Orthopädische Universitätsklinik am RKU
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Heiko Reichel

Ergebnisse unterschiedlicher Therapieansätze der periprothetischen Infektion an Hüft- und Kniegelenk im Kontext Patientenbezogener Voraussetzungen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der medizin
(Dr.med.)
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Christina Monika Weiner

aus Wangen im Allgäu

2021

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Huch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Kapapa

Tag der Promotion: 13.04.2021

Meinen Eltern und Wegbegleitern in tiefer Dankbarkeit gewidmet.

Teile dieser Dissertation sind erschienen in:

Faschingbauer M, Bieger R, Reichel H, Weiner C, Kappe T:
Complications associated with 133 static, antibiotic-laden spacers after TKA. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 24(10):3096-3099 (2016)

Faschingbauer M, Boettner F, Bieger R, Weiner C, Reichel H, Kappe T:
Outcome of Irrigation and Debridement after Failed Two-Stage Reimplantation for Periprosthetic Joint Infection. Biomed Res Int. 11:2875018 (2018)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis VII

1 Einleitung 1

1.1 Allgemeines zur periprothetischen Infektion (PPI) 1
1.2 Pathogenese der PPI 2
1.3 Risikofaktoren 5
1.4 Erregerspektrum 5
1.5 Klassifikation 6
1.6 Befund und Diagnose 9
1.7 Therapie 17
1.8 Prävention der PPI 22
1.9 Fragestellung 24

2 Patienten, Material und Methodik 25

2.1 Patientengut 25
2.2 Hüft- und Kniegelenk 32
2.3 Nebendiagnosen 32
2.4 Präoperatives Gelenkpunktat und Vorliegen einer Fistelung 38
2.5 Blutparameter 44
2.6 Operative Verfahren 47
2.7 Follow-Up 49
2.8 Definition und Auswertung des Operationserfolges 49
2.9 Statistische Auswertung 50
2.10 Gruppenbildung 51
2.11 Verwendete Software 51
2.12 Verwendete Verfahren 51

3 Ergebnisse 53

3.1 Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs 53
3.2 Sanierungsverfahren und Operationsergebnis 57
3.3 Spacer und Operationsereignis 59
3.4 Resektionsarthroplastik und Amputation 63
3.5 Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern 66

4 Diskussion und Bewertung der Studienergebnisse 72

4.1 Geschlecht, Alter, BMI, ASA-Klassifikation 72
4.2 Einfluss von Begleiterkrankungen 75
4.3 Präoperatives Punktat und präoperatives Vorliegen einer Fistelung 78
4.4 Blutparameter 80

4.5 Operative Verfahren 82
4.6 Amputation 90
4.7 Mittlerer Nachuntersuchungszeitraum 91
4.8 Gesamtmortalität zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und im Speziellen beim zweizeitigen Wechsel 91
4.9 Definition und Auswertung des Operationserfolges 92
4.10 Sanierungsverfahren und Operationsergebnis 93
5 Zusammenfassung 97
6 Literaturverzeichnis 99

Abkürzungsverzeichnis

% = PROZENT

µL = MIKROLITER

AHT = ARTERIELLE HYPERTONIE

ASA = AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS

BMI = BODY MASS INDEX

BSG = BLUTSENKUNGSGESCHWINDIGKEIT

BZW. = BEZIEHUNGSWEISE

C = CLINDAMYCIN

CA. = CIRCA

COPD = CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENKRANKHEIT

CRP = C-REAKTIVES PROTEIN

CT = COMPUTERTOMOGRAPHIE

D = TAG (E)

D. H. = DAS HEIßT

DM = DIABETES MELLITUS

EBJIS = EUROPEAN BONE AND JOINT INFECTION SOCIETY

E-COLI = ESCHERICHIA COLI

EDTA = ETHYLENDIAMINTETRAACETAT

ESR = ERYTHROZYTENSEDIMATIONSRATE

ET AL. = ET ALII, ALIA

FISH = FLUORESZENZ-IN-SITU-HYBRIDISIERUNG

G = GENTAMYCIN

HG = HÜFTGELENK (E)

HI = HERZINSUFFIZIENZ

HTEP = HÜFT-TOTALENDOPROTHESE (N)

I&D = IRRIGATION AND DEBRIDEMENT

IDSA = INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA

IL-6 = INTERLEUKIN 6

J = JAHR

KG = KILOGRAMM

KG = KNIEGELENK (E)

KHK = KORONARE HERZKRANKHEIT

KI = KONVIDENZINTERVALL

KTEP = KNIE-TOTALENDOPROTHESE (N)

M2 = QUADRATMETER

MAX = MAXIMUM

MIN = MINIMUM

ML = MILLILITER

MRSA = METHICILLIN RESISTENTER STAPHYLOCOCCUS AUREUS

MRSE = METHICILLIN-RESISTENTE STAPHYLOCOCCUS-EPIDERMIDIS

MRT = MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

MSIS = MUSCULOSKELETAL INFECTION SOCIETY

N = GESAMTZAHL

NNIS-SCORE = NATIONAL NOSOCOMIA INFECTIONS SURVEILLANCE SCORE

PAT. = PATIENT

PAVK = PERIPHERE ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKHEIT

PCR = POYMERASE-KETTENREAKTION

PG/ML = PIKOGRAMM PRO MILLILITER

PMMA = POLYMETHYLMETHACRYLAT

PPI = PERIPROTHETISCHE INFEKTION (EN)

PU = POLYURETHANSCHWAMM

RA = RHEUMATOIDE ARTHRITIS

RKU = REHABILITATIONSKRANKENHAUS ULM

RR = RELATIVES RISIKO

SCV = SMALL COLONY VARIANTS

SOG. = SOGENANNT

SPP. = SPEZIES

STAPH. = STAPHYLOKKEN

STREPT. = STREPTOKOKKEN

TEP = TOTALENDOPROTHESE

TNF-ALPHA = TUMORNEKROSEFAKTOR ALPHA

U.A. = UNTER ANDEREM

V = VANCOMYCIN

V.A.C. = VACUUM-ASSISTED CLOSURE

VS. = VERSUS

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zur periprothetischen Infektion (PPI)

1.1.1 Definition einer PPI

Wenn Bakterien die Oberfläche eines in den Körper eingebrachten Fremdmaterials besiedeln und sich zu einer „kritischen Masse“ vermehren, wodurch eine Infektion im umgebenden Gewebe ausgelöst wird, spricht man von einer fremdkörperassoziierten Infektion. Entspricht der Fremdkörper einer Prothese (zum Beispiel eine Knieendoprothese) so wird die Infektion als PPI bezeichnet [72, 245].

1.1.2 Stellenwert der periprothetischen Infektionen

Insgesamt konnte weltweit eine deutliche Zunahme der Versorgung mit Hüft- und Knie-Totalendoprothesen verzeichnet werden. Häufigste Indikationen zum alloarthroplastischen Gelenkersatz sind die Arthrose von Hüft- und Kniegelenk (HG und KG), die Hüftkopfnekrose sowie traumatische und pathologische Frakturen [39].
In Deutschland rangiert der Hüft- und Kniegelenksersatz unter den 20 häufigsten chirurgischen Eingriffen. Ausgehend von Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahre 2016 wurden etwa 233 424 HG in Deutschland ersetzt. Im gleichen Jahr wurden 187 319 Knieendoprothesen implantiert. Die jährliche Operationshäufigkeit für endoprothetische Hüftersteingriffe bei den über 70- Jährigen lag 2014 bei 1,1% und für endoprothetische Knieersteingriffe bei 0,6%. 2014 wurden in Deutschland circa (ca.) 219 000 endoprothetische Hüft- und 149 000 Knieersteingriffe durchgeführt. Die Anzahl der Wechseleingriffe im gleichen Jahr liegt bei ca. 30 000 Hüft-Totalendoprothesen (HTEP) beziehungsweise (bzw.) 20 000 Knie-Totalendoprothesen (KTEP). Die Notwendigkeit von Wechseloperationen besteht, neben anderen Indikationen wie periprothetischer Fraktur, aufgrund von Endoprothesenlockerungen vom aseptischen und septischen Typ. Auch zukünfig kann bei einer Zunahme der Implantationsrate von einer ansteigenden Anzahl an Totalendoprothesen (TEP)-Wechseloperationen ausgegangen werden [231].

1.1.3 Bedeutung für den Patienten und die Gesellschaft

PPI gehören zu den am schwierigsten therapierbaren und gefürchtetsten Komplikationen in der Hüft- und Knieendoprothetik. Die Folgen einer PPI sind sowohl für den Betroffenen als auch für die Gesellschaft beträchtlich. Zum einen sind die Betroffenen einer massiven

psychischen und physischen Belastung ausgesetzt. Noch nach mehreren Jahren wird Schmerz, der allgemeine Gesundheitsstatus, psychisches Befinden und Lebensfreude durchweg schlechter bewertet als in der Vergleichsgruppe [40]. Langfristige Folgen einer PPI sind unter anderem:

- andauernde Pflege-oder Behandlungsbedürftigkeit
- Mobilitätsverlust
- Arbeitsunfähigkeit [234].

Zum andern entsteht für die Kliniken und die Gemeinschaft der Versicherten eine große finanzielle Belastung durch:

- lange Hospitalisationszeiten
- viele Operationen
- Ausbleiben von restitutio ad integrum [183, 40].

Verglichen mit komplikationsfrei verlaufenden Primärimplantationen liegen die Kosten für Revisionsoperationen auf Grund von Infektion um das 3,6-fache höher [113].

1.2 Pathogenese der PPI

1.2.1 Ausbildung von Biofilm und Überlebensstrategien pathogener Keime

Die komplexe Interaktion zwischen Fremdmaterial, Mikroorganismus und Mensch ist bei der Entstehung einer PPI von großer Bedeutung [44]. Eine PPI kann entweder durch lymphogene oder hämatogene Streuung oder durch direkte Kontamination durch Kolonisation des Fremdmaterials bei der Implantation stattfinden. Deutlich häufiger tritt die direkte Kontamination auf [98].

Fremdkörper wie Prothesenoberflächen begünstigen das Wachstum von Bakterien. In Anwesenheit körperfremder Materialien verringert sich beispielsweise die minimale Infektionsdosis für Stpahylokokkus (Staph.) aureus um das über 100 000-fache [44]. In Tierversuchen wurde dies bereits 1982 bestätigt. Auch hier zeigte sich, dass sich die zur Infektmanifestation erforderliche Keimzahl um den Faktor 105 verringert, wenn Fremdmaterial in das Gewebe eingebracht wird [244].

Der avaskuläre Raum zwischen Prothese und Knochen nimmt eine zentrale Position ein [40]. Dieser ist für die körpereigenen Abwehrmechanismen, bestehend aus Antikörpern,

Komplementfaktoren und Leukozyten nur schlecht erreichbar [8].
Am Anfang der Infektion adhärieren die Pathogene an das umgebende Gewebe oder Implantat. Adhäsine, spezifische Rezeptoren der Bakterien, entfalten hier ihre Wirkung [75], da Pathogene über Adhäsine ihrer Kapsel an Metall und Kunststoffe binden. Nach Implantation wird das Fremdmaterial mit einer dünnen Schicht körpereigener Proteine - der Glykoproteinschicht - überzogen. Diese begünstigt die Adhäsion der Mikroorganismen. Einige Bakterien, insbesondere Staph., besitzen in ihrer Zellwand Rezeptoren für Glykoproteine, welche ihnen eine besonders feste Adhäsion an der Oberfläche unterschiedlicher Materialien ermöglichen. Dies ist vermutlich auch der Grund, aus welchem Staph. zu den häufigsten Erregern gehören, welche fremdkörperassoziierte Infektionen hervorrufen [44]. Weiter zeigen Staph. eine fünfzehnmal höhere Affinität zu Knochenzement als zu Edelstahl und eine viermal stärkere Affinität zu Polyethylen [162].
Nach Adhäsion am Fremdkörper vermehren sich die Erreger. Anschließend entsteht ein Biofilm. Der bakterielle Biofilm stellt eine spezielle Lebensform vieler Bakterienspezies dar. Er entsteht durch kolonieartige Zusammenlagerung einzelner Bakterien, die sich in eine von ihnen selbst gebildete und sezernierte extrazelluläre Polymermatrix einbetten [231]. Durch diesen Biofilm können sich die Bakterien langsam entlang der Prothese ausbreiten und dort für lange Zeit adhärieren [71]. Der Biofilm fungiert als eine Art Schutzschild für die Erreger, indem er ihre Sensibilität gegenüber Antibiotika verringert und zur Persistenz der PPI beiträgt [51, 213].
Die Bedeutsamkeit der Ausreifung des Biofilms widmet Winkler et al. [240] eine eigene Klassifikation, in welcher man eine akute PPI mit unreifem Biofilm (PPI postoperativ innerhalb von vier Wochen und hämatogene PPI mit einer Symptomdauer von bis zu drei Wochen) von einer chronischen PPI mit reifem Biofilm (PPI postoperativ mit Auftreten nach über vier Wochen und hämatogene PPI mit längerer Symptomdauer als drei Wochen sowie persistierende oder rezidivierende PPI) unterscheidet [240].
Nach Ausreifung des Biofilms kann die Infektion nicht mehr unter Beibehaltung der implantierten Prothese therapiert werden, da die Bakterien-Implantat-Interaktion zu einer zu ausgeprägten Besiedlung der TEP mit Biofilm geführt hat. Nur die Entfernung des Implantats gewährleistet in diesem Fall eine Infektkontrolle [35, 152]. Vertreter biofilmtypischer Bakterien sind: Staph. aureus, koagulase-negative Staph.,

Pseudomonaden und Escherichia coli (E-coli) [193].
Ein weiteres Problem ergibt sich bei Bakterien, die fähig sind, sogenannte (sog.) Invasive zu bilden und somit intrazellulär zu überleben. Diese spezielle Gruppe bezeichnet man als „Small Colony Variants (SCV)“. SCV sind Subpopulationen von Staph. aureus und Staph. epidermidis mit veränderten metabolischen Eigenschaften. Charakteristisch für SCV sind ein Auxotrophismus und eine geringere Koloniegröße. Neben diesen morphologischen Unterschieden weisen SCV eine große Anzahl an biochemischen Unterschieden auf, zu denen unter anderem eine veränderte Enzymausstattung zum Beispiel Invasine gehört und ihnen somit eine dementsprechende Antibiotikaresistenz verleiht. Damit gehören die SCV zu den „difficult-to-treat“ Keimen. Unter „difficult-to-treat“ Keimen versteht man Pathogene, welche gegen gut gewebegängige und biofilmaktive Antibiotika Resistenzmechanismen entwickelt haben [148].
Die SCV sind ebenfalls Biofilmbildner. Sie fallen besonders durch ihr langsameres Wachstum auf. Bei anderen Bakterienstämmen wie zum Beispiel E. coli und Pseudomonas aeruginosa wurden SCV ebenfalls nachgewiesen. SCV sind auch verantwortlich für Resistenzbildung und Verursacher vieler Endoprotheseninfekte [175]. Dieses Wissen ist für die Bebrütungsdauer von Abstrichen aus dem Wundgebiet wichtig.
Durch Transformation der Erreger in die sessile Form (Charakteristikum: langsame Zellteilung) und Ausbildung von Biofilm gelingt es einer geringen Anzahl an Bakterien sich vor Elimination zu schützen. Die im Biofilm befindlichen sessilen Formen der Bakterien haften fest integriert in der Matrix und haben mit den frei löslichen (planktonischen) Formen im Blut biochemisch und phänotypisch wenig gemein [193]. Der Wechsel zur planktonischen, freien Form (Charakteristikum: rasche Zellteilung) wird nach Vermehrung vollzogen und induziert die PPI [118].
Hinzu kommt die Beeinträchtigung der lokalen Abwehrreaktion in Anwesenheit eines Implantats. Die Granulozyten in Implantatnähe entwickeln einen funktionellen Defekt. Dieser Granulozytendefekt umfasst die Superoxidproduktion sowie die Entstehung einer gestörten Ingestionsrate und einer partiellen Degranulation der Granulozyten. Durch diesen lokal erworbenen Granulozytendefekt sind die Erreger zusätzlich vor der körpereigenen Abwehr geschützt [245].

1.3 Risikofaktoren

In einer von der Mayo Clinic, Rochester (USA) initiierten umfangreichen Fallkontrollstudie konnten prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Endoprotheseninfektion herausgearbeitet werden. Diese konnten in „gesicherte“ und „wahrscheinliche“ Risikofaktoren eingeteilt werden [13].

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung einer periprothetischen Infektion

„Gesicherte“ Risikofaktoren	„Wahrscheinliche“ Risikofaktoren
— Postoperative Wundinfektion (ohne Prothesenbeteiligung)	— Hohes Lebensalter
— Vorausgegangener Gelenkersatz	— Erworbene Immunsuppression (Organtransplantation, AIDS)
— Erhöhter NNIS-Score („National Nosocomial Infections Surveillance Score“)	— Kortikosteroidtherapie
— Maligne Grunderkrankung	— Rheumatoide Arthritis
	— Diabetes mellitus
	— Adipositas
	— Implantation bei Knochentumor
	— Unterernährung
	— Hämodialyse

1.4 Erregerspektrum

Grundsätzlich entsteht eine PPI durch eine Erregerspezies, das heißt (d. h.) es handelt sich um eine Monoinfektion. In 10–20 % der Fälle werden mehrere Bakterienarten nachgewiesen und man spricht von einer polymikrobiellen Infektion, d. h. von einer Mischinfektion [244]. Grundsätzlich existiert ein breites Spektrum an möglichen Erregern. In den verschiedenen Publikationen findet man unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit des Auftretens des jeweiligen Infektionserregers. Zu den häufigsten gefundenen Erregern gehört insbesondere Staph. aureus und Staph. epidermidis [8]. Zu den seltenen Auslösern einer PPI gehören Mykobakterien, Pilze und von Tieren übertragene Erreger wie beispielsweise Brucella melitensis [142].
Grundsätzlich treten bei einer Frühinfektion häufig hochvirulente Erreger wie Staph.

aureus, ß-hämolysierende Strept. oder Enterokokken auf. Bei einer Spätinfektion findet man Keime der normalen Hautflora wie koagulase-negative Staph. (zum Beispiel Staph. epidermidis) [98].

Tabelle 2: Überblick über die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Keime bei periprothetischer Infektion [249]. Staphylokokken (Staph.), Streptokokken (Strept.)

Erreger	Häufigkeit in Prozent (%)
Staph. (Gesamtheit)	50–60
Staph. aureus	25
Koagulase-negative Staph.	25–30
Gramnegative, aerobe Stäbchen	20
Strept.	10–15
Polymikrobiell	10–15
Anaerobier	7–10
Andere	2
Kein Keimnachweis	10

1.5 Klassifikation

Anhand der Zeitspanne zwischen Prothesenimplantation und dem Auftreten einer Infektion ist es möglich verschiedene Typen der PPI zu unterscheiden. Hieraus kann man potenzielle Rückschlüsse auf die Pathogenese und die Art der Infektionserreger ziehen [250, 251].

Die klassische Einteilung der PPI nach Zimmerli et al. [224] beruht auf einer Unterscheidung in Frühinfektion, verzögerter Infektion und in Spätinfektion. Diese Klassifikation basiert auf dem pathogenetischen Konstrukt, dass die frühe und verzögerte Infektionen Ergebnis einer intraoperativen Keimbesiedelung sind, wohingegen Spätinfektionen durch eine hämatogene Streuung verursacht werden.

Nach Zimmerli und Trampuz et al. [73, 251] tritt die Frühinfektion in der ursprünglichen Klassifikation in den ersten drei Monaten nach Implantation der Prothese auf. Diese entsteht vor allem durch hoch virulente Erreger wie Staph. aureus oder gramnegative Bakterien, die häufig während des operativen Eingriffs in den Situs gelangen [224]. Weiter klassifizierten Zimmerli et al. [250, 224] im zeitlichen Verlauf von drei bis 24 Monaten nach Prothesenimplantation eine verzögerte- oder Low-grade-Infektion. Hervorgerufen wird diese häufig durch wenig virulente Erreger wie beispielsweise koagulase-negative Staph. oder Propionibacterium acnes, die vom Patienten während der Operation erworben werden [224].

Von einer Spätinfektion sprechen Zimmerli et al. [224], wenn die Symptome nach asymptomatischer postoperativer Phase mehr als zwei Jahre nach dem Eingriff auftreten. Diese wird in der Regel endogen durch eine hämatogene Streuung hervorgerufen. Die Bakteriämie kann klinisch inapparent verlaufen [250]. Zu den wichtigsten primären Infektionsquellen einer hämatogenen Streuung mit konsekutiver Implantatbesiedelung gehören Haut- und Weichteilinfektionen (Staph. aureus) sowie der Urogenitaltrakt (E. coli). Darüber hinaus zählt sowohl der Mund- und Rachenraum als auch der obere und untere Respirationstrakt zu den primären Infektionsquellen. Neben einer inapparenten Verlaufsform der Spätinfektion kann es auch zum Auftreten akuter Formen mit teilweise fulminanter klinischer Manifestation und bis hin zum septischen Krankheitsbild kommen [250].

Andere Klassifikationen der PPI haben die Zeitspanne für die Gruppe der Frühinfektionen stark verkürzt und nur solche Fälle aufgenommen, die sich während der ersten drei bis vier postoperativen Wochen manifestieren [73, 152, 197]. Ähnlich verhält es sich mit der Symptomdauer akuter hämatogener Infektionen. Die Einteilung von Zimmerli et al. [240, Tab. 3] wurde im Laufe der Jahre entsprechend angepasst.

Tabelle 3: Ursprüngliche Einteilung der periprothetischen Infektion nach Zimmerli [250, 251]

Klassifikation	Pathogenese	Erreger
Frühinfektion (< 3 Monate)	Kontamination während der Operation oder in den darauffolgenden 2–4 Tagen	Hoch virulente Mikroorganismen: Staphylococcus aureus oder gramnegative Bakterien
Verzögerte Infektion, Low-grade-Infektion (3–24 Monate)	Kontamination während der Operation	Niedrig virulente Mikroorganismen: koagulase-negative Staphylokokken oder Proprionibacterium acnes
Spätinfektion (> 24 Monate)	Hämatogene Streuung eines entfernt liegenden Infektionsherdes	Virulente Mikroorganismen: Staphylococcus aureus, gram-negative Bakterien, beta-hämolysierende Streptokokken

Tabelle 4: Weitere Einteilungen der Frühinfektion bei einer periprothetischen Infektion [61]

Autor	Einteilung	Besonderheiten
Garvin u. Hanssen 1995 [72]	Frühinfektion: Symptomdauer weniger als 4 Wochen	
Tsukayama et al. 1996 [40]	Frühinfektion: innerhalb eines Monats postoperativ Spätinfektion: mehr als einen Monat postoperativ	Akute hämatogene Infektion in diese Einteilung inkludiert.
McPherson et al. 2002 [30]	Frühinfektion: weniger als 3 Wochen	Berücksichtigung von Patienten- und Keim-spezifischen Faktoren
Senneville et al. 2009 [234]	Akute Infektion: Symptomdauer weniger als ein Monat Späte Infektion: Symptomdauer mehr als ein Monat	Einteilung an Symptomdauer, weniger am Zeitpunkt der Indexoperation orientiert.

1.6 Befund und Diagnose

1.6.1 Klinik

Die Ausprägung der klinischen Symptomatik wird überwiegend durch die Relation zwischen Virulenz der Erreger und Immunstatus des Patienten bestimmt [174].
Neben Schmerz als Leitsymptom der PPI [48] können auch Rötung, Überwärmung und Schwellung am operierten Gelenk Anzeichen einer PPI sein. Möglicherweise kann es zum Auftreten von Fieber, Wundheilungsstörungen und zur putriden Sekretion der Operationswunde kommen. Generell ist die klinische Symptomatik bei verzögerter Infektion geringer ausgeprägt. Im Vordergrund stehen hier entweder die Prothesenlockerung oder der persistierende Schmerz oder beide Symptome gleichzeitig [250, 224]. Die Spätinfektion tritt entweder plötzlich und akut in Form einer Sepsis oder klinisch subakut nach inapparenter Bakteriämie auf [248].

1.6.2 Diagnostik

Zur Stellung der Diagnose einer PPI gibt es keine einheitlichen Diagnosekriterien [250]. Zur Diagnosefindung ist neben der Anamnese und klinischen Untersuchung eine Zusammenschau der Befunde aus bildgebender Untersuchung, Labor, Mikrobiologie und Histopathologie erforderlich [225]. In den letzten Jahren haben mehrere Gruppen, darunter die „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA) und die „Musculoskeletal Infection Society“ (MSIS), Definitionen zur Stellung der Diagnose einer PPI veröffentlicht [163, 167, 165]. Obwohl die Definitionen unterschiedlich sind, zeigte eine aktuelle Studie eine hohe Übereinstimmung zwischen den IDSA- und MSIS-Definitionen einer PPI [154]. Darüber hinaus hielten die „European Bone and Joint Infection Society“ (EBJIS), die amerikanische MSIS und eine Reihe anderer weltweiter Organisationen ein internationales Konsens-Treffen (2013) ab, mit dem Ziel die Konsens-Definition der PPI zu verbessern (siehe Tabelle 5) [168]. Die MSIS-PPI-Definition ähnelt den Duke-Kriterien zur Diagnosestellung einer Endokarditis mit Major oder definitiven Kriterien für die PPI-Diagnostik sowie Minor oder möglichen/hinweisenden Nebenkriterien [167].
Definitiv beweisend für das Vorliegen einer PPI ist eine Fistelung, welche mit der Prothese kommuniziert oder der Nachweis eines identischen Pathogens in zwei separaten Abstrichen von periprothetischem Gewebe oder Sekret.
Weiters kann das Vorliegen von vier (oder mehr) von sechs Minor-Kriterien auch zur

Diagnose einer PPI führen.

Wie die MSIS-Definition so beinhaltet auch die IDSA-Definition als endgültig beweisend für eine PPI das Vorhandensein einer Fistel und den Nachweis von zwei oder mehr steril gewonnenen Kulturen mit identischen Mikroorganismen [163]. Allerdings schließt diese Definition zusätzlich das Auftreten von Pus, ohne eine andere erkennbare Ursache, als endgültig beweisend für eine PPI ein, wohingegen der Nachweis von Pus nur eines der Minor-Kriterien in der MSIS-Definition darstellt. Das Vorhandensein von Pus wurde auch aus der Definition zur Diagnosestellung einer PPI beim „International Consensus Meeting“ herausgenommen [16]. Kommt die IDSA-Definition zur Anwendung, so müssen vorab andere Ursachen für Eiterbildung ausgeschlossen werden, wie etwa unerwünschte Abwehrreaktionen beispielsweise auf Grund metallischen Abriebs [155]. Die IDSA-Definition enthält keine Entzündungsmarker oder Maßangaben über die Zellen in der Synovialflüssigkeit und verwendet auch nicht die gleichen Major- und Minor-Kriterien wie die MSIS-Definition. Vielmehr beinhaltet die IDSA-Definition andere Kriterien, die die Diagnose einer PPI untermauern können, wie das Wachstum eines virulenten Organismus aus einer einzigen Kultur oder den Nachweis einer akuten Entzündungsreaktion durch eine periprosthetische Histopathologie.

Schließlich ist in jedem Satz der diagnostischen Kriterien zur Stellung der Diagnose einer PPI erwähnt, dass eine PPI auch bei Nicht-Erfüllung aller Kriterien vorhanden sein kann. Gleichzeitig befindet man sich bei Zutreffen von weniger als 4 Minor-Kriterien in einer diagnostischen Lücke, da eine PPI nicht gesichert jedoch auch nicht ausgeschlossen ist. Die Diagnosekriterien sind in nachfolgender Tabelle dargestellt [216].

Tabelle 5: Definitionen einer periprothetischen Infektion [216]. Die Musculoskeletal Infection Society (MSIS Definition) benötigt vier „supportive“ Kriterien zur Definition einer periprothetischen Infektion. Die „International Consensus Meeting Definition“ benötigt dafür drei „supportive“ Kriterien [116, 163, 167]. Die „International Consensus Meeting Definition“ beinhaltet auch den Nachweis eines doppelt positiven Ergebnisses (++) auf dem Leukozytenesterase Teststreifen um von einer periprothetischen Infektion auszugehen [216]
Erythrozytensedimationsrate (ESR), C-reaktives Potein (CRP)

Criterion	Definition of prosthetic joint infection					
	Musculoskeletal Infection Society		International consensus		Infectious Diseases Society of America	
	Definitive evidence	Supportive evidence	Definitive evidence	Supportive evidence	Definitive evidence	Supportive evidence
Sinus tract communicating with the prosthesis	x		x		x	
Identical microorganisms isolated from 2 or more cultures	x		x		x	
Purulence surrounding the prosthesis		x			x	
Acute inflammation upon histological examination of periprosthetic tissue		x		x		x
Single culture with any microorganism		x		x		
Single culture with a virulent microorganism						x
Elevated synovial fluid leukocyte count[b]		x		x		
Elevated synovial fluid neutrophil percentage		x		x		
Elevated serum ESR and CRP values		x		x		

Blutparameter

Leukozyten, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP):
Die Ermittlung der Anzahl der Leukozyten ist Bestandteil der initialen, routinemäßigen Diagnostik und besitzt eine geringe Sensitivität von 45 % und eine Spezifität von 87 % [16]. Die Bestimmung der BSG und des CRP stellen wichtige Screeningparameter dar und sind auch Bestandteil der Minor-Kriterien der MSIS-Definition und der „International Consensus Meeting Definition“ einer PPI (siehe Tabelle 5). Nach Prothesenimplantation steigen BSG und CRP an. Höchstwerte werden wenige Tage nach der Operation gemessen. Durchschnittlich am dritten postoperativen Tag erreicht das CRP sein Maximum und normalisiert sich etwas früher als die BSG. Falls keine entzündlichen Gelenkerkrankungen oder eine Infektion vorliegen, bewegen sich die gemessenen CRP-Werte nach etwa drei Wochen wieder im Normbereich. Nach einer Kniegelenksimplantation normalisiert sich der CRP-Wert in der Regel etwas langsamer als

nach einer Hüftgelenksimplantation [10, 227, 125].
Die BSG normalisiert sich im Vergleich zum CRP etwas langsamer und zeigt auch tageszyklische Schwankungen. Bis sechs Wochen nach Implantation bleibt die BSG leicht erhöht. Bleiben BSG und CRP hingegen über drei Monate nach Implantation erhöht, kann dies Hinweis auf eine PPI sein [10, 125]. Eine Erhöhung dieser Laborparameter muss allerdings immer im Kontext bereits bestehender Erkrankungen gesehen werden, da entzündliche Gelenkerkrankungen wie beispielsweise Rheuma oder auch postoperative Komplikationen wie ein bronchopulmonaler Infekt ebenfalls eine Erhöhung dieser Werte verursachen [57]. CRP und BSG sind alters-und geschlechtsabhängig und zeigen eine leichte Erhöhung bei Patienten, die nach Implantation heterotope Ossifikationen entwickeln [192]. Der CRP-Wert gilt generell als besserer Entzündungsindikator als die BSG mit einer Sensitivität von 88 % und Spezifität von 74 % bei CRP-Werten von 0,3 bis 13,5 mg/l, wobei hier der am häufigsten auftretende CRP-Wert bei 10 mg/l lag [39, 16]. Die Sensitivität der BSG liegt bei 75 % und zeigt eine Spezifität von 70 % bei Grenzwerten von 12–40 mm/h und einem am häufigsten verwendeten BSG-Wert von 30 mm/h [216, 16]. Kombiniert man den CRP-Grenzwert von 10 mg/l mit dem BSG-Cut-Off-Wert von 30 mm/h, so ergibt sich eine Sensibilität von 96 % für das Vorliegen einer PPI. Die Spezifität dieser Kombination aus CRP- und BSG-Cut-Off-Wert, bei der entweder ein Wert oder beide Werte positiv für das Vorliegen einer PPI waren ist mit 56 % gering [216, 163].

Interleukin 6 (IL-6):
Ein weiterer diagnostischer Marker ist IL-6. IL-6 wird von Monozyten und Makrophagen produziert. In rezenten Studien korrelierte häufig eine Erhöhung von IL- 6 auf > 10 pg/ml mit dem Vorliegen einer PPI [10, 50]. Ein Vorteil der Bestimmung von IL-6 liegt darin, dass dieses kurz - d. h. binnen 48 Stunden (h) - nach der Operation wieder zu normalen Ausgangswerten zurückkehrt. In der frühen postoperativen Phase, in welcher CRP und BSG noch erhöht sind, fungiert IL-6 daher als sensitiver Frühindikator für eine PPI. Bei aseptischer Lockerung zeigt es keine Erhöhung. Von Nachteil ist, dass IL-6 bei entzündlichen Gelenkerkrankungen ebenfalls erhöht ist [10, 50, 21, 52]. Aufgrund unzureichender Genauigkeit spielen Procalcitonin und Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) keine Rolle in der Diagnostik [91].

Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität von Laborparametern wie Interleukin-6 (IL-6), C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der Diagnostik einer periprothetischen Infektion [39] Prozent (%)

Laborparameter	Sensitivität (95 %-Konfidenzintervall)	Spezifität (95 %-Konfidenzintervall)
IL-6	97 % (93–99)	91 % (87–94)
CRP	88 % (86–90)	74 % (71–76)
BSG	75 % (72–77)	70 % (68–72)
Leukozyten	45 % (41–49)	87 % (85–89)

Bildgebung

Prinzipiell sollten zum Vergleich frühere Röntgenaufnahmen des betroffenen Gelenks vorliegen, auch wenn konventionelle Röntgenbilder als wenig sensitiv und spezifisch zur Diagnose einer PPI gelten [133, 217]. In diesem Zusammenhang gilt anzumerken, dass es wenige, radiologisch offensichtlich nachweisbare Anzeichen einer PPI, insbesondere einer akuten PPI, gibt. Die Röntgenübersichtsaufnahmen sind bei Frühinfektionen häufig normal. Erkennbare radiologische Veränderungen sind erst bei länger existierenden Infektionen sichtbar [174, 170]. Viele röntgenologische Hinweise sind von einer einfachen aseptischen Prothesenlockerung nur schwer abgrenzbar. Wichtige im Röntgen erkennbare Hinweise auf eine PPI sind die Periostreaktion, das Auftreten von versprengten Osteolysenfoki oder das Vorhandensein von Knochenresorption bei ausbleibender Implantatabnutzung. Das konventionelle Röntgen hat demgegenüber einen größeren Stellenwert um Materialabnutzung, Osteolysen oder Frakturen auszuschließen [91, 10, 217]. Die Magnetresonaztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) sind aufgrund implantatbedingter Artefakte für die Infektdiagnostik nur bedingt geeignet [71].

Auch die Skelettszintigraphie ist für die Diagnostik einer PPI nur bedingt geeignet [186]. Für die Prothesenlockerung beträgt die Sensitivität der Skelettszintigraphie ca. 90 %, womit folglich keine zuverlässige Unterscheidung zwischen Infektion und aseptischer Lockerung möglich ist [174]. Schließlich ist die Szintigrafie auch im ersten postoperativen Jahr aufgrund physiologischer Umbauvorgänge nur bedingt aussagekräftig [50]. Einige Autoren wenden die Granulozytenszintigraphie ebenso wie die speziell für die

Infektdiagnostik entwickelte Gallium-67-Zitrat-Szintigrafie zur Diagnose der PPI an [186]. Beide Verfahren zeigten sich zwar in zahlreichen Untersuchungen als hoch sensitiv, jedoch zur Sicherung der Diagnose einer PPI als nicht spezifisch genug [81].

Test auf „Alpha Defensin“

Weiterhin kam es in jüngster Zeit zur ersten europaweiten Anwendung des ‚Synovasure PJI‘-Infektionsschnelltests der Firma Zimmer in Wien, Österreich. Der Test auf den Biomarker „Alpha Defensin“ zur Detektion einer Infektion erreichte in den bisher drei durchgeführten Studien durch Nachweis von qualitativem Alpha Defensin in der Synovialflüssigkeit mittels Synovasure-Test eine Sensitivität und Spezifität von ca. 96 %, [19, 46, 47]. „Alpha Defensin“ ist ein spezifisches Protein, das sich in den Granula von neutrophilen Granulozyten befindet und sezerniert wird, sobald diese auf mikrobielle Erreger treffen. Es gehört zur angeborenen Immunität. Defensine können vermutlich aufgrund ihrer polaren Natur in die Phospholipidmembranen der Erreger eindringen und entweder allein oder nach Bildung von Komplexen mit Molekülen der Erreger-Zellmembran Poren bilden. Die positive Ladung der Defensine bewirkt eine elektrostatische Bindung an die fremde Oberfläche der Erreger. Die Ausbildung von Mikroporen verursacht schließlich einen Kollaps des homöostatischen Gleichgewichts und so ein Absterben der mikrobiellen Erreger [26]. Entsprechend großangelegte Vergleichsstudien des „Alpha Defensin-Tests“ mit den bisherigen zur Verfügung stehenden diagnostischen Standards der PPI sind derzeit leider noch ausstehend.

Präoperative Aspirationspunktion

Die Synovialflüssigkeit wird zytologisch und mikrobiologisch untersucht. „Die Gelenkpunktion ist die Methode der Wahl zum Infektnachweis. Der Erregernachweis in der Punktion ist neben der histologischen Untersuchung des periprothetischen Gewebes die sicherste diagnostische Methode“ [174].
Der Erregernachweis in Blutkulturflaschen mit aerobem und anaerobem Medium hat bei korrekter Durchführung - Antibiotika, wenn möglich, mindestens zwei Wochen vor der Punktion absetzen und die Syovialflüssigkeit sofort direkt in die Blutkulturflaschen inokulieren [216] - eine Sensitivität von 72 % und eine Spezifität von 95 % [180].

Als Cut-Off für eine PPI des HG gilt eine Leukozytenzahl von > 3000 pro µl in der punktierten Synovialflüssigkeit bei gleichzeitig erhöhten Werten für BSG und CRP. Ein Anteil von über 80 % an neutrophilen Granulozyten ist ebenfalls hochverdächtig für das Vorliegen einer PPI [189]. Die zytologische Untersuchung spricht beim KG mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 80 % für eine PPI, wenn die Leukozytenzahl bei > 1700/µL liegt und der Anteil neutrophiler Granulozyten 65 % beträgt [210]. Falsch-positive Punktionsergebnisse erhält man häufiger bei einer Punktion im Bereich der Hüfte. Die Wertigkeit einer Kniegelenkspunktion ist somit höher als die einer Hüftgelenkspunktion [10]. Ein Grund dafür ist in der Standortflora des HG zu sehen. Diese kann in bis zu 15 % der Fälle falsch-positive Ergebnisse liefern. Die Sensitivität der Gelenkspunktion kann durch wiederholte Durchführung erhöht werden [166]. Die Sensitivität der Leukozytenzahl wird in der Literatur in Abhängigkeit vom Studiendesign mit 84 bis 94 % angegeben bei einer Spezifität von 88 bis 94 %. Der Anteil der neutrophilen Granulozyten zeigt in Abhängigkeit der unterschiedlichen Studien eine Sensitivität von 84 bis 97 % und eine Spezifität 82 bis 95 % (siehe Tabelle Tabelle 7) [189, 216, 223, 37, 252].

