

Osteitisbehandlung an Unterschenkeln mit Knochenersatzmaterial als lokalem Antibiotikum-träger

Treatment of Lower Limb Osteomyelitis by a Local Bone Substitute Supplemented with Antibiotics

Autoren

A. Berner¹, H. J. Linde², T. Schubert³, M. Nerlich¹, C. Englert¹

Institute

¹ Abteilung für Unfallchirurgie, Klinikum der Universität Regensburg

² Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg

³ Institut für Pathologie, Universität Regensburg

Schlüsselwörter

- Osteitis
- Knochenersatzmaterial
- Infektion
- Antibiotika

Key words

- osteomyelitis
- bone substitute
- infection
- antibiotics

Zusammenfassung

Beschrieben wird die erfolgreiche Anwendung eines neuen Knochenersatzmaterials für die variable lokale Antibiose. Ein Patient erlitt offene Unterschenkelbrüche und eine offene Ellenbogenluxation durch den Tsunami 2004. Durch ein kombiniertes Vorgehen mit Débridement, systemischer als auch lokaler Antibiose konnte die Stumpflänge der Unterschenkel weitestgehend konserviert werden, obwohl eine offene Markraumphlegmone im Verlauf der Behandlung auftrat. Die Infektion beider Tibiamarkhöhlen durch einen multiresistenten *Pseudomonas-aeruginosa*-Stamm, *Escherichia coli* und *Enterococcus faecium* konnte erfolgreich mit dem Knochenersatzmaterial PerOssal®, beladen mit Vancomycin und einer systemischen Antibiose mittels Vancomycin, Meropenem und Ceftazidim saniert werden. Durch den Erhalt der Stumpflänge an beiden Unterschenkeln konnte der Patient mit erhaltener Kniefunktion gut prothetisch versorgt werden. Er war schon 6 Monate nach dem Unfall wieder vollzeitarbeitsfähig und selbstständig mobil.

Abstract

A seriously injured tsunami victim with complicated osteomyelitis is presented. The patient was treated with a new resorbable bone substitute, which can be loaded with different antibiotics. The successful treatment is illustrated by the clinical, radiological and histological features. Bilateral open fractures of the lower leg with open elbow fracture led to a bilateral amputation of the lower legs and the right arm because of a beginning sepsis. The following intramedullary osteitis with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Enterococcus faecium* was treated with the bone substitute PerOssal® combined with systemic and local application of vancomycin and systemic application of ceftazidime and meropenem. This case report illustrates the concept of an additional local antibiotic treatment of osteomyelitis by a bone substitute also functioning as a drug delivery system.

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1038331
Z Orthop Unfall 2008; 146:
371–374 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 1864-6697

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Carsten Englert
Abteilung für Unfallchirurgie
Klinikum der Universität
Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93042 Regensburg
carsten.englert@
klinik.uni-regensburg.de

Einleitung

Posttraumatische Weichteil- und Knocheninfektionen stellen eine Herausforderung in der unfallchirurgisch-orthopädischen Behandlung dar [1]. Der Schweregrad der Weichteilverletzung bedingt im Wesentlichen die Wahrscheinlichkeit eines Wund- und Knocheninfektes [1,2]. Die Durchblutung und Vitalität des verletzten und angrenzenden Gewebes sind für die körpereigene Immunabwehr entscheidend. Um die körpereigenen Abwehrmechanismen zu unterstützen, wird chirurgisch ein radikales Débridement des nekrotischen Gewebes und im Falle von Frakturen eine primäre Frakturstabilisierung durchgeführt. Die lokale Antibiotikaapplikation mit Polyme-

thyl-Methylacrylat (PMMA)-Kugeln konnte den Erfolg des chirurgischen Vorgehens in Bezug auf eine Infektberuhigung in der Behandlung von Osteitiden signifikant verbessern [3]. PMMA-Kugeln sind in der Regel mit Gentamicin versetzt (Septopal®), können aber auch beladen mit Vancomycin bezogen werden (BioMED Merck®). Neuere Entwicklungen bieten Knochenzemente auch mit Clindamycin und Rifampicin an (Copal®, Heraeus Medical). Als resorbierbare Antibiotika-träger wurden vermehrt Kollagenschwämme eingesetzt (z.B. Genta-Coll®). Um eine dem Antibiogramm gerechte lokale Antibiose durchzuführen und gleichzeitig ein Knochenersatzmaterial einzusetzen, wurde ein kapilläres Compositmaterial aus Hydroxylapatit und Kalziumsulfat ent-



