

# Neue Aspekte der infektiösen und parainfektiösen Arthritis

W. Zimmerli<sup>a</sup>, U. Flückiger<sup>b</sup>

## Hintergrund

Die akute Arthritis ist eine Notfallsituation, welche sofort erkannt und diagnostiziert werden muss, da bei der eitrigen bakteriellen Arthritis die Prognose punkto Gelenkintegrität abhängig ist vom Intervall zwischen Krankheitsbeginn und Antibiotikatherapie. Aus diesem Grund ist eine rasche Gelenkpunktion wichtig. Die Verzögerung der adäquaten Therapie resultiert häufig in irreversiblen funktionellen Schäden, welche einen Gelenkersatz notwendig machen können. Ein systematisches differentialdiagnostisches Vorgehen ist bei der Abklärung der akuten Arthritis unerlässlich. Unabhängig davon, ob der Notfallarzt Allgemeinpraktiker, Internist, Rheumatologe, Infektiologe oder Orthopäde ist, sollten alle möglichen Ursachen in Erwägung gezogen werden. Dies ist umso wichtiger, als die infektiöse Arthritis bei Patienten mit vorbestehender Arthritis (z.B. chronischer Polyarthrit) oder mit traumatisch bedingter Synovitis wegen der Grundkrankheit oder aus iatrogenen Gründen (operativer Gelenkeingriff) ein erhöhtes Risiko für eine infektiöse Arthritis haben.

**Pathogenese.** Die infektiöse Arthritis ist in der Regel hämatogen erworben [1]. Die Synovialis ist ein stark vergrössertes Kapillarbett ohne Basalmembran, welches Mikroorganismen frei ins Gelenk passieren lässt. Seltener gelangen Bakterien direkt ins Gelenk, z.B. nach offener Fraktur, bei gelenknaher Osteomyelitis, bei eitriger Bursitis (v.a. am Ellenbogen), nach chirurgischem Eingriff im Gelenk, nach Arthroskopie oder nach Gelenkpunktion. Nach dem Eindringen von Mikroorganismen ins Gelenk gelangen Leukozyten chemotaktisch ins Gelenk, wo sie durch Degranulation (Proteasen), Sauerstoffradikale und Zytokine entweder direkte (z.B. proteolytische Knorpelschädigung) oder indirekte Schäden (z.B. Druckschäden in geschlossenem Kompartiment) verursachen.

Bei der reaktiven, para- oder postinfektiösen Arthritis können im Gelenk keine Erreger nachgewiesen werden. Die Entzündung entsteht durch Bestandteile von Mikroorganismen im Gelenk oder durch zirkulierende Immunkomplexe. Gewisse Erreger wie z.B. Gruppe-A-

Streptokokken, Gonokokken, Salmonellen oder Meningokokken können sowohl eine infektiöse, als auch eine reaktive Arthritis verursachen.

**Erreger der infektiösen Arthritis.** Der häufigste Erreger der eitrigen Arthritis des Erwachsenen ist der *Staphylococcus aureus*, mit 37-56% in drei Studien aus 3 Ländern [2]. An zweiter Stelle stehen die Streptokokken (inkl. Pneumokokken) mit 10-28%. Gramnegative Stäbchen (v.a. *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Haemophilus influenzae*) sind mit 4-19% selten. Gonokokken sind in den meisten neuen Studien sehr selten geworden (0,6% in England, 3% in Frankreich). Eine australische Studie zeigte jedoch immer noch 12% (zitiert in [2]). Bei Kindern waren zwischen 1982 und 1988 36% der Arthritiden durch *Haemophilus influenzae* bedingt [3].

Auch Viren können infektiöse oder parainfektiöse Arthritiden verursachen. Die häufigsten Erreger sind das Rötelnvirus, Parvoviren, das Mumpsvirus und das Hepatitis-B-Virus [4]. Auch das Hepatitis-A- und -C-, das HIV, das Varicella-zoster-Virus, Adenoviren und Enteroviren können eine passagere Arthritis verursachen.

