

**Rezidivraten und Behandlungsergebnisse von
Protheseninfektionen und Osteomyelitiden nach zweizeitiger
Revision**

von

Jan Hendrik Markgraf

Klinikum rechts der Isar



Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

(Direktor: Prof. Dr. Peter Biberthaler)

Rezidivraten und Behandlungsergebnisse von
Protheseninfektionen und Osteomyelitiden nach zweizeitiger
Revision

Jan Hendrik Markgraf

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin

der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Jan Friederichs

2. Prof. Dr. Peter Biberthaler

Die Dissertation wurde am 07.06.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2017 angenommen.

MEINER FAMILIE

GEWIDMET

Inhalt

1	EINLEITUNG	1
1.1	Bedeutung der Endoprothetik	1
1.2	Die Protheseninfektion	3
1.2.1	Diagnosestellung	3
1.2.2	Klassifikation	5
1.2.3	Therapiemöglichkeiten	6
1.2.4	Keimspektrum	9
1.2.5	Komorbiditäten als Risikofaktoren	11
1.3	Die Osteomyelitis	12
1.3.1	Definition	12
1.3.2	Klassifikation	12
1.3.3	Erreger	13
1.3.4	Therapie der chronischen Osteomyelitis	13
1.4	Zielsetzung und Hypothesen	15
2	MATERIAL UND METHODEN	16
2.1	Definitionen	16
2.2	Einschlusskriterien	17
2.3	Ausschlusskriterien	18
2.4	Datenbank und Datenerhebung	18
2.5	Zielparameter	19
2.6	Nachsorge	25
2.7	Statistik	26
3	ERGEBNISSE	27
3.1	Epidemiologie	27
3.2	Spacerindikationen	30
3.3	Folgeoperationen	31
3.4	Mikrobiologie	33
3.5	Vorerkrankungen/Risikofaktoren	50
3.6	Spacerintervall	54
3.7	Behandlungsergebnisse	57
3.8	Hypothesen	61
4	DISKUSSION	75
4.1	Allgemeines	75
4.2	Methodik	75
4.3	Ergebnisse	78
5	ZUSAMMENFASSUNG	91
6	LITERATURVERZEICHNIS	93
7	ANHANG	100
7.1	SF-36-Fragebogen	100

7.2	Oxford-Knee-Score	103
7.3	Harris-Hip-Score	105
7.4	Spacer	107
8	DANKSAGUNG.....	108

Im Text verwendete Abkürzungen

o.g.: oben genannt(e)

z.B.: zum Beispiel

v.a.: vor allem

k.A.: keine Angabe

bzw.: beziehungsweise

KHK: koronare Herzkrankheit

BGU: Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik

pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit

KTEP: Knie totalendoprothese

HTEP: Hüft totalendoprothese

CrP: C-reaktives Protein

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

BRD: Bundesrepublik Deutschland

PCR: polymerase chain reaction = Polymerase-Ketten-Reaktion

MSSA: methicillinsensitiver *Staphylococcus aureus*

MRSA: methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*

MSSE: methicillinsensitiver *Staphylococcus epidermidis*

MRSE: methicillinresistenter *Staphylococcus epidermidis*

COPD: chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Atemwegserkrankung

PMMA: Polymethylmethacrylat

VAS: visuelle Analogskala

SD: standard deviation = Standardabweichung

vs.: versus

OP: Operation

1 EINLEITUNG

1.1 Bedeutung der Endoprothetik

Die Endoprothetik nimmt in der Orthopädie bzw. Unfallchirurgie eine zentrale Rolle ein und ist eine der erfolgreichsten Behandlungsmethoden der modernen Medizin. Allein in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) wurden im Jahr 2010 ca. 390.000 Totalendoprothesen (TEP) implantiert, von denen ca. 158.000 primäre Hüfttotalendoprothesen (HTEP) und ca. 150.000 primäre Knieendoprothesen (KTEP) waren. Im weiteren Verlauf können aus verschiedenen Gründen Revisionseingriffe notwendig werden, wobei hier die Protheseninfektionen und aseptischen Prothesenlockerungen im Vordergrund stehen. Die Revisionsraten von HTEP liegen zwischen 1,6 – 5,6 % und für KTEP zwischen 1,4 - 3,4% (Siebert and Held 2011). Obwohl die aseptische Prothesenlockerung die häufigste Revisionsindikation darstellt, kommt den septischen Revisionseingriffen eine schwerwiegendere Bedeutung zu. Die Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erhöht das Hospitalisierungsrisiko des Patienten sowie die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems. Am Beispiel einer infizierten Knie-TEP betragen die Revisionskosten durchschnittlich >25.000 Euro/Patient (Haenle, Skripitz et al. 2012). Die Literatur beschreibt Infektionsraten von primär implantierten HTEP von ca. 1%, Knie- und Schulter-TEP ca. 2% und Ellenbogen-TEP ca. 7% (Militz and Bühren 2010) . Vor dem Hintergrund der alternden Gesellschaft Deutschlands wird von einer weiter steigenden Entwicklung und Bedeutung der (Revisions-) Endoprothetik ausgegangen.

Abbildung 1 veranschaulicht die konstant große Anzahl an Primärimplantationen (>160.000 pro Jahr) und Revisionseingriffen (ca. 25.000 pro Jahr) von Hüft-TEP in Deutschland. Trotz

der geringeren Einwohnerzahl werden in Deutschland deutlich mehr Hüft-TEP implantiert als in den USA (Wengler, Nimptsch et al. 2014).

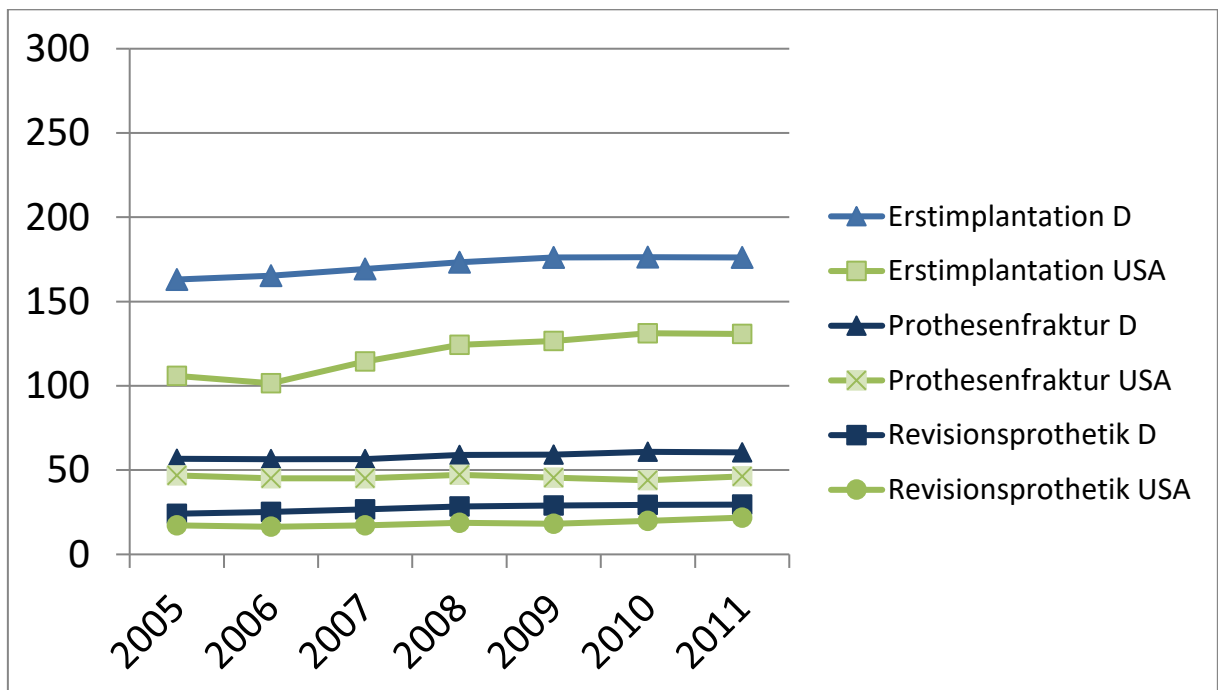


Abbildung 1: Hüftgelenksersatz Deutschland und USA in Tausend/Jahr (Wengler, Nimptsch et al. 2014)

Im Gegensatz dazu zeigt Abbildung 2 eine im Vergleich zu Deutschland größere Anzahl an primär implantierten Knieprothesen in den USA (von ca. 230.000 auf ca. 275.000 pro Jahr). Dennoch erhöhte sich auch in Deutschland die Zahl von Primärimplantationen von ca. 150.000 auf knapp 200.000 pro Jahr (Wengler, Nimptsch et al. 2014).