Tabelle 7: Unterschiedliche Studien mit leicht variierenden Cutoff-Werten in der Diagnostik einer periprothetischen Infektion mit entsprechender Sensitivität und Spezifität [189, 216, 223, 37, 252]
Prozent (%), Mikroliter (µl)

Hüftgelenk		**Kniegelenk**	
Leukozyten (µl)	**Neutrophile Grnaulozyten (%)**	**Leukozyten (µl)**	**Neutrophile Grnaulozyten (%)**
4200/(µl) **Sensitivität: 84 %** **Spezivität: 93 %**	**80 %** **Sensitivität:84 %** **Spezifität: 82 %**	1700/µL Sensitivität: 94 % Spezivität: 88 %	65 % Sensitivität: 97 % Spezivität: 90 %
		1100/µL Sensitivität: 91 % Spezivität: 88 %	64 % Sensitivität: 95 % Spezifität: 95 %
		3000/µL Sensitivität: 93 % Spezivität: 94 %	75 % Sensitivität: 93 % Spezifität: 83 %
Hüftgelenk und Kniegelenk		**Leukozyten (µl)**	**Neutrophile Granulozyten (%)**
		3450/µL Sensitivität: 91 % Spezivität: 93 %	78 % Sensitivität: 95 % Spezivität: 87 %

Intraoperativ gewonnene Kultur und Histologie

Mindestens eine Probe des intraoperativ gewonnenen Gewebes sollte für die histologische Untersuchung gewonnen werden [3]. Für die mikrobielle Aufarbeitung müssen mindestens fünf Biopsate aus unterschiedlichen Regionen entnommen werden. Eine PPI gilt als sehr wahrscheinlich, wenn mindestens zwei positive Kulturen mit identischem Keim nachweisbar sind [226, 160, 166]. Bei einer 14-tägigen Inkubationszeit des in Kultur gegebenen, gewonnenen Materials können deutlich mehr Erreger identifiziert werden [187]. Die histologische Analyse beinhaltet die Auszählung

neutrophiler Granulozyten in zehn Gesichtsfeldern und die korrespondierende Analyse des periprothetischen Gewebes. Eine Protheseninfektion kann als gesichert angenommen werden, wenn mindestens 23 neutrophile Granulozyten in den Gesichtsfeldern ausgezählt werden können und insgesamt ein entzündlicher Gewebetyp überwiegt [156].
Eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik stellt der intraoperativ gewonnene synoviale Gefrierschnitt dar. Dieser weist beim Vorkommen von > 10 polymorphkernigen Zellen pro „high-power-field“ auf eine PPI hin und verfügt über eine Sensitivität von 87 % und über eine Spezifität von bis zu 100 % [218].
Zur ergänzenden Diagnostik stehen heute die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die Immunfluoreszenzmikroskopie und die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf molekularer Ebene zur Verfügung [170]. Gegenüber kulturellen Verfahren besteht ein Vorteil in der „potentiellen Zeitersparnis“ [75].

1.7 Therapie

Derzeit gibt es kein standardisiertes Therapieregime zur Behandlung einer PPI [250]. Zu wenige miteinander vergleichbare Studien und eine zu geringe Anzahl von Metaanalysen tragen ihren Anteil dazu bei. Der Erhalt der Gelenkfunktion, Wiederherstellung der Mobilität sowie das Erreichen von Infekt- und Schmerzfreiheit stellen die obersten Therapieziele dar [234]. Im günstigsten Fall kann die Infektion beseitigt und gleichzeitig die Gelenkfunktion und die Lebensqualität erhalten bleiben [170]. Die Behandlung einer PPI ist langwierig und kostspielig [113].
Das geeignete Therapieregime sollte möglichst individuell, erreger- und patientenspezifisch ausgewählt werden. Dabei sollten nachfolgende Faktoren berücksichtigt werden: die Art der Infektion, die Virulenz des Pathogens sowie dessen Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika, der Gesundheitszustand und die Lebenserwartung des Patienten, die Knochen- und Weichteilverhältnisse sowie die Erfahrung des Operateurs [198]. Das etablierte operative Spektrum umfasst das radikale Wunddébridement ohne Implantatwechsel, den einzeitigen septischen TEP-Wechsel und den zweizeitigen septischen TEP-Wechsel.
Zu jedem dieser Verfahren wird begleitend zusätzlich eine antimikrobielle Therapie durchgeführt. Diese hängt zum einen von der Art des Erregers und zum andern von dessen Resistenzspektrum ab [40, 76]. Da von einer schnellen Resistenzentwicklung der

Erreger auszugehen ist, ist die Durchführung einer Kombinationstherapie beispielsweise mit Chinolonen ratsam. Bei der Staph. induzierten PPI nimmt die Therapie mit Rifampicin einen großen Stellenwert ein [66].

1.7.1 Antimikrobielle Suppressionstherapie

Als Voraussetzung zur Durchführung der antibiotischen Therapie muss unter anderem gegeben sein, dass die Erreger gegenüber dem verwendeten Antibiotikum sensibel sind, die Prothese nicht gelockert ist und keine systemischen Infektionszeichen vorhanden sind. Meist gelingt durch dieses konservative Vorgehen eine klinische Kontrolle der PPI, eine Elimination des Erregers jedoch nicht. Zu einem Wiederaufflammen der PPI nach Absetzen der antimikrobiellen Therapie kommt es bei > 80 % der Patienten. Daher kommt dieses therapeutische Vorgehen vor allem für diejenigen Patienten in Betracht, bei welchen eine Kontraindikation zum operativen Vorgehen besteht [75, 224].

1.7.2 Débridement und Vacuum-Assisted-Closure (V.A.C.) mit Erhalt der Prothese

Das Débridement & Irrigation (I&D) mit Prothesenerhalt stellt eine Therapieoption bei frühem Symptombeginn einer PPI (< 3 Wochen) und akuter hämatogener Infektion dar. Nekrotisches Knochen- und Weichteilgewebe, Fibrinbeläge und Hämatome werden großzügig exzidiert und die Wunde massiv mit antiseptischer und Kochsalz-Lösung (5–10 l) gespült. Hier wird eine sog. Pulse- oder Jet-lavage eingesetzt, die die Applikation einer großen Spülmenge mit verhältnismäßig großem Druck ermöglicht. Als Komplikation wird hier beispielsweise über das Auftreten eines Kompartmentsyndroms berichtet [237]. Ein Austausch der mobilen Prothesenteile findet ebenfalls statt (modulares Polyethylen-Inlay, Prothesenkopf). Ergänzend kann nach operativer Wundreinigung die Vakuumversiegelung im Sinne des V.A.C.-Systems eingesetzt werden. Ein angepasster Polyurethanschwamm (PU-Schwamm) wird in die Wundhöhle gelegt und mit einer Hautnaht fixiert. Danach wird die Wunde samt Schwamm mit einer speziellen antibakteriellen, luftdichten Klebefolie abgedichtet. In das Zentrum des Schwamms wird ein spezielles Schlauchsystem eingebracht, welches mit der Vakuumquelle verbunden wird. Alternativ kann die Haut verschlossen und eine Drainage transcutan zur Vakuumpumpe geleitet werden. Die durch den negativen atmosphärischen Druck erzeugte Sekretmenge, wird in einen Kanister, welcher in Verbindung mit der Vakuumquelle steht, transportiert. Der Einsatz des

V.A.C.-Systems führt durch eine gleichmäßige Sogwirkung zu einer ständigen Sekretförderung und bewirkt so einerseits den Abtransport von antimikrobiellen Toxinen sowie andererseits die Reduktion des interstitiellen Ödems. Dadurch kommt es zur Dekompression und Redilation der Arteriolen, sodass eine Reoxygenierung des Wundgrundes stattfinden kann. Dies verbessert die Angiogenese und fördert die Entstehung und Bildung von Granulationsgewebe. Ein weiterer positiver Effekt dieser Behandlung besteht zudem in der gleichzeitigen Reduktion der Keimzahl durch bakterielle Clearance sowie in der Verringerung der Wundfläche [111].

Als Voraussetzungen für ein gutes Therapieansprechen gelten neben Implantatstabilität, intakte Weichteilverhältnisse, früher Beginn der Infektion (< 3 Wochen), ein antibiotikasensibler Keim sowie das Fehlen von Fistelgängen [18, 78]. Der Therapieerfolg wird hauptsächlich bestimmt durch:

- eine frühzeitige Diagnosestellung
- ein frühes Wunddébridement
- die Art des Erregers [246, 250].

Parallel zum operativen Vorgehen wird eine mehrwöchige bis dreimonatige antibiotische Therapie begonnen, welche initial für zwei bis vier Wochen parenteral appliziert und anschließend oral fortgesetzt wird [246, 250]. Bei Persistenz der Infektion ist ein TEP-Wechsel erforderlich [174].

1.7.3 Einzeitiger Endoprothesenwechsel

Bei sorgfältig selektiertem Patientengut stellt der einzeitige TEP-Wechsel eine „adäquate Therapieoption“ dar [207]. Die einzeitige Wechseloperation kann unter der Voraussetzung einer präoperativen Keimbestimmung mit Resistenztestung erwogen werden. Ein entscheidender Faktor stellt dabei auch die Durchführung einer lokalen und systemischen Antibiose dar. Eine enge Zusammenarbeit mit klinischen Mikrobiologen ist ebenso unabdingbar [242]. Als Vorrausetzungen zur Durchführung dieser Therapiealternative gelten ein wenig virulenter Erreger, ein guter allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten und nahezu intakte Weichteilverhältnisse [170, 225]. In einer Operation wird die komplette Prothese mitsamt Knochenzement entfernt. Hiernach erfolgt ein radikales Debridement und abschließend die Durchführung einer Jet-Lavage. Unter Verwendung einer lokalen Antibiotikatherapie als Beimengung zum verwendeten Knochenzement wird danach die neue Prothese implantiert. Ohne lokalen Antibiotikaträger ist die Gefahr einer Reinfektion um ca. 30 % erhöht [88]. Dies hat zur Folge, dass der einzeitige Prothesenwechsel nur zementiert durchgeführt werden soll. Aus mechanischen Gründen darf dem Zement nur eine Beimischung von maximal 10 % seines Trockengewichts an Antibiotikum beigemengt werden. Jüngst wurden auch unzementierte antibiotikaimprägnierte Knochenallografts verwendet. Limitierend war bei diesem Verfahren allerdings die Kostenexplosion [239].
Die Heilungsraten beim einzeitigen Vorgehen lagen bei 77–100 % [31, 65, 101]. Die Vorteile dieser Therapie ergeben sich dadurch, dass nur eine Operation notwendig ist, die Morbidität und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes geringer sind und dadurch weniger Kosten entstehen [101, 170]. Ein weiterer Vorteil liegt auch darin, dass es häufig gelingt eine gute Gelenkfunktion neben einer hohen Patientenzufriedenheit zu erreichen [164, 124]. Führt die einzeitige Wechseloperation zum Erfolg, so stellt diese für den Patienten und das Gesundheitssystem die bestmöglichste Behandlungsmethode dar [174].

1.7.4 Zweizeitiger Endoprothesenwechsel und begleitende antimikrobielle Therapie

Sowohl für den Chirurgen als auch für den Patienten stellt die zweizeitige Wechseloperation ein aufwendiges und langwieriges Verfahren dar. Die Erfolgsraten

betragen ca. 90 %. In zwei zeitlich getrennten Operationen wird die infizierte Prothese entfernt und eine neue Prothese implantiert. Liegt ein unkompliziert behandelbares Erregerspektrum vor, kann nach Ablauf von zwei bis vier Wochen eine neue Prothese reimplantiert werden. Vorübergehend kann ein temporärer Spacer, dessen Knochenzement Antibiotika beigemengt wurde, eingesetzt werden. Der antimikrobiell imprägnierte Polymethylmethacrylat (PMMA)-Abstandshalter wird in den Gelenkraum implantiert, um eine lokale antimikrobielle Therapie durchzuführen und die Gliedmaßenlänge zu erhalten [216]. Durch diese lokale Antibiotikatherapie erhöht sich die Wirksamkeit der systemischen Therapie, da die lokale Konzentration der an der Infektionsstelle erreichten antimikrobiell wirksamen Substanzen viel höher ist, als die, welche mit alleiniger systemischer Therapie erreicht wird und als weiteren Vorteil zudem keine signifikante Toxizität aufweist [41, 147, 186, 211]. Die antimikrobiellen Mittel müssen aufgrund der exothermen Reaktion, wenn PMMA polymerisiert, wasserlöslich sein, um eine Diffusion in das umgebende Gewebe zu ermöglichen [41]. Beim Vorliegen eines schwer behandelbaren Erregers (Chinolon-resistente gramnegative Bakterien, Rifampicin resistente Staph.- und Candidasubpopulationen.) wird der prothesenfreie Zeitraum bis zur geplanten Reimplantation üblicherweise verlängert. In diesem Fall wird sogar eine Behandlung ohne Spacerimplantation favorisiert [224]. Dieses therapeutische Vorgehen wird bei schwer therapierbaren Erregern, massiver Weichteilgewebsbeteiligung, Fistelgängen, und Risikopatienten empfohlen [224, 234, 170].

Begleitend zur Behandlung wird eine vier- bis sechswöchige antibiotische Therapie im Intervall durchgeführt. Über Darreichungsform und Dauer dieser Therapie existieren in der Literatur unterschiedliche Angaben [174]. Nach Möglichkeit sollte eine antibiogrammgerechte antimikrobiell wirksame Substanz eingesetzt werden. Die Wirksamkeit des Antibiotikums auf die sessile Form des Erregers nimmt hierbei eine zentrale Position ein. Von großer Bedeutung ist hier der Einsatz von Rifampicin als biofilmaktive Substanz bei der Behandlung von Staph.-Infektionen. Zur Vermeidung von Resistenzentwicklung ist eine Kombination von Rifampicin mit einer weiteren Substanz wie beispielsweise einem Chinolon zwingend notwendig [122, 247].

1.7.5 Resektionsarthroplastik, Amputation

Bei rezidivierenden und hartnäckigen Infektionen oder großem knöchernen Defekt stehen als sinnvolle Therapieoption oft nur die Resektionsarthroplastik oder die Amputation zur Verfügung [9, 170]. Sollte eine funktionelle Verbesserung durch die Reimplantation einer Prothese nicht gegeben sein oder aber das Vorliegen eines zu hohen Reinfektionsrisikos durch beispielsweise intravenösen Drogenmissbrauch und Immunsuppression bestehen, so sollte dauerhaft auf die Reimplantation einer Prothese verzichtet werden [224]. Auch ist eine Reimplantation bei ausbleibendem Therapieerfolg nach stattgehabter ein- oder zweizeitiger Revisionsoperation kontraindiziert [174]. Von Stein et al. [230] treffen nach nachfolgend aufgeführten Gesichtspunkten die Entscheidung zur Resektionsarthroplastik oder Reimplantation am Kniegelenk:

- Allgemeinzustand des Patienten
- Chronische Osteitis
- Ausmaß des knöchernen Defektes
- Weichteildefekte
- Zustand des Streckapparates (nur am KG)

1.8 Prävention der PPI

Der größte Fortschritt in der Endoprothetik in den letzten 40 Jahren beruht nicht auf der Entwicklung und dem Einsatz neuer Materialien, sondern liegt vielmehr in der Durchführung präventiver Maßnahmen zur Vermeidung einer PPI und verbesserter chirurgischer Arbeitstechnik [129]. Die systemische Gabe einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe trug wesentlich zum verringerten Auftreten einer PPI bei [224]. Die Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe lassen sich in präoperative, perioperative und postoperative klassifizieren [170].

Zu den präoperativen Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe gehört unter anderem (u.a.) die optimale Einstellung von Begleiterkrankungen (zum Beispiel koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus) und es gilt als lege artis vor elektiven operativen Eingriffen Mund- und Rachenraum sowie Haut und Urogenitaltrakt auf mögliche Infektionsfoci zu untersuchen und diese gegebenenfalls zu sanieren. Durch dieses Vorgehen kann das Risiko für das Auftreten einer Bakteriämie mit konsekutiver PPI

verringert werden [171]. Zusätzlich konnte die Infektionsrate durch Eradikation von nasal kolonisierten Trägern eines Staph. aureus mittels Mupirocin reduziert werden [75]. Allerdings wird eine prophylaktische Behandlung mit Mupirocin aufgrund der unzureichenden Studienlage bisher nicht standardmäßig empfohlen [107]. Neben dem Einhalten standardmäßiger chirurgischer Hygienevorschriften während der Operation ist es weiterhin empfehlenswert die aerogene Keimbelastung zur Vermeidung einer möglichen PPI gering zu halten. Zur Minimierung der aerogenen Keimbelastung kann der Einsatz von Laminar-Air-Flow-Geräten sowie von möglichst wenig Personal im Operationsaal beitragen [83]. Neuere Studien bewerten den Einsatz von Laminar Air Flow-Geräten aber kritisch [25, 42, 74]. Zu den wirkungsvollen perioperativen, prophylaktischen und antiinfektiösen Maßnahmen gehört die systemische Antibiotikagabe. Das relative Risiko nach HTEP- oder KTEP–Implantation eine PPI zu erleiden, kann durch dieses Vorgehen um 81 % minimiert werden [2]. Der optimale Zeitpunkt zur Applikation der perioperativen Antibiotikagabe liegt bei 15 bis 45 Minuten vor dem Hautschnitt und dieses sollte regelhaft ein Cephalosporin der ersten oder zweiten Generation sein (Cefazolin oder Cefuroxim) [141]. „Keinen zusätzlichen präventiven Effekt“ ergibt sich bei einer Anwendungsdauer von > 24 h [75]. Bei Risikopatienten erscheint zudem der Gebrauch von antibiotikahaltigem Zement sinnvoll. Ob dieses Vorgehen prinzipiell bei Erstimplantation auch ohne erhöhtes Risiko für eine Infektion durchgeführt werden soll, ist unklar [75]. Des Weiteren zeigt eine kurze Operationszeit einen vorteilhaften Effekt auf das Reinfektionsrisiko [169], wohingegen das Reinfektionsrisiko durch das Überschreiten der durchschnittlichen Operationszeit von 130 Minuten pro jede weitere Minute um 1 % steigt [112]. Postoperativ soll die Entstehung einer Bakteriämie durch angemessenes Wundmanagement und durch Händedesinfektion reduziert werden [171]. Trotz all dieser Maßnahmen bleibt festzuhalten, dass eine implantierte TEP für hämatogene Streuung dauerhaft anfällig bleibt [245]. Im Vergleich zu den etablierten Leitlinien - wie beispielsweise diejenigen zur Endokarditisprophylaxe - existiert bisher kein Äquivalent zur antibiotischen Prophylaxe für Patienten mit einer TEP [75].

1.9 Fragestellung

In dieser Arbeit sollen retrospektiv die Ergebnisse der unterschiedlichen Therapiekonzepte von Patienten mit einer PPI am HG oder KG, die in der orthopädischen Abteilung der Universität Ulm im Rehabilitationskrankenhaus Ulm (RKU) behandelt wurden, im Kontext individueller patientenbezogener Voraussetzungen, untersucht werden. Für die Analyse ergaben sich folgende konkrete Fragestellungen:

Welches Verfahren (zum Beispiel I&D oder zweizeitiger Wechsel) ist zur Sanierung einer PPI am geeignetsten und wie sind die Ergebnisse in Bezug auf eine erfolgreiche Infektsanierung? Welche Einflussfaktoren, insbesondere patientenbezogene zum Beispiel Alter, Body-Mass-Index (BMI), Komorbiditäten spielen eine Rolle bei der Infekteradikation? Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Reinfektionswahrscheinlichkeit - höheres oder niedrigeres Reinfektionsrisiko - auf Grund der Wahl des operativen Vorgehens im Kontext der vorliegenden patientenbezogenen Voraussetzungen wie BMI-Wert, Komorbiditäten und dem Vorhandensein einer Fistel? Wie hoch waren CRP und Leukozytenzahl vor Durchführung der infektsanierenden Maßnahme?

Welche Ergebnisse lieferte die präoperative Aspirationspunktion in Hinblick auf Leukozytenzahl und prozentualen Anteil der neutrophilen Granulozyten?

Wie häufig war eine PPI mit einer Fistelung vergesellschaftet?

Welches Erregerspektrum lag intraoperativ vor?

Welche Antibiotkaaugementation des Spacers zeigte in Hinblick auf eine erfolgreiche Infektsanierung die besten Ergebnisse und wie lange war die durchschnittliche Liegedauer des Spacers?

Wie hoch war die Gesamtmortalität?

Wie oft erfolgte die Schaffung einer Girdlestone-Situation oder die Durchführung einer Athrodese auf Grund einer PPI?

Wie viele Amputationen erfolgten im Zusammenhang mit einer PPI?

Welche Zeitspanne umfasste der mittlere Nachuntersuchungszeitraum?

Wie sind die Resultate unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur zu bewerten?

2 Patienten, Material und Methodik

Im Kapitel Patienten, Material und Methodik wird das Patientengut vor Durchführung der operativen Maßnahmen mit Geschlecht, Alter, BMI, American Society of Anesthesiologists (ASA-Klassifikation), Nebendiagnosen und Blutparametern vorgestellt. Zusätzlich wird auf die Zellzahl der Gelenkpunkte und auf das Vorliegen einer Fistelung eingegangen. Abschließend wird in diesem Kapitel die Gruppenzuordnung der Patienten anhand der infektsanierenden Maßnahme dargestellt. Danach bezieht sich der Ergebnisteil ausschließlich auf den operativen Teil (inklusive intraoperativer Abstrich) und dessen Ergebnisse hinsichtlich der Reinfektionswahrscheinlichkeit (RR) bzw. Infektfreiheit im Kontext des unterschiedlichen operativen Vorgehens zur Behandlung einer PPI bei unterschiedlichen patientenspezifischen Voraussetzungen wie zum Beispiel Alter, BMI, ASA, Nebendiagnosen und Fistelung.

2.1 Patientengut

In der vorliegenden Arbeit wurden 440 Patienten mit einer PPI am Hüft- oder Kniegelenk an der Orthopädischen Universitätsklinik am RKU in Ulm behandelt. Von 307 Patienten konnte im Verlauf ein längerfristiger Therapieerfolg evaluiert werden (siehe 3.1.1 mittlerer Nachuntersuchungszeitraum) und zu 362 Patienten war eine Zuteilung zu einem Sanierungsverfahren und eine Aussage über die Mortalität im Verlauf der Behandlung möglich (siehe Kapitel 3 Ergebnisse und 3.2 Sanierungsverfahren und Operationsergebnis).

Tabelle 8: Systematischer Überblick über die Reduktion des Ausgangspatientenkollektivs zur Behandlung einer periprothetischen Infektion am Hüft- und Kniegelenk im Kontext der unterschiedlichen Therapieansätze (Gruppe 1−3)

Patientenkollektiv mit 440 Patienten mit periprothetischer Infektion am Hüft- und Kniegelenk (inklusive 78 Patienten mit ungeklärter Mortalität unter Therapie)		
↓		
362 Patienten mit evaluierbarer Mortalität und Zuordnung zum Therapieverfahren		
Gruppe 1 216 Patienten	Gruppe 2 70 Patienten	Gruppe 3 76 Patienten
↓		
307 Patienten mit evaluierbarem Therapieerfolg (Nachuntersuchungszeitraum > 12 Monate)		
Gruppe 1 183 Patienten	Gruppe 2 58 Patienten	Gruppe3 66 Patienten
↓		
Ergebnis: Infektfreiheit im Nachuntersuchungszeitraum > 12 Monate		
Gruppe 1 160 Patienten	Gruppe 2 50 Patienten	Gruppe 3 30 Patienten

2.1.1 Rekrutierung der Patienten und Methodik der Datenerhebung

Für die Studie wurden Patienten ausgewählt, die im Zeitraum von Februar 1998 bis Dezember 2011 in der orthopädischen Abteilung der Universität Ulm im RKU wegen einer PPI des HG oder KG in Behandlung waren und entweder eine zweizeitige Wechseloperation mit oder ohne V.A.C.-Therapie im Intervall oder ein gelenkerhaltendes Verfahren mittels I&D erhielten. Alle erhobenen Patientendaten wurden entweder computerbasiert über eine hausinterne Access-Datenbank oder im hauseigenen Aktenarchiv durch manuelle Suche gewonnen. So konnten die notwendigen prä-, peri- und postoperativen Daten, auf die sich die vorliegende Studie bezieht, aus den Kranken- und Sprechstundenakten, dem Prämedikationsbogen der Anästhesisten sowie der hauseigenen Datenbank entnommen werden. Blieb eine Wiedervorstellung innerhalb des üblichen Nachuntersuchungsintervalls nach stattgehabter PPI aus, wurde Kontakt zu

den Hausärzten und Angehörigen aufgenommen, um ein entsprechendes Follow-up dieser Patienten zu erhalten. Alle erhobenen Daten der retrospektiven Studie, auch jene im Ergebnisteil, wurden anschließend in eine Excel-Tabelle eingetragen.
Die positive Stellungnahme der Ethikkommission der Universität Ulm liegt vor (SKM_C36820031908360).

2.1.2 Patientenkollektiv

2.1.2.1 Alter und Geschlecht

Insgesamt wurden Daten von 158 Frauen (44 %) und 204 Männern (56 %) in dieser Studie berücksichtigt.
Das Durchschnittsalter der Patienten zum Operationszeitpunkt betrug insgesamt 69 ± 11 Jahre (J) (Median: 70; Range: 20–97). Die Frauen hatten ein durchschnittliches mittleres Alter von 71 ± 11 Jahren (Median: 72; Range: 45–97) und waren etwas älter als die Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 68 ± 11 Jahren (Median: 69; Range: 20–93). Die Altersverteilung bezogen auf das Auftreten einer Infektion am HG ergab bei den Frauen ein durchschnittliches Alter von 71 ± 12 (Median: 70; Range: 45–97). Damit war das HG im Vergleich zum KG mit 72 ± 10 (Median: 73; Range: 51–89) etwas früher von einer Infektion betroffen. Bei den Männern verhielt es sich umgekehrt. Diese erhielten durchschnittlich im Alter von 68 ± 11 (Median: 70; Range: 25–89) eine Operation am HG und waren somit geringfügig älter als beim operativen Vorgehen am KG mit einem durchschnittlichen Alter von 67 ± 11 (Median: 68; Range: 20–93).

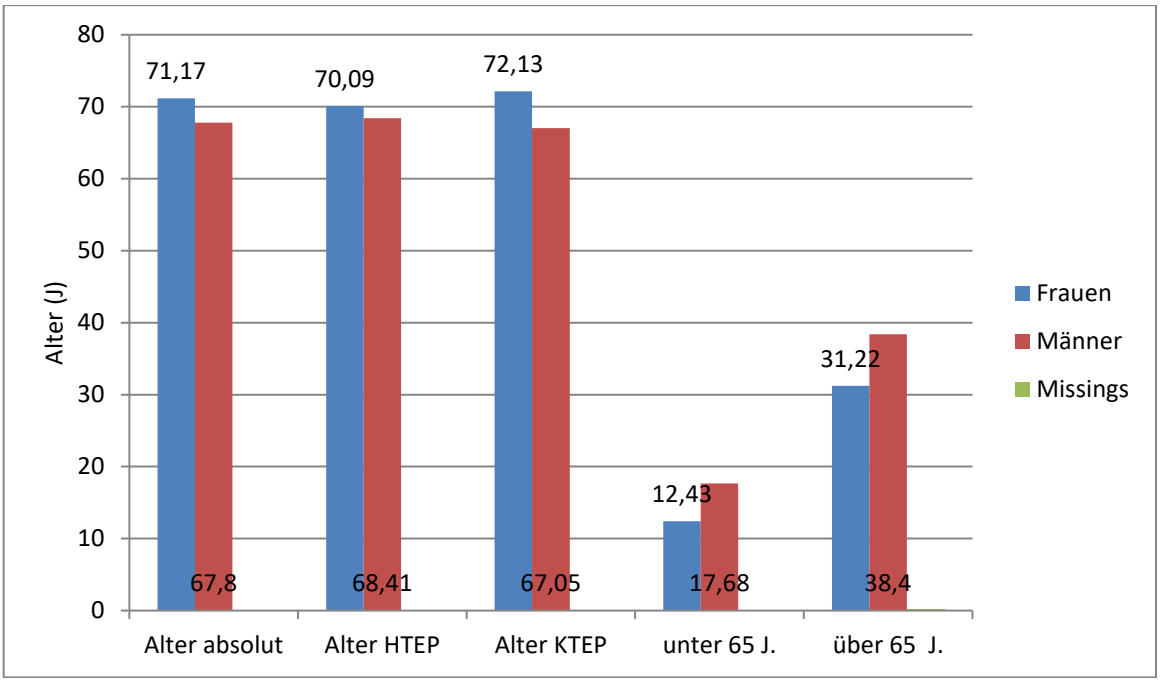


Abbildung 1: Systematischer Überblick über die Altersverteilung der Patienten zum Operationszeitpunkt zur Behandlung einer periprothetischen Infektion. Durchschnittliches Patientenalter zum Operationszeitpunkt (Alter absolut), durchschnittliches Patientenalter zum Operationszeitpunkt in Bezug auf eine Hüftendoprothese (HTEP) und Knieendoprothese (KTEP). Über zwei Drittel der Patienten waren über 65 Jahre (J) alt bei einem Häufigkeitsgipfel für das Auftreten einer periprothetischen Infektion im Alter von 69 und 70 Jahren [64, 45, 19]

Gemäß der Indikation zur Versorgung mit einer Endoprothese befanden sich über zwei Drittel des Studienkollektivs (70 %) in der Altersgruppe der über 65-Jährigen. Bezog man diese Altersverteilung auf das jeweilige Geschlecht so befanden sich die Frauen ca. 2, 5 Mal häufiger zum Operationszeitpunkt in der Altersgruppe der über 65-Jährigen als in der der unter 65-Jährigen. Bei den Männern waren dies in der Altersgruppe der über 65-Jährigen mehr als zweimal so viel. Zu einem männlichen Patienten war diesbezüglich keine Aussage möglich.

2.1.2.2 Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI ist eine Maßzahl zur Bewertung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße. Der belgische Mathematiker, Astronom und Statistiker Adolphe Quetelet entwickelte hierzu im Jahre 1932 eine Formel zur Berechnung der Körpermassezahl. Der BMI bezieht die Körper-Masse auf das Quadrat der Körpergröße [54]:

$$\mathrm{BMI} = \frac{Körpergewicht\ in\ Kilogramm\ (kg)}{Körpergröße\ in\ Quadratmeter\ (m^2)}$$

Anhand des BMI wird folgende Einteilung möglich (nach WHO, Stand 2008):

Tabelle 9: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des Body-Mass-Index (BMI) in Kilogramm/Quadratmeter (kg/m^2)

Kategorie	BMI (kg/m²)	Körpergewicht
starkes Untergewicht	< 16,00	Untergewicht
mäßiges Untergewicht	16,0 – < 17	
leichtes Untergewicht	17,0 – < 18,5	
Normalgewicht	18,5 – < 25	Normalgewicht
Präadipositas	25,0 – < 30	Übergewicht
Adipositas Grad I	30,0 – < 35	Adipositas
Adipositas Grad II	35,0 – < 40	
Adipositas Grad III	≥ 40,0	

Der durchschnittliche BMI von 353 Patienten zum Operationszeitpunkt betrug 29 ± 5 kg/m^2 (Median: 28). Die Studienteilnehmer waren damit in der Regel übergewichtig. Die ermittelten Werte verteilten sich zwischen 17 kg/m² und 46 kg/m². Insgesamt lag der durchschnittliche BMI bei den Frauen bei 28 ± 6 kg/m^2 (Median: 28; Range: 17–46) und war damit ein wenig geringer als bei den Männern mit 29 ± 5 kg/m^2 (Median: 29; Range: 19–43).

Für das HG ergab sich bei den Frauen mit einem BMI von 29 ± 6 kg/m^2 (Median: 28; Range: 17–43) und bei den betroffenen Männern mit einem von 28 ± 5 kg/m^2 (Median: 28; Range: 19–43) ein nahezu identischer Wert.

Gleiches galt für das KG. Es gab diesbezüglich nur einen geringfügigen geschlechtsspezifischen Unterschied. Bei den Frauen war der BMI mit einem Wert von 29

± 6 kg/m^2 (Median: 28; Range: 18–46) im Vergleich zu den Männern mit einem Wert von 30 ± 5 kg/m^2 (Median: 29; Range: 20–42) geringfügig kleiner (siehe Abbildung 4).

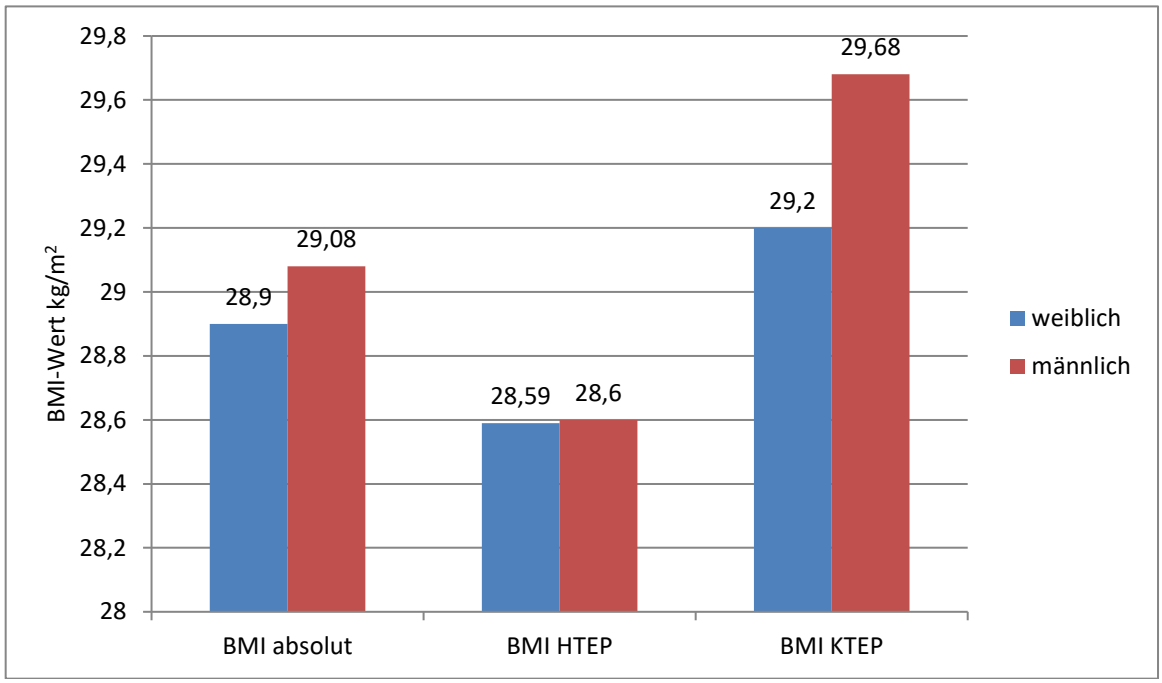


Abbildung 2: Durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI)-Verteilung. Allgemein im gesamten Patientenkollektiv (BMI absolut) und anschließend bezogen auf die einliegende Hüftendoprothese (HTEP) und Knieendoprothese (KTEP)

2.1.2.3 „American Society of Anesthesiologists" (ASA)–Klassifikation

Die ASA-Klassifikation, ein im Mai 1941 von Saklad et al. [Ref.] unter dem Titel „Grading of Patients for Surgical Procedures" von der „American Society of Anesthesiologists (ASA)" vorgeschlagenes Schema, ermöglicht vor der Narkose die Einteilung von Patienten in unterschiedliche Gruppen (ASA-„Physical Status") anhand ihres körperlichen Zustandes aufgrund systemischer Erkrankungen.

ASA 1: Normaler, gesunder Patient

ASA 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung

ASA 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung

ASA 4: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist

ASA 5: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird

ASA 6: hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Der vor dem operativen Eingriff zur Behandlung der PPI erhobene ASA-Wert erbrachte bei 355 Patienten einen mittleren Wert von 2,8 ± 0,6 (Median: 3,0 Range von 1 bis 5). Damit hatten die untersuchten Patienten im Durchschnitt eine schwere Allgemeinerkrankung. Bei 7 Patienten (Missings) war eine Ermittlung der ASA-Werte nicht möglich. Am häufigsten wurde ein ASA-Wert von 3 erhoben (64,6 %) gefolgt von ASA-2 (24,3 %).

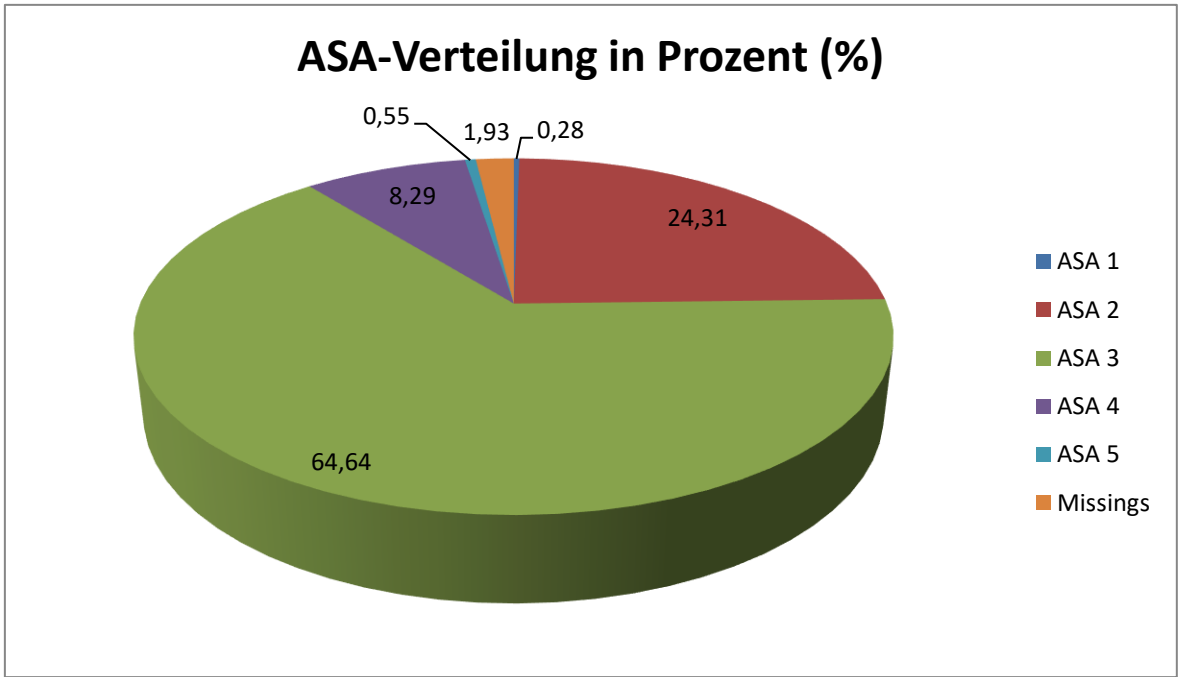


Abbildung 3: Häufigkeiten der American Society of Anesthesiologists-Verteilung (ASA-Verteilung) im Studienkollektiv zum Operationszeitpunkt bei der Behandlung einer periprothetischen Infektion am Hüft- und Kniegelenk

Bei Patienten mit einer PPI des HG lag der durchschnittliche ASA-Wert bei 2,9 ± 0,6 (Median: 3,0; Range: 2-5). Geschlechtsspezifische Unterschiede kamen nicht zum Tragen. Frauen hatten einen geringfügig höheren mittleren ASA-Wert von 2,9 ± 0,6 (Median: 3,0; Range: 2–4) im Vergleich zu den Männern mit einem Wert von 2,8 ± 0,6 (Median: 3,0; Range: 2–5).