**Erreger der postinfektiösen reaktiven Arthritis.** Bei der postinfektiösen Arthritis sind die Erreger abhängig vom primären Krankheitsbild. Bei urogenitalem Syndrom müssen *Chlamydia trachomatis* und Gonokokken, bei der Enteritis *Campylobacter jejuni*, *Yersinia spp.*, *Salmonella spp.* und Shigellen, nach Tonsillopharyngitis Gruppe-A-Streptokokken und nach Zeckenstich oder Erythema migrans *Borrelia burgdorferi* gesucht werden.

**Klinisches Bild.** Das Leitsymptom der bakteriellen Arthritis ist der Gelenkschmerz. In etwa 90% der Fälle ist nur ein einziges Gelenk befallen. Die häufigsten Lokalisationen sind Knie- (45-55%) und Hüftgelenke (15-25%). In 5-10% sind Schulter-, Ellenbogen, Sprung- oder Handgelenke und in weniger als 5% der Fälle die anderen Gelenke beteiligt [1]. In der Regel ist das Gelenk gerötet, überwärmt und zeigt einen Erguss. Im Hüftgelenk fehlen diese Entzündungszeichen meistens. In der Regel haben die

<sup>a</sup> Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal

<sup>b</sup> Abteilung für Infektiologie, Universitätsklinik, Kantonsspital Basel

Patienten Fieber. Fieber  $>39^{\circ}\text{C}$  ist jedoch selten, und etwa 40% haben sogar nur subfebrile Temperaturen. Grund dafür sind wahrscheinlich die bei der Arthritis häufig eingenommenen Analgetika und Antirheumatika. Die reaktive Arthritis ist charakterisiert durch eine asymmetrische Oligoarthritis, welche in der Regel 1–4 Wochen nach einer Infektion (s.o.) auftritt. Die Patienten haben in der Regel keine systemischen Infektzeichen, der Lokalbefund am Gelenk ist jedoch kaum von einer infektiösen Arthritis unterscheidbar.

**Therapie.** Mit der Therapie der bakteriellen Arthritis müssen 4 Ziele erreicht werden, nämlich die rasche Sterilisation des Gelenkes mit Antibiotika, die mechanische Reinigung (Entfernung der Granulozyten und deren Proteasen), die Druckentlastung und die funktionelle Heilung. Die Antibiotikatherapie ist in einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit zusammengefasst [5].

## Neue Aspekte

**Risikofaktoren.** Kaandorp et al. [6] untersuchten in einer Fall-Kontrollstudie ein grosses Kollektiv von Patienten mit Gelenkkrankheiten. 37 Patienten mit einer septischen Arthritis wurden mit 4870 Kontrollen verglichen. In der Multivarianzanalyse konnten die sieben folgenden Risikofaktoren eruiert werden: Diabetes mellitus (OR 3,3, 95% CI 1,1–10,1), Alter  $>80$  Jahre (OR 3,5, 95% CI 1,4–8,6), chronische Polyarthritiden (OR 4,0, 95% CI 1,9–8,3), kürzliche Arthrotomie (OR 5,1, 95% CI 2,2–11,9), Knie- oder Hüftprothese (OR 15, 95% CI 4,1–54,3), Hautinfektion (OR 27,2, 95% CI 7,6–97,1) und Hautinfekt bei Patienten mit Gelenkprothese (OR 72,7, 95% CI 18,6–282,6). Interessanterweise war die Gelenkpunktion kein Risikofaktor für eine septische Arthritis. Aus dieser Arbeit ist ersichtlich, dass es kaum Möglichkeiten gibt, die infektiöse Arthritis zu vermeiden. Die wichtigste Massnahme scheint die Verhinderung von Hautinfektionen (z.B. Elimination des *S. aureus*-Trägertums, Behandlung von Fussmykosen). Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit Gelenkprothesen.

In einer anderen Arbeit der gleichen Gruppe wurde der Primärherd oder die Eintrittspforte der Arthritis analysiert [1]. Bei 60% der Erwachsenen war die Arthritis hämatogen verursacht. Sogar bei Patienten mit Gelenkprothesen waren 43% hämatogenen Ursprungs. Der Primärherd konnte bei zwei Dritteln gefunden werden, 42% (38/90) hatten eine Hautinfektion, 9% eine obere oder untere respiratorische Infektion und 8% eine Harnwegsinfektion. Diese Daten zeigen, dass Gelenkschmerzen bei Patienten mit vorgängiger bakterieller Infek-

tion sorgfältig abgeklärt werden müssen. Von den 60 direkt inokulierten Arthritiden wurden 40 nach chirurgischem Eingriff erworben. Bei nur 3 Patienten des gesamten Kollektivs (1,6%) war die Arthritis die Folge einer intraartikulären Injektion.