Abb. 1 a bis d a, b Klinisches Bild einer intramedullären tibialen Osteitis beider Unterschenkel (a rechts, b links) nach offener Amputation als Tsunami-Opfer. Es entwickelte sich eine Besiedlung mit einem multiresistenten *Pseudomonas-aeruginosa*-Keim, *E. coli* und *E. faecium*. c, d Klinisches Bild beider Unterschenkelstümpfe drei Jahre nach Trauma in a.-p. und lateraler Ansicht (c rechts, d links). Es zeigen sich beidseits gut verheilte Unterschenkelstümpfe.

wickelt (PerOssal®, aap). Dieses Material kann durch Kapillarkraft jede Flüssigkeit absorbieren, welche wiederum mit einem wasserlöslichen Antibiotikum beladen sein kann [4]. Das Antibiotikum wird über 10 Tage sukzessive wieder in das lokale Medium abgegeben [5]. Die festen Bestandteile Hydroxylapatit und Kalziumsulfat sind als konduktive Knochenersatzmaterialien gut bekannt [6].

Es wird eine Kasuistik präsentiert, welche die erfolgreiche Anwendung des kapillär aufgebauten Kompositknochenersatzmaterials (PerOssal®) an einem Patienten illustriert, welcher unfallbedingt beidseits Unterschenkel amputiert und Ellenbogen exartikuliert werden musste.

Kasuistik

Ein 49-jähriger Mann erlitt durch einen Tsunami im Dezember 2004 in Kaulak, Thailand, II° offene Unterschenkelfrakturen beidseits, eine II° offene Ellenbogenluxationsfraktur rechts und eine große Hautweichteilwunde am linken Ellenbogen. Die dramatische Rettungssituation des Patienten ließ den thailändischen Kollegen in der beginnenden Sepsis des Patienten 48 h nach Unfall keine Wahl, sodass eine beidseitige offene Unterschenkelamputation, offene Exartikulation des rechten Ellenbogens und eine sternförmige Abszessspaltung der linken Ellenbeuge notwendig wurde. Am sechsten posttraumatischen Tag erfolgte die Verlegung in die Abteilung für Unfallchirurgie der Uniklinik Regensburg. Bei Ankunft wiesen die offenen Amputationswunden am rechten Arm und an beiden Unterschenkeln eine putride Sekretion auf (Abb. 1 a und b). Klinisch bestand mit subfebrilen Temperaturen und Leukozytose weiterhin eine systemische Entzündungsreaktion. Am Tag der Ankunft erfolgte ein radikales Débridement der Wunden. Der rechte Humerus

ragte distal um 4 cm aus dem Hautweichteilmantel hervor. Nach Exzision des Wundrandes im infektfreien Areal und Kürzung des Humerus distal um 10 cm konnte ein Wundverschluss erreicht werden, welcher komplikationslos innerhalb von 10 Tagen heilte. In gleicher Weise wurde an den Unterschenkelstümpfen verfahren. Am linken Arm erfolgte ein regelmäßiges Wunddébridement und zur Wundgrundkonditionierung im Verlauf ein Vacusealverband mit abschließender Spalthautdeckung innerhalb von 24 Tagen nach Unfall.

An beiden Unterschenkelstümpfen war der primäre Wundverschluss nach Débridement nicht erfolgreich. Innerhalb von 48 h waren Zeichen eines fortbestehenden Wundinfektes mit putriden Sekretion erkennbar. Das gewonnene Abradat in der 48 h zuvor durchgeführten Operation ergab eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli* und *Enterococcus faecium*. Es erfolgte eine diesbezügliche systemische Antibiose mit Ciprofloxacin (1 g/d bis zur Revision) und Vancomycin (2 g/d bis Abschluss Wundheilung). Die operative Revision ließ eine putride Sekretion aus den Tibiamarkhöhlen erkennen. Der Weichteilmantel zeigte klinisch keine Zeichen einer Infektion.