Die ASA-Werte bezüglich einer PPI des KG ergaben im Kollektiv einen mittleren ASA-Wert von 2,8 ± 0,6 (Median: 3,0; Range: 1–4). Große geschlechtsspezifische Unterschiede im ASA-Wert wurden beim KG ebenso wenig wie beim HG festgestellt. Bei den Frauen lag dieser, das KG betreffend, bei 2,9 ± 0,5 (Median: 3,0; Range: 1–4) und bei den Männern

bei 2,8 ± 0,6 (Median: 3,0; Range: 2–4). Die mittleren ASA-Werte von HG und KG waren somit nahezu identisch (siehe oben).

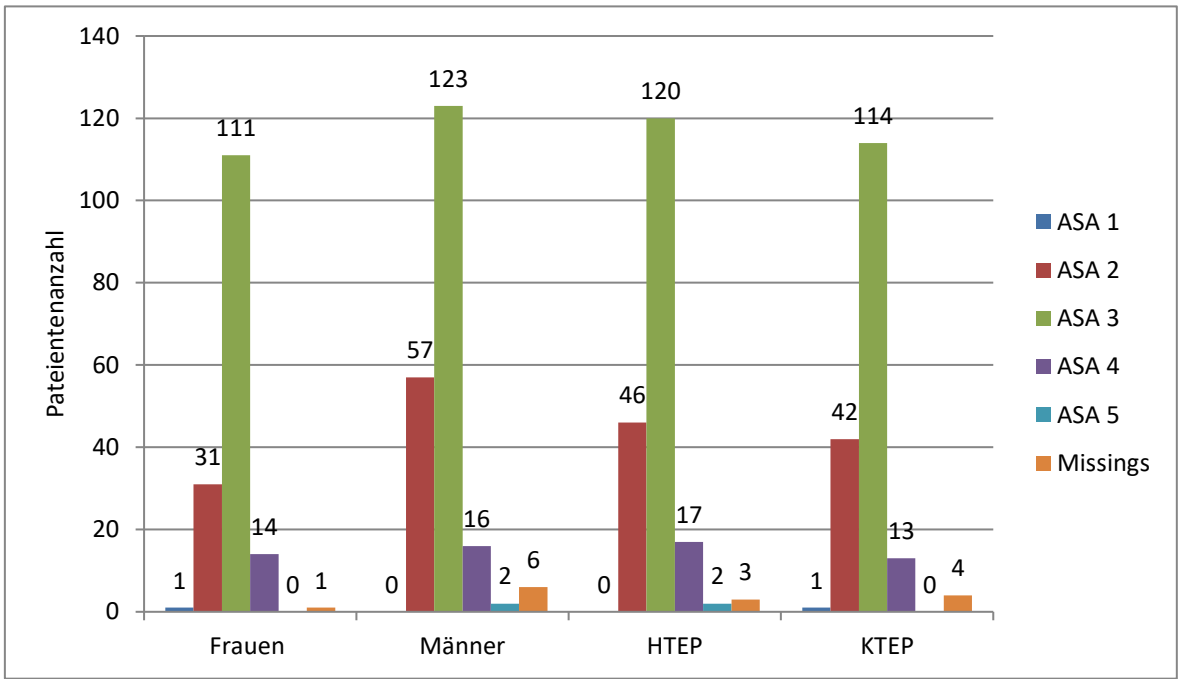


Abbildung 4: Verteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA)-Werte zum Operationszeitpunkt im Patientenkollektiv: geschlechtsspezifisch & gelenkspezifisch, betreffend Hüftendoprothesen (HTEP)und Knieendoprothesen (KTEP)

2.2 Hüft- und Kniegelenk

2.2.1 Betroffenes Gelenk und betroffene Körperseite

Eine PPI des HG trat etwas häufiger als eine PPI des KG auf. 188 Patienten hatten eine Infektion eines HG und 174 Patienten eines KG. Bei einem Patienten kam es sogar zur PPI beider HG. Sowohl bei der Hüfte als auch beim Knie war die Prothese der linken Seite (55 %) geringfügig häufiger von einem Infekt betroffen als die der rechten Seite (45 %). Ein Gelenk konnte nicht eindeutig einer Körperseite zugeordnet werden.

2.3 Nebendiagnosen

Um etwaige Störgrößen für die durchzuführende statistische Analyse zu detektieren und um das Patientenkollektiv näher zu beschreiben, wurden die präoperativen Nebendiagnosen erhoben und gruppiert. Genauer beschrieben seien hier einige internistische und interdisziplinäre Erkrankungen, welche eine gestörte und verringerte Immunabwehr zur Folge haben und somit das Reinfektionsrisiko erhöhen: Diabetes

mellitus, arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, rheumatoide Arthritis, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenkrankheit sowie Nikotin- und Alkoholabusus. Zu zwei Patienten waren jeweils keine Angaben bezüglich der Komorbiditäten möglich. Die prozentualen Angaben der Häufigkeit einer Erkrankung bezieht sich auf die Gesamtzahl von n = 362 Patienten, die 100 % entsprach. Danach wurde die Gesamtzahl des Auftretens einer Komorbidität auf 100 % bezogen und anschließend wiederum auf Geschlecht und entsprechendes Gelenk.

Beispiel:
Diabetes mellitus (DM) findet sich bei 82 von 362 Patienten. Dies entsprach einer Häufigkeit bezogen auf 362 Patienten von 22,7 %. Anschließend setzte ich die Gesamtzahl der an DM erkrankten Patienten mit 100 % gleich, d. h. 100 % entsprach nun insgesamt 82 Patienten. Diese Gesamtzahl der Erkrankten mit insgesamt 82 Patienten wurde als 100 %-Wert nun auf das Geschlecht und entsprechende Gelenk bezogen. Frauen hatten so beispielsweise einen prozentualen Anteil der an DM-Erkrankten von 43,7 % mit einer Häufigkeit von 40 erkrankten Frauen bei einer Gesamtzahl der an DM- Erkrankten von 82. Lediglich die Gesamtzahl der Erkrankten wurde somit auf Geschlecht und Gelenk bezogen.

2.3.1 Diabetes mellitus (DM)

Die Prävalenz manifester Diabetiker ist altersabhängig. Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Erkrankungen weltweit und die Prävalenz von Diabetes hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen. Im Alter von > 70 Jahren beträgt diese bis zu 20 % [86]. Die Zahl der Diabetiker, die sich einer Gelenkersatzoperation unterziehen, ist ebenfalls jährlich gestiegen, da Diabetes das Risiko einer starken Osteoarthritis signifikant erhöht [243, 188]. Eine weitere Klassifikation des DM nach Ätiologie und Schweregrad fand im untersuchten Patientengut nicht statt. DM begünstigt eine PPI zum einen durch eine beeinträchtigte Leukozytenfunktion und zum anderen durch erkrankungsbedingte mikrovaskuläre Veränderungen, welche wiederum zu einer verschlechterten Wundheilung führen. Hinzu kommen jene mit DM assoziierte Zustände wie Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hypertension, neben vermehrt oxidativ ablaufende Reaktionen und gesteigerten zellulären und inflammatorischen Reaktionen, die zur

Arthrothrombose führen [59], die ihrerseits wiederum eine verzögerte Wundheilung bedingt. Zusätzlich tragen hyperglykämische Zustände zu einer vermehrten Biofilmbildung bei [196], die somit das Risiko eine PPI zu erleiden erhöhen.

Insgesamt 22,7 % der Patienten waren zum Operationszeitpunkt, gemäß der Prävalenz (siehe oben), an DM erkrankt. Darunter 40 Frauen (43,7 %) und 42 Männer (56,3 %). Von den an DM erkrankten Patienten waren 42 Patienten (11,1 %) von einer PPI des Kniegelenks und 40 (11,6 %) von einer PPI des Hüftgelenks betroffen.

2.3.2 Rheumatoide Arthritis (RA)

Die RA ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung, welche zu Synovialitis, Bursitis und Tendovaginits führt. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr. Weltweit sind ca. 0,5–1 % der Bevölkerung betroffen. Die Ursachen der Erkrankung sind bisher noch weitgehend ungeklärt. Man geht von einem autoimmunen Geschehen aus. Frauen sind zwei- bis dreifach häufiger als Männer betroffen. An einer RA waren auch im Kollektiv mehr als doppelt so viele Frauen (4,4 %) wie Männer (1,9 %) erkrankt. Insgesamt litten neun Patienten mit periprothetischer Hüftgelenksinfektion (2,5 %) und 14 Patienten mit periprothetischer Kniegelenksinfektion (3,9 %) an einer RA.

2.3.3 Herz-Kreislauf-Erkrankungen [arterielle Hypertonie (aHT), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz (HI)] und chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD)

Die Prävalenz der arteriellen aHT liegt bei ca. 25 % und ist abhängig vom Gewichtsverhalten, sozioökonomischen Status und Geschlecht. Von 362 Patienten litten 305 (84,3 %) an aHT bei einem durchschnittlichen Alter von 69 Jahren und einem mittleren BMI-Wert von 29 kg/m^2. Auf das weibliche Geschlecht entfielen davon 140 Fälle (38,7 %) und auf das männliche 165 (45,6 %). Bezog man das Auftreten eines arteriellen Hypertonus auf das von einer PPI betroffene Gelenk, so ergaben sich für das HG 156 Fälle (43,1 %) und für das KG 149 (41,2 %). Die aHT war die Erkrankung, welche am häufigsten in der vorliegenden Studie im untersuchten Patientenkollektiv auftrat. Die pAVK ist eine Erkrankung, welche durch die Störung der arteriellen Durchblutung der Extremitäten charakterisiert ist. Die Erkrankung zählt zu den chronischen Gefäßkrankheiten der Arterien. Die pAVK entsteht durch Stenose oder Okklusion der die Extremitäten

versorgenden Arterien oder seltener der Aorta. Hauptursache ist in ca. 95 % die Arteriosklerose. Ca. 3 % der > 60-Jährigen leiden an einer symptomatischen pAVK. Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter. Männer sind etwa viermal häufiger als Frauen betroffen. Nach dem Schweregrad der Symptome wird die pAVK in verschiedene Stadien nach Fontaine oder Rutherford eingeteilt, auf deren Darstellung hier aber verzichtet wurde. An einer pAVK waren weniger Frauen (2,2 %) als Männer (3,3 %) erkrankt. Neben einer pAVK lag bei 12 Patienten (3,3 %) am HG sowie bei acht Patienten (2,2 %) am KG gleichzeitig eine PPI vor. Insgesamt wiesen 5,5 % der behandelten Patienten bei einem Altersdurchschnitt von ca. 69 Jahren eine pAVK auf.

Die KHK ist per Definition die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen. Durch eine flusslimitierende Koronarstenose kommt es zum Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel. Dies bezeichnet man als Koronarinsuffizienz. Die dadurch bedingte Myokardischämie hat unterschiedliche Manifestationsformen: Angina pectoris, Myokardinfarkt, ischämische Herzmuskelschädigung, Herzrhythmusstörungen bis zum plötzlichen Herztod. Die Inzidenz der KHK beträgt etwa 0,6 % pro Jahr über alle Altersklassen hinweg. Eine KHK wiesen insgesamt 128 (35,4 %) der Patienten auf. Von diesen 128 Patienten waren 57 Frauen (15,8 %) und 71 Männer (19,6 %). Insgesamt litten 54 Patienten (14,9 %) mit einer PPI des HG und 74 Patienten (22,4 %) mit einer PPI des KG an einer KHK. Dies unterstreicht die altersgemäße und gesellschaftliche Bedeutung dieser Erkrankung und steht damit an dritter Stelle der häufigsten Komorbiditäten in dieser Studie. Unter HI versteht man die Unfähigkeit des Herzens, das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen bei normalem enddiastolischen Ventrikeldruck zu fördern. Die geläufige Stadieneinteilung der HI nach subjektiven Beschwerden basiert auf den NYHA-Stadien der „New York Heart Association“. Die Prävalenz und Inzidenz der HI sind altersabhängig. Ca. 10 % der über 80-Jährigen sind von einer HI betroffen. Männer sind etwa 1,5-fach häufiger betroffen als gleichaltrige Frauen. Bei insgesamt 160 Patienten der Studie (44,2 %) zeigte sich eine HI und lag damit deutlich über dem üblichen Wert in der Bevölkerung. Bei 71 Frauen (19,6 %) und 89 Männern (24,6 %,) trat eine HI auf. Damit waren die Männer, der Prävalenz der Erkrankung entsprechend, deutlich häufiger von einer HI betroffen. Eine PPI des HG trat in 82 Fällen (22,7 %) und eine PPI des KG in 78 Fällen (21,6 %) gleichzeitig zur

vorbestehenden Herzinsuffizienz auf. Damit war die Herzinsuffizienz die zweithäufigste Erkrankung im untersuchten Patientenkollektiv. Die Prävalenz der COPD liegt in Deutschland bei etwa 13 % der > 40-jährigen Bevölkerung mit hoher Dunkelziffer. Männer sind häufiger als Frauen betroffen. Eine COPD wurde bei 13 Frauen (3,6 %) und 23 Männern (6,4 %) zum Zeitpunkt des Auftretens einer PPI diagnostiziert. Mit einer PPI des HG und gleichzeitig bestehender COPD gab es 15 Patienten (4,1 %) von insgesamt 36 Erkrankten (9,9 %). 21 Patienten (5,8 %) hatten gleichzeitig eine Infektion ihrer KTEP neben ihrer COPD- Erkrankung.

2.3.4 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist weltweit ein wachsendes Problem. Patienten mit chronischem Nierenversagen werden zunächst mit Medikamenten behandelt, obwohl letztlich viele eine Hämodialyse oder eine Nierentransplantation benötigen [177]. Langzeit-Hämodialyse-Patienten entwickeln häufig eine ß2-Mikroglobulin-Amyloidablagerung in und um Gelenke, die in die Synovia, die Gelenkkapsel und den Knorpel invadiert und dort eine überschießende Arthropathie verursacht [222, 67]. Ebenso benötigen Nierentransplantationspatienten eine lebenslange Kortikosteroid- und immunsuppressive Therapie und haben daher ein höheres Risiko für die Entstehung einer avaskulären Femurkopfnekrose [130, 159, 146]. Daher entwickelt auch eine signifikante Anzahl von Patienten mit chronischem Nierenversagen eine degenerative Gelenkerkrankung und benötigt einen totalen Gelenkersatz bei erosiver Osteoarthritis, Osteonekrose oder nach Oberschenkelhalsfrakturen [67, 80]. Tatsächlich erhalten Patienten mit chronischem Nierenversagen fünf- bis sechsmal häufiger einen endoprothetischen Gelenkersatz als die allgemeine Bevölkerung [130, 159]. Eine Niereninsuffizienz lag zum Operationszeitpunkt bei 117 Patienten (32,3 %) vor. Dieses gehäufte Auftreten einer Niereninsuffizienz lässt sich aufgrund des Alters und der anderen Begleiterkrankungen wie u.a. DM und aHT erklären. Unter den 117 Patienten waren 50 Frauen (13,8 %) und 67 Männer (18,5 %). Eine Infektion einer HTEP und parallel hierzu eine Niereninsuffizienz gab es in 58 Fällen (16,0 %). Die Kombination aus einer periprothetischen Kniegelenksinfektion und gleichzeitig vorliegender Niereninsuffizienz trat in 59 Fällen (16,3 %) auf.

2.3.5 Aktives Rauchen

Ca. 30 % der Erwachsenen in Deutschland praktizieren die direkte Inhalation von Tabakrauch. Das Verhältnis Männer zu Frauen liegt bei 3:2. Abhängigkeit besteht bei 70 % der Raucher. Das Rauchen steht im Verdacht durch Nikotin-induzierte Vasokonstriktion die Wundheilung zu verzögern und somit eine PPI zu begünstigen [140, 202]. Eine verringerte Blutzirkulation verursacht eine Gewebshypoxie mit erhöhter Infektanfälligkeit [108]. Des Weiteren versursacht Rauchen eine endotheliale Dysfunktion und eine Entzündungsreaktion sowie das Fortschreiten einer Atherothrombose. Auch beeinträchtigt es die Funktion der systemischen Immunantwort, die nachgewiesener Weise eine schlechte Wundheilung fördert und damit eine Infektion begünstigt [120]. Im untersuchten Patientengut rauchten 8 Frauen (2,2 %) und 38 Männern (10,5 %) aktiv. Davon entfielen insgesamt 28 Fälle (7,7 %) auf eine Infektion einer HTEP sowie 18 (5,0 %) auf eine Infektion einer KTEP.

2.3.6 Alkoholkrankheit/ Alkoholismus

Man unterscheidet zwischen riskantem Konsum (> 20–30g/d), schädlichem Gebrauch (ohne die Kriterien der Abhängigkeit) sowie Alkoholabhängigkeit (bei Vorhandensein von > 3 Kriterien der Alkoholabhängigkeit). In Deutschland sind 3 % der Bevölkerung abhängig. Bei 5 % liegt Alkoholmissbrauch vor. Der Erkrankungsgipfel liegt im 3.–5. Lebensjahrzehnt. Männer sind dreifach häufiger als Frauen betroffen. In der vorliegenden Studie fand keine Unterscheidung zwischen riskantem Konsum, schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit statt und alle Begrifflichkeiten wurden vom riskanten Konsum bis hin zur Abhängigkeit unter dem Begriff „Alkoholismus“ zusammengefasst. Alkoholismus soll ähnlich wie das Rauchen zu vermehrten postoperativen Komplikationen, einer PPI eingeschlossen, führen [120]. Zum Operationszeitpunkt wurde fast zehnmal häufiger bei Männern (13,3 %) als bei Frauen (1,4 %) eine Alkoholerkrankung festgestellt. Eine periprothetische Hüftgelenksinfektion hatten davon 36 Patienten (9,9 %) sowie eine periprothetische Kniegelenksinfektion 17 Patienten (4,7 %). Damit trat eine Alkoholerkrankung nahezu doppelt so häufig im Zusammenhang mit einer Infektion des HG auf.

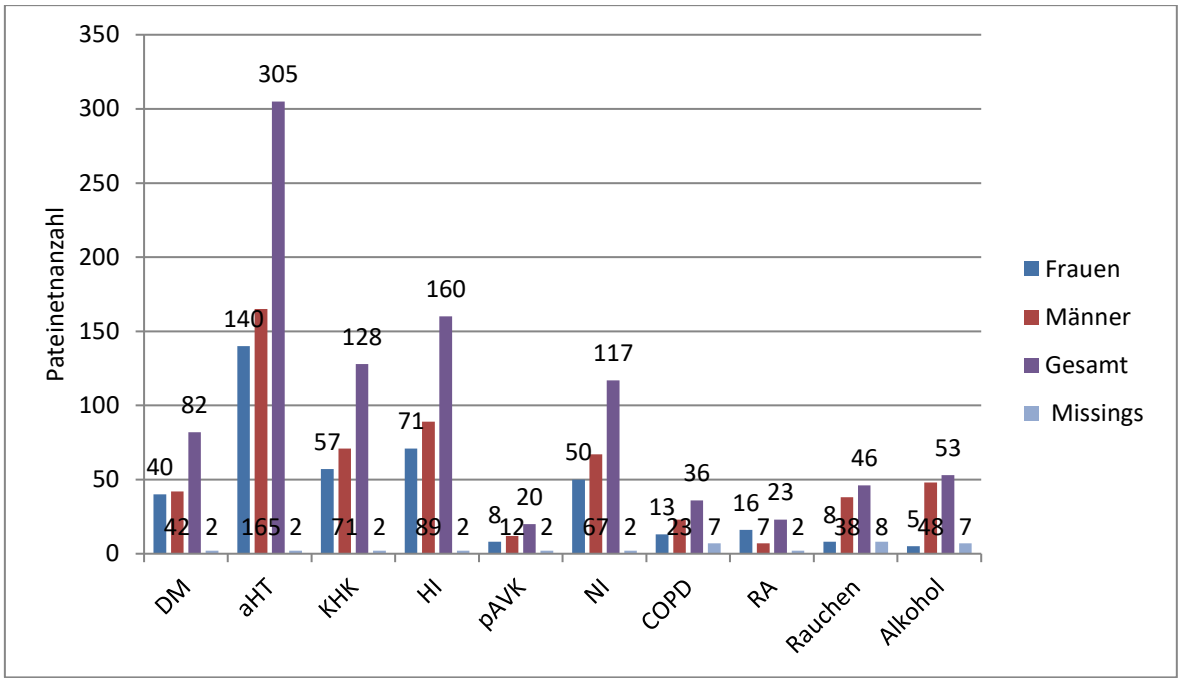


Abbildung 5: Übersicht über die Häufigkeiten der Komorbiditäten Diabetes mellitus (DM), arterielle Hypertonie (aHT), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz (HI), Niereninsuffizienz (NI), chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD), Rheumatoide Arthritis, aktives Rauchen und Alkoholismus (Alkohol), bezogen auf das Geschlecht und in Bezug auf das gesamte Studienkollektiv (Gesamt) zum Operationszeitpunkt zur Behandlung einer periprothetischen Infektion am Hüft- und Knieglenk

2.4 Präoperatives Gelenkpunktat und Vorliegen einer Fistelung

Die Gelenkpunktion stellt eine geeignete Untersuchungsmethode dar (siehe 1.6.2.), da es nach Kontamination mit Erregern in der Mehrzahl der Fälle zur Kolonisation und konsekutiv zur Biofilmbildung an der Prothesenoberfläche und damit zum Kontakt der Erreger mit dem Gelenkraum kommt. Die Gewinnung der Proben des KG erfolgte im RKU in einem Eingriffsraum, ohne Lokalanästhetika (bakteriostatischer Effekt) und unter streng aseptischen Bedingungen mit chirurgischer Hautdesinfektion, steriler Abdeckung und für den Punkteur mit sterilem Kittel, Haube sowie Mund-/Nasenschutz (Erreger und mögliche Kontaminationen stammen aus der Hautflora, Abgrenzung von Erregern und Kontaminanten häufig nicht möglich). Die Probenentnahme am HG erfolgt in gleicher Weise unter Röntgenkontrolle. Die aspirierte Gelenkflüssigkeit wurde anschließend in ein mit Ethylenediaminetetone acid (EDTA) präpariertes Röhrchen (Blutbildröhrchen) für die Bestimmung der Zellzahl und der neutrophilen Granulozytenfraktion sowie in

Blutkulturflaschen zur mikrobiologischen Diagnostik und in ein Serum-Gel-Röhrchen für die Gramfärbung geben.

Abbildung 6: Abbildung der Blutkulturflaschen [121] mit freundlicher Genehmigung von Labor Prof. Dr. G. Enders, Abbildung des Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Röhrchen und Serum-Gel-Röhrchen [99] mit freundlicher Genehmigung der Firma Kade Labortechnik, veröffentlicht durch die Firma Intermed Service GmbH & Co. KG

Aufgrund geringer Erregerzahlen wurde in der Regel immer auf eine ausreichende Probenmenge (mindestens 1,0 ml) geachtet. Bei punctio sicca erfolgte kein Anspülen, da dies zu einer Verdünnung der Erreger, mit Unterschreitung der Nachweisgrenze des Erregers in der klassischen mikrobiologischen Diagnostik, führt. Der zügige Transport der Proben ins hauseigene Labor zur zeitgerechten Verarbeitung der Proben war ebenfalls obligat, da empfindliche Erreger, wie zum Beispiel Anaerobier ansonsten absterben könnten. Die gewonnenen Proben wurden in der Regel noch am Punktionstag mikroskopiert und einer 14-tägigen Bebrütungszeit unterzogen. Aus verschiedensten Gründen gelang es nicht immer ein geeignetes präoperatives Gelenkpunktat zu gewinnen (Punktat blutig, geronnen oder unzureichende Punktatmenge). Falls bei hochverdächtigem klinischem Verdacht auf eine PPI, bei sich ambulant vorstellenden Patienten, in der ersten Punktion kein Keimnachweis gelungen war, wurden die Patienten im Allgemeinen zu einer erneuten Kontrollpunktion wiedereinbestellt. Des Weiteren erfolgte auch unter antibiotischer Therapie keine Punktion, sondern erst nach 14-tägiger

Antibiotikakarenz. Von den, vor Durchführung einer entsprechenden Sanierungsmaßnahme, punktierten Patienten erfolgte retrospektiv die Auswertung der Anzahl der gewonnenen Aspirate in Bezug auf die Nachweisbarkeit oder Nicht-Nachweisbarkeit eines Erregers, allerdings ohne Spezifizierung des Keims für den Fall, dass ein Keimnachweis im Punktat gelang. Zusätzlich wurde die Leukozytenzahl pro Mikroliter punktierter Synovialflüssigkeit sowie der prozentuale Anteil der Fraktion der neutrophilen Granulozyten bestimmt. In unserer Studie erhoben wir auch die Anzahl der Häufigkeit des Auftretens einer mit einem Fistelgang (Major-Kriterium) assoziierten PPI. Ein Abstrich wurde nicht genommen, da Fistelabstriche prinzipiell als ungeeignete Proben gelten. Sie zeigen fast immer Wachstum von Bakterien und machen daher eine Abgrenzung der Erreger von sekundärer, bakterieller Besiedelung der Fistel nicht möglich.

2.4.1 Präoperatives Gelenkpunktat

Im nachfolgenden Ergebnisteil konnte bei 174 von 362 Patienten ein Keim aus der aspirierten Gelenkflüssigkeit nachgewiesen werden d. h., dass das Gelenkpunktat Gelenkpunktat positiv war. 102 Aspirate erbrachten keinen Erregernachweis und gingen somit in die Auswertung als negativ ein. Zu 86 Punktaten (Missings) konnte aus Archivierungsgründen keine Informationen eingeholt werden. Eine Keimbestimmung oder ein Abgleich mit dem intraoperativen Abstrich erfolgte nicht.

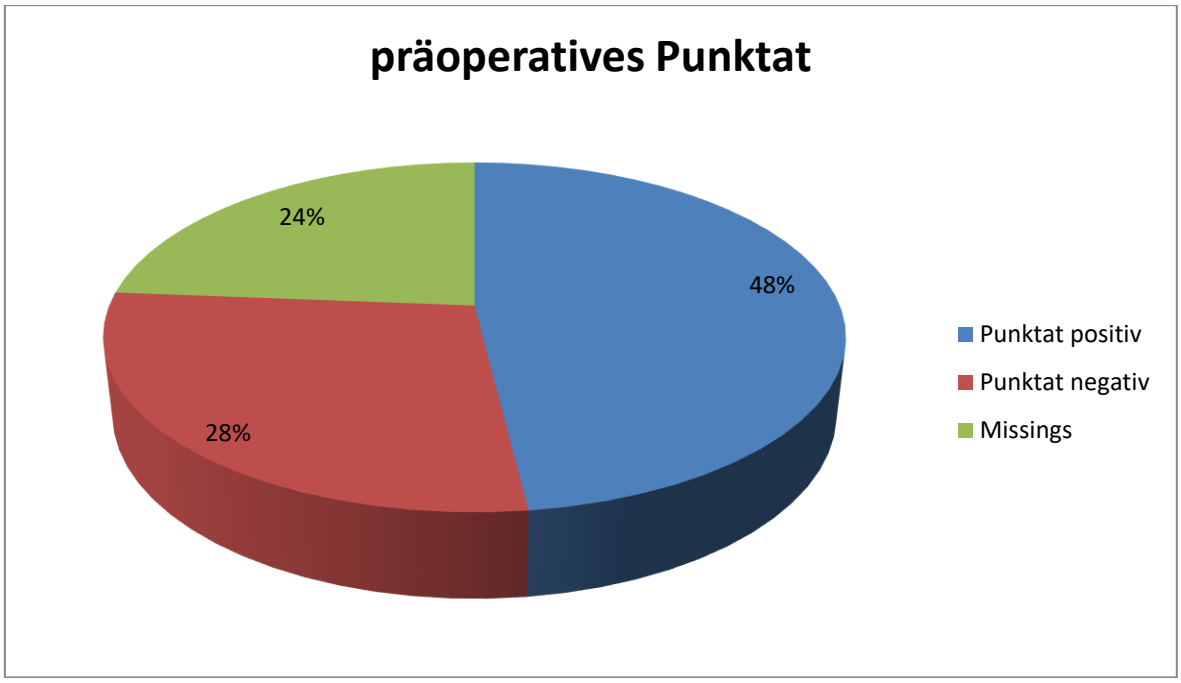


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung zum präoperativen Gelenkpunktat in Prozent (%), der von einer periprothetischen Infektion betroffenen Hüft-und Kniegelenke im Studienkollektiv

Insgesamt wurde bei 141 Punktaten, die HG und KG zusammen ergaben, eine durchschnittliche Leukozytenzahl von 60,10 x 10^3 pro Mikroliter (µl) ± 200,2 x 10^3 (Median: 18,5 x 10^3/µl; Range: 13–2280 x 10^3/µl) erhoben. Von 134 dieser Punktate betrug der prozentuale Anteil der Granulozyten durchschnittlich 81,2 % ± 20,2 % (Median: 89; Range: 12–98 %). Damit lagen unsere Werte über dem vergleichbaren Wert in der Literatur für das Vorliegen einer PPI des HG und KG mit einer dort beschriebenen Leukozytenzahl von 3450/µl und einer korrespondierenden Sensitivität von 91 % und einer Spezifität von 93 % sowie einer Granulozytenfraktion der neutrophilen Zellen von 78 % mit einer Sensivität von 95 % bei einer Spezifität von 87 % [216, 37]. Anschließend wurden die Werte jeweils auf das HG und KG bezogen (siehe unten).

Die durchschnittlich ermittelte Leukozytenzahl betrug bei 62 HG 85,5 x 10^3 ± 291, 8 X 103/µl (Range: 84–2280 x 103/µl) und der Anteil neutrophiler Granulozyten von 61 Punktaten betrug im Durchschnitt 82,1 % ± 16,6 % (Range: 20–98 %). In der Literatur wird als Cutoff für eine PPI des HG eine Leukozytenzahl von > 3000 pro µl in der punktierten Synovialflüssigkeit bei gleichzeitig erhöhten Werten für BSG und CRP beschrieben. Ein Anteil von über 80 % an neutrophilen Granulozyten ist ebenfalls

hochverdächtig für das Vorliegen einer PPI und entspricht einer Sensitivität von 84 % bei einer Spezifität von 82 % [189]. Schinsky et al. [189] ermittelte bei einem Cutoff-Wert von Leukozyten 4200/(µl) eine Sensitivität von 84 % und eine Spezivität von 93 %. Die erhobene Leukozytenzahl im Punktat von 79 KG lag im Durchschnitt bei 40,2 x 10^3/µl (Range: 13–432 x 10^3/µl) und der prozentuale Anteil neutrophiler Granulozyten von 73 Kniegelenken betrug 80,4 % ± 22,8 % (Range: 12–98 %) aus, sodass auch diese Werte über dem Cutoff (Leukozytenzahl: > 1,7 X 10^3/µl, Fraktion neutrophiler Granulozyten: > 65 %) lagen und mit einer Sensitivität von ca. 94 % und einer Spezifität von knapp 90 % eine PPI sehr wahrscheinlich machten [189, 210, 216, 223, 37, 252].

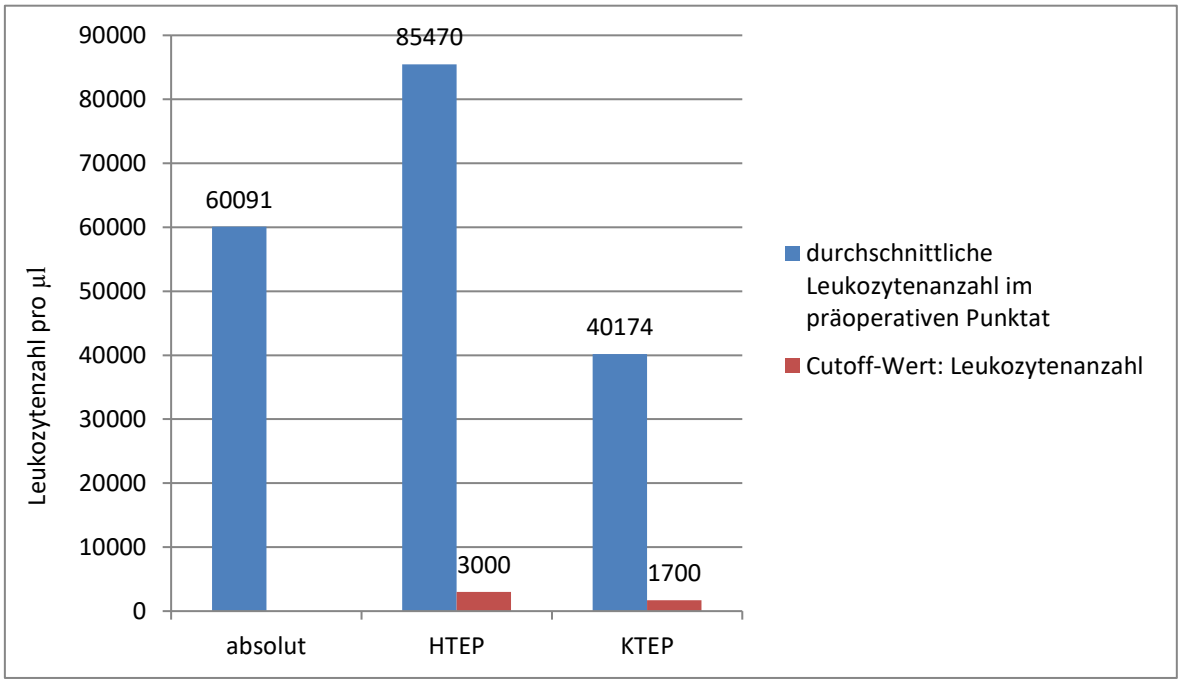


Abbildung 8: Übersicht über die durchschnittliche Verteilung der Leukozytenanzahl/ Mikroliter (µl) im präoperativen Punktat, bezogen auf die Gesamtheit aller präoperativen Punktate (absolut) sowie gelenkspezifisch auf die einliegende Hüftendoprothese (HTEP) und Knieendoprothese (KTEP) im untersuchten Studienkollektiv

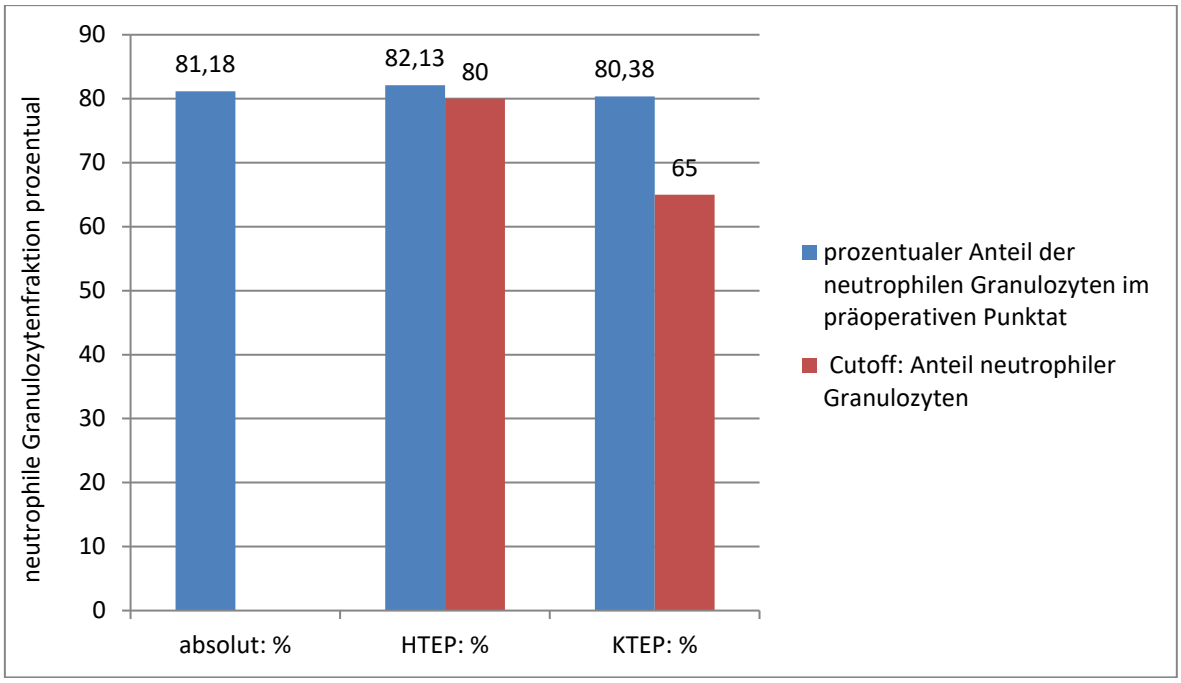


Abbildung 9: Übersicht über die durchschnittliche Verteilung neutrophiler Granulozyten in Prozent (%) im präoperativen Punktat, bezogen auf die Gesamtheit aller präoperativen Punktate im Studienkollektiv (absolut) sowie gelenkspezifisch auf die einliegende Hüftendoprothese (HTEP) und Knieendoprothese (KTEP) im Zusammenhang mit einer periprothetischen Infektion

2.4.2 Präoperatives Vorliegen einer Fistelung

Insgesamt wurde bei 75 (20,72 %) von 362 Patienten eine Fistel vor Beginn der Behandlung des Infekts festgestellt. Danach wurde das Auftreten einer Fistelung jeweils bei 188 HG und 174 KG untersucht (siehe Abbildung 10).

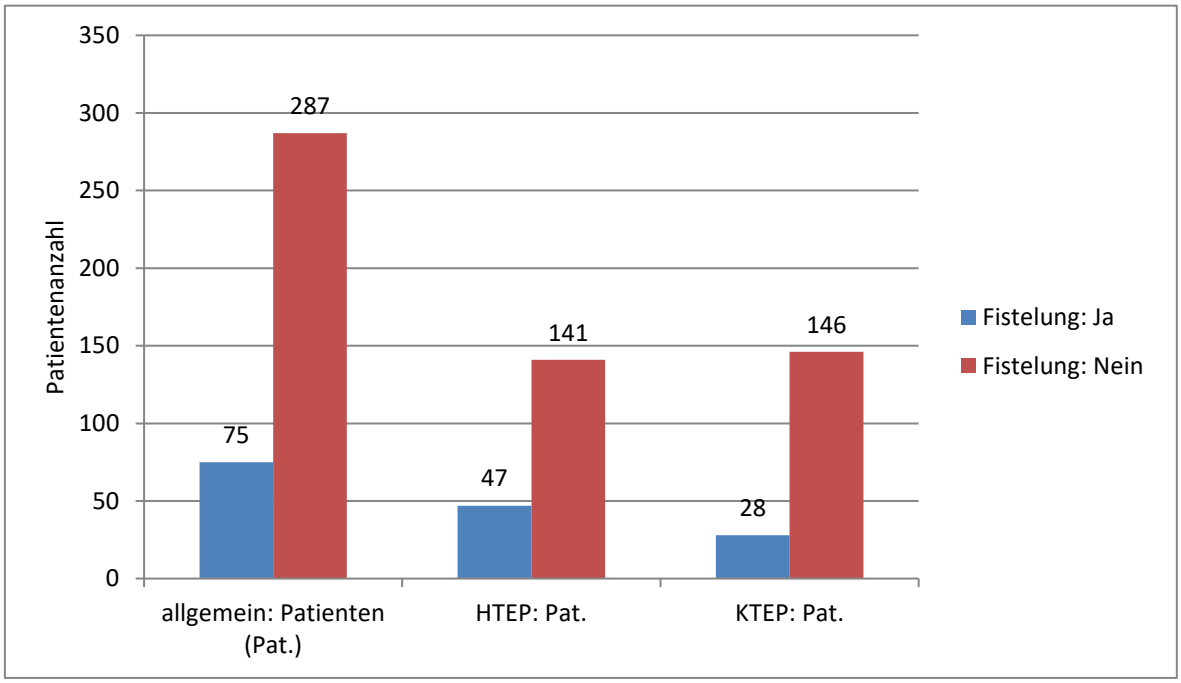


Abbildung 10: Auftreten einer Fistelung bei periprothetischer Infektion im Studienkollektiv, bezogen auf die Gesamtheit aller untersuchter präoperativen Punktate (allgemein) sowie gelenkspezifisch auf die jeweils einliegende Hüftendoprothese (HTEP) und Knieendoprothese (KTEP)

2.5 Blutparameter

Der Verdacht auf eine PPI kann, bei Auftreten von klinischen Symptomen, durch Untersuchung einer Blutprobe auf erhöhte Entzündungswerte wie CRP, BSG und Leukozyten bekräftigt werden.