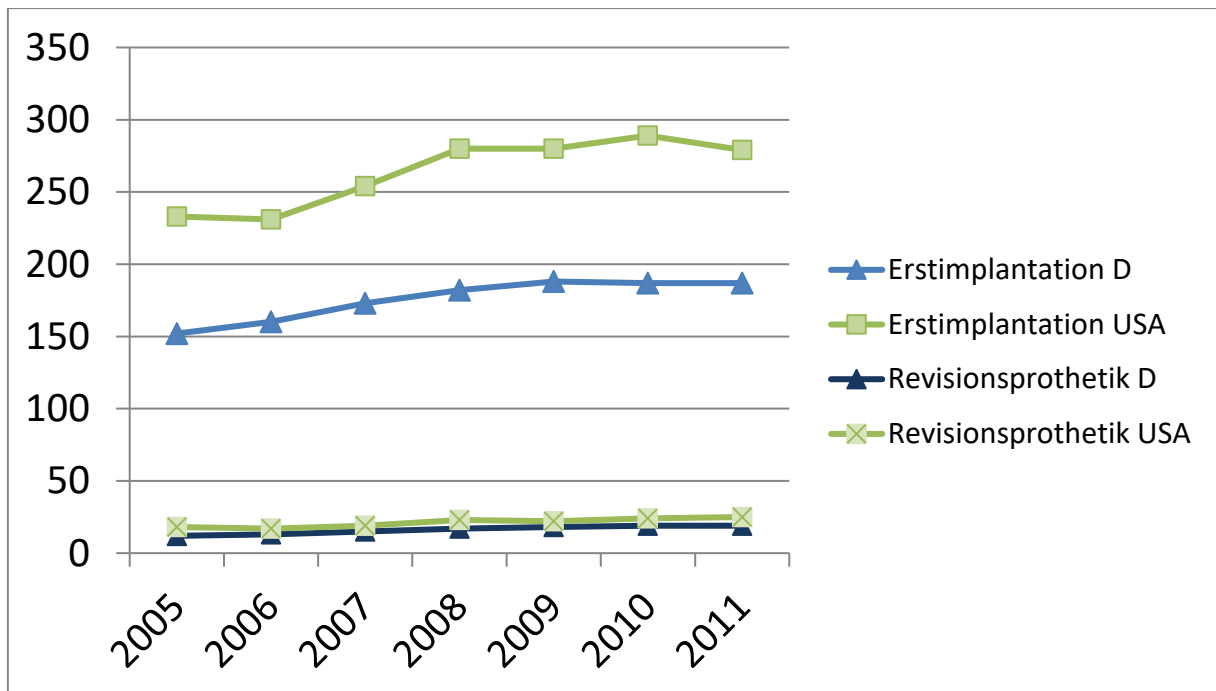


Abbildung 2: Kniegelenksersatz Deutschland und USA in Tausend/Jahr (Wengler, Nimptsch et al. 2014)

1.2 Die Protheseninfektion

1.2.1 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung einer Protheseninfektion gestaltete sich lange Zeit als schwierig, da zum Teil widersprüchliche Kriterien existierten. Eine von der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) einberufene Expertengruppe überprüfte die Evidenz der gängigen Diagnosekriterien und entwickelte hieraus folgende Kriterien als Goldstandard (Parvizi, Zmistowski et al. 2011):

- (1) Verbindung zwischen Prothese und Hautoberfläche oder
- (2) Ein Erreger wurde aus mindestens zwei separaten Proben von betroffener Prothese isoliert oder
- (3) Vier der folgenden sechs Kriterien sind erfüllt:
 - a. BSG und CRP-Konzentration im Serum erhöht
 - b. Erhöhte Leukozyten in der Synovia

- c. Erhöhter Prozentsatz neutrophiler Granulozyten
- d. Eiter im betroffenen Gelenk
- e. Nachweis eines Mikroorganismus an der Prothese
- f. Mikroskopischer Nachweis von > 5 neutrophilen Granulozyten in > 5 Hauptgesichtsfeldern (high power fields) in 400-facher Vergrößerung aus histologischen Proben der Membran zwischen Knochen und Prothesenoberfläche

1.2.1.1 Mikrobiologie

Die Mikrobiologie ist der Goldstandard der periprothetischen Infektionsdiagnostik. Es existieren zwei Wege der Diagnostik:

1. Gelenkpunktion mit Bestimmung der Zellzahl neutrophiler Granulozyten und mikrobiologischer Anzucht
2. Chirurgische Revision der Endoprothese mit intraoperativer Probengewinnung

Für die mikrobiologische Untersuchung wird periprothetisches Gewebe oder Gelenkflüssigkeit verwendet, wobei jede der 3 – 5 benötigten Proben separat mit sterilen Instrumenten entnommen und danach in (an-) aerober Umgebung gezüchtet und inkubiert werden sollten. Die Untersuchung auf Hefe- und Schimmelpilze sollte nicht routinemäßig, sondern nur bei immunsupprimierten Hochrisikopatienten durchgeführt werden. Die Inkubationsdauer ist nicht standardisiert und richtet sich nach der verwendeten Labortechnik (Parvizi, Zmistowski et al. 2011).

1.2.1.2 Serumtest

Das C-reaktive Protein (CrP) ist ein Akut-Phase-Protein der Leber und steigt im Rahmen entzündlicher Erkrankungen im Blutserum an. Eine Differenzierung zwischen bakterieller und

viraler Infektion gelingt über die alleinige CrP-Bestimmung jedoch nicht (Chang, Tsao et al. 2015). Als weiterer Serumparameter kann die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) herangezogen werden. Wird die Gerinnung einer Blutprobe unterbunden, sinken die Erythrozyten nach bestimmter Zeit ab. Bei entzündlichen Veränderungen bilden sich durch Akut-Phase-Proteine Brücken zwischen den Erythrozyten und können die BSG dadurch erhöhen (Lang 2007). Die Spezifität dieser Serummarker ist für Protheseninfekte und Osteomyelitiden jedoch gering, da die CRP- Konzentration und die BSG auch von anderen Faktoren wie z.B. Alter, Geschlecht oder Komorbiditäten abhängen und somit nicht allein zur Diagnosestellung verwendet werden sollten (Parvizi, Zmistowski et al. 2011) .

1.2.2 Klassifikation

Für die Protheseninfektion existieren Klassifikationen, aus denen sich verschiedene Handlungskonsequenzen ergeben. Es wird zwischen folgenden Protheseninfektionen unterschieden (McPherson, Woodson et al. 2002):

- früh postoperativ (< 4 Wochen)
- früh hämatogen (< 4 Wochen)
- spät, chronisch (> 4 Wochen)

Die Einteilung zwischen Frühinfekt und chronischem Infektgeschehen wird unterschiedlich gehandhabt. Einige Autoren propagieren den Frühinfekt innerhalb der ersten 4 Wochen (McPherson, Woodson et al. 2002), andere innerhalb von 6 Wochen (Zimmerli, Trampuz et al. 2004), wobei die Tendenz eher dahingeht, das Intervall für einen akuten Prothesen- bzw. Implantatinfekt auf 2 Wochen zu reduzieren.

Diese Einteilungen sind im Fluß, da sie abhängig vom Wissen der Pathogenese sind. Durch das Verständnis des bakteriellen Biofilms (s. 1.2.4) als eine von bestimmten

Bakterienstämmen produzierte Schutzhülle hat sich die Grenze des Frühinfektes eher verkürzt. Es ist mittlerweile gesichert, dass Bakterien innerhalb der ersten zwei Wochen nach Infektion einen Biofilm bilden können (Donlan and Costerton 2002). Sobald der Biofilm vorliegt wird der Prothesenerhalt problematisch und muss wie ein chronischer Infekt behandelt werden.

1.2.3 Therapiemöglichkeiten

Die Therapiemöglichkeiten eines periprothetischen Infektes stützen sich größtenteils auf eine chirurgische Intervention mit zusätzlich systemischer Antibiotikatherapie nach Antibiogramm. In der Regel wird der Ausbau der infizierten Prothese angestrebt. Hier stehen sich der einzeitige und der zweizeitige Prothesenwechsel gegenüber.

1.2.3.1 Einzeitiges Sanierungskonzept

Der einzeitige Wechsel beinhaltet den Ausbau der infizierten Prothese gefolgt von gründlichen Spülungen des Gelenks und dem Einbau einer neuen, zementierten und antibiotikahaltigen Prothese innerhalb derselben Operation. Dieses Vorgehen hat sich in Europa zuerst durchgesetzt und wurde v.a. bei immunkompetenten Patienten mit antibiotikasensiblen Erregern durchgeführt (Buchholz, Elson et al. 1981). Aufgrund der meist kürzeren Liegedauer ist es das schonendere Verfahren, zumal es auch nur eine Operation vorsieht (Wolf, Clar et al. 2014). Protheseninfektionen durch gut zu sanierende, antibiotikasensible Erreger stellen eine Indikation für das einzeitige Prozedere dar, sofern keine Anzeichen für eine Sepsis vorhanden sind. Ein Mangel an präoperativer Keimidentifikation, eine bestehende Fistel und Weichteilbeeinträchtigungen, welche eine

Lappenplastik erfordern, sind hier als relative Kontraindikationen zu nennen (Parvizi, Gehrke et al. 2013).

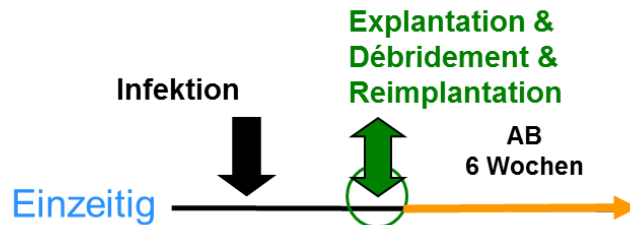


Abbildung 3: Chronologie der einzeitigen Infektsanierung (AB: Antibiotikatherapie)

1.2.3.2 Zweizeitiges Sanierungskonzept

Beim zweizeitigen (mehrzeitigen) Wechsel werden mindestens zwei operative Eingriffe durchgeführt. Die erste Operation dient dem Ausbau der infizierten Prothese und dem Einbau eines Platzhalters („Spacers“) mit antibiotikahaltigem Zement, welcher nur temporär im Gelenk verbleibt. Die Liegedauer des Spacers beträgt bei Protheseninfekten in der Regel ca. 6 Wochen, kann aber in der Praxis stark variieren und ist von individuellen Patientenfaktoren abhängig (Abbildung 4). Durch die stetige lokale Antibiotikaabgabe durch den Spacer, der meist Gentamycin und/oder Vancomycin enthält, soll hierdurch eine Keimreduktion im Prothesenlager erzielt werden, bevor die neue Prothese implantiert wird. Die Dauer des Spacerintervalls ist abhängig von den Entzündungsparametern und der Klinik des Patienten, da sie über den Zeitpunkt der zweiten Operation und damit den Einbau der zweiten Prothese entscheiden. Die systemische Antibiotikagabe als additive Therapie ist ein etabliertes Verfahren (Parvizi, Gehrke et al. 2013). Die Beimengung von bis zu 4 g Antibiotikum (Vancomycin und/oder Tobramycin) zu 40 g Polymethylmethacrylat (PMMA)- Zement ist eine gängige Konzentration, wobei die Kombination aus Vancomycin und Tobramycin die jeweilige Abgabe ins Gelenk wechselseitig verbessert (Penner, Masri et al. 1996). Der Spacer

kann sowohl vorgefertigt als auch eigenhändig hergestellt verwendet werden. Der vorgefertigte Spacer ist schnell verfügbar, jedoch auf Kosten der Passgenauigkeit (Magnan, Regis et al. 2001). Intraoperativ eigenständig geformte Spacer benötigen eine meist längere Operationsdauer, zeigen aber eine bessere Anpassung im betroffenen Gelenk (Schoellner, Fuerderer et al. 2003).