Auch wenn die infektiöse Arthritis nach intraartikulärer Injektion selten ist, hat sie doch eine grosse individuelle Bedeutung für den Patienten, den Arzt und die Volkswirtschaft. 1993 hat das Obergericht des Kantons Bern einer Patientin Fr. 510000.– Schadenersatz zugesprochen, weil sie infolge einer *S. aureus*-Arthritis nach einer intraartikulären Steroidinjektion teilinvalid geworden ist [7]. Dieser Entscheid wurde vom Bundesgericht gestützt. Das hygienische Vorgehen bei der fachgerechten intraartikulären Injektion ist weltweit und auch in der Schweiz nur ungenügend reglementiert. Im zitierten Gerichtsentscheid wurden lediglich folgende Forderungen aufgestellt: «Ausreichende Desinfektion der Haut, Verwendung steriler Einmalkanülen und -spritzen, äusserste Vorsicht beim Aufziehen und Mischen der Medikamentenlösungen und Sprechverbot während der ärztlichen Handlung». Zudem ist es wichtig, das Vorgehen bei der Punktion zu protokollieren und den Qualitätsstandard allen Praxisangestellten zu kommunizieren. Ob die Möglichkeit einer Infektion dem Patienten vor der Punktion mitgeteilt werden muss, ist Ermessenssache, da das Risiko dieser Komplikation nur 1:10000–1:15000 beträgt.

**Ursachen.** Das Erregerspektrum der Arthritis (s.o.) hat sich in den letzten 30 Jahren verändert. *S. aureus* bleibt zwar der häufigste Erreger, die Gonokokken sind jedoch in einer grossen holländischen Studie mit 188 bakteriellen Arthritiden vollständig verschwunden [1]. Bei Kindern bis 15 Jahre konnte auf Grund der *H. influenzae*-Typ-b-Impfung dieser Erreger von 36% (1982–1988) auf 0% (1989–1992) reduziert werden [3]. Als neuer Erreger wurde erstmals *Rickettsia rickettsii* bei einem Patienten beobachtet [8]. Die Bedeutung von Parvovirus B19 für die akute und auch chronische Arthritis wurde erst in den letzten Jahren erkannt [9]. Dieser Erreger erzeugt durch die Bildung von Autoantikörpern meist eine Immunkomplexarthritis. Andere Erreger, die bei der reaktiven Arthritis kürzlich beschrieben wurden, sind *Chlamydia pneumoniae* [10] und *Clostridium difficile* [11]. Bei Patienten ohne Hinweise auf eine gleichzeitige oder vorgängige Infektion muss auch an die Möglichkeiten einer Medikamenten-induzierten Arthritis gedacht werden. Wir haben eine akute rasch reversible Polyarthritiden von Hand- und Fingergelenken unter Rifampicin beobachtet. Garg et al. [12] beschreiben zwei Fälle mit kurzdauernder Arthritis unter Clopidogrel.

**Tabelle 1.**  
**Epidemiologische und klinische Schlüssel zum Erreger der Arthritis\*.**

Faktor	Wahrscheinlichster Erreger
Chronische Polyarthritis, Psoriasisarthritis	<i>Staphylococcus aureus</i>
Vorgängige Arthroskopie	<i>S. aureus</i> , Koagulase-negative Staphylokokken
Gelenkprothese	<i>S. aureus</i> , Koagulase-negative Staphylokokken
Intravenöser Drogengebrauch	<i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ungeschützter Geschlechtsverkehr	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
Makulöses Exanthem	<i>Neisseria meningitidis</i>
Tendosynovitis, makulöses Exanthem	<i>N. gonorrhoeae</i>
Menschenbiss (z.B. fist-to-mouth-Verletzung)	Mundflora inkl. <i>Eikenella corrodens</i>
Katzen- oder Hundebiss	<i>Pasteurella multocida</i>
Zeckenstich	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Verletzung im Wasser	<i>Mycobacterium marinum</i>

\* modifiziert nach Smith & Piercy [4].

**Schlüssel zum Erreger.** Um eine zielgerichtete Abklärung und eine korrekte empirische Therapie einzuleiten, müssen epidemiologische und klinische Schlüssel zum wahrscheinlichsten Erreger der infektiösen Arthritis gesucht werden. Tabelle 1 fasst die wichtigsten Faktoren zusammen.

**Diagnose.** Die Diagnose der Arthritis kann in der Regel klinisch gestellt werden. Die Schlüsseluntersuchung ist die Gelenkpunktion zur Analyse der Synovia. Der diagnostische Wert verschiedener Parameter, nämlich der Leukozytenzahl, des Granulozytenanteils, der Glukose, dem Protein und der LDH wurde von Shmerling et al. [13] bei 100 konsekutiven Patienten mit Gelenkerguss analysiert. Für die Abgrenzung des entzündlichen vom nicht-entzündlichen Gelenkerguss war die Leukozytenzahl am besten. Bei einem cut-off von  $2 \times 10^9/l$  waren Sensitivität und Spezifität bei 84%. Der cut-off von 75% Granulozyten ergab eine Sensitivität von 75% und Spezifität von 92%. Die anderen drei Parameter hatten eine schlechte Sensitivität und/oder Spezifität zur Abgrenzung des Ergusses bei Trauma und Arthrose gegen denjenigen bei Polyarthritis, Kristallsynovitis und infektiöser Arthritis. Die Abgrenzung innerhalb der entzündlichen Arthritiden gelang mit keinem Test. Am besten diskriminierend war die Leukozytenzahl. 22/27 (81%) Patienten mit septischer Arthritis gegenüber 11/36 (31%) Patienten mit einer chronischen Polyarthritis oder Kristallsynovitis hat-

ten  $2 \times 10^{10/l}$  Leukozyten in der Synovia. Alle anderen Parameter, inklusive der Granulozytenanteil waren absolut nicht diskriminierend zur Abgrenzung der septischen Arthritis. Aus diesem Grund bleiben die Kristallsuche zum Nachweis einer Gicht oder Chondrokalzinose und die Gramfärbung und Kultur zum Nachweis der infektiösen Arthritis wichtige Untersuchungen. Die PCR wird heute zum Beweis einer *Borrelia burgdorferi*-Arthritis mit einer Sensitivität von 96% durchgeführt.

Bei den bildgebenden Verfahren kann das konventionelle Bild in den ersten Wochen nur den Erguss dokumentieren. Für diese Fragestellung ist allerdings die Sonographie die bessere Technik. In der Frühphase sind das 3-Phasen-Knochenszintigramm und das MRT die sensitivsten Untersuchungen zur Diagnose der Arthritis und Osteomyelitis. Letzteres ist insbesondere nützlich zur Beurteilung der Weichteilentzündung (zitiert in [2]). Die bildgebenden Methoden sind v.a. wichtig bei ungewöhnlichen Arthritislokalisationen, wie der Sakroiliitis und Sternoklavikulargelenksarthritis.

Beim Verdacht auf eine Prothesen-assoziierte Arthritis ist die Arthrographie die sinnvollste Untersuchung. Sie erlaubt es, allfällige subtile Lockerungszeichen festzustellen und zudem Synovia für die Leukozytenzählung und Kultur zu gewinnen.

**Therapie.** Im Gebiet der Therapie der Arthritis hat sich in den letzten 5 Jahren nicht viel verändert. Die wiederholte Aspiration (Punktion) oder Arthroskopie ist in der ersten Woche indiziert. Es geht darum, die Leukozytenzahl und somit die schädlichen Proteasen und Zytokine zu reduzieren, um die Gelenkerstörung zu verhindern. Bei ungenügendem Ansprechen sollte eine frühe offene oder arthroskopische Synovektomie durchgeführt werden. Die Antibiotika-Therapie wird in der Regel intravenös durchgeführt und zwar für die Dauer von 2–6 Wochen, je nach Keim und nach allfälligem Vorliegen einer Begleitosteomyelitis [4, 5].

Bei Patienten mit Prothesenarthritis hat sich die Therapie in den letzten 5 Jahren verändert. Während früher praktisch immer das Implantat ein- oder zweizeitig gewechselt wurde, kann heute bei ausgewählten Fällen eine konservative Therapie gemacht werden [14]. Dank der guten Wirkung von Rifampicin auf adhärende Staphylokokken können Patienten mit stabiler Prothese und kurzer Infektionsdauer mit einer peroralen 3–6-monatigen Ciprofloxacin/Rifampicin-Therapie behandelt werden. Wichtig ist jedoch der kulturelle Nachweis und die Resistenzprüfung des Keimes, sowie die initiale Débridement-Operation. Im Fall von Chinolon-resistenten Staphylokokken kann auch Fusidinsäure ( $2-3 \times 500\text{mg/d}$ ) mit Rifampicin ( $2 \times 450\text{mg/d}$ ) kombiniert werden [15].

## Ausblick

Ein Hauptproblem der Behandlung von Patienten mit Arthritis bleibt die Notwendigkeit der intravenösen Therapie. Es wären dringend kontrollierte Studien notwendig, welche ein

modernes orales Regime mit der klassischen intravenösen Therapie vergleichen würden. Solange diese Studien nicht vorliegen, kann auch eine ambulante intravenöse Therapie mit einem «Pic-tail»-Katheter oder einem Port-à-Cath in Erwägung gezogen werden.

## Quintessenz

- Die Risikofaktoren für die bakterielle Arthritis sind gut analysiert. Die gefährlichsten sind Gelenksprothesen, Hautinfektionen oder beides zusammen.
- Dank der Hib-Impfung ist die Arthritis mit *H. influenzae* beim Kind praktisch verschwunden.
- Neue Erreger, welche v.a. eine reaktive Arthritis verursachen können, sind das *Parvovirus* B19, *Chlamydia pneumoniae* und *Clostridium difficile*.
- Die wichtigsten diagnostischen Parameter in der Synovia sind die Leukozytenzahl und der Anteil der Granulozyten. Allerdings diskriminieren diese Parameter nur schlecht zwischen der septischen Arthritis und der Kristallsynovitis.
- Neue Therapiemodalitäten sind nur für die Prothesenarthritis beschrieben, bei welcher in ausgewählten Fällen eine orale Langzeittherapie mit Chinolon/Rifampicin oder Fusidinsäure/Rifampicin ohne Prothesenwechsel versucht werden kann.

## Literatur

1. Kaandorp CJE, Dinant HJ, van der Laar MAFJ, Bernelot Moens HJ, Prins APA, Dijkmans BAC. Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1997;56:470-5.
2. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet* 1998;351:197-202.
3. Peltola H, Kallio MJT, Unkila-Kallio L. Reduced incidence of septic arthritis in children by Haemophilus influenzae type-b vaccination. *J Bone Joint Surg* 1998;80B: 471-3.
4. Smith JW, Piercy EA. Infectious arthritis. *Clin Infect Dis* 1995;20:225-31.
5. Zimmerli W. Bakterielle Arthritis. Pathogenese, Diagnose und Therapie. *Arthroskopie* 1994;7:102-5.
6. Kaandorp CJE, van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JDF, van der Laar MAFJ. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. *Arthritis Rheum* 1995;38:1819-25.
7. Kuhn H, Vischer T. Intraartikuläre Injektion. Bemerkungen zum Bundesgerichtsentscheid vom 29. Juli 1994. *Schweiz Ärztezeitung* 1995; 76:14-5.
8. Sundry JS, Allen NB, Sexton DJ. Rocky Mountain spotted fever presenting with acute monarticular arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:175-6.
9. Ytterberg SR. Viral arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:275-80.
10. Hannu T, Puolakkainen M, Leirisalo-Repo M. Chlamydia pneumoniae as a triggering infection in reactive arthritis. *Rheumatology* 1999;38:411-4.
11. Kocar ICH, Caliskaner Z, Pay S, Turan M. Clostridium difficile infection in patients with reactive arthritis of undetermined etiology. *Scand J Rheumatol* 1998;27:357-62.
12. Garg A, Radvan J, Hopkinson N. Clopidogrel associated with acute arthritis. *Br Med J* 2000;320:483.
13. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson ANA, Trentham DE. Synovial fluid tests. What should be ordered? *JAMA* 1990;264:1009-14.
14. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *JAMA* 1998;279:1537-41.
15. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of Staphylococcus spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:235-40.