Tabelle 10: Übersicht über die Sensitivität und Spezifität von C-reaktivem Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und Leukozyten in Prozent (%) im Serum in der Diagnostik einer periprothetischen Infektion [46].

Laborparameter	Sensitivität (95 %-Konfidenzintervall)	Spezifität (95 %-Konfidenzintervall)
CRP	88 % (86–90)	74 % (71–76)
BSG	75 % (72–77)	70 % (68–72)
Leukozyten	45 % (41–49)	87 % (85–89)

In der hier vorliegenden Studie wurden zunächst Leukozytenzahl und CRP-Wert im Serum vor der ersten Maßnahme zur Durchführung der Infektsanierung erfasst. Danach wurden obengenannte Laborwerte frühestens fünf Tage bis spätestens 12 Tage (d) nach Durchführung der infektsanierenden Maßnahme erhoben. Der Terminus „vor Sanierung" und „nach Sanierung" schließt alle infektsanierenden Maßnahmen ohne Unterschied ein (zum Beispiel V.A.C. und zweizeitiger Wechsel). Beim zweizeitigen operativen Vorgehen wurden zusätzlich die Blutparameter vor Reimplantation bzw. Athrodese erfasst. Die Darstellung der nicht normalverteilten Blutparameter wird im Folgenden sehr ausführlich ausfallen, um eine möglichst genaue Vorstellung über die einzelnen Blutwerte zu ermöglichen.

Vor Sanierung:
Bei 335 Patienten lag die durchschnittliche Leukozytenzahl vor Durchführung der Infektsanierung eines von einer PPI befallenen Gelenks bei 9,0/µl ± 6,0/µl (Median: 7,80/µl, Range: 0,5-92,0/µl). 25 % der untersuchten Leukozytenzahlen lagen unter 6,3/µl. und mindestens 50 % der erhobenen Werte vor Sanierung unter und über 7,8/µl. Weiters nahmen 75 % der ermittelten Leukozytenzahlen einen Wert von unter 10/µl. Dem der Leukozytenzahl korrespondierende und präoperativ erhobene CRP-Wert ergab bei einer Gesamtzahl von 333 Patienten einen Mittelwert von 45,1 mg/l ± 77,1 mg/l (Median: 12,70 mg/l, Range: 0,01–427,00 mg/l) und lag damit über dem Grenzwert von 10 mg/l (siehe 1.6.2). 25 % der untersuchten CRPWerte lagen unter 3,0 mg/l und mindestens 50 % der erhobenen Werte vor Sanierung lagen unter 12,7 mg/l. 75 % der ermittelten CRP-Werte hatten einen Wert von unter 45,5 mg/l.

Nach Sanierung (5–12 d):
Die postoperativ ermittelte Leukozytenzahl d. h. die Anzahl der Leukozyten, welche nach Durchführung der zur Infektsanierung notwendigen therapeutischen Maßnahme erhoben wurde, lag bei 326 Patienten durchschnittlich bei 8,1/µl ± 6,3 µl (Median: 7,40 µl, Range: 0,9–107,68 µl). Damit war die Leukozytenzahl bereits wenige Tage nach Durchführung der infektsanierenden Maßnahme leicht rückläufig. 25 % der untersuchten Leukozytenzahlen lagen die Werte nach Sanierung unter 5,9/µl (präoperativ: 6,3/µl). Dem der Leukozytenzahl entsprechende und nach Sanierung erfasste CRP-Wert ergab bei 326 Patienten einen Mittelwert von 31,5 mg/l ± 38,98 mg/l (Median: 12,97 mg/l, Range: 0,01–

238,53 mg/l). Damit war der mittlere CRP-Wert im Vergleich zur präoperativen Voruntersuchung über 10 Punkte gefallen. Bei 103 (32 %) Patienten lag der CRP-Wert unter dem hausinternen Referenzwert von 6 mg/ml. Die Spannbreite der erhobenen postoperativen CRP-Werte betrug: 0,01–238,5mg /l und war damit weitaus geringer ausgeprägt als die präoperativen Werte von: 0,01–427,00 mg/l. Drei Patienten hatten tatsächlich einen präoperativen CRP-Wert von 0,01 mg/l. Bei diesen bestand der Verdacht auf eine PPI. Eine Patientin hatte beispielsweise im externen Arztbrief angeblich nachweislich einen Enterococcus faecalis gehabt. Intraoperativ ergab sich bei diesen Patienten jedoch kein Keimnachweis.

Vor Reimplantation:

Bei Durchführung einer zweizeitigen Wechseloperation zur Therapie einer PPI wurde bei 246 von insgesamt 292 Patienten zusätzlich die Leukozytenzahl vor Reimplantation bestimmt. Die Reimplantation erfolgte in unserer Studie im Durchschnitt nach 13 Wochen (siehe hierzu auch 3.3).

Diese lag durchschnittlich bei 6,3/µl mit einer Standardabweichung von ± 2,4/µl (Median: 6,2/µl, Range: 0,0–19,20/µl). Dies entspricht ebenfalls einem leichten Rückgang der Leukozyten als Infektparameter im Vergleich zu den Werten vor Beginn der Sanierungsmaßnahmen.

Bei insgesamt 241 Patienten wurde ein mittlerer CRP-Wert von 7,0 mg/l mit einer Standardabweichung von 19,8 mg/l (Median: 2,10 mg/l, Range: 0,0–256,00 mg/l) vor Reimplantation gemessen. Die Spannbreite der erhobenen CRP-Werte vor Reimplantation betrug: 0,0–256,0mg/l und war damit ähnlich ausgeprägt wie die der postoperativ erhobenen CRP-Werte. Bei drei Patienten betrug der CRP-Wert vor Reimplantation tatsächlich 0,0 mg/ml bei einem präoperativen CRP-Wert von 16,0 mg/ml, 3,5 mg/ml und 1,31 mg/ml. Ein Patient von diesen dreien hatte ein malignes Melanom und einen Status nach Splenektomie. Bei zwei Patienten gelang ein intraoperativer Keimnachweis von Staph. aureus und Staph. epidermidis.

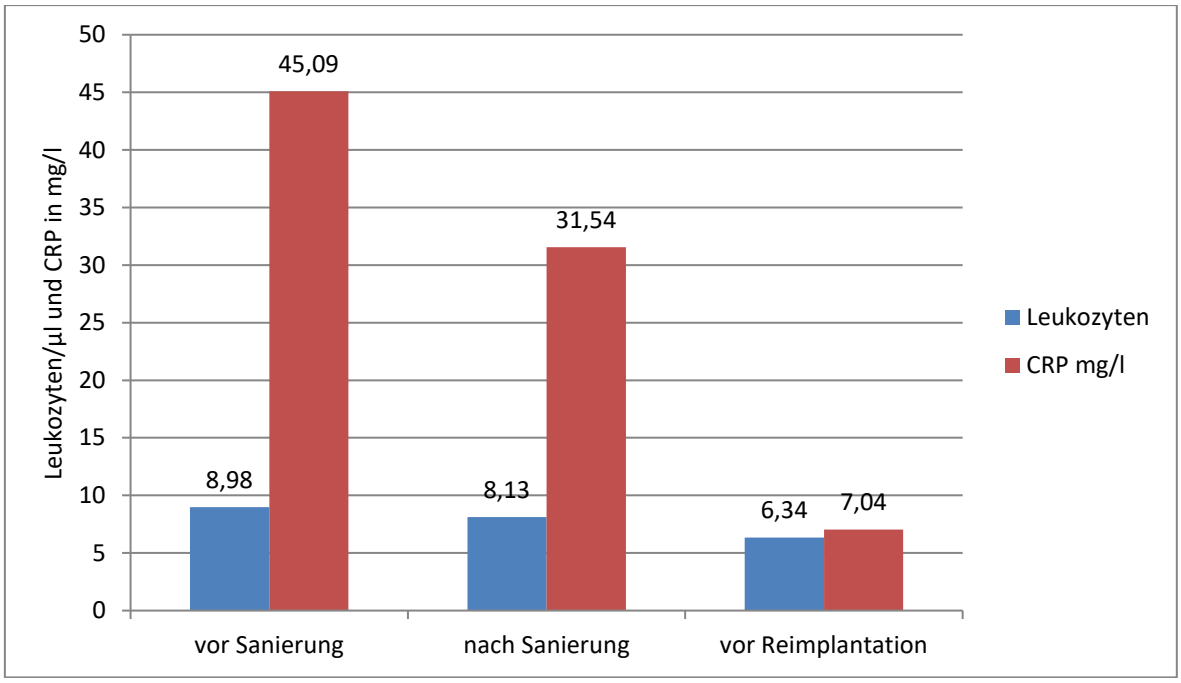


Abbildung 11: Allgemeine Übersicht der durchschnittlichen Werte der Entzündungsparameter: C-reaktives Protein (CRP) in Milligramm/Liter (mg/l) und Leukozytenanzahl/ Mikroliter (µl) vor Sanierung, 5–12 Tage nach Sanierung und vor Reimplantation im untersuchten Patientenkollektiv zur Behandlung einer periprothetischen Infektion am Hüft- und Knieglenk

2.6 Operative Verfahren

2.6.1 Gruppenbildung zu den Sanierungsverfahren

Um statistisch zuverlässige Aussagen zu Korrelationen des untersuchten Patientenguts (zum Beispiel patientenbezogene Faktoren wie Alter, Gewicht und Nebendiagnosen im Kontext des unterschiedlichen Sanierungsverfahrens und dessen Erfolg) treffen zu können, wurde das Kollektiv anhand des unterschiedlichen operativen Vorgehens in drei Gruppen geteilt.

Gruppe 1 beinhaltet als operatives Vorgehen den typischen zweizeitigen Wechsel. Gruppe 2 umfasst das Vorgehen des I&D und bei den Patienten der 3. Gruppe wurde neben der zweizeitigen Wechseloperation zusätzlich eine Vakuumversiegelung im Intervall durchgeführt, womit Gruppe 3 eigentlich der Gruppe 1 mit leichter Variation entspricht. Obwohl die Ergebnisse in 3 Gruppen untergliedert waren, handelte es sich im Grunde nur um zwei unterschiedliche Therapieverfahren. I&D (Gruppe 2) und zweizeitiger Wechsel mit ohne Vakuumversiegelung im Intervall (Gruppe 1 und 3). Von 292 Patienten (Gruppe1 und 3) wurde bei 76 Patienten (21 %) die zweizeitige Wechseloperation mit

einer Vakuumversiegelung kombiniert (Gruppe 3). Somit wurde die zweizeitige Wechseloperation fast dreimal häufiger als I&D durchgeführt.

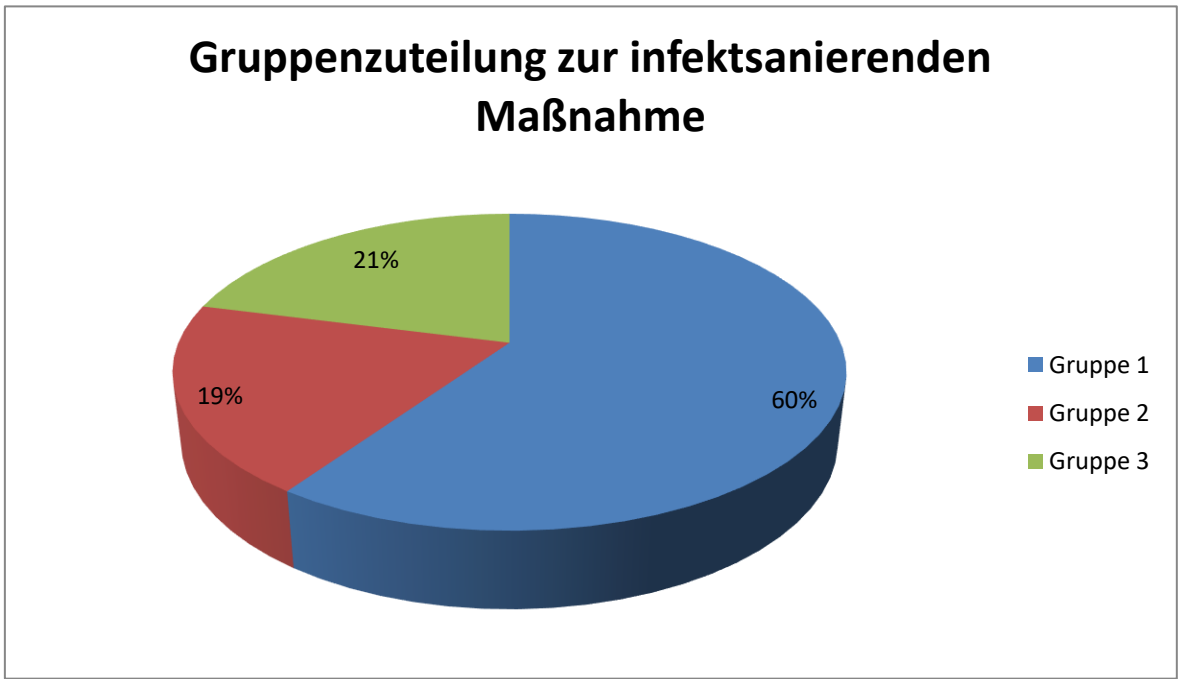


Abbildung 12: Häufigkeiten der Gruppenzuweisung zum therapeutischen Konzept in Prozent (%) zur Behandlung einer periprothetischen Infektion am Hüft- und Kniegelenk im Patientenkollektiv

Im Ergebnisteil wird das Erregerspektrum der intraoperativen Abstriche dargestellt. In die Auswertung derjenigen Verfahren, die eine zweizeitige Wechseloperation beinhalteten, (Gruppe 1 und 3) gingen als zusätzliche Daten - dargestellt im Ergebnisteil - in die Auswertung ein:

1. Die Liegedauer des Spacers

2. Wahl des Antibiotikazusatzes im Spacer

3. Die Schaffung einer endgültig verbleibenden Girdlestone-Situation

4. Die Durchführung einer Arthrodese

5. Durchführung einer Amputation

6. Das Auftreten von Exitus während des zweizeitigen Wechsels

2.7 Follow-Up

Üblicherweise finden in definierten zeitlichen Abständen nach stattgehabter PPI klinische Nachuntersuchungen statt. In einigen Fällen wurden diese jedoch von Seiten der Patienten nicht wahrgenommen, sodass zunächst keine Aussage über den Therapieerfolg im Langzeitverlauf möglich war. In diesen verbliebenen Fällen wurde wie im Methodikteil (2.1.1) beschrieben verfahren.

2.8 Definition und Auswertung des Operationserfolges

Die in der Literatur beschriebenen allgemeinen Ziele der Behandlung einer PPI beinhalten die Beseitigung der Infektion, die Wiederherstellung der schmerzfreien Funktion des infizierten Gelenks und die Senkung der PPI-bedingten Morbidität und Mortalität [216]. Nicht für jeden Patienten sind alle Ziele erreichbar. Im Therapiekonzept sollten daher die Prioritäten jedes einzelnen Patienten hinsichtlich Schmerzlinderung, Wiederherstellung der Gelenkfunktion, Vermeidung einer verlängerten antimikrobiellen Therapie, Einschränkung der Operationsfähigkeit wie zum Beispiel bei schweren Herz-Kreislauferkrankungen und damit verbundener erhöhter perioperativer Morbidität und schließlich auch die Ablehnung eines operativen Vorgehens berücksichtigt werden [216].

Die langfristige Ausheilung einer PPI wurde als Therapieziel unserer Arbeit definiert. Diese Definition beinhaltet das nicht Vorhandensein von klinischen Symptomen einer Infektion, den anhaltenden mikrobiologischen Nachweis der Keimeradikation, das Ausbleiben einer anschließenden Intervention bei gleicher Infektion und das Fehlen von Mortalität im Zusammenhang mit einer PPI. Umgekehrt wurde als Therapiemisserfolg jegliche erneute Revision des HG oder KG gewertet, die auf Grund eines nachgewiesenen Keims oder des hochgradigen klinischen Verdachts auf eine erneute Infektion durchgeführt wurde. Unerheblich war in diesem Zusammenhang die Frage, ob ein Keimwechsel stattfand. Patienten, die im Verlauf an einer anderen Erkrankung verstorben waren, ohne dass es zum erneuten Auftreten einer PPI kam, wurden diesbezüglich bis zum Todeszeitpunkt als „infektfrei“ gewertet. Später wurde untersucht, welches Therapieverfahren zur Erreichung dieses Zieles am besten geeignet und somit am wirkungsvollsten war. Ein Problem bei der Beurteilung des Therapieerfolges bestand darin, ob es sich bei erneut auftretender PPI um ein Infektrezidiv oder eine Neuinfektion handelte.

Als minimaler Beurteilungszeitraum zur Feststellung des Therapieerfolges oder Misserfolges wurde eine Grenze von 12 Monaten nach Stattfinden der letzten operativen Therapiemaßnahme zur Behandlung der PPI gewählt.

2.9 Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Patientendaten erfolgte nach Beratung des Instituts für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden kontextabhängig nachfolgende Werte ermittelt: Absolute und relative Häufigkeiten (in %), arithmetisches Mittel, Minimum und Maximum, sowie Median und Standardabweichung.

Um beispielsweise das Verhältnis der relativen Häufigkeiten zueinander untersuchen zu können, wurde das relative Risiko (RR) mittels Vierfeldertafel berechnet. Die Erkrankung (zum Beispiel DM) ist die Exposition und das Ereignis ist die Reinfektion. Das RR gibt somit an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Ereignis eintritt. Ist nun das erhaltene RR gleich eins, so haben Exponierte und Nicht-Exponierte ein gleiches Risiko, dass das Ereignis eintritt. Ist das RR größer eins haben die Exponierten ein höheres Risiko. Bei einem RR von 1,5 ist das Risiko der Exponierten um 50 % erhöht, liegt der Wert jedoch bei 0,5 so haben die Exponierten ein halb so großes Risiko. Und bei einem Wert von zwei verdoppelt sich das Risiko für den Eintritt des Ereignisses.

Zur Prüfung der Normalverteilung der Daten wurde vorab ein Shapiro-Wilk-Test durchgeführt.

Da die gebildeten Gruppen in Abhängigkeit vom untersuchten Merkmal teilweise keine Normalverteilung jedoch mindestens ein ordinalskaliertes Merkmal aufwiesen sowie teils statistisch „verbunden“ sind, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest (Anm.: synonym für den unverbundenen Wilcoxon-Rangsummentest wird auch die Bezeichnung Mann-Whitney U-Test verwendet) für den Gruppenvergleich beispielsweise bei den Laborwerten angewendet. Hierbei handelt es sich um einen vielfach genutzten verteilungsfreien statistischen Test, der keine bestimmte Verteilung voraussetzt (wie zum Beispiel die Normalverteilung). Er ermöglicht die Bewertung von Unterschieden zweier Gruppen in Parametern und kann somit wesentliche Tendenzen zweier verbundener Stichproben vergleichen.

Um beurteilen zu können, inwieweit die erhobenen Untersuchungsergebnisse zufällig waren, wurde das Konfidenzintervall berechnet. Dieses Intervall enthält mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % den wahren Wert aus der Grundgesamtheit und zu 5 % liegt der Wert außerhalb des Bereichs (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5$ %).
Schließt das 95 %-Konfidenzintervall des relativen Risikos den Nulleffekt von eins ein, so kann davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis statistisch nicht signifikant ist.
Die statistische Signifikanz wird mit dem p-Wert angegeben. Mit Hilfe des p-Wertes kann man prüfen, ob zwischen den 3 gebildeten Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Ein nicht signifikantes Ergebnis lässt den Schluss zu, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht, d. h., dass es in unserem Falle unabhängig von der Wahl des therapeutischen Vorgehens zu keinem Unterschied im Ergebnis kommt [236, 137].

2.10 Gruppenbildung

Um statistisch zuverlässige Aussagen zu Korrelationen innerhalb des untersuchten Patientenguts treffen zu können, wurde-wie oben beschrieben- das Kollektiv anhand des unterschiedlichen therapeutischen Vorgehens jeweils in drei Gruppen unterteilt. In Abhängigkeit von der jeweiligen Fragestellung wurden die drei gebildeten Gruppen bezüglich verschiedener Merkmale miteinander verglichen.

2.11 Verwendete Software

Die Erhebung und Archivierung der Daten erfolgte mit „Microsoft® Excel 2007“.
Auch für die graphische und tabellarische Darstellung der Ergebnisse wurde „Microsoft® Excel 2007“ verwendet.

Die statistische Analyse der Daten wurde mit dem Programm SAS 9.2 („Statistical Analysis System“) für Windows durchgeführt.

2.12 Verwendete Verfahren

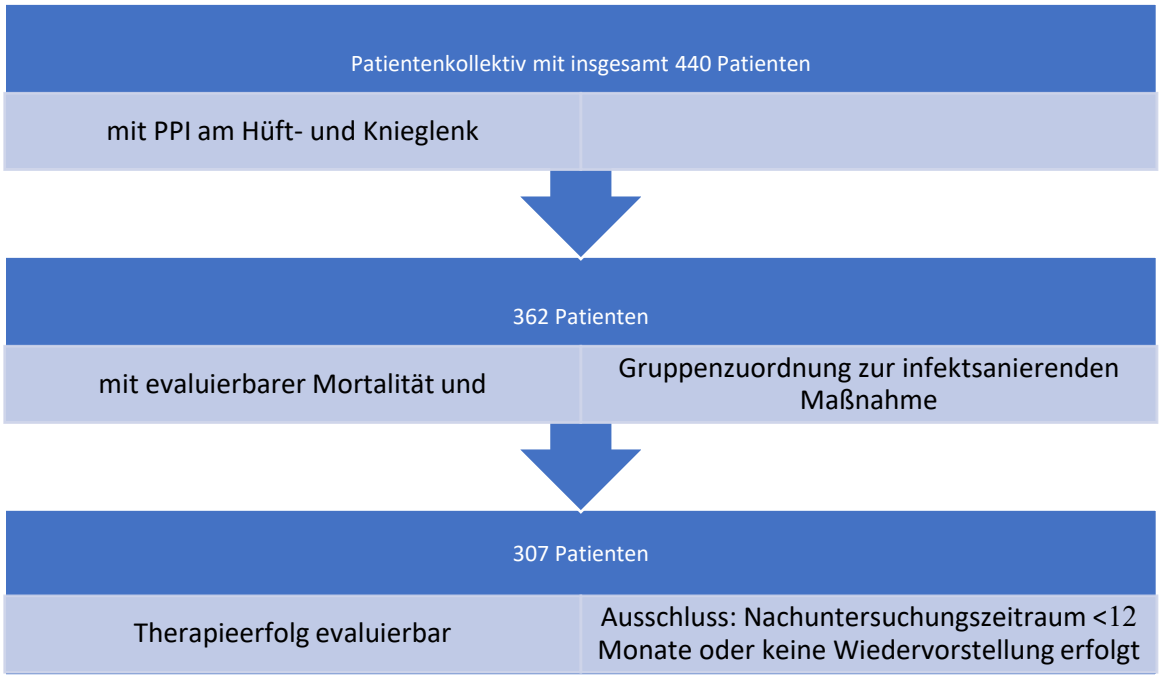
Zur Beschreibung der Studienergebnisse wurden, je nach Fragestellung, folgende Werte mit SAS 9.2 angegeben: Relatives Risiko, absolute und relative Häufigkeiten (in %), arithmetisches Mittel, Minimum und Maximum, sowie Median und Standardabweichung.

Die gebildeten Gruppen beinhalten jeweils abhängige Variablen und weisen eine bzw. in Abhängigkeit der untersuchten Variablen keine Normalverteilung (Blutparameter: Leukozyten und CRP) auf.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie basieren auf Befunden der retrospektiven Nachuntersuchung.

Tabelle 11: Allgemeine Übersicht über die Reduktion des Studienkollektivs bei der Behandlung der periprothetischen Infektion (PPI) am Hüft- und Kniegelenk in Abhängigkeit der evaluierbaren Mortalität, des Therapieerfolges und der Zuordung zu einem Thearpieregime



3.1 Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Mittlerer Nachuntersuchungszeitraum

Als Nachuntersuchungszeitraum wird in dieser Studie der Zeitraum zwischen letztem operativem Eingriff zur Behandlung der PPI und dem Datum der letzten Nachuntersuchung bezeichnet. Der durchschnittliche Nachuntersuchungszeitraum von 307 Patienten lag bei 36,02 Monaten (± 26,65 Monate, Range: 12–152 Monate). Der Nachuntersuchungszeitraum betrug mindestens 12 Monate. Maximal waren von der letzten durchgeführten Sanierungsmaßnahme bis zum Nachuntersuchungszeitpunkt 152 Monate vergangen. Zu 55 Patienten waren hierzu entweder keine Daten zu erheben (zum Beispiel keine Wiedervorstellung, verstorben, fehlende Werte) oder der Mindestzeitraum des festgesetzten Nachuntersuchungszeitraums (< 12 Monate)- in

unserer Studie war es ein Monat- unterschritten, sodass hier keine Aussage über den Therapieerfolg der operativen Maßnahme möglich war.

3.1.2 Mortalität

Aus dem Kollektiv der 362 Patienten, die einer Infekt sanierenden Maßnahme zugeordnet waren (siehe 3.2 Sanierungsverfahren und Operationsereignis), waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits 25 Personen (6,9 %) verstorben.

3.1.3 Erregerspektrum

Von 236 positiven intraoperativen Abstrichen (= 64,80 %), von insgesamt 358 Patienten untersuchten, die einem Therapieregime zugeordnet waren (n=362), wiesen 194 (82 %) eine Monoinfektion auf. Eine polymikrobielle Infektion lag vor, wenn man mehr als einen Erreger im intraoperativen Abstrich nachweisen konnte. Überwiegend lagen bei periprothetischen Mischinfektionen Infektionen mit 2 Keimen (81 %) vor. Einmalig bestand im Kollektiv eine PPI aus 5 unterschiedlichen Erregern. Zum Auftreten einer polymikrobiellen Infektion kam es insgesamt mit einer Wahrscheinlichkeit von knapp 18 %. Bei den KG betrug die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer polymikrobiellen PPI 10,0 % (± 0,30) und bei den HG 24,6 % (± 0,43). Zu den positiven intraoperativen Abstrichen gelang nachfolgende tabellarische Häufigkeitsverteilung der nachgewiesenen Erreger (Abbildung 13–15).

Mit einem prozentualen Anteil von 67,37 % waren Staph.-Spezies (spp.), gefolgt von Strept. spp. (= 11,01 %) und Enterokokken spp. mit 5,93 % die häufigsten Erreger einer PPI. Bezogen auf die Gesamtheit aller Erreger (236) ergab sich für coagulase-negative Kokken ein Anteil von 45,34 % und für coagulase-positive von 22,03 % (Staph. aureus). Anteilsmäßig in Bezug auf die Gesamtheit aller grampositiven Kokken (159) beträgt der Anteil der coagulase-negativen Staph. 67,3 % und der der Coagulase-positiven 32,7 %.

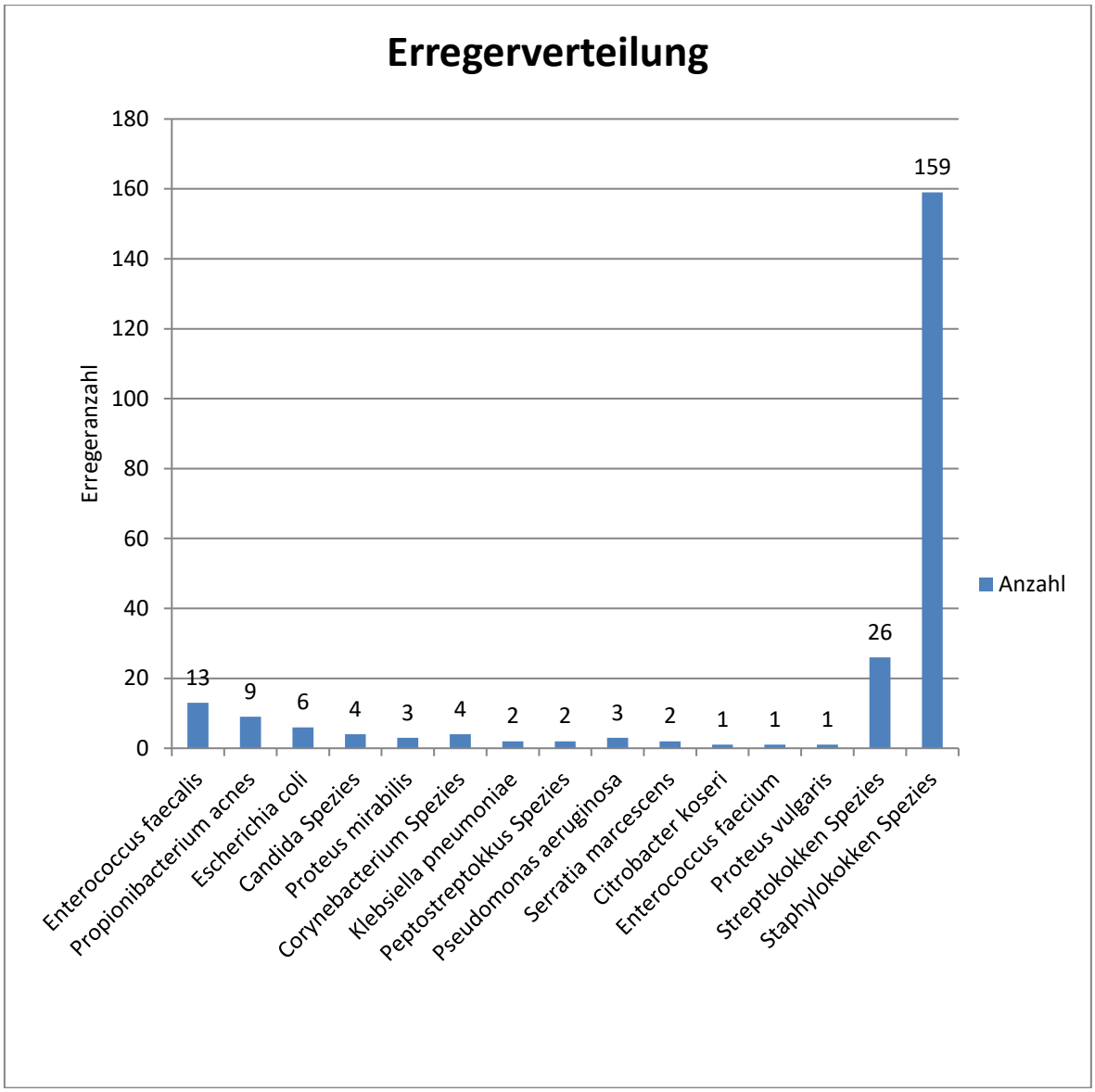


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Erreger nach Errgerart im intraoperativen Abstrich bei einer periprothetischen Infektion des Hüft- und Kniegelenks im untersuchten Studienkollektiv an den Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm von Februar 1998 bis Dezember 2011

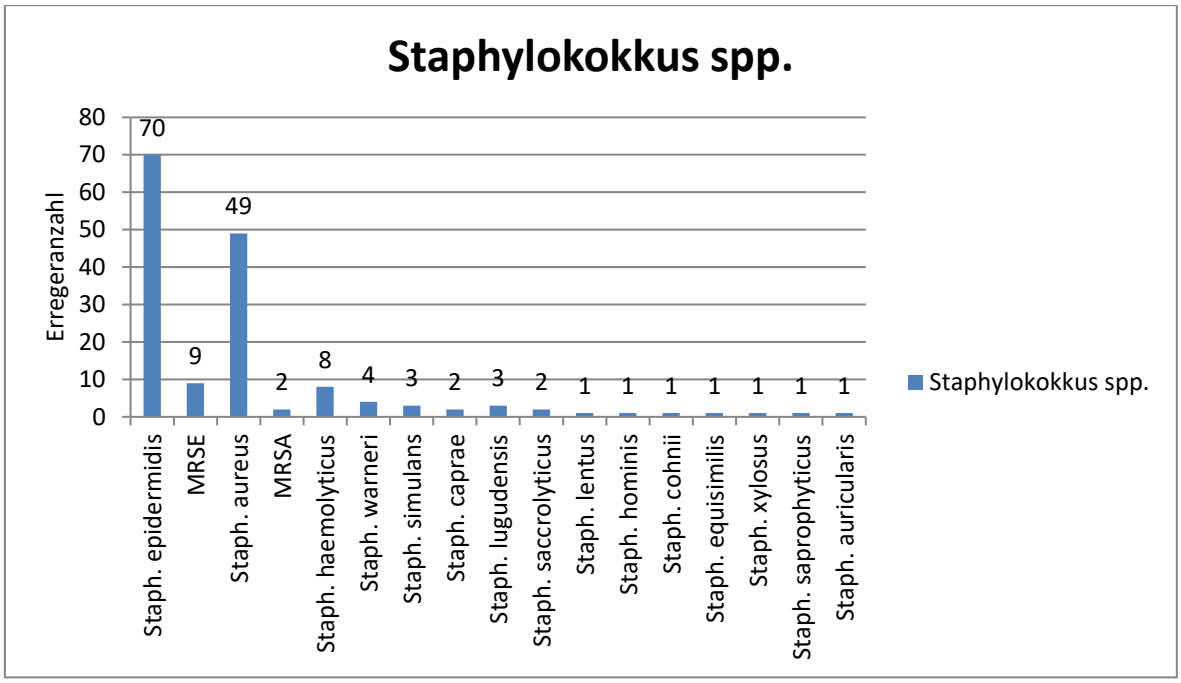


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Staphylokokken-Spezies (Staph. spp.) im intraoperativen Abstrich bei einer periprothetischen Infektion des Hüft- und Kniegelenks im untersuchten Studienkollektiv an den Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm von Februar 1998 bis Dezember 2011, Methicillin-resistenter Staphylococcus epidermidis (MRSE), Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)

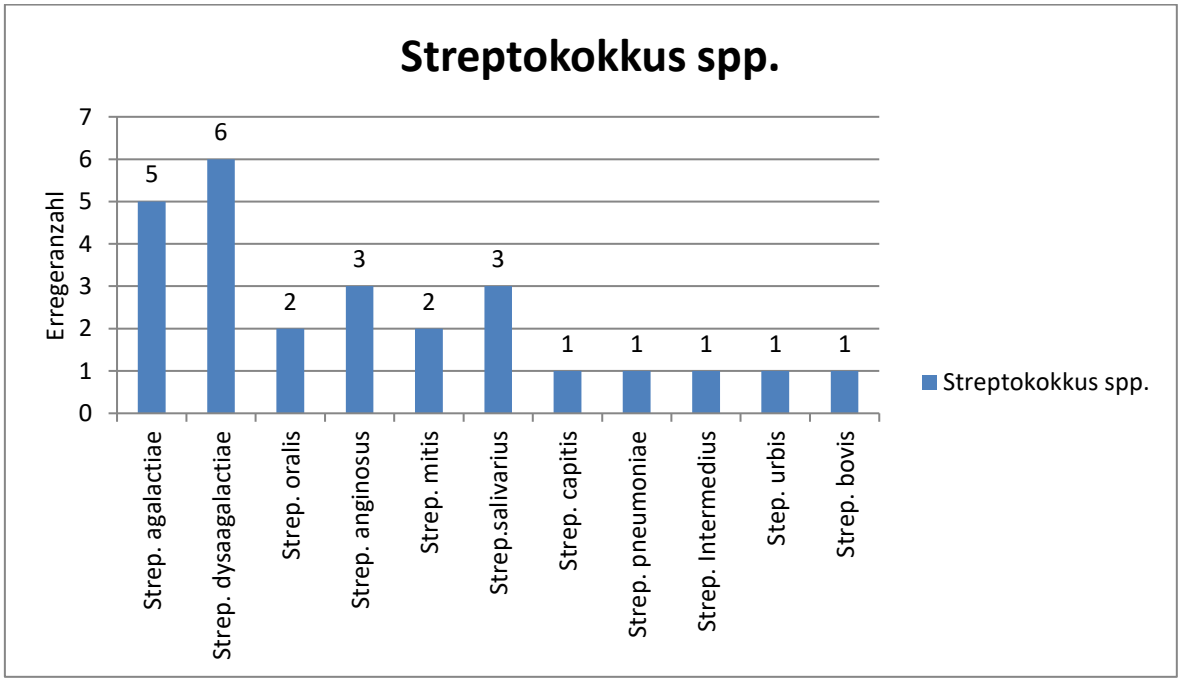


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Streptokokken-Spezies (Strep. spp.) im intraoperativen Abstrich bei einer periprothetischen Infektion des Hüft- und Kniegelenks im untersuchten Studienkollektiv an den Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm von Februar 1998 bis Dezember 2011

3.1.4 Standzeit

Die Primärimplantation d. h. die Standzeit einer Prothese betrug im Kollektiv (362 Patienten) im Durchschnitt bis zur Entstehung einer PPI 38,39 ± 51,41 Monate (Median 17,00; Range 0,50–312,00) d. h. ca. > 3 Jahre.

Gemäß dem Mittelwert trat im vorliegenden Patientenkollektiv am häufigsten eine Spätinfektion (39,23 %) gefolgt von einer verzögerten Infektion (36,46 %) auf. Eine Frühinfektion (21,55 %), Infektion innerhalb der ersten drei Monate postoperativ, wurde am seltensten festgestellt.

In zehn Fällen (2,76 %) war keine Zuordnung zu einer der drei Gruppen möglich.