Durch die größere Anzahl an Operationen bedeutet das zweizeitige Verfahren eine längere Liegedauer und Hospitalisierungsphase im Vergleich zum einzeitigen Prozedere. Die Belastung des Patienten ist größer und erfordert eine höhere Compliance. Durch Reinfektionen und gescheiterte Reimplantationen kann das zweizeitige Verfahren mit einer erheblichen Mortalität und Fehlerrate assoziiert sein (Berend, Lombardi et al. 2013). Dennoch wird dieses Verfahren bei genannten Kontraindikationen für das einzeitige Verfahren favorisiert und v.a. bei chronischen Infekten zunehmend als Goldstandard angesehen.

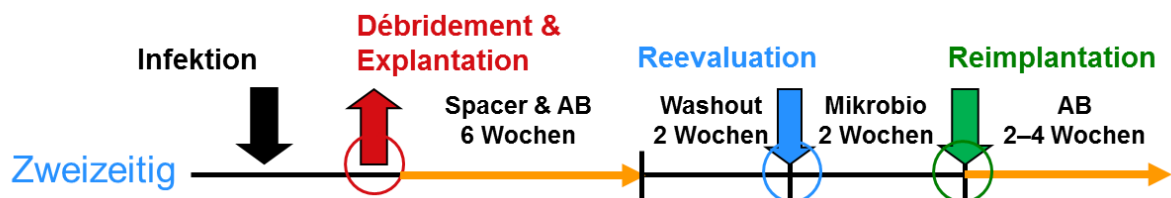


Abbildung 4: Chronologie der zweizeitigen Infektsanierung (AB: Antibiotikatherapie)

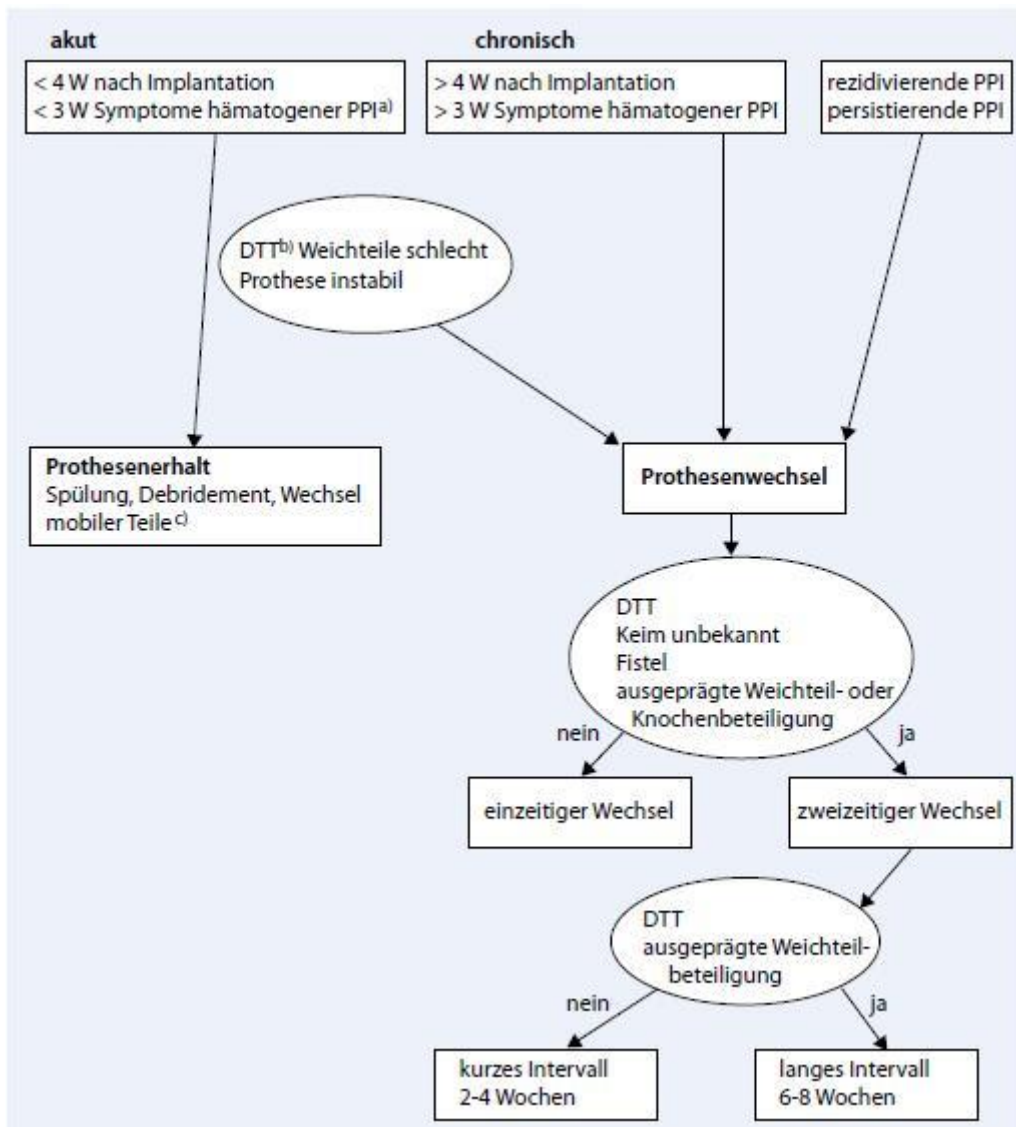


Abbildung 5: Behandlungspfad periprothetischer Infektionen, (DTT= difficult-to-treat-Erreger, PPI= periprothetische Infektion, b= <4 Wochen, c= ein wiederholter Versuch des Prothesenerhalts sollte nur innerhalb der oben genannten Zeiträume erfolgen) (Winkler, Trampuz et al. 2014)

1.2.4 Keimspektrum

Das Keimspektrum einer periprothetischen Infektion ist vielfältig. Nach Literatur besteht der Großteil aus grampositiven Erregern, v.a. Staphylococcus aureus und Staphylococcus epidermidis (Trampuz, Piper et al. 2007; Pulido, Ghanem et al. 2008; Tsai, Sheng et al. 2015), gramnegativen Erregern, wie z.B. Escherichia coli (Pulido, Ghanem et al. 2008; Winkler,

Trampuz et al. 2014), Enterokokken (Trampuz, Piper et al. 2007; Winkler, Trampuz et al. 2014; Tsai, Sheng et al. 2015), Pilzen (Trampuz, Piper et al. 2007) sowie weiteren seltenen Erregern (Trampuz, Piper et al. 2007; Pulido, Ghanem et al. 2008; Kessler, Sendi et al. 2012; Sorli, Puig et al. 2012; Tsai, Sheng et al. 2015).

Die Prothese bietet als Fremdkörper eine Oberfläche für ein potenzielles Keimspektrum. Sobald sich eine periprothetische Erregerkolonisation entwickelt hat, beginnen viele Bakterien mit der Überlebensstrategie der Biofilmbildung, welcher sie vor äußeren Einflüssen, wie z.B. Antibiosen, weitest gehend schützt (Nickel, Ruseska et al. 1985). Der Biofilm besteht aus einer stark hydratisierten, polymeren Matrix, in welcher sich die Bakterien einbetten und einen eigenen periprothetischen Raum bilden. Durch Adhäsion wird die bakterielle Genexpression getriggert, welche die Produktion wichtiger Bestandteile des Biofilms kontrolliert (Costerton, Lewandowski et al. 1995). Dieser wird u.a. durch das so genannte „Quorum sensing“ ermöglicht. Es beschreibt die Fähigkeit von Bakterien, die Zelldichte ihrer Umgebung zu messen und durch spezifische Genexpression im Anschluß jene Prozesse (z.B. Biofilmbildung) zu ermöglichen, welche nur ab einer bestimmten Zelldichte effektiv werden (Fuchs 2014). Es werden zwei Hypothesen vertreten, welche die erschwerte Sanierung von Bakterien im Biofilm erklären: (1) Für Antibiotika ist die vollständige Penetration des Biofilms deutlich erschwert (Costerton, Cheng et al. 1987). (2) Aufgrund von Nahrungsmangel im Biofilm gehen Bakterien in ein langsam wachsendes oder statisches Stadium über, wodurch einige Antibiotika ihre Wirkung verlieren (Gilbert, Brown et al. 1987). In diesem Zusammenhang wird die Relevanz der Identifikation von Problemkeimen deutlich. Für diese „difficult-to-treat“-Erreger existieren keine biofilmaktiven Antibiotika. Als Konsequenz hieraus wird ein langes Spacerintervall (>6 Wochen) im Sinne der Sanierung notwendig. Zu den Problemkeimen werden rifampicinresistente Staphylokokken,

Enterokokken, chinolonresistente gramnegative Bakterien und Pilze (Candida) gezählt (Winkler, Trampuz et al. 2014).

Der Vormarsch multiresistenter Keime (v.a. MRSA und MRSE) stellt eine zusätzliche Herausforderung des Infektmanagements dar. Neben der erschwerten Infektsanierung wurden häufigere Rezidive nachgewiesen (Ascherl 2010).

