

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Peer Eysel

## **Spondylodiszitis bei HIV-Patienten**

Klinische und mikrobiologische Besonderheiten sowie  
Behandlungsergebnisse im Hinblick auf spezifische und unspezifische  
Infektionen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von Astrid Juliane Bierschock, geb. Hulke

aus Bonn

promoviert am 22. November 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. J. Scheyerer

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. P. F. Schommers

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Max J. Scheyerer

Herrn Dr. med. Stavros Oikonomidis

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensätze wurden über ein international zugängliches Online-Register namens *SpondHIVreg* über das Forum *ClinicalSurveys.net* erfasst. Das Projekt wurde ursprünglich von Prof. Dr. Rolf Sobottke, Univ.-Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer und Univ.-Prof. Dr. Jörg Janne Vehreschild gegründet und mit Unterstützung des German Surgical Trial Network (CHIR-Net) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung finanziert. Ich selber habe das Register seit 2013 unter der Aufsicht und Anleitung von Prof. Dr. Jan Siewe, Dr. Peter Knöll und Priv.-Doz. Dr. med. Max J. Scheyerer betreut, Datensätze aus der eigenen Klinik eingetragen und Kliniken weltweit durch schriftliche Kontaktaufnahme auf die Arbeit

aufmerksam gemacht und den Vorgang der Registrierung und Datenerfassung erläutert. Das Erfassen der Daten über das Online-Register erfolgte teils durch die bereits genannten Mitarbeiter der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Köln inklusive mir selber, teils durch die online registrierten Kliniken. Bei der Auswertung und Analyse der Daten mittels SPSS unterstützten mich Herr Priv.-Doz. Dr. med. Max J. Scheyerer und Herr Dr. med. Stavros Oikonomidis.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 30.06.2022

  
.....  
Astrid Juliane  
Bierschock, geb.Hulke

*Meiner Familie*

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
2.1 HIV .....	10
2.1.1 Geschichte des Humanen Immundefizienz-Virus .....	10
2.1.2 Epidemiologie .....	10
2.1.3 Übertragung .....	10
2.1.4 Pathogenese .....	11
2.1.5 Symptome, Stadieneinteilung .....	11
2.1.6 AIDS und seine definierenden Erkrankungen .....	13
2.1.7 Tuberkulose und HIV .....	13
2.1.8 Diagnostik .....	14
2.1.9 Therapie .....	14
2.2 Spondylodiszitis .....	15
2.2.1 Definition .....	15
2.2.2 Epidemiologie .....	15
2.2.3 Risikofaktoren .....	16
2.2.4 Pathomechanismus .....	16
2.2.5 Symptome .....	17
2.2.6 Diagnostik .....	17
2.2.7 Erregerspektrum .....	18
2.2.8 Therapie .....	19
2.3 Fragestellung der Arbeit .....	20
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>21</b>
3.1 Aufbau der Datenbank .....	21
3.2 Patientenkollektiv .....	21
3.3 Inhalt des Fragebogens .....	22
3.4 Daten .....	23
3.5 Statistik .....	23

<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>24</b>
4.1 Patientenkollektiv.....	24
4.1.1 Klinische Symptomatik.....	25
4.1.2 Vorerkrankungen.....	27
4.1.3 Status der HIV-Infektion.....	28
4.2 Lokalisation und Ausmaß der Entzündung.....	29
4.2.1 Lokalisation.....	29
4.2.2 Ausmaß der Destruktion.....	30
4.2.3 Abszedierung.....	32
4.3 Laborparameter und Mikrobiologie.....	32
4.3.1 CRP und Leukozyten.....	33
4.3.2 Erregerspektrum.....	34
4.3.3 Viruslast und CD4-Zahl.....	35
4.4 Therapie.....	35
4.5 Outcome.....	38
<b>5. DISKUSSION</b> .....	<b>41</b>
5.1 Patientenkollektiv.....	41
5.2 Lokalisation und Ausmaß.....	44
5.3 Erregerspektrum und HIV-Status.....	46
5.4 Laborparameter.....	47
5.5 Therapie.....	49
5.6 Outcome.....	51
5.7 Limitationen der Studie.....	52
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>53</b>
<b>7. ANHANG</b> .....	<b>63</b>
7.1 Tabellenverzeichnis.....	63
7.2 Abbildungsverzeichnis.....	72

## Abkürzungsverzeichnis

- AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome
- ASA – American Society of Anesthesiologists
- AST – Aspartat-Aminotransferase
- BWS – Brustwirbelsäule
- CD – Cluster of Differentiation
- CDC – Center of Disease Control
- CRP – C-reaktives Protein
- CT – Computertomographie
- DNA – Desoxyribonukleinsäure
- ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay
- F-18-FDG-PET – Positronenemissionstomographie mit Fluor-18-Fluorodesoxyglucose
- GGT – Gamma-Glutamyltransferase
- HIV – Humanes Immundefizienz Virus
- HWS – Halswirbelsäule
- i.v.-Drogenabusus – intravenöser Drogenabusus
- KNS - koagulase-negative Staphylokokken
- LWS – Lendenwirbelsäule
- MRSA – Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
- MRT – Magnetresonanztomographie
- PCR – Polymerasekettenreaktion
- RNA – Ribonukleinsäure
- SIRS - systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
- T-Lymphozyt – Thymus-Lymphozyt
- ZNS – Zentrales Nervensystem

# 1. Zusammenfassung

In dieser Studie wird in der bisher größten untersuchten Kohorte von HIV-positiven Patienten der klinische Verlauf und das therapeutische Outcome von spezifischen und unspezifischen Spondylodiszitiden verglichen.

Die spezifische Spondylodiszitis ist hierbei insbesondere mit einer signifikant verzögerten Diagnosestellung und einem verzögerten Therapiebeginn assoziiert.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in laborchemischen und radiologischen Parametern in Bezug auf die unspezifische und spezifische Spondylodiszitis bei HIV-Patienten beschrieben. Jedoch stellten wir durchschnittlich niedrigere CRP und Leukozytenwerte bei spezifischen Spondylodiszitiden fest, sowie eine im Schnitt niedrigere CD4-Zellzahl und ein schlechteres CDC-Stadium.

Auch wiesen spezifische Infektionsverläufe mit höherer Wahrscheinlichkeit keine Zeichen einer systemischen Infektion auf, wohingegen eine unspezifische Spondylodiszitis eher mit neurologischen Auffälligkeiten und dem Auftreten von Fieber assoziiert war.

Ossäre Destruktionen traten ausgeprägter bei den spezifischen Spondylodiszitiden auf, in der Häufigkeit der Abszedierung verzeichneten wir jedoch keinen relevanten Unterschied.

Obwohl die Prävalenz der Spondylodiszitis unter HIV-Patienten höher ist als bei HIV-negativen Patienten, bleiben bereits bekannte Behandlungsstrategien wie die Identifizierung des Pathogens und der hohe Stellenwert einer operativen Versorgung von großer Bedeutung. Trotz bestehender HIV-Infektion zeigt sich deckungsgleich zu anderen Studien auch bei uns keine erhöhte Komplikationsrate oder ein schlechteres Outcome in der operativen Therapie.

Das verursachende Pathogen, und damit die Einteilung in das Vorliegen einer spezifischen oder unspezifischen Spondylodiszitis, beeinflusst weder die Therapieentscheidung bezüglich eines operativen oder konservativen Vorgehens noch das klinische Outcome der Patienten.

Zwar liegen bei einer spezifischen Spondylodiszitis im Rahmen einer bestehenden HIV-Infektion verkomplizierende Faktoren wie eine signifikant verzögerte Diagnosestellung und stärker ausgeprägte Osteodestruktionen vor. Jedoch geht dies nicht mit einem geminderten Behandlungserfolg einher.

Somit konnten wir durch diese Studie aufzeigen, dass bezüglich der Behandlungsstrategien einer Spondylodiszitis keine Unterscheidung zwischen einem Kollektiv mit oder ohne HIV-Infektion getroffen werden muss.

## 2. Einleitung

Das Krankheitsbild der Spondylodiszitis beschreibt eine destruktiv-entzündliche Erkrankung der Wirbelsäule mit primärem Befall der Bandscheibe und sekundärer Ausbreitung der Infektion auf die benachbarten Wirbelkörper, welche in der Regel durch eine hämatogene Erregerausbreitung entsteht und meist pyogen durch Bakterien verursacht wird <sup>1-3</sup>.

Als Hauptvertreter kann in 50% der Fälle das Bakterium *Staphylococcus aureus* isoliert werden <sup>4,5</sup>.

Mit einer Inzidenz von 1:250.000 ist die Spondylodiszitis zwar ein seltenes Krankheitsbild, sie ist jedoch mit Herausforderungen in der Diagnostik und Behandlung verbunden <sup>6</sup>.

Unspezifischer Rückenschmerz als Leitsymptom und eine schwierig zu ermittelnde Infektanamnese durch teilweise afebrile Verläufe führen zu einer deutlich verzögerten Diagnosestellung <sup>7-9</sup>. Dies ist insbesondere problematisch, da die Behandlung der Spondylodiszitis langwierig ist und interdisziplinär erfolgen sollte <sup>1</sup>. Neben einer spezifischen Antibiotikatherapie für in der Regel mindestens 6-8 Wochen, besteht durch die infektbedingte Osteodestruktionen der Wirbelsäule häufig die Notwendigkeit einer operativen Versorgung zur Stabilisierung und Infektsanierung <sup>10-12</sup>. Als Risikofaktoren insbesondere für schwere Verläufe lassen sich Zustände beschreiben, welche mit einer Abnahme der Immunkompetenz einhergehen, wie beispielsweise Diabetes mellitus, hohes Alter, i.v.-Drogenabusus und maligne oder rheumatische Grunderkrankungen <sup>13-15</sup>.

Patienten, die unter einer HIV-Infektion leiden, erwerben durch den Virusbefall und den dadurch bedingten Untergang der CD4-positiven T-Lymphozyten eine Immunschwäche. Ihr Körper kann in der Folge verstärkt durch Infektionen angegriffen werden, auch steigt das Risiko für schwere Verläufe und Abszedierungen <sup>16,17</sup>. Es handelt sich bei der HIV-Infektion um eine weltweite Pandemie <sup>18</sup>.

In wieweit die HIV-Infektion den Verlauf und die Prognose einer Spondylodiszitis beeinflusst ist bisher unzureichend untersucht.

Auch stellt sich die Frage ob Therapieprinzipien angepasst werden müssen, und Outcome sowie Komplikationsraten und Erregerspektrum im Vergleich zu Patienten ohne HIV induzierte Immunsuppression differieren.

## **2.1 HIV**

### **2.1.1 Geschichte des humanen Immundefizienz-Virus**

Die Entdeckung des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) erfolgte 1983 und wurde 1985 mit der manifesten AIDS Erkrankung (Acquired Immune Deficiency Syndrome) in Zusammenhang gestellt, welche 1981 erstmalig beschrieben wurde. Für die Arbeit um die Isolierung des humanen Immundefizienz-Virus Typ I erhielt die französische Forschergruppe um Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi 2008 den Nobelpreis <sup>19</sup>.

### **2.1.2 Epidemiologie**

Weltweit haben sich seit Beginn der Pandemie über 70 Millionen Menschen infiziert, 53 Millionen Menschen sind an der manifesten AIDS Erkrankung gestorben <sup>20</sup>. Laut WHO lebten im Jahr 2018 37,9 Millionen Menschen weltweit mit dieser Infektion. Somit handelt sich um eine Erkrankung, die eine globale Herausforderung an die Gesundheitssysteme stellt. Nicht umsonst ist die HIV-Infektion Gegenstand zahlreicher medizinischer Untersuchungen aus nahezu allen Fachgebieten <sup>20</sup>.

Insgesamt ist die Zahl an AIDS-assoziierten Todesfällen jedoch seit Einführung von kombinierten antiretroviralen Medikamenten seit Mitte der 1990-er Jahre deutlich zurück gegangen <sup>18</sup>.

In Deutschland lässt sich der Höhepunkt der HIV-Neuinfektionen auf die frühen 1980-er Jahre datieren. Seit den 1990-er Jahren hält sich ein stabiles Niveau von 2000 und 2500 Neuinfektionen pro Jahr in Deutschland <sup>21</sup>. Am stärksten betroffen sind hierbei homosexuelle Männer. Risikofaktoren sind insbesondere eine hohe Anzahl an Sexualpartnern, der bedingte Gebrauch von Kondomen sowie die Zunahme von ungeschütztem rezeptiven Analverkehr <sup>22</sup>. In absteigender Reihenfolge sind heterosexuell Infizierte betroffen, Zugezogene aus Hochprävalenzgebieten und i.v.-Drogenabhängige. Insbesondere bei Letztgenannten hat sich die Inzidenz insbesondere durch saubere Instrumente und Präventionsprogramme über die letzten Jahre verringert <sup>21</sup>.

### **2.1.3 Übertragung**

Eine Übertragung von HIV erfolgt über den Kontakt mit Körperflüssigkeiten von Infizierten. Im Wesentlichen bei ungeschütztem Sexualkontakt, dem gemeinsamen Gebrauch von Nadeln bei Drogeninjektionen und im Rahmen einer Geburt als Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene <sup>19</sup>.

Andere Übertragungswege wie Kontakt mit offenen Wunden Infizierter oder Übertragungen über Bluttransfusionen sind selten. Auch ist keine Übertragung durch gemeinsame Alltagstätigkeiten oder Urin- und Speichelkontakt möglich <sup>23</sup>.

### **2.1.4 Pathogenese**

Es handelt sich bei dem humanen Immundefizienz-Virus um einen behüllten Retrovirus aus der Gattung der Lentiviren, mit zwei HIV-Typen (1 und 2) und mehreren Subtypen <sup>24</sup>. Entscheidend für das Risiko einer Übertragung ist die Höhe der HIV-1 RNA-Kopien im Blutplasma <sup>25</sup>.

Nach erfolgter Ansteckung mit dem HI-Virus kommt es zunächst zu einer Virämie mit zunehmender Virusreplikation vor allem in den CD4+ T-Zellen und gleichzeitiger Immunantwort des Körpers als Versuch den Virus zu eliminieren <sup>26</sup>. Die aktivierten CD4 T-Lymphozyten sind hierbei der Hauptangriffspunkt des Virus und gehen durch die fortschreitende Infektion zugrunde <sup>25</sup>.

Die Prozesse der primären Virämie als Anfangsstadium einer Infektion spielen sich vor allem in den lymphatischen Organen ab, wodurch sich die körpereigenen Immunzellen nicht mehr adäquat regenerieren können <sup>27</sup>. Die chronische Infektion entsteht durch die unzureichende Vernichtung des Virus <sup>26</sup>.

Im Stadium der klinischen Latenz weist der Patient zwar keine Symptome auf, es kommt jedoch weiterhin zu einer Virusreplikation und einem fortschreitenden Untergang der CD4+ T-Lymphozyten <sup>28,29</sup>.

Hauptursache für die durch die HIV-Infektion verursachte Immunschwäche, ist der Verlust der CD4+ T-Zellen <sup>29,30</sup>. Bei einem Abfall der Zellen auf <500 pro µl treten im Allgemeinen konstitutionelle Symptome auf <sup>26</sup>. Bei CD4+ T-Zellen unter 200 pro µl erhöht sich das Risiko für opportunistische Infektionen und Neoplasien deutlich <sup>16</sup>. Die Komplikations- und Todesraten korrelieren ebenfalls mit dem Abfall der CD4+ Helferzellen im peripheren Blut <sup>30</sup>.

### **2.1.5 Symptome, Stadieneinteilung**

Im Stadium der akuten Infektion kann das Krankheitsbild einer Grippe oder Mononukleose ähneln, unspezifische Symptome wie Fieber oder Lymphknotenschwellung und Exantheme können auftreten <sup>26</sup>. Da Blutuntersuchungen auf HIV-Antikörper für 4-12 Wochen oder länger negativ bleiben, können die unspezifischen Symptome häufig nicht sicher einer Primärinfektion mit dem HI-Virus zugeordnet werden <sup>19,26</sup>.

Es folgt eine chronische, asymptomatische Phase in der sich das Virus repliziert und eine anhaltende Immunaktivierung stattfindet, bis es nach Monaten bis Jahren durch den Untergang der CD4+ T-Zellen zu einem Immunschwächesyndrom kommt <sup>31</sup>.

Die Einteilung der HIV-Erkrankung in Stadien erfolgt klassischerweise nach der CDC-Klassifikation von 1993 (Center for Disease Control, Atlanta, Georgia USA).

Abb. 1:

Klinik / CD4-Zellen	asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankung*
> 500/ $\mu$ l	A1	B1	C1
200–499/ $\mu$ l	A2	B2	C2
< 200/ $\mu$ l	A3	B3	C3

Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993 <sup>19</sup>

Bei der Einstufung der Patienten gilt grundsätzlich, dass eine Höherstufung bei Progress erfolgt, jedoch keine Rückstufung auf ein niedrigeres Stadium falls sich der Patient klinisch bessert <sup>24</sup>.

2008 erfolgte eine Überarbeitung der Einteilung zur Vereinfachung einer Einstufung, diese lässt sich auch für Jugendliche ab 13 Jahren heranziehen und enthält eine Kategorie 'unbekannt' zur Erfassung von Patienten, ohne dass weitere Informationen vorliegen <sup>19</sup>.

Abb. 2:

Stadium	AIDS-Erkrankungen*	CD4-Zellen
1	Keine	>500/ $\mu$ l oder $\geq$ 29 %
2	Keine	200–499/ $\mu$ l oder 14–28 %
3	Dokumentierte AIDS-Erkrankung	oder <200/ $\mu$ l oder <14 %
unbekannt	Keine Information vorhanden	Keine Information vorhanden

Einteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation von 2008 <sup>19</sup>

Insgesamt lässt sich der Verlauf der Infektion in die Stadien der Primärinfektion, der asymptomatische Latenzphase und der AIDS-definierenden Erkrankung einteilen <sup>26</sup>.

## 2.1.6 AIDS und seine definierenden Erkrankungen

Das Center for Disease Control in Atlanta hat 1987 das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) als Erkrankung definiert, welche in Abhängigkeit eines positiven oder negativen HIV-Nachweises durch bestimmte Indikator-Krankheiten charakterisiert ist <sup>24</sup>. Zwischen der Manifestation von AIDS und der primären Virämie vergehen im Median 8-10 Jahre <sup>32</sup>. Es kann jedoch vorher zu einem Übergangsstadium kommen, dem sogenannten *AIDS related Complex* mit ausgeprägter B-Symptomatik (Fieberschübe, Schwitzen, Leistungsabfall) sowie Lymphadenopathie <sup>19,24</sup>.

Durch den Zusammenbruch insbesondere des zellulären Immunsystems kommt es zu Infektionen mit opportunistischen Erregern, hierzu zählen beispielsweise *Pneumocystis carinii*, Hefen, Kryptokokkose, Mykobakteriose, Zytomegalieviren, Toxoplasmen, sowie spezifischen Neoplasien wie dem Karposi-Sarkom <sup>33</sup>.

Die Diagnosestellung solcher Erkrankungen definiert die Manifestation von AIDS.

Als Indikatorkrankheiten gelten hierbei exemplarisch die zerebrale Toxoplasmose als lebensgefährliche ZNS-Infektion <sup>34</sup>, die interstitielle Pneumozystis-Pneumonie, welche in Europa eine der häufigsten opportunistischen Infektionen darstellt <sup>35,36</sup>, sowie invasive Candidosen insbesondere des Oropharynx, Ösophagus und der Trachea <sup>37,38</sup>.

Der Verlauf der manifesten AIDS Erkrankung wird durch die Beherrschbarkeit der Komplikationen bestimmt, insbesondere gehäufte Infektionen mit opportunistischen Erregern gehen jedoch mit einer hohen Letalität einher <sup>24</sup>.

## 2.1.7 Tuberkulose und HIV

Tuberkulose als eine häufige und lebensbedrohliche Infektionskrankheit führt bei HIV-Patienten aufgrund der Immunsuppression zu einer erhöhten Mortalität <sup>39,40</sup>, insbesondere wenn weniger stabile Gesundheitssysteme und Ressourcen vorliegen <sup>41</sup>. Vor allem im südlichen Afrika ist die HIV-Prävalenz unter den Tuberkulosepatienten kritisch hoch, dies gilt jedoch auch für einige Länder Osteuropas <sup>42</sup>. Von den 1,7 Millionen Menschen, die 2016 weltweit an Tuberkulose verstarben, waren 374.000 HIV-Infizierte (WHO 2017).