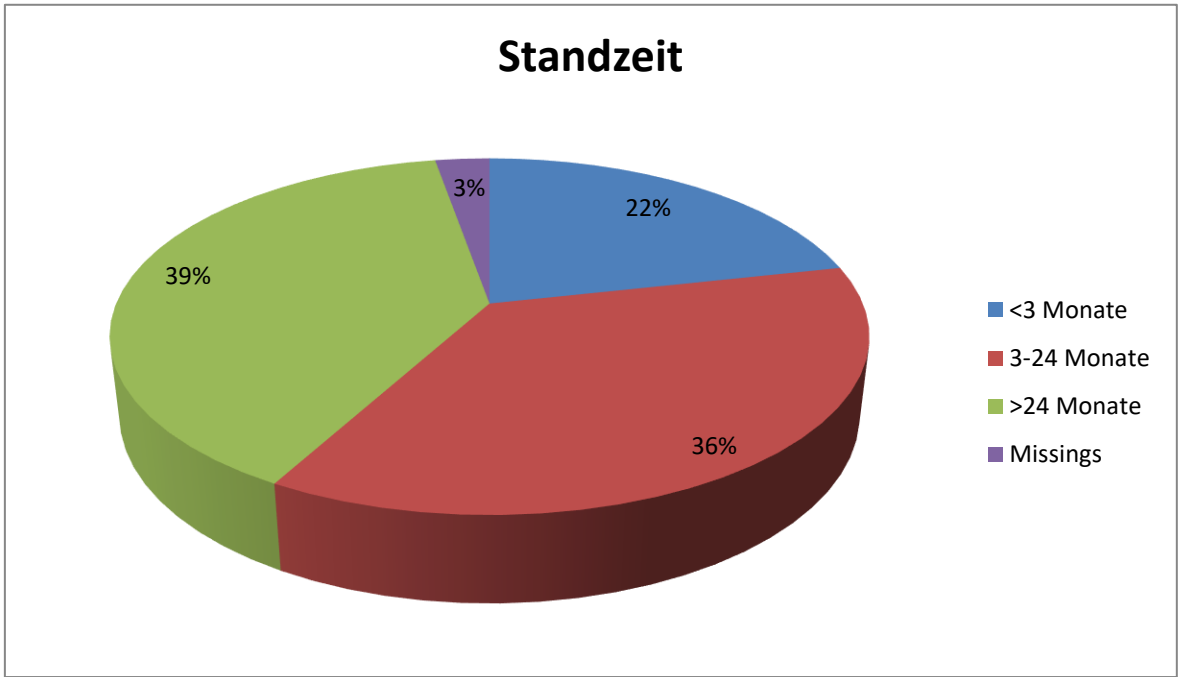


Abbildung 16: Allgemeine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung in Prozent (%) der Frühinfekte (blau), der verzögerten Infektionen (rot) und der Spätinfektionen (grün) bei der Behandlung einer periprothetischen Infektion am Hüft- und Kniegelenk im untersuchten Patientenkollektiv

3.2 Sanierungsverfahren und Operationsergebnis

Von einer Gesamtzahl an 307 Patienten konnte der Therapieerfolg innerhalb des unterschiedlichen therapeutischen Vorgehens anhand des Reinfektionsrisikos ermittelt werden. In der Gruppe des zweizeitigen Wechsels (= Gruppe 1) kam es in knapp 90 % (160 von 183 Patienten) der Fälle zu keiner Reinfektion. In Bezug darauf erweist sich der zweizeitige Wechsel in der Gesamtschau aller Verfahren und bezogen auf die

Gesamtanzahl von 307 Patienten als das beste operative Verfahren mit Reduktion des Reinfektionsrisikos um mehr als 50 % (RR für PPI: 0,46). Ähnliche Ergebnisse erhält man im Sanierungsverfahren der Gruppe 2, dem I&D entsprechend, in diesem waren wiederum knapp 90 % (51 von 58 Patienten) der Patienten nach beendeter Therapie infektfrei. Errechnet man in unserer Studie für das Therapieregim des I&D das RR für das Auftreten einer Reinfektion und damit des Therapiemisserfolgs im Vergleich zu den anderen Verfahren, so ergibt sich dementsprechend ein verringertes Reinfektionsrisiko um fast 40 % (RR für PPI: 0,60) und kommt damit dem Ergebnis des zweizeitigen Wechsels recht nahe (siehe Tabelle 13).

Gleichzeitig konnte im Vergleich des Therapieregims des zweizeitigen Wechsels gegenüber dem des I&D kein signifikanter Unterschied bezüglich des Reinfektionsrisikos d. h. im Outcome-nach erfolgreich Behandlung behandelter PPI, festgestellt werden und beide Verfahren scheinen so zur Vermeidung einer Reinfektion nach PPI als gleichwertig zu gelten (siehe Tabelle 12-13). Demgegenüber erhöht sich in Gruppe 3 wiederum bezogen auf die Gesamtheit des untersuchten Patientenguts (= 307) die Wahrscheinlichkeit erneut eine PPI zu erleiden um fast das Doppelte (RR für PPI: 1,89). Hier kam es in 40 % der Fälle (40,91 %) zum Auftreten einer Reinfektion (siehe Tabelle 9–10). Auch konnten signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 10–11) zwischen Gruppe 2 und 3 ebenso wie zwischen Gruppe 1 und 3 festgestellt werden, was bedeutet, dass die beobachteten unterschiedlichen Werte nicht rein zufällig entstanden sind, und es tatsächlich einen Unterschied in der Wirksamkeit der Therapien gibt - d. h. ein erhöhtes oder erniedrigtes Reinfektionsrisiko - in Abhängigkeit der Wahl des operativen Vorgehens im Kontext oben genannter operativer Vorgehen. Hier zeigte sich Gruppe 3 (RR für PPI: 1,89) im gemeinsamen Endpunkt-der Vermeidung einer Reinfektion-, gegenüber den anderen beiden operativen Verfahren (Gruppe 1 und 2) deutlich unterlegen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die V.A.C.-Therapie in der Regel gerade bei besonders prekären Weichteilsituationen eingesetzt wurde. Dagegen zeigen der zweizeitige Wechsel (RR für PPI: 0,46) und das I&D (RR für PPI: 0,60) fast nahezu gleich gute Ergebnisse bei einer geringen Überlegenheit des zweizeitigen Wechsels (RR für PPI: 0,46).

Tabelle 12: Sanierungsverfahren (Gruppe 1−3) und Operationsereignishäufigkeiten in Prozent (%) bei der Behandlung einer periprothetischen Infektion am Hüft- und Kniegelenk im Patientenkollektiv

Operatives Vorgehen	Reinfektion	Keine Reinfektion	Summe
Gruppe 1	23 (12,57 %)	160 (87,4 %)	183 (100 %)
Gruppe 2	7 (12,07 %)	51 (87,93 %)	58 (100 %)
Gruppe 3	27 (40,91 %)	39 (59,1 %)	66 (100 %)

Tabelle 13: Vergleich der Wirksamkeit der unterschiedlichen Sanierungsverfahren (Gruppe 1−3) zur Behandlung einer periprothetischen Infektion am Knie- und Hüftgelenk in Bezug auf die Reinfektionswahrscheinlichkeit im Studienkollektiv, Gesamtzahl (n)

Operatives Vorgehen (n=307)	Missings	Relatives Risiko (RR) = Reinfektions-wahrscheinlichkeit	95 % Konfidenzgrenzen	
Gruppe 1	33	0,46	0,28	0,74
Gruppe 2	12	0,60	0,51	0,72
Gruppe 3	10	1,89	1,61	2,22

Tabelle 14: Vergleich der Wirksamkeit der unterschiedlichen Sanierungsverfahren (Gruppe 1−3) zur Behandlung einer periprothetischen Infektion am Knie- und Hüftgelenk im Studienkollektiv, Gesamtzahl (n)

Reinfektion (n = 307)	p-Value Chi-Quadrat-Test	Signifikanz (α = 0,05)
Gruppe 1/Gruppe 2	0,92	Nein
Gruppe 2/Gruppe 3	0,0003	Ja
Gruppe 1/Gruppe 3	< .0001	Ja

3.3 Spacer und Operationsereignis

Im Kollektiv (n = 362) wiesen 292 Patienten (= 80,66 %) einen Spacer bzw. Platzhalter auf, welcher aus Knochenzement und einer Beimischung aus einer antimikrobiell wirksamen Substanz bestand. Von 270 Spacern (= 74,59 %) konnte der antimikrobielle Wirkstoff sowie die Häufigkeit dessen Verwendung ermittelt werden.

Im Wesentlichen wurden vor allem nachfolgende Antibiotika allein oder als Kombination beigemischt: Gentamicin (= G), Clindamycin (= C) und Vancomycin (= V). Daneben wurden

andere Substanzen wie Cefotaxim, Fosfomycin, Sulbactam, Ampicillin und Flucloxacillin nur sehr selten verwendet und daher unter andere antimikrobiell wirksame Substanzen (= Andere) zusammengefasst.

Die eingesetzten antibiotischen Spacerzusätze – allein oder in Kombination – stellten sich in absteigender Häufigkeit angeordnet wie folgt dar: G (41,10 %), G + C +V (23,97 %), G + C (18,15 %), G + V (5,82 %), Andere (2,08 %), C (1,03 %), V (0,34 %) (siehe Abbildung 17). Eine Kombination aus C mit V trat im untersuchten Kollektiv nicht auf.

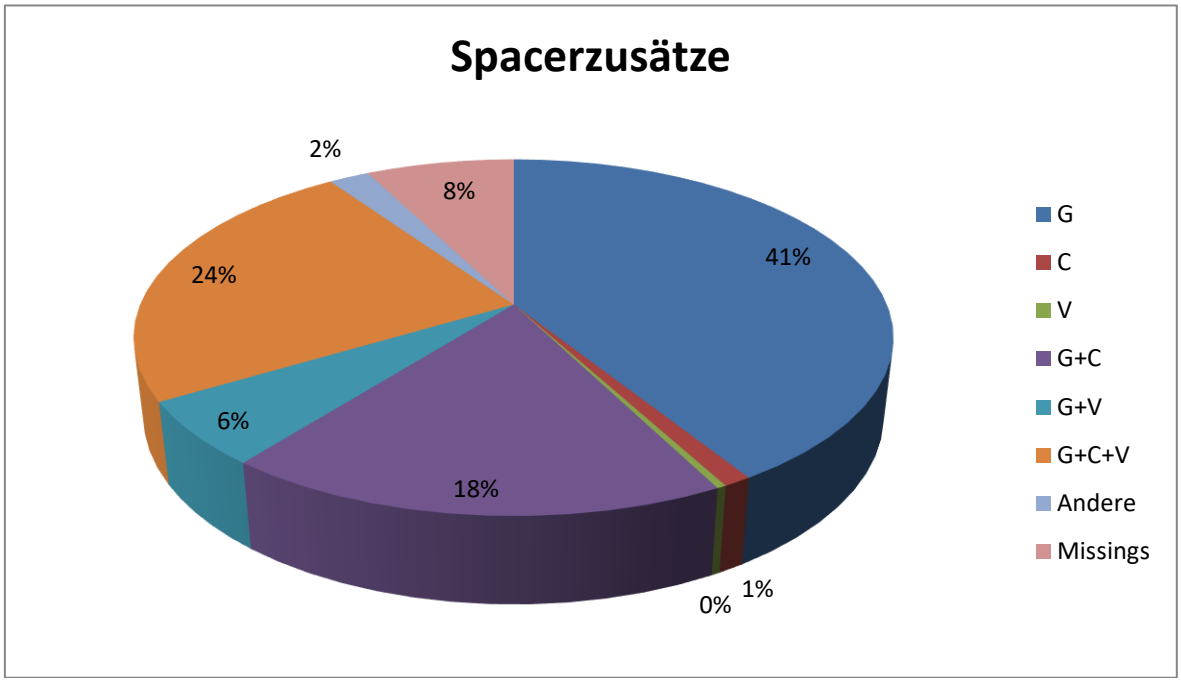


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung in Prozent (%) der antibiotischen Spacerzusätze bei der Behandlung einer periprothetischen Infektion am Hüft- und Kniegelenk im Studienkollektiv: Gentamicin (G), Clindamycin (C) und Vancomycin (V). Selten verwendte Substanzen wurden unter dem Begriff „Andere“ subsumiert und beinhalten: Cefotaxim, Fosfomycin, Sulbactam, Ampicillin und Flucloxacillin.

Vergleicht man die unterschiedlichen antibiotischen Spacerbeimischungen bezüglich der Häufigkeit ihres Auftretens anhand der Prothese, so fällt insbesondere der nahezu doppelt so hohe Einsatz der antibiotischen Dreifach-Kombination aus G , C und V bei den HG (16,66 %) im Vergleich zu den KG (9,25 %) auf. Auffällig war auch der vergleichsweise häufige und prothesenunabhängige Gebrauch von G als Monosubstanz (HTEP:19,17 %, KTEP:21,9 %), siehe Abbildung 18. Von 278 Spacern, ausgehend von 292, wurde eine durchschnittliche Liegedauer von 13,33 ± 11,87 Wochen (Range: 0-144 Wochen)

berechnet. Die Verweildauer des Spacers im KG (14,86 Wochen) war um ca. 2 Wochen länger als im HG (12,02 Wochen). Spacerwechseloperationen, sei es aufgrund rezidivierender Luxationen oder eines Spacerbruchs, wurden ebenso wenig erfasset wie Wechsel aufgrund eines veränderten Erregerspektrums.

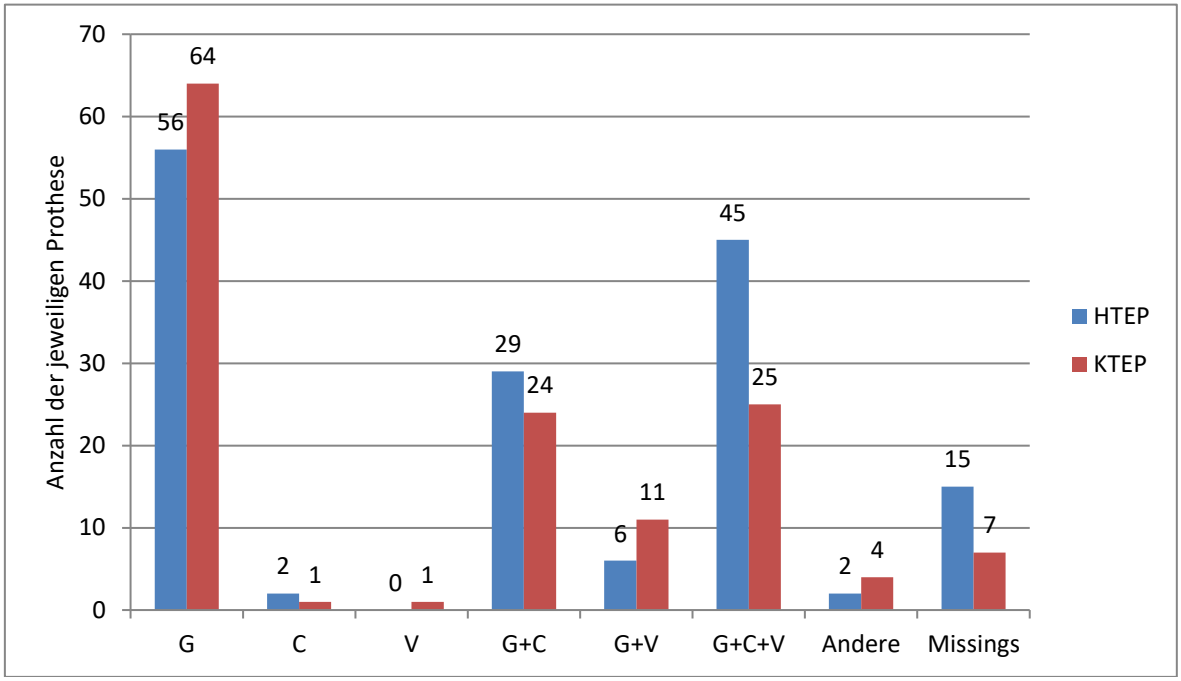


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der antibiotischen Spacerzusätze anhand der betroffenen Hüft- (HTEP) oder Knieendoprothese (KTEP) im Studienkollektiv. Verwendte Spacerzusätze allein und in Kombination. Gentamicin (G), Clindamycin (C) und Vancomycin (V). Selten verwendte Substanzen wurden unter dem Begriff „Andere“ subsumiert und beinhalten: Cefotaxim, Fosfomycin, Sulbactam, Ampicillin und Flucloxacillin.

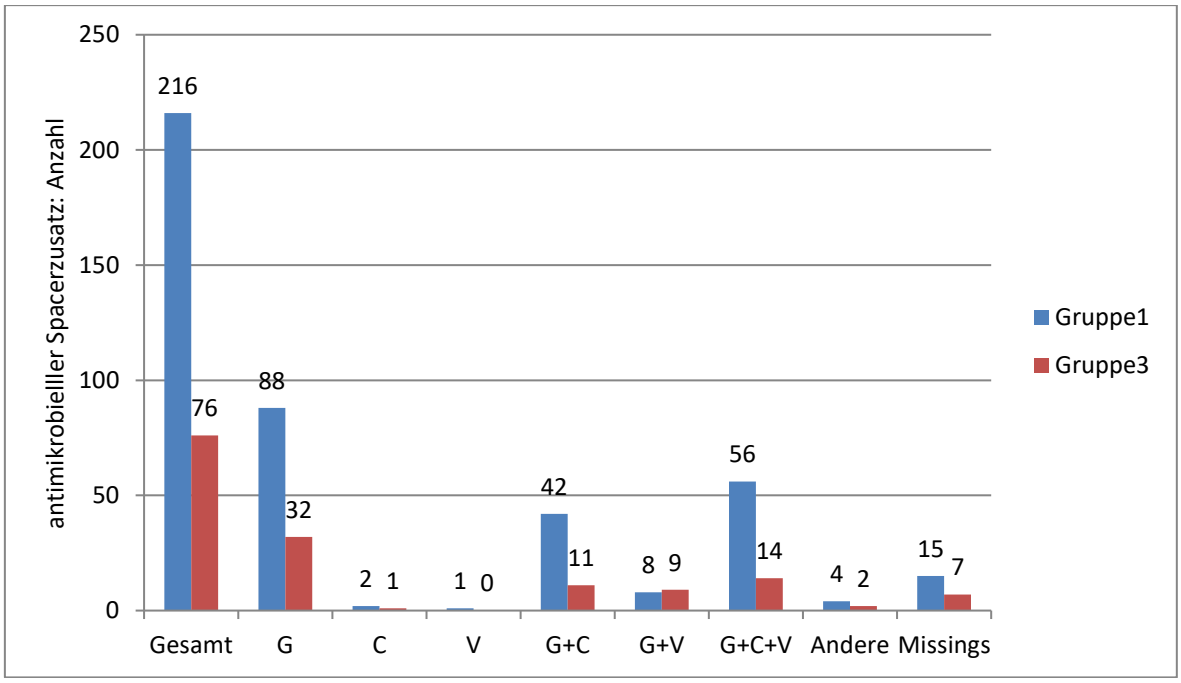


Abbildung 19: Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Spacerzusammensetzung anhand des therapeutischen Vorgehens (Gruppe 1 und 3) im untersuchten Patientenkollektiv, bezogen auf die Gesamtzahl aller Spacer (Gesamt) sowie in Bezug auf die im Einzelnen und in Kombination verwendten Spacerzusätze. Gentamicin (G), Clindamycin (C) und Vancomycin (V). Selten verwendte Substanzen wurden unter dem Begriff „Andere“ subsumiert und beinhalten: Cefotaxim, Fosfomycin, Sulbactam, Ampicillin und Flucloxacillin

Das Patientengut wurde anhand der unterschiedlichen antibiotischen Spacerbeimischungen gruppiert und anschließend dem operativen Verfahren (Gruppe 1 und 3) zugeordnet. Danach wurde für jede Gruppe abhängig vom operativen Verfahren das RR für eine Reinfektion betrachtet.

G als Monosubstanz zeigte hinsichtlich des Reinfektionsrisikos in Abhängigkeit vom jeweiligen operativen Vorgehen nur geringe Unterschiede (RR: 0,8; 1,1), sodass man keinen wirklichen Zusammenhang zwischen therapeutischem Vorgehen und Spacerzusatz herstellen konnte. Es sei allerdings angemerkt, dass G bei 120 Patienten aus dem Kollektiv eingesetzt wurde. Auf Grund des geringen Umfangs der Stichprobe von C (drei Patienten) und Vancomycin (ein Patient beim zweizeitigen Wechsel) als Monosubstanz war keine Aussage bezüglich eines signifikanten Zusammenhangs zwischen Ergebnis und Therapie möglich (Abbildung 19).

Die Kombination aus G und C wurde verhältnismäßig häufig benutzt. Es ergab sich ein gruppenabhängiges RR von 0,8 und 1,1, ähnlich der Anwendung von G als Monosubstanz.

Im untersuchten Kollektiv schien damit diese Spacerzusammensetzung das Operationsergebnis nicht übermäßig zu beeinflussen.
G und V wurde insgesamt 17 Mal als Antibiotikum dem Spacer beigemengt, was für jedes Verfahren eine relativ geringe Fallzahl von acht bis neun Patienten ergab. In Abhängigkeit des gewählten therapeutischen Vorgehens zeigten sich gegensätzliche Korrelationen bezüglich des Risikos des Wiederauftretens einer PPI bei Kombination von G mit V. Diese Kombination fand v.a. bei Problemkeimen Berücksichtigung. In diesem Zusammenhang ist es nachvollziehbar, dass sich in Gruppe 1 ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer fast 4,4-fachen Erhöhung für eine Reinfektion bei Anwendung dieses Verfahrens mit oben genannter Spacerkombination ergab. Unter einer leichten Variation des therapeutischen Verfahrens wie in Gruppe 3 verringerte sich allerdings das Ereignis eine erneute Reinfektion zu erleiden um fast 50 % (RR = 0,56) und die Spacerzusammensetzung schien im Kontext dieses operativen Vorgehens wirkungsvoll zu sein.
Die antibiotische Dreifachkombination aus G + C + V zeigte, abhängig vom therapeutischen Vorgehen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Reduktion des Reinfektionsrisikos (RR:0,6; 0,3) und damit auch einen Zusammenhang zwischen Wahl des Spacerzusatzes und Operationsergebnis: Das Reinfektionsrisiko wurde abhängig vom operativen Verfahren um 70 % (Gruppe 1, RR = 0,25) bis 30 % (Gruppe 3, RR = 0,65) reduziert.
Damit stellte die antimikrobielle Mehrfachkombination aus G + C + V (RR = 0,25 für Gruppe 1 und RR = 0,65 für Gruppe 3) im Kontext des untersuchten Patientenguts von 70 Patienten die beste Therapieoption dar, gefolgt von G + C. (Gruppe 1, RR: 0,78) und G als Monosubstanz in Gruppe 3 (RR: 0,83), die sich beide als gleich wirksam erwiesen. Demgegenüber sind die Ergebnisse der anderen Kombinationen bei geringer Fallzahl (ein bis neun Patienten) nicht repräsentativ.

3.4 Resektionsarthroplastik und Amputation

3.4.1 Arthrodese und Girdlestone-Situation

Bestanden nach ausgeprägter PPI massive Weichteildefekte und war die verbliebene Knochensubstanz zur Verankerung einer Revisionsprothese unzureichend und daher eine Reimplantation einer neuen Prothese nicht möglich, so beließ man das betreffende Gelenk exartikuliert und schuf am Kniegelenk eine dauerhafte Arthrodese und am

Hüftgelenk eine endgültige Girdlestone-Situation. Die Kniegelenksarthrodese erfolgte in dieser Studie fast ausschließlich mittels intramedullärer Osteosynthese. Des Weiteren besteht eine Indikation zur Versorgung des KG mit einer Arthrodese in dem Vorliegen eines insuffizienten Streckapparats, der nach Einbringung einer Revisionsprothese eine Streckung unmöglich macht. Auch Komorbiditäten, die nach erneuter Implantation einer Prothese keinen funktionellen Vorteil für den Patienten erwarten lassen, stellen eine Indikation zur Arthrodese dar. Zu bedenken gilt auch, dass Isiklar et al. [100] bei persistierender PPI zu einer rechtzeitigen Arthrodese zur Vermeidung einer späteren Amputation aufgrund von Weichteil- und Knochenverlusten raten, wie sie häufig bei wiederholten Revisionsprothesenimplantationen entstehen. Zur Durchführung einer Athrodese gelten die üblichen Voraussetzungen wie vor Implantation einer Revisionsprothese, die wären: Zwei Wochen nach Absetzung der antimikrobiellen Therapie das Vorliegen eines fehlenden mikrobiologischen Erregernachweises sowie eine anhaltende Normalisierung der Infektparameter im Blutserumspiegel [208].
Im Kollektiv konnte von 130 (94,89 %) von insgesamt 137 KG, die ein zweizeitiges Verfahren erhalten hatten (Gruppe 1 und 3), das Vorliegen eine Arthrodese geprüft werden. Davon hatten 35 Patienten (25,54 %) nach Abschluss der Therapie eine Kniegelenksarthrodese erhalten.
Von insgesamt 155 HG, welche dem zweizeitigen Vorgehen zugeordnet werden konnten (Gruppe 1 und 3), gelang zu 150 (96,77 %) die Prüfung einer Girdlestone-Situation. Bei 21 HG (13,55 %) konnte eine permanente Girdlestone-Situation (= Arthrodese) festgestellt werden.
Bezogen auf die Gesamtheit von 280 Prothesen wurde in knapp 8 % (7,50 %) der Fälle eine Girdlestone-Situation und in knapp 13 % (12,5 %) der Fälle eine Kniegelenksarthrodese gefunden (siehe Abbildung 28).

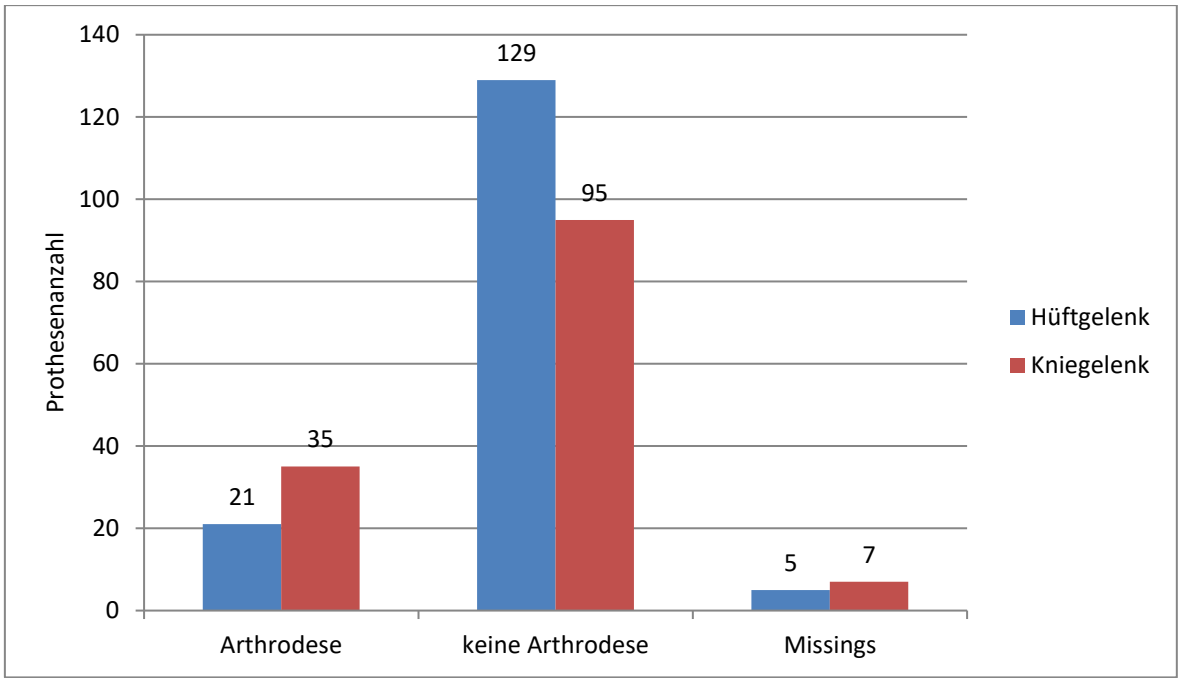


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung zur Resektionsarthroplastik (Girdlestone) am Hüftgelenk beziehungsweise zur Arthrodese am Kniegelenk bei periprothetischer Infektion im Studienkollektiv

3.4.2 Amputation

Eine Amputation des Kniegelenks wird als ultima ratio bei persistierender und unbeherrschbarer Infekteskalation wie drohender Sepsis und Sepsis angewendet. Eine weitere Indikation stellen auch solche Weichteil- und Knocheninfekte dar, welche eine Athrodese nicht mehr möglich machen [100].

Im Patientengut, bezogen auf 130 KG wurde insgesamt viermal (3,1 %) eine Oberschenkelamputation am KG durchgeführt. Wichtig ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass alle Patienten bis dahin keine zweizeitige Wechseloperation bei PPI erfahren haben. Im Weiteren sollen die Patienten kurz näher beschrieben werden um sich eine Vorstellung darüber machen zu können, unter welchen patientenbezogenen Bedingungen die Indikation zur Amputation gestellt wurde, selbst wenn die Schilderung der begleitenden Umstände unzulänglich bleibt. Alle Patienten waren zwischen 72–89 Jahre alt. Ein Patient hatte als Begleiterkrankung ein Chondrosarkom, zusätzlich bereits ein I&D erhalten und wies zugleich eine Fistelung auf. Der nächste Patient hatte bereits zweimal eine aseptische Wechseloperation erlebt, zeigte einen Zustand nach MRSA-Infektion sowie ein Ulcus cruris beidseits neben einem rezidivierenden Erysipel, einer absoluten Arhythmie bei Vorhofflimmern (AA bei VHF), einer tiefen

Beinvenenthrombose und einer chronisch venösen Insuffizienz. Bei einem anderen Patienten bestanden bereits in der Vorgeschichte multiple Weichteilrevisionen neben einem Diabetes mellitus und einer periprothetischen Fraktur. Zudem lag bei diesem ein Link-Rotationsknie mit chronischem Infektionszustand bei multiplen Keimnachweis vor. Der vierte Patient zeigte einen Zustand nach Lascheneinlage, eine AA bei VHF, Dekubitalulcera des Sitzbeins beidseits sowie einen Harnwegsinfekt.

3.4.3 Exitus

Im Rahmen des zweizeitigen Wechsels wurde das Auftreten von Todesfällen nachuntersucht. Eine Nachuntersuchung war von 285 von insgesamt 292 Patienten möglich. Bei 14 Patienten (4,9 %) kam es perioperativ d. h. im Verlauf des zweizeitigen Verfahrens (Gruppe 1 und 3) zum Exitus letalis. Von diesen hatten acht Patienten (2,8 %) eine PPI des HG und sechs (2,1 %) des KG.

3.5 Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern

Im nachfolgenden Ergebnisteil werden die spezifischen Voraussetzungen der Patienten (BMI, ASA, Fistelung und Nebendiagnosen) innerhalb der der unterschiedlichen Therapieregime untersucht und die entsprechende Reinfektionswahrscheinlichkeit (RR) eben in Bezug auf diese patientenspezifische Variable wie BMI, ASA, Fistelung und Komorbiditäten im Kontext des therapeutischen Vorgehens berechnet.

3.5.1 BMI und Operationsereignis

Das Kollektiv wurde in untergewichtige (BMI < 18,5 kg/m²), normalgewichtige (BMI < 25kg/m²) übergewichtige (BMI ≥ 25 kg/m²) und adipöse Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) klassifiziert und anschließend den operativen Verfahren zugeordnet (siehe Tabelle 11).

Die untergewichtigen Studienteilnehmer aus Gruppe 1 hatten ein mehr als vierfach so hohes signifikantes Risiko (RR = 4,3) eine Reinfektion zu erleiden als die Normal-, Übergewichtigen und Adipösen, die diesem therapeutischen Vorgehen zugeführt wurden. Untergewicht scheint somit das Reinfektionsrisiko beim zweizeitigen Wechsel zu erhöhen. Das beste operative Outcome zeigten die adipösen Patienten in dieser Gruppe (RR: 0,8). Beim operativen Verfahren der 2. Gruppe (I&D) war das Reinfektionsrisiko bei normalgewichtigen Patienten um mehr als das doppelte signifikant erhöht (RR = 2,2).

Beim Vergleich der Untergewichtigen der 3. Gruppe fand man wiederum einen statisch signifikanten Zusammenhang zwischen Operationsergebnis und Untergewicht: das Reinfektionsrisiko war hier 2,5-fach erhöht. Insgesamt fällt jedoch auf, dass die Gruppe der adipösen Patienten bei allen operativen Vorgehen die besten Ergebnisse erzielte (RR = 0,6-0,8).
Im untersuchten Kollektiv scheint somit vor allem Untergewicht das Reinfektionsrisiko zu erhöhen. In Gruppe 1 waren zu 33, in Gruppe 2 zu 12 und in Gruppe 3 zu 10 Patienten diesbezüglich keine Daten ermittelbar.

3.5.2 ASA und Operationsereignis

Im Kollektiv konnte von 355 Patienten (Missings 7) die Reinfektionswahrscheinlichkeit anhand der ASA-Klassifikation bestimmt werden (siehe Tabelle 12). Patienten der ASA 3 Gruppe zeigten in diesem Kontext eine signifikante Erniedrigung des Reinfektionsrisikos um mehr als 40 % (RR: 0,58). Korreliert man demgegenüber Patienten der ASA 5-Zugehörigkeit mit dem Reinfektionsrisiko, so ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer Erhöhung des Reinfektionsrisikos um fast das sechsfache (RR: 5,5). ASA 1-Patienten besaßen nach ASA 3-Patienten das niedrigste Reinfektionsrisiko. Auf Grund des nicht linearen Zusammenhangs zwischen der Höhe der ASA-Zugehörigkeit und der Zunahme des Therapiemisserfolgs sowie bei ansonsten nur geringgradigen Unterschieden im Outcome innerhalb der jeweiligen Gruppen bis auf die erwähnten Unterschiede im Ergebnis der ASA 3 und ASA 5-Gruppe, lassen sich die Ergebnisse nun wie folgt vereinfacht darstellen: bei den Patienten mit ASA 3-Klassifikation halbierte sich im Vergleich zu den anderen ASA-Gruppen das Reinfektionsrisiko, wohingegen die Patienten mit ASA-5 Klassifikation ein fast sechsfach erhöhtes Risiko für eine Reinfektion aufwiesen, allerdings unter der Einschränkung , dass nur fünf Patienten der ASA-5-Klassifikation angehörten. Auf Grund ihrer Häufigkeiten, gelten die Ergebnisse für die ASA-1- und 5-Klassifikation als nicht repräsentativ.
Des Weiteren wurde der durchschnittlich vorliegende ASA-Wert für jedes Therapieverfahren ermittelt, der bei allen Verfahren gleich war und bei ASA-3 lag.

Tabelle 15: Darstellung der American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikation in Zusammmenhang mit der Reinfektionswahrscheinlichkeit (RR) bei der Behandlung einer periprothetischen Infektion am Hüft- und Kniegelenk im Studienkollektiv, Gesamtzahl (n)

ASA (n = 355)	Häufigkeiten	Missings	RR	95 % Konfidenzgrenze	
ASA 1	1	7	1.2289	1.1648	1.2966
ASA 2	85	7	1.5467	0.9520	2.5128
ASA 3	230	7	0.5846	0.3677	0.9294
ASA 4	30	7	1.3798	0.6213	3.0645
ASA 5	2	7	5.4643	4.3124	6.9238

3.5.3 Fistel und Operationsereignis

Das Patientengut wurde über das Auftreten von Fistelung im Zusammenhang mit einer PPI untersucht. Danach geprüft, ob Fistelung zu einer Erhöhung des Reinfektionsrisikos innerhalb des therapeutischen Vorgehens führte. Beim operativen Vorgehen von Gruppe 1 und 3 stieg das Risiko einer erneuten Infektion im Vergleich zu Patienten ohne Fistel um ca. 70 %. Vergleicht man Patienten ohne Fistel der Gruppe 2 so findet man einen statisch signifikanten Zusammenhang zwischen Operationsereignis und Vorhandensein einer Fistel mit fast fünffacher (RR = 4,7) Erhöhung des Reinfektionsrisikos bei Fistelung, wobei in diesem Zusammenhang das Ergebnis relativiert werden muss, da es sich hier vermutlich um Salvage-Prozeduren handelte ohne das Ziel eine Infektfreiheit zu erreichen.

Im vorliegenden Patientengut erhöhte somit das Auftreten einer Fistel das Reinfektionsrisiko per se und unabhängig vom jeweiligen Therapieverfahren, jedoch den Ergebnissen der Werte nach mit Abstand am meisten beim I&D.

Tabelle 16: Untersucht wurde der Einfluss für das Vorliegen einer Fistel bei der Behandlung einer periprothetischen Infektion am Hüf- und Kniegelenk im Studienkollektiv in Bezug auf die Reinfektionswahrscheinlichkeit (RR) und damit die Wirksamkeit der Therapie im Kontext des unterschiedlichen therapeutischen Vorgehens (Gruppe 1−3), Gesamtzahl (n)

Operatives Vorgehen	Vorhandene Fistel	Missings	RR	95 % Konfidenzgrenzen	
Gruppe 1(n = 183): Fistel	43	33	1.7364	0.7904	3.8149
Gruppe 2(n = 58): Fistel	8	12	4.6875	1.2805	17.1591
Gruppe 3(n = 66): Fistel	17	10	1.6955	0.9753	2.9474

3.5.4 Komorbiditäten und Operationsereignis

Bei DM-Erkrankten aus dem Kollektiv (n=82) zeigte sich, dass Patienten, wenn sie dem zweizeitigen Wechsel zugeführt wurden, ein Risiko von weniger als 50 % für das Erleben einer Reinfektion hatten (RR = 0,5). Insgesamt erlitten drei Patienten von 46 mit zweizeitigem Verfahren eine Reinfektion. Von 16 Patienten mit DM aus unserem Kollektiv, die mittels I&D (Gruppe 2) therapiert wurden, hatten drei Patienten eine Rezidivinfektion und das Reinfektionsrisiko (RR = 2,0) verdoppelte sich im Vergleich zu den Patienten, welche nicht an DM erkrankt waren und welche demselben Therapieregime zugeführt wurden. Unter Berücksichtigung der Patientenfallzahlen lässt sich schließen, dass Patienten, die an DM erkrankt sind, am ehesten- sofern situativ keine allzu prekären Weichteilverhältnisse vorliegen- eine zweizeitige Wechseloperation erhalten sollten.

Bei Patienten, welche an aHT litten, reduzierte der zweizeitige Wechsel (= Gruppe 1) das Reinfektionsrisiko um 50 % (RR = 0,5), gefolgt von Gruppe 3 mit einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer Reinfektion um 40 % (RR = 0,6). Folglich sollten an aHT leidende Patienten ebenfalls einer zweizeitigen Wechseloperation zugeführt werden. In unserem untersuchten Patientengut und im Kontext des operativen Vorgehens (Gruppe 1 und 3) hatten DM und das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus keine negative Auswirkung auf das Outcome im Sinne einer erhöhten Reinfektionswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten ohne DM und ohne Bluthochdruck, sondern vielmehr sogar einen protektiven Wert in unserem Kollektiv.

Das Risiko bei KHK eine Reinfektion zu erleben reduzierte sich durch die Anwendung des zweizeitigen Vorgehens um 60 % (RR = 0,4). Das I&D (= Gruppe 2) erhöhte bei KHK das Infektionsrisiko um 50 % (RR = 1,5). Auch in diesem Kontext schien der zweizeitige Wechsel allen übrigen Verfahren überlegen.

Bei der HI erwies sich der zweizeitige Wechsel (= Gruppe 1) ebenfalls als das empfehlenswerte Vorgehen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für Infektfreiheit: Reduktion des Infektionsrisikos um 40 %-nach Anwendung dieses Verfahrens im Kontext o. g. Erkrankung (RR = 0,6). Das I&D (= Gruppe 2) zeigt hier wiederum das schlechteste Ergebnis. Bei Personen, welche nebenbefundlich an einer pAVK litten ergeben sich für Patienten der Gruppe 2 und 3 aufgrund zu kleiner Fallzahlen keine verwertbaren Ergebnisse.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion profitieren am meisten vom Vorgehen der zweizeitigen Wechseloperation (Gruppe 1), welche das Reinfektionsrisiko um 30 % (RR = 0,7) reduzierte und gilt somit im Kontext dieser Erkrankung als das beste Verfahren zur Infektsanierung.