1.2.5 Komorbiditäten als Risikofaktoren

Die Entwicklung einer akuten oder chronischen Infektion kann durch Komorbiditäten begünstigt werden. Hier existiert jedoch kein ausreichender Konsens. Folgende Komorbiditäten sind vermehrt mit Protheseninfektionen assoziiert:

- Übergewicht/Adipositas (Bozic, Lau et al. 2012; Everhart, Altneu et al. 2013; Bozic, Ward et al. 2014; Pruzansky, Bronson et al. 2014; Wu, Qu et al. 2014; Zhu, Zhang et al. 2015)
- Revisionseingriffe (Kessler, Sendi et al. 2012; Everhart, Altneu et al. 2013; Zhu, Zhang et al. 2015)
- Malignom (Everhart, Altneu et al. 2013; Zhu, Zhang et al. 2015)
- Rheuma (Bozic, Lau et al. 2012; Zhu, Zhang et al. 2015)
- Koagulopathie (Bozic, Lau et al. 2012; Zhu, Zhang et al. 2015)
- präoperative Anämie (Bozic, Lau et al. 2012; Pruzansky, Bronson et al. 2014; Rasouli, Restrepo et al. 2014)
- Diabetes mellitus (Everhart, Altneu et al. 2013; Bozic, Ward et al. 2014; Pruzansky, Bronson et al. 2014; Wu, Qu et al. 2014; Zhu, Zhang et al. 2015)
- Wundheilungsstörungen (Kessler, Sendi et al. 2012; Zhu, Zhang et al. 2015)

1.3 Die Osteomyelitis

1.3.1 Definition

Die Begriffe Osteomyelitis und Osteitis werden im medizinischen Sprachgebrauch synonym verwendet, wobei erste eigentlich die Entzündung des Knochenmarks und zweite die Entzündung aller Knochenschichten beschreibt. Eine einheitliche Definition existiert bis heute nicht (Schmidt, Tiemann et al. 2011).

1.3.2 Klassifikation

Es kann zwischen endogener und exogener Genese unterscheiden werden. Die endogenen Osteomyelitiden entwickeln sich durch hämatogene Streuung eines fernerer Infektfokus. Sie sind meist monomikrobiell und machen etwa 20% der Osteomyelitiden aus (Schmelz, Kinzl et al. 2007; Lipsky and Berendt 2010). Die Therapie ist meist konservativ (Rao, Ziran et al. 2011). Exogene Osteomyelitiden entstehen durch ein Trauma oder periinterventionellen Erregerkontakt. Durch den direkten Erregerkontakt sind es eher polymikrobielle Infektionen, die in der Regel chirurgisch behandelt werden müssen (Lipsky and Berendt 2010). Weiter können Osteomyelitiden in akute und chronische Formen unterschieden werden. Die akute Form tritt innerhalb von 2 Wochen nach Erregerkontakt auf, während die späteren als chronisch bezeichnet werden. Die zeitliche Unterscheidung ist manchmal schwierig. Die Entwicklung von avitalem, nekrotischem Knochengewebe (Sequester), welches potenzieller Träger von Biofilmen ist (s. 1.2.4), wird stets als chronische Osteomyelitis gewertet (Lipsky and Berendt 2010).

1.3.3 Erreger

Die chronische Osteomyelitis wird zu 75 % durch *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylococci ausgelöst. Weiter gelten Streptokokken, gramnegative Keime und Anaerobier als Erreger einer Osteomyelitis (Lew and Waldvogel 2004; Zimmerli and Fluckiger 2004; Lipsky and Berendt 2010; Brady, O'May et al. 2011).

1.3.4 Therapie der chronischen Osteomyelitis

Die Therapie der chronischen Osteomyelitis besteht aus der Kombination einer chirurgischen und einer antibiotischen Behandlung. Der Therapieansatz kann kurativ als auch palliativ sein (Walter, Kemmerer et al. 2012). Bei kurativer Intention ist ein radikal chirurgisches Vorgehen mit Knochenresektion im Gesunden erforderlich (Simpson, Deakin et al. 2001; Forsberg, Potter et al. 2011). Für die spätere Konsolidierung sollten die Vitalität und die Durchblutung der Knochenränder sichergestellt sein (Tiemann and Hofmann 2009). Hierbei sind vier Schritte entscheidend: radikale Sequesterektomie, Totraummanagement, plastische Weichteildeckung und Wiederherstellung der definitiven Knochenstabilität (Luther, Unger et al. 2010). Der Zementspacer dient dem Totraummanagement. Nach Infektsanierung folgt der definitive Weichteilverschluss als Grundlage für die endgültige Knochenstabilisierung. Bei mehr als 3-4 cm Knochenverlust sollte ein Segmenttransport durchgeführt werden (Kocaoglu, Eralp et al. 2006; Schulz, Gerlach et al. 2007; Tu and Yen 2007).

Sollten aufgrund des schlechten Allgemeinzustands des Patienten keine größeren Operationen mehr möglich sein, kann ein palliativer Therapieansatz mit Schmerzlinderung und Infektkontrolle gewählt werden. Hier stehen Markraumtrepanationen, Weichteilbehandlungen und kleinere Sequesterektomien im Vordergrund (Tiemann, Homagk et al. 2007). Neben der Chirurgie wird eine medikamentöse Therapie mit systemischen Antibiotika durchgeführt. In

der Regel finden Beta-Lactame und weitere Antibiotika wie Lincosamide oder Gyrasehemmer Anwendung (Perlroth, Kuo et al. 2008; Euba, Murillo et al. 2009; Landersdorfer, Bulitta et al. 2009). Antibiotikakombinationen werden vor allem bei Infekten mit Problemkeimen durchgeführt (Calhoun and Manring 2005). Die Dauer kann zwischen 4-6 Wochen betragen, wobei hier kein einheitlicher Konsens besteht. Die initial kalkulierte Antibiose sollte nach Antibiogramm der Knochen- oder Gewebebiopsien gezielt umgestellt werden.

1.4 Zielsetzung und Hypothesen

Zielsetzung vorliegender Arbeit war die Erhebung der Infektrezidivraten von Protheseninfektionen und Osteomyelitiden, sowie die Erhebung der Lebensqualität und Gelenkfunktion nach zweizeitiger Spacerbehandlung. Zusätzlich sollen potenzielle Einflussfaktoren (s. 2.5.2) für die Zielparameter (s. 2.5) untersucht werden. Folgende Hypothesen wurden untersucht:

1. Ist die zweizeitige Spacertherapie eine effiziente Methode zur Keimreduktion an betroffener Lokalisation?
2. Erhöht der intraoperative Nachweis von Keimen bei Spacerein- und Ausbau das Infektrezidivrisiko?
3. Erhöht eine steigende Anzahl von Vorerkrankungen/Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für ein Infektfrührezidiv? Ist dies assoziiert mit einer Reduktion der Lebensqualität?
4. Verlängert eine steigende Anzahl an Vorerkrankungen/Risikofaktoren das Spacerintervall?
5. Führt die erneute Implantation einer Knie-TEP nach Spacertherapie zu besseren Behandlungsergebnissen als die Arthrodesese?
6. Zeigen Protheseninfektionen und Osteomyelitiden Unterschiede in der Infektrezidivrate?
7. Korreliert die Dauer des Spacerintervalls mit dem Infektrezidivrisiko?
8. Ist der präoperative CrP-Wert bei Spacerein- und Ausbau ein Prognosefaktor für ein Infektrezidiv?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Definitionen

Folgende Begriffe wurden definiert und im weiteren Text verwendet:

- Rezidiv: erneutes Auftreten einer Infektion im OP-Gebiet des Spacers mit Nachweis einer positiven Mikrobiologie und Major-OP wegen lokalen Fistel, lokalen Abszessen, erneuter Nachweis eines Sequesters oder floride Osteomyelitis im OP-Gebiet, Pseudarthrosenresektion mit Nachweis von Keimen und/oder positiver Histologie auf Osteomyelitis
- Major-OP: Knochendebridement z.B. mit Kontinuitätsdurchtrennung, Segmentresektion oder Markraumaufbohrung, Sequesterextomie oder Amputation
- Minor-OP: lokales Weichteildebridement und Folgeeingriffe zur Weichteildeckung, OP infolge von Pin-Infekten als Komplikation der Fixateur externe, Andockoperation nach Segmenttransport bei ausbleibender knöcherner Konsolidierung der Andockregion ohne Infektnachweis oder Metallentfernungen
- Frührezidiv: Infektrezidiv nach follow-up < 1 Jahr unter der Annahme, dass eine erfolgreiche Infektfreiheit erst ab einem mindest-follow-up > 1 Jahr erzielt ist
- Spätrezidiv: Infektrezidiv nach follow-up > 1 Jahr
- Spacerintervall: Zeitraum zwischen Spacerein- und Ausbauoperation in Tagen.
- Gelenksituation: gewählte Gelenkrekonstruktion nach abgeschlossener Spacerbehandlung (TEP, Arthrodes, Amputation, sine-Situation (betroffenes Hüftgelenk wird nach Prothesenentfernung nicht rekonstruiert) oder permanenter Spacer)
- Spacerindikation: Ursache für die Implantation des Spacers

- Prothesen-Kollektiv: jeder Patient mit Zustand nach Protheseninfektion
- Osteomyelitis-Kollektiv (nichtprothetisch): diese Patienten erlitten eine spontane oder posttraumatische Knocheninfektion mit oder ohne Osteosynthesematerial
- Follow-up: Zeitraum zwischen Spacerausbau und Auskunft über die Behandlungsergebnisse in Monaten
- Intraoperative Keimnachweise bei Spacereinbau: Menge der verschiedenen Erregerspezies, welche in Gewebeproben aus der Spacereinbau-OP identifiziert wurde
- Intraoperative Keimnachweise bei Spacerausbau: Menge der verschiedenen Erregerspezies, welche in Gewebeproben aus der Spacerausbau-OP identifiziert wurde
- Folgeoperationen: Anzahl notwendiger Operationen an derselben Lokalisation nach abgeschlossener Spacerbehandlung (z.B. Weichteildebridement). Eine Folgeoperation ist kein zwingender Beweis für ein Infektrezidiv.
- Relevante Komorbiditäten/Risikofaktoren: arterieller Hypertonus, Adipositas (BMI>30), COPD, Diabetes mellitus, Demenz, Gicht, Nikotinabusus, Nierenversagen/insuffizienz, Tumorleiden, pAVK, KHK, Querschnitt, Infektanamnese, Dekubitus, reduzierte Immunkompetenz (Kortisontherapie, Alkoholabusus, i.v.-Drogen, Kachexie)

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterium für die Studie war die Behandlung eines chronischen Knochen- und/oder Implantat-assoziierten Infektes mit einem antibiotikahaltigen Platzhalter („Spacer“) an der unteren oder oberen Extremität in den Jahren 2003 – 2012 in der BG Unfallklinik Murnau.