Eine Coinfektion mit Tuberkulose und HIV geht trotz einer wirksamen tuberkulostatischen Therapie mit einer erhöhten Gesamtmortalität einher <sup>39</sup>. Es kann ein Synergismus der beiden Infektionskrankheiten beobachtet werden, wobei Chemo- und Zytokine sich jeweils positiv auf die Virusreplikation auswirken, und es sogar zu einer verstärkten HIV-bedingten Immundefizienz kommen kann <sup>43,44</sup>.

Auch steigt das Risiko für Komplikationen wie die Bildung von Abszessen <sup>17</sup>. Weiterhin können schwere Medikamentennebenwirkungen oder -interaktionen auftreten, sowie eine

Verschlechterungen der klinischen Symptomatik durch die langwierige Kombinationstherapie der antiretroviralen Medikamente beider Erkrankungen <sup>45</sup>.

### **2.1.8 Diagnostik**

Die Diagnose einer Infektion mit HIV erfolgt über den Nachweis von Antikörpern, Virusantigenen oder viralen Nukleinsäuren im Blut <sup>46</sup>. Zunächst erfolgt ein Antikörper-Suchtest mittels ELISA (Enzyme-linked immunosorbent Assay), welcher sich durch eine hohe Sensitivität auszeichnet und auf dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Bindung beruht <sup>47</sup>. Die spezifischen Antikörper lassen sich im Mittel jedoch erst 22 Tage nach erfolgter Infektion nachweisen, sodass je nach verwendetem ELISA Suchtest ein Zeitfenster von 6-12 Wochen zum sicheren Nachweis erforderlich ist <sup>46</sup>.

Auf den positiven Suchtest folgt zwingend ein Bestätigungstest mittels Immunoblot (Western- oder Lineblot), für den eine hohe Spezifität gefordert ist <sup>19</sup>. Hierbei werden spezifische Virus-Antigene auf Teststreifen aufgebracht und diese mit Blutproben inkubiert, wobei sich markierte Komplexe bilden falls im Blut Antikörper vorhanden sind <sup>19</sup>. Alternativ oder bei Unklarheiten kann ein HIV-Nukleinsäureamplifikationstest durchgeführt werden, beispielsweise mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) <sup>46</sup>.

Bestätigt sich die HIV-Infektion, so folgt eine Bestimmung der sogenannten Viruslast im Blutplasma durch Quantifizierung der HIV RNA-Kopien mittels Signalverstärkung (b-DNA-Test) oder Multiplikation über eine PCR <sup>47</sup>.

Eine bestätigte HIV-Infektion ist laut dem Infektionsschutzgesetz in Deutschland meldepflichtig.

### **2.1.9 Therapie**

1987 wurde eine erste antiretrovirale Medikation entdeckt und in der Behandlung des HI-Virus eingesetzt. Zidovudin unterdrückte die HIV-Replikation jedoch nur unzureichend und konnte die Manifestation von AIDS lediglich hinauszögern <sup>19</sup>.

Heute stehen mehr als 25 zugelassene Medikamente zur Verfügung, welche die Replikation des Virus an verschiedenen Stellen des Zellzyklus blockieren ohne ihn jedoch vollständig zu vernichten <sup>25</sup>.

Man kann eine HIV-Infektion somit heute als chronische Erkrankung betrachten, welche unter der lebenslangen Behandlung mit antiretroviralen Substanzen eine gute Prognose aufweist. Der Beginn einer antiretroviralen Therapie sollte immer nach erfolgter Diagnosestellung erfolgen <sup>48</sup>. Goldstandard ist hier eine Kombination aus zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren mit einem Integraseinhibitor, einem Proteaseinhibitor oder einem

nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor<sup>49</sup>. Die Therapie verringert in der Regel die HIV-RNA Kopien auf eine Anzahl unterhalb der aktuellen Nachweisgrenzen innerhalb von drei Monaten<sup>25</sup>.

Ein Wechsel der Medikation ist nur vonnöten, falls es zu unerwünschten Medikamentennebenwirkungen oder einem Therapieversagen mit Anstieg der HIV-RNA auf >200 Kopien/ml Blut kommt<sup>49</sup>.

Zwar hemmt die antiretrovirale Therapie die Virusreplikation, aufgrund eines bestehen bleibenden zellulären latenten Reservoirs kann das Virus jedoch nicht vollständig vernichtet werden<sup>50</sup>.

## **2.2 Spondylodiszitis**

### **2.2.1 Definition**

Der Begriff Spondylodiszitis bezeichnet eine entzündliche Veränderung im Bereich der Wirbelsäule mit meist primärem Befall der Bandscheibe und sekundärer Ausbreitung der Infektion auf die benachbarten Wirbelkörper<sup>3</sup>.

In Abgrenzung hierzu beschreibt der Begriff Spondylitis eine Osteomyelitis im Bereich der Wirbelsäule. Hierbei greift die mit der Destruktion der Abschlussplatten der Wirbelkörper einhergehende Infektion sekundär auf die Bandscheiben über<sup>3</sup>.

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen unspezifischen pyogenen und spezifischen Spondylodiszitiden<sup>51</sup>. Die spezifische Spondylodiszitis mit Tuberkulose als Hauptvertreter ist vorwiegend ein Problem der Entwicklungsländer, Industrienationen verzeichnen hauptsächlich unspezifische bakterielle Entzündungen<sup>51</sup>.

Die destruktiv-entzündliche Erkrankung wird am häufigsten hämatogen im Rahmen einer Bakteriämie über die Deck- und Grundplatten auf die Wirbelsegmente übertragen<sup>10</sup>.

### **2.2.2 Epidemiologie**

Mit einer Inzidenz von 1:250.000 ist die Spondylodiszitis zwar eine seltene Erkrankung, stellt uns jedoch aufgrund des teilweise subklinischen Verlaufs und hoher Letalität weiterhin vor Herausforderungen<sup>6,52</sup>.

Multifaktorielle Ursachen führen zu einer Zunahme der Bedeutung der Spondylodiszitis auch in den Industrienationen. Hierzu zählen insbesondere die HIV-Epidemie, der i.v.-Drogenabusus, eine zunehmende Anzahl von immunsupprimierten Patienten sowie die Zunahme von Tuberkulose in den Industrieländern <sup>10,11</sup>.

In Europa wird die Inzidenz auf 0,3-6,5 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner geschätzt <sup>4</sup>. Insgesamt entfallen 3-5% aller Osteomyelitiden auf die Wirbelsäule <sup>3</sup>. Der Verlauf dieser Infektion kann vital bedrohlich sein, in der Literatur findet sich eine Klinikletalität von 2-17% bei einer durchschnittlichen stationären Behandlung zwischen 30 und 60 Tagen <sup>8,53,54</sup>.

### **2.2.3 Risikofaktoren**

Als klare Risikofaktoren lassen sich Zustände der Immunsuppression beschreiben: hohes Alter, Diabetes mellitus, multiple Komorbiditäten, Herz-Kreislaufkrankungen, Adipositas, eine HIV-Infektion und i.v.-Drogenabusus <sup>8,10,13-15,55</sup>. Am häufigsten lässt sich hierbei Diabetes mellitus als Prädisposition isolieren <sup>56</sup>. Auch maligne oder rheumatische Grunderkrankungen, Nierenversagen, Leberzirrhose, abgelaufene Tuberkulose und vorangegangene Wirbelsäulen- oder Bauchraumoperationen spielen eine Rolle <sup>3,51,57</sup>.

### **2.2.4 Pathomechanismus**

Ätiologisch können Wirbelsäuleninfektionen in pyogen, parasitär und granulomatös (tuberkulös, brucellar, pilzartig) eingeteilt werden <sup>2,9</sup>.

In erster Linie handelt es sich jedoch um unspezifische bakterielle Infektionen <sup>9</sup>.

Hauptübertragungsweg der Erreger auf die Wirbelsegmente ist die disseminierte hämatogene Ausbreitung im Rahmen einer Bakteriämie <sup>1,4</sup>. Andere Ausbreitungswege wie die direkte externe Inokulation, beispielsweise durch vorangegangene Wirbelsäulenoperationen, oder die Ausbreitung aus angrenzendem Gewebe spielen eine untergeordnete Rolle <sup>7,9</sup>.

Ein vorangehender entfernter Infektionsherd zeigt sich in circa der Hälfte der Fälle. Dies betrifft insbesondere den Urogenitaltrakt, Haut- und Weichgewebe, den Magen-Darm-Trakt und intravaskuläre Vorgänge wie die Endokarditis <sup>9,58</sup>.

In Studien zeigt sich eine Häufung in der Lokalisation der Infektion. So ist die lumbale Wirbelsäule in rund 50% der Fälle betroffen, in abnehmender Reihenfolge dann die Brust- und Halswirbelsäule <sup>5,6</sup>. Ein Grund hierfür liegt möglicherweise in der Verteilung des Blutflusses <sup>58</sup>.

### 2.2.5 Symptome

Leitsymptom der Spondylodiszitis ist der unspezifische Rückenschmerz<sup>3,9</sup>. Insbesondere der Hinweis auf eine infektiöse Erkrankung kann fehlen, da <50% der Patienten Fieber als Symptom aufweisen<sup>4</sup>. Bis zu 15% der Erkrankungen verlaufen sogar schmerzfrei<sup>59</sup>.

Hierdurch wird die Diagnosestellung erschwert und erfolgt häufig verspätet<sup>9</sup>. Im Schnitt vergehen zwischen dem Beginn der Symptome und der Diagnosestellung zwei bis sechs Monate<sup>8,10,13,52</sup>.

Mit Fortschreiten der destruierenden Infektion kann es zu neurologischen Ausfällen, Instabilitäten durch Osteodestruktionen, Abszedierungen vor allem epidural und paravertebral sowie einem septischen akut vitalbedrohlichen Krankheitsbild kommen<sup>2,58</sup>.

### 2.2.6 Diagnostik

Eingang in das diagnostische Vorgehen finden eine ausführliche Anamnese mit expliziten Fragen nach Schmerzen und B-Symptomatik, die klinische Untersuchung mit Fokus auf lokalen Klopfschmerz der Wirbelsäule und den neurologischen Status, eine Bestimmung der Entzündungsparameter im Blut und moderne radiologische Diagnostik<sup>60</sup>.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) spielt bereits in der frühen Diagnostik der Spondylodiszitis eine enorm wichtige Rolle, da sich spezifische Veränderungen der Wirbelsäule im konventionellen Röntgen erst bis zu 8 Wochen nach Auftreten von Symptomen zeigen<sup>52,61</sup>. Mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 96% ist die MRT-Bildgebung der Goldstandard für die Diagnostik der Spondylodiszitis<sup>62</sup>. Trotz geringerer Sensitivität und Spezifität hat die Computertomographie (CT) als ergänzendes Medium ebenfalls einen Stellenwert<sup>63</sup>. So lassen sich knöcherne Destruktionen besser darstellen und nach Kontrastmittelgabe auch paravertebrale Abszedierungen<sup>64</sup>. Die Positronenemissionstomographie mit Fluor-18-Fluorodesoxyglucose (F-18-FDG-PET) kann entzündliche Prozesse durch den erhöhten Glukosestoffwechsel darstellen, und kommt ebenfalls in der Diagnostik der Spondylodiszitis zum Einsatz<sup>65</sup>. Zwar handelt es sich um eine schnelle Bildgebung mit verhältnismäßig geringer Strahlenexposition, jedoch kann eine Unterscheidung zwischen entzündlichem und malignem Prozess schwierig sein<sup>65,66</sup>.

Hauptziel ist im Weiteren eine Keimisolation mittels Blutkulturen, perkutaner Punktion oder offener Biopsie zur gezielten antiinfektiven Therapie<sup>3,4,67</sup>.

Hier zeigt sich die offene chirurgische Probenentnahme mit 75% gelungenem Erregernachweis als überlegen zur einfachen Nadelbiopsie, welche in 50% der Fälle erfolglos bleibt<sup>13,68</sup>. Eine

CT-gesteuerte Punktion oder Drainage kann jedoch auch als minimalinvasiver Eingriff bei alten und multimorbiden Patienten von Vorteil sein<sup>69</sup>. Blutkulturen sollten auch in Abwesenheit von Fieber in Serie abgenommen werden, da in bis zu 70% der Fälle hierüber eine Keimisolierung erfolgreich ist<sup>3,4,13</sup>.

Es gelingt trotz Allem in insgesamt 50-80% der Fälle kein Erregernachweis<sup>3,67,70</sup>. Grund ist häufig eine vorausgegangene systemische Antibiose, weshalb der Gewinn von mikrobiologischen Proben, solange es klinisch vertretbar ist, vor Beginn einer breiten antiinfektiven Therapie erfolgen sollte<sup>53,71,72</sup>.

In Ergänzung zur mikrobiologischen Kultur spielt die Breitband-PCR mit anschließender Sequenzierung eine zunehmende Rolle in der Detektierung von Bakterien, insbesondere wenn bereits eine vorhergegangene Antibiotikatherapie stattgefunden hat<sup>73</sup>.

## 2.2.7 Erregerspektrum

Anhand des nachgewiesenen Erregers kann eine Unterscheidung in unspezifische und spezifische Spondylodiszitis erfolgen<sup>10</sup>.

Das Bakterium *Staphylococcus aureus* stellt mit annähernd 50% den häufigsten Erreger der unspezifischen Spondylodiszitis dar<sup>4,5,9,14</sup>. Problematisch ist hierbei auch der zunehmend hohe Anteil von Methicillin-resistenten Stämmen<sup>68,74,75</sup>.

Mit *Escherichia coli* als Hauptvertreter entfallen insgesamt 7-33% der Erreger der unspezifischen Spondylodiszitis auf die Gattung der Enterobacteriaceae, es folgen in abnehmender Reihenfolge *Proteus*, *Klebsiella* und *Enterobacter spp.*<sup>7,76-80</sup>.

Koagulase-negative Staphylokokken lassen sich in 5-16% der Fälle nachweisen<sup>2,75,76,81</sup>, wobei insbesondere *Staphylococcus epidermidis* hierbei isoliert werden konnte – häufig im Rahmen postoperativen Infektionen<sup>57</sup>.

Streptokokken und Enterokokken sind ebenfalls von Relevanz in der Genese der unspezifischen Spondylodiszitis (5-20% der Fälle)<sup>2,7,55,82</sup>, wohingegen Anaerobier mit <4% nur selten beschrieben wurden<sup>76,79,83,84</sup>.

*Mycobacterium tuberculosis* ist der Hauptvertreter der spezifischen Spondylodiszitis und spielt als Erreger insbesondere im weltweiten Vergleich eine relevante Rolle<sup>85</sup>.

Bei 1-3% der an Tuberkulose Erkrankten zeigt sich ein Skelettbefall, welcher in 50% der Fälle die Wirbelsäule betrifft<sup>86</sup>. Sind die Tuberkulosepatienten auch HIV-infiziert so findet sich ein Knochenbefall in bis zu 60%<sup>87</sup>. In den Industrienationen macht Tuberkulose als verursachendes Pathogen der spezifischen Spondylodiszitis 9-46% der Fälle aus<sup>59,78,79,83,88,89</sup>. Pilzinfektionen der Wirbelsäule durch Vertreter von *Candida* und *Aspergillus spp.* sind mit 0,5-1,6% sehr selten und mit ausgeprägter Immunsuppression assoziiert<sup>78,83,90,91</sup>.

## 2.2.8 Therapie

Insgesamt handelt es sich bei der Spondylodiszitis um ein interdisziplinär anzugehendes Krankheitsbild, welches sich sowohl durch Diagnose- als auch Behandlungsschwierigkeiten auszeichnet <sup>1</sup>. Ziel der Behandlung ist sowohl die Eradikation der Infektion also auch die Wiederherstellung der Stabilität und Funktion der Wirbelsäule <sup>9</sup>.

Die Hauptsäule der Therapie stellt eine Antibiotikatherapie für in der Regel mindestens 6-8 Wochen dar, falls möglich spezifisch gegen die isolierten Erreger <sup>4,10</sup>. Die ersten zwei bis vier Wochen sollte die Antibiose parenteral erfolgen, bei Risikopatienten individuell auch länger <sup>3</sup>. Ein konservatives Vorgehen ist jedoch nicht immer ausreichend, insbesondere da eine Ruhigstellung der Wirbelsäule von außen häufig nur schwer erreicht werden kann <sup>3,52</sup>. Durch hohe Pseudarthrosraten und kyphotische Fehlstellungen können chronische Schmerzsyndrome entstehen, sodass sich in der Behandlung ein Trend von der Bettruhe und Orthesenversorgung hin zur operativen Versorgung verzeichnen lässt <sup>6,53,71</sup>.

Indikationen für eine operative Intervention sind neurologische Ausfälle, Instabilitäten und Fehlstellungen durch die Osteodestruktionen, septische Verläufe sowie Abszedierungen und intraspinalen Raumforderungen <sup>11,12,92</sup>.

Die operative Versorgung hat eine Stabilisierung beziehungsweise eine Korrektur der Fehlstellung sowie die Resektion des Infektherdes zum Ziel <sup>11,71</sup>. Zum Einsatz kommen Schrauben-Stab-Systeme, Spacer oder Knochenspaninterpositionen welche von dorsal oder ventral eingebracht werden können, das Ganze in ein- oder zweizeitigem Vorgehen <sup>3,6,8,10,93</sup>. Ein sogenanntes zweizeitiges Vorgehen mit dorsaler und ventraler Stabilisierung hat sich sowohl in Bezug auf die Stabilisierung als auch auf die Eradikation der Infektion als effektiv erwiesen <sup>6,52</sup>. Insgesamt wird die operative Strategie jedoch in der Literatur weiterhin kontrovers diskutiert und muss sicherlich am vorliegenden konkreten Fall festgemacht werden <sup>52,72</sup>.

Relevante Komplikationen sowohl nach konservativer als auch nach operativer Therapie sind bleibende neurologische Defizite in 30-75% der Fälle sowie chronische Schmerzen in einem Drittel der Fälle <sup>2,54,72,82,94</sup>.

## 2.3 Fragestellung der Arbeit

Obleich es sich bei der Spondylodiszitis um ein seltenes Krankheitsbild handelt steigt insbesondere in den Industrienationen die Inzidenz aufgrund der zunehmend anfälligen Population<sup>9,11</sup>. Auch stellt uns das Krankheitsbild nach wie vor aufgrund des möglichen subklinischen Verlaufes und der unspezifischen Symptome sowie hohen Komplikationsraten vor Herausforderungen sowohl in der Diagnostik als auch in der Behandlung<sup>6,52</sup>. Dies zeigt sich vor allem in dem langen Zeitraum zwischen dem Beginn der Symptome und der Diagnosestellung von teilweise mehreren Wochen bis Monaten<sup>8,10,13,52</sup>, und spiegelt sich auch darin wider, dass es nur eingeschränkt einheitliche Therapieleitlinien gibt<sup>95</sup>.

Die unspezifische pyogene Spondylodiszitis, mit einer bakteriellen Genese insbesondere durch den Erreger *Staphylococcus aureus* repräsentiert, führt in der zugrundeliegenden Ätiologie die Statistik der Industrienationen an<sup>4,5,9</sup>. Zieht man Zahlen aus den Entwicklungsländern, beispielsweise des afrikanischen Kontinents hinzu, so findet sich vermehrt ein Keimspektrum der spezifischen Spondylodiszitis mit *Mycobacterium tuberculosis* als Hauptvertreter<sup>85</sup>. Spezifische Spondylodiszitiden sind assoziiert mit dem Vorliegen eines geschwächten Immunsystems<sup>59,78,83,90</sup>.

In dieser Arbeit wurde ein Patientenkollektiv untersucht, welches unter einer HIV-Infektion litt und gleichzeitig eine Spondylodiszitis entwickelte.

Durch eine HIV-Infektion wird das Immunsystem der Patienten geschwächt, was das Risiko für Infektionen mit opportunistischen Erregern und Keimen erhöht, welche sich in einem Patientenkollektiv mit gesundem Immunsystem nicht finden<sup>29-31,33</sup>. Auch können bei HIV-Patienten Coinfektionen, wie beispielsweise durch Tuberkulose, mit einem schwereren Verlauf mit höheren Komplikationsraten und einer erhöhten Gesamtmortalität einhergehen<sup>39,43,44</sup>.

In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob es durch die im Rahmen der HIV-Infektion erworbene Immunschwäche zu einer Verschiebung der Häufigkeiten der gewonnenen Erreger zugunsten der spezifischen Spondylodiszitis kommt, ob sich unter der Immunsuppression klinische Verläufe aggravierend, es zu höheren Komplikationsraten kommt oder zu einem schlechteren Outcome. Auch soll hinterfragt werden, ob man das Therapiekonzept der Spondylodiszitis aufgrund der HIV-induzierten Immunsuppression anpassen muss.

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Aufbau der Datenbank

Im Rahmen dieses Projektes wurde auf ein international zugängliches Online-Register namens *SpondHIVreg* für die Erfassung von Fällen einer diagnostizierten Spondylodiszitis mit oder ohne Erregernachweis bei HIV-Patienten zurückgegriffen. Das Projekt wurde ursprünglich von Prof. Dr. Rolf Sobottke, Univ.-Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer und Univ.-Prof. Dr. Jörg Janne Vehreschild gegründet und mit Unterstützung des German Surgical Trial Network (CHIR-Net) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung finanziert.

Ein Hauptbeweggrund war die global unzureichende Datenlage bezüglich Ätiologie, klinischem Verlauf und Behandlungsstrategien bei Wirbelsäuleninfektionen bei HIV-infizierten Patienten. Ziel einer solchen Datenerfassung und Auswertung ist das bessere Verständnis der Erkrankung und die Entwicklung fundierter Behandlungsstrategien.

Das englisch-sprachige *SpondHIVreg* Register konnte online über eine erfolgte Registrierung bei *clinicalsurveys.net* erreicht werden. Dort kann ein Fall durch jeden Arzt über einen persönlichen Account anonymisiert über einen festgelegten Fragebogen erfasst werden.

### 3.2 Patientenkollektiv

Über das entwickelte Online-Register wurden Patienten mit einer bestätigten HIV-Infektion und einer diagnostizierten Spondylodiszitis eingeschlossen.

Hierbei war es kein Ausschlusskriterium ob ein Erregernachweis erfolgte oder das Pathogen nicht isoliert werden konnte, solange die Spondylodiszitis klinisch und über entsprechende radiologische Bildgebung diagnostiziert werden konnte. Eingeschlossen wurden sowohl konservative als auch operative Vorgehensweisen. Auch war das Stadium der HIV-Infektion oder der Zeitpunkt der Infektion mit HIV kein Kriterium zum Ein- oder Ausschluss, solange die HIV-Infektion sicher laborchemisch bestätigt war. Ein Drop-out wurde nicht definiert, Patientendaten konnten berücksichtigt werden auch wenn kein Follow-up vorlag oder der Patient unter der Therapie verstarb. Die Fälle konnten durch jeden Arzt pseudoanonymisiert eingetragen werden, dieser musste nicht der Behandlungsführer oder Operateur sein.

### 3.3 Fragebogen, Inhalt

Die Datenerfassung für diese Arbeit erfolgte über eine Online-Case Report Form (Online-CRF). Hierbei werden pseudoanonymisierte Daten aus entsprechenden Erhebungsbögen für Studien nicht auf einem einzelnen Rechner verwaltet, sondern webbasiert über einen Studienserver.

Demographische, klinische, laborchemische, mikrobiologische und radiologische Daten wurden erhoben.

Erfasst wurde die Zusammensetzung des Patientenkollektivs bezüglich der Herkunft, Vorerkrankungen und der ASA-Klassifikation, welche die Patienten anhand von systemischen Erkrankungen in Risikogruppen einteilt. Weiterhin wurde die Dauer der bestehenden HIV-Infektion erfasst, der Status anhand der Viruslast, der CD4-Zellzahl, dem CD4/CD8 Quotienten sowie eine bereits initiierte antiretrovirale Therapie. Laborparameter wie die Leukozytenzahl, das C-reaktive Protein, Hämoglobin-Werte und Kreatinin wurden ebenfalls erfragt, weiterhin die Höhenlokalisierung der Entzündung im Bereich der Wirbelsäule. Klinische Symptome und der neurologische Status wurden erfasst. Radiologische Veränderungen wie ossäre Destruktionen und Abszedierungen mussten angegeben werden und wurden nach der Eysel Klassifikation eingeteilt.

Eine Einteilung nach Eysel unterscheidet hier das Ausmaß der Destruktion. Im 1. Stadium kommt es lediglich zu einer Abnahme des Zwischenwirbelraumes, es folgen Destruktionen von Deck- und Grundplatten (Stadium 2), dann eine beginnende Kyphosierung (Stadium 3) und schließlich im Stadium 4 eine Ankylose und kyphotisches Malalignement<sup>96</sup>.

Auch der isolierte Erreger wurde erfasst, welcher entweder im Rahmen einer Operation gewonnen wurde, oder bei konservativem Vorgehen mittels Blutkulturen oder Nadel-Biopsie. Das operative Vorgehen wurde spezifiziert und nach Ein- oder Zwei-Etagen-Eingriffen eingeteilt, sowie nach dem Zugang von dorsal, ventral oder dorsoventral. Das subjektive Outcome sowie Komplikationen im Follow-up waren wichtige Punkte nach der erfolgreich eingeleiteten Therapie.

Eine Heilung der Spondylodiszitis wurde definiert durch Rückgang der Symptome und fehlende Zeichen einer Entzündung in der klinischen Untersuchung, normwertige Infektparameter in den Blutuntersuchungen und unauffällige Kontroll-Bildgebung. Ein Rezidiv wurde attestiert, wenn die Patienten über fortbestehende Beschwerden klagten in Kombination mit steigenden Infektparametern in den Blutuntersuchungen und verdächtigen Veränderungen in der MRT Bildgebung.

Einschlusskriterien in die Studie waren ein Alter >18 Jahre, eine bestätigte HIV-Infektion, eine diagnostizierte Spondylodiszitis, eine klinisch und radiologisch dokumentierte

Krankengeschichte mit entsprechend vorliegenden Befunden, sowie ein Follow-up von mindestens 6 Monaten.

Die Daten wurden aus der Sammlung der elektronischen oder konventionellen Akten sowie der vorhandenen Bildgebung extrahiert.

### **3.4 Daten**

Zur Rekrutierung von Daten erfolgte durch uns das Anschreiben von insbesondere auf Wirbelsäulen-Chirurgie spezialisierte Zentren, egal ob mit orthopädischem oder neurochirurgischem oder infektiologischem Schwerpunkt. Hierzu wurden Flyer und personalisierte Anschreiben entworfen. Wir brachten eigene Daten aus unserer Klinik ein, konnten jedoch auch Kooperationskliniken in mehreren Ländern finden, hierunter in Deutschland, Schweiz, Österreich, USA und Südafrika.

Patientendaten wurden berücksichtigt solange sie nach dem 01.01.2006 erfasst worden waren. Geschlossen wurde die Studie im Jahr 2017.

Insgesamt erfolgte die multizentrische Datenerhebung durch 11 Kliniken, dokumentiert wurden 55 Fälle von Spondylodiszitis bei HIV-Patienten.

### **3.5 Statistik**

Zur Analyse der gesammelten Daten wurde das Statistikprogramm SPSS (Version 25, 76 Chicago, IL, USA) genutzt. Beschreibende Analysen und Frequenzanalysen wurden angewandt um Demographie, Klinik, Laborbefunde, mikrobiologische Ergebnisse, Therapie und Outcome zu beschreiben. Daten werden sowohl in absoluten Zahlen als auch Prozentsätzen präsentiert. Der Mann-Whitney-U-Test wurde genutzt um kontinuierliche Variablen im Fall einer nicht normalen Verteilung zu vergleichen. Der Chi-Quadrat-Test wurde genutzt um die Anzahl der kategorialen Antworten zu vergleichen und Kontingenztabellen zu analysieren.

Die statistische Signifikanz wurde definiert als  $p < 0,05$ .

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 55 Fälle mit HIV-Infektion und Spondylodiszitis über unser Register aufgenommen.

82% waren Kaukasier, 7,3% Afrikaner und 5,5% persischer Herkunft.

Die Zeit zwischen der HIV-Infektion und der Diagnose der Spondylodiszitis betrug bei 25% der Patienten >10 Jahre, und bei 21% der Patienten 1-3 Jahre. Eine adäquate antiretrovirale Therapie erhielten 67,3% der registrierten Patienten.

Eine unspezifische Spondylodiszitis (im Nachfolgenden definiert als Gruppe 1) wurde bei 41 Patienten registriert (74,5%) und eine spezifische Spondylodiszitis (im Nachfolgenden Gruppe 2) bei 14 Patienten (25,5%). 36 Patienten aus Gruppe 1 (88%) und 8 Patienten aus Gruppe 2 (57%) waren kaukasischer Herkunft.

Tabelle 1 zeigt die unterschiedliche Herkunft der Patienten, die Übertragungswege der HIV-Infektion und die Dauer zwischen HIV-Infektion und Diagnose der Spondylodiszitis im Detail.

Tabelle 1:

Epidemiologische Daten

		Spezifische/ Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2 N / %	Gruppe 1 N / %
Zeit zwischen HIV- Infektion und Diagnose der Spondylodiszitis	1 - 3 Jahre	3 / 21%	9 / 22%
	4 – 7 Jahre	3 / 21%	7 / 17%
	8 – 10 Jahre	2 / 14%	7 / 17%
	10 - 20 Jahre	3 / 21%	10 / 24%
	Unbekannt	3 / 21%	5 / 36%
	>20 Jahre	0 / 0%	3 / 7%
Herkunft	Kaukasisch	8 / 57%	36 / 88%
	Persisch	1 / 7%	2 / 5%
	Hispanisch	0 / 0%	1 / 2%
	Afrikanisch/Afro-Amerikanisch	3 / 21%	1 / 2%

	Andere	2 / 14%	0 / 0%
Übertragungsweg	Sexuelle Übertragung	4 / 29%	10 / 24%
	i.v.-Drogenmissbrauch	2 / 14%	10 / 24%
	Unbekannt	7 / 50%	20 / 49%
	Andere	1 / 7%	1 / 2%
ASA Klassifikation	ASA 1	2 / 14%	4 / 1%
	ASA 2	1 / 7%	16 / 39%
	ASA 3	11 / 79%	18 / 44%
	ASA 4	0 / 0%	3 / 7%

Bei der Gruppe 1 der unspezifischen Spondylodiszitiden erfolgte eine endogene Übertragung der Spondylodiszitis-Erreger in 49% der Fälle (n = 20), bei den spezifischen Spondylodiszitiden in 57% (n = 8). Ursachen waren in 9 Fällen Zustände einer Bakteriämie, davon 2 Fälle Katheter-assoziiert, 2 Fälle waren durch Zystitiden und 2 Fälle durch Pneumonien verursacht. Eine exogene Übertragung wurde nur in Gruppe 1 festgestellt (5% / n = 2). Hiervon wurde in einem Fall eine vorangegangene Wirbelsäulenoperation als Ursache genannt. Eine unbekannte Übertragung dokumentierten wir in Gruppe 1 in 18 Fällen (44%) und in Gruppe 2 in 6 Fällen (43%).

#### 4.1.1 Klinische Symptomatik

Die Gruppe 1 der unspezifischen Spondylodiszitiden wies bei Einweisung vermehrt neurologische Symptome auf (29% / n = 12) als die Gruppe 2 der spezifischen Spondylodiszitiden (14% / n = 2), jedoch ohne statistische Signifikanz (p = 0,249).

Rückenschmerz war bei insgesamt 89% (n = 49) der Patienten ein Symptom, hiervon bei 85% aus der Gruppe 1 (n = 35) und 100% aus der Gruppe 2 (n = 14). Fieber als Hinweis auf eine fluide Infektion wurde vermehrt in der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitiden beschrieben, jedoch ohne statistische Signifikanz (p = 0,091). Nur zwei Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis (14%) wiesen bei Einweisung Fieber auf, dagegen wurde bei 17 Patienten mit unspezifischer Spondylodiszitis (42%) Fieber als Symptom dokumentiert.

64% (n = 9) der Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis wiesen keine Anzeichen einer systemischen Inflammation auf. In der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitis war dies nur bei 42% (n = 17) der Fall, 26% der Patienten (n = 11) boten das Bild eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) oder einer manifesten Sepsis.

Die detaillierte Auflistung der klinischen Symptome ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2:

Symptome der Spondylodiszitis bei HIV-Patienten

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2	Gruppe 1
		N / %	N / %
Neurologischer Status - Frankel Klassifikation	A	0 / 0%	2 / 5%
	B	1 / 7%	1 / 2%
	C	1 / 7%	2 / 5%
	D	0 / 0%	7 / 17%
	E	10 / 70%	23 / 56%
	Unbekannt	2 / 14%	6 / 15%
Radikuläre Schmerzen		2 / 14%	10 / 24%
Rückenschmerzen	Ja	14 / 100%	35 / 85%
	Nein	0 / 0%	2 / 5%
	Unbekannt	0 / 0%	3 / 7%
Pseudoradikuläre Schmerzen		1 / 7%	8 / 20%
Fieber	Ja	2 / 14%	17 / 42%
	Nein	11 / 79%	18 / 44%
	Unbekannt	1 / 7%	6 / 14%
Keine Schmerzen		5 / 4%	12 / 30%
Systemische Inflammation	Keine	9 / 64%	17 / 42%
	SIRS	2 / 14%	9 / 22%
	Sepsis	1 / 7%	1 / 2%
	Schwere Sepsis	0 / 0%	1 / 2%
	Unbekannt	2 / 14%	13 / 32%

Die Zeit zwischen Beginn der Symptome der Spondylodiszitis und einem Therapiebeginn war in der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitiden signifikant kürzer als in der Gruppe der spezifischen Spondylodiszitiden ( $p = 0,031$ ). In Gruppe 1 wurde bei 66% der Patienten ( $n = 27$ ) innerhalb der ersten zwei Monate nach Symptombeginn die Diagnose der Spondylodiszitis gestellt und eine Therapie eingeleitet.

Im Vergleich hierzu wurde in der Gruppe der spezifischen Spondylodiszitiden nur bei 42% der Patienten ( $n = 6$ ) die Spondylodiszitis innerhalb von 2 Monaten diagnostiziert. Die detaillierte Auflistung ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3:

Latenz zwischen Symptombeginn und Therapiestart

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2 N / %	Gruppe 1 N / %
Zeit zwischen Symptombeginn und Therapiestart	< 1 Monat	3 / 21%	16 / 39%
	1 - 2 Monate	3 / 21%	11 / 27%
	3 - 6 Monate	3 / 21%	7 / 17%
	7 - 12 Monate	1 / 7%	1 / 2%
	13 - 24 Monate	1 / 7%	0 / 0%
	Unbekannt	3 / 21%	0 / 0%

#### **4.1.2 Vorerkrankungen, ASA**

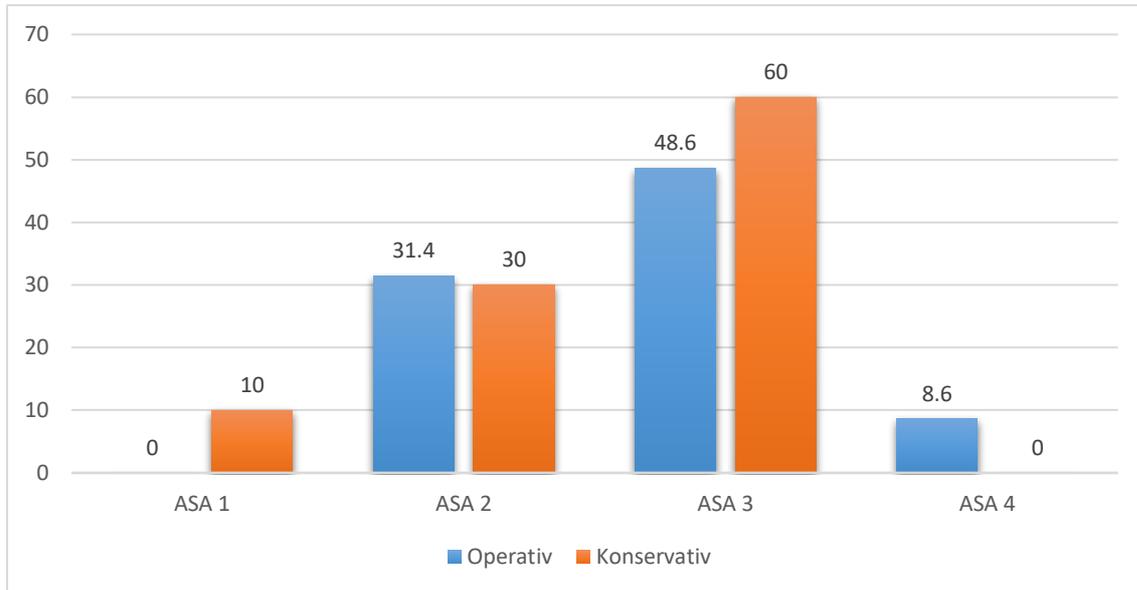
Wie in Tabelle 1 dargestellt wiesen der Großteil der Patienten bereits ein erhöhtes Risiko aufgrund multipler Vorerkrankungen auf. So waren 30% der Patienten (n = 17) ASA 2 klassifiziert, und 52,7% (n = 29) ASA 3 klassifiziert. Diese durch die American Society of Anesthesiologists definierte Klassifikation beschreibt das perioperative Risiko eines Patienten unter Berücksichtigung seiner Vorerkrankungen, wobei ASA 1 einen gesunden Patienten beschreibt, ASA 2 geringfügige Erkrankungen, ASA 3 zu Beeinträchtigung führende Vorerkrankungen und ASA 4 ein lebensbedrohliches Vorerkrankungs-Profil.

In unserer Studie waren drei Patienten ASA 4 klassifiziert, bei ihnen allen erfolgte eine operative Versorgung.

In den ASA 2 und 3 Klassifikationen wurde sich sowohl für ein operatives als auch für ein konservatives Vorgehen entschieden, wohingegen die sechs ASA 1 klassifizierten Patienten alle konservativ behandelt wurden (Abb. 3).

**Abb. 3:**

**Patientenkollektiv – ASA Kriterien**



### 4.1.3 Status der HIV-Infektion

In 27% der Fälle wurde die HIV-Infektion über Geschlechtsverkehr übertragen, in 21% der Fälle über i.v.-Drogenabusus. Bei den restlichen Fällen ist der Übertragungsweg unbekannt.

Soweit Angaben hierzu getroffen werden konnten, lag bei mehr als 90% der Patienten ein HIV-Typ 1 vor.

Zum Zeitpunkt der Einweisung litten 15 Patienten der Gruppe 1 mit unspezifischer Spondylodiszitis (37%) und 7 Patienten der Gruppe 2 mit spezifischer Spondylodiszitis (50%) unter opportunistischen Infektionen im Rahmen der HIV-Infektion ( $p = 0,357$ ).

Das CDC-Stadium in Bezug auf die HIV-Infektion wurde ebenfalls bei Einweisung erfasst. 21 Patienten aus der Gruppe 1 der unspezifischen Spondylodiszitiden (51%) und 3 Patienten aus der Gruppe 2 der spezifischen Spondylodiszitiden (21%) wiesen ein CDC Stadium A auf. Ein CDC Stadium B wurde für 5 Patienten aus Gruppe 1 (12%) und für einen Patienten aus Gruppe 2 (7%) dokumentiert. Ein Stadium C nach CDC lag bei 29% der Patienten aus der Gruppe 1 vor ( $n = 12$ ) und bei 64% der Gruppe 2 ( $n = 9$ ).

Eine detaillierte Auflistung findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4:

Status der HIV-Infektion zum Diagnosezeitpunkt der Spondylodiszitis

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2 N / %	Gruppe 1 N / %
CDC Stadium	A - Patient asymptomatisch	3 / 22%	21 / 51%
	B - Patient symptomatisch	1 / 7%	5 / 12%
	C - AIDS definierende Symptome	9 / 64%	12 / 29%
	Nicht erfasst	1 / 7%	3 / 7%
CD4+ Lymphozyten	> 500 CD4+/ $\mu$ l	1 / 7%	5 / 12%
	200-500 CD4+/ $\mu$ l	2 / 14%	13 / 31%
	< 200 CD4+/ $\mu$ l	8 / 57%	16 / 39%
	Nicht erfasst	3 / 22%	7 / 17%
HIV Typ	HIV 1	6 / 43%	21 / 51%
	HIV 2	0 / 0%	1 / 2 %
	Nicht erfasst	7 / 57%	19 / 46%

## **4.2 Lokalisation und Ausmaß der Entzündung**

### **4.2.1 Lokalisation**

Die Höhenlokalisierung erfolgt mittels radiologischer Bildgebungsverfahren.

In 85% unserer erfassten Fälle (n = 47) wurde eine Magnetresonanztomographie (MRT) als Goldstandard im Bereich der Diagnosestellung der Spondylodiszitis durchgeführt. In 8 Fällen (14,5%) erfolgte lediglich eine Computertomographie. Ergänzende Positronenemissionstomographien und Szintigraphien wurden in 7% (n = 4) bzw. in 16,3% (n = 9) der Fälle durchgeführt.

In dem durch uns untersuchten Patientenkollektiv war mit 57,6% (n = 36) der Fälle die Lendenwirbelsäule am häufigsten betroffen (Tab. 5).

Eine Beteiligung der Brustwirbelsäule zeigte sich in 29% der Fälle (n = 16) und die Halswirbelsäule war in 9% der Fälle betroffen (n = 5). Das Sakrum war in 5,4% der Fälle (n = 3) involviert.

Tabelle 5:

Radiologisch bestätigte Höhenlokalisation der Spondylodiszitis und Therapieverfahren

	HWS	BWS	LWS
Operativ	4	14	20
Konservativ	1	2	16
	9%	29%	57,6%

Sowohl im Bereich der Hals- und der Brustwirbelsäule wurde vornehmlich ein operatives Vorgehen gewählt (Tab. 5).

Tabelle 6 stellt die Häufigkeiten der Lokalisationen von spezifischen und unspezifischen Spondylodiszitiden gegenüber.

Tabelle 6:

Höhenlokalisation der Spondylodiszitis

	Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
	Gruppe 2	Gruppe 1
	N / %	N / %
HWS	0 / 0%	5 / 12%
BWS	5 / 36%	11 / 27%
LWS	10 / 71%	26 / 63%
Sakrum	0 / 0%	3 / 7%

#### 4.2.2 Ausmaß der Destruktion

In dem untersuchten Patientenkollektiv fanden sich in 54% (n = 30) infektassoziierte ossäre Destruktionen.

Eine Einteilung nach Eysel unterscheidet hier das Ausmaß der Destruktion. Betrachtet man die Therapieentscheidungen in Abhängigkeit des Ausmaßes der Destruktion so zeigt

sich, dass insbesondere höhergradige strukturelle Schäden eine operative Versorgung notwendig machen (Abb. 3).

**Abb. 3:**

**Ossäre Destruktion nach Eysel**

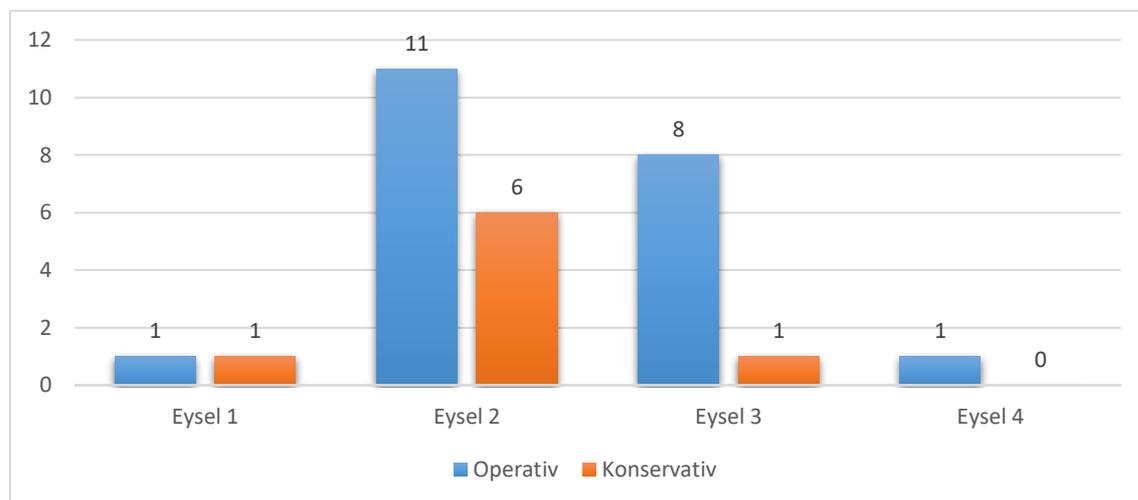


Tabelle 7 zeigt die Unterteilung in spezifische und unspezifische Infektion.

In Gruppe 2 der spezifischen Spondylodiszitiden zeigten sich die ossären Destruktionen der Wirbelsäulenstrukturen gravierender als in der Gruppe 1 der unspezifischen Spondylodiszitiden.

Eine Abnahme des Zwischenwirbelraumes zeigte sich bei 32% (n = 13) der Patienten aus Gruppe 1 und bei 43% (n = 6) der Patienten aus Gruppe 2 (p = 0,449).

Destruktionen der Wirbelkörper wurden bei 51% (n = 21) der Patienten aus Gruppe 1 und bei 64% (n = 9) der Patienten aus Gruppe 2 festgestellt (p = 0,397).

**Tabelle 7:**

**Spezifische versus unspezifische Spondylodiszitis bei HIV-Patienten**

	Spezif. Spondylodiszitis (Gruppe 2)	Unspezif. Spondylodiszitis (Gruppe 1)
Destruktion Wirbelkörper	64% (n=9)	51% (n=21)
Spinale Deformität	38,5% (n=5)	33,3% (n=14)
Abnahme Zwischenwirbelraum	43% (n=6)	32% (n=13)
Operatives Vorgehen	71%	60%

### 4.2.3 Abszedierung

Als Hinweis auf schwere Verläufe ließen sich bei 22% der Patienten epidurale Abszesse diagnostizieren (n = 12). Bei 18% (n = 10) fanden sich paravertebrale Abszesse und bei 11% (n = 6) Psoasabszesse.

Vergleicht man nun die Gruppe 1 der unspezifischen Spondylodiszitis mit der Gruppe 2 der spezifischen Spondylodiszitis so zeigt sich kein spezifischer Trend in Bezug auf eine Abszedierung.

24% (n = 10) der Patienten aus Gruppe 1 und 21% (n = 3) der Patienten aus Gruppe 2 wiesen epidurale Abszesse auf, 17% (n = 7) in Gruppe 1 und 21% (n = 3) in Gruppe 2 paravertebrale Abszesse, und bei 12% (n = 5) in Gruppe 1 und 14% (n = 2) in Gruppe 2 fanden sich Psoasabszesse (Tab. 8).

Tabelle 8:

Abszedierung im Rahmen der Spondylodiszitis

	Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
	Gruppe 2 N / %	Gruppe 1 N / %
Epiduraler Abszess	3 / 21%	10 / 24%
Paravertebraler Abszess	3 / 21%	7 / 17%
Abszess im Psoas-Muskel	2 / 14%	5 / 12%
Andere Abszesse	Pectineus-Muskel	0
	Rechte Lunge, hinteres Mediastinum	0
Beteiligung hinterer spinaler Strukturen	0 / 0%	4 / 10%

## 4.3 Laborparameter und Mikrobiologie

### 4.3.1 CRP und Leukozyten

Bei den registrierten Fällen von Spondylodiszitis und einer gleichzeitig vorliegenden HIV-Infektion wurden als Marker für eine Infektion die Leukozytenzahlen und das C-reaktive Protein (CRP) herangezogen.

In der Analyse unserer Daten konnte bei 38 von 55 Patienten (69%) keine Leukozytose im Rahmen der Infektion festgestellt werden. Erhöhte Leukozyten fanden sich bei 17% (n = 7) der Patienten aus Gruppe 1 mit einer unspezifischen Spondylodiszitis und bei 7% (n = 1) der Patienten aus Gruppe 2 mit einer spezifischen Spondylodiszitis (Tab. 9).

Das CRP zeigte sich bei 7% (n = 3) der Patienten mit unspezifischer Spondylodiszitis und bei 14% (n = 2) der Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis normwertig. Eine moderate Erhöhung bis 50 mg/l konnte bei 37% (n = 15) der Gruppe 1 und 50% (n = 7) der Gruppe 2 festgestellt werden. Deutlich erhöhte CRP Werte bis 150 mg/l fanden sich bei 42% (n = 17) aus Gruppe 1 und bei 22% (n = 3) aus Gruppe 2. Nur bei insgesamt 10,9% (n = 6) konnte eine ausgeprägte CRP-Erhöhung über 150 mg/l dokumentiert werden (Tab. 9).

Tabelle 9:

Laborchemische Infektparameter

	<b>Spezifische Spondylodiszitis</b>	<b>Unspezifische Spondylodiszitis</b>
<b>Leukozyten</b>		
1000-12.000 Zellen/mm <sup>3</sup>	93% (n=13)	83% (n=34)
>12.000 Zellen/mm <sup>3</sup>	7% (n=1)	17% (n=7)
<b>CRP</b>		
<5 mg/L	14% (n=2)	7% (n=3)
5-50 mg/L	50% (n=7)	37% (n=15)
50-150 mg/L	22% (n=3)	42% (n=17)
>150 mg/L	7% (n=1)	12% (n=5)

In Bezug auf weitere erfasste Laborparameter wiesen 49% der Patienten der Gruppe 1 der unspezifischen Spondylodiszitiden (n = 20) und 30% der Patienten der Gruppe 2 der spezifischen Spondylodiszitiden (n = 4) bei Einweisung erniedrigte Hämoglobin-Werte auf. Das Kreatinin zeigte sich insbesondere in der Gruppe 1 bei Einweisung erhöht (33% / n = 14), wohingegen 93% (n = 13) der Patienten aus Gruppe 2 normwertige Kreatinin-Werte aufwiesen.

Die detaillierten Laborparameter sind in Tabelle 13 im Anhang aufgelistet.

### 4.3.2 Erregerspektrum

In insgesamt 44 von 55 Fällen (80%) konnte der Erreger der Spondylodiszitis isoliert werden.

Als häufigster Erreger fand sich *Staphylococcus aureus* in 37,5% der Fälle, am zweithäufigsten wurde mit 14,5% in unserem Patientenkollektiv *Mycobacterium tuberculosis* als Vertreter der spezifischen Spondylodiszitis isoliert.

Es folgten *Pseudomonas aeruginosa* und *Mycobacterium xenopi* mit jeweils 6%, und *Staphylococcus epidermidis*, *Mycobacterium avium* und koagulase-negative Staphylokokken mit jeweils 3,5% (Abb. 4).

#### Abb. 4:

Häufigste Erreger der Spondylodiszitis bei HIV-Patienten

1. <i>Staphylococcus aureus</i>	37.5%	n = 21 (MRSA n = 4)
2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14,5%	n = 8
3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6%	n = 3
4. <i>Mycobacterium xenopi</i>	6%	n = 3
5. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	3.5%	n = 2
6. <i>Mycobacterium avium</i>	3.5%	n = 2
7. KNS	3.5%	n = 2

Insgesamt stellten wir somit unter den registrierten HIV-infizierten Patienten ein Verhältnis von spezifischer zu unspezifischer Spondylodiszitis von 1:3 fest.

In der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitis verzeichneten wir in 51% der Fälle (n = 21) einen Nachweis von *Staphylococcus aureus*, in 4 Fällen (19%) handelte es sich um einen MRSA. Es wurden 3 Fälle von *Pseudomonas aeruginosa* registriert, 2 Fälle mit einer Infektion durch *Staphylococcus epidermidis* und 2 Fälle mit koagulase-negativen Staphylokokken.

In der Gruppe der spezifischen Spondylodiszitiden wurde bei 57% der Infektionen *Mycobacterium tuberculosis* als häufigster Erreger isoliert (n = 8).

*Mycobacterium xenopi* wurde in 3 Fällen nachgewiesen (21%), *Mycobacterium avium* in 2 Fällen (14%), und *Mycobacterium tuberculosis* in 1 Fall (7%). In einem Fall mit einer *Mycobacterium xenopi* Infektion stellte sich eine Resistenz für Isoniacid/Ethambutol/Pyrazinamid dar.

Tabelle 14 im Anhang zeigt die gesamte Liste der Pathogene.

### **4.3.3 Viruslast und CD4-Zahl**

Zum Zeitpunkt der Einweisung wurde die letzte erfasste Viruslast dokumentiert. Die durchschnittliche Viruslast in der Gruppe 1 der Patienten mit einer unspezifischen Spondylodiszitis lag bei 8927 Kopien/ml, in der Gruppe der spezifischen Spondylodiszitiden lag diese bei 6611 Kopien/ml. Als statistisch signifikant zeigte sich der Unterschied jedoch nicht ( $p = 0,219$ ).

Als weiterer Marker für den Status der HIV-Infektion wurde die CD4+-Zellzahl herangezogen. 57% ( $n = 8$ ) der Patienten mit einer spezifischen Spondylodiszitis wiesen Werte  $< 200$  CD4+/ $\mu$ l auf, in der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitiden war dies bei 39% der Fall ( $n = 16$ ). Normwertige CD4-Zellzahlen mit  $> 500$  CD4+/ $\mu$ l lagen bei 12% der Patienten aus Gruppe 1 vor ( $n = 5$ ) und bei 7% der Patienten aus Gruppe 2 ( $n = 1$ ). Die Gruppe 1 mit unspezifischer Spondylodiszitis wies somit zwar höhere CD4-Zellzahlen als die Gruppe 2 mit spezifischer Spondylodiszitis auf, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,592$ ).

Dennoch verzeichneten wir in der Gruppe der spezifischen Spondylodiszitiden insgesamt eine durchschnittlich niedrigere CD4-Zellzahl bei einer erhöhten Viruslast (Tab. 4).

## **4.4 Therapie**

Bei der Behandlung der Spondylodiszitis verzeichneten wir in 63,3% der Fälle ein operatives Vorgehen ( $n = 35$ ). Bei 46% ( $n = 16$ ) wurde ein rein dorsales Vorgehen angewandt, in 8% der Fälle ( $n = 3$ ) ein rein ventraler Eingriff.

Eine dorsoventrale Versorgung erfolgte in 46% der Fälle ( $n = 16$ ). Hiervon wurden 4 Patienten einzeitig operiert und 10 Patienten zweizeitig. Bei 2 Patienten waren mehr als 2 operative Eingriffe notwendig.

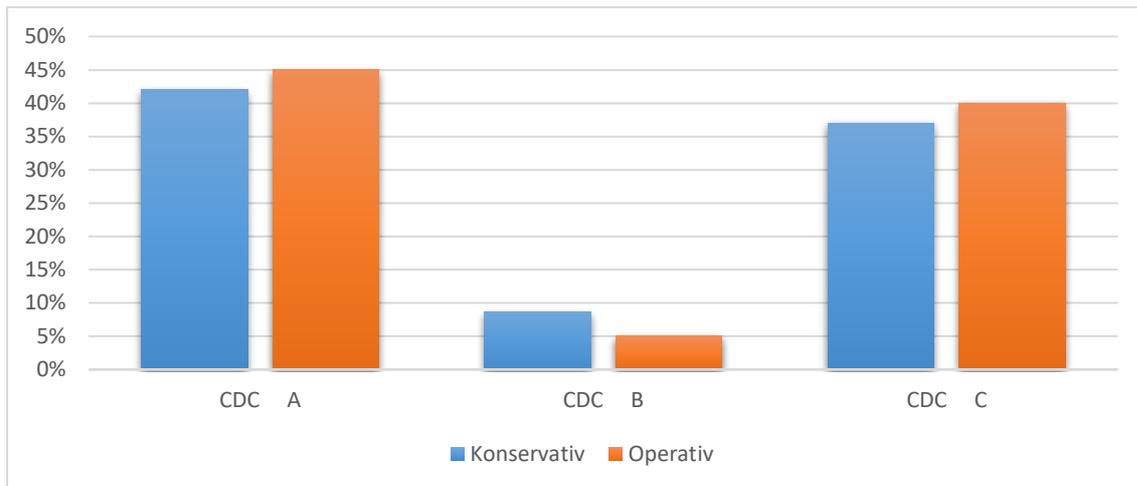
Eine postoperative Aufnahme auf die Intensivstation erfolgte in 31,4% der Fälle, die durchschnittliche Zeit auf Intensivstation betrug 5,4 Tage.

Vergleicht man die Zahlen in Bezug auf das Vorhandensein einer spezifischen (Gruppe 2) oder unspezifischen Spondylodiszitis (Gruppe 1), so zeigt sich ein vergleichsweise längerer Aufenthalt auf der Intensivstation in Gruppe 1 von im Schnitt 8 Tagen, während Patienten aus Gruppe 2 im Schnitt nur 3 Tage auf der Intensivstation verbringen mussten. Eine statistische Signifikanz besteht hier nicht ( $p = 0,310$ ).

Die durchschnittliche Zeit der Hospitalisation betrug 45 Tage in Gruppe 1 (bei einer Spanne von 5-246 Tagen) und 43 Tage (Spanne von 2-145 Tagen) bei Gruppe 2 ( $p = 0,665$ ).

Abb. 5:

Patientenkollektiv – CDC Klassifikation



In Bezug auf die CDC-Klassifikation der bestehenden HIV-Infektion wurde bei den Kategorie A klassifizierten Patienten in 42% der Fälle ein konservatives und in 45% der Fälle ein operatives Vorgehen gewählt (Abb. 5). Im CDC Stadium B wurden 9% der Patienten konservativ und 5% der Patienten operativ versorgt, und bei einem Stadium C und damit dem Vorliegen von AIDS-definierenden Erkrankungen erfolgte in 40% der Fälle eine operative und in 37% der Fälle eine konservative Therapie (Abb. 5).

Tabelle 10:

Radiologische Veränderungen

	Operativ	Konservativ
<b>Epiduraler Abszess</b>	34% (n=12)	0
<b>Paravertebraler Abszess</b>	20% (n=7)	15% (n=3)
<b>Psoas-Abszess</b>	14,3% (n=5)	5% (n=1)
<b>Ossäre Destruktion</b>	69% (n=24)	30% (n=6)

Bei 12 Patienten lag ein epiduraler Abszess vor, hier erfolgte in allen Fällen eine operative Versorgung. Eine paravertebrale Abszedierung fand sich bei 10 Patienten, hier erfolgte in 70% der Fälle eine operative Sanierung des Abszesses. Auch bei vorliegendem Psoasabszess erfolgte in 5 von 6 Fällen eine operative Versorgung. Bei deutlichen

ossären Destruktionen wurde in 69% der Fälle (n = 24) eine Operation zur Stabilisierung der Wirbelsäule vorgenommen (Tab. 10).

Vergleicht man die Ergebnisse der Therapie der spezifischen und unspezifischen Spondylodiszitis miteinander, so stellt man vergleichbare Behandlungserfolge fest (Tab. 11).

25 Patienten aus Gruppe 1 (61 %) und 10 Patienten aus Gruppe 2 (71 %) wurden operativ versorgt, entsprechend erfolgte bei 39% aus Gruppe 1 (n = 16) und bei 29% aus Gruppe 2 (n = 4) ein konservatives Vorgehen.

Im Rahmen der Operation musste bei 27% der Patienten aus Gruppe 1 (n = 11) und bei 50% der Patienten aus Gruppe 2 (n = 7) nur eine Wirbelsegment-Höhe versorgt werden. Eine Zwei-Etagen-Operation war vermehrt in Gruppe 1 mit unspezifischer Spondylodiszitis notwendig. Während bei nur 14% (n = 2) der Patienten aus Gruppe 2 mehrere Wirbelsegmente betroffen waren und operativ angegangen werden mussten, war dies bei 32% (n = 13) der Patienten aus Gruppe 1 notwendig.

Das operative Vorgehen erfolgte in beiden Gruppen ähnlich. Ein dorsales Vorgehen wurde bei 27% (n = 11) der Patienten mit unspezifischer und bei 29% (n = 4) der Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis gewählt. Die dorsoventrale Versorgung kam in 24% (n = 10) der Fälle mit unspezifischer und in 29% (n = 4) der Fälle mit spezifischer Spondylodiszitis zum Einsatz. Ein Patient aus Gruppe 1 (2%) und ein Patient aus Gruppe 2 (7%) wurden rein ventral versorgt. Ein Revisionseingriff aufgrund neuer Abszessbildung oder Komplikationen in Folge des ersten Eingriffs musste in der Gruppe 1 der unspezifischen Spondylodiszitiden im Vergleich zu Gruppe 2 häufiger erfolgen (n = 7 / 16%), jedoch ohne statistische Signifikanz (p = 0,685).

Die detaillierten Daten und Parameter können Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 11:

Therapievorgehen und Behandlungsverlauf bei HIV-Patienten mit Spondylodiszitis

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis			
		Gruppe 2		Gruppe 1	
		Schnitt / Spanne	N / %	Schnitt / Spanne	N / %
Intensivstation (Tage)		3 / 2-5		8 / 1-28	
Hospitalisation (Tage)		43 / 2- 145		45 / 5- 246	
Operation	Ja, einzeitige Operation		7 / 50%		11 / 27%

	Ja, zweizeitige Operation	2 / 14%		13 / 32%
	Ja, mehr als zwei Operationen	1 / 7%		1 / 2%
	Nein	4 / 29%		16 / 39%
Revisionseingriff	Ja, aufgrund neuer Abszedierung	0 / 0%		3 / 7%
	Ja, aus anderen Gründen	1 / 7%		3 / 7%
	Ja, aufgrund von Komplikationen des ersten Eingriffs	0 / 0%		1 / 2%
	Nein	13 / 93%		34 / 83%
Chirurgisches Vorgehen	Dorsal	4		11
	Dorso-ventral	4		10
	Ventro-dorsal	1		2
	Ventral	1		1
	Andere	0		2
	Unbekannt	0		4

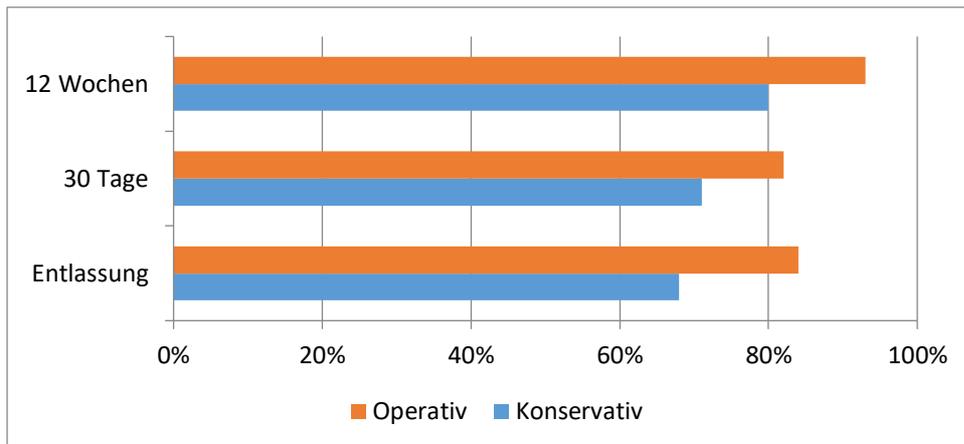
#### **4.5 Outcome**

Wir verzeichneten in der Analyse unserer Daten eine Letalitätsrate von 3,6% (n=2). Rezidive wurden ebenfalls in 3,6% der Fälle festgestellt (n=2).

Bei erfolgter konservativer Therapie waren 71% der Patienten nach 30 Tagen aus der Hospitalisierung entlassen, 80% konnten innerhalb von 12 Wochen entlassen werden. Nach erfolgter operativer Versorgung wurden 82% der Patienten nach 30 Tagen und 93% der Patienten nach 12 Wochen entlassen (Abb. 6).

Abb. 6:

### Ansprechen auf die Therapie



Weiterhin wurde das subjektive Outcome der Patienten erfragt.

Eine Therapie war sowohl bei der spezifischen als auch bei der unspezifischen Spondylodiszitis gleichermaßen erfolgreich. 78% der Patienten aus Gruppe 1 der unspezifischen Spondylodiszitis ( $n = 32$ ) und 71% der Patienten aus Gruppe 2 der spezifischen Spondylodiszitis ( $n = 10$ ) zeigten zum Zeitpunkt der Entlassung ein Ansprechen auf die Therapie. 1 Patient aus Gruppe 1 (2%) und 1 Patient aus Gruppe 2 (7%) starben im Krankenhaus unter der Behandlung.

Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Erfolg der Behandlung zwischen den beiden Gruppen. Vergleicht man das subjektive Outcome der Patienten in Abhängigkeit einer operativen oder konservativen Therapie, so zeigt sich kein relevanter Unterschied in der Patientenzufriedenheit. Es konnten sowohl mit operativer als auch konservativer Therapie vornehmlich gute Resultat erzielt werden.

Die Details können der Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12:

Therapieerfolg bei HIV-Patienten mit Spondylodiszitis

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2 N / %	Gruppe 1 N / %
Zustand des Patienten bei Entlassung	Vollständiges Ansprechen	3 / 2%	8 / 20%
	Unvollständiges Ansprechen	7 / 50%	24 / 59%
	Fortschreitende Erkrankung	1 / 7%	2 / 5%
	Stabile Erkrankung	2 / 14%	3 / 7%
	Patient verstorben	1 / 7%	1 / 2%
	Behandlungserfolg	Exzellent	2 / 14%
	Gut	6 / 43%	22 / 54%
	Moderat	5 / 36%	7 / 17%
	Unzureichend	1 / 7%	3 / 7%

## 5. Diskussion

In dieser Studie wurden über ein international zugängliches Online-Register Daten von HIV-positiven Patienten mit einer Spondylodiszitis erfasst. Somit entstand die Möglichkeit klinische, laborchemische, radiologische und mikrobiologische Eigenschaften in diesem fest definierten Patientenkollektiv zu beschreiben. Auch interessierte uns eine Unterscheidung der Infektionen in unspezifische und spezifische Spondylodiszitis mit der Frage, ob letztere häufiger mit einer HIV- Infektion vergesellschaftet ist als bisher bekannt.

Wir konnten 55 Fälle aus 11 verschiedenen Kliniken in 5 Ländern einschließen.

Geprüft werden sollten die Fragen, ob sich unter der HIV-Erkrankung klinische Verläufe aggravieren, es zu höheren Komplikationsraten kommt oder einem schlechteren Outcome. Auch soll hinterfragt werden, ob das Therapiekonzept der Spondylodiszitis aufgrund der HIV induzierten Immunsuppression angepasst werden sollte.

### 5.1 Patientenkollektiv

Wir führten in der Analyse unseres HIV-positiven Patientenkollektives eine Unterteilung entsprechend des Erregernachweises in unspezifische (Gruppe 1, 74,5% der Fälle) und spezifische Spondylodiszitiden durch (Gruppe 2, 25,5% der Fälle).

Wir stellten hierbei ein Verhältnis zwischen spezifischer und unspezifischer Spondylodiszitis von 1:3 fest.

Kim et al. untersuchte retrospektiv ein Patientenkollektiv von 126 Patienten ohne eine zugrundeliegende HIV-Infektion, wobei sich bei rund 62% der Patienten eine pyogene und bei rund 37% eine tuberkulöse Spondylodiszitis zeigte und folglich ein Verhältnis zwischen spezifischer und unspezifischer Spondylodiszitis von 1:2 vorlag<sup>97</sup>.

Somit verzeichneten wir im Vergleich keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erwerben einer spezifischen Spondylodiszitis beim zeitgleichen Vorliegen einer HIV-Infektion.

Der Großteil (51%) der Patienten aus der Gruppe 1 der unspezifischen Spondylodiszitiden befand sich im CDC Stadium A in Bezug auf ihre HIV-Infektion. Ein CDC Stadium C wurde dagegen bei 64% der Patienten aus der Gruppe 2 der spezifischen Spondylodiszitiden erfasst. Hier zeigt sich also eine Assoziation zwischen der Verschlechterung des Immunstatus im Rahmen der HIV-Infektion und dem Auftreten einer spezifischen Spondylodiszitis.

Auch Dunn et al. verzeichneten bei der Untersuchung von spontaner Spondylodiszitis bei HIV-Patienten eine Abhängigkeit der Infektionsrate von opportunistischen Infektionen mit dem HIV-Stadium<sup>98</sup>. Weinstein et al. berichtete über den klinischen Verlauf und die Eigenschaften von 17 HIV-positiven Patienten welche unter einer Infektion im Bereich der Wirbelsäule litten und zeigten auf, dass HIV-Patienten als Gruppe signifikant häufiger an einer Spondylodiszitis erkranken als Patienten ohne HIV<sup>99</sup>.

Im weiteren Vergleich zeigt sich in unserer Studie die Zeit zwischen dem Beginn der Symptome der Spondylodiszitis und einem Therapiestart in der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitiden signifikant kürzer als in der Gruppe der spezifischen Spondylodiszitiden ( $p = 0,031$ ).

Bei 66% der Patienten aus Gruppe 1 wurde innerhalb der ersten zwei Monate nach Symptombeginn die Diagnose der Spondylodiszitis gestellt und eine Therapie eingeleitet, dies gelang nur bei 42% der Patienten aus Gruppe 2. Bei 14% der Fälle von spezifischer Spondylodiszitis dauerte es sogar 6-24 Monate bis die richtige Diagnose gestellt werden konnte.

Gök et al. haben in einem Kollektiv von 214 Patienten mit Spondylodiszitis eine durchschnittliche Zeit zwischen dem Auftreten der Symptome und der Diagnosestellung von 266 Tagen bei tuberkulöser Genese und nur 151 Tagen bei pyogener Genese festgestellt. Hauptgrund für die auch hier festgestellte verzögerte Diagnosestellung ist eine Infektion mit Tuberkulose aufgrund der unspezifischen Symptome und des chronischen Verlaufs<sup>100</sup>.

Eine relevante Erkenntnis unserer Studie ist die Tatsache, dass das Vorliegen einer spezifischen Spondylodiszitis die Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung und Therapieeinleitung signifikant verlängert. Dies geschieht aufgrund des trägen Verlaufs der Infektion. Eine durch Mykobakterien verursachte Spondylodiszitis weist in der Regel einen weniger schweren und weniger fulminanten Krankheitsverlauf mit teils unspezifischer Symptomatik auf. Die Mykobakterien wachsen langsam, bevorzugen ein sauerstoffreiches Umfeld und die Abwesenheit von proteolytischen Enzymen<sup>101</sup>. Auch andere retrospektive Fallanalysen zeigen eine Zunahme der Zeit zwischen Symptombeginn und Therapieeinleitung beim Vorliegen einer spezifischen Spondylodiszitis<sup>83,102</sup>.

In einer Multicenter-Studie mit 177 eingeschlossenen Patienten mit Spondylodiszitis haben Yoon et al. klinische, laborchemische und radiologische Eigenschaften von pyogenen und tuberkulösen Spondylodiszitiden verglichen. In dieser Kohorte entwickelten 60 Patienten eine tuberkulöse Spondylodiszitis. Es zeigte sich eine Korrelation von der tuberkulösen Infektion mit verspäteter Diagnosestellung und Einweisung ins Krankenhaus, der Abwesenheit von Fieber, vergleichsweise niedrigen Infektparameter und einer längeren Behandlungsdauer<sup>102</sup>.

Diese Erkenntnisse stimmen mit vielen unserer Ergebnisse überein. Fieber als Symptom einer akuten Infektion wurde in unserer Studie häufiger in der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitiden beschrieben (42% in Gruppe 1 versus 14% in Gruppe 2), jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,091$ ). Insgesamt wiesen 64% der Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis keine Anzeichen einer systemischen Inflammation auf, dagegen boten 26% der Patienten aus der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitis das Bild eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) oder einer manifesten Sepsis. Eine spezifische Spondylodiszitis weist somit unabhängig von dem Vorliegen einer HIV-Infektion verkomplizierende Faktoren auf, die die Diagnosestellung verzögern können.

Die Gruppe 1 der unspezifischen Spondylodiszitiden zeigte mit 29% bei Einweisung vermehrt neurologische Symptome (Gruppe 2 der spezifischen Spondylodiszitiden 14%), jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,249$ ). Unspezifischer Rückenschmerz als Leitsymptom wurde von allen Patienten mit spezifischer und von 85% der Patienten mit unspezifischer Spondylodiszitis angegeben.

In einer retrospektiven Analyse von Widdrington et al. von 91 Fällen von pyogener Spondylodiszitis aus Großbritannien zeigte sich mit 51% eine vergleichsweise höhere Quote an Fällen, die bei Erstvorstellung neurologische Ausfälle boten. Mit 92% gaben jedoch auch hier die deutliche Mehrheit an Patienten Rückenschmerzen als Leitsymptom an <sup>103</sup>.

In Bezug auf den Übertragungsweg der Spondylodiszitis wurde in der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitiden in 49% der Fälle eine endogene Übertragung angegeben, in der Gruppe der spezifischen Spondylodiszitiden in 57%. Ursache waren in abnehmender Reihenfolge Zustände einer Bakteriämie, vor allem katheter-assoziiert, durch Zystitiden und Pneumonien. 5% der unspezifischen Spondylodiszitiden wurden exogen übertragen, in einem Fall nach vorangegangener Wirbelsäulenoperation.

Bezüglich möglicher Übertragungswege wurden in mehreren Studien ebenfalls prädisponierende extravertebrale Infektion nachgewiesen, hauptsächlich im Urogenitaltrakt, bei Infektionen durch Haut und Unterhaut und der Gefäße <sup>55,82,104</sup>.

Kim et al. überprüften retrospektiv 126 Fälle von infektiöser Spondylodiszitis aus 2 Universitätskliniken. Ursachen für eine pyogene Genese waren hierbei vorangegangene Bakteriämie, chronisches Nierenversagen, und vorangegangene Wirbelsäulenoperationen <sup>97</sup>. Auch in unserer Studie zeigen sich chronisches Nierenversagen und vorangegangene Wirbelsäulenoperationen assoziiert mit einer unspezifischen Spondylodiszitis.

Wir stellten in unserer Studie weiterhin keine Unterschiede in den Therapieentscheidungen und dem klinischen Outcome fest. Bezüglich einer operativen Behandlung wurden in der

Gruppe der spezifischen Spondylodiszitiden jedoch vermehrt einzeitige Eingriffe durchgeführt. Ein Grund hierfür könnte der mildere Verlauf der Infektionen und somit ein klinisch stabiler Patient sein, welcher es den Chirurgen ermöglicht einzeitig dorso-ventral oder ventro-dorsal zu operieren.

Lee et al. berichteten in einer retrospektiven Studie über den Vergleich von pyogener zu tuberkulöser Spondylodiszitis von einer Relation der pyogenen Infektion mit höheren CRP und Leukozyten Werten sowie einer längeren Hospitalisierung der Patienten <sup>105</sup>. Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden, da sich kein relevanter Unterschied in der Dauer der Hospitalisation bei spezifischen und unspezifischen Spondylodiszitiden zeigte.

Morbidität und Mortalität waren in unserer Studie bei spezifischen und unspezifischen Infektionen gleich groß. Auch vorangegangene Studien über den klinischen Verlauf von Spondylodiszitiden bei HIV-Patienten berichten über eine vergleichbare Mortalität und Morbidität im Vergleich zu einem Patientenkollektiv ohne HIV-Infektion. Die HIV-Infektion scheint somit das Outcome und die Behandlung einer Spondylodiszitis nicht zu beeinflussen

<sup>106,107</sup>.

## **5.2 Lokalisation und Ausmaß**

In unserer Studie differierten Ausmaß und Lokalisation der Entzündung nicht signifikant zwischen den Gruppen der unspezifischen und spezifischen Spondylodiszitis.

Die häufigste Lokalisation in dem durch uns untersuchten Patientenkollektiv war die Lendenwirbelsäule mit 57,6%, gefolgt von der Brustwirbelsäule mit 29%. Halswirbelsäule (9%) und Sakrum (5,4%) waren nur bei pyogenen Infektionen betroffen.

In der Literatur finden sich vergleichbare Häufigkeitsverteilungen. So beschrieb McHenry et al. in einer retrospektiven Studie über 253 Patienten mit vertebraler Osteomyelitis aus den USA den Großteil der Infektionen an der lumbalen Wirbelsäule (n=110), 61 an der thorakalen Wirbelsäule, 39 lumbosakral, 27 cervical und 16 thorakolumbal, wobei bei den meisten Patienten mehrere Wirbelsegmente befallen waren <sup>82</sup>.

Wir verzeichneten bei 54% unserer Patienten ossäre Destruktionen welche durch die Spondylodiszitis verursacht worden waren. Hier zeigten sich die Destruktionen in den Fällen von spezifischer Spondylodiszitis als gravierender. 43% der Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis wiesen eine Abnahme des Zwischenwirbelraumes auf, dies war nur bei 32% der Patienten mit unspezifischer Spondylodiszitis der Fall (p = 0,449). Destruktionen der Wirbelkörper stellten wir bei 64% der Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis und bei 51% der Patienten mit unspezifischer Spondylodiszitis fest (p =

0,397). Auch zeigte sich im Vergleich mit 38,5% häufiger eine spinale Deformität bei den spezifischen Spondylodiszitiden. Hieraus resultiert auch eine erhöhte Rate an Operationen von 71% im Vergleich zu 60% bei der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitiden.

Auch Lee et al. beschrieb einen Unterschied in der Destruktion der spinalen Strukturen bei Patienten mit pyogener und tuberkulöser Spondylodiszitis. So blieb zwar in der Gruppe der tuberkulösen Spondylodiszitis oft die Bandscheibe erhalten, es kam jedoch mit 66,6% häufiger zu einem Kollaps der Wirbelkörper durch die Tuberkulose-Infektion <sup>105</sup>.

In Bezug auf eine Abszedierung zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied durch das Vorliegen einer spezifischen oder unspezifischen Spondylodiszitis. So zeigten sich bei den spezifischen Spondylodiszitiden bei jeweils 21% paravertebrale und epidurale Abszesse und bei 14% Psoasabszesse, bei den unspezifischen Spondylodiszitiden zeigten sich bei 24% epidurale, bei 17% paravertebrale und bei 12% Psoasabszesse.

Wir verzeichneten somit im Vergleich leicht erhöhte Raten für paravertebrale Abszesse und Psoasabszesse in der Gruppe der spezifischen Spondylodiszitiden. Dies entspricht den Beobachtungen von Bornemann et al., welche eine gehäuft auftretende Abszedierung im Rahmen einer Tuberkuloseinfektion beobachteten <sup>108</sup>.

Vergleichbar sind auch die Beobachtungen von Dunn et al., welche ebenfalls eine erhöhte Rate von paraspinalen Abszessen bei Tuberkuloseinfektionen im Bereich der Wirbelsäule darstellen konnten <sup>98</sup>.

Insgesamt fanden wir bei 56% der spezifischen und bei 53% der unspezifischen Spondylodiszitiden eine Abszedierung.

Trotz des indolenten, teils trägen Verlaufs handelt es sich bei der spezifischen tuberkulösen Spondylodiszitis um ein ernstzunehmendes Krankheitsbild. Unsere Datenanalyse zeigt eine schwere Destruktion der Bandscheiben und Wirbelkörper bei mehr Fällen von spezifischer als unspezifischer Spondylodiszitis. Die Eigenschaften und der klinische Verlauf von pyogenen und tuberkulösen Spondylodiszitiden wurden in mehreren Studien analysiert.

Kim et al. hat in einer retrospektiven Analyse klinische, laborchemische und mikrobiologische Parameter zwischen pyogener und tuberkulöser Spondylodiszitis verglichen. Die Autoren schlussfolgerten, dass vorangegangene Wirbelsäulen-Operationen, vorhergehende Bakteriämie, die Anwesenheit von Fieber, hohe CRP und Leukozyten-Werte sowie eine erhöhte alkalischer Phosphatase häufig mit pyogenen Spondylodiszitiden assoziiert sind. Eine aktive Tuberkulose in anderen Organen, indolente Verläufe, eine Beteiligung der Brustwirbelsäule und mehr als 3 befallene Wirbelsegmente konnten dagegen mit dem

Auftreten einer tuberkulösen Spondylodiszitis in Verbindung gebracht werden <sup>97</sup>. In der Literatur wird weiterhin beschrieben, dass Patienten mit einer pulmonal manifestierten Tuberkulose häufiger auch eine spinale Tuberkulose entwickeln (106).

In einer prospektiven Studie von Turunc et al. wurde der klinische Verlauf von pyogenen, tuberkulösen und bruzellosen Spondylodiszitiden miteinander verglichen. Sie deklarierten chronisches Nierenversagen, Psoasabszesse, die Beteiligung von posterioren Strukturen der Wirbelsäule und eine vorausgegangene Tuberkuloseinfektion als Risikofaktoren für eine tuberkulöse Spondylodiszitis <sup>81</sup>.

Im Vergleich hierzu zeigt sich in unserer Studie chronisches Nierenversagen assoziiert mit einer unspezifischen Spondylodiszitis.

### **5.3 Erregerspektrum**

Als häufigster Erreger ließ sich in dem durch uns untersuchten Patientenkollektiv *Staphylococcus aureus* mit 37,5% (n = 21) nachweisen. Hiervon lag in 4 Fällen ein MRSA vor. Am zweithäufigsten wurde mit 13% in unserer Patientengruppe das *Mycobacterium tuberculosis* als Vertreter der spezifischen Spondylodiszitis isoliert.

Es folgten *Pseudomonas aeruginosa* und *Mycobacterium xenopi* mit jeweils 6%, und *Staphylococcus epidermidis*, *Mycobacterium avium* und *koagulase-negative Staphylokokken* mit jeweils 3,5%.

In der Literatur findet sich in Bezug auf die isolierten Pathogene eine ähnliche Häufigkeitsverteilung.

So ist *Staphylococcus aureus* als Vertreter der unspezifischen Spondylodiszitis mit 30-50% der häufigste isolierte Keim, mit 12% am zweithäufigsten wird das *Mycobacterium tuberculosis* nachgewiesen <sup>4,5,62,81,110,111</sup>.

In den Industrienationen macht Tuberkulose als verursachendes Pathogen der spezifischen Spondylodiszitis 9-46% der Fälle aus <sup>59,78,79,83,88,89</sup>. Es ist somit der Hauptvertreter der spezifischen Spondylodiszitis <sup>85</sup>.

In 6% der durch uns untersuchten Fälle konnten wir *Mycobacterium xenopi* und in 3,5% *Mycobacterium avium* als eher ungewöhnliche Pathogene in der Gruppe der spezifischen Spondylodiszitis nachweisen. Der Nachweis dieser Keime korreliert mit einem deutlich herabgesetzten Immunstatus und ist beweisend für das Vorliegen eines Defekts des Immunsystems <sup>112</sup>.

Wir verzeichneten entsprechend unter den registrierten HIV-infizierten Patienten ein vergleichsweise hohes Verhältnis von spezifischer zu unspezifischer Spondylodiszitis von

1:3, der verminderte Immunstatus durch die HIV-Infektion spielt hier in der Entstehung von Infektionen mit atypischen Pathogenen sicherlich eine Rolle.

Als Verursacher einer pyogenen unspezifischen Spondylodiszitis wiesen wir neben *Staphylococcus aureus* koagulase-negative Staphylokokken mit *Staphylococcus epidermidis* als Hauptvertreter in 3,5% der Fälle nach. Auffällig ist auch der Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in 6% der Fälle. Hier zeigen sich in der Literatur Zahlen um 3% <sup>113</sup>.

In der Literatur finden sich in Patientenkollektiven ohne HIV-Infektion mit relevanten Häufigkeiten vor allem auch Enterobacteriaceae mit *Escherichia coli* als Hauptvertreter (7-33%) <sup>76,80</sup>.

Koagulase-negative Staphylokokken lassen sich in 5-16% der Fälle nachweisen <sup>2,75,76,81</sup>. Streptokokken und Enterokokken sind ebenfalls von Relevanz in der Genese der unspezifischen Spondylodiszitis (5-20% der Fälle), ließen sich jedoch in unserem Patientenkollektiv nur sporadisch isolieren <sup>2,7,55,82</sup>.

Insgesamt konnte in unserer Studie in 80% der Fälle der Erreger der Spondylodiszitis isoliert werden. Insbesondere durch die zunehmend durchgeführten offenen oder perkutanen Eingriffe zur Probengewinnung gelingt in der allgemeinen Behandlung der Spondylodiszitis mittlerweile ein Keimnachweis in weit über 80% der Fälle <sup>114,115</sup>.

#### **5.4 Laborparameter und HIV-Status**

In unserer Studie wiesen die Patienten mit einer spezifischen Spondylodiszitis niedrigere CRP und Leukozyten Werte auf als die Patienten mit einer pyogenen unspezifischen Spondylodiszitis, jedoch ohne statistische Signifikanz.

So stellten wir bei 17% der Patienten mit unspezifischer Spondylodiszitis und bei nur 7% der Patienten mit einer spezifischen Spondylodiszitis eine Leukozytose fest, und bei 14% der Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis sogar ein normwertiges CRP. Deutlich erhöhte CRP Werte von 50-150 mg/l fanden sich dagegen bei 42% der Patienten mit pyogener unspezifischer Spondylodiszitis und nur bei 22% der Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis.

Auch andere Studien beschreiben ebenfalls bei der pyogenen Spondylodiszitis signifikant höhere Werte für CRP und Leukozyten im Vergleich zu spezifischen Spondylodiszitis <sup>83,97,105</sup>. Gök et al. beschrieben im Rahmen einer prospektiven Studie signifikant höhere CRP-Werte für pyogene Spondylodiszitiden als bei den tuberkulösen Formen. Auch Lee et al. beschrieben in einer retrospektiven Datenanalyse von pyogenen und tuberkulösen Spondylodiszitiden deutlich höhere CRP-Spitzenwerte bei den pyogenen Entzündungen <sup>105</sup>.

Eine Erklärung für die verzögerte Diagnosestellung könnte somit neben den zuvor genannten Punkten auch in den vergleichsweise niedrigen CRP-Werten und Leukozyten-Werte bei einer tuberkulösen Spondylodiszitis gesehen werden, da diese meist subakut bis chronisch verläuft<sup>62,102</sup>.

Jean et al. wiesen in einer prospektiven Kohortenstudie über pyogene Spondylodiszitiden nach, dass im Vergleich zu anderen Parametern insbesondere ein deutlich erhöhter CRP-Wert die Zeit bis zur Diagnosestellung verkürzt<sup>116</sup>.

In Bezug auf die vorliegende HIV-Infektion wiesen die Patienten unserer Studie, welche an einer spezifischen Spondylodiszitis erkrankten, niedrigere CD4-Zellzahlen und ein höheres CDC-Stadium auf als die HIV-Patienten mit einer pyogenen unspezifischen Spondylodiszitis. Die durchschnittliche Viruslast war in der Gruppe der unspezifischen Infektionen höher als in der Gruppe der spezifischen Infektionen (8927 versus 6611 Kopien/ml), jedoch ohne statistische Signifikanz.

57% der Patienten mit einer spezifischen Spondylodiszitis wiesen Werte  $< 200$  CD4+/ $\mu$ l auf, im Vergleich hierzu war dies bei den unspezifischen Spondylodiszitiden bei 39% der Fall. Bei Letzteren registrierten wir sogar bei 12% der Patienten normwertige CD4-Zellzahlen mit  $> 500$  CD4+/ $\mu$ l, bei den spezifischen Spondylodiszitiden galt dies nur für 7%.

Insgesamt verzeichneten wir also in der Gruppe der spezifischen Spondylodiszitiden eine durchschnittlich niedrigere CD4-Zellzahl bei einer niedrigeren Viruslast, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Weinstein et al. haben innerhalb von 6 Jahren alle aufgenommenen HIV-positiven Patienten registriert und den Anteil mit einer simultanen Spondylodiszitis untersucht (0,23%, n = 17). Hierbei stellten sie fest, dass eine Spondylodiszitis insbesondere bei einer leichten bis mittelschweren Abnahme der CD4-Zellzahl auf  $\geq 200$ / $\mu$ l auftrat. Niedrigere CD4-Zellzahlen (50-200 CD4+/ $\mu$ l) und somit ein deutlich geschwächtes Immunsystem waren wiederum mit der Entwicklung einer tuberkulösen Spondylodiszitis assoziiert, und die Patienten mit den niedrigsten CD4-Zellzahlen entwickelten mit größerer Wahrscheinlichkeit epidurale Abszesse<sup>99</sup>.

Auch Sobottke et al. untersuchten in einer retrospektiven Fallserie 20 HIV-Infizierte mit Spondylodiszitis und fand eine hohe Inzidenz an spezifischen Spondylodiszitiden (30%), sowie eine Verbindung zwischen dem Auftreten einer Spondylodiszitis und erniedrigten CD4-Zellzahlen<sup>106</sup>. Bei Zellzahlen  $< 100$  CD4+/ $\mu$ l erhöhte sich hier die Wahrscheinlichkeit für Mischinfektionen, bei Aufnahme befanden sich 50% der untersuchten Patienten im CDC-Stadium C<sup>106</sup>.

In unserer Studie verzeichneten wir in der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitiden bei 51% ein CDC-Stadium A, dies galt nur für 21% der Gruppe der spezifischen Infektionen. Wiederum befanden sich 64% der spezifischen Spondylodiszitis-Patienten im CDC-Stadium C und nur 29% der Patienten mit unspezifischer Spondylodiszitis.

Auch bei uns lagen somit bei den Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis vermehrt opportunistische Infektionen und damit eine deutlich geminderte Abwehrlage vor.

Die milden klinischen Symptome und niedrigen Infektparameter sollten hier zu keiner Fehleinschätzung führen, dies gilt aufgrund des herabgesetzten Immunstatus insbesondere für HIV-Patienten.

## **5.5 Therapie**

In der Therapie der Spondylodiszitis ist neben der Sanierung des Infektfokus eine Wiederherstellung der spinalen Stabilität anzustreben<sup>9</sup>. Wird ein konservatives Vorgehen gewählt, so muss zusätzlich zu der möglichst zielgerechten antiinfektiven Therapie eine Immobilisierung des betroffenen Wirbelsäulensegmentes erfolgen, gegebenenfalls auch eine Abszessdrainage. Die Dauer der antiinfektiven Therapie sollte sich in der Regel auf 6 Wochen belaufen und wenn möglich größtenteils parenteral erfolgen, bei guter Bioverfügbarkeit kann nach zwei Wochen auch auf eine orale Applikation gewechselt werden<sup>4,10,117</sup>. Sollte sich keine knöcherne Fusion in der Kontrollbildgebung zeigen muss ein Therapiewechsel auf ein operatives Vorgehen diskutiert werden. Bei dem Verdacht auf eine spezifische Spondylodiszitis kann eine antituberkulöse Therapie begonnen werden, aufgrund des meist chronischen Verlaufs ist es jedoch auch möglich den Erregernachweis abzuwarten<sup>118</sup>.

Ein konservatives Therapieversagen wird in 10-30% der Fälle dokumentiert, mögliche Gründe liegen in multifokalem Befall, epiduraler Abszedierung, Staphylococcus aureus Infektionen, hohem Patientenalter und relevanten Komorbiditäten<sup>54</sup>.

Gründe für eine primär operative Therapie bestehen aus dem Vorliegen von neurologischen Ausfällen, Instabilitäten durch ossäre Destruktionen und große epidurale Abszesse sowie septische Verläufe<sup>11,12,119</sup>. Zur Wiederherstellung der Stabilität stehen hierbei verschiedene Verfahren zur Verfügung, möglich ist ein Vorgehen von dorsal, ventral oder eine Kombination der Zugangswege. Neben einem radikalen Debridement entsteht so die Möglichkeit einer Stabilisierung mittels Cageinterposition und/oder einem Schrauben-Stab-System. Eine Überlegenheit einer der operativen Vorgehensweisen lässt sich bisher nicht beschreiben und muss sicherlich fallbezogen in Abhängigkeit von der Lokalisation, dem Ausmaß der Destruktion und Instabilität sowie dem Vorliegen einer intraspinalen Beteiligung gewählt werden<sup>62,82</sup>.

In unserer Studie verzeichneten wir bei der Behandlung der Spondylodiszitis in 63,3% der Fälle ein operatives Vorgehen. In 46% der Fälle wurde ein rein dorsales Vorgehen angewandt, in 8% der Fälle ein rein ventraler Eingriff.

Eine dorsoventrale Versorgung erfolgte in 46% der Fälle, hiervon wurden 4 Patienten einzeitig operiert und 10 Patienten zweizeitig. Ein signifikanter Unterschied in den Komplikations- und Rezidivraten bei ein- und zweizeitiger Operation konnte in Studien bisher nicht nachgewiesen werden <sup>120</sup>.

In Bezug auf das Vorliegen einer spezifischen Spondylodiszitis zeigte sich mit 71% eine deutliche Tendenz zu einer operativen Versorgung. In der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitiden wurden ebenfalls 61% der Fälle operativ angegangen.

Vergleicht man die Dauer der Hospitalisation in Bezug auf das Vorhandensein einer spezifischen oder unspezifischen Spondylodiszitis, so verzeichneten wir keine Unterschiede zwischen den Kohorten. Die durchschnittliche Zeit der Hospitalisation betrug 45 Tage in der Gruppe der unspezifischen und 43 Tage in der Gruppe der spezifischen Spondylodiszitiden ( $p = 0,665$ ). Es zeigte sich jedoch ein vergleichsweise längerer Aufenthalt auf der Intensivstation bei Patienten mit einer pyogenen Spondylodiszitis (Median 8 Tage). Eine statistische Signifikanz besteht hier nicht ( $p = 0,310$ ).

Bei 12 unserer Patienten lag ein epiduraler Abszess vor, hier erfolgte in allen Fällen eine operative Versorgung. Eine paravertebrale Abszedierung fand sich bei 10 Patienten, hier erfolgte in 70% der Fälle eine operative Sanierung des Abszesses. Auch bei vorliegendem Psoasabszess erfolgte in 5 von 6 Fällen eine operative Versorgung. Bei deutlichen ossären Destruktionen wurde in 69% der Fälle eine Operation zur Stabilisierung der Wirbelsäule vorgenommen.

Eine Operation von mehr als einem betroffenen Wirbelsegment war mit 32% vermehrt bei Vorliegen einer unspezifischer Spondylodiszitis notwendig, während bei nur 14% der Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis mehrere Wirbelsegmente betroffen waren und operativ angegangen werden mussten.

Die Art des operativen Vorgehens erfolgte in beiden Gruppen ähnlich. Ein dorsales Vorgehen wurde bei 27% der Patienten mit unspezifischer und bei 29% der Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis gewählt. Die dorsoventrale Versorgung kam in 24% der Fälle mit unspezifischer und in 29% der Fälle mit spezifischer Spondylodiszitis zum Einsatz.

Es zeigte sich eine erhöhte Revisionsrate (16%) in der Gruppe der unspezifischen Spondylodiszitiden, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,685$ ).

Eine retrospektive Fallserie von Sobottke et al. über 20 HIV-positive Patienten mit Spondylodiszitis wies ebenfalls keine erhöhte Komplikationsrate bei einer operativen

Behandlung auf, sodass als Konsequenz eine HIV-Infektion keinen Einfluss auf die Entscheidungsfindung bezüglich der Therapie der Spondylodiszitis haben sollte <sup>106</sup>.

## **5.6 Outcome**

Relevante Komplikationen sowohl nach konservativer als auch nach operativer Therapie der Spondylodiszitis sind bleibende neurologische Defizite in 30-75% der Fälle sowie chronische Schmerzen in einem Drittel der Fälle <sup>2,54,72,82,94</sup>. Dies kann auf die Destruktion und konsekutive Degeneration der angrenzenden Wirbelsegmente zurückgeführt werden und eine große Belastung für die betroffenen Patienten sein. Als Risikofaktoren für ein schlechtes klinisches Ergebnis gelten hierbei neurologische Defizite zum Diagnosezeitpunkt, hohes Patientenalter, eine Lokalisation der Infektion in HWS und BWS, Diabetes mellitus und eine verzögerte Diagnosestellung <sup>8</sup>. Zusätzlich werden auch atypische Veränderungen in der Kernspintomographie und der Nachweis niedrigvirulenter Keime beschrieben <sup>121</sup>.

Die Letalität der Erkrankung ist durch die Einführung der Antibiotika zwar deutlich gesunken, wird jedoch durch Vettival et al. im Jahr 2019 noch auf 5,2% innerhalb der ersten 30 Tage und auf 22,3% im ersten Jahr beziffert <sup>122</sup>. Als Risikofaktoren gelten Multimorbidität, ein hohes Alter, chronisches Nierenversagen und ein multisegmentaler Befall <sup>122-124</sup>. Auch Kehrer et al. beschrieben in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 298 Patienten mit pyogener Spondylodiszitis aus Dänemark eine Mortalität innerhalb des 1. Jahres von 20%, als Hauptrisikofaktoren für diese short-term Mortality konnten hohes Alter, neurologische Defizite vor Behandlungsbeginn, epidurale Abszesse, und das Vorliegen von Komorbiditäten identifiziert werden. Eine erhöhte Langzeitmortalität zeigte sich bei einem bestehenden Alkoholabusus oder Immundefiziten <sup>125</sup>.

Wir verzeichneten in der Analyse unserer Daten eine Letalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage von 3,6%. Die Revisionsrate nach initialer operativer Versorgung lag bei 14,5%. Rezidive wurden ebenfalls in 3,6% der Fälle festgestellt.

McHenry et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 253 Patienten mit einer mikrobiologisch nachgewiesenen pyogenen Osteomyelitis der Wirbelsäule mit medianem Follow up von 6,5 Jahren in 7 Kliniken in Cleveland. Die Kollegen beschrieben eine Letalitätsrate von 11%, 14% wiesen ein Rezidiv auf. Als Risikofaktoren wurden neurologische Ausfälle, verzögerte Diagnosestellung (im Schnitt 1,8 Monate), paravertebrale Abszesse, chronische Fisteln, Befall von >3 Wirbelsegmenten und im Krankenhaus erworbene Infekte

identifiziert, vier von fünf Patienten mit Rezidiv litten unter persistierenden Rückenschmerzen  
82.

Die Therapie war in den Kohorten der spezifischen und der unspezifischen Spondylodiszitis gleichermaßen erfolgreich. 78% der Patienten mit unspezifischer Spondylodiszitis und 71% der Patienten mit spezifischer Spondylodiszitis zeigten zum Zeitpunkt der Entlassung ein vollständiges oder teilweises Ansprechen auf die Therapie. Nach 30 Tagen konnten 71% der konservativ behandelten und 82% der operativ behandelten Patienten aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Foreman et al. verzeichneten in einem Kollektiv von 62 Patienten im Vergleich lediglich bei 53% der Patienten ein initiales Ansprechen auf die Therapie, bei 47% wurde ein mäßiger Behandlungserfolg angegeben. Die Krankenhausverweildauer, postoperative Komplikationen sowie Revisionsoperationen waren hier angelegte Parameter<sup>121</sup>. Risikofaktoren für ein schlechtes Behandlungsergebnis sind hierbei ausgeprägte computer- und kernspintomographische infektiöse Veränderungen, ein multisegmentaler Befall, Abszedierungen paravertebral und hohes Patientenalter<sup>121,126</sup>. Eine Assoziation besteht ebenfalls mit einem Rezidiv der Infektion innerhalb des ersten Jahres, die Wahrscheinlichkeit hierfür wird mit bis zu 17% beschrieben<sup>3,119</sup>.

In unserem Patientenkollektiv konnten sowohl mit operativer als auch konservativer Therapie vornehmlich gute Resultate erzielt werden, einen relevanten Unterschied zwischen der Gruppe der unspezifischen und spezifischen Spondylodiszitis verzeichneten wir nicht.

## **5.7. Limitationen der Studie**

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenanalyse. Eine Stichprobenverzerrung und ein Informationsbias sind nicht auszuschließen.

Weiterhin weist unsere Studie insbesondere in Bezug auf einen Vergleich zwischen spezifischer und unspezifischer Spondylodiszitis eine unterschiedliche Kohortengröße auf.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Tsantes AG, Papadopoulos DV, Vrioni G, *et al.* Spinal Infections: An Update. *Microorganisms* 2020; **8**. DOI:10.3390/microorganisms8040476.
- 2 Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine* 2000; **25**: 1668–79.
- 3 Sobottke R, Seifert H, Fätkenheuer G, Schmidt M, Goßmann A, Eysel P. Current Diagnosis and Treatment of Spondylodiscitis. *Deutsches Arzteblatt Online* 2008; published online March 7. DOI:10.3238/arztebl.2008.0181.
- 4 Jung N, Seifert H, Siewe J, Fätkenheuer G. Spondylodiszitis. *Internist* 2013; **54**: 945–53.
- 5 Corrah TW, Enoch DA, Aliyu SH, Lever AM. Bacteraemia and subsequent vertebral osteomyelitis: a retrospective review of 125 patients. *QJM* 2011; **104**: 201–7.
- 6 Frangen TM, Kälicke T, Gottwald M, *et al.* Die operative Therapie der Spondylodiszitis. *Unfallchirurg* 2006; **109**: 743–53.
- 7 Legrand E, Flipo RM, Guggenbuhl P, *et al.* Management of nontuberculous infectious discitis. treatments used in 110 patients admitted to 12 teaching hospitals in France. *Joint Bone Spine* 2001; **68**: 504–9.
- 8 Butler JS, Shelly MJ, Timlin M, Powderly WG, O’Byrne JM. Nontuberculous pyogenic spinal infection in adults: a 12-year experience from a tertiary referral center. *Spine* 2006; **31**: 2695–700.
- 9 Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: iii11–24.
- 10 Müller EJ, Russe OJ, Muhr G. Osteomyelitis der Wirbelsäule. *Orthopäde* 2004; **33**: 305–15.
- 11 Mückley T, Kirschner M, Hierholzer C, Hofmann GO. Spondylitis – Spondylodiszitis. *Trauma Berufskrankh* 2003; **5**: s296–304.
- 12 Zadran S, Pedersen PH, Eiskjær S. Vertebral Osteomyelitis: A Mortality Analysis Comparing Surgical and Conservative Management. *Global Spine J* 2020; **10**: 456–63.
- 13 Nolla JM, Ariza J, Gómez-Vaquero C, *et al.* Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Semin Arthritis Rheum* 2002; **31**: 271–8.
- 14 Mustapić M, Višković K, Borić I, Marjan D, Zadravec D, Begovac J. VERTEBRAL OSTEOMYELITIS IN ADULT PATIENTS--CHARACTERISTICS AND OUTCOME. *Acta Clin Croat* 2016; **55**: 9–15.
- 15 Cooppan R, Schoenbaum S, Younger MD, Freidberg S, D’elia J. Vertebral osteomyelitis in insulin-dependent diabetics. *S Afr Med J* 1976; **50**: 1993–6.
- 16 Fauci AS, Masur H, Gelmann EP, Markham PD, Hahn BH, Lane HC. NIH conference. The acquired immunodeficiency syndrome: an update. *Ann Intern Med* 1985; **102**: 800–13.

- 17 Lupatkin H, Brän N, Flomenberg P, Simberkoff MS. Tuberculous Abscesses in Patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; **14**: 1040–4.
- 18 Kaplan W. Background Paper 6.7 Human Immunodeficiency Virus (HIV)/ Acquired Immune Deficiency Syndromes (AIDS). *Background Paper* 2004; : 48.
- 19 Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstrach. Das HIV Buch 2018-19. Medizin Fokus Verlag, 2018 <https://www.hivbuch.de/wp-content/uploads/2019/01/HIV2018-19-Komplettversion-als-pdf.pdf> (accessed July 16, 2020).
- 20 Fajardo-Ortiz D, Lopez-Cervantes M, Duran L, *et al.* The emergence and evolution of the research fronts in HIV/AIDS research. *PLoS One* 2017; **12**. DOI:10.1371/journal.pone.0178293.
- 21 Hamouda O, Marcus U, Voß L, Kollan C. Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 2007; **50**: 399–411.
- 22 Marcus U, Voss L, Kollan C, Hamouda O. HIV incidence increasing in MSM in Germany: factors influencing infection dynamics. *Euro Surveill* 2006; **11**: 9–10.
- 23 Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, *et al.* Risk for Occupational Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Associated with Clinical Exposures. *Annals of Internal Medicine* 1990; **113**: 740–6.
- 24 AHC (Austrian Health Communication). Deutsch-Österreichische Richtlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. <http://www.infektionsnetz.at/test/infektionen/aids.htm> (accessed July 16, 2020).
- 25 Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet* 2014; **384**: 258–71.
- 26 Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of Hiv Infection. *Annual Review of Microbiology* 1996; **50**: 825–54.
- 27 Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic Mechanisms of HIV Infection. *Annals of Internal Medicine* 1996; **124**: 654–63.
- 28 Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, *et al.* Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993; **362**: 359–62.
- 29 Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, *et al.* Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS* 2003; **17**: 1881.
- 30 The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine* 2015; **373**: 795–807.
- 31 Moir S, Chun T-W, Fauci AS. Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2011; **6**: 223–48.
- 32 Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, O'Malley PM, Holmberg SD. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS* 1994; **8**: 1123–8.
- 33 Bowen DL, Lane HC, Fauci AS. Immunopathogenesis of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1985; **103**: 704–9.

- 34 Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and Risk Factors for Toxoplasmic Encephalitis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients before and during the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 1747–55.
- 35 Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, *et al.* A Randomized Trial of Three Antipneumocystis Agents in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine* 1995; **332**: 693–9.
- 36 Mussini C, Manzardo C, Johnson M, *et al.* Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS* 2008; **22**: 2461.
- 37 Ruhnke M, Adler A, Muller F-M. Clearance of a fluconazole-resistant *Candida albicans* strain after switching antifungal therapy and initiation of triple therapy for HIV infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2000; **6**: 220–3.
- 38 Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010. DOI:10.1002/14651858.CD003940.pub3.
- 39 Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, *et al.* Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *New England Journal of Medicine* 2011; **365**: 1471–81.
- 40 Kyeyune R, den Boon S, Cattamanchi A, *et al.* Causes of early mortality in HIV-infected TB suspects in an East African referral hospital. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55**: 446–50.
- 41 Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001; **15**: 143–52.
- 42 Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis Running Head: Epidemiology of TB /HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; **4**: 325–33.
- 43 Toossi Z. Virological and Immunological Impact of Tuberculosis on Human Immunodeficiency Virus Type 1 Disease. *J Infect Dis* 2003; **188**: 1146–55.
- 44 Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How Soon after Infection with HIV Does the Risk of Tuberculosis Start to Increase? A Retrospective Cohort Study in South African Gold Miners. *J Infect Dis* 2005; **191**: 150–8.
- 45 Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical Worsening of Tuberculosis Following Antiretroviral Therapy in Patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**: 157–61.
- 46 Rabenau HF, Bannert N, Berger A, *et al.* Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, 2015 DOI:10.25646/227.
- 47 Thomas Klimkait, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Basel. HIV Nachweis. Swiss Medical Forum, 2008 [https://medicalforum.ch/journalfile/view/article/ezm\\_smf/de/smf.2008.06457/41b1006f757366c36abe907bccdce14bdce333f2/smf\\_2008\\_06457.pdf/rsrc/jf](https://medicalforum.ch/journalfile/view/article/ezm_smf/de/smf.2008.06457/41b1006f757366c36abe907bccdce14bdce333f2/smf_2008_06457.pdf/rsrc/jf) (accessed July 16, 2020).

- 48 Fauci AS, Marston HD. Ending the HIV–AIDS Pandemic — Follow the Science. *New England Journal of Medicine* 2015; **373**: 2197–9.
- 49 Lehmann C, Malin J, Suárez I, Fätkenheuer G. Moderne HIV-Therapie. *Internist* 2019; **60**: 411–9.
- 50 Dufour C, Gantner P, Fromentin R, Chomont N. The multifaceted nature of HIV latency. *J Clin Invest* 2020; **130**: 3381–90.
- 51 Heyde C-E, Robinson Y, Jeszenszky D. Ätiologie und Pathogenese der Spondylodiszitis. *Die Wirbelsäule* 2017; **01**: 237–44.
- 52 Cramer J, Haase N, Behre I, Ostermann PAW. Spondylitis und Spondylodiszitis. *Trauma Berufskrankh* 2003; **5**: 336–41.
- 53 Schinkel C, Gottwald M, Andress H-J. Surgical treatment of spondylodiscitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2003; **4**: 387–91.
- 54 Woertgen C, Rotherl RD, Englert C, Neumann C. Pyogenic spinal infections and outcome according to the 36-item short form health survey. *J Neurosurg Spine* 2006; **4**: 441–6.
- 55 Carragee EJ. Pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* 1997; **79**: 874–80.
- 56 Krogsgaard MR, Wagn P, Bengtsson J. Epidemiology of acute vertebral osteomyelitis in Denmark: 137 cases in Denmark 1978-1982, compared to cases reported to the National Patient Register 1991-1993. *Acta Orthop Scand* 1998; **69**: 513–7.
- 57 Dufour V, Feydy A, Rillardon L, et al. Comparative study of postoperative and spontaneous pyogenic spondylodiscitis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; **34**: 766–71.
- 58 Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 2009; **39**: 10–7.
- 59 Sakkas LI, Davas EM, Kapsalaki E, et al. Hematogenous spinal infection in central Greece. *Spine* 2009; **34**: E513-518.
- 60 Ahlhelm F, Kelm J, Naumann N, et al. Spondylitis/Spondylodiszitis. *Radiologe* 2006; **46**: 480–5.
- 61 al-Mulhim FA, Ibrahim EM, el-Hassan AY, Moharram HM. Magnetic resonance imaging of tuberculous spondylitis. *Spine* 1995; **20**: 2287–92.
- 62 Herren C, Jung N, Pishnamaz M, Breuninger M, Siewe J, Sobottke R. Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options. *Dtsch Arztebl Int* 2017; **114**: 875–82.
- 63 Chang M-C, Wu HTH, Lee C-H, Liu C-L, Chen T-H. Tuberculous spondylitis and pyogenic spondylitis: comparative magnetic resonance imaging features. *Spine* 2006; **31**: 782–8.
- 64 Maiuri F, Iaconetta G, Gallicchio B, Manto A, Briganti F. Spondylodiscitis. Clinical and magnetic resonance diagnosis. *Spine* 1997; **22**: 1741–6.
- 65 Schmitz A, Risse JH, Grünwald F, Gassel F, Biersack HJ, Schmitt O. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings in spondylodiscitis: preliminary results. *Eur Spine J* 2001; **10**: 534–9.

- 66 Stumpe KDM, Zanetti M, Weishaupt D, Hodler J, Boos N, Von Schulthess GK. FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumbar spine detected on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002; **179**: 1151–7.
- 67 Lehner B, Akbar M, Rehnitz C, Omlor GW, Dapunt U, Burckhardt I. Standards der mikrobiologische Diagnostik der Spondylodiszitis. *Orthopäde* 2012; **41**: 702–10.
- 68 Bhavan KP, Marschall J, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The epidemiology of hematogenous vertebral osteomyelitis: a cohort study in a tertiary care hospital. *BMC Infect Dis* 2010; **10**: 158.
- 69 Weber M, Heller K-D, Wirtz D, Zimmermann-Picht S, Keulers P, Zilkens KW. Percutane CT-gesteuerte Punktion und Drainage der Spondylodiszitis - ein minimal invasives Verfahren. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1998; **136**: 375–9.
- 70 Marschall J, Bhavan KP, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2011; **52**: 867–72.
- 71 Klöckner C, Wiedenhöfer B. Therapie der unspezifischen destruierenden Spondylodiszitis unter besonderer Berücksichtigung des sagittalen Profils. *Orthopäde* 2012; **41**: 736–41.
- 72 Lerner T, Hackenberg L, Rösler S, Joosten U, Halm H, Liljenqvist U. [Surgical therapy of unspecific and specific Spondylodiscitis]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005; **143**: 204–12.
- 73 Fenollar F, Lévy P-Y, Raoult D. Usefulness of broad-range PCR for the diagnosis of osteoarticular infections. *Curr Opin Rheumatol* 2008; **20**: 463–70.
- 74 Al-Nammari SS, Lucas JD, Lam KS. Hematogenous Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Spondylodiscitis. *Spine* 2007; **32**: 2480–6.
- 75 Torda AJ, Gottlieb T, Bradbury R. Pyogenic vertebral osteomyelitis: analysis of 20 cases and review. *Clin Infect Dis* 1995; **20**: 320–8.
- 76 Euba G, Narváez JA, Nolla JM, *et al.* Long-term clinical and radiological magnetic resonance imaging outcome of abscess-associated spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis under conservative management. *Semin Arthritis Rheum* 2008; **38**: 28–40.
- 77 Chelsom J, Solberg CO. Vertebral osteomyelitis at a Norwegian university hospital 1987-97: clinical features, laboratory findings and outcome. *Scand J Infect Dis* 1998; **30**: 147–51.
- 78 Belzunegui J, Del Val N, Intxausti JJ, *et al.* Vertebral osteomyelitis in northern Spain. Report of 62 cases. *Clin Exp Rheumatol* 1999; **17**: 447–52.
- 79 Perronne C, Saba J, Behloul Z, *et al.* Pyogenic and tuberculous spondylodiskitis (vertebral osteomyelitis) in 80 adult patients. *Clin Infect Dis* 1994; **19**: 746–50.
- 80 Schimmer RC, Jeanneret C, Nunley PD, Jeanneret B. Osteomyelitis of the cervical spine: a potentially dramatic disease. *J Spinal Disord Tech* 2002; **15**: 110–7.
- 81 Turunc T, Demiroglu YZ, Uncu H, Colakoglu S, Arslan H. A comparative analysis of tuberculous, brucellar and pyogenic spontaneous spondylodiscitis patients. *J Infect* 2007; **55**: 158–63.

- 82 McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral Osteomyelitis: Long-Term Outcome for 253 Patients from 7 Cleveland-Area Hospitals. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 1342–50.
- 83 Colmenero JD, Jiménez-Mejías ME, Sánchez-Lora FJ, *et al.* Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheum Dis* 1997; **56**: 709–15.
- 84 Osenbach RK, Hitchon PW, Menezes AH. Diagnosis and management of pyogenic vertebral osteomyelitis in adults. *Surg Neurol* 1990; **33**: 266–75.
- 85 Grammatico L, Baron S, Rusch E, *et al.* Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002-2003. *Epidemiol Infect* 2008; **136**: 653–60.
- 86 Tuli SM. Tuberculosis of the spine: a historical review. *Clin Orthop Relat Res* 2007; **460**: 29–38.
- 87 Moon MS. Tuberculosis of the spine. Controversies and a new challenge. *Spine* 1997; **22**: 1791–7.
- 88 Joughin E, McDougall C, Parfitt C, Yong-Hing K, Kirkaldy-Willis WH. Causes and clinical management of vertebral osteomyelitis in Saskatchewan. *Spine* 1991; **16**: 261–4.
- 89 Buchelt M, Lack W, Kutschera HP, *et al.* Comparison of tuberculous and pyogenic spondylitis. An analysis of 122 cases. *Clin Orthop Relat Res* 1993; : 192–9.
- 90 Frazier DD, Campbell DR, Garvey TA, Wiesel S, Bohlman HH, Eismont FJ. Fungal infections of the spine. Report of eleven patients with long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2001; **83**: 560–5.
- 91 Hendrickx L, Van Wijngaerden E, Samson I, Peetermans WE. Candidal vertebral osteomyelitis: report of 6 patients, and a review. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 527–33.
- 92 Hsieh PC, Wienecke RJ, O’Shaughnessy BA, Koski TR, Ondra SL. Surgical strategies for vertebral osteomyelitis and epidural abscess. *Neurosurg Focus* 2004; **17**: E4.
- 93 Linhardt O, Matussek J, Refior HJ, Krödel A. Long-term results of ventro-dorsal versus ventral instrumentation fusion in the treatment of spondylitis. *Int Orthop* 2007; **31**: 113–9.
- 94 Solis Garcia del Pozo J, Vives Soto M, Solera J. Vertebral osteomyelitis: long-term disability assessment and prognostic factors. *J Infect* 2007; **54**: 129–34.
- 95 Grados F, Lescure FX, Senneville E, Flipo RM, Schmit JL, Fardellone P. Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint Bone Spine* 2007; **74**: 133–9.
- 96 Eysel P, Roosen K. [Ventral or dorsal spondylodesis in dens basal fracture—a new classification for choice of surgical approach]. *Zentralbl Neurochir* 1993; **54**: 159–65.
- 97 Kim C-J, Song K-H, Jeon J-H, *et al.* A comparative study of pyogenic and tuberculous spondylodiscitis. *Spine* 2010; **35**: E1096-1100.
- 98 Dunn RN, Castelein S, Held M. Impact of HIV on spontaneous spondylodiscitis. *Bone Joint J* 2019; **101-B**: 617–20.

- 99 Weinstein MA, Eismont FJ. Infections of the spine in patients with human immunodeficiency virus. *J Bone Joint Surg Am* 2005; **87**: 604–9.
- 100 Eren Gök S, Kaptanoğlu E, Celikbaş A, *et al.* Vertebral osteomyelitis: clinical features and diagnosis. *Clin Microbiol Infect* 2014; **20**: 1055–60.
- 101 Trecarichi EM, Di Meco E, Mazzotta V, Fantoni M. Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; **16 Suppl 2**: 58–72.
- 102 Yoon YK, Jo YM, Kwon HH, *et al.* Differential diagnosis between tuberculous spondylodiscitis and pyogenic spontaneous spondylodiscitis: A multicenter descriptive and comparative study. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society* 2015; **15**: 1764–71.
- 103 Widdrington JD, Emmerson I, Cullinan M, *et al.* Pyogenic Spondylodiscitis: Risk Factors for Adverse Clinical Outcome in Routine Clinical Practice. *Medical Sciences* 2018; **6**: 96.
- 104 Park K-H, Cho O-H, Lee JH, *et al.* Optimal Duration of Antibiotic Therapy in Patients With Hematogenous Vertebral Osteomyelitis at Low Risk and High Risk of Recurrence. *Clin Infect Dis* 2016; **62**: 1262–9.
- 105 Lee Y, Kim B-J, Kim S-H, Lee SH, Kim WH, Jin SW. Comparative analysis of spontaneous infectious spondylitis: Pyogenic versus tuberculous. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2018; **61**: 81–8.
- 106 Sobottke R, Zarghooni K, Krenzel M, *et al.* Treatment of spondylodiscitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a comparison of conservative and operative therapy. *Spine* 2009; **34**: E452-458.
- 107 Siewe J, Oppermann J, Eysel P, Zarghooni K, Sobottke R. Diagnosis and treatment of spondylodiscitis in HIV-positive patients. *Acta Orthop Belg* 2013; **79**: 475–82.
- 108 Bornemann R, Roessler P, Jacobs C, *et al.* Spondylitis – Spondylodiszitis – ein aktuelles Update. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2018; **157**. DOI:10.1055/a-0641-6894.
- 109 Tehranzadeh J, Ter-Oganesyan RR, Steinbach LS. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. Part I: infectious musculoskeletal conditions. *Skeletal Radiol* 2004; **33**: 249–59.
- 110 Yusuf M, Finucane L, Selfe J. Red flags for the early detection of spinal infection in back pain patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; **20**: 606.
- 111 Fantoni M, Trecarichi EM, Rossi B, *et al.* Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; **16 Suppl 2**: 2–7.
- 112 Sobottke R, Zarghooni K, Seifert H, *et al.* Spondylodiscitis caused by Mycobacterium xenopi. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; **128**: 1047–53.
- 113 Akbar M, Lehner B, Doustdar S, *et al.* Pyogene Spondylodiszitis der Brust- und Lendenwirbelsäule. *Der Orthopäde*; **40**: 614–23.
- 114 Yuan S, Ma F, Wang Y, Gong P. Minimally invasive spine surgery in the treatment of pyogenic spondylodiscitis: an initial retrospective series study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2019; **14**: 333–9.

- 115Mk T, M K, H D. The role of minimally invasive spine surgery in the management of pyogenic spinal discitis. *J Craniovertebr Junction Spine* 2017; **8**: 39–43.
- 116Jean M, Irisson J-O, Gras G, *et al.* Diagnostic delay of pyogenic vertebral osteomyelitis and its associated factors. *Scand J Rheumatol* 2017; **46**: 64–8.
- 117Bernard L, Dinh A, Ghout I, *et al.* Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 2015; **385**: 875–82.
- 118Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; **62**: e1–50.
- 119Weckbach S, Lutz B, Wölfle-Roos JV, Reichel H. [Infections of the spine : Therapeutic strategies]. *Chirurg* 2016; **87**: 839–46.
- 120Park K-H, Cho O-H, Lee Y-M, *et al.* Therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis with instrumented surgery. *Clin Infect Dis* 2015; **60**: 1330–8.
- 121Foreman SC, Schwaiger BJ, Meyer B, *et al.* Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Parameters Associated with Poor Clinical Outcome in Spondylodiscitis. *World Neurosurg* 2017; **104**: 919-926.e2.
- 122Vettivel J, Bortz C, Passias PG, Baker JF. Pyogenic Vertebral Column Osteomyelitis in Adults: Analysis of Risk Factors for 30-Day and 1-Year Mortality in a Single Center Cohort Study. *Asian Spine J* 2019; **13**: 608–14.
- 123Ackshota N, Nash A, Bussey I, *et al.* Outcomes of multilevel vertebrectomy for spondylodiscitis. *Spine J* 2019; **19**: 285–92.
- 124Aagaard T, Roed C, Larsen AR, *et al.* Long-term mortality after *Staphylococcus aureus* spondylodiscitis: A Danish nationwide population-based cohort study. *Journal of Infection* 2014; **69**: 252–8.
- 125Kehrer M, Pedersen C, Jensen TG, Hallas J, Lassen AT. Increased short- and long-term mortality among patients with infectious spondylodiscitis compared with a reference population. *Spine J* 2015; **15**: 1233–40.
- 126Yoon SH, Chung SK, Kim K-J, Kim H-J, Jin YJ, Kim HB. Pyogenic vertebral osteomyelitis: identification of microorganism and laboratory markers used to predict clinical outcome. *Eur Spine J* 2010; **19**: 575–82.

## 7. Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Epidemiologische Daten

		Spezifische/ Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2	Gruppe 1
		N / %	N / %
Zeit zwischen HIV- Infektion und Diagnose der Spondylodiszitis	1 - 3 Jahre	3 / 21%	9 / 22%
	4 – 7 Jahre	3 / 21%	7 / 17%
	8 – 10 Jahre	2 / 14%	7 / 17%
	10 - 20 Jahre	3 / 21%	10 / 24%
	Unbekannt	3 / 21%	5 / 36%
	>20 Jahre	0 / 0%	3 / 7%
Herkunft	Kaukasisch	8 / 57%	36 / 88%
	Persisch	1 / 7%	2 / 5%
	Hispanisch	0 / 0%	1 / 2%
	Afrikanisch/Afro-Amerikanisch	3 / 21%	1 / 2%
	Andere	2 / 14%	0 / 0%
Übertragungsweg	Sexuelle Übertragung	4 / 29%	10 / 24%
	i.v.-Drogenmissbrauch	2 / 14%	10 / 24%
	Unbekannt	7 / 50%	20 / 49%
	Andere	1 / 7%	1 / 2%
ASA Klassifikation	ASA 1	2 / 14%	4 / 1%
	ASA 2	1 / 7%	16 / 39%
	ASA 3	11 / 79%	18 / 44%
	ASA 4	0 / 0%	3 / 7%

Tabelle 2:

Symptome der Spondylodiszitis bei HIV-Patienten

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2	Gruppe 1
		N / %	N / %
Neurologischer Status - Frankel Klassifikation	A	0 / 0%	2 / 5%
	B	1 / 7%	1 / 2%
	C	1 / 7%	2 / 5%
	D	0 / 0%	7 / 17%
	E	10 / 70%	23 / 56%
	Unbekannt	2 / 14%	6 / 15%
Radikuläre Schmerzen		2 / 14%	10 / 24%
Rückenschmerzen	Ja	14 / 100%	35 / 85%
	Nein	0 / 0%	2 / 5%
	Unbekannt	0 / 0%	3 / 7%
Pseudoradikuläre Schmerzen		1 / 7%	8 / 20%
Fieber	Ja	2 / 14%	17 / 42%
	Nein	11 / 79%	18 / 44%
	Unbekannt	1 / 7%	6 / 14%
Keine Schmerzen		5 / 4%	12 / 30%
Systemische Inflammation	Keine	9 / 64%	17 / 42%
	SIRS	2 / 14%	9 / 22%
	Sepsis	1 / 7%	1 / 2%
	Schwere Sepsis	0 / 0%	1 / 2%
	Unbekannt	2 / 14%	13 / 32%

Tabelle 3:

Latenz zwischen Symptombeginn und Therapiestart

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2 N / %	Gruppe 1 N / %
Zeit zwischen Symptombeginn und Therapiestart	< 1 Monat	3 / 21%	16 / 39%
	1 - 2 Monate	3 / 21%	11 / 27%
	3 - 6 Monate	3 / 21%	7 / 17%
	7 - 12 Monate	1 / 7%	1 / 2%
	13 - 24 Monate	1 / 7%	0 / 0%
	Unbekannt	3 / 21%	0 / 0%

Tabelle 4:

Status der HIV-Infektion zum Diagnosezeitpunkt der Spondylodiszitis

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2 N / %	Gruppe 1 N / %
CDC Stadium	A - Patient asymptomatisch	3 / 22%	21 / 51%
	B - Patient symptomatisch	1 / 7%	5 / 12%
	C - AIDS definierende Symptome	9 / 64%	12 / 29%
	Nicht erfasst	1 / 7%	3 / 7%
CD4+ Lymphozyten	> 500 CD4+/ $\mu$ l	1 / 7%	5 / 12%
	200-500 CD4+/ $\mu$ l	2 / 14%	13 / 31%
	< 200 CD4+/ $\mu$ l	8 / 57%	16 / 39%
	Nicht erfasst	3 / 22%	7 / 17%
HIV Typ	HIV 1	6 / 43%	21 / 51%
	HIV 2	0 / 0%	1 / 2 %
	Nicht erfasst	7 / 57%	19 / 46%

Tabelle 5:

Radiologisch bestätigte Höhenlokalisation der Spondylodiszitis und Therapieverfahren

	HWS	BWS	LWS
Operativ	4	14	20
Konservativ	1	2	16
	9%	29%	57,6%

Tabelle 6:

Höhenlokalisation der Spondylodiszitis

	Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
	Gruppe 2	Gruppe 1
	N / %	N / %
HWS	0 / 0%	5 / 12%
BWS	5 / 36%	11 / 27%
LWS	10 / 71%	26 / 63%
Sakrum	0 / 0%	3 / 7%

Tabelle 7:

Spezifische versus unspezifische Spondylodiszitis bei HIV-Patienten

	Spezif. Spondylodiszitis (Gruppe 2)	Unspezif. Spondylodiszitis (Gruppe 1)
Destruktion Wirbelkörper	64% (n=9)	51% (n=21)
Spinale Deformität	38,5% (n=5)	33,3% (n=14)
Abnahme Zwischenwirbelraum	43% (n=6)	32% (n=13)
Operatives Vorgehen	71%	60%

Tabelle 8:

Abszedierung im Rahmen der Spondylodiszitis

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2 N / %	Gruppe 1 N / %
Epiduraler Abszess		3 / 21%	10 / 24%
Paravertebraler Abszess		3 / 21%	7 / 17%
Abszess im Psoas-Muskel		2 / 14%	5 / 12%
Andere Abszesse	Pectineus-Muskel	0	1 / 2%
	Rechte Lunge, hinteres Mediastinum	0	1 / 2%
Beteiligung hinterer spinaler Strukturen		0 / 0%	4 / 10%

Tabelle 9:

Laborchemische Infektparameter

	Spezifische Spondylodiszitis	Unspezifische Spondylodiszitis
<b>Leukozyten</b>		
1000-12.000 Zellen/mm <sup>3</sup>	93% (n=13)	83% (n=34)
>12.000 Zellen/mm <sup>3</sup>	7% (n=1)	17% (n=7)
<b>CRP</b>		
<5 mg/L	14% (n=2)	7% (n=3)
5-50 mg/L	50% (n=7)	37% (n=15)
50-150 mg/L	22% (n=3)	42% (n=17)
>150 mg/L	7% (n=1)	12% (n=5)

Tabelle 10:

Radiologische Veränderungen

	<b>Operativ</b>	<b>Konservativ</b>
<b>Epiduraler Abszess</b>	34% (n=12)	0
<b>Paravertebraler Abszess</b>	20% (n=7)	15% (n=3)
<b>Psoas-Abszess</b>	14,3% (n=5)	5% (n=1)
<b>Ossäre Destruktion</b>	69% (n=24)	30% (n=6)

Tabelle 11:

Therapievorgehen und Behandlungsverlauf bei HIV-Patienten mit Spondylodiszitis

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis			
		Gruppe 2		Gruppe 1	
		Schnitt / Spanne	N / %	Schnitt / Spanne	N / %
Intensivstation (Tage)		3 / 2-5		8 / 1-28	
Hospitalisation (Tage)		43 / 2- 145		45 / 5- 246	
Operation	Ja, einzeitige Operation		7 / 50%		11 / 27%
	Ja, zweizeitige Operation		2 / 14%		13 / 32%
	Ja, mehr als zwei Operationen		1 / 7%		1 / 2%
	Nein		4 / 29%		16 / 39%
Revisionseingriff	Ja, aufgrund neuer Abszedierung		0 / 0%		3 / 7%
	Ja, aus anderen Gründen		1 / 7%		3 / 7%
	Ja, aufgrund von Komplikationen des ersten Eingriffs		0 / 0%		1 / 2%
	Nein		13 / 93%		34 / 83%
Chirurgisches Vorgehen	Dorsal		4		11
	Dorso-ventral		4		10
	Ventro-dorsal		1		2

Ventral	1		1
Andere	0		2
Unbekannt	0		4

Tabelle 12:

Therapieerfolg bei HIV-Patienten mit Spondylodiszitis

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2	Gruppe 1
		N / %	N / %
Zustand des Patienten bei Entlassung	Vollständiges Ansprechen	3 / 2%	8 / 20%
	Unvollständiges Ansprechen	7 / 50%	24 / 59%
	Fortschreitende Erkrankung	1 / 7%	2 / 5%
	Stabile Erkrankung	2 / 14%	3 / 7%
	Patient verstorben	1 / 7%	1 / 2%
	Behandlungserfolg	Exzellent	2 / 14%
	Gut	6 / 43%	22 / 54%
	Moderat	5 / 36%	7 / 17%
	Unzureichend	1 / 7%	3 / 7%

Tabelle 13:

Laborparameter

		Spezifische/Unspezifische Spondylodiszitis	
		Gruppe 2	Gruppe 1
		N / %	N / %
Hämoglobin	> 11.0 g/dl	9 / 63%	17 / 41%
	8.1 - 11.0 g/dl	4 / 30%	15 / 37%
	6.1 - 8.0 g/dl	0 / 0%	4 / 10%
	< 6.0 g/dl	0 / 0%	1 / 2%
	Nicht erfasst	1 / 7%	4 / 10%
Leukozyten	1,000 - 11,999 Zellen/mm <sup>3</sup>	13 / 93%	34 / 83%
	12,000 - 19,999 Zellen/mm <sup>3</sup>	1 / 7%	6 / 15%
	> 20,000 Zellen/mm <sup>3</sup>	0 / 0%	1 / 2%
CRP	< 5 mg/L	2 / 14%	3 / 7%
	5 - 50 mg/L	7 / 50%	15 / 37%
	51 - 150 mg/L	3 / 22%	17 / 42%
	> 150 mg/L	1 / 7%	5 / 12%
	Nicht erfasst	1 / 7%	1 / 2%
Thrombozyten	20,000 - 49,999 / $\mu$ l	0 / 0%	4 / 10%
	50,000 - 499,999 / $\mu$ l	13 / 93%	30 / 73%
	> 500,000 / $\mu$ l	0 / 0%	2 / 5%
	Nicht erfasst	1 / 7%	5 / 12%
Alkaline Phosphatase	Normal	4 / 29%	13 / 32%
	1-2 x über normalem Niveau	1 / 7%	6 / 15%
	2-5 x über normalem Niveau	1 / 7%	0 / 0%
	>10 x über normalem Niveau	1 / 7%	0 / 0%
	Nicht erfasst	7 / 50%	22 / 53%
GGT - Gamma- Glutamyltransferase	< 60 units/L	5 / 36%	11 / 27%
	61-150 units/L	3 / 21%	7 / 17%
	151 - 400 units/L	1 / 7%	3 / 7%
	> 1,000 units/L	1 / 7%	0 / 0%
	Nicht erfasst	4 / 29%	20 / 49%
AST – Aspartat- Transaminase	< 40 units/L	8 / 57%	21 / 52%
	41-100 units/L	2 / 14%	10 / 24%
	101-250 units/L	2 / 14%	1 / 2%
	251 - 750 units/L	0 / 0%	1 / 2%
	Nicht erfasst	2 / 14%	8 / 20%
Kreatinin	Normal	13 / 93%	27 / 66%
	1-2 x über normalem Niveau	0 / 0%	12 / 29%

2-3 x über normalem Niveau	1 / 7%	1 / 2%
3-5 x über normalem Niveau	0 / 0%	1 / 2%

Tabelle 14:

Erregerspektrum bei Spondylodiszitis bei HIV-Patienten

	N
Escherichia coli	1
Pseudomonas aeruginosa	3
Staphylococcus aureus	21
Staphylococcus epidermidis	2
Candida dubliniensis	1
Enterococcus faecalis	1
Coagulase negative Staphylococcus	2
Streptococcus pneumoniae	1
Staphylococcus lugdunensis	1
Streptococcus mitis	1
Mycobacterium tuberculosis	8
Mycobacterium xenopi	3
Mycobacterium avium	2
Mycobacterium tilburgii	1
Kein Pathogen isoliert	9

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:

Klinik / CD4-Zellen	asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankung*
> 500/ $\mu$ l	A1	B1	C1
200–499/ $\mu$ l	A2	B2	C2
< 200/ $\mu$ l	A3	B3	C3

Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993 <sup>19</sup>

Abb. 2:

Stadium	AIDS-Erkrankungen*	CD4-Zellen
1	Keine	>500/ $\mu$ l oder $\geq$ 29 %
2	Keine	200–499/ $\mu$ l oder 14–28 %
3	Dokumentierte AIDS-Erkrankung	oder <200/ $\mu$ l oder <14 %
unbekannt	Keine Information vorhanden	Keine Information vorhanden

Einteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation von 2008 <sup>19</sup>

Abb. 3:

Patientenkollektiv – ASA Kriterien

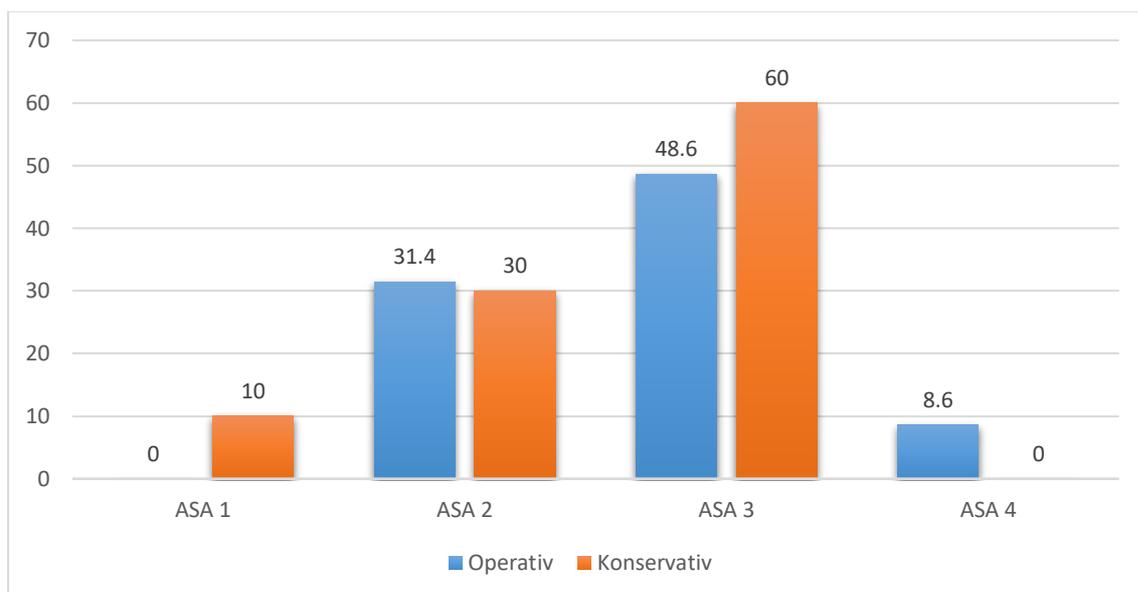
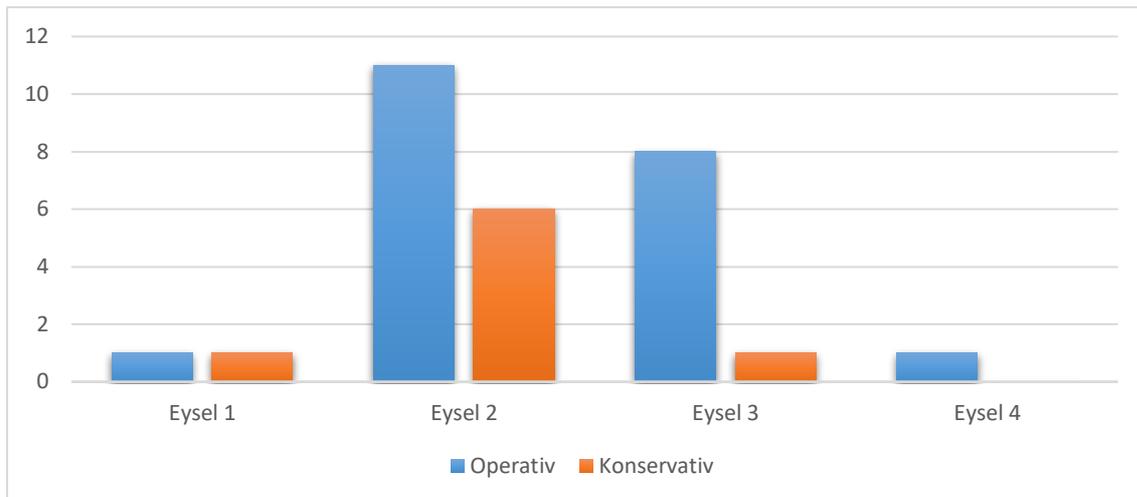


Abb. 4:

Ossäre Destruktion nach Eysel



Stadium I Abnahme des Zwischenwirbelraumes

Stadium II Erosion der Grund- und Deckplatten

Stadium III Spinale Deformität mit Kyphosierung (seltener: Skolioseentstehung)

Stadium IV Reaktive Knochenneubildung mit Ankylose und kyphotischem Malalignement

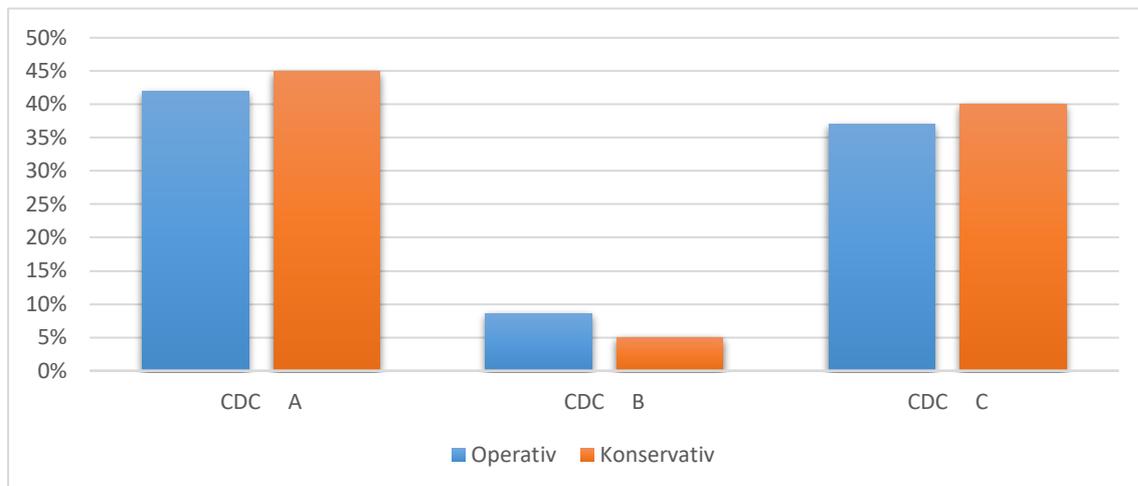
Abb. 4:

Häufigste Erreger der Spondylodiszitis bei HIV-Patienten

1. Staphylococcus aureus	37.5%	n = 21 (MRSA n = 4)
2. Mycobacterium tuberculosis	14,5%	n = 8
3. Pseudomonas aeruginosa	6%	n = 3
4. Mycobacterium xenopi	6%	n = 3
5. Staphylococcus epidermidis	3.5%	n = 2
6. Mycobacterium avium	3.5%	n = 2
7. KNS	3.5%	n = 2

**Abb. 5:**

**Patientenkollektiv – CDC Klassifikation**



Category A: Asymptomatic or generalized lymphadenopathy

Category B: Symptomatic patients

Category C: AIDS defining symptoms

**Abb. 6:**

**Ansprechen auf die Therapie**

