orthop* 127:587–596
14. Krukemeyer MG, Möllenhoff G (Hrsg) (2009) *Endoprothetik*. De Gruyter, Berlin, S 166
15. Kulowski J (1936) Pyogenic osteomyelitis of the spine. *J Bone Joint Surg* 18:343
16. Lam KS, Webb JK (2004) Discitis. *Hosp Med* 65(5):280–286
17. Liljenqvist U et al (2003) Titanium cages in the surgical treatment of severe vertebral osteomyelitis. *Eur Spine J* 12(6):606–612
18. Linhardt O, Matussek J, Reflor HJ et al (2007) Long-term results of ventro-dorsal versus ventral instrumentation fusion in the treatment of spondylitis. *Int Orthop* 31:113–119
19. Mondorf Y, Gaab MR, Oertel JM (2009) Peek cage cervical ventral fusion in spondylodiscitis. *Acta Neurochir* 151(11):1537–1541
20. Müller-Broich JD, Petersdorf S, Pflugmacher R (2011) Implementation of a diagnostic-algorithm in the treatment of unspecific spondylodiscitis – save tool for pathogen detection. *Eur Spine J* 20:1979–2066
21. Ruf M et al (2007) Treatment of vertebral osteomyelitis by radical debridement and stabilization using titanium mesh cages. *Spine* 32(9):E275–280
22. Skaf GS et al (2010) Non-pyogenic infections of the spine. *Int J Antimicrob Agents* 36(2):99–105
23. Sobottke R, Eysel P (2008) Spondylitis and spondylodiscitis. In: Käfer W, Cakir B, Mattes T, Reichel H (eds) *Orthopaedic spine surgery*. Steinkopff, Heidelberg, pp 169–185

24. Sobottke R et al (2008) Aktuelle Diagnostik und Therapie der Spondylodiszitis. Dtsch Arztebl 105(10):181–187
25. Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise (SPILF) (2007) Recommendations pour la pratique clinique, spondylodiscites infectieuses primitives, et secondaires a un geste intra-discal, sans mise en place de materiel. Med Mal Infect 37(9):554–572
26. Vergue P, Treves R (1998) Spondylodiscite bacterienne. Rev Prat 48:2065–2071
27. Von Stechow D, Rauschmann M (2009) Effectiveness of combination use of antibiotic-loaded perossal with spinal surgery in patients with spondylodiscitis. Eur Surg Res 43:298–305
28. Walters R, Moore, Fraser R (2006) Penetration of cephalosporin in human lumbar intervertebral disc. Spine 31(5):567–570
29. Wilensky AO (1929) Osteomyelitis of the vertebrae. Ann Surg 89:561
30. Wiley AM, Trueta J (1959) The vasccular anatomy of the spine and its relationship to pyogenic vertebral osteomyelitis. J Bone Joint Surg 41(4):796–809
31. Winkler H, Janata O, Berger C et al (2000) In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts. J Antimicrob Chemother (3):423–428
32. Wirtz DC, Genius I, Wildberger JE et al (2000) Diagnostic and therapeutic management of lumbar and thoracic spondylodiscitis – an evaluation of 59 cases. Arch Orthop Trauma Surg 120:245–251
33. Woertgen C, Rothoerl RD, Engbert C, Neumann C (2006) Pyogenic spinal infections and according to the 36-item short form health survey. J Neurosurg Spine 4:441–446

B. Manger, H. Schulze-Koops (Hrsg.)

Checkliste Rheumatologie

Stuttgart: Thieme-Verlag 2012, 4., 590 S., 316 Abb., 101 Tab., (ISBN 978-3-13-763003-7), gebunden, 89.99 EUR



Seit der 3. Auflage im Jahr 2005 haben sich die Erkenntnisse unseres Fachgebietes immens vermehrt. Entsprechend groß war für die Autoren die Herausforderung, das Werk auf den neuesten Stand zu bringen.