2.3 Ausschlusskriterien

Eine Verweigerung zur Teilnahme an der Nachsorge durch den Patienten sowie ein Patientenalter <18 Jahren waren Ausschlusskriterien dieser Studie.

2.4 Datenbank und Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv von 2003-2012. Als Datenbank diente das Klinikinformationssystem (KIS) ISH*med (Fa, SAP, Hoffenheim) der BGU Murnau.

Zur Identifizierung der Patienten diente im ersten Schritt zunächst die Suche folgender Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Ziffern (Version 2012 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI, Köln)

- 5-829.9 Einbringen von Abstandshaltern (z.B. nach Entfernung von einer Endoprothese)
- 5-829.g Entfernung von Abstandshaltern
- 5-785.1* Implantation von alloplastischen Knochenersatz. Knochenzement mit Antibiotikumzusatz

Im zweiten Schritt erfolgte die Freitextsuche der OP Berichte nach Stichwörtern. Dazu wurden alle OP-Berichte des KIS auf Schlagwörter geprüft. Diese waren: „Spacer“, „Platzhalter“, „TEP“, „Zement“, „Infektion“, „positiver Keimbefund“ und „Prothesenwechsel“. Das auf diese Weise gefilterte Patientenkollektiv wurde danach auf Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Dies erfolgte über die Analyse der OP-Berichte, Arztbriefe, Pflegestammbblätter und Mikrobiologiebefunde der SAP-Datenbank. Zusätzlich wurde die postoperative Röntgenbilddokumentation auf die Verwendung eines Spacers

geprüft. Von insgesamt mehr als 1400 Datensätzen bildeten 184 das definitive Patientenkollektiv.

Zur Datenverwertung wurden das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., USA) und die relationale Datenbank von Microsoft Access 2010 (Microsoft Corp., USA) verwendet.

2.5 Zielparameter

2.5.1 Hauptzielparameter

Die Hauptzielparameter setzten sich zusammen aus: Infektparameter (s. 2.5.1.1), Funktionsparameter (s. 2.5.1.2) und Infektrezidivstatus (s. 2.5.1.3). Zur Erhebung wurden das o.g. Klinikinformationssystem ISH*med (FaSAP, Hoffenheim) sowie postalisch versandte Fragebögen (s. 2.5.1.2) verwendet. In Einzelfällen wurden Parameter telefonisch ermittelt.

2.5.1.1 Infektparameter

2.5.1.1.1 Mikrobiologie

Bei dem untersuchten Kollektiv erfolgte die intraoperative Entnahme von mindestens einem Abstrich und einer Gewebeprobe in Thioglykolatsuspension. Hierbei handelt es sich um eine visköse Flüssigkeit, welche zur Anzucht anaerober Erreger verwendet wird.

1. Die Abstriche wurden intraoperativ mittels Watteträger gewonnen, wobei ein Hautkontakt wegen der Kontaminationsgefahr strikt vermieden wurde. Direkt nach dem operativen Eingriff wurden diese in das hausinterne mikrobiologische Labor versandt. Die hausinternen Zeiten für Transport und Aufarbeitung betragen in der Regel weniger als zwei Stunden. Dort erfolgte ein Ausstrich auf einer selektiv für

grampositive Erreger „Columbia CNA Agarplatte“ mit 5% Schafsblut (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA) und einer selektiv für gramnegative Erreger „McConcey Agarplatte“. Danach wurde die über den Watteträger gewonnene Probe in eine Thioglykolatsuspension übertragen. Die Agarplatten wurden für 48 h bei 37° Celsius inkubiert. Nach den ersten 24 Stunden erfolgte eine erste optische Einschätzung auf Wachstum und nach 48 Stunden dann mit Hilfe einer „VITEK2- Maschine“ (bioMérieux Vitek Inc, Hazelwood, MO, USA) eine definitive Überprüfung auf typische Erscheinungsformen von Staphylokokkenspezies und deren Sensibilität auf Antibiotika. Die Kultivierung dauerte 48 Stunden. Parallel wurde die Thioglykolatsuspension samt Probeninhalt für 10 Tage bei 37° Celsius inkubiert. Während dieser 10 Tage werden diese ebenfalls auf Wachstum überprüft. Im positiven Falle erfolgte wieder ein Ausstrich auf Agar welcher für weitere 48 Stunden bei 37° Celsius inkubiert wurde.

2. Repräsentative Gewebeproben wurden während des operativen Eingriffs in einer Thioglykolatsuspension gesammelt und in die Abteilung für Mikrobiologie versandt. Diese Thioglykolatsuspensionen wurden zuerst für 24 Stunden bei 37° inkubiert (Heratherm, Thermo Electron LED GmbH). Dann wurde ein Watteabstrich (sterile, medical applicator, FinkWalter, Merchweiler) aus der Suspension entnommen und auf zwei „Columbia Agarplatten“ mit 5% Schafsblut (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA) ausgestrichen. Anschließend erfolgte eine weitere Inkubation unter aeroben und anaeroben Bedingungen bei 37° für 48 Stunden, wobei die Thioglykolatsuspension für weitere acht Tage inkubiert wurde. Nach diesen 48 Stunden folgte eine Gramfärbung auf beiden Platten. Es erfolgte eine erneute Watteabstrichentnahme aus der Suspension mit erneutem Ausstrich wie oben beschrieben. Für die Erregeridentifikation diente ein spezielles System (Vitek2 Machine, bioMerieux Vitek Inc.).

2.5.1.1.2 Serum

Als unspezifischer Entzündungswert wurde das präoperative Serum-CrP vor Spacerein- und Ausbau erhoben. Die Werte sind mit der Einheit mg/dl angegeben.

2.5.1.2 Funktionsparameter

2.5.1.2.1 SF-36-Fragebogen

Der SF-36-Fragebogen wurde in der deutschen Version verwendet (© Hogrefe-Verlag für Psychologie GmbH & Co. KG.). Alle Fragen beziehen sich auf den subjektiven Gesundheitszustand der letzten vier Lebenswochen des Patienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 36 Fragen aus 8 verschiedenen Dimensionen:

1. körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)
2. körperliche Rollenfunktion (KÖRO)
3. körperliche Schmerzen (SCHM)
4. allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)
5. Vitalität (VITA)
6. soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)
7. emotionale Rollenfunktion (EMRO)
8. psychisches Wohlbefinden (PSYC)

Die Antwortmöglichkeiten reichen von dichotomen Ja/Nein-Antworten bis hin zur bipolaren sechsstufigen Likert-Skala. Diese Skala ist ein Verfahren zur Messung persönlicher Einstellungen, die über „Items“ abgefragt werden. Diese „Items“ sind positiv oder negativ formulierte Aussagen über den empfundenen Gesundheitszustand, zu dem die Befragten Zustimmung oder Ablehnung in mehreren, vorgegebenen Abstufungen äußern können. Für

eine valide Auswertung müssen mindestens 50 % der Fragen beantwortet sein. Für jede Dimension werden Rohwerte ermittelt, welche durch Transformation folgender Formel einen Zahlenwert von 0 bis 100 ergeben:

$$\text{Transformierter Wert} = \frac{(\text{tatsächlicher Rohwert} - \text{niedrigst möglicher Rohwert}) * 100}{\text{Standardabweichung der Normalbevölkerung}}$$

Zusätzlich zu den 8 Dimensionen können zwei abstraktere Summenwerte errechnet werden:

a) körperlicher und b) psychischer Gesundheitszustand. Darüber hinaus kann nach spezieller Addition, Gewichtung und weiterer Transformation ein Summenwert ebenfalls von 0 bis 100 aus allen 8 Dimensionen errechnet werden, welcher einen objektivierten Vergleich zwischen verschiedenen Patienten zulässt (Wechsler 2007).

Zur weiteren Aussagekraft des SF-36-Fragebogens kann über errechnete z-Werte ein standardisierter Vergleich der Summenwerte zur Normalpopulation ermittelt werden, wobei positive z-Werte eine bessere und negative z-Werte eine schlechtere Lebensqualität als die Normalbevölkerung bedeutet (Wechsler 2007).

$$\text{z-Wert} = \frac{\text{Mittelwert des untersuchten Kollektivs} - \text{Mittelwert der Normalbevölkerung}}{\text{Standardabweichung der Normalbevölkerung}}$$

Alle für diese Arbeit relevanten SF-36-Werte wurden mit Hilfe von Microsoft-ACCESS 2010 errechnet. Dafür sind alle Antworten manuell eingetragen worden und die jeweiligen Rechnungen mit bereits programmierten Formelfeldern automatisch durchgeführt worden.

2.5.1.2.2 Harris-Hip-Fragebogen

Der Harris-Hip-Fragebogen fand Verwendung bei Patienten, bei denen das Hüftgelenk betroffen war. Der Fragebogen bezieht sich auf die letzten 4 Wochen zum Zeitpunkt der Befragung. Er besteht aus 2 Teilen. Ein Teil ist die Eigeneinschätzung (Patient) der andere Teil die Fremdeinschätzung (Arzt). Da die Patienten überwiegend postalisch kontaktiert wurden, wurde der Arztteil nicht analysiert und die Dimensionen C) und D) sind somit nicht berücksichtigt worden. Beide Teile bestehen aus je zwei Dimensionen, der Patientenanteil aus A) Schmerz und B) Funktion, der Arztteil aus C) Fehlstellung und D) Beweglichkeit. Die maximal erreichbaren Punkte je Dimension sind: A) Schmerzen = 44 Punkte, B) Funktion = 47 Punkte, C) Fehlstellung = 4 Punkte und D) Beweglichkeit = 5 Punkte.