Bei Patienten mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten COPD gilt das Verfahren der Gruppe 3 als am besten zur Behandlung einer PPI geeignet, da dieses hier das Reinfektionsrisiko um 60 % (RR = 0,4) senkte. Von einem I&D (= Gruppe 2) sollte unter allen Umständen abgesehen werden (RR = 6).

Bei Rheumatikern erbrachte der zweizeitige Wechsel (= Gruppe 1), das beste Ergebnis mit Reduktion des Risikos für eine Reinfektion um 30 % (RR = 0,7). Alle übrigen Verfahren sind ungeeignet, da sie eine Reinfektion wahrscheinlich machen würden (RR > 2,0).

Aktive Raucher profitierten in unserer Studie am meisten vom Verfahren der Gruppe 3 (RR = 1,0). In dieser zeigte sich im Vergleich zu den anderen Vorgehen (RR: 2,5-2,7) die besten therapeutischen Ergebnisse, selbst wenn sich auch dadurch das Reinfektionsrisiko nicht verringerte. Nichtraucher hatten gegenüber Rauchern ein gleich hohes Reinfektionsrisiko (RR = 1,0). Auch hier stellt das Vorgehen von Gruppe 3 das beste Verfahren dar mit einem knapp erhöhten Reinfektionsrisiko von 10 % (RR = 1,1).

Insgesamt war ein statischer Zusammenhang zwischen Alkohol und Operationsereignis auszumachen: Alkohol begünstigt generell das Reinfektionsrisiko.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der zweizeitige Wechsel ohne V.A.C.- System im Intervall im Kontext der Komorbiditäten, mit nur geringfügig schlechterem

Abschneiden bei Alkoholismus, den besten Therapieerfolg zeigte. I&D erfolgte häufig bei besonderen Risikopatienten, sodass die schlechteren Ergebnisse für diese (relativ kleine) Gruppe nicht überraschen.

4 Diskussion und Bewertung der Studienergebnisse

4.1 Geschlecht, Alter, BMI, ASA-Klassifikation

Vom untersuchten Patientenkollektiv waren 44 % der Patienten weiblich und 56 % männlich. Dies bestätigt das von Pederson at al. angenommene erhöhte Risiko bei Männern eine PPI zu erleiden [169]. Der Grund hierfür ist darin zu sehen, dass man bei männlichen Patienten von einem höheren Operationstrauma ausgeht, welches konsekutiv mit einer höheren Gewebsnekrose einhergeht. Anderseits scheint bei Männern die Hemmschwelle für die Entscheidung zu einer Revisionsoperation geringer zu sein [153].

Insgesamt ist dieser Sachverhalt jedoch umstritten [42, 137, 182]. Allerdings gilt anzumerken, dass tendenziell mehr Studien mit einem höheren Anteil an Frauen als an Männern existieren [153].

Das Alter der Studienteilnehmer betrug 69, 31 ±.11, 34 Jahre (J) (Median: 70,39; Range: 20,35–96,65). Über zwei Drittel (68 %) der Patienten befanden sich in der Gruppe der über 65-Jährigen und entsprachen somit den Angaben in der gängigen Literatur, welche den Häufigkeitsgipfel für das Auftreten einer PPI im Alter von 69 und 70 Jahren angeben [64, 45, 19]. Meehan et al. [153] postulierten hingegen in ihrer Studie aus dem Jahre 2014 einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Auftreten einer PPI und mechanischer Lockerung am Kniegelenk bei jüngeren Patienten (< 50 Jahre).

Dale et al. [42] konnten demgegenüber 2009 keine Korrelation zwischen Alter und Risiko für eine PPI ausmachen. Auch Kunutsor et al. 2016 [120] konnten in ihrem systematischen Review aus 66 Studien über den Einfluss des Alters auf die Inzidenz einer PPI keinen Zusammenhang feststellen.

Der durchschnittliche BMI von 353 Patienten zum Operationszeitpunkt betrug 29 ± 5,24 kg/m^2 (Median: 28,3). Die Studienteilnehmer waren damit in der Regel übergewichtig. Dieses Ergebnis entsprach grob dem Mittelwert der üblichen Literaturangaben von 27–33 kg/m^2 [149, 64, 45].

Mehrere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen hohem BMI und dem erhöhten Risiko postoperativer Komplikationen nach Gelenkersatz wie einer PPI.

Vergleicht man die BMI-Angaben mit unseren Ergebnissen, so stellt man fest, dass der Großteil der Patienten mit einer PPI übergewichtig oder adipös war. Grundsätzlich wird angenommen, dass Adipositas (BMI > 30 kg/m²) einen negativen Einfluss auf das Outcome nach Prothesenersatz hat [182]. Demgegenüber gibt es mehrere Hinweise, die nahelegen, dass die Höhe des BMI nur einen geringen Einfluss auf das postoperative Outcome hat und dieses vielmehr durch Komorbiditäten bestimmt wird [149, 212]. Des Weiteren wurde von Davis et al. 2011 [45] in einer prospektiven multivarianten Datenanalyse festgestellt, dass angeblich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PPI und Übergewicht bestehe, andererseits aber ein erhöhtes Risiko für andere Komplikationen wie Wundinfektionen vermutet werde. Demgegenüber postulierten Eka et al. 2015 [53] einen direkten Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Auftreten einer PPI. Demzufolge steigt das Risiko eine PPI zu erleiden exponentiell in Abhängigkeit vom BMI beispielsweise erhöhe sich das Risiko um das 3,3- fache bei einem BMI von > 40 kg/m^2 und bei einem BMI von > 50 kg/m^2 um das 21-fache. Des Weiteren steigt bei Adipositas (BMI > 30kg/m^2) das Risiko für das Erleiden einer PPI aufgrund der längeren Operationszeit und der zusätzlich assoziierten Komorbiditäten. Ebenso ist bei adipösen Patienten eine verringerte Antibiotikapenetration des Gewebes bekannt [120]. Daher sollten krankhaft fettleibige Patienten, die sich einer elektiven Gelenkersatzoperation unterziehen eine präoperative Gewichtsreduktion empfohlen werden um das Risiko einer PPI zu minimieren. Während die Festlegung einer absoluten BMI-Obergrenze noch aussteht, sollten Operateure versuchen, fettleibige und krankhaft fettleibige Patienten zu einer Optimierung des präoperativen BMI (unter 40 kg/m^2) zu motivieren [53]. Kunutsor et al. [120] stellten dahingegen auch eine vermehrte Tendenz für das Auftreten einer PPI bei Untergewichtigen gegenüber Normal- und Übergewichtigen aufgrund eines schlechten Ernährungszustandes und beeinträchtigter Immunabwehr fest. Auch in unserer Studie zeigten untergewichtige Patienten (n=9) im Vergleich zu normal-, übergewichtigen und adipösen Patienten in allen Therapieverfahren - mit Ausnahme des I&D - die schlechtesten Erfolgsquoten. Im Falle des zweizeitigen Wechsels wiesen diese sogar ein mehr als vierfach erhöhtes Reinfektionsrisiko auf (RR = 4,3). In allen Therapieverfahren zeigten adipöse Patienten die besten Ergebnisse (RR für Gruppe 1 = 0,8, Gruppe 2 = 0,8 und Gruppe 3 = 0,6). Anzumerken sei in diesem Zusammenhang, dass der durchschnittliche Body-Mass-Index zum Operationszeitpunkt

29 ± 5,2 kg/m^2 betrug und somit der Patient im Durchschnitt gerade noch adipös war und ein BMI von > 40 kg/m^2 nicht allzu häufig auftrat, der nach Eska et al. 2015 [120] das Risiko für das Auftreten einer PPI um mehr als verdreifacht. Insgesamt legen unsere Ergebnisse den Schluss nahe, dass wohl die Höhe des BMI nur einen geringen Einfluss auf das postoperative Outcome bei PPI hat, und dieses vielmehr durch Komorbiditäten und Komplikationen wie Wundinfektionen bestimmt wird [149, 45, 212] und man somit annehmen kann, dass die Risikofaktoren, welche zur Entstehung bzw. Persistenz einer PPI führen, identisch sind mit jenen, welche ein Reinfektion nach PPI verursachen. Der vor dem operativen Eingriff zur Behandlung der PPI erhobene ASA-Wert zur näheren Beurteilung des Gesundheitszustandes erbrachte bei 355 Patienten einen mittleren Wert von 2,8 ± 0,6 (Median: 3, 0 Range: von 1 bis 5). Damit hatten die untersuchten Patienten im Durchschnitt eine schwere Allgemeinerkrankung. Am häufigsten wurde ein ASA-Wert von 3 erhoben (64,7 %) gefolgt von ASA-2 (24,31 %). Hinsichtlich der ASA-Klassifikation fand sich eine Übereinstimmung mit den Daten von Mortazavi et al. [157] mit einem durchschnittlichen ASA-Wert von 2,76 und 2,81. Die Geschäftsstelle zur Qualitätssicherung im Krankenhaus (externe Qualitätssicherung Baden-Württemberg GeQiK, 2011) belegte in ihren Daten aus dem Jahre 2011 ebenfalls, dass der Großteil der Patienten mit PPI den ASA-Klassen II und III zuordenbar waren (46,5 % und 46,1 % in der GeQiK versus 24,31 % und 64,64 % in unserer Studie). Des Weiteren wird in zahlreichen Studien nie über die konkrete Höhe eines bestimmten ASA-wertes als Risikofaktor für die Entstehung einer PPI berichtet. Vielmehr findet man den Sachverhalt eines erhöhten ASA-Wertes per se, häufig nur in einer allgemeinen Reihung von Risikofaktoren für die Entstehung einer PPI innerhalb eines Jahres wie bilaterale Endoprothetik, allogene Transfusion, postoperatives Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Harnwegsinfektion und längere Krankenhausaufenthalte aufgezählt [179, 109]. Dem entspricht auch das von uns ermittelte, sechsfach erhöhte Risiko für eine PPI in der ASA-5-Klassifikation, allerdings unter der Einschränkung, dass nur zwei Patienten dieser Klassifikation angehörten (einer der Patienten mit ASA-5 verstarb unmittelbar bei septischem Krankheitsbild, der andere erhielt zunächst im RKU eine Girdlestone-Situation und später extern eine Reimplantation mit im Verlauf erneuter PPI auf Grund der er schließlich verstarb), gefolgt von der ASA-4-Klassifikation mit Erhöhung des Reinfektionsrisikos um knapp 40 %. Nicht erklärt

wird allerdings damit, das um fast die Hälfte reduzierte Risiko für das Auftreten einer PPI in der ASA-3-Klassifikation.

4.2 Einfluss von Begleiterkrankungen

Mit dem Einfluss und den Ursachen von Komorbiditäten in Zusammenhang mit dem Auftreten einer periprothetischen Infektion haben sich mehrere Studien befasst. So identifizierten beispielsweise Bozic et al. 2012 [23] 13 Komorbiditäten, welche unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko der Entstehung einer PPI assoziiert waren. In absteigender Reihenfolge nach ihrer Signifikanz angeordnet waren dies die kongestive HI, chronische Lungenerkrankungen, die präoperative Anämie, der DM, die Depression, Nierenerkrankungen, die pulmonal aHT, Adipositas, die RA, die Psychose, metastasierende Krebserkrankungen, die pAVK und eine Herzklapppenerkrankung. Aufgrund mangelnder Dokumentation konnten in unserer Studie nur Daten zu einigen der identifizierten Komorbiditäten nach Bozic et al. erhoben werden.

Allgemein wird Diabetes mellitus immer wieder in diesem Zusammenhang als ein wahrscheinlicher Risikofaktor einer PPI in der Literatur aufgeführt [19, 34]. In der hier vorliegenden Studie waren knapp 23 % der Patienten an einem DM erkrankt. Dies entspricht zwar grob der Prävalenz von DM, der > 70-jährigen in der Bevölkerung, die bei ca. 20 % liegt, allerdings liegt der Altersdurchschnitt des hier untersuchten Patientenkollektivs knapp unter 70 Jahren. Hierzu gibt es auch mehrere Studien, die sich mit dieser Thematik befassen; beispielsweise ergab sich in der Studie bei Walter et al. 2007 [234] mit 25 % und bei Mraovic et al. 2011 [158] mit 22 % ein vergleichbarer Anteil an Diabetikern, bei Choong et al. 2007 [34] waren es mit 28 % gering mehr Erkrankte und bei Malinzak et al. 2009 [139] mit 18,6 % gering weniger, sodass unser Studienergebnis sich sehr gut in diese Reihe vorausgegangener Studien einreihen lässt. Im Kontext dieser Erkrankung, die per se die Wahrscheinlichkeit einer Reinfektion erhöht, zeigte auch der zweizeitige Wechsel (Gruppe 1 und 3) die besten Ergebnisse mit einer Halbierung des Reinfektionsrisikos (RR: 0,5).

Im Patientenkollektiv dieser Studie waren 13% der Patienten Raucher. In einer multivarianten Analyse von 8 zusammengefassten Studien wiesen Raucher ein nahezu doppelt so hohes Risiko (RR: 1,8) für das Auftreten einer PPI gegenüber Nichtrauchern auf [120]. Im Vergleich zu Nichtrauchern (RR: 1,41) zeigten Raucher auch eine signifikant

erhöhte Rate an Wundinfektionen nach Gelenkersatz [219]. Dies spiegeln auch unsere Ergebnisse wieder. Tabakkonsum zeigte in der Gesamtschau aller Komorbiditäten die schlechtesten Ergebnisse für das Therapieverfahren des zweizeitigen Wechsels und des I&Ds (RR:2,7 und 2,5).

In unserer Studie konsumierten ca. 14 % der Patienten übermäßig viel Alkohol. Begünstigt nun ein Übermaß an Alkohol die Entstehung einer PPI?

Zum einen gelang es bisher nicht nachzuweisen, dass Alkoholabstinenz vor Gelenkersatz zur Risikoreduktion einer PPI beiträgt, wohingegen mehrere Studien eine verminderte Morbidität nach einer Periode der Alkoholabstinenz belegen [205, 220]. Auch konnte gezeigt werden, dass übermäßiger Alkoholkonsum (pro Woche) das Risiko postoperativer Komplikationen- starke Blutungen und Infektionen eingeschlossen- erhöhte [221, 92]. Tonnesen [220] sieht die postoperativen Komplikationen im Zusammenhang mit Alkoholmissbrauch als Ergebnis von Alkohol-induzierten Störungen der Immunantwort und als Folge der metabolischen Stressantwort, die wiederum den physiologischen Stress beim chirurgischen Eingriff erhöhen. Bereits der Konsum von zwei bis drei alkoholischen Getränken pro Tag stört die Funktion der Immunantwort [220, 177]. Zur Therapie einer PPI bei Alkoholikern erwiesen sich in unserer Studie der zweizeitige Wechsel mit V.A.C.- System und das I&D als gleichwertig. Beim alleinigen zweizeitigen Wechsel zeigte sich hingegen ein verdoppeltes Reinfektionsrisiko. Bei der Erhebung der Daten zeigten durchschnittlich ca. 32 % der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz. Dieser relativ hohe Anteil von Patienten mit chronischem Nierenversagen erklärt sich dadurch, dass diese Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung fünf- bis sechsmal häufiger einen endoprothetischen Gelenkersatz benötigen [130, 159]. In der Studie fand überdies keine Unterscheidung zwischen nierentransplantierten und hämodialysierten Patienten sowie nur medikamentös behandelten Patienten statt. Eka et al. [53] unterschieden in ihrer Studie 2015 hinsichtlich des Auftretens einer PPI bei chronischen Niereninsuffizienzpatienten zwischen nierentransplantierten und dialysepflichtigen Patienten. In beiden Gruppen wurde unabhängig voneinander ein höheres Risiko für die Entwicklung einer PPI festgestellt.

Die genaue Ursache für dieses erhöhte Risiko ist noch zu bestimmen, aber es ist wahrscheinlich multifaktorieller Genese. Multiple kombinierte Komorbiditäten bei diesen Patienten können kollektiv zu einer erhöhten Infektionsrate beitragen [139, 130].

Zusätzlich können immunsuppressive Therapien, die mit Nierentransplantation und Hämodialyse assoziiert sind, die Infektionsanfälligkeit erhöhen [139, 143]. Der zweizeitige Wechsel mit Reduktion des Reinfektionsrisikos um 30 %, erwies sich als die beste Therapieoption einer PPI im Zusammenhang mit dieser Erkrankung.
Die Prävalenz von RA liegt zwischen 0,5–1 %. Fast 5 % der Patienten mit einem künstlichen Gelenk leiden laut Studienlage [13] an einer rheumatoiden Arthritis. In unserer Studie lag bei ca. 6 % der Patienten neben einer periprothetischen Infektion gleichzeitig eine rheumatoide Arthritis vor. Mehrere Studien berichten über die RA als unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer PPI. Die Infektionsraten bei RA-Patienten liegen mit einem relativen Risiko von 1,7 (KI: 1,37–2,11) [120] höher als bei Patienten ohne RA (RR = 1,18) [104, 190, 216, 158] und bekräftigt somit unser Ergebnis mit einem vergleichsweise hohen Anteil an Patienten mit RA. Der zugrundeliegende Mechanismus, der dieses erhöhte Infektionsrisiko verursacht, wurde noch nicht gefunden. Allerdings deuten Berichte darauf hin, dass die Erkrankung selbst gemeinsam mit assoziierten komorbiden Zuständen und immunsuppressiven Therapien (mit TNF-Alpha und Interleukin-6 Inhibitoren wie zum Beispiel Methotrexat) zu einer erhöhten PPI-Anfälligkeit beitragen [216]. Kommt es zu einer PPI so zeigte sich der zweizeitige Wechsel als die beste Therapieoption (RR: 0,7). Allerdings werden in der Literatur als Grund für Behandlungsversagen und erhöhtes Reineinfektionsrisiko nach zweizeitigem Wechsel ein vorliegendes Lymphödem nach Kniegelenksersatz [119], das Vorhandensein einer Fistel [18, 157], eine vorausgehende Revision [11, 94] sowie eine RA angeführt [94].
Es fällt auf, dass sehr viele der Studienpatienten eine Herz-Kreislauf-Erkrankung aufwiesen, korrespondierend zum hohen Patientenalter (Altersdurchschnitt von knapp 70 Jahren) sowie der im Durchschnitt vorliegenden ASA-3-Klassifiaktion, gefolgt von der ASA-2-Klassifikation und der damit assoziierten multiplen anderen Komorbiditäten wie zum Beispiel ein erhöhter BMI-Wert, der sekundär ebenfalls zu Herz-Kreislaufproblemen führt. Mehrere Studien bestätigten auch, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen zur Entstehung einer PPI prädispositionieren [23, 158, 179]. Bozic at al 2011 [23] sieht insbesondere in der Herzinsuffizienz einen bedeutenden Risikofaktor. Pulido et al 2008 [179] nahm an, dass ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen auch auf die Tatsache zurückgeführt werden kann, dass diese Patienten eine massive Antikoagulation erhalten, die wiederum nach Einbringung einer Endoprothese ein

erhöhtes Risiko für postoperative Nachblutungen bedingt. Ferner neigen Patienten mit schweren HerzKreislauf-Erkrankungen und den damit verbundenen Wundheilungsstörungen auch dazu älter zu werden [179]. Der zweizeitige Wechsel ohne V.A.C- System zeigte (RR: 0,4-0,7) bei Herz-Kreislauferkrankungen die besten Ergebnisse.

4.3 Präoperatives Punktat und präoperatives Vorliegen einer Fistelung

Die Gelenkspunktion erfolgt in der Regel präoperativ. Gemäß der S1-Leitlinie für bakterielle Gelenkinfektionen ist die mikrobiologische Diagnostik von Flüssigkeiten und Gewebsanteilen der Abstrichuntersuchung vorzuziehen. Es konnte bei 174 (48 %) von 362 Patienten ein positives präoperatives Gelenkpunktat festgestellt werden. 102 Punktate (28 %) waren negativ und zu 86 (24 %) war keine Aussage möglich. Was das Ergebnis der negativen Gelenkpunktate anbelangt, so ist bekannt, dass eine negatives Gelenkpunktat nicht beweisend für eine Keimfreiheit ist, da bis zu 30 % falsch negative Ergebnisse möglich sind [204].

Die Ergebnisse der präoperativen Punktate der Synovialflüssigkeit von HG und KG lagen mit einer durchschnittlichen Zahl der Leukozyten von 85 x 10^3/µl gegenüber > 3000 pro µl in der punktierten Synovialflüssigkeit für die HG und mit 40 x 10^3/µl gegenüber 1700/µL für die KG über den in der Literatur geforderten Cutoff-Werten [189, 210]. Im Patientenkollektiv lag der Anteil der neutrophilen Granulozyten in der punktierten Synovialflüssigkeit für die Hüftgelenke im Durchschnitt bei über 82 %. In der Literatur gilt ein Anteil von über 80 % der neutrophilen Granulozyenfraktion in der Synovialflüssigkeit beim HG hochverdächtig für das Vorliegen einer PPI [189]. Beim KG liegt höchstwahrscheinlich eine PPI vor, wenn der Anteil der neutrophilen Granulozyten 65 % erreicht [210]. Mit einem durchschnittlichen Anteil von 80 % neutrophiler Granulozyten in den untersuchten KG gilt auch dieses Ergebnis als gut vereinbar mit dem Vorliegen einer PPI [210]. Allerdings gilt zu bedenken, dass falsch-positive Punktionsergebnisse häufiger bei einer Punktion im Bereich der Hüfte aufgrund der dort vorliegenden Standortflora auftreten und somit die Wertigkeit einer Kniegelenkspunktion im Vergleich zur Hüftgelenkspunktion höher liegt [10]. Durch wiederholte Durchführung kann die Sensitivität der Gelenkspunktion erhöht werden [166]. Allerdings sind die Ergebnisse des präoperativen Punktats selbst bei Erreichen der in der Literatur vorgeschlagenen

Cut-Off-Werte nie isoliert zu betrachten, sondern immer im Kontext patientenbezogener Ereignisse beispielsweise findet man eine Erhöhung der synovialen Entzündungszellen auch bei Vorliegen eines Hämarthrose oder postoperativ kurz nach der primären Implantation [216]. Ebenfalls können entzündliche Gelenkerkrankungen wie Rheuma auch zu einer Erhöhung der Leukozytenzahl in der Synovialflüssigkeit führen, was in den bisherigen Studien keine Berücksichtigung fand [216]. Auch scheint der optimale Schwellenwert für Leukozyten und die Fraktion der neutrophilen Granulozyten bei der Hüfte höher zu sein als bei Kniearthroplastiken, aber die Daten in der Literatur, die diesen Sachverhalt unterstützen, sind leider weniger robust [216]. Der Grund für den höheren Cut-off Wert bei HTEP als bei KTEP konnte in einer Studie auf die höhere Häufigkeit von Staph. aureus bei HTEP (44 %) im Vergleich zu KTEP (20 bis 24 %) zurückgeführt werden [216, 77]. Eine Infektion mit Staph. aureus ist mit einer höheren Gesamtkeimzahl der Zellen assoziiert als jene Infektion mit Koagulase-negativen Staph. [216, 77, 223]. Dies zeigte eine Studie, die die Ergebnisse von 201 HG, davon 55 mit PPI, auswertete. Der Cut-off-Wert für die Leukozyten lag hier bei 4200 Leukozyten pro Mikroliter und der prozentuale Anteil der Granulozyten bei 80 %. Eine weitere kleine Analyse von 27 Patienten mit Hüftgelenksersatz stellte hingegen in ihrer Studie einen Cut-off-Wert von 1715 Leukozyten pro µl fest [216].

Schließlich können auch schlecht artikulierende Metall-auf-Metall- Gelenkgleitpaarungen beim Hüftgelenk eine falsch erhöhte Zellzahl in der Synovialflüssigkeit bei Verwendung von automatisierten Zellzählern ergeben [216].

Auch bei den Ergebnissen der vorliegenden Studie gilt zu berücksichtigen, dass Begleiterkrankungen wie Rheuma, die Art des Erregers und der Zeitpunkt der Punktion, die ihrerseits wiederum die Zellzahl in der Synovialflüssigkeit erhöhen, nicht in die Ergebnisauswertung einbezogen wurden.

Das Vorliegen einer Fistel mit Gelenkkontakt wird von den meisten Studien als sicherer Beweis für eine PPI angesehen. Dies führte zur Aufnahme des Vorliegens einer Fistelung mit Gelenkkontakt als endgültiger Beweis für eine PPI in mehrere Konsensusdokumente [163, 167, 165]. Die IDSA-Definition für PPI sieht so auch in dem Vorhandensein einer Fistel mit Gelenkkontakt und zwei oder mehr sterilen Standortkulturen mit identischen Mikroorganismen den gesicherten Nachweis für eine PPI [163]. Insgesamt wurde in der Studie bei knapp einem Fünftel der Patienten (20, 72 %) eine Fistel festgestellt. Bezogen

auf das Hüftgelenk trat bei ca. 25 % der Fälle eine Fistel auf, beim KG waren es 16 %- wiederum bezogen auf die Gesamtanzahl. Das vermehrte Auftreten einer Fistelung beim Hüftgelenk könnte beispielsweise mit der Standortflora und mit der Häufung eines bestimmten Erregers (Staph. aureus, Enterococcus faecalis) in diesem Bereich zusammenhängen, dies zu untersuchen könnte möglicherweise auch Gegenstand zukünftiger Studien sein [216].

Wie sich in unserer Studie gezeigt hat, so erhöhte bereits das bloße Vorhandensein einer Fistel das Reinfektionsrisiko deutlich (RR: 1,7–4,7). Nach der gängigen Literatur sollte ein I&D, sofern dies patientenbezogene Umstände zulassen, bei Fistelung vermieden werden, da als Voraussetzungen für ein erfolgversprechendes I&D gelten, kurze Symptomdauer, stabiles Implantat und keine Fistelung [163, 154, 54]. Dies bestätigten auch unsere Ergebnisse mit einer fast fünffach erhöhten Wahrscheinlichkeit für das erneute Aufflackern einer PPI bei der Anwendung des I&Ds in Gegenwart von Fistelung. Damit stellte dieses Therapieverfahren auch die schlechteste Option in Falle von Fistelung in unserer Studie dar. Allgemein gilt bereits das Bestehen einer Fistel als unabhängiger Risikofaktor für eine Reinfektion [18, 157] und es erstaunt daher auch nicht, dass das Vorliegen einer Fistel auch in unserer Studie beim zweizeitigen Wechsel ohne V.A.C. das Reinfektionsrisiko um fast 70 % erhöhte, wobei in diesen Fällen von einer Salvage-Prozedur auszugehen ist.

4.4 Blutparameter

Bei der Diagnose einer PPI dienen Blutuntersuchungen der Beurteilung der Wirtsreaktion auf das infektiöse Pathogen [216]. Die Leukozytenzahl im Serum wird typischerweise als Teil der routinemäßigen Diagnostik zum Zeitpunkt der initialen Evaluation veranlasst, ist aber durch eine geringe Sensitivität von 45 % in seiner Aussagekraft limitiert, obwohl die angegebene Spezifität von 87 % in einigen Konstellationen durchaus nützlich sein kann [16]. In unserer Studie wurden im Durchschnitt weder vor (8, 98/µl ± 6, 01/µl) noch nach Sanierung (8,13/µl ± 6, 31 µl) oder vor Reimplantation (6,34/µl ± 2,44/µl) große Schwankungen in der Leukozytenzahl bei einer Obergrenze von 10 500 pro Mikroliter festgestellt. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in der Studie von Randau at al 2014 wieder, in der Laborparameter von 120 Patienten - aufgeteilt in drei Gruppen - mit septischer, aseptischer Lockerung und einer Kontrollgruppe mit aseptischer Revision ohne

Zeichen von Lockerung und Infektion. Folgende Laborparameter wurden untersucht: Leukozytenanzahl und CRP im Serum sowie Interleukin 6 im Serum und Punktat. Es fand sich in keiner der drei Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Leukozytenzahl im Gegensatz zu den anderen erhobenen Laborparametern, die jeweils einen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollgruppe und septischer Lockerung zeigten. Es sei erwähnt, dass IL-6 im Gelenkaspirat sich im vorliegenden Studiendesign als der vielversprechendste Parameter zur Unterscheidung zwischen PPI und aseptischer Lockerung zeigte [181]. Da die im Serum bestimmte Leukozytenzahl in der Diagnostik der PPI keine hohe diagnostische Wertigkeit bei der Überlegenheit anderer Laborparameter einnimmt, findet man auch in der gängigen Literatur nicht allzu viele Studien hierzu. Einzig in der Abgrenzung zu anderen Krankheiten und als Mittel zur Diagnosesicherung bei der Rheumatoiden Arthritis gegenüber degenerativen Gelenkerkrankungen, bakteriellen Gelenkinfektionen oder der Gicht, spielt die Synovialanalyse eine nicht unbedeutende Rolle. In diesen Fällen setzt man die Synovialanalyse als diagnostisches Mittel zur Differenzierung einer niedriggradigen Synovitis (mit degenerativen Arthropathien assoziiert) zu einer hochgradigen Synovitis (mit rheumatischen Erkrankungen assoziiert) [117]. Der Vorteil der Bestimmung der Leukozytenzahl im Serum ist in der raschen, unkomplizierten und kostengünstigen Verfügbarkeit zu sehen [216]. Nach IL-6 nimmt der CRP-Wert zur Diagnosestellung einer PPI mit einer Sensitivität von 88 % und einer Spezifität von 74 % den größten Stellwert unter den üblichen Laborparametern ein [16]. Kombiniert man den CRP-Schwellenwert von 10 mg/ l mit dem BSG-Schwellenwerte von 30 mm / h konnte die Sensivität für eine PPI auf 96 % erhöht werden [216]. In unserer Studie ergab sich ein CRP-Mittelwert von 45,1 mg/l ± 77,1 mg/l (Median: 12,7 mg/l, Range: 0, 01–427 mg/l) bei einer Gesamtzahl von 333 Patienten. Damit liegt unser CRP deutlich über dem in der Literatur geforderten Cut-off-Wert, wobei keine alters-und geschlechtsspezifische Unterscheidung vorgenommen wurde und auch keine Nebenbefunde berücksichtigt wurden wie Rheuma, die von Natur aus mit erhöhten Entzündungswerten assoziiert sind [10, 227, 125]. Der 5 bis 12 Tage nach operativer Sanierung ermittelte CRP-Wert ergab bei 326 Patienten einen fallenden Mittelwert von 31,54 mg/l ± 38,98 mg/l (Median: 12,97 mg/l, Range: 0,01–238,53 mg/l) und verhielt sich entsprechend dem natürlichen CRP-Verlauf, welcher 3 Tage nach dem Operationsereignis, sollte es nicht zu einer Infektion kommen, fallen sollte. 3 Wochen

nach dem Eingriff hatte sich der CRP wieder normalisiert. Die Reimplantation erfolgt im Normalfall nach 3 Monaten unter der Prämisse einer erfolgreich behandelten PPI, sodass von einer CRP-Normalisierung bei Abwesenheit anderer entzündlicher Begleiterkrankungen oder Infektionen auszugehen war.
Der mittlere CRP-Wert unserer Studie lag nach 3 Monaten bei 7,04 mg/l mit einer Standardabweichung von 19,75 mg/l (Median: 2,10 mg/l, Range: 0,0–256 mg/l) und entsprach somit dem zu erwartenden CRP-Verlauf.

4.5 Operative Verfahren

4.5.1 Standzeit und Gruppenbildung zum Sanierungsverfahren

Anhand der Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Infektion und der Implantation, also der Standzeit einer Prothese, kann man verschiedene Typen der PPI unterscheiden, die potenzielle Rückschlüsse auf die Pathogenese und die Erreger der Infektion zulassen [250, 251]. Die Infektklassifikation beruht in dieser Studie auf der ursprünglichen Einteilung nach Zimmerli at al [224], da diese eine klare zeitliche Zuordnung anhand eindeutiger Kriterien, entsprechend der Standzeit der Prothese, ermöglicht und so genauere Daten erhoben werden konnten. Die aktuelleren Einteilungen, welche Bezug auf die Symptomdauer nehmen, ließen sich retrospektiv bei dem großen Patientenkollektiv, insbesondere in Bezug auf die späte bzw. hämatogene Infektion nicht entsprechend evaluieren. Für die akute Infektion, mit Beginn innerhalb der ersten vier Wochen nach dem Indexereignis, ließ sich nach der Einteilung von Winkler at al ein Kollektiv von 100 Patienten (28 %) ausmachen. Nach Zimmerli et al waren 142 (39 %) Patienten einer Spätinfektion, 132 (37 %) einer verzögerten Infektion und 78 (22 %) einer Frühinfektion bei insgesamt 10 Missings zuordenbar. Im Vergleich zu Winkler et al erhielten von diesen 362 Patienten 216 (59,67 %) Patienten eine zweizeitige Wechseloperation (Gruppe 1), 70 (19,34 %) ein alleiniges I&D (Gruppe 2) und 76 (20, 99 %) Patienten ein kombiniertes Verfahren aus zweizeitigem Wechsel und I&D (Gruppe 3). Zu welchen Therapieverfahren, die unterschiedlich klassifizierten Infektionstypen jeweils zugewiesen wurden, war nicht Gegenstand unserer Studie. Inwiefern neben einer akuten hämatogenen Infektion mit kurzer Symptomdauer oder ein schlechter Gesundheitszustand oder aber andere Umstände für die Wahl des I&Ds entscheidend waren, blieb unklar. Generell wird im Falle von Frühinfektionen ein I&D angeraten. Nun

lagen in unserer Studie 78 Frühinfektionen vor und es wurde nur 70 Mal ein I&D durchgeführt. Es gilt an dieser Stelle zu betonen, dass nach Parvizi et al 2013 [168] auch bei späten hämatogenen Infektionen ein I&D durchgeführt werden kann, sofern das Ereignis („exciting event“) nicht länger als 3 Wochen zurückliegt oder die Symptomdauer von maximal drei Wochen nicht überschritten wird. Sicher ist nur, dass mindestens 8 Patienten mit Frühinfektion einem umfangreicherem Therapieregime zugeführt wurden. Gründe hierfür könnten beispielsweise der Nachweis eines schwer therapierbaren Erregers, eine große Weichteilbeteiligung oder ein entsprechendes patientenbezogenes Risikoprofil sein [224, 234, 170]. Bei 292 (Gruppe 1 und 3) Patienten (81 %) war der zweizeitige Wechsel in das Therapieregim integriert. In der Literatur wird dieses therapeutische Vorgehen bei schwer therapierbaren Erregern, massiver Weichteilgewebsbeteiligung, Fistelgängen, und Risikopatienten empfohlen [224, 234, 170]. Auch stellt es das aussichtsreichste Therapieverfahren mit den höchsten Heilungsraten dar, was vermutlich auch die Entscheidung des Chirurgen für dieses Therapieregime beeinflusst haben könnte. So zeigte eine zusammengefasste Auswertung der Literaturrecherche eine kumulierte Eradikationsrate für den zweizeitigen Wechsel beim Hüftgelenk von 87–100 % [20, 114, 58, 214, 65, 151] und beim Kniegelenk von 72–95 % [119, 203, 157, 89, 79, 87]. 75 Patienten wiesen zudem eine Fistel auf, welches ein I&D von vornherein ausschloss [18, 78]. Dies kann neben den anderen Gründen auch die Ursache für die Durchführung von gering mehr Wechseloperationen (78 Frühinfektionen bei 70-fachem I&D) sein.

Die Primärimplantation, d. h. die Standzeit einer Prothese, betrug im Kollektiv (362 Patienten) im Durchschnitt bis zur Entstehung einer PPI 38,39 ± 51,41 Monate (Median: 17,00; Range: 0,50–312,00), d. h. ca. > 3 Jahre und entspricht in der klassischen Einteilung nach Zimmerli at al [250,251] einer hämatogenen Spätinfektion durch Streuung eines entfernt liegenden Infektionsherdes und stellten daher a priori eine Indikation zum zweizeitigen Wechsel dar. Allgemein sei festgestellt, dass in unserem Kollektiv eine zweizeitige Wechseloperation (292 = Gruppe 1 und 3) ca. viermal häufiger als ein I&D (=70 Patienten) durchgeführt wurde.

4.5.2 Erregerspektrum

Von 236 positiven intraoperativen Abstrichen (= 64,80 %), von insgesamt 358 untersuchten, wiesen 82 % eine Monoinfektion und 18 % eine Mischinfektion auf. Die vergleichsweise hohe Quote an Monoinfektionen verhält sich in unserer Studie analog zur Häufigkeit des Auftretens einer PPI nach der klassischen Infektklassifikation in eine Frühinfektion (78 Patienten), verzögerte Infektion (132 Patienten) und Spätinfektion (142 Patienten). Nach Angaben in der Literatur tritt eine polymikrobieller PPI in bis zu 35 % der Fälle bei einer Frühinfektion auf. Mit einem Anteil von < 20 % kann hingegen eine Mischinfektion zu jedem Zeitpunkt nach Prothesenimplantation auftreten, passend zu unserem Ergebnis von 18 % [12, 13, 38, 172]. Eine andere Literaturrecherche ergab, dass 56 % aller polymikrobiellen PPI innerhalb der ersten 90 Tage nach Implantation auftreten im Vergleich zu nur 29 % der monomikrobiellen PPI in diesem Zeitraum [144]. Dies erklärt wiederum das starke Übergewicht der Monoinfektionen in unserer Studie, in der verzögerte und späte Infektionen insgesamt einen Anteil von 78 % ausmachten. Ein Grund für das vermehrte Auftreten einer polymikrobiellen Infektion bei Frühinfektionen ist möglicherweise in der Inokulation von mehreren Mikroorganismen zum Zeitpunkt der Operation zu sehen [216]. In der Literatur findet man bezüglich des Auftretens kulturnegativer Infektionen eine große Spannbreite von 5 bis 34 % [20, 136]. Demgegenüber war unser Ergebnis von 35 % durchaus mit dem oberen Schwellenwert dieser Studien vergleichbar. Diese große Variationsbreite ist wahrscheinlich auf eine Reihe unterschiedlicher Faktoren innerhalb der Studien zurückzuführen wie die Verwendung von präoperativen antimikrobiellen Substanzen, dann der unterschiedlichen Definition eines positiven Kulturergebnisses und schließlich auch auf die Ungewissheit, ob eine positive Kultur nicht zuletzt durch eine Kontamination entstanden war [216]. In welchem Ausmaß eine vorausgehende Antibiotikatherapie oder Probenkontamination bei unseren Ergebnissen eine Rolle spielte, ist unklar. Allerdings findet man Hinweise in der Literatur, die nahelegen, dass das wahre Auftreten einer kulturnegativen PPI wohl eher im Bereich von 7 bis 15 % liegt [216]. Eine groß angelegte Studie berichtet zudem über ein von Median von 3,5 Jahren nach Implantation für das Auftreten einer kulturnegativen PPI [15], und somit sind kulturnegative PPI eher mit verzögerten und Spätinfektionen assoziiert. Demnach tritt in den ersten 3 Monaten nach Implantation nur bei 15 % der Fälle eine kulturnegative PPI auf [216]. Da in unserer Studie von 352 PPI 78 (22 %)

Frühinfektionen auftraten, lässt sich vor diesem Hintergrund zumindest ansatzweise unser verhältnismäßig hoher Wert von 35 % erklären. Dennoch gilt nach wie vor die antimikrobielle Therapie als wichtigster Risikofaktor für den Erhalt eines kulturnegativen Ergebnisses [138] vor sattgehabter PPI, postoperativer Wunddrainage und vaskulärer Insuffizienz, die ebenfalls als Risikofaktoren für das Ergebnis einer kulturnegativen PPI gelten [216]. Mit einem prozentualen Anteil von 67 % waren Staph. spp., gefolgt von Strept. spp. (11 %) und Enterokokken spp. (6 %) die häufigsten Erreger einer PPI in unserer Studie. Stellt man diese Werte den Daten aus anderen Studien gegenüber so zeigen diese annährend vergleichbare Anteile von 50–60 % für Staph. aureus und koagulase-negative Staph. für PPI des HG und KG [216]. Von diesen 67 % waren wiederum 45 % koagulase-negative und 22 % koagulase-positive Staph. (Staph. aureus) [63]. In aktuellen Studien wird jedoch beschrieben, dass unter identen patientenbezogenen Voraussetzungen annährend gleich viele PPI durch Staph. aureus und coagulase-negative Staph.-Arten verursacht werden [216]. In unserer Studie ergab sich ein Verhältnis von 67 % koagulase-negativer Staph. spp. zu 33 % koagulase-positiver Staph. spp. Des Weiteren können koagulase-negative Staph. ssp zu jedem Zeitpunkt nach Implantation einer Prothese eine PPI verursachen und zählen so auch zur zweithäufigsten Ursache für eine PPI-Frühinfektion. Gleichzeitig stellt diese Gruppe von Erregern auch eine der häufigsten Ursachen für eine verzögerte oder späte PPI dar [216]. Zuletzt muss bei diesem überproportional hohen Anteil an koagulase-negativen Staph. spp.in unserer Studie (45 %) auch eine Kontamination bei der Probengewinnung diskutiert werden, da diese natürlicherweise die Haut- und Schleimhäute besiedeln.

Staph.aureus und aerobe gram-negative Bacillus spp. verursachen laut Literaturangaben zusammen ca. 60 % der PPI-Frühinfektionen [216]. Gleichzeitig ist aber Staph. aureus auch häufig an hämatogen verursachten PPI (> 1 bis 2 Jahre Implantation) beteiligt [216]. Patienten mit Staph. aureus PPI weisen zudem häufig multiple medizinische Komorbiditäten auf [194], wobei DM in 30 bis 40 % [197] vorhanden ist und RA in 10 bis 20 % [132, 185] der Patienten auftritt. Deutlich seltener kann eine PPI-Spätinfektion auf relativ avirulente Mikroorganismen, die intraoperativ verschleppt wurden zurückgeführt werden [216]. In unserer Studie wurden jedoch diese Zusammenhänge nicht im Einzelnen untersucht.

Auch Strept. und Enterokokken können Erreger von PPI sein. Jedoch spielen sie im

Vergleich zu den Staph. spp. nur eine untergeordnete Rolle. Zusammen machen sie laut der gängigen Literatur etwa 10 % der Fälle aus [216]. Das Auftreten einer PPI mit Strept. spp. wird in der Literatur mit unter 10 % angegeben [216]. Unsere Studie ergab eine Quote von 11 %.

Eine noch seltenere Ursache für eine PPI stellen Enterokokken dar. Sie werden in 12 bis 15 % der Fälle beim Auftreten von hauptsächlich polymikrobiellen Frühinfektionen gefunden [38, 172]. Sehr selten wird von einer monobakteriellen Enterokokkeninfektion durch hämatogene Streuung vom Magen-Darm- oder Harntrakt ausgegangen [216]. Wir stellten einen Anteil von 6 % Enterokokken spp. im Patientenkollektiv fest und nehmen daher an, dass dieser Erreger bei frühen Mischinfektionen nachgewiesen wurde. Auch die übrigen noch seltener vertretenen Erreger lassen sich vor allem bei Mischinfektionen finden [216]. Hingegen sind Pilzinfektionen mit einem in der Literatur beschriebenen Anteil von unter einem Prozent eine sehr kleine Gruppe von Erregern, die eine PPI verursachen können. Des Weiteren werden 80 % der Pilzinfektionen einer Candida spp. zugeordnet [97, 230]. In unserem Patientenkollektiv waren 1,6 % der PPI mit einer Candida-spp.-Infektion assoziiert. Die meisten Pilz-PPI treten laut Literatur nach Revisionsoperationen auf [230, 176]. Als Risikofaktoren gelten zudem eine bestehende bakterielle PPI, eine vorausgehende antimikrobielle Therapie, sowie eine immunsuppressive Therapie und Diabetes [216, 176, 43].

4.5.3 Spacerzusammensetzung und Liegedauer des Spacers

Zur Durchführung einer lokal wirksamen antimikrobiellen Therapie und um die Gliedmaßenlänge zu erhalten implantiert beim zweizeitigen Wechsel einen antimikrobiell augmentierten PMMA- Platzhalter in den Gelenkraum [216, 62]. Im Kollektiv (n = 362) wiesen 292 Patienten (= 80,66 %) einen Spacer bzw. Platzhalter auf, welcher aus Knochenzement und einer Beimischung aus einer antimikrobiell wirksamen Substanz bestand. Von 270 Spacern (= 74,59 %) konnte der antimikrobielle Wirkstoff bestimmt werden. Die eingesetzten antibiotischen Spacerzusätze-allein oder in Kombination- stellten sich in absteigender Häufigkeit angeordnet wie folgt dar:
G (41,10 %), G + C + V (23,97 %), G + C (18,15 %), G + V (5,82 %), Andere (2,08 %), C (1,03 %), V (0,34 %). Zwei oder mehr antimikrobielle Substanzen können in einem einzigen Abstandshalter zur Abdeckung eines breiteren Erregerspektrums enthalten sein

[56, 33]. In unserer Studie wurden knapp gleich viele Spacer mit einem einzigen Antibiotikum (= 52 %) wie mit mehr als nur einem Antibiotikum (2–3) augmentiert. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der hohe Anteil von Infektionen mit nur einem Erreger (82 %) bei gleichzeitigem Vorliegen eines teilweise komplizierten Keimspektrums sein. Des Weiteren spielt bei der Auswahl der antimikrobiellen Substanzen die Erregerbestimmung und die Resistenztestung eines positiven präoperativ gewonnenen Punktates eine große Rolle. Ein Antibiotikum muss zudem grundsätzlich über unterschiedliche physikalisch-chemische Eigenschaften verfügen, um mit PMMA wirkungsvoll kombiniert werden zu können: Gute Wasserlöslichkeit und hohe initiale Freisetzungsrate, breites antibakterielles Wirkspektrum, bakterizide Wirkung in niedriger Konzentration, wenige resistente-von primär klinischer Relevanz-Keime, geringe Proteinbindungsfähigkeit, geringes allergenes Potential, geringer Effekt auf die Stabilität des Knochenzementes, thermische Stabilität und keine chemische Reaktion mit Bestandteilen des Knochenzements [56, 228, 128]. Das Aminoglykosid-Antibiotikum G hat sich diesbezüglich in zahlreichen Studien bewährt [235, 93, 105]. Davon lässt sich auch ableiten, warum G allein oder als Kombinationspartner in 96 % der Fälle in unserer Studie verwendet wurde. Zusätzlich besitzt G ein breites antibakterielles Wirkspektrum und erfasst auch die - insbesondere für Knocheninfektionen verantwortlichen - Staph. aureus-Stämme neben anderen gram-negativen Problemkeimen [233]. Allerdings weist G in seinem Wirkspektrum auch eine Strep.-Lücke auf. In unserer Studie gehörten überdies - wie oben beschrieben - 67 % der nachgewiesenen Erreger einer Staph.-Subpopulation an.

Auch erfasst G aufgrund seiner hohen lokalen Wirkstoffkonzentration häufig noch Erreger, die nach dem gebräuchlichen Antibiogramm nur als mäßig oder nicht sensibel eingeordnet werden [232, 27]. Dies ist neben den anderen Vorteilen auch einer der Gründe für den häufigen Einsatz von G in unserem Patientenkollektiv. C als Lincosamid-Antibiotikum eignet sich nach seinem physikalisch-chemischen Eigenschaften ebenfalls gut zur Knochenzementbeimischung. Es zeigt insbesondere bei Staph.-Infektionen eine synergistische Wirkung mit G, die in Kombination zu einer Potenzierung der antibakteriellen Wirkung führt [191, 69]. Dies erklärt auch die Quote von 42 % (G + C + V = 24 % und G + C = 18 %) für den kombinierten Einsatz von G mit C Zur Anwendung von C als Monosubstanz findet man in diesem Kontext in der aktuellen

Literatur nur sehr wenig, was wiederum seine Bedeutungslosigkeit als Monosubstanz zur Antibiotkaaugmentation bei PMMA-Spacern unterstreicht. Analog dazu enthielten nur 1 % der Spacer in unserer Studie einzig eine Augmentation mit C. Bezüglich seiner allgemeinen antibakteriellen Wirksamkeit ist bei C eine gute Wirkung auf Anaerobier und grampositive Kokken (inklusive Strept.) bekannt. Demgegenüber findet man in der aktuellen Literatur viele Studien zur Antibiotikaaugmentation von Spacern mit G und V, insbesondere befassen sich diese auch mit den unterschiedlichen Grammangaben der jeweiligen Komponenten [216, 214, 65, 147, 68, 33]. G wird auch häufig in Kombination mit V verwendet [216, 147]. Während andere antimikrobielle Mittel, einschließlich β-Lactame, Makrolide, Amphotericin B und Fluconazol, in ausgewählten Situationen Verwendung finden, wird V in Kombination mit einem Aminoglycosid am häufigsten verwendet [20, 41, 29, 11]. Auch in unserer Studie wurde V fast ausschließlich kombiniert mit G angewendet und nur in einem Fall als Monosubstanz eingesetzt (0, 3 %). Zusätzlich gilt in diesem Zusammenhang auch weiterhin der Einsatz von V als Therapiealternative und Reserveantibiotikum bei bakterieller Resistenz aufgrund seiner ausgezeichneten Wirksamkeit wie diese zum Beispiel bei Methicillin-resistenten Staph. aureus-Infektionen vorliegt [191, 69]. Nach Spacerimplantation schließt sich eine in der Regel vier bis sechswöchige systemische, speziell gegen das Pathogen gerichtete, antimikrobielle Therapie an. Daraus folgt eine zwei- bis sechswöchige antibiotikumfreie Zeitspanne [136, 11], in der der Patient auf Anzeichen einer persistierenden Infektion achten sollte. Zusätzlich werden in der Phase zur Therapieevaluation typische Entzündungsmarker bestimmt und Gelenkpunktate ausgewertet [216]. Bei Nachweis einer fortlaufenden Infektion kann ein Wiederholungsdebridement durchgeführt werden, typischerweise gefolgt von einer weiteren antimikrobiellen Therapie bevor die Reimplantation einer Prothese erneut erwogen werden kann [216]. Somit ergibt sich in Abhängigkeit von der Dauer der Antibiotikatherapie eine ca. sechs- bis zwölfwöchige Liegedauer für den Spacer. In unserer Studie hatten 278 Spacer eine durchschnittliche Liegedauer von 13,33 ± 11,87 Wochen (Range: 0–144 Wochen). Ein Grund für die verlängerte Verweildauer von Spacern in unserer Studie, insbesondere auch für diejenige des KG von knapp 15 Wochen (vs. HG mit 12 Wochen) ist wohl neben einer fortbestehenden Infektion auch auf perioperative Ereignisse bei der Spacerimplantation zurückzuführen, die eine Reimplantation zunächst ausschließen [216]. In dieser Patientengruppe kann ein artikulierender oder nicht

artikulierender PMMA-Spacer auf unbestimmte Zeit verbleiben. Obwohl die Verwendung von Spacern als primär zeitlich limitierte Maßnahme von 6–12 Wochen gilt, können artikulierende Spacer in solchen „besonderen“ Situation auch eine vernünftige Therapiealternative über einen längeren Zeitraum darstellen sowie die Funktionalität des Gelenks sicherstellen [216].

4.5.4 Operationserfolg und Spacer

Die antimikrobielle Mehrfachkombination aus G + C + V (RR = 0,25 für Gruppe 1 und RR = 0,65 für Gruppe 3) stellte in unserer Studie die beste Therapieoption einer PPI bei Reduktion des Reinfektionsrisikos zwischen 30 bis 70 % dar. Der Grund hierfür ist multifaktoriell.

Zunächst deckt eine antimikrobielle Mehrfachkombination bereits ein breiteres Erregerspektrum ab und die Wahrscheinlichkeit eines erregerspezifischen antimikrobiellen Effekts steigt [147, 229]. Zudem waren in unserer Studie knapp 80 % der Erreger grampositive Kokken und V als Kombinationspartner gilt als Reseveantibiotikum bei bakterieller Resistenz grampositiver Erreger [198, 199]. Weiterhin beruht die Konzentration des dem PMMA beigemischten und in die Synovialflüssigkeit freigesetzten Vancomycins hauptsächlich auf der Menge des im Spacer enthaltenen G [216, 147] und G als Kombinationspartner erweitert wiederum seinerseits das Wirkspektrum, indem es neben grampositiven Kokken zusätzlich gram-negative Problemkeime erfasst [216, 147]. Nun wurde dieser bereits sehr wirksamen Kombination aus V und G zur Wirksamkeitssteigerung noch C zugefügt, das laut Literatur bei Staph.-Infektionen in Kombination mit G zur Potenzierung der antibakteriellen Wirkung führen soll [191, 69]. Aufgrund dieser Darstellung lässt sich die Überlegenheit der Dreifachkombination aus G + C + V sehr gut nachvollziehen. Demgegenüber erklärt sich jedoch nicht die in unserer Studie gefundene gleich gute Wirksamkeit von G als Monosunstanz gegenüber der kombinierten Anwendung von G mit C mit Reduktion des Reinfektionsrisikos um 20 %. Demnach müsste die Kombination aus G und C wirksamer sein [191, 69]. Ein Erklärungsversuch könnte sein, dass in unserem Patientenkollektiv nur 18 % der Infektionen auf Staph. aureus-Infektionen (ohne MRSA) zurückzuführen waren, für welche nur diese beschriebene Wirkungspotenzierung der Kombinationspartner G und C gilt [191, 69]. Zuletzt sei in diesem Zusammenhang auch auf die hohe lokale

Wirkstoffkonzentration hingewiesen, aufgrund derer G häufig noch Erreger erreicht, die nach dem herkömmlichen Antibiogramm nur als mäßig oder nicht sensibel eingeordnet werden [232, 27] und somit dessen gutes Therapieergebnis zumindest ansatzweise erklären könnte. Da die Ergebnisse der Antibiotika-augementierten Spacer in unserer Studie zur Risikoverminderung einer PPI eine große Spannbreite von 20-70 % aufwiesen, ist es wichtig sich neben den vielen, insbesondere auch mechanischen Vorteilen einer Spacerbehandlung, einen Risikofaktor zu vergegenwärtigen. Es besteht Grund zur Annahme, dass PMMA-Abstandshalter erst eine Oberfläche für mikrobielle Adhäsion bereitstellen, die dann die Bekämpfung und Eradikation einer PPI erschweren [216]. Daher haben einige Forscher vorgeschlagen antimikrobiell beladene PMMA-Abstandshalter bei bestimmten Mikroorganismen wie den „difficult-to-treat“-Erregern wie zum Beispiel. SCV und Pilzen nicht einzusetzen [224, 195].

4.5.5 Arthrodese und Girdlestone-Situation

Den Resektionszustand einer Hüftprothese bezeichnet man als Girdlestone-Situation, die in hohem Maße zur Kontrolle der Infektion und Schmerzlinderung beitragen kann [32, 84]. Allerdings entsteht in der Regel ein erheblicher Beinlängenunterschied und die Patienten benötigen zur Fortbewegung Hilfsmittel. Anzumerken sei, dass grundsätzlich eine neue Prothese bei Girdlestone-Situation zu einem späteren Zeitpunkt implantiert werden kann, sofern dies als angemessen erscheint [179]. Demgegenüber sind einige Patienten nach Kniegelenksarthrodese in der Lage sich durch die zusätzliche mechanische Unterstützung, die die Arthrodese bietet, fortzubewegen [60]. Dies könnte erklären, weshalb in der Literatur seltener eine Girdlestone-Situation nach Hüftprothesenimplantation als nach Knieprothesenversorgung beschrieben wird [216]. Auch in unserer Studie wurde fast doppelt so häufig eine Kniegelenksarthrodese als eine Hüftgelenkresektion (KG = 26 %, HG = 14 %) durchgeführt.

4.6 Amputation

Eine Amputation des Oberschenkels wird als ultima ratio bei unbeherrschbarer Infekteskalation angewendet. Diese Methode zur Behandlung einer Infektion bei primärer Knieprothese stellt allerdings eine Ausnahmeoption dar und wird nur bei 0,1 % der Fälle durchgeführt [216, 200]. Im Vergleich dazu beträgt der Prozentsatz an Patienten mit

bereits gescheiterter zweizeitiger Wechseloperation bei PPI, die einer Amputation zugeführt werden, 14-25 % [136, 90, 135, 36]. In unserem Patientengut wurde insgesamt mit einem Anteil von 3,1 % eine Amputation des KG nach Primärimplantation - ohne vorausgehende zweizeitige Wechseloperation - durchgeführt, deren Verzicht in unserer Studie vermutlich dem Alter und der Begleitumstände geschuldet war wie zum Beispiel Zustand nach Chondrosarkom (siehe Material und Methodik, Amputation 3.4.2).

4.7 Mittlerer Nachuntersuchungszeitraum

Zwischen Operation und Nachuntersuchung waren bei unserer Erhebung im Durchschnitt drei Jahre (36,02 Monate ± 26,65 Monate, Range: 12–152 Monate) vergangen. In mehreren Studien zum Outcome nach PPI lassen sich ähnliche Angaben finden, aber auch unterschiedliche Ansätze. Bei Ekpo et al. [55] lag beispielsweise der mittlere Nachuntersuchungszeitraum bei vier Jahren und bei McPherson et al und Lee et al. [152, 126] bei knapp zwei Jahren. Tande at al [216] wählten Nachuntersuchungsintervalle von 2,5 und > 10 Jahren nach dem Eingriff als Outcome um zwischen kurzfristigen, mittelfristigen und langfristigen Operationsergebnissen zu unterscheiden. Das Problem eines zu kurzen Nachuntersuchungszeitraumes ist darin zu sehen, dass PPI mit langer Latenzzeit durch die Maschen des Nachuntersuchungszeitraumes fallen und somit nicht als solche erkannt werden [224]. Gestaltet sich der Nachuntersuchungszeitraum zu lang, so stehen aufgrund von Tod und Umzug weniger Daten zur Evaluation des Outcomes zur Verfügung.

4.8 Gesamtmortalität zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und im Speziellen beim zweizeitigen Wechsel

Es ist anzunehmen, dass die perioperative Mortalitätsrate bei Patienten mit einer zweizeitigen Wechseloperation sowohl unterschätzt als auch von Ergebnissen, die sich mit der Kontrolle der Infektion nach Operation befassen in den Hintergrund gestellt wird [216]. Nur wenige Autoren haben bisher über die 90-Tage-Mortalität in dieser Patientengruppe berichtet. Die Mortalität der zweizeitigen Wechseloperation, scheint sowohl in der perioperativen Phase als auch innerhalb des Folgeintervalls hoch zu sein [55]. In einer Studie von Berend et al. [17] findet man für die zweizeitige Wechseloperation eine 90-Tage-Mortalitätsrate von 4 % analog zu unserem Wert von

knapp 5 % (14 Patienten von 285). Demgegenüber betrug in einer kleinen Studie zum zweizeitigen Wechsel von Ekpo et al. [55] (19 Patienten) die 90-Tage-Mortalitätsrate 0 % allerdings bei einer Gesamtsterblichkeit von 16 % (3 von 19 Patienten). Im Hinblick auf die Mortalitätsrate unter Verwendung eines I&Ds findet man in großen Studien eine Quote von 3 bis 4 % [38, 143] und in anderen groß angelegten Studien für verschiedene Management-Strategien eine Mortalitätsrate von 2 % [12, 96]. Des Weiteren zeigte eine Studie eine Sterblichkeit von 7 %, in welcher eine PPI mit Staph. aureus mittels I&D therapiert wurde, was möglicherweise die Virulenz des Erregers und den konkomitierenden akuten Beginn der systemischen Infektion widerspiegelt [132]. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren in unserer Studie knapp 7 % der Patienten (25 von 362), unabhängig vom jeweiligen Therapieverfahren, verstorben.

4.9 Definition und Auswertung des Operationserfolges

Der Therapieerfolg einer PPI wurde in der Literatur in den letzten drei Jahrzehnten variabel definiert. Dies führt zu Schwierigkeiten beim Vergleich verschiedener Studien und Managementstrategien. Einige Autoren definieren zum Beispiel einen Behandlungserfolg einfach als Fehlen von Anzeichen oder Symptomen einer Infektion zu einem definierten Follow-up-Zeitpunkt, unabhängig von der bis dahin erfolgten weiteren Therapie [138, 172, 14]. Demgegenüber sind andere Studien in der Definition des Behandlungserfolgs restriktiver. Sie beinhalten Gründe für einen Therapiemisserfolg wie zum Beispiel die Notwendigkeit einer weiteren Revisionsoperation, unabhängig vom jeweiligen Grund [136] genauso wie die zusätzliche oder andauernde antimikrobielle Therapie über den initialen Therapieverlauf hinaus [197, 131] sowie das Vorliegen einer nicht funktionellen Prothese [225]. Daher wurde jüngst eine Definition des Behandlungserfolges von einem Expertengremium vorgeschlagen [49]. In dem entsprechenden Dokument ist der Therapieerfolg als Fehlen von klinischen Symptomen einer Infektion und als Fehlen eines Erregernachweises neben anderen Bedingungen definiert, wie dem Fehlen eines erneuten chirurgischen Eingriffes bei derselben Infektion sowie dem nicht-Auftreten von Letalität im Zusammenhang mit der PPI. Gleichzeitig bietet dieses Konzept auch eine zeitliche Rahmenvorgabe für die Bewertung des Behandlungserfolges in kurzzeitige, mittelfristige und langfristige Ergebnisse, die als 2, 5 und 10 oder mehr Jahre nach der Operation definiert sind. Überdies stellt diese Definition

einen Leitfaden für künftige Studien dar und kann dazu dienen, die Evidenz der Studien zu vereinheitlichen. Des Weiteren kann diese Definition auch hilfreich sein, um Patienten über die Bedeutung und die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Ergebnisses vor der Operation zu informieren [216].

Nach der vom Expertengremium festgelegten Definition der erfolgreichen Therapie bei PPI zeigte sich unsere Definition des Therapieerfolges analog mit Ausnahme des dort festgesetzten Nachuntersuchungszeitraumes von 2, 5 und > 10 Jahren.

4.10 Sanierungsverfahren und Operationsergebnis

4.10.1 I&D

Beim I&D liegt die in der Literatur berichtete Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs bei Infektionen unterschiedlicher Erreger durchschnittlich zwischen 31 bis 82 % [115, 143, 38, 209, 238, 116, 28, 56, 161]. Die mittelfristige Erfolgsquote betrug in einer Studie bei Hüftpotheseninfektionen 77 % [102], wohingegen die meisten anderen Studien nur kurzfristige Follow-up-Ergebnisse beinhalten. Systematische Reviews zeigen durchschnittliche Behandlungserfolge von 33 % für Knieprotheseninfektion [101] und 52 % für Hüft- und Knieprothesenfektionen [183]. Allerdings muss man bei den Ergebnissen dieser Studien berücksichtigen, dass viele dieser Reviews keine Therapieprotokolle mit Rifampicin-basierter Kombinationstherapie inkludierten, die sich bei durch Staph.-spp. verursachten PPI als vorteilhaft erweist [56, 246], und so möglicherweise die Ergebnisbewertung des I&Ds nicht unter idealen Bedingungen erfolgte. Insgesamt scheint auch kein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg bei HTEP und KTEP [143, 38, 139] zu bestehen. Eine Studie stellte auch ein schlechteres Outcome für die Behandlung einer PPI mittels I&D fest, welche durch aerobe gram-negative Bacillus spp. hervorgerufen wurde gegenüber der Behandlung einer PPI mit anderen Erregern [96]. Dem ist entgegenzuhalten, dass mehrere andere Studien vergleichbare Erfolgsraten bei dieser Erregerspp zeigten [1, 145]. Dies erklärt sich durch den Einsatz von Fluorchinolonen, die den Therapieverlauf bei diesen Erregern günstig beeinflussen soll [102]. Bei PPI mit Staph. aureus kann die Erfolgsrate für dieses Verfahren in Kombination mit einer antibiotischen Therapie, bestehend aus Rifampicin und Flurchinolen, bei Therapieerfolg von bis zu 80 % bei der Evaluation im kurzfristigen Therapieverlauf zeigen [197].

Das Verfahren des I&Ds zeigt in der Behandlung von koagulase-negative Staph. assoziierten PPI ähnliche Ergebnisse wie bei Staph. aureus verursachten PPI, mit wahrscheinlich sogar noch höheren Erfolgsquoten als bei diesem [143, 116, 28].
In Bezug auf die Behandlung einer durch MRSA-verursachten PPI deuten kleine Studien darauf hin, dass die Erfolgsquoten selbst im Kurzzeitverlauf nur zwischen 18 bis 33 % liegen [24, 199].
Aus diesen Darstellungen lässt sich schließen, dass der Therapieerfolg neben der Art des Erregers (multisensibel und gute Therapiebarkeit) auch entscheidend von der adäquaten antibiotischen Therapie abhängt. Des Weiteren gelten für eine erfolgversprechende Therapie die üblichen Voraussetzungen wie die Möglichkeit der sicheren Verankerung der Prothese und das Vorliegen adäquater Weichteilverhältnisse. Auch sollte die Indexoperation nicht mehr als vier Wochen zurückliegen und die Symptomdauer bei hämatogen verursachter Infektion weniger als drei Wochen betragen [61]. Das I&D kann zu sehr guten Ergebnissen und unter Beachtung der Limitationen zu realistischen Erfolgsquoten von über 80 % führen. Dies bestätigt auch unser Ergebnis mit einer Erfolgsquote von 88 % (51 von 58).

4.10.2 Zweizeitiger Wechsel:

Der zweizeitige Wechsel stellt mit einer in mehreren Studien berichteten Erfolgsrate von 87 bis 100 % für HTEP [20, 114, 58, 65, 151] eine effektive Therapiemethode bei der Behandlung einer PPI dar. Eine systematische Überprüfung von 929 Patienten ergab eine Erfolgsquote von 89 % [123]. Langfristige Ergebnisse für die PPI am HG wiesen ebenfalls eine Erfolgsquote von fast 90 % auf [20].
Die Behandlung der PPI am KG zeigte beim zweizeitigen Wechsel eine Erfolgsrate im Bereich von 72 bis 95 % [119, 203, 157, 89, 79, 87]. Ein separater systematischer Review ergab demgegenüber Erfolgsraten von 82 bis 100 % [103]. Mittelfristige Ergebnisse deuteten eine Erfolgsrate von mehr als 90 % für die Gesamtheit aller Knieinfektionen an [203]. Des Weiteren wurde bei der Behandlung kulturnegativer PPI kein signifikanter Unterschied im Therapieergebnis zwischen zweizeitigem Wechsel und I&D festgestellt [15]. Unsere Erfolgsquote von 87 % (160 von 183) für PPI des HG und KG entsprach somit den gängigen Literaturangaben. Lokale oder systemische patientenbezogene Faktoren mit einem erhöhten Risiko eines Therapieversagens bzw. einer Reinfektion umfassen ein

Lymphödem nach der Indexoperation, das Vorhandensein einer Fistel [18, 157], eine bereits stattgehabte Revision [11, 94] und eine RA [94].

4.10.3 Zweizeitiger Wechsel mit V.A.C.- Therapie

Speziell zu dieser Kombination liegen im Zusammenhang mit PPI keine Ergebnisse vor. Auf die in der Literatur berichteten Ergebnisse des zweizeitigen Wechsels wurde im Gegensatz zur V.A.C.- Therapie bereits eingegangen, weshalb hier nun kurz über die Ergebnisse bzw. den Einsatz der V.A.C.- Therapie bei PPI berichtet werden soll. Obwohl die Wirksamkeit der V.A.C.- Therapie bei der Behandlung von Wundinfektionen nachgewiesen ist, wurden nur vier Berichte über die Verwendung des V.A.C.- Systems im Infektionsmanagement nach Knie- oder Hüftprothesenimplantation identifiziert [111]. Kelm et al. [110] berichteten über einen Therapieerfolg mittels des herkömmlichen V.A.C.- Systems bei neun von zehn Patienten mit Frühinfektionen nach Hüftprothesenimplantation. Lüdemann et al. [134] behandelten 17 Fälle von Frühinfektion nach Hüftprothesenersatz mittels V.A.C.- Therapie. Eine Infektionspersistenz oder Reinfektion wurde in 8 Fällen festgestellt (47 %, Follow-up nicht gemeldet). Gleichzeitig konnten Fleischmann et al. [66] zeigen, dass exponierte Implantate durch V.A.C.- Applikation erhalten werden können und eine Überwucherung mit Granulationsgewebe eintritt. Trotz seiner Vorteile wie die Bildung von Granulationsgewebe, Erhöhung der bakteriellen Clearance, Verringerung des interstitiellen Ödems und sicherer Ablauf der Wundflüssigkeit wird das V.A.C.- System in der Behandlung von PPI nicht oft eingesetzt [111]. Allerdings gilt hier zu berücksichtigen, dass das V.A.C- System v.a. bei problematischen Wund- und Weichteilverhältnissen durchgeführt wird und so bereits eine initiale Negativauslese stattfindet, welche eine schlechtere Statistik für den Einsatz des V.A.C.- Systems relativiert. Kelm at al 2009 [111] empfiehlt eine Anwendung des V.A.C- Systems in Fällen von anhaltender Fistelung oder einer Frühinfektion nach Prothesenimplantation. Auch die Deckung von debredierten und klaffenden Wundrändern ist durch verschiedene Schwammformen und Schwammgrößen relativ problemlos möglich. In Fällen von hochvirulenten Erregern ist die V.A.C.- Therapie jedoch kritisch zu bewerten. Des Weiteren stellen intakte Weichteilverhältnisse eine wesentliche Voraussetzung zur Entwicklung und Aufrechterhaltung des Vakuums dar. In unserer Studie zeigte der zweizeitige Wechsel kombiniert mit der V.A.C.- Therapie das

schlechteste Ergebnis mit einer Erfolgsquote von knapp 60 % (39 von 66) und liegt damit unter den in der Literatur berichteten Ergebnissen der anderen Verfahren.

5 Zusammenfassung

Unsere retrospektive Studie untersuchte die Ergebnisse des Irrigation and Debridement und der zweizeitigen Revision mit und ohne Vacuum-Assisted Closure-Therapie (V.A.C-Therapie) im Intervall bei einer periprothetischen Infektion (PPI) des Hüft- und Kniegelenks. Hierbei wurde besonders auf die erfolgreiche Infektsanierung der jeweiligen Verfahren, die Rolle der patientenabhängigen Einflussfaktoren und die jeweiligen Blutparameter eingegangen. Auch wurde untersucht, ob es Unterschiede hinsichtlich der Reinfektionswahrscheinlichkeit (RR) - höhere oder geringere RR- auf Grund der Wahl des operativen Vorgehens im Kontext verschiedener Komorbiditäten gab. Eine retrospektive Auswertung der Resultate der präoperativen Aspirationspunktion in Hinblick auf Leukozytenzahl und prozentualen Anteil der neutrophilen Granulozyten sowie die Bestimmung der Häufigkeit des Auftretens einer Fistelung im Patientenkollektiv erfolgte ebenfalls. Ferner wurde auf das Erregerspektrum des intraoperativen Abstriches, die Liegedauer des Spacers und die Standzeit der Prothese eingegangen. Ein besonderes Augenmerk wurde auch auf die Infekteradikation in Zusammenhang mit den unterschiedlichen Antibiotka beladenen Spacerzusätzen gerichtet. Für die Studie wurden 440 Patienten ausgewählt, die im Zeitraum von Februar 1998 bis Dezember 2011 in der orthopädischen Abteilung der Universität Ulm im Rehabilitationskrankenhaus Ulm wegen einer PPI des Hüft- oder Kniegelenks in Behandlung waren und entweder eine zweizeitige Wechseloperation mit (Gruppe 3) oder ohne V.A.C-Therapie (Gruppe 1) im Intervall oder ein gelenkerhaltendes Verfahren mittels Irrigation and Debridement (Gruppe 2) erhielten. Die Infektklassifikation beruht in dieser Studie auf der ursprünglichen Einteilung nach Zimmerli at al. Nach dieser waren 39 Prozent (%) der Patienten einer Spätinfektion 37 % einer verzögerten Infektion und 22 % einer Frühinfektion bei insgesamt 10 Missings zuzuordnen. Die Standzeit einer Prothese betrug im Kollektiv im Durchschnitt bis zur Entstehung einer PPI etwa 38 Monate. Zwischen Operation und Nachuntersuchung waren bei unserer Erhebung im Durchschnitt drei Jahre vergangen. Vom untersuchten Patientenkollektiv waren 44 % der Patienten weiblich und 56 % männlich. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug circa (ca.) 69 Jahre. Bei den Komorbiditäten wurde zusätzlich untersucht, welches Therapieregime die besten Ergebnisse im Hinblick auf eine erfolgreiche Infektsanierung erbrachte. Zusammenfassend

lässt sich in diesem Zusammmenhang feststellen, dass der alleinige zweizeitige Wechsel den besten Therapieerfolg zeigte. Bei ca. 21 % der Patienten war eine Fistel vor Beginn der Behandlung des Infekts festgestellt worden, welche in unserer Studie grundsätzlich mit einem erhöhten RR assoziiert war. Die intraoperativen Abstriche wiesen in 82 % der Fälle eine Monoinfektion und in 18 % der Fälle eine Mischinfektion auf. Mit 67 % waren Staphylokokken-Subpopulationen die häufigsten Erreger. In knapp 8 % der Fälle wurde eine Girdlestone-Situation und in 13 % der Fälle eine Kniegelenksarthrodese gefunden. 3 % der Patienten erhielten eine Amputation am Kniegelenk. Bei knapp 5 % der Patienten kam es perioperativ zum Exitus letalis. Im Kollektiv erhielten 81 % der Patienten einen Spacer. Die eingesetzten antibiotischen Spacerzusätze - allein oder in Kombination - stellten sich in absteigender Häufigkeit angeordnet wie folgt dar: Gentamicin (G) mit 41,10 %, G mit Clindamycin (C) und Vancomycin (V) 23,97 %, G und C mit 18,15 %, G und V mit 5,82 %, Andere 2,08 % und C allein mit 1,03 % und V ebenfalls allein mit 0,34 %. Die Kombination aus der antimikrobiellen Mehrfachkombination aus G und C und V zeigte die besten Ergebnisse mit Reduktion des RR zwischen 30 bis 70 % und stellt somit eine adäquate Methode zur Behandlung komplizierter und PPI am Hüft- und Kniegelenk dar. Weiters war die zweizeitige Wechseloperation kombiniert mit einer V.A.C-Therapie im Intervall (RR für PPI: 1,89) im gemeinsamen Endpunkt - der Vermeidung einer Reinfektion -, gegenüber den anderen beiden operativen Verfahren deutlich unterlegen, wohingegen der zweizeitige Wechsel (RR für PPI: 0,46) und das Irrigation and Debridement (RR für PPI: 0,60) fast nahezu gleich gute Ergebnisse erbrachten bei geringer Überlegenheit des zweizeitigen Wechsels. Vergleicht man die Häufigkeiten der unterschiedlichen Sanierungsverfahren hinsichtlich einer erfolgreichen Sanierung untereinander, so erbrachte das Irrigation and Debridement mit einer Erfolgsquote von 88 %, dicht gefolgt vom zweizeitigen Wechsel mit 87 % die besten Resultate für eine PPI des Hüft- und Kniegelenks. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass das Irrigation and Debridement mit Austausch aller mobilen Komponenten und Erhalt der Prothese bei einer PPI des Hüft- und Kniegelenks, richtig angewendet wie zum Beispiel bei Frühinfektion oder akuter hämatogener Infektion sowie problematischen Wund- und Weichteilverhältnissen, im Vergleich zum zweizeitigen Wechsel gleich gute Ergebnisse erreicht mit einer Eradikationsquote von knapp 90%.