Das „XXL“ des ehemaligen Titels

Checkliste XXL wurde wieder verlassen. Dafür musste das Buch 40g und 13 Seiten „abspecken“, jedoch wartet jenes nicht mit weniger Inhalt auf: durch geringe Schriftgröße und angepasstes Layout wirkt die Neuauflage übersichtlicher. Beibehalten wurde die Gliederung in einen grauen Teil Diagnostik, grünen Teil Leitsymptome, blauen Teil rheumatische Erkrankungen und roten Teil Therapie.

Im 1. Kapitel wurden die Abschnitte Anamnese, Untersuchung sowie Labor-/Synovialdiagnostik nahezu belassen, und stellen anschaulich das alltägliche „Handwerkszeug“ des Rheumatologen dar. Hinsichtlich bildgebender Verfahren wurden teils Neuerungen wie die Darstellung von Gichttophi mittels Dual-Energy-CT aufgenommen, indes vermisst man z.B. Illustrationen zum Power-Doppler in der Arthrosonographie. Auch der Kapillarmikroskopie wurde keine Aufmerksamkeit gewidmet.

Im ebenso beinahe unveränderten Kapitel zu Leitsymptomen werden eingangs jeweils häufige Ursachen aufgelistet, anschließend knapp diagnostisches Vorgehen skizziert und tabellarisch wichtige Differenzialdiagnosen dargestellt. Didaktisch wirken die Auflistungen einer Vielzahl von Erkrankungen unübersichtlich und die Doppelung „häufige Ursachen“ und „Differentialdiagnosen“ erscheint ungeschickt. Mitunter ist die visuelle Aufbereitung irritierend: z.B. wird zum Leitsymptom Polyarthrit die Aufmerksamkeit zunächst auf ein Röntgenbild der i.d.R. asymptomatischen Osteopoikilie gelenkt, während Chancen den

diagnostischen Gedankengang mittels Grafiken zu Gelenkverteilungsmustern oder Flussdiagrammen anschaulicher zu gestalten ungenutzt bleiben.

Das Kernstück des Buches, das Kapitel zu rheumatischen Erkrankungen, gefällt dagegen insgesamt sehr gut. Insbesondere zur rheumatoiden Arthritis und den Spondylarthritiden erwarten den Leser viele wichtige neue Informationen: wer die Frühklassifikationskriterien oder den ASDAS noch nicht kennt, wird hier fündig werden. Auch das gewachsene Wissen zu Vaskulitiden und verschiedenen kleineren Erkrankungen wurde eingearbeitet. Ebenfalls gut gefällt das 4. Kapitel, in dem nicht nur die vielen neuen „biologischen Wirkstoffe“ ausführlich erläutert werden, sondern sich ebenfalls Überarbeitungen der Hinweise zu altbewährten DMARDs finden. Etwas kurz kommt hingegen die Darstellung der Kombinationstherapie mit ihrem Nutzen und speziellen Risiken.

Uneinheitlich erscheint der Umgang mit Quellenhinweisen: während an wenigen Stellen unerwartet Studienzitate auftauchen, fehlen diese weitgehend wie auch ein Literaturverzeichnis. Ebenso wirkt das Sachverzeichnis stellenweise unvollständig.

Fazit: Für eine „komplett überarbeitete“ Auflage finden sich einige Kritikpunkte, welche eventuell dem relativ kleinen Autorenteam geschuldet sind. Trotzdem bleibt die Checkliste Rheumatologie eine gute schnelle Informationsquelle im klinischen Alltag, mit einer anschaulichen Darstellung unseres spannenden Fachgebietes. Das Preis-/Leistungsverhältnis erscheint mit 89 Euro ein wenig strapaziert, im Vergleich zu anderen Fachgebieten der „Checkliste-Reihe“ ist das Werk relativ teuer.

Dr. Marc Frerix (Bad Nauheim)