Nach interdisziplinärer Besprechung des Falles sollte eine lokale und systemische Antibiotikabehandlung erfolgen. Das Antibiotogramm von *E. faecium* wies eine Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin auf. Es wurde eine offene Wundbehandlung mit Débridement beider Markräume und lokaler Antibiose mittels selbst angefertigten PMMA-Vancomycinkugeln durchgeführt (Abb. 1 a und b). Diese Behandlung hatte ebenfalls keinen Erfolg, und es zeigten sich weiter putride Sekretionen aus den Tibiamarkhöhlen. Die radiologischen Kontrollaufnahmen wiesen keine formschlüssige Auffüllung des Markraums durch den Antibiotikumträger auf (Abb. 2 a und b).

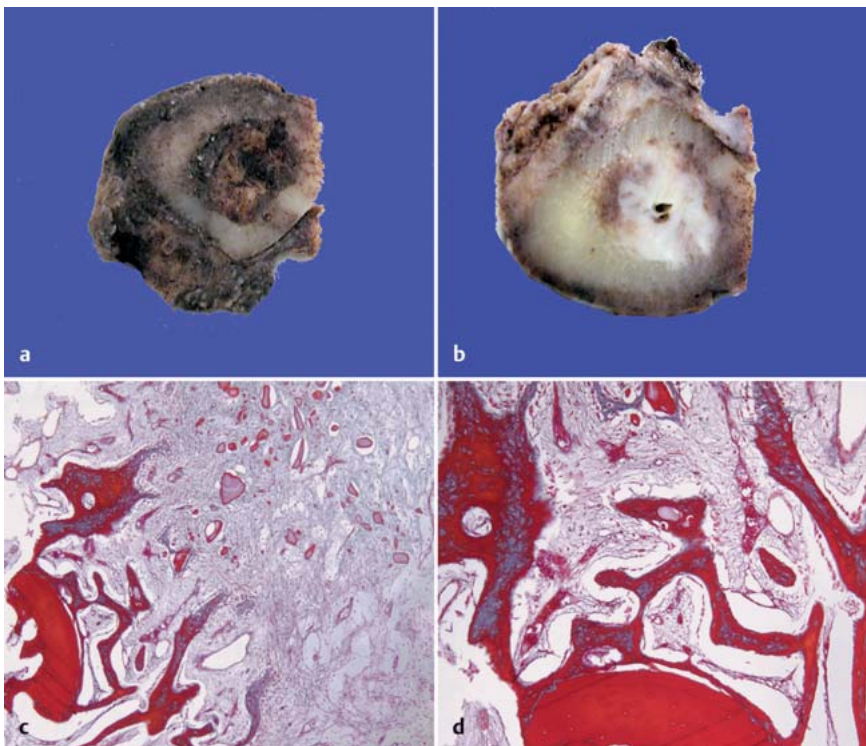


Abb. 2a bis d **a** Makroskopische Darstellung des resezierten distalen Tibiastumpfes, welcher mit PerOssal® vierzehn Tage zuvor aufgefüllt wurde. Die Resektion wurde zum Stumpfverschluss notwendig, da der Haut-Weichteil-Mantel nicht ausreichte und die knöcherne Stumpfspitze durch Dehydratation bei mangelnder Weichteildeckung nekrotisch wurde. **b** Aufsicht auf die proximale Absetzungsfläche des abgetrennten Stumpfes. Die Markhöhle ist mit PerOssal® ausgefüllt. **c** Histologische Aufnahme des Knochenstumpfes. Aus der Grenzzone zwischen Knochen und Markhöhle schließt sich an den randständigen spongösen Knochen nach innen neugebildetes Knochengewebe an. Dies wächst in den fibrotisierten Markraum hinein. Im zentralen Markraum liegen PerOssal®-Partikel. Vergrößerung 1,6 ×. **d** Ein Teil der PerOssal®-Partikel wurde im neugebildeten Knochengewebe integriert. Vergrößerung 5 ×.



Abb. 3a bis d **a** Radiologische Darstellung beider Unterschenkelstümpfe in der a.-p. Ansicht, behandelt mit intramedullär eingelegten, selbst angefertigten PMMA-Vancomycinkugeln. **b** Radiologische Ansicht beider Unterschenkelstümpfe in der seitlichen Ansicht. **c** Radiologische Darstellung beider Unterschenkelstümpfe nach intramedullärem Débridement und formschlüssiger Auffüllung mittels Vancomycin beladenen PerOssal®. Zur Weichteildressierung erfolgte die Ringfixateuranlage und Gummizugzügelung der Weichteile nach distal zur Deckung des Knochenstumpfes. **d** Radiologische Darstellung der verheilten Stümpfe drei Jahre nach Trauma.

Das einzige osteokonduktive Knochenersatzmaterial, welches mit eluierbaren Antibiotika beladen werden kann, war zu dieser Zeit PerOssal®. Dies kann auch der Form des Markraums durch Pelletformkörper angepasst werden.

Es erfolgte deshalb die formschlüssige Tamponierung beider Tibiamarkräume mit PerOssal®-Formkörpern, welche mit 2 g

Vancomycin zuvor beladen wurden. Zur Weichteildressierung erfolgte die Ringfixateuranlage und Gummizugzügelung der Weichteile nach distal zur Deckung des Knochenstumpfes (Abb. 3c). Dies führte zu einer reizfreien Wundheilung innerhalb von 24 Tagen nach Implantation des PerOssal®. Zusätzlich erfolgte die Behandlung mit Ceftriaxon (2 g/d) für 14 Tage ab

dem Operationstag und mit Meropenem (3 g/d) für 20 Tage. Zum Wundverschluss war eine Nachresektion des Tibiastumpfes notwendig, um eine spannungsfreie Hautweichteildeckung zu gewährleisten. Das Resektat wurde nach der Austamponierung des Markraums mit PerOssal® makroskopisch und histologisch untersucht (● Abb. 2a bis d).

Im Weiteren erfolgte die myoelektrische Prothesenversorgung des rechten Arms und eine Unterschenkelprothesenanlage beidseits. Nach Rehabilitation konnte der Patient sechs Monate nach seinem Unfall wieder an seinem Arbeitsplatz Vollzeit arbeiten. Initial wurde dem Patienten eine Pflegestufe II von seiner Krankenkasse bescheinigt, welche 2 Jahre nach Unfall aberkannt wurde (● Abb. 1 c, d und 3 d).

Diskussion

Die chirurgische Amputation dreier Gliedmaßen im Stadium einer Sepsis nach II° offenen Frakturen ist eine schwere Entscheidung für den behandelnden Chirurgen. Dieser Fallbericht illustriert, dass ein selbstständiges Leben nach solchen Verletzungen wieder möglich ist und die lebensrettenden Maßnahmen indiziert waren. Aus chirurgischer Sicht ist die Behandlung der posttraumatischen Osteomyelitis von Interesse. Der unterschiedliche Verlauf der Oberarmamputation zu den Unterschenkelamputationen zeigt auf, dass eine radikale Resektion bis in das nicht infizierte Areal am Humerus zu einem erfolgreichen Wundverschluss führte. Dies wäre wohl auch für die Unterschenkelstümpfe möglich gewesen, hätte jedoch aufgrund der Markrauminfektion der Tibia beidseits eine Resektionshöhe notwendig gemacht, die zu einem Verlust der Kniefunktion beidseits geführt hätte. Eine solche Resektionshöhe hätte für den Patienten gravierende Folgen für die prothetische Versorgung. Um die Kniefunktion zu gewährleisten wurde sogar am linken Bein ein Muskelschwenklappen mit Hauttransplantation durchgeführt. An beiden Beinen wurde ein Ilizarov-Fixateur eingesetzt, um den Hautweichteilmantel nach distal traktieren zu können (● Abb. 3 c).

Nach dem radikalen Débridement ist die lokale Antibiose ein großer Fortschritt in der Behandlung der posttraumatischen Osteomyelitis. Knochenzemente mit einer definierten Elution von Gentamicin werden seit mehr als 20 Jahren mit großem Erfolg eingesetzt. Der in diesem Fallbericht isolierte Keim machte jedoch die Anwendung von Vancomycin notwendig. Die Elution von Vancomycin aus Knochenzement wurde ebenfalls mehrfach in Rahmen von Heilversuchen sowie experimentell untersucht. Der erste Versuch zum Erhalt der Stumpflänge beider Unterschenkelstümpfe mit selbst angefertigten PMMA-Vancomycinstäben und -kugeln ergab jedoch bei mangelnder Ausfüllung des infizierten Markraums keinen Erfolg.

Das osteokonduktive Knochenersatzmaterial PerOssal®, welches aus Hydroxylapatitkristallen und Kalziumsulfat besteht, hat eine kapilläre Struktur. Die Struktur sorgt dafür, dass jede Flüssigkeit aufgesogen wird. Das Material ist als osteokonduktiv und resorbierbar bekannt. Ist die Flüssigkeit mit einem Antibiotikum versetzt, so wird dieses verzögert wieder abgegeben.

Dieses Material wurde ebenfalls mit Vancomycin beladen und nach Spülung beider Tibiamarkräume in diese eingesetzt. Die PerOssal®-Formkörper konnten durch ihre kleinere und formbare Struktur 5 cm tiefer in die Markhöhle der rechten Tibia eingeschoben werden. Da sich nach diesem Eingriff die lokalen als auch systemischen Infektparameter verminderten, sehen wir durch diese Behandlung den entscheidenden Fortschritt in der Behandlung der Unterschenkelstümpfe im Vergleich zur offenen Wundbehandlung mit Spülung und der lokalen Antibiotikabehandlung mit PMMA-Vancomycin-Formkörpern. Die systemische Antibiose wurde zum Zeitpunkt der PerOssal®-Implantation nicht verändert und konnte nach dem 10. postoperativen Tag sukzessive bis zum 30. postoperativen Tag abgesetzt werden.

Das Knochenersatzmaterial PerOssal®, mit der Option der variablen Antibiotikumbeladung, stellt eine Erweiterung der Behandlungsoptionen in der posttraumatischen Osteomyelitisbehandlung dar. Aus den Erfahrungen der Vergangenheit mit dem guten Effekt der zusätzlichen lokalen Antibiose mit Gentamicin-PMMA-Kugeln in der Behandlung der posttraumatischen Osteomyelitis ist die variable Antibiotikumbeladung als auch die Verwendung eines resorbierbaren Materials mit besserer Anpassungsfähigkeit an die Markhöhle entsprechend der individuellen Indikation vorteilhaft.

Interessenkonflikt: Nein

Literatur

- 1 Bonnaire F, Hohaas T, Cyffka R, Lein T. [Bone infections]. Unfallchirurg 2002; 105: 716–731
- 2 Carsenti-Etesse H, Doyon F, Desplaces N, Gagey O, Tancrede C, Pradier C, Dunais B, Dellamonica P. Epidemiology of bacterial infection during management of open leg fractures. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 315–323
- 3 Klemm K. The use of antibiotic-containing bead chains in the treatment of chronic bone infections. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 28–31
- 4 Rauschmann MA, Wichelhaus TA, Stirnal V, Dingeldein E, Zichner L, Schnettler R, Alt V. Nanocrystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as biodegradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections. Biomaterials 2005; 26: 2677–2684
- 5 Englert C, Angele P, Fierlbeck J, Dendorfer S, Schubert T, Muller R, Lienhard S, Zellner J, Nerlich M, Neumann C. [Conductive bone substitute material with variable antibiotic delivery]. Unfallchirurg 2007; 110: 408–413
- 6 Block JE, Thorn MR. Clinical indications of calcium-phosphate biomaterials and related composites for orthopedic procedures. Calcif Tissue Int 2000; 66: 234–238