6 Literaturverzeichnis

1. Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, Peel TN, Daffy JR, Choong PF, Stanley PA: Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. Clin Microbiol Infect 17: 862–7 (2011)

2. Al Buhairan B, Hind D, Hutchinson A: Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: A systematic review. J Bone Joint Surg 90: 915–9 (2008)

3. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, Mc Lardy-Smith P, Berendt AB: Prospective evaluation of criteria for microbio-logical diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. J Clin Microbiol 36: 2932–9 (1998)

4. Austin MS, Ghanem E, Joshi A, Lindsay A, Parvizi J: A simple, cost-effective screening protocol to rule out periprosthetic infection. J Arthroplasty 23: 65–8 (2008)

5. Azzam KA, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, Bozic K, Della Valle C, Pulido L, Barrack R: Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. J Bone Joint Surg 91: 142–9 (2009)

6. Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J: Irrigation and Debridement in the Management of Prosthetic Joint Infection: Traditional Indications Revisited. J Arthroplasty 25: 1022–7 (2010)

7. Baek SH: Identification and preoperative optimization of risk factors to prevent periprosthetic joint infection. World J Orthop 5: 362–7 (2014)

8. Barberán J: Management of infections of osteoarticular prosthesis. Clin Microbiol Infect 12: 93–101 (2006)

9. Basu I, Howes M, Jowett C, Levack B: Girdlestones excision arthroplasty: Current update. Int J Surg 9: 310–3 (2011)

10. Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V: Diagnosis of periprosthetic Infection. J Bone Joint Surg 88: 869–82 (2006)

11. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, Mc Lardy-Smith P, Gundle R, Byren I: Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. J Antimicrob Chemother 65: 569–75 (2010)

12. Bengtson S, Knutson K: The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases. Acta Orthop Scand 62: 301–11 (1991)

13. Berbari EF, Hansen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, Osmon DR: Risk factors for prosthetic joint infection: case control study. Clin Infect Dis 27: 1247–54 (1998)

14. Berbari EF, Osmon DR, Duffy MC, Harmssen RN, Mandrekar JN, Hanssen AD, Steckelberg JM: Outcome of prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: the impact of medical and surgical therapy in 200 episodes. Clin Infect Dis 42: 216–23 (2006)

15. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, Gullerud R, Osmon DR: Culture-negative prosthetic joint infection. Clin Infect Dis 45: 1113–19 (2007)

16. Berbari EF, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, Steckelberg J, Osmon D: Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. J Bone Joint Surg 92: 2102–9 (2010)

17. Berend KR, Lombardi AV, Jr. Morris MJ, Bergeson AG, Adams JB, Sneller MA. Two-stage treatment of hip periprosthetic joint infection is associated with a high rate of infection control but high mortality. Clin Orthop Relat Res 471: 510–8 (2013)

18. Betsch BY, Eggli S, Siebenrock KA, Täuber MG, Mühlemann K: Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. Clin Infect Dis 46: 1221–6 (2008)

19. Bingham J, Clarke H, Spangehl M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B: The alpha defensin1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 472: 4006–9 (2014)

20. Biring GS, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP: Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. J Bone Joint Surg 91:1431–37 (2009)

21. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C: Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. J Bone Joint Surg 89: 94–9 (2007)

22. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, Berry DJ: Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. J Bone Joint Surg 94: 794–800 (2012)

23. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ: Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. Clin Orthop Relat Res 470: 130−7 (2012)

24. Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, Hanssen A, Azzam K, Parvizi J, Odum SM: The fate of acute methicillin-resistant Staphylococcus aureus periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. J Arthroplasty 24: 101−4 (2009)

25. Brandt C, Hott U, Sohr D, Daschner F, Gastmeier P, Rüden H: Operating room ventilation with laminar airflow shows no protective effect on the surgical site infection rate in orthopedic and abdominal surgery. Ann Surg 248: 695−700 (2008)

26. Brown KL, Hancock RE: Cationic host defense (antimicrobial) peptides. Curr Opin Immunol 18: 24−30 (2006)

27. Buchholz HW, Gartmann HD: Infection prevention and surgical management of deep insidious infection in total endoprosthesis. Chirurg 43: 446−53 (1972)

28. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, Mc Lardy-Smith P, Gundle R, Berendt A: One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. J Antimicrob Chemother 63: 1264−71 (2009)

29. Cabo J, Euba G, Saborido A, Gonzalez-Panisello M, Dominguez MA, Agullo JL, Murillo O, Verdaguer R, Ariza J: Clinical outcome and microbiological findings using antibiotic-loaded spacers in two-stage revision of prosthetic joint infections. J Infect 63: 23−31 (2011)

30. Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell JM, Smith PN: Quality of life after infection in total joint replacement. J Orthop Surg 16: 58−65 (2008)

31. Callaghan JJ, Katz RP, Johnston RC: One stage revision surgery of the infected hip. A minimum 10-year followup study. Clin Orthop Relat Res 369: 139-43 (1999)

32. Castellanos J, Flores X, Llusa M, Chiriboga C, Navarro A: The Girdlestone pseudarthrosis in the treatment of infected hip replacements. Int Orthop 22: 178–81 (1998)

33. Choi HR, Freiberg AA, Malchau H, Rubash HE, Kwon YM: The fate of unplanned retention of prosthetic articulating spacers for infected total hip and total knee arthroplasty. J Arthroplasty 29: 690 (2014)

34. Choong PF, Dowsey MM, Carr D, Daffy D, Stanley P: Risk factors associated with acute hip prosthetic joint infections and outcome of treatment with a rifampinbased regimen. Acta Orthop 78: 755−65 (2007)

35. Cierny G, DiPasquale D: Periprosthetic total joint infections: staging, treatment, and outcomes. Clin Orthop 403: 23−8 (2002)

36. Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ: A clinical staging system for adult osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 414: 7–24 (2003)

37. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ: Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. J Bone Joint Surg 94: 594–600 (2012)

38. Cobo J, Miguel LG, Euba G, Rodriguez D, Garcia-Lechuz JM, Riera M, Falgueras L, Palomino J, Benito N, Del Toro MD, Pigrau C, Ariza J: Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. Clin Microbiol Infect 17: 1632–37 (2011)

39. Cornwall R, Gilbert MS, Koval KJ, Strauss E, Siu AL: Functional Outcomes and Mortality vary among different Types of Hip Fractures. A Function of Patient Characteristics. Clin Orthop 125: 61−71 (2001)

40. Cramer J, Ekkernkamp A, Ostermann PAW: Die infizierte Endoprothese am Beispiel der Hüftendoprothese. Eine zunehmende Gefahr für Patient und Gesellschaft. Z ärztl. Fortbild. Qual.sich. (ZaeFQ) 95: 195−201 (2001)

41. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ: Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg 89: 871–82 (2007)

42. Dale H, Hallan G, Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB: Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty. Acta Orthop 80: 639−45 (2009)

43. Darouiche RO, Hamill RJ, Musher DM, Young EJ, Harris RL: Periprosthetic candidal infections following arthroplasty. Rev Infect Dis 11: 89−96 (1989)

44. Darouiche RO: Device-associated infections: A macroproblem that starts with microadherence. Clin Infect Dis 33: 1567−72 (2001)

45. Davis AM, Wood AM, Keenan AC, Brenkel IJ, Ballantyne JA: Does body mass index affect clinical outcome post-operatively and at five years after primary unilateral total hip replacement performed for osteoarthritis? A multivariate analysis of prospective data. J Bone Joint Surg 93: 1178−82 (2011)

46. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J: Combined measurement of synovial fluid alpha-defensin and c-reactive protein levels: Highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. J Bone Joint Surg 96: 1439−45 (2014)

47. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J: Diagnosing periprosthetic joint infection: Has the era of the biomarkerarrived?. Clin Orthop Relat Res 472: 3254–62 (2014)

48. Del Pozo JL, Patel R: Infection associated with prosthetic joints. N Engl J Med 361: 787−94 (2009)

49. Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J: Success after treatment of periprosthetic joint infection: A Delphi-based international multidisciplinary consensus. Clin Orthop Relat Res 471: 2374−82 (2013)

50. Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu CJ: Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg 87: 1921−7 (2005)

51. Donlan RM: Biofilm formation: A clinical relevant microbiological process. Clin Infect Dis 33: 1387−92 (2001)

52. Drago L, Vassena C, Dozio E, Corsi MM, De Vecchi E, Mattina R, Romanò C: Procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections. I J Immunopathol Pharmacol 24: 433−40 (2011)

53. Eka A, Chen AF: Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. Ann Transl Med 3: 233 (2015)

54. Eknoyan G: Adolphe Quetelet (1796-1874). The average man and indices of obesity. Nephrol Dial Transplant 23: 47−51 (2008)

55. Ekpo TE, Berend KR, Morris MJ, Adams JB, Lombardi AV: Partial Two-stage Exchange for Infected Total Hip Arthroplasty: A Preliminary Report. Clin Orthop Relat Res 472: 437−48 (2014)

56. El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Razonable RR, Sia IG, Virk A, Walker RC, Steckelberg JM, Wilson WR, Hanssen AD, Osmon DR: Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 29: 961–67 (2010)

57. Ellitsgaard N, Andersson AP, Jensen KV, Jorgensen M: Changes in C-reaktive protein and erythrocyte sedimentation rate after hip fractures. Int Orthop 15: 311−4 (1991)

58. Engesaeter LB, Dale H, Schrama JC, Hallan G, Lie SA: Surgical procedures in the treatment of 784 infected THAs reported to the Norwegian Arthroplasty Register. Acta Orthop 82: 530–7 (2011)

59. Evangelista V, Totani L, Rotondo S, Lorenzet R, Tognoni G, De Berardis G, Nicolucci A: Prevention of cardiovascular disease in type-2 diabetes: How to improve the clinical efficacy of aspirin. Thromb Haemost 93: 8−16 (2005)

60. Falahee MH, Matthews LS, Kaufer H: Resection arthroplasty as a salvage procedure for a knee with infection after a total arthroplasty. J Bone Joint Surg 69: 1013−21 (1987)

61. Faschingbauer M, Kappe T, Trubrich A, Bieger R, Reichel H: Retention of the prosthesis in early periprosthetic infection after total hip arthroplasty. Vortrag vom Sektionentag der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik DKOU 2014

62. Faschingbauer M, Bieger R, Reichel H, Weiner C, Kappe T: Complications associated with 133 static, antibiotic-laden spacers after TKA. Knee Surg. Sports Traumatol Arthrosc 24: 3096−99 (2016)

63. Faschingbauer M, Boettner F, Bieger R, Weiner C, Reichel H, Kappe T: Outcome of Irrigation and Debridement after Failed Two-Stage Reimplantation for Periprosthetic Joint Infection. Biomed Res Int 11: 2875018 (2018)

64. Fink B, Grossmann A, Fuerst M, Schäfer P, Frommelt L: Two-stage cement-less revision of infected hip endoprostheses. Clin Orthop Relat Res 467: 1848−58 (2009)

65. Fleck EE, Spangehl MJ, Rapuri VR, Beauchamp CP: An articulating antibiotic spacer controls infection and improves pain and function in a degenerative septic hip. Clin Orthop Relat Res 469: 3055−64 (2011).

66. Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, Kinzl L: Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures. Unfallchirurg 96: 488−92 (1993)

67. Ford PM: Arthropathies associated with renal disease including dialysis-related amyloid. Curr Opin Rheumatol 4: 63−7 (1992)

68. Freeman MG, Fehring TK, Odum SM, Fehring K, Griffin WL, Mason JB: Functional advantage of articulating versus static spacers in 2-stage revision for total knee arthroplasty infection. J Arthroplasty 22: 1116−21 (2007)

69. Frommelt L: Prinzipien der Antibiotikabehandlung bei periprothetischen Infektionen. Der Orthopäde 33: 822−26 (2004)

70. Frommelt L: Antibiotic Choices in Bone Surgery- Local Therapy using Antbiotic loaded Bone Cement, in Local Antibiotics in Arthroplasty- State of the Art from an interdisciplinary point of view, G.H.I.M. Walenkamp, Editor. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. S. 59−64 (2007)

71. Frommelt L: Gelenkpunktat und Erregernachweis bei periprothetischer Infektion. Orthopade 37: 1027−36 (2008)

72. Frommelt L: Diagnostik und Therapie implantatassoziierter Infekte. Orthopade 38: 806−11 (2009)

73. Garvin KL, Hanssen AD: Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future. J Bone Joint Surg 77: 1576−88 (1995)

74. Gastmeier P, Breier AC, Brandt C: Influence of laminar airflow on prosthetic joint infections: A systematic review. J Hosp Infect 81: 73−8 (2012)

75. Geipel U, Herrmann M: Das infizierte Implantat: Bakteriologie. Unfallchirurg 108: 961−75 (2005)

76. Geipel U: Pathogenic organisms in hip joint infections. Int J Med Sci 6: 234−40 (2009)

77. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RS, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, Barrack RL: Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg 90: 1637−43 (2008)

78. Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W: Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. Infection 32: 222−28 (2004)

79. Goldman RT, Scuderi GR, Insall JN: Two-stage reimplantation for infected total knee replacement. Clin Orthop Relat Res 331: 118−24 (1996)

80. Goldstein S, Winston E, Chung TJ, Chopra S, Pariser K: Chronic arthropathy in long-term hemodialysis. Am J Med 78: 82−6 (1985)

81. Gollwitzer H, Diehl P, Gerdesmeyer L, Mittelmeier W: Diagnostische Strategien bei Verdacht auf periprothetische Infektion einer Kniegelenktotalendoprothese. Orthopäde 35: 904−16 (2006)

82. Gollwitzer H, Gerdesmeyer L, Gradinger R, Von Eisenhart-Rothe R: Evidence-based update in hip arthroplasty. Der Orthopäde 40: 535−42 (2011)

83. Gosden PE, MacGowan AP, Bannister GC: Importance of air quaility and related factors in the prevention of infection in orthopaedic implant surgery. J Hosp Infect 39: 173−80 (1998)

84. Grauer JD, Amstutz HC, O'Carroll PF, Dorey FJ: Resection arthroplasty of the hip. J Bone Joint Surg 71: 669−78 (1989)

85. Gristina AG: Biomaterial-centered infection: Microbial adhesion versus tissue integration. Science 237: 1588−95 (1987)

86. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract 103: 137−49 (2014)

87. Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD: Midterm to longterm followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 428: 35−39 (2004)

88. Hanssen AD, Rand JA, Osmon DR: Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement. Clin Orthop Relat Res 469: 1002−8 (2011)

89. Hanssen AD, Rand JA, Osmon DR: Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement. Clin Orthop Relat Res 309: 44−55 (1994)

90. Hanssen AD, Trousdale RT, Osmon DR: Patient outcome with reinfection following reimplantation for the infected total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 321: 55−67 (1995)

91. Harrasser N, Lenze U, Pohlig F: Die periprothetische Gelenkinfektion: Diagnostik und Therapie https://www.online-oup.de/article/die-periprothetische-gelenkinfektion-diagnostik-und-therapie-div-class-titleenglish-periprosthetic-joint-infection-diagnosis-and-treatment-div/originalarbeiten/y/m/77?pageNumber=2 (21.03.2019)

92. Harris AH, Reeder R, Ellerbe L, Bradley KA, Rubinsky AD, Giori NJ: Preoperative alcohol screening scores: Association with complications in men undergoing total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg 93: 321−27 (2011)

93. Hendriks JG, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. Biomaterials 25: 545−56 (2004)

94. Hirakawa K, Stulberg BN, Wilde AH, Bauer TW, Secic M: Results of 2-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. J Arthroplasty 13: 22−8 (1998)

95. Hope PG, Kristinsson KG, Norman P, Elson RA: Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci. J Bone Joint Surg 71: 851−55 (1989)

96. Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, Chang YH, Shih HN, Ueng SW: Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. Clin Infect Dis 49: 1036−43 (2009)

97. Hwang BH, Yoon JY, Nam CH, Jung KA, Lee SC, Han CD, Moon SH: Fungal periprosthetic joint infection after primary total knee replacement. J Bone Joint Surg 94: 656−9 (2012)

98. Inman RD, Gallegos KV, Brause BD, Redecha PD, Christian CL: Clinical and microbial features of prosthetic joint infection. Am J Med 77: 47−53 (1984)

99. Intermed, https://www.intermed.de/index (21.03.2019)

100. Isiklar ZU, Landon GC, Tullos HS: Amputation after failed total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 299: 173−8 (1994)

101. Jackson WO, Schmalzried TP: Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements. Clin Orthop Relat Res 381: 101−5 (2000)

102. Jaen N, Martinez-Pastor JC, Munoz-Mahamud E, Garcia-Ramiro S, Bosch J, Mensa J, Soriano A: Long-term outcome of acute prosthetic joint infections due to Gram-negative bacilli treated with retention of prosthesis. Rev Esp Quimioter 25: 194−8 (2012)

103. Jämsen E, Stogiannidis I, Malmivaara A, Pajamaki J, Puolakka T, Konttinen YT: Outcome of prosthesis exchange for infected knee arthroplasty: The effect of treatment approach. Acta Orthop 80: 67−77 (2009)

104. Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T: Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. J Bone Joint Surg 94: e101 (2012)

105. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS: Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. J Bone Joint Surg 88: 2487−500 (2006)

106. Kadurugamuwa JL, Sin LV, Yu J, Francis KP, Purchio TF, Contag PR: Noninvasive optical imaging method to evaluate postantibiotic effects on biofilm infection in vivo. Antimicrob Agents Chemother 48: 2283−87 (2004)

107. Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, van Belkum A, Kluytmans JA: Surgical site infections in orthopedic surgery: The effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Infect Dis 35: 353−58 (2002)

108. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA: Periprosthetic joint infection. Lancet 387: 386−94 (2016)

109. Keats AS: The ASA classification of physical status- A recapitulation. Anesthesiology 49: 233−36 (1978)

110. Kelm J, Anagnostakos K, Schmitt E: Closed subfascial V.A.C.-therapy in periprosthetic hip infections. Zentralbl Chir 129: S49−52 (2004)

111. Kelm J, Schmitt E, Anagnostakos K: Vacuum-assisted closure in the treatment of early hip joint infections. I J Med Sci 6: 241−6 (2009)

112. Kinkel S, Kesslers, Mattes T, Reichel H, Käfer W: Prädiktoren der perioperativen Morbidität in der Revisionshüftendoprothetik. Orthopade 145: 91−6 (2007)

113. Klouche S, Sariali E, Mamoudy P: Total hip athroplasty revision due to infection: A cost analysis approach. Orthop. Traumatol. Surg Res 96: 124−32 (2010)

114. Klouche S, Leonard P, Zeller V, Lhotellier L, Graff W, Leclerc P, Mamoudy P, Sariali E: Infected total hip arthroplasty revision: One- or Two-stage procedure? Orthop Traumatol Surg Res 98: 144−50 (2012)

115. Konigsberg BS, Valle CJ, Ting NT, Qiu F, Sporer SM: Acute hematogenous infection following total hip and knee arthroplasty. J Arthroplasty 29: 469−72 (2014)

116. Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J: Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. Clin Orthop Relat Res 469: 3043−8 (2011).

117. Krenn V, Waldstein W, Najm A, Perino G, Gaulke R: Histopathological classification principles of rheumatic joint diseases: Contribution of pathology to the diagnosis. Orthopade 47: 939−46 (2018)

118. Krukemeyer MG, Möllenhoff G: Endoprothetik (Leitfäden für den Praktiker) In: Berlin, New York: de Gruyter, 1. Auflage S. 166 (2009)

119. Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG: Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. Int Orthop 36: 65−71 (2012)

120. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD: Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One: 11: e0150866 (2016)

121. https://www.labor-enders.de/454.html (23.04.2019)

122. Laffer R, Ruef C: Diagnose und Therapie von Gelenkprotheseninfektionen. Zeitschrift für Rheumatologie 65: 14−7 (2006).

123. Lange J, Troelsen A, Thomsen RW, Soballe K: Chronic infections in hip arthroplasties: Comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision. A systematic review and meta-analysis. Clin Epidemiol 4: 57−73 (2012)

124. Langlais F: Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement?. J Bone Joint Surg 85: 637−40 (2003)

125. Larsson S, Thelander U, Friberg S: CRP levels after elective surgery. Clin Orthop Relat Res 275: 237−42 (1992)

126. Lee J, Kang CI, Lee JH, Joung M, Moon S, Wi YM, Chung DR, Ha CW, Song JH, Peck KR: Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. J Hosp Infect 75: 273−6 (2010)

127. Leone S, Borre S, Monforte A, Mordente G, Petrosillo N, Signore A, Venditti M, Viale P, Nicastri E, Lauria FN, Carosi G, Moroni M, Ippolito G, GISIG Working Group on Prosthetic Joint Infections 2010: Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. Int J Infect Dis 14: 67–77 (2010)

128. Lewis G: Properties of antibiotic-loaded acrylic bone cements for use in cemented arthroplasties: A state-of-the-art review. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 89: 558−74 (2009)

129. Lidgren L: Joint prosthetic infections: A success story. Acta Orthop Scand 72: 553−6 (2001)

130. Lieu D, Harris IA, Naylor JM, Mittal R: Total hip replacement in haemodialysis or renal transplant patients. J Orthop Surg (Hong Kong) 22: 393−8 (2014)

131. Lora-Tamayo J, Euba G, Ribera A, Murillo O, Pedrero S, Garcia-Somoza D, Pujol M, Cabo X, Ariza J: Infected hip hemiarthroplasties and total hip arthroplasties: Differential findings and prognosis. J Infect 67: 536−44 (2013)

132. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sanchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, Rico A, Palomino J, Rodriguez-Pardo D, Horcajada JP, Benito N, Bahamonde A, Granados A, del Toro MD, Cobo J, Riera M, Ramos A, Jover-Saenz A, Ariza J: A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections managed with implant retention. Clin Infect Dis 56: 182−94 (2013)

133. Love C, Marwin SE, Palestro CJ: Nuclear medicine and the infected joint replacement. Semin Nucl Med 39: 66−78 (2009)

134. Lüdemann M, Haid S, Wülker N, Rudert M: Results of vacuum sealing in joint infections. Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete 144: 602−8 (2006)

135. Maheshwari AV, Gioe TJ, Kalore NV, Cheng EY: Reinfection after prior staged reimplantation for septic total knee arthroplasty: Is salvage still possible?. J Arthroplasty 25: 92−7 (2010)

136. Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, Macdonald SJ, McCalden RW: Assessing the gold standard: A review of 253 two-stage revisions for infected TKA. Clin Orthop Relat Res 470: 2730−6 (2012)

137. Malchau H, Herberts P, Eisler T, Garellick G, Söderman P: The Swedish Total Hip Replacement Register. J Bone Joint Surg 84: 2−20 (2002)

138. Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF: Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. Clin Orthop Relat Res 468: 2039−45 (2010)

139. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE: Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. J Arthroplasty 24: 84−8 (2009)

140. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 20: 250−78 (1999)

141. Manniën J, Kasteren van M, Nagelkerke N, Gyssens I, Kullberg BJ, Wille JC, De Boer A: Effect of optimized antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection. Infect Control and Hosp Epidemiol 27: 1340−6 (2006)

142. Marculescu CE, Berbari EF, Cockerill FR 3rd, Osmon DR: Fungi, mycobacteria, zoonotic and other organisms in prosthetic joint infection. Clin Orthop Relat Res 451: 64−72 (2006)

143. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, Osmon DR: Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. Clin Infect Dis 42: 471−8 (2006)

144. Marculescu CE, Cantey JR: Polymicrobial prosthetic joint infections: Risk factors and outcome. Clin Orthop Relat Res 466: 1397−1404 (2008)

145. Martinez-Pastor JC, Munoz-Mahamud E, Vilchez F, Garcia-Ramiro S, Bori G, Sierra J, Martinez JA, Font L, Mensa J, Soriano A: Outcome of acute prosthetic joint infections due to Gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. Antimicrob Agents Chemother 53: 4772−7 (2009)

146. Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, Cheng EY: Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: A prospective study. J Bone Joint Surg 84: 2145−51 (2002).

147. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP: Long-term elution of antibiotics from bone-cement: An in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. J Arthroplasty 13: 331−8 (1998)

148. Maurer TB, Ochsner PE: Infected knee arthroplasty. A treatment algorithm at the Kantonsspital Liestal, Switzerland. Orthopade 35: 917−8 (2006)

149. McCalden RW, Charron KD, MacDonald SJ, Bourne RB, Naudie DD: Does morbid obesity affect the outcome of total hip replacement ?. An analysis of 3290 THRs. J Bone Joint Surg 93: 321−5 (2011)

150. McCleery MA, Leach WJ, Norwood T: Rates of infection and revision in patients with renal disease undergoing total knee replacement in Scotland. J Bone Joint Surg 92: 1535−9 (2010)

151. McKenna PB, O'Shea K, Masterson EL: Two-stage revision of infected hip arthroplasty using a shortened post-operative course of antibiotics. Arch Orthop Trauma Surg 129: 489−94 (2009)

152. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M: Periprosthetic Total Hip Infection. Outcomes Using a Staging System. Clin Orthop 403: 8−15 (2002)

153. Meehan JP, Danielsen B, Kim SH, Jamali AA, White RH: Younger age is associated with a higher risk of early periprosthetic joint infection and aseptic mechanical failure after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg 96: 529−35 (2014)

154. Melendez D, Osmon D, Greenwood-Quaintance K, Hanssen AD, Patel R. Comparison of the Musculoskeletal Infection Society and Infectious Diseases Society of America diagnostic criteria for prosthetic joint infection, abstr 791. Abstr.IDWeek2013. https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper41773.html (21.03.2019)

155. Mikhael MM, Hanssen AD, Sierra RJ: Failure of metal-on-metal total hip arthroplasty mimicking hip infection. A report of two cases. J Bone Joint Surg 91: 443−6 (2009)

156. Morawietz L, Tiddens O, Müller M, Tohtz S, Gansukh T, Schröder JH, Perka C, Krenn V: Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprothesis loosening. Histopathology 54: 847−53 (2009)

157. Mortazavi SM, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J: Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: Predictors of failure. Clin Orthop Relat Res 469: 3049−54 (2011)

158. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J: Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. J Diabetes Sci Technol 5: 412−8 (2011)

159. Nowicki P, Chaudhary H: Total hip replacement in renal transplant patients. J Bone Joint Surg 89: 1561−6 (2007)

160. Ochsner PE, Zimmerli W. Hüftprothetik und Infektion. In: Meyer RP GAKU, editor. Hüftchirurgie in der Praxis. Springer Berlin, S 247−269 (2005)

161. Odum SM, Fehring TK, Lombardi AV, Zmistowski BM, Brown NM, Luna JT, Fehring KA, Hansen EN: Irrigation and debridement for periprosthetic infections: Does the organism matter?. J Arthroplasty 26: 114−8 (2011)

162. Oga M, Sugioka Y, Hobgood CD, Gristina AG, Myrvik QN: Surgical biomaterials and differential colonization by Staphylococcus epidermidis. Biomaterials 9: 285−9 (1988)

163. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR: Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 56: e1–e25 (2013)

164. Oussedik SI, Dodd MB, Haddad FS: Outcomes of revision total hip replacement for infection after grading according to a standard protocol. J Bone Joint Surg 92: 1222−6 (2010)

165. Oussedik SI, Gould K, Stockley I, Haddad FS: Defining periprosthetic infection: Do we have a workable gold standard?. J Bone Joint Surg 94: 1455−6 (2012)

166. Parvizi J, Della Valle CJ: AAOS Clinical Practice Guideline: Diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. J Am Acad Orthop Surg 18: 771−2 (2010)

167. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG: New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clin Orthop Relat Res 469: 2992−4 (2011)

168. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF: Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. Bone Joint J 95: 1450−2 (2013 Nov)

169. Pedersen AB, Svendsson JE, Johnsen SP, Riis A, Overgaard S: Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A population-based study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry. Acta Orthop 81: 542−7 (2010)

170. Peel TN, Buising KL, Choong PF: Prosthetic joint infection: Challenges of diagnosis and treatment. ANZ J Surg 81: 32−9 (2011)

171. Peel TN, Dowsey MM, Daffy JR, Stanley PA, Choong PF, Buising KL: Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. J Hosp Infect 79: 129−33 (2011)

172. Peel TN, Cheng AC, Choong PF, Buising KL: Early onset prosthetic hip and knee joint infection: treatment and outcomes in Victoria, Australia. J Hosp Infect 82: 248−53 (2012)

173. Perdreau-Remington F, Stefanik D, Peters G, Ludwig C, Rütt J, Wenzel R, Pulverer G: A Four-Year Prospective Study on Microbial Ecology of Explanted Prosthetic Hips in 52 Patients with “Aseptic” Prosthetic Joint Loosening. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 15: 160−5 (1996)

174. Perka C, Haas N: Periprothetische Infektion. Der Chirurg 82: 218−226 (2011)

175. Peters G, Herrmann M, von Eiff C: The changing pattern of coagulase-negative staphylococci as infectious pathogens. Curr Opin Infect Dis 8: 12−9 (1995)

176. Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD: Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: A report of 4 cases and review of the literature. Clin Infect Dis 34: 930−8 (2002)

177. Pietsch JB, Meakins JL: Predicting infection in surgical patients. Surg Clin North Am 59: 185−97 (1979)

178. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Sorli L, Martínez S, Horcajada JP, Puig L: Prosthesis Failure Within 2 Years of Implantation Is Highly Predictive of Infection. Clin Orthop Relat Res 471: 3672−8 (2013)

179. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J: Periprosthetic joint infection: The incidence, timing, and predisposing factors. Clin Orthop Relat Res 466: 1710−5 (2008)

180. Qu X, Zhai Z, Wu C, Jin F, Li H, Wang L, Liu G, Liu X, Wang W, Zhang X, Zhu Z, Dai K: Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty. J Clin Microbiol 51: 3830−4 (2013)

181. Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Stoffel-Wagner B,Limmer A, Wirtz DC, Gravius S: Interleukin-6 in Serum and in Synovial Fluid Enhances the Differentiation between Periprosthetic Joint Infection and Aseptic Loosening. PLoS One 9: e89045 (2014)

182. Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R: Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. J Bone Joint Surg 87: 844−50 (2005)

183. Romano CL, Manzi G, Logoluso N, Romano D: Value of debridement and irrigation for the treatment of peri-prosthetic infections. A systematic review. Hip Int 22: 19−24 (2012)

184. Sachs, L: Angewandte Statistik. 7th edn. Berlin Heidelberg New York: Springer 1992. S.381−390.

185. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE: Higher risk of failure of methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections. Clin Orthop Relat Res 461: 48−53 (2007)

186. Savarino L, Tigani D, Baldini N, Bochicchio V, Giunti A: Preoperative diagnosis of infection in total knee arthroplasty: An algorithm. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 17: 667−75 (2009)

187. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L: Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: A promising strategy. Clin Infect Dis 47: 1403−9 (2008)

188. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, Lorenzini R, Aschenbrenner F, Berenbaum F, D'Agostino MA, Willeit J, Kiechl S: Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. Diabetes Care 36: 403−9 (2013)

189. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG: Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 90: 1869−75 (2008)

190. Schrama JC, Espehaug B, Hallan G, Engesaeter LB, Furnes O, Havelin LI, Fevang BT: Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. Arthritis Care Res (Hoboken) 62: 473−9 (2010)

191. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline (2008) https://www.sign.ac.uk/sign-104-antibiotic-prophylaxis-in-surgery.html (24.07.2017)

192. Sell S, Schleh T: C-reactive protein as an early indicator of the formation of heterotopic ossifications after total hip replacement. Arch Orthop Trauma Surg 119: 205−7 (1999)

193. Sendi P, Frei R, Maurer TB, Trampuz A, Zimmerli W, Graber P: Escherichia coli variants in periprosthetic joint infection: Diagnostic Challenges with sessile Bacteria and Sonication. J Clin Microbiol 48: 1720−5 (2010)

194. Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W: Clinical comparison between exogenous and haematogenous periprosthetic joint infections caused by Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Infect 17: 1098–100 (2011)

195. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W: Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection.
Clin Infect Dis 43: 961−7 (2006)

196. Seneviratne CJ, Yip JW, Chang JW, Zhang CF, Samaranayake LP: Effect of culture media and nutrients on biofilm growth kinetics of laboratory and clinical strains of Enterococcus faecalis. Arch Oral Biol 58: 1327−34 (2013)

197. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, Roselé B, d'Escrivan T, Loïez C, Caillaux M, Yazdanpanah Y, Maynou C, Migaud H: Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 53: 334−40 (2011)

198. Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW: Prosthetic joint infections. Infect Dis Clin North Am 19: 885−914 (2005)

199. Siddiqui MM, Lo NN, Ab Rahman S, Chin PL, Chia SL, Yeo SJ. 2013. Two-year outcome of early deep MRSA infections after primary total knee arthroplasty: a joint registry review. J Arthroplasty 28:44–8.

200. Sierra RJ, Trousdale RT, Pagnano MW. Above-the-knee amputation after a total knee replacement: Prevalence, Etiology, and functional Outcome. J Bone Joint Surg 85: 1000–4 (2003)

201. Silva M, Tharani R, Schmalzried TP: Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 404: 125−131 (2002)

202. Silverstein P: Smoking and wound healing. Am J Med 93: 22–4 (1992)

203. Silvestre A, Almeida F, Renovell P, Morante E, Lopez R: Revision of infected total knee arthroplasty: Two-stage Reimplantation using an antibiotic-impregnated static Spacer. Clin Orthop Surg 5: 180−7 (2013)

204. Simank HG, Wadi B, Bernd L: Gelenkempyeme. Orthopade 33: 327−31 (2004)

205. Singh JA, Houston TK, Ponce BA, Maddox G, Bishop MJ, Richman J, Campagna EJ, Henderson WG, Hawn MT: Smoking as a risk factor for short-term outcomes following primary total hip and total knee replacement in veterans. Arthritis Care Res (Hoboken) 63: 1365−74 (2011)

206. Smith SL, Wastie ML, Forster I: Radionuclide bone scintigraphy in the detection of significant complications after total knee joint replacement. Clin Radiol 56: 221−4 (2001)

207. Sofer D, Regenbrecht B, Pfeil J: Frühergebnisse des einzeitigen septischen TEP-Wechsel mit antibiotikahaltigem Knochenzement. Der Orthopäde 34: 592−601 (2005)

208. Somayaji HS, Tsaggarides P, Ware HE, Dowd GS: Knee arthrodesis- a review. Knee 15: 247−54 (2008)

209. Soriano A, Garcia S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F, Sierra J, Martinez JA, Suso S, Mensa J: Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. Clin Microbiol Infect 12: 930−3 (2006)

210. Spangehl MJ, Masri BA, Oconnell JX, Duncan CP: Prospective analysis of preoperativeand intraoperative investigation for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. J. Bone Joint Surg 81: 672−82 (1999)

211. Sterling GJ, Crawford S, Potter JH, Koerbin G, Crawford R: The pharmacokinetics of Simplex-tobramycin bone cement. J Bone Joint Surg 85: 646−9 (2003)

212. Stevens M, Paans N, Wagenmakers R, van Beveren J, van Raay JJ, van der Meer K, Stewart R, Bulstra SK, Reininga IH, van den Akker-Scheek I: The Influence of Overweight/Obesity on Patient-Perceived Physical Functioning and Health-Related Quality of Life After Primary Total Hip Arthroplasty. Obes Surg 22: 523−9 (2011)

213. Stewart PS, Costerton JW: Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. Lancet 358: 135−8 (2001)

214. Stockley I, Mockford BJ, Hoad-Reddick A, Norman P: The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement. J Bone Joint Surg 90: 145−8 (2008)

215. Sukeik M, Patel S, Haddad FS: Aggressive early debridement for treatment of acutely infected cemented total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 470: 3164−170 (2012)

216. Tande AJ, Patel R: Prosthetic Joint Infection. Clin Microbiol Rev 27: 302−45 (2014)

217. Tigges S, Stiles RG, Roberson JR: Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. AJR Am J Roentgenol 163: 377−80 (1994)

218. Tohtz SW, Müller M, Morawietz L, Winkler T, Perka C: Validity of frozen sections for analysis of periprosthetic loosening membranes. Clin Orthop Relat Res 468: 762−8 (2010)

219. Tønnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, Rasmussen V, Hauge C, Pedersen IK, Kehlet H. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial. BMJ 318: 1311−6 (1999)

220. Tønnesen H: Alcohol abuse and postoperative morbidity. Dan Med Bull 50: 139−60 (2003)

221. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM: Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. Br J Anaesth 102: 297−306 (2009)

222. Tornero E, Riba J, Garcia-Ramiro S: Special issues involving periprosthetic infection in immunodeficiency patients. Open Orthop J 7: 211−8 (2013)

223. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R: Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. Am J Med 117: 556−62 (2004)

224. Trampuz A, Zimmerli W: Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. Swiss Med Wkly 135: 243−51 (2005)

225. Trampuz A, Zimmerli W: Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. Drugs 66: 1089−105 (2006)

226. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB: Infection after total hip arthroplasty: A study of the treatment of one hundred and six infections. J Bone Joint Surg 78: 512−23 (1996)

227. Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, Hanna D, Ramage G: Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. J Bone Joint Surg 80: 568−72 (1998)

228. Van de Belt H, Neut D, Uges DR, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher H: Surface roughness, porosity and wettability of gentamicin-loaded bone cements and their antibiotic release. Biomaterials 21: 1981−7 (2000)

229. Voleti PB, Baldwin KD, Lee GC: Use of static or articulating spacers for infection following total knee arthroplasty: A systematic literature review. J Bone Joint Surg 95: 1594−9 (2013)

230. Von Stein T, Gollwitzer H, Kruis C, Bühren V: Arthrodese nach Knieendoprothetik am Beispiel der septischen Lockerung. Der Orthopäde 35: 946−55 (2006)

231. Wagner C, Hänsch GM, Wentzensen A, Heppert V: Die implantatassoziierte posttraumatische Osteitis. Der Unfallchirurg 109: 761−9 (2006)

232. Wahlig H, Buchholz HW: Experimental and clinical studies on the release of gentamicin from bone cement. Chirurg 43: 441−5 (1972)

233. Wahlig H: Über die Freisetzungskinetik von Antibiotika aus Knochenzementen – Ergebnisse vergleichender Untersuchungen in vitro und in vivo. Chirurgie und Orthopädie 31: 221−6 (1987)

234. Walter G, Bühler M, Hoffmann R: Der zweizeitige septische Hüft-TEP-Wechsel beim periprothetischen Spätinfekt. Der Unfallchirurg 110: 537−47 (2007)

235. Webb JC, Spencer RF: The role of polymethyl-methacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg 89: 851−7 (2007)

236. Weiß, C: Basiswissen Medizinische Statistik. Heidelberg: Springer Verlag 5: 185−7 (1999)

237. Weise K: Behandlungskonzept bei chronisch infizierten (Defekt-) Pseudarthrosen. Trauma und Berufskrankheit 3: 491−7 (2001)

238. Westberg M, Grogaard B, Snorrason F: Early prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention: 38 primary hip arthroplasties prospectively recorded and followed for median 4 years. Acta Orthop 83: 227−32 (2012)

239. Winkler H: Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft. J Med Sci 6: 247−52 (2009)

240. Winkler T, Trampuz A, Hardt S, Janz V, Kleber C, Perka C: Periprothetische Infektion nach Hüftendoprothetik. Der Orthopäde 43: 70−8 (2014)

241. Wodtke J, Klüber D, Frommelt L, Löhr JF: Die infizierte Gelenkendoprothese. Trauma und Berufskrankheit 7: 134−8 (2005)

242. Wodtke J, Lohr JF: The infected implant. Orthopade 37: 257−67 (2008)

243. Yang Z, Liu H, Xie X, Tan Z, Qin T, Kang P: The influence of diabetes mellitus on the post-operative outcome of elective primary total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. Bone Joint J 96: 1637−43 (2014)

244. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE: Pathogenesis of foreign body infection: Description and characteristics of an animal model. J Infect Dis 146: 487−97 (1982)

245. Zimmerli W: Hämatogener Protheseninfekt beim Menschen und im Tiermodel. Schweizerische medizinische Wochenschrift 114: 1756−7 (1984)

246. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE: Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 279: 1537−41 (1998)

247. Zimmerli W: Die Rolle der Antibiotika in der Behandlung der infizierten Gelenkprothesen. Der Orthopäde 24: 308−313 (1995)

248. Zimmerli W, Ochsner PE: Management of infection associated with prosthetic joints. Infection 31: 99−108 (2003)

249. Zimmerli W, Flückiger U: Verlaufsformen und Mikrobiologie der bakteriellen Osteomyelitis. Orthopäde 33: 267−72 (2004)

250. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE: Prosthetic-joint infections. N Engl J Med 351: 1645−54 (2004)

251. Zimmerli W: Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-joint-associated infections. Best Pract Res Clin Rheumatol 20: 1045−63 (2006)

252. Zmistowski B, Restrepo C, Huang R, Hozack WJ, Parvizi J: Periprosthetic joint infection diagnosis: A complete understanding of white blood cell count and differential. J Arthroplasty 27: 1589−93 (2012)

Anhang

Periprothetische Infektion des rechten Hüftgelenks mit einliegendem Spacer (Eigenaufnahme)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Heiko Reichel danke ich herzlich für die Möglichkeit meine Arbeit an der Orthopädischen Universitätsklinik in Ulm zu erstellen. Ich bedanke mich bei all denjenigen, die zu der Initiierung, Fortführung und schließlich auch zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere bei Herrn PD Dr. Faschingbauer für die zwei Co-Autorschaften und Herrn Prof. Dr. Kappe für die Grundlage der Exceltabelle, anhand der die Auswertung erfogte. In besonderem Maße bedanke ich mich bei Prof. Dr. K. Huch zunächst für das Zurverfügungstellen des Themas und anschließend für seine zahlreichen Anregungen beim Niederschreiben der Dissertation. Sein immenses fachliches Wissen sowie seine Erfahrung waren zusammen mit seiner Freundlichkeit und Geduld eine entscheidende Voraussetzung für den erfolgreichen Abschluss der vorliegenden Dissertation.

Ein ganz liebevoller Dank geht an meine Eltern und Unterstützer, die mir jederzeit sowohl zur Seite als auch hinter mir stehen.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt