Rasch erkennen und therapieren

Die septische Arthritis bei Erwachsenen

PD Dr. med. Parham Sendi[a,b], Dr. med. Richard Kuehl[a], PD Dr. med. Daniel Aeberli[c], PD Dr. med. Matthias A. Zumstein[d]

[a] Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene, Universitätsspital Basel; [b] Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern; [c] Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern; [d] Universitätsklinik für Orthopädische Chirurgie und Traumatologie, Inselspital Bern

Die septische Arthritis muss rasch erkannt und therapiert werden, da eine Verzögerung zur Gelenkdestruktion führt. Sie erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, sowohl für die Diagnostik als auch die Therapie. Klinisch herausfordernd ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zur akuten Kristallarthropathie.

Einleitung

Die akute Arthritis bezeichnet eine rasch auftretende Entzündungsreaktion im Gelenkraum und der ihn begrenzenden Synovialmembran. Diese kann unter anderem durch Mikroorganismen oder deren Bestandteile, aber auch durch Kristalle verursacht werden. Die «septische» Arthritis (auch «eitrige Arthritis» genannt) muss rasch erkannt werden. Sie erfordert stets eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Die Verzögerung der Diagnose und Therapie führt meist zur Destruktion und somit Funktionseinschränkung des Gelenkes.

In dieser Übersichtsarbeit fokussieren wir uns auf die septische Arthritis der grossen (nativen) Gelenke beim Erwachsenen. Dabei stehen bakterielle Infektionen im Mittelpunkt, während andere Erreger (Pilze, Mykobakterien, Parasiten) wegen ihrer Seltenheit nur am Rande erwähnt werden. Ebenso wird für die Diagnose und Therapie der Lyme-Arthritis auf andere Übersichtsarbeiten verwiesen [1]. Die virale Arthritis wird in einer späteren Ausgabe des *Swiss Medical Forum* in einem separaten Artikel abgehandelt [2]. Die postinfektiöse Arthritis wird häufig dem Formenkreis der «infektassoziierten Arthritis» zugeordnet [3] und in diesem Übersichtsartikel ebenfalls nicht behandelt.

Parham Sendi

Epidemiologie

Epidemiologische Daten aus der Schweiz fehlen. In Island stieg die Inzidenz von 4,2 Fällen/100 000 Einwohner im Jahr 1990 auf 11 Fälle/100 000 im Jahr 2002 [4]. In Grossbritannien wurde ebenfalls ein Inzidenzanstieg dokumentiert, nämlich von 5,5 im Jahr 1998 auf 7,8 Fälle/100 000 im Jahr 2013 [5]. In einer neuseeländischen Arbeit, die nur erwachsene Patienten einschloss, betrug die Inzidenz in einer 5-jährigen Beobachtungsphase (2009–2013) 12 Fälle/100 000 Einwohner/Jahr (95% CI 10,6–13,6) [6]. Diese Zahlen verdeutlichen, dass die septische Arthritis ein zunehmendes Krankheitsbild im klinischen Alltag ist.

Risikofaktoren

Die häufigsten Risikofaktoren sind «klassische» Prädispositionen für bakterielle Infektionskrankheiten unabhängig vom Manifestationsort, wie zum Beispiel hohes Alter (je nach Studie ≥65, ≥75 oder ≥80 Jahre), Diabetes mellitus und Immunsuppression (insbesondere Therapie mit Kortikosteroiden). In diesem Zusammenhang werden unter anderem auch Leberzirrhose, hämatologische und solide Neoplasien, aber auch Hypogammaglobulinämie genannt. Dabei erhöht sich das Risiko einer Infektion beträchtlich, wenn mehrere dieser Faktoren vorliegen [7, 8].

Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine zirka zehnfach höhere Inzidenz einer septischen Arthritis. Das Risiko steigt mit Fortschreiten der Erkrankung [9]. Die immunsuppressive Therapie für eine rheumatoide Arthritis, insbesondere die Steroidtherapie, trägt ebenfalls zur erhöhten Inzidenz der infektiösen Arthritis in dieser Population bei. Das Risiko, unter TNF-alpha-Blockern eine opportunistische Infektion – unabhängig von der klinischen Manifestation – zu erleiden, ist erhöht [10], aber hinsichtlich septischer Arthritis sind die Resultate in verschiedenen Studien kontrovers. Die meisten Zahlen zur Arthritis stammen von Case Reports und Fallserien.

Ein weiterer Risikofaktor ist ein vorgängiger gelenkchirurgischer Eingriff (Odds Ratio (OR) 2,07, 95% CI 1,4–2,9 in [11]; OR 5,1, 95% CI 2,2–11,9 in [7]). Diese Resultate gehen mit der Beobachtung einher, dass die iatrogen verursachten septischen Arthritiden in den letzten Jahren zugenommen haben [4]. In diesem Zusammenhang wird häufig die Frage gestellt, wie hoch das Infektionsrisiko nach einer intraartikulären Injektion ist. Da epidemiologische Zahlen fehlen, wird das Infektionsrisiko – meist basierend auf Erfahrungswerten und Umfragen – abgeschätzt. Dieses wird aufgrund der hohen Anzahl in der Praxis durchgeführter Injektionen aber als sehr tief beziffert (1 Infektion pro 25 000 bis 35 000 Injektionen) [12, 13]. Die konsequente Anwendung einer aseptischen Technik ist dabei wichtig. Die *Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie* hat hierfür auf ihrer Homepage Empfehlungen publiziert [13].

Intraartikuläre Steroidinjektionen vor Kniegelenkprothesenersatz sind jedoch mit einem erhöhten Risiko für einen postoperativen Protheseninfekt (OR 1,23; 95% CI 1,2–1,3; p <0,001 in [14]) assoziiert. In dieser Studie wurde eine signifikante Risikoassoziation berechnet, wenn das Zeitintervall zwischen Injektion und Gelenkimplantation ≤6 Monate, nicht aber wenn das Intervall >7 Monate war. Diese Daten wurden auch in der Schulterprothetik sowie in der Rotatorenmanschettenrekonstruktion bestätigt [15]. Somit ist eine intraartikuläre Steroidinjektion zu vermeiden, wenn innerhalb der nächsten sechs Monate eine mögliche Rotatorenmanschettenrekonstruktion oder Gelenkprothesenimplantation geplant ist.

Pathogenese

In den meisten Fällen entsteht die septische Arthritis der grossen Gelenke durch eine hämatogene Streuung. Während einer Bakteriämie können die Erreger in das Gelenk penetrieren, da die Synovialis ein Kapillarbett ohne Basalmembran ist. Die ursächliche Bakteriämie kann bei der klinischen Präsentation der Arthritis noch andauern oder zu einem früheren Zeitpunkt transient und selbstlimitierend gewesen sein. In letzterem Fall kann es zu einer erneuten Bakteriämie kommen, wenn die Keimzahl im Gelenk steigt. Exogene Ursachen (offenes Trauma, Gelenkchirurgie, Injektionen) sind weniger häufig, das Übergreifen einer Infektion von einem benachbarten Fokus (gelenknahe Osteomyelitis, Weichteilinfektion) selten.