Jeder Frage sind vorgefertigte Antworten zugeordnet, wobei der Patient sich pro Frage für eine Antwort per Kreuz entscheiden muss. Fragen mit zwei oder mehr gewählten Antworten wurden ignoriert bzw. als nicht beantwortet angesehen. Zur Auswertung ist jeder Antwort ein Zahlenwert zugeordnet. Durch Summation dieser Zahlenwerte wird die Gesamtzahl zur Einschätzung des Gesundheitszustandes errechnet und lässt somit Vergleiche zwischen den untersuchten Patienten zu (s. Anhang).

Je höher die Werte sind, desto höher wird die Gesundheitssituation des Patienten eingestuft. Aus den Anteilen der Eigeneinschätzung konnten über die Dimensionen Schmerz und Funktion die Werte von 0 bis maximal 91 Punkte erreicht werden.

Der Schmerzdimension ist zusätzlich eine Visuelle-Analog-Skala (VAS) zugefügt. Der Patient schätzt seine Schmerzen auf einer 10 cm langen Linie per Kreuz ein. Das Kreuz an der äußersten linken Seite bedeutet keinerlei Schmerz, das Kreuz an der äußersten rechten Seite der Linie entspricht dem maximal vorstellbaren Schmerz. Unterschieden wird hier zwischen Schmerzen in Ruhe und bei Bewegung. Die Quantifizierung erfolgt über einfaches Vermessen des Kreuzes auf der Linie und entspricht somit einer arbiträren Einheit von 0 – 10.

2.5.1.2.3 Oxford-Knee-Fragebogen

Der Oxford-Fragebogen ist für die Patienten bestimmt, bei denen das Kniegelenk betroffen war. Der OKS bezieht sich ebenfalls auf die 4 zurückliegenden Wochen zum Zeitpunkt des Ausfüllens. Der Patient erhält insgesamt 12 Fragen (s. Anhang), die sich einerseits auf Aktivitäten des Alltags, andererseits auf kniespezifische Aktivitäten beziehen. Jeder Frage sind 5 vorgefertigte Antworten zugeteilt, welche wiederum mit den Zahlen 0 bis 4 verknüpft sind. Durch Summation aller 12 Zahlenwerte wird die Gesamtzahl errechnet, mit welcher der Gesundheitszustand des Patienten eingestuft und verglichen werden kann. Die Zahlenwerte der Antworten steigen mit zunehmenden Fähigkeiten des Patienten von 0 bis 4. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt somit 48. Jede Frage wird vom Patienten selbst beantwortet und stellt somit eine subjektive Einschätzung dar.

2.5.1.3 Infektrezidivstatus

Ein elementarer Zielparameter vorliegender Studie war die Infektrezidivrate nach Spacerbehandlung. Als Rezidivbehandlungen wurden gewertet:

- Wiederaufnahme bei Fistel oder akuten lokalen Reinfekt
- erneute Revisionsoperation mit positiven Keimnachweis
- erneute Revisionsoperation bei Infekt auch in auswärtiger Klinik

Auswärtige Infektrezidivbehandlungen wurden von der behandelnden Klinik postalisch abgefragt.

2.5.2 Nebenzielparameter

- Art und Anzahl intraoperativer Keimnachweise (aller Operationen an betroffener Lokalisation sowie insbesondere bei Spacerein- und Ausbau)
- Spacerintervalldauer
- Gelenkssituation nach Spacerbehandlung
- Spacerindikation
- Anzahl an Folgeoperationen
- Präoperativer CrP-Wert vor Spacerein- und Ausbauoperation
- Anzahl und Art definierter Vorerkrankungen

2.6 Nachsorge

Da für die vorliegende Studie nicht alle relevanten Informationen über die o.g. standardisierten Fragebögen zu erheben waren, sind folgende Fragen zusätzlich formuliert worden.

- 2.6.1 Sind Sie bereits vor Ihrer Spacerbehandlung wegen einer Infektion im betroffenen Gelenk behandelt worden?
- 2.6.2 Ist nach Ihrer Entlassung aus der BGU-Murnau eine erneute Infektion am betroffenen Gelenk diagnostiziert worden?
- 2.6.3 Aktueller Gelenksstatus des betroffenen Gelenks?
- 2.6.4 Rauchen Sie?

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics (Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, USA). Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov Test.

Normalverteilte (parametrische) Daten wurden beim Vorliegen von zwei unabhängigen Stichproben mit dem t-Test auf Signifikanzen getestet, im Fall von mehr als zwei Stichproben mit dem ANOVA Test. Nicht-normalverteilte (nicht-parametrische) Daten wurden bei zwei unabhängigen Stichproben mit dem Mann Whitney U-Test getestet und im Fall von mehr als zwei unabhängigen Stichproben mit dem Kruskal-Wallis H-Test.

Normalverteilte (parametrische) Daten wurden beim Vorliegen von zwei abhängigen Stichproben mit dem t-Test für gepaarte Stichproben auf Signifikanzen getestet, im Fall von mehr als zwei Stichproben mit der einfaktoriellen ANOVA Testung. Nicht-normalverteilte (nicht-parametrische) Daten wurden bei zwei abhängigen Stichproben mit dem Wilcoxon Test und im Fall von mehr als zwei unabhängigen Stichproben mit dem Friedman Test.

Signifikanzen in Kreuztabellen wurden mit dem Chi-Quadrat Test auf signifikante Unterschiede getestet. Korrelationen wurden mit dem Pearson Test für normalverteilte Daten getestet und dem Spearman Test für nicht-normalverteilte Daten.

Die Risikofaktoranalyse erfolgte unter anderem mit der univariaten Varianzanalyse untersucht.

Die jeweils verwendeten Tests werden im Ergebnisteil angegeben.

Das Signifikanzniveau bei der Bewertung der Ergebnisse wurde mit einem Wert von $p < 0,05$ ausgewiesen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Epidemiologie

Das untersuchte Gesamtkollektiv bestand aus 184 Patienten, davon 125 Männer und 59 Frauen. Die betroffenen Lokalisationen waren 74 Hüftgelenke, 92 Kniegelenke, 2 Schultergelenke, 15 Tibiae und 1 Femur. Die beiden Subkollektive waren (1) Protheseninfektionen (n=150) sowie (2) Osteomyelitiden (n=34). Bei Spacereinbau waren die Patienten 65 ± 13 (31-88) Jahre alt. Das Follow-up betrug $42,2 \pm 26,2$ (3-93) Monate. Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 22 Patienten verstorben (lost to follow-up). Alle epidemiologischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Geschlecht		
m	125	68%
w	59	32%
Alter (Jahre)		
Prothesenkollektiv	67 ± 11 (32 - 88)	
Osteomyelitiskollektiv	53 ± 14 (31 - 83)	
Gesamt	65 ± 13 (31-88)	
Follow-up(Monate)		
	42,2 ± 26,2 (3-93)	
Lokalisation (Anzahl)		
Knie	93	50,5%
Hüfte	73	39,7%
Schulter	2	1,1%
Sonstige	16	8,7%
Spacerintervall (Tage)		
Prothesenkollektiv	52,9 ± 47,5 (4-304)	
Osteomyelitiskollektiv	58,3 ± 97,5 (7-528)	
Gesamt	54,0 ± 60,5 (4-528)	
Infektionsentität (Anzahl)		
Prothesenkollektiv	150	81,5%
Osteomyelitiskollektiv	34	18,5%
Gesamt	184	
Folgeoperationen/Patient		
Prothesenkollektiv	1,5 ± 2,9 (0-20)	
Osteomyelitiskollektiv	3,2 ± 4,2 (0-15)	
Gesamt	1,8 ± 3,3 (0-20)	
Rezidivrate		
Prothesenkollektiv	27,9%	
Osteomyelitiskollektiv	37,9%	
Gesamt	29,8%	
SF-36-Score		
Prothesenkollektiv	48,7 ± 23,5 (6,6-92,6)	
Osteomyelitiskollektiv	61,5 ± 24,3 (16,3-91,3)	
Gesamt	51,2 ± 23,9 (6,6-92,6)	

Tabelle 1: Epidemiologische Verteilung

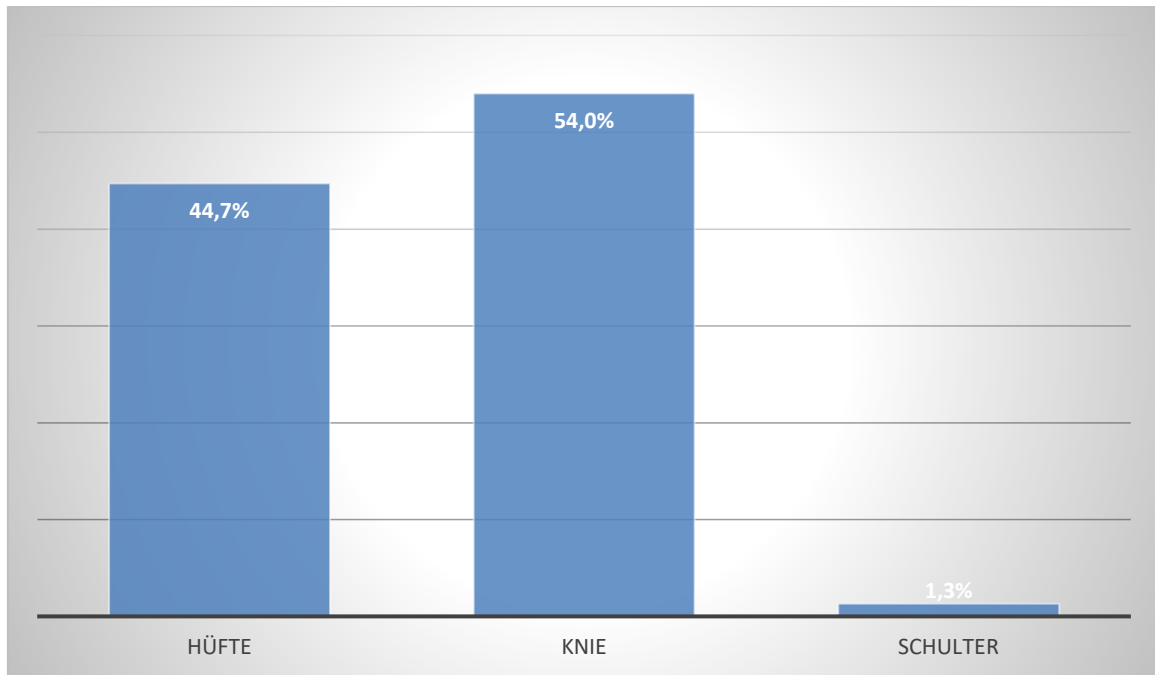


Abbildung 6: Lokalisation der Protheseninfektionen (n=150)

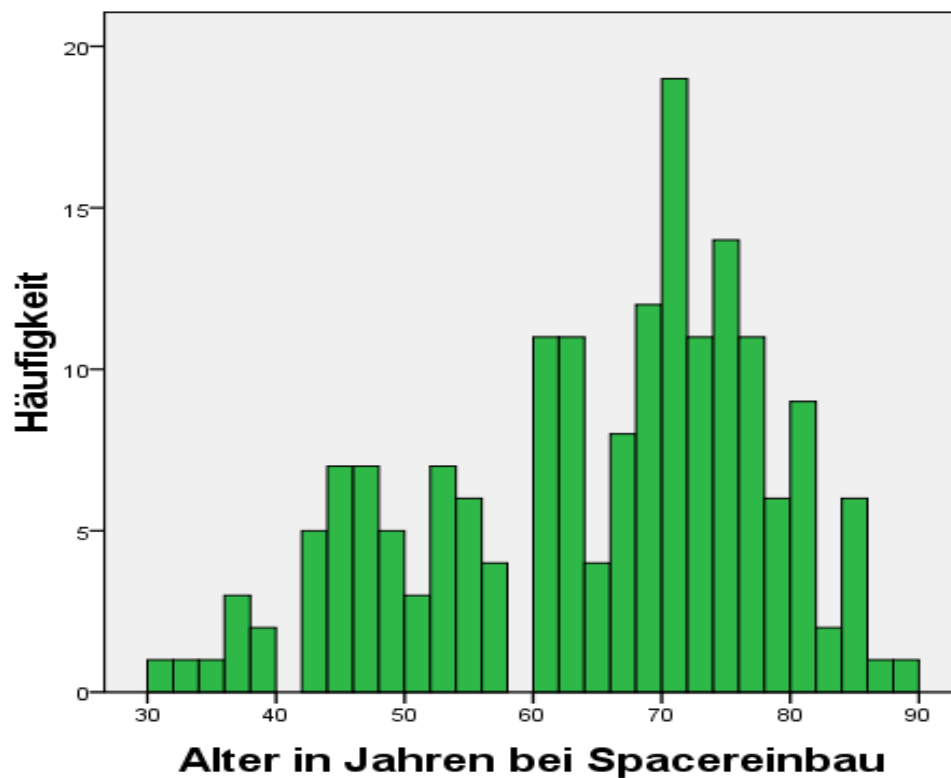


Abbildung 7: Histogramm der Altersverteilung bei Spacereinbau (n=178)

3.2 Spacerindikationen

Es wurden 6 verschiedene Indikationen für die zweizeitige Spacertherapie identifiziert: bei 147 Patienten wurde der Zementspacer infolge einer Protheseninfektion und bei 3 Patienten aufgrund einer initial aseptischen Prothesenlockerung implantiert (n=150 → Prothesenkollektiv). Bei 18 Patienten zeigte sich eine gelenkferne Osteomyelitis, bei 4 Patienten eine Osteosyntheseinfektion, bei 6 Patienten ein traumatischer Knochenverlust mit anschließender Infektion und bei 6 Patienten eine Gelenkinfektion (n=34 → Osteomyelitiskollektiv). Eine Übersicht ist in Abbildung 8 dargestellt.

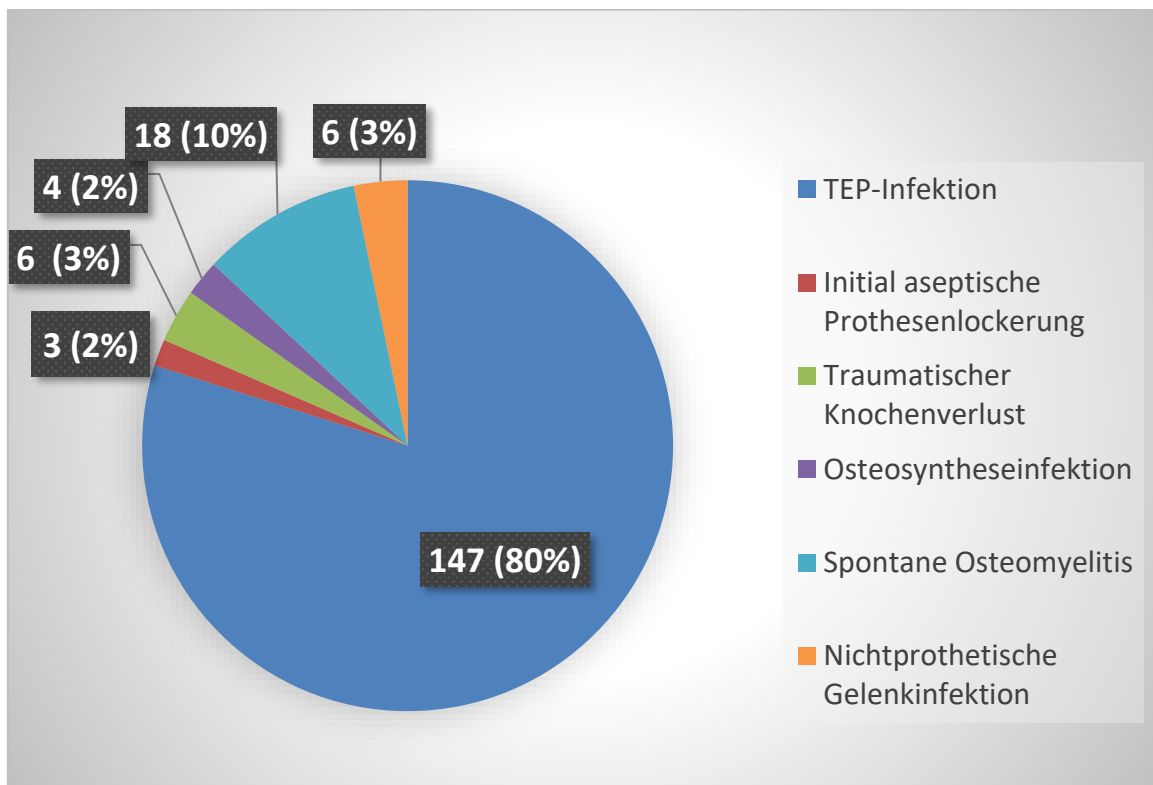


Abbildung 8: Verteilung der Spacerindikationen (n=184)

3.3 Folgeoperationen

3.3.1 Gesamtes Kollektiv

Ein Teil des untersuchten Kollektivs musste nach abgeschlossener Spacerbehandlung aufgrund verschiedener Ursachen am betroffenen Gelenk erneut operiert werden, wobei die Spacerausbauoperation noch als Teil der Spacerbehandlung und somit nicht als Folgeoperation gewertet wurde. Bei 85 Patienten war mindestens eine Folgeoperation erforderlich, während 99 Patienten ohne notwendige Folgeoperation blieben. Die Anzahl an Folgeoperationen pro Patient betrug $1,8 \pm 3,3$ (0-20). Die Osteosyntheseinfektion erforderte die meisten Folgeoperationen nach zweizeitiger Spacerbehandlung (s. Tabelle 2).

Spacerindikationen	Durchschnitt	Min - Max	N
TEP Infektion	$1,5 \pm 3$	0 – 20	147
Initial aseptische Prothesenlockerung	$0,3 \pm 0,6$	0-1	3
Spontane Osteomyelitis	$3,7 \pm 3,2$	0-11	18
Osteosyntheseinfektion	$4,0 \pm 7,3$	0-15	4
Traumatischer Knochenverlust	$3,7 \pm 5,8$	0-15	6
Gelenkinfektion ohne Prothese	$0,3 \pm 3,2$	0-1	6
Total	$1,8 \pm 3,3$	0-20	184

Tabelle 2: Anzahl an Folgeoperationen abhängig von der Spacerindikation

3.3.2 Protheseninfektion versus Osteomyelitis

Die Patienten des Prothesenkollektivs mussten nach der zweizeitigen Spacertherapie im Mittel $1,5 \pm 2,9$ (0-20, Median: 0 KI: 1,0-1,9) mal an derselben Lokalisation operiert werden, während im Osteomyelitiskollektiv $3,1 \pm 4,1$ (0-15, Median: 1,5 KI: 1,7 - 4,6) Operationen erforderlich waren. Dieser Unterschied war signifikant, wie in Abbildung 9 dargestellt.

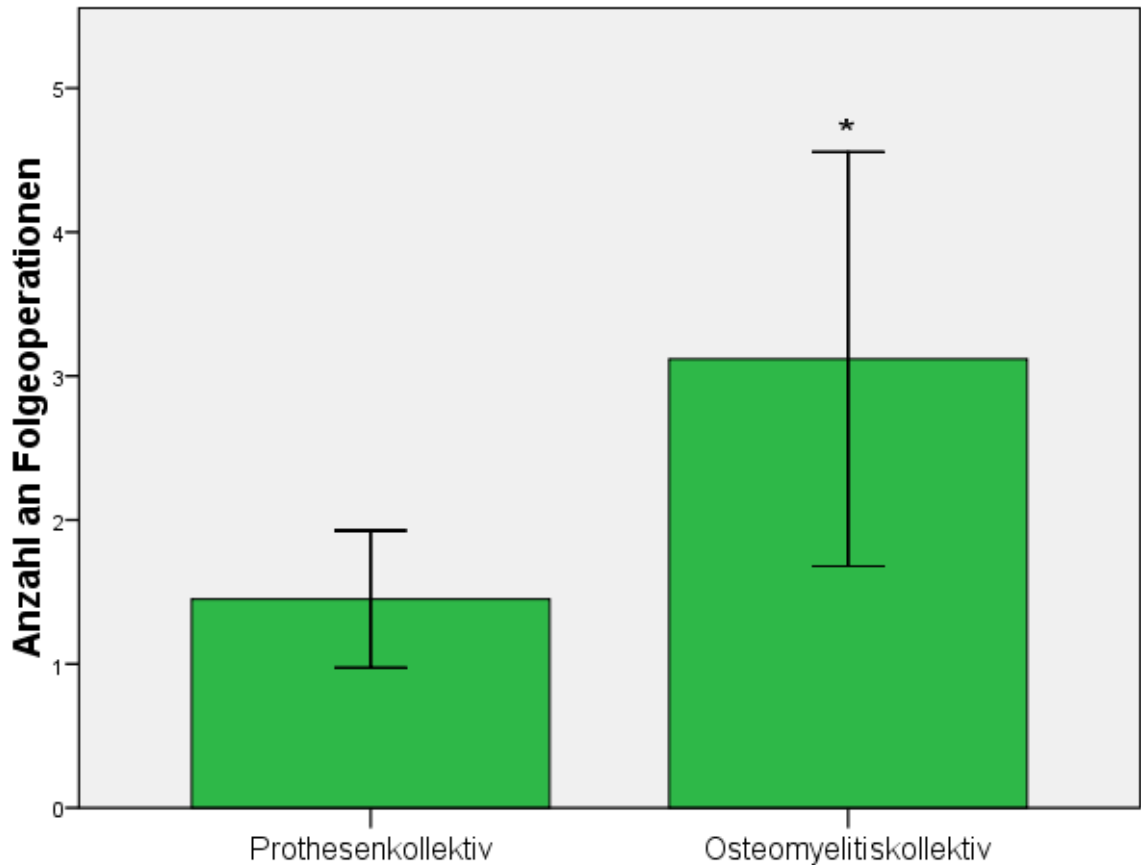


Abbildung 9: Anzahl der Folgeoperationen Prothesenkollektiv vs. Osteomyelitiskollektiv (*p =0,003 Mann-Whitney U-Test)

3.4 Mikrobiologie

Aus dem Gesamtkollektiv der 184 Patienten konnten im Prothesenkollektiv (n=150) nicht alle mikrobiologischen Befunde der Spacerein- und Ausbauoperationen erhoben werden. 6 Patienten („drop-outs“) sind mit bereits implantiertem Spacer in die BGU Murnau aufgenommen worden und die auswärtigen mikrobiologischen Befunde der Spacereinbauoperation waren nicht zugänglich. Bei 12 Patienten („lost to follow-up“) fehlt der mikrobiologische Befund der Spacerausbauoperation, da diese Patienten in Folge der Infektsanierung amputiert werden mussten, verstorben sind oder der Spacer als permanente Gelenkrekonstruktion verblieb bei infauster Prognose. Aus dem Gesamtkollektiv konnten bei 167 (90,8%) Patienten beide mikrobiologischen Befunde erhoben werden. Im Osteomyelitiskollektiv lagen alle mikrobiologischen Befunde vor.

3.4.1 Gesamtes Kollektiv

3.4.1.1 Intraoperative Keimnachweise bei Spacereinbau

Aus dem Gesamtkollektiv von 184 Patienten konnte bei 178 (97%) Patienten der intraoperative Mikrobiologiebefund beim Einbau des Zementspacers erhoben werden. 106 Patienten (59,6%) hatten einen keimpositiven und 72 (40,4%) einen keimnegativen Befund bei Spacereinbau. Die durchschnittliche Anzahl unterschiedlicher Keime dieser 106 Patienten betrug $1,3 \pm 0,6$ (1-4) pro Patient.

Das Keimspektrum bestand aus 32 verschiedenen Erregern, welche in Tabelle 3 zusammengefasst sind. Die drei häufigsten Keime insgesamt waren in absteigender Häufigkeit der (1) *Staphylococcus epidermidis*, (2) *Staphylococcus aureus* und (3) *Enterococcus faecalis*.

Die Keime *Staphylococcus aureus* und *epidermidis* waren bei Patienten mit einfachen, doppelten, dreifachen sowie vierfachen Keimnachweisen vorhanden. Der *MRSA* sowie der *Enterococcus faecalis* waren bei einfachen und doppelten Keimnachweisen vertreten.

Aus dem Subkollektiv der keimpositiven Patienten hatten 82 Patienten monomikrobielle und 24 polymikrobielle Befunde, von denen 20 Patienten jeweils 2 Erreger aufwiesen, 3 Patienten jeweils 3 Erreger und 1 Patient 4 Erreger.

Als monomikrobielle Erreger konnten 18 verschiedene Keime identifiziert werden: (1) *Acinetobacter baumannii*, (2) *Candida albicans*, (3) *E-coli*, (4) *Clostridium spezies*, (5) *Corynebacterium spezies*, (6) *Enterococcus faecalis*, (7) *MRSA*, (8) *Staphylococcus aureus*, (9) *Staphylococcus epidermidis*, (10) *Klebsiella ozeanea*, (11) *Peptostreptococcus magnus*, (12) *Propionibacterium acnes*, (13) *Pseudomonas aeroginosa*, (14) *Staphylococcus capitis*, (15) *Staphylococcus hominis*, (16) *Staphylococcus simulans*, (17) *Staphylococcus lugdunensis* sowie (18) *Staphylococcus agalacticae*.

Es konnten 14 Erreger nachgewiesen werden, welche nur im polymikrobiellen Verband wuchsen: (1) *Clostridium clostridiiforme*, (2) *Enterobacter cloacae*, (3) *Enterococcus faecium*, (4) *Staphylococcus haemolyticus*, (5) *Staphylococcus lentus*, (6) *Staphylococcus warneri*, (8) *Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis*, (9) *Staphylococcus caprae*, (10) *Candida glabatra*, (11) *Citrobacter freundii*, (12) *Proteus vulgaris*, (13) *Peptostreptococcus prevotii* sowie (14) *Staphylococcus mirabilis*.

Keim #	Spacereinbau (178 von 184)	Spacerausbau (172 von 184)
	N (% der Patienten)	N (% der Patienten)
Gram +	114 (64,0)	35 (20,3)
- Sonstige	25 (14,0)	9 (5,2)
Enterokokken	15 (8,4)	5 (2,9)
Peptostreptokokken	3 (1,7)	2 (1,2)
Streptokokken	2 (1,1)	0 (0)
Clostridien	3 (1,7)	0 (0)
Propionibacter	2 (1,1)	2 (1,2)
- Koagulase pos.	26 (14,6)	1 (0,6)
MRSA	4 (2,2)	0 (0)
Staphylococcus aureus	22 (12,4)	1 (0,6)
- Koagulase neg.	63 (35,4)	24 (14,0)
Staphylococcus epidermidis	50 (28,1)	20 (11,6)
Staphylococcus capitis	3 (1,7)	1 (0,6)
Staphylococcus lugdunensis	3 (1,7)	1 (0,6)
Staphylococcus hominis	2 (1,1)	1 (0,6)
Staphylococcus lentus	2 (1,1)	0 (0)
Staphylococcus warneri	1 (0,6)	1 (0,6)
Staphylococcus caprae	1 (0,6)	0 (0)
Staphylococcus haemolyticus	1 (0,6)	0 (0)
- Sporenbildner	0 (0)	1 (0,6)

Gram -	14 (7,9)	9 (5,2)
Corynebacterium species	3 (1,7)	1 (0,6)
Pseudomonas aeruginosa	2 (1,1)	2 (1,2)
Escherichia coli	2 (1,1)	1 (0,6)
Enterobacter cloacae	2 (1,1)	2 (1,2)
Acetivobacter baumannii	1 (0,6)	0 (0)
Citrobacter freundii	1 (0,6)	0 (0)
Proteus vulgaris	1 (0,6)	0 (0)
Klebsiellen	1 (0,6)	1 (0,6)
Proteus mirabilis	1 (0,6)	1 (0,6)
Pantoea species	0 (0)	1 (0,6)
Pilze	4 (2,2)	2 (1,2)
Candida albicans	3 (1,7)	0 (0)
Candida famata	0 (0)	1 (0,6)
Candida glabrata	1 (0,6)	1 (0,6)
Summe pos. Mikrobiologie	106 (59,6)	49 (28,5)
Summe neg. Mikrobiologie	72 (40,4)	123 (71,5)

Tabelle 3: Keimübersicht Gesamtkollektiv (# pro Patient sind mehrere Keime möglich)

3.4.1.1 Intraoperative Keimnachweise bei Spacerausbau

Aus dem Gesamtkollektiv von 184 Patienten konnte bei 172 (93,5%) Patienten der intraoperative Mikrobiologiebefund beim Ausbau des Zementspacers erhoben werden. Hiervon hatten 49 Patienten (28,5%) einen keimpositiven und 123 Patienten (71,5%)

keimnegativen Befund bei Spacerausbau. Die durchschnittliche Keimanzahl dieser 49 Patienten betrug $1,1 \pm 0,3$ (1-2) pro Patient.

Aus der Gruppe der keimpositiven Patienten (49) hatten 43 Patienten eine monomikrobielle und 6 Patienten eine polymikrobielle Infektion. Alle polymikrobiellen Infektionen wiesen jeweils 2 verschiedene Keime auf. Das Keimspektrum bestand aus 22 verschiedenen Erregern. Die 3 häufigsten Keime waren in absteigender Häufigkeit: (1) *Staphylococcus epidermidis*, (