Im Gelenk lösen Mikroorganismen eine heftige Entzündungsreaktion in der Synovia und an der Synovialmembran aus. Die Ausschüttung von Zytokinen und Proteasen führt zur Rekrutierung von weiteren Leukozyten und somit fortschreitender Zerstörung des Knorpels. Bakterien, insbesondere *Staphylococcus aureus* und beta-hämolysierende Streptokokken, können Toxine und Enzyme ausschütten, die den Knorpel zusätzlich zerstören und gleichzeitig weitere Leukozyten ins Gelenk rekrutieren. Diese Bakterien exprimieren zudem sogenannte Adhäsine, die es ihnen ermöglichen, an intraartikuläre Proteine des Wirtes zu binden und so im Gelenk zu persistieren. Eine Biofilmbildung in der Synovialflüssigkeit ist ein weiterer möglicher Mechanismus der Infektpersistenz, der bei *S. aureus* beschrieben wurde [16]. Die Interaktion zwischen Erreger und Immunabwehr entspricht einem Circulus vitiosus. Innerhalb kurzer Zeit sammelt sich eine hohe Zellzahl im Gelenk an [17, 18], sodass deren Proteasen zum fortschreitenden Gelenkschaden beitragen.

Das Ausmass der Gelenkdestruktion kann arthroskopisch und radiologisch in vier verschiedene Stadien eingeteilt werden (Tab. 1; Abb. 1 und 2). Diese Stadieneinteilung nach Gächter und Stutz wird hauptsächlich in der Schweiz und einigen europäischen Ländern angewendet [19–22]. Auch wenn in einer Institution diese Stadieneinteilung nicht benutzt wird, kann die makroskopische Beurteilung des Operateurs eine wichtige Information sein, um einerseits die Indikation für eine Synovektomie zu stellen und andererseits die antibiotische Therapiedauer festzulegen (siehe später).

Erreger der septischen Arthritis beim Erwachsenen

Tabelle 2 fasst die häufigsten Erreger der septischen Arthritis aus drei Studien zusammen [6, 23, 24]. *S. aureus* ist

Tabelle 1: Arthroskopische Stadieneinteilung der septischen Arthritis nach Gächter und Stutz [19–22].

Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
– Synovitis – Trübe Flüssigkeit – Rötung der Synovialmembran – Petechiale Blutungen	– Stark entzündliche Synovitis – Fibrinablagerungen – Eiter	– Verdickung der Synovialmembran – Adhäsionen mit Pouchbildung	– Pannusbildung – Infiltration in Knorpel und Knochen*

* Radiologische Veränderung: bis Stadium III in der Regel noch nicht sichtbar, im Stadium IV radiologisch subchondrale Osteolysen, knöcherne Erosionen und Zystenbildung sichtbar. Siehe dazu auch die arthroskopischen Abbildungen 1 und 2.

Abbildung 1: Arthroskopie: septische Schulterarthritis, Stadium I–II (vgl. Tab. 1).

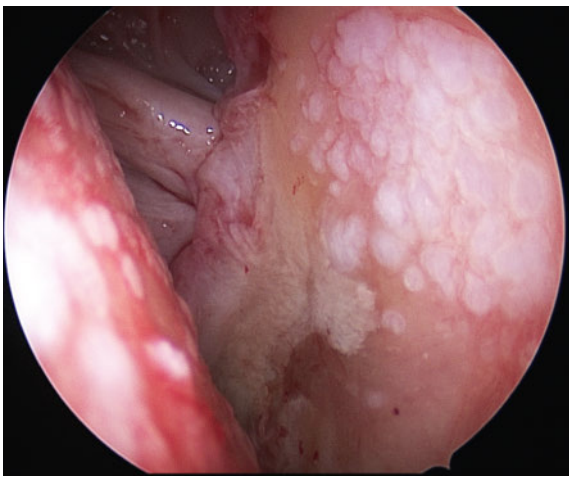


Abbildung 2: Arthroskopie: septische Schulterarthritis, Stadium III (vgl. Tab. 1).

Tabelle 2: Häufige Erreger der septischen Arthritis bei Erwachsenen.

Studie	Schweiz [24]	Frankreich [23]	Neuseeland [6]
Total	n = 233	n = 374	n = 248
Kein Wachstum / unbekannt	10 (4%)	*	43 (17%)
Staphylococcus aureus – Methicillin-empfindlich (MSSA) – Methicillin-resistent (MRSA)	115 (49%) 104 (45%) 11 (5%)	240 (64%) 213 (57%) 27 (7%)	115 (46%)
Beta-hämolysierende Streptokokken	33 (14%)‡	30 (8%)	30 (12%)
Streptococcus pneumoniae	3 (1%)	9 (2%)	5 (2%)
Andere *Streptococcus* spp.	–‡	37 (10%)	2 (1%)
Enterococcus spp.	1 (<1%)	6 (2%)	5 (2%)
Escherichia coli	6 (3%)	9 (2%)	7 (3%)
Pseudomonas spp.	11 (5%)	5 (1%)	4 (2%)
Neisseria spp.	2 (1%)	5 (1%)	4 (2%)

Prozentzahlen sind gerundet.
* In dieser Studie wurden nur Fälle mit Nachweis des Erregers eingeschlossen.
‡ In dieser Studie wurden beta-hämolysierende Streptokokken und *Streptococcus* spp. zusammengefasst.

mit Abstand der häufigste Erreger, gefolgt von beta-hämolysierenden Streptokokken. Die Häufigkeit eines Erregers (und des Resistenzmusters) kann je nach geographischer Region, Alter und Untersuchungspopulation variieren. In der Literatur wird oft (zum Teil historisch bedingt) zwischen Gonokokken- und Nicht-Gonokokken-Arthritis unterschieden [17]. Eine Pilz- oder Mykobakterien-Arthritis tritt meist bei Patienten unter Immunsuppression oder solchen mit Herkunft aus einem Tuberkuloseendemiegebiet auf.

Das klinische Bild

Anamnese

Die Anamnese kann differentialdiagnostisch auf den Erreger hindeuten (Tab. 3). Bei Patienten mit Krankheiten, die typischerweise mit einer *S. aureus*-Kolonisation assoziiert sind (zum Beispiel Psoriasis oder andere chronische Hautkrankheiten, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Adipositas, Diabetes mellitus, intravenöser Drogenabusus), ist die *S. aureus*-Arthritis besonders häufig. Die Dauer der Symptomatik kann ebenfalls Hinweise auf mögliche Erreger geben. Patienten mit einer Meningo- oder Gonokokken-Arthritis berichten oft über einen perakuten Verlauf mit einer – im Vergleich zum klinischen Befund – überproportionalen Schmerzsymptomatik. Im Gegensatz dazu präsentieren sich Patienten mit einer Mykobakterien-Arthritis mit einer eher indolenten, subakuten oder chronischen Klinik.

Klinische Untersuchung:

Die bakterielle Arthritis befällt in der Regel ein Gelenk (Monoarthritis) und zeigt in der klinischen Untersuchung klassische Entzündungszeichen (Schmerzen,

Tabelle 3: Informationen aus der Anamnese und Assoziation mit differentialdiagnostisch möglichen Mikroorganismen bei Patienten mit septischer Arthritis.

Anamnese / klinischer Befund	Differentialdiagnose der Pathogene
Epidemiologische Risikofaktoren für *Staphylococcus aureus*-Kolonisation[1]	*Staphylococcus aureus*
Immunsuppression, multiple Spitalaufenthalte, vorgängige Antibiotikatherapien	*Enterobacteriaceae*
IVDU, Polytoxikomanie[2]	*Staphylococcus aureus,* beta-hämolysierende Streptopkokken
Tendosynovitis; Exanthem; Polyarthralgie, die in eine persistierende Mono- oder Oligoarthritis übergehen kann. Sexualanamnese.	*Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis*
Meningitis	*Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae*
Repatriierung aus Südostasien (u.a. Thailand)	*Burkholderia pseudomallei (*Melioidose)
Konsum von nicht pasteurisierten Milchprodukten	*Listeria monocytogenes, Brucella* spp.
Urogenitale Intervention	*Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis*
«Low grade» klinische Symptome, Tuberkulose-Endemiegebiet, Fistelbildung, Mono- oder Oligoarthritis. Vorgängig «kultur-negativ».	*Mycobacterium tuberculosis*
Monoarthritis, Erythema migrans in der Vorgeschichte, wandernde Arthralgien, Zeckenstich	*Borrelia burgdorferi*
Posttraumatische Arthritis[3]	
Katzen- oder Hundebiss	*Pasteurella* spp., *Capnocytophaga* spp., *Neisseria* spp.
Rattenbiss	*Streptobacillus moniliformis*
Verletzung im (Salz-)Wasser	*Mycobacterium marinum* *Vibrio* spp., *Aeromonas hydrophila*
Menschenbiss	*Staphylococcus aureus; Eikenella corrodens* und andere Erreger, die der HACEK-Gruppe angehören[4]
Pflanzen-/Sträucher-/Dornen-Verletzung	*Pantoea agglomerans*

[1] Hierzu gehören u.a. Psoriasis und andere chronische Hauterkrankungen, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, morbide Adipositas, Diabetes mellitus, IVDU (= intravenöser Drogenkonsum).
[2] In diese Gruppe gehören differentialdiagnostisch auch *Pseudomonas* spp. und *Candida* spp.. Der prozentuale Anteil dieser Erreger ist im Vergleich zu anderen Mikroorganismen gering.
[3] Die posttraumatische Arthritis ist nicht selten polymikrobiell und betrifft häufiger die Fingergelenke.
[4] *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae.*

Rötung, Überwärmung, Schwellung, Steifigkeit oder Bewegungseinschränkung). Aufgrund des Weichteilmantels sind Schwellung (und Rötung) beim Hüft- oder Schultergelenk nicht immer sichtbar. Wegen der oben erwähnten Pathogenese präsentieren sich die Patienten häufig mit dem klinischen Bild einer Sepsis und berichten über Fieber und Schüttelfrost. Hier sei darauf hingewiesen, dass Fieber bei älteren Patienten fehlen kann. Am häufigsten ist das Kniegelenk befallen (27–50%), gefolgt von Hüft- und Schultergelenk (je ca. 10–15%) [6, 23, 25]. Wenn mittelgrosse Gelenke (Sprunggelenk, Handgelenk) betroffen sind, soll differentialdiagnostisch auch an eine exogene Ursache gedacht werden (iatrogen, Trauma, Spritzenabszess). In ca. 10 bis 20% der Fälle sind mehrere Gelenke involviert (Oligo- und Polyarthritis). Dies wird insbesondere bei Patienten mit multiplen destruierten Gelenken (zum Beispiel infolge einer rheumatoiden Arthritis) und/oder einer prolongierten Bakteriämie beobachtet. Entsprechend muss in diesen Fällen der primäre Infektionsherd (einschliesslich der Endokarditis) gesucht werden (siehe unter «Abklärungen/Echokardiographie»).

Abklärungen

Entzündungswerte im Serum

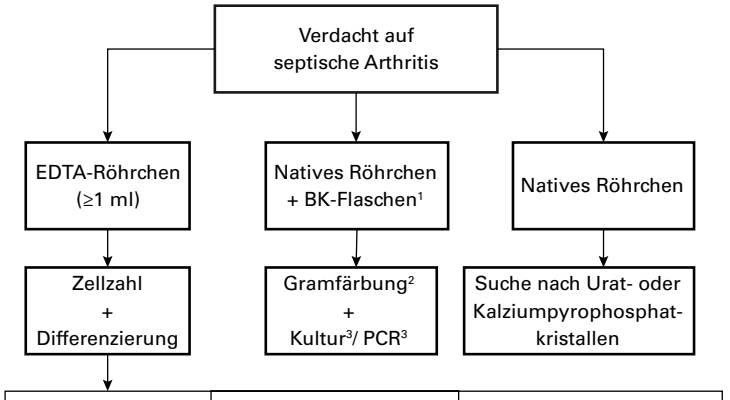
Die Bestimmung der Entzündungswerte im Blut und die Abnahme von Blutkulturen sind obligat. Die Leukozytenzahl, die Linksverschiebung, der CRP- oder Procalcitonin(PCT)-Wert sind hilfreiche Elemente in der Diagnose, aber weder spezifisch noch sensitiv. Eine akute Kristallarthritis kann sich klinisch und laborchemisch ähnlich wie eine septische Arthritis präsentieren.

Gelenkpunktion

Die definitive Diagnose der septischen Arthritis beruht auf dem Erregernachweis in der Synovia. Deshalb ist eine Gelenkpunktion obligat. Diese sollte vor der Gabe der empirischen antibiotischen Therapie durchgeführt werden, sofern sich der Patient nicht mit einer Sepsis (SOFA-Kriterien: «Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment Score») oder im septischen Schock präsentiert. Die gewonnene Gelenkflüssigkeit muss parallel auf (1) Zellzahl plus Anteil der neutrophilen Granulozyten, (2) Erreger und (3) Kristalle untersucht werden (Abb. 3).

Zellzahl

In den meisten Zentren wird die Zellzahl maschinell aus mit EDTA antikoagulierter Gelenkflüssigkeit gemessen; die maschinelle Messung ist der manuellen ebenbürtig oder sogar etwas präziser [26]. Bei kleiner Probenmenge (<1 ml) und/oder makroskopisch bereits als Eiter erkennbarer Gelenkflüssigkeit entstehen Viskositätsprobleme, welche die maschinelle Messung erschweren können. Deshalb empfehlen wir die Abnahme von ≥1 ml Synovialflüssigkeit für die Zellzahlmessung und – unmittelbar nach Gelenkpunktion – das Hin- und Herschwenken des Röhrchens, damit sich das EDTA mit dem Punktat gut vermischt. Die Differenzierung erfolgt maschinell, in seltenen Fällen ist ein Ausstrich zur Differenzierung notwendig. Die Zellzahl, die bei einer septischen Arthritis gefunden wird, liegt bei nativen Gelenken häufig



Grenzwert Zellzahl[4]	Sensitivität	Spezifität
>50 000/mm³	56% (95% CI 49%–63%)	90% (95% CI 88%–92%)
>100 000/mm³	18% (95% CI 11%–28%)	99% (95% CI 95%–100%)
Grenzwert neutrophile Granulozyten		
≥ 90%	60% (95% CI 51%–68%)	78% (95% CI 75%–80%)

Abbildung 3: Diagnostischer Pfad bei Verdacht auf septische Arthritis.
[1] Die Inokulation einer pädiatrischen Blutkultur(BK)-Flasche mit Synovialflüssigkeit hat eine hohe Sensitivität für das Wachstum von Bakterien. Die Abnahme eines Nativröhrchens für die Mikrobiologie ist empfohlen, um zu einem späteren Zeitpunkt eine PCR («polymerase chain reaction») durchführen zu können.
[2] Aufgrund der tiefen Sensitivität ist die Gramfärbung keine Notfalluntersuchung.
[3] Bei Verdacht auf einen speziellen Erreger (Tab. 3) sollte mit dem mikrobiologischen Labor vorgängig Kontakt aufgenommen werden, um die Präanalytik zu optimieren.
[4] Sensitivitäts- und Spezifitätsangaben gemäss [27]. Ein Grenzwert von >25 000/mm³ hat eine Sensitivität und Spezifität von je ca. 75% [8]. Bei Patienten mit Immunsuppression oder Leuko- und Neutropenie können diese Grenzwerte nicht zuverlässig angewendet werden.

zwischen 50 000 und 150 000 Leukozyten/mm³ Synovialflüssigkeit. Der vorgeschlagene Grenzwert, der für eine septische Arthritis spricht, variiert je nach Studie. Ein Grenzwert von >25 000/mm³ hat eine Sensitivität und Spezifität von je ca. 75% [8]. In einer Metaanalyse hatte ein Grenzwert von >50 000/mm³ eine gepoolte Sensitivität von 56% (95% CI 49–63%) und eine Spezifität von 90% (95% CI 88–92%) (Heterogenität der Studien 53,6% und 70,7%). Bei einem Grenzwert von >100 000/mm³ sinkt die Sensitivität auf 18% (95% CI 11–28%) und die Spezifität steigt auf 99% (95% CI 95–100%) (Heterogenität der Studien 70,3% und 67,8%) [27]. Wenn man den Anteil der neutrophilen Granulozyten als diagnostisches Kriterium einsetzt, wird als Grenzwert ein Anteil von ≥90% benutzt [8]. Dieser Wert hat eine Sensitivität von 60% (95% CI 51–68%) und Spezifität von 78% (95% CI 75–80%) für eine bakterielle Arthritis [27]. Die tiefen Sensitivitätszahlen bei höheren Grenzwerten der Zellzahl verdeutlichen die Wichtigkeit der parallelen Untersuchung für Mikroorganismen und Kristalle. Bei Patienten mit Immunsuppression oder Leuko- und Neutropenie können diese Grenzwerte nicht zuverlässig angewendet werden.

Mikrobiologie

Für die häufigsten Mikroorganismen einer akuten septischen Arthritis (*S. aureus*, beta-hämolysierende Streptokokken) hat die Kultur eine gute Sensitivität. Ergeben sich aus der Anamnese Hinweise für einen speziellen Erreger (Tab. 3), sollte das Labor vorgängig informiert werden, um die Präanalytik zu optimieren. Die Gramfärbung hat eine schlechte Sensitivität (<40%) [28]. Entsprechend hat eine negative Gramfärbung keine Konsequenz auf den Therapieentscheid. Ein positives Resultat in der Gramfärbung kann aber helfen, die empirische Therapie entsprechend anzupassen (Abb. 4).

Histopathologie

Wird eine Arthroskopie oder offene Gelenkrevision durchgeführt, sollen Gewebeproben für Untersuchungen in der Mikrobiologie und Histopathologie entnommen werden. Die Abnahme von Gewebeproben für die histopathologische Untersuchung ist hilfreich, um das diagnostische Bild zu komplettieren, und ist vor allem im Gächter-Stadium III und IV empfohlen (Tab. 1). Aber auch die histopathologischen Resultate helfen bei der Diagnosestellung einer Kultur-negativen septischen Arthritis.

Kristalle

Die Suche nach Kristallen durch geschultes Personal ist wichtig, weil eine septische Arthritis und eine Kris-

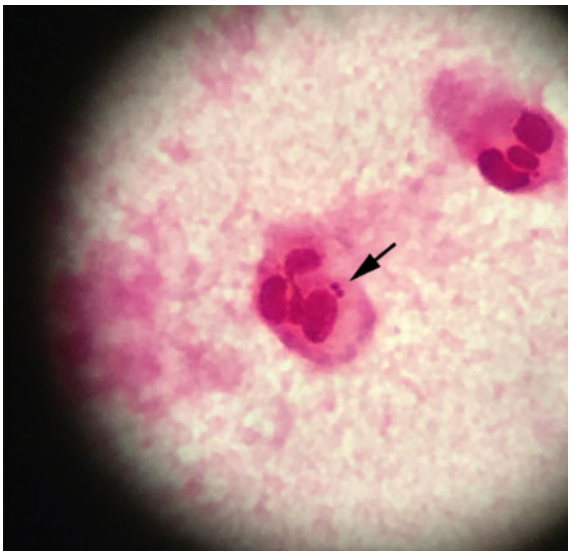


Abbildung 4: Hüftpunktat einer septischen Arthritis. Gramfärbung zeigt intrazelluläre gramnegative Diplokokken. *Neisseria meningitidis* konnte via PCR nachgewiesen werden.

tallarthropathie gleichzeitig vorkommen können und sich klinisch sehr ähnlich präsentieren, aber auch weil präzipitiertes Kristallviolett in der Gramfärbung mit grampositiven Keimen verwechselt werden kann. Kristalle in der Synovia sind auch noch mehrere Tage bis Wochen nach der akuten Präsentation im Gelenkpunktat nachweisbar. Die Abgrenzung eines akuten Gicht- (Uratkristalle) oder Pseudogichtanfalls (Chondrokalzinose; Kalziumpyrophosphatkristalle [CPPD]) von einer septischen Arthritis oder das simultane Auftreten beider Krankheiten ist sowohl für die Diagnose als auch für die Therapie entscheidend.

Arthroskopie

Die Arthroskopie ist nicht nur eine therapeutische Massnahme (siehe später), sondern auch ein wichtiges diagnostisches Instrument, insbesondere zur Stadieneinteilung nach Gächter und zur Biopsieentnahme für die histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchungen. Die Stadieneinteilung kann helfen, die Notwendigkeit einer zweiten arthroskopischen Spülung oder einer offenen Synovektomie abzuschätzen [20, 21, 29] und so früh nach klinischer Präsentation das entsprechende therapeutische Management aufzugleisen.

Bildgebung

Die Verdachtsdiagnose einer septischen Arthritis, insbesondere beim Hand-, Fuss- und Kniegelenk, wird primär klinisch gestellt. Bei dickerem Weichteilmantel (Schulter- und Hüftgelenk) hilft die Sonographie zum Nachweis eines Ergusses und zur Steuerung der Gelenkpunktion. Wenn die Gelenkinfektion die umliegenden Weichteile oder Knochen mit einbezieht, ist eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) empfohlen, um das Ausmass des Infektes abzuschätzen und den chirurgischen Eingriff zu planen (Abb. 5). Bei akuter Indikation zur Gelenkspülung sollte die Bildgebung die chirurgische Intervention nicht verzögern. Die konventionelle Radiologie kann hilfreich sein, um ein Ausgangsbild zu erhalten, damit im späteren Verlauf das Ausmass der Gelenkdestruktion beurteilt werden kann. Bei langandauernden Infektionen und insbesondere beim Befall des Knochens kann sie ebenfalls für Therapieentscheide von Nutzen sein.

Echokardiographie (Arthritis und Endokarditis)

Je nach Studie, Erreger und Untersuchungspopulation erleiden zwischen 2 und 15% der Patienten mit einer infektiösen Endokarditis eine septische Arthritis. Bei

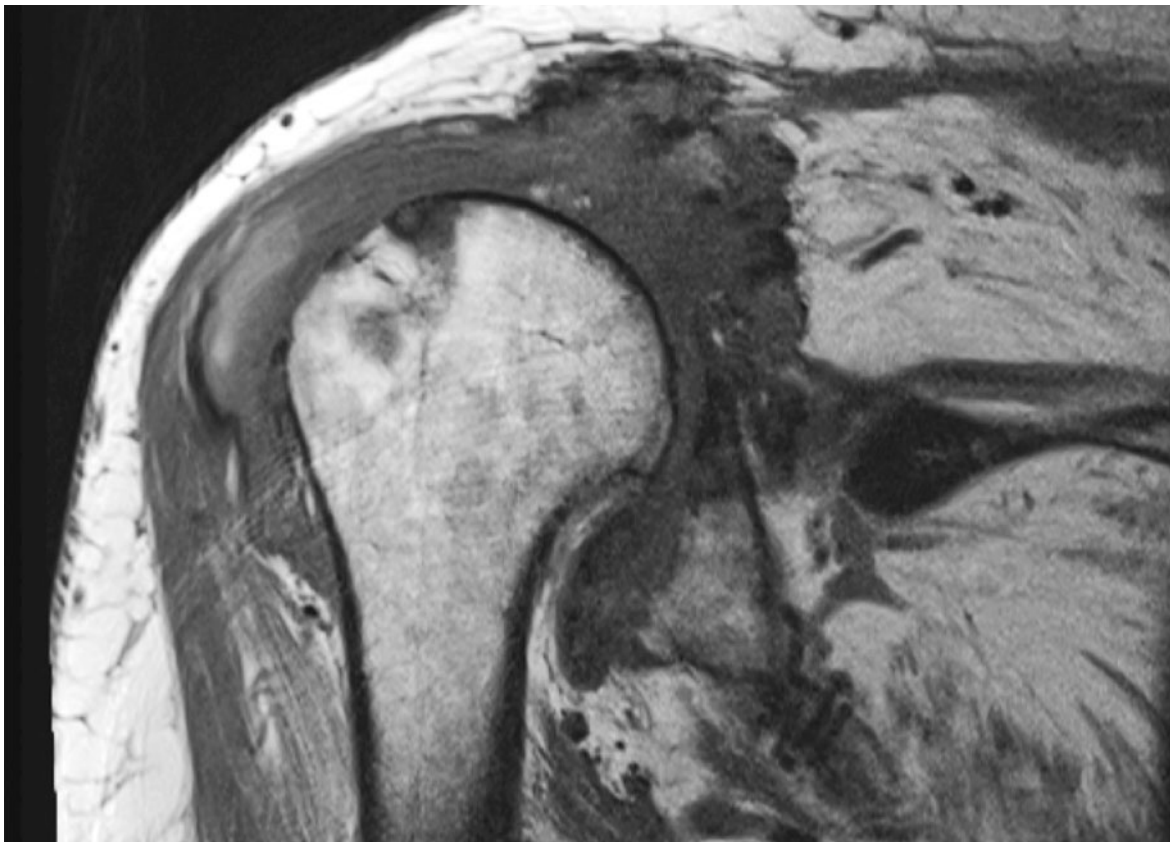


Abbildung 5: Koronarer MRT-Schnitt einer septische Schulterarthritis. Das Bild zeigt zusätzlich einen subkutanen Beigleitabszess und eine Osteomyelitis, in Analogie Stadium IV nach Gächter entsprechend.

Vorliegen einer septischen Arthritis und einer ausserhalb des Spitals erworbenen *S. aureus*-Bakteriämie ist in der Regel eine Echokardiographie indiziert [30]. Die Evidenz für diese Indikation bei Nachweis von anderen Erregern ist nicht vorhanden.

Differentialdiagnosen

Die Gicht und die Chondrokalzinose stellen die wichtigsten Differentialdiagnosen dar und werden in dieser Ausgabe in separaten Artikeln besprochen (Seiten 387–394). Klinische Hinweise für das Vorliegen einer Kristallarthritis können der Lokalisationsort der Arthritis (zum Beispiel Zehengrundgelenk), sichtbare Gichttophi oder vorgängige Episoden einer Kristallarthropathie sein. Pathognomonische Verkalkungen im Gelenkspalt in der radiologischen oder sonographischen Untersuchung können nützliche Hinweise auf das Vorliegen einer CPPD-Arthropathie liefern. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass das Vorhandensein einer Kristallarthropathie das gleichzeitige Vorliegen einer bakteriellen Arthritis nicht ausschliesst. Weitere Differentialdiagnosen sind dem rheumatischen Formenkreis zuzuordnen, wie zum Beispiel die reaktive Arthritis bei seronegativer Spondylarthropathie, der Schub einer rheumatoiden Arthritis oder eine aktivierte Arthrose. Selten kann eine traumatische Arthritis eine septische Arthritis imitieren. Die Anamnese (Trauma, Hämophilie) und ein blutiges Gelenkpunktat (Hämarthros) können auf eine entsprechende Ursache hindeuten. Die Osteonekrose kann ebenfalls eine Arthritis vortäuschen.

Therapie

Gelenkspülung

Essentieller Teil der Therapie ist die Entfernung des Eiters aus dem infizierten Gelenk. Ziel ist es, die Granulozytenzahl zu reduzieren, um dadurch den Knorpelschaden gering zu halten. Die rasche Intervention bei akuter septischer Arthritis ist essentiell. Je länger die Symptomdauer ist, je später die Präsentation und der Eingriff erfolgen, desto schlechter ist die Prognose bezüglich Gelenkfunktion [31]. Die Entfernung des Infektionsherdes im Gelenk kann entweder via (repetitive) Gelenkpunktionen, arthroskopische Spülung oder Arthrotomie erfolgen. Welche dieser drei Modalitäten gewählt wird, hängt unter anderem vom Krankheitsstadium, vom Erreger, von der Zellzahl im Gelenk und der klinischen Erfahrung der behandelnden Ärzte ab. So können beispielsweise eine (oder mehrere) Gelenkpunktionen bei einer sehr kurzen Symptomdauer und einem auf Antibiotika sehr empfindlichen Keim (zum Beispiel *Neisseria meningitidis,* Abb. 4) ausreichend sein [32]. Eine arthroskopische Gelenkspülung wird aber als Therapie der Wahl angesehen. Ob eine zweite oder auch dritte Gelenkspülung notwendig sind, zeigt der klinische und laborchemische Verlauf nach ca. 3 bis 5 Tagen. Beim Kniegelenk wird bei der arthroskopischen Spülung oftmals das posteriore Kompartiment vernachlässigt und sollte mittels posteromedialen Zusatzportals und unter Sicht paraligamentär posterior ergänzt werden. Mehr als ein Eingriff ist typischerweise notwendig bei einer Arthritis im Gächter-Stadium II oder III (Tab. 1) [20, 21]. Risikofaktoren für zwei oder mehrere Eingriffe (respektive für eine sogenannte «failure» nach der ersten Spülung) sind unter anderem die Gelenkdegeneration durch eine zugrunde liegende rheumatische Krankheit, Diabetes mellitus, *S. aureus* als ursächlicher Erreger wie auch eine septische Arthritis im Gächter-Stadium III und IV [20, 21, 29, 33, 34]. Während die arthroskopische Spülung im Stadium I und II oft als Therapie ausreicht, wird im Stadium III ein Débridement durchgeführt. Eine offene Synovektomie sollte im Stadium IV angewendet werden. Bei mikrobiologisch bewiesener Infektpersistenz nach ca. 7 bis 14 Tagen – trotz adäquater chirurgischer und antibiotischer Therapie – sollte die offene Synovektomie erwogen werden.

Antibiotische Therapie

Die Wahl der empirischen antibiotischen Therapie hängt primär von der lokalen Epidemiologie ab [24]. Sofern nicht das Grampräparat (Abb. 4) oder relevante Hinweise aus der Anamnese (Tab. 3) eine andere intravenöse antibiotische Therapie nahelegen, empfehlen wir – nach Abnahme von Blutkulturen, Synovialflüssigkeit und/oder Biopsien – Amoxicillin/Clavulansäure (3-4 × 2,2 g/d i.v.) oder Cefazolin (3 × 2 g/d i.v.), vorausgesetzt es bestehen eine normale Nieren- und Leberfunktion [22, 24]. Sobald der Erreger und seine Resistenzen bekannt sind, soll auf eine gezielte Therapie umgestellt werden (Tab. 4). Nahezu alle Antibiotika penetrieren gut vom Blut in die Synovia [35]. Bisher konnte nicht bewiesen werden, dass eine Substanz einer anderen (oder einer anderen Kombination) überlegen ist [36]. Dennoch empfehlen wir Überlegungen bezüglich Empfindlichkeit des Keimes und Bioverfügbarkeit der Substanz in die Therapiewahl einzubeziehen (Tab. 4).

Therapieumstellung von intravenös auf peroral

Sofern nicht eine andere Indikation die Dauer der intravenösen Therapie begründet (zum Beispiel das Vorliegen einer infektiösen Endokarditis oder einer prolongierten *S. aureus*-Bakteriämie), existieren keine

Tabelle 4: Gezielte antibiotische Therapie bei bakterieller Arthritis beim Erwachsenen.[1, 2]

Erreger	Antibiotikum	Tagesdosis / Applikation
Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus* (MSSA)	Flucloxacillin	4 × 2 g / i.v.
	Cefazolin	3 × 2 g / i.v.
Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)	Vancomycin	2 × 15 mg/kg KG / i.v.[3]
	Daptomycin	1 × 8 bis 12 mg/kg KG / i.v.
MSSA und MRSA	Rifampicin + Fluorochinolon[4, 5] – Ciprofloxacin *oder* – Levofloxacin *oder* – Moxifloxacin	2 × 300 bis 450 mg / p.o. plus 2 × 750 mg / p.o. 2 × 500 mg *oder* 1×750 mg / p.o. 1 × 400 mg / p.o.
	Clindamycin	3 × 450 bis 600 mg / p.o.
	Doxycyclin oder Minocyclin	2 × 100 mg / p.o.
	Trimethoprim/Sulfamethoxazol	2 bis 3 × 1 Tbl. forte / p.o.
	Linezolid[6]	2 × 600 mg / p.o.
Streptococcus spp.	Penicillin G	18 bis 20 Mio U verteilt auf 4 bis 6 Dosen / i.v.
	Amoxicillin	3 × 1 g / p.o.
	Clindamycin	3 × 450 bis 600 mg / p.o.
	Doxycyclin oder Minocyclin	2 × 100 mg / p.o.
Enterococcus spp.	Amoxicillin	4 × 2 g / i.v.
		3 × 1 g / p.o.
	Vancomycin	2 × 15 mg/kg KG / i.v.[3]
	Daptomycin	1 × 8 bis 12 mg/kg KG / i.v.
	Linezolid[6]	2 × 600 mg / p.o.
Enterobacteriaceae	Ceftriaxon	1 × 2 g / i.v.
	Ciprofloxacin	2 × 750 mg / p.o.
Pseudomonas spp.	Cefepim	3 × 2 g / i.v.
	Ciprofloxacin	2 × 750 mg / p.o.
Neisseria spp.	Ceftriaxon	1 × 2 g / i.v.

[1] Die vorliegende Dosisempfehlung setzt eine normale Nieren- und Leberfunktion voraus. Das Vorliegen von Allergien und potentiellen Medikamenteninteraktionen muss immer geprüft werden.
[2] Es wird eine initiale intravenöse Therapie empfohlen, welche im Verlauf und bei gutem klinischen Verlauf auf per os Empfehlung gewechselt werden kann.
[3] Initiale Dosisempfehlung. Anpassung der Dosis gemäss Talspiegel, vorzugsweise nach Rücksprache mit einem Infektiologen.
[4] Beide Substanzen dürfen für *S. aureus*-Infektionen nur in Kombination verabreicht werden.
[5] Keine klinische Daten, welche eines der Fluorchinolone bevorzugt empfiehlt.
[6] Linezolid ist ein Reserveantibiotikum und sollte nur nach Rücksprache mit einem Infektiologen und bei fehlenden Alternativen eingesetzt werden.

evidenzbasierten Empfehlungen zur Dauer der i.v.-Therapie bei der septischen Arthritis. In einer retrospektiven Studie aus Genf mit 169 Episoden einer septischen Arthritis (davon 126 [75%] in grossen Gelenken), betrug die Erfolgsrate der Therapie 88%. Dabei hatten – nach adäquater Gelenkspülung – ≤7 versus 8–21 Tage i.v.-Therapie wie auch ≤14 versus 15–28 Tage Gesamttherapie die gleiche Erfolgsrate [37]. Wir empfehlen den Zeitpunkt der Umstellung auf eine orale Therapie gemäss klinischem Verlauf festzulegen; diese Beurteilung kann in der Regel 3 bis 5 Tage nach der Gelenkspülung erfolgen. So kann beispielsweise bei kurzer Symptomdauer, rascher Intervention und Nachweis eines empfindlichen Keimes bereits innerhalb der ersten Woche bei gutem klinischem Verlauf auf eine orale Therapie umgestellt werden. Bei Fällen mit langer Symptomdauer, später Intervention, fortgeschrittenem Stadium (Tab. 1) oder repetitivem Keimnachweis aus der Synovia werden mehrere Eingriffe und/oder eine offene Synovektomie notwendig, sodass in diesen Fällen – um genügend hohe Substanzkonzentrationen am Infektionsort zu erreichen – eine 10- bis 14-tägige i.v.-Therapie bevorzugt wird.

Totale antibiotische Therapiedauer (Tab. 5)

Bisher wurde keine kontrollierte Studie zur Therapiedauer der septischen Arthritis beim Erwachsenen durchgeführt. Dies liegt unter anderem an der Heterogenität der einzelnen Fälle, die sich im unterschiedlichen Stadium an unterschiedlichen Gelenken und mit

Tabelle 5: Empfehlung zur totalen Therapiedauer in verschiedenen Konstellationen.[1]

Erreger	Gächter-Stadium[2]	Therapiedauer
– MSSA + MRSA [3] – *Enterococcus* spp.[4] – *Pseudomonas* spp.[4]	I–II	2–4 Wochen
	III–IV	4–6 Wochen
– *Streptococcus* spp. – *Enterobacteriaceae*	I–II	1–2 Wochen
	III–IV	3–4 Wochen
Neisseria spp.	–	1 Woche

[1] Die Empfehlungen zur Therapiedauer sind Richtwerte; im Einzelfall orientiert sich die Therapiedauer am klinischen Ansprechen.
[2] Auch wenn die Gächter-Stadieneinteilung nicht benutzt wird, können intraoperative makroskopische Kriterien (Tab. 1) in Analogie helfen, die Therapiedauer zu diskutieren.
[3] Wenn bei einer *S. aureus*-Arthritis gleichzeitig eine Bakteriämie vorliegt (komplizierte *S. aureus*-Bakteriämie), wird eine 4-wöchige antibiotische Therapie empfohlen [30].
[4] Aufgrund der mikrobiologischen Eigenschaften von *Enterococcus* spp. und *Pseudomonas* spp. werden in der Arthritisbehandlung häufig die gleichen pathophysiologischen Überlegungen wie bei der *S. aureus*-Arthritis angewendet. Diese Überlegungen können nicht durch klinische Daten unterstützt werden, sodass primär das klinische Ansprechen für die Therapiedauer entscheidend ist.

unterschiedlichen Keimen präsentieren. Viele Fallserien und Expertenmeinungen schlagen vier Wochen vor, bei kompliziertem Verlauf mit einem schwierig zu eradizierenden Erreger bis zu sechs Wochen. Eine fixe Therapiedauerempfehlung für alle Patienten, jede Konstellation und jeden Erreger ist unserer Meinung nach nicht sinnvoll. Peltola et al. [38] verglichen in einer prospektiven randomisierten Studie bei 130 Kindern (3 Monate bis 15 Jahre) mit septischer Arthritis eine Therapiedauer von 10 Tagen versus 30 Tagen. *S. aureus* (n = 76 [59%]), *Haemophilus influenzae* Serotyp b (n = 23 [18%]), beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A (n = 16 [12%]) und Pneumokokken (n = 11 [9%]) waren die häufigsten Erreger. Clindamycin, 1.-Generation-Cephalosporine und Ampicillin oder Amoxicillin wurden am häufigsten eingesetzt. Die Erfolgsrate betrug 100% für beide Gruppen. Diese Daten dürfen nicht unkritisch auf Erwachsene übertragen werden. Dennoch unterstützt die Studie Überlegungen (und Bestrebungen), die antibiotische Therapiedauer so lange wie nötig, aber so kurz wie möglich zu halten. Verschiedene Faktoren in der klinischen Beurteilung können helfen, die Therapiedauer für einen einzelnen Patienten festzulegen; vorzugsweise sollte dieser Entscheid interdisziplinär gefällt werden.

Faktoren, die beim Entscheid der Therapiedauer berücksichtigt werden sollen

Vorausgesetzt die orthopädisch-chirurgische Therapie wird als abgeschlossen beurteilt, sind folgende drei Faktoren zu berücksichtigen: (1) Stadium der septischen Arthritis bei der ersten Intervention, (2) nachgewiesener Erreger und (3) Komorbiditäten des Patienten. Die Entzündungswerte im Serum (CRP, Leukozyten) sind hilfreich, um die Dynamik des Therapieerfolges zu beurteilen. Sie sind aber unserer Meinung nach nicht entscheidend, um den Zeitpunkt des Therapiestopps festzulegen. Tabelle 5 reflektiert Vorschläge zur Therapiedauer in verschiedenen Konstellationen. Die meisten Fälle der septischen Arthritis werden im Stadium I oder II diagnostiziert (64–84% in [20, 29, 39, 40]). Betahämolysierende Streptokokken und *Neisseria* spp. sind empfindlich auf Antibiotika; auch viele *Enterobacteriaceae* (zum Beispiel *Escherichia coli*) sprechen gut auf eine antibiotische Therapie an (Tab. 4). Deshalb kann in der Konstellation eines niedrigen Stadiums und eines gut behandelbaren Keimes eine 10- bis 14-tägige Therapie ausreichend sein. Das klinische Ansprechen auf Antibiotika bei *S. aureus*-Infektionen ist variabel, aber der Erreger gilt tendenziell als schwieriger zu eradizieren als die vorgängig erwähnten Keime und erfordert häufiger mehr als eine chirurgische Intervention [33, 34]. Ähnliche Überlegungen werden bei Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* postuliert, doch ist die septische Arthritis durch diesen Erreger selten (<5% in [6, 23–25]) und somit die Datenlage dünn. Wenn bei einer *S. aureus*-Arthritis gleichzeitig eine Bakteriämie vorliegt (komplizierte *S. aureus*-Bakteriämie) wird eine vierwöchige antibiotische Therapie empfohlen [30]. Im Stadium III und IV der septischen Arthritis dauert die Infektion länger und das Gewebe ist durch die Inflammation mehr in Mitleidenschaft gezogen. Dies führt zur theoretischen Überlegung, dass Antibiotika mit einer guten Gewebepenetration in Knorpel und Knochen, aber auch eine längere Therapiedauer notwendig sind.

Prognose

Die Prognose der Gelenkfunktion ist im Einzelfall schwierig abzuschätzen, da letztere vor der Arthritisepisode oft nicht untersucht wurde und somit kein Vergleich gezogen werden kann. Ein bereits vorgängig destruiertes Gelenk ist prognostisch ungünstig.

Die zeitnahe Intervention ist essentiell. Je später die klinische Diagnosestellung und je länger die Symptomdauer, desto schlechter ist die Prognose bezüglich Gelenk(rest)funktion [31]. Eine verzögerte Präsentation ist mit mehr Interventionen assoziiert, während eine rasche Intervention und kurze Symptomdauer mit einer kürzeren Hospitalisationsdauer einhergehen [41]. In einer retrospektiven Studie war eine Symptomdauer von mehr als drei Wochen bei septischer Hüftarthritis mit der Notwendigkeit einer Hüftgelenkkopfexzision assoziiert [42]. Diese Beobachtungen unterstreichen auch die Wichtigkeit der frühen korrekten Stadieneinteilung.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Parham Sendi
Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
parham.sendi[at]usb.ch
sowie
Institut für Infektionskrankheiten
Universität Bern
CH-3010 Bern
parham.sendi[at]ifik.unibe.ch

Letztlich spielen sowohl Erreger wie auch Komorbiditäten des Patienten eine prognostische Rolle. So ist beispielsweise *S. aureus* mit einem höheren Therapieversagen vergesellschaftet.

Die Mortalität der septischen Arthritis wird je nach Literaturangabe mit 7–15% angegeben. Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz gehen mit einer erhöhten Mortalität einher [33, 34]. Es ist naheliegend, dass Komorbiditäten, die bei anderen schweren Infektionen einen Einfluss auf die Mortalität haben, auch bei der septischen Arthritis eine Rolle spielen.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die septische Arthritis muss rasch erkannt und therapiert werden, um eine fortschreitende Gelenkdestruktion aufzuhalten. Diagnose und Therapie erfordern eine interdisziplinäre Zusammenarbeit.
- Die Stadieneinteilung der septischen Arthritis basiert auf der makroskopischen Beurteilung des Gelenkes (via Arthroskopie). Sie ist klinisch hilfreich, insbesondere auch um das therapeutische Management abzuschätzen. Die Stadieneinteilung sollte deshalb früh nach klinischer Präsentation erfolgen.
- Die Dauer der antibiotischen Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab (u.a. Stadium und Erreger) und sollte erst im Verlauf gemäss klinischem Ansprechen festgelegt werden.

Verdankungen
Wir danken Myriam Legros, Dr. med Charles Béguelin, PD Dr. med. Martin Clauss, Dr. med. Carol Strahm, Prof. Dr. med. Olivier Borens, Prof. Dr. med. W. Zimmerli, Prof. Dr. med. Peter Ochsner, PD Dr. med. Ilker Uçkay, Dr. med. Anna Conen und Dr. med. und dipl. chem. ETH Gerhard Eich für die kritische Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Ergänzungen. Wir danken Dr. Carlo Casanova für die Überlassung des Bildes von der Gramfärbung (Abb. 4).

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literaturempfehlungen

– Shirtliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. Clinical microbiology reviews. 2002;15(4):527–44.
– Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. Lancet. 2010;375(9717):846–55.
– Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? JAMA : the journal of the American Medical Association. 2007;297(13):1478–88.

Literatur
Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur

1 Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2011;17(1):69–79.
2 Sendi P, Kuehl R, Widmer A. Die virale Arthritis. Swiss Med Forum. 2017; in Arbeit.
3 Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):419–33.
4 Geirsson AJ, Statkevicius S, Vikingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. Ann Rheum Dis. 2008;67(5):638–43.
5 Rutherford AI, Subesinghe S, Bharucha T, Ibrahim F, Kleymann A, Galloway JB. A population study of the reported incidence of native joint septic arthritis in the United Kingdom between 1998 and 2013. Rheumatology (Oxford). 2016;55(12):2176–80.
6 Kennedy N, Chambers ST, Nolan I, Gallagher K, Werno A, Browne M, et al. Native Joint Septic Arthritis: Epidemiology, Clinical Features, and Microbiological Causes in a New Zealand Population. J Rheumatol. 2015;42(12):2392–7.
7 Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JD, van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. Arthritis Rheum. 1995;38(12):1819–25.
8 Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? JAMA: the journal of the American Medical Association. 2007;297(13):1478–88.
9 Edwards CJ, Cooper C, Fisher D, Field M, van Staa TP, Arden NK. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007;57(7):1151–7.
10 Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014;58(12):1649–57.
11 Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. Rheumatology (Oxford). 2007;46(2):327–34.
12 Pal B, Morris J. Perceived risks of joint infection following intra-articular corticosteroid injections: a survey of rheumatologists. Clin Rheumatol. 1999;18(3):264–5.
13 Rheumatologie SGf. [homepage on the Internet]. Behandlungsempfehlungen. Injektionen in der Rheumatologie. [cited 2016 Dec 26]. Available from: http://www.rheuma-net.ch/download/Content_filebase/AttachmentDocument/injektionen0904.pdf
14 Bedard NA, Pugely AJ, Elkins JM, Duchman KR, Westermann RW, Liu SS, et al. The John N. Insall Award: Do Intraarticular Injections Increase the Risk of Infection After TKA? Clinical orthopaedics and related research. 2017;475(1):45–52.
15 Werner BC, Cancienne JM, Burrus MT, Griffin JW, Gwathmey FW, Brockmeier SF. The timing of elective shoulder surgery after shoulder injection affects postoperative infection risk in Medicare patients. J Shoulder Elbow Surg. 2016;25(3):390–7.
16 Dastgheyb S, Parvizi J, Shapiro IM, Hickok NJ, Otto M. Effect of biofilms on recalcitrance of staphylococcal joint infection to antibiotic treatment. The Journal of infectious diseases. 2015;211(4):641–50.
17 Shirtliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. Clinical microbiology reviews. 2002;15(4):527–44.
18 Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. Lancet. 2010;375(9717):846–55.
19 Gächter A. Der Gelenkinfekt. Inform Arzt. 1985;6:5–43.
20 Stutz G, Kuster MS, Kleinstuck F, Gachter A. Arthroscopic management of septic arthritis: stages of infection and results. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2000;8(5):270–4.
21 Stutz G, Gachter A. [Diagnosis and stage-related therapy of joint infections]. Unfallchirurg. 2001;104(8):682–6.
22 Zimmerli W, Borens O. Die infektiöse Arthritis. In: Infektionen des Bewegungsapparates. edn. Edited by Ochsner PE: Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Germany; 2013:133–40.
23 Dubost JJ, Couderc M, Tatar Z, Tournadre A, Lopez J, Mathieu S, et al. Three-decade trends in the distribution of organisms causing septic arthritis in native joints: single-center study of 374 cases. Joint Bone Spine. 2014;81(5):438–40.
24 Clerc O, Prod'hom G, Greub G, Zanetti G, Senn L. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011;66(5):1168–73.
25 Nolla JM, Lora-Tamayo J, Gomez Vaquero C, Narvaez J, Murillo O, Pedrero S et al. Pyogenic arthritis of native joints in non-intravenous drug users: A detailed analysis of 268 cases attended in a tertiary hospital over a 22-year period. Semin Arthritis Rheum. 2015;45(1):94–102.
26 de Jonge R, Brouwer R, Smit M, de Frankrijker-Merkestijn M, Dolhain RJ, Hazes JM, et al. Automated counting of white blood cells in synovial fluid. Rheumatology (Oxford). 2004;43(2):170–3.
27 Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, Pines JM. Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis. Acad Emerg Med. 2011;18(8):781–96.
28 Cunningham G, Seghrouchni K, Ruffieux E, Vaudaux P, -Gayet-Ageron A, Cherkaoui A et al. Gram and acridine orange staining for diagnosis of septic arthritis in different patient populations. Int Orthop. 2014;38(6):1283–90.
29 Aim F, Delambre J, Bauer T, Hardy P. Efficacy of arthroscopic treatment for resolving infection in septic arthritis of native joints. Orthop Traumatol Surg Res. 2015;101(1):61–4.
30 Holland TL, Arnold C, Fowler VG, Jr. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteremia: a review. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2014;312(13):1330–41.
31 Yanmis I, Ozkan H, Koca K, Kilincoglu V, Bek D, Tunay S. The relation between the arthroscopic findings and functional outcomes in patients with septic arthritis of the knee joint, treated with arthroscopic debridement and irrigation. Acta Orthop Traumatol Turc. 2011;45(2):94–9.
32 Cabellos C, Nolla JM, Verdaguer R, Pelegrin I, Ribera A, Ariza J, et al. Arthritis related to systemic meningococcal disease: 34 years' experience. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31(10):2661–2666.
33 Maneiro JR, Souto A, Cervantes EC, Mera A, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Predictors of treatment failure and mortality in native septic arthritis. Clin Rheumatol. 2015; 34(11):1961–1967.
34 Hunter JG, Gross JM, Dahl JD, Amsdell SL, Gorczyca JT. Risk factors for failure of a single surgical debridement in adults with acute septic arthritis. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2015; 97(7):558–564.
35 Bamberger DM, Foxworth JW, Bridwell DL, Shain CS, Gerding DN: Extravascular Antimicrobial Distribution and the Respective Blood and Urine Concentrations in Humans. In: Antibiotics in Laboratory Medicine. 5th edn. Edited by Lorian V. Philadelphia, PA, United States.: Lippincott Williams & Wilklins; 2005: 719–814.
36 Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. The Lancet infectious

diseases. 2001; 1(3):175–188.
37 Uckay I, Tovmirzaeva L, Garbino J, Rohner P, Tahintzi P, Suva D et al. Short parenteral antibiotic treatment for adult septic arthritis after successful drainage. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2013; 17(3):e199–205.
38 Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, Kallio MJ, Osteomyelitis-Septic Arthritis Study G. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009; 48(9):1201–1210.
39 Abdel MP, Perry KI, Morrey ME, Steinmann SP, Sperling JW, Cass JR. Arthroscopic management of native shoulder septic arthritis. J Shoulder Elbow Surg. 2013; 22(3):418–421.
40 Balabaud L, Gaudias J, Boeri C, Jenny JY, Kehr P. Results of treatment of septic knee arthritis: a retrospective series of 40 cases. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2007; 15(4):387–392.
41 Dave OH, Patel KA, Andersen CR, Carmichael KD. Surgical Procedures Needed to Eradicate Infection in Knee Septic Arthritis. Orthopedics. 2016; 39(1):50–54.
42 Matthews PC, Dean BJ, Medagoda K, Gundle R, Atkins BL, Berendt AR et al. Native hip joint septic arthritis in 20 adults: delayed presentation beyond three weeks predicts need for excision arthroplasty. The Journal of infection. 2008; 57(3):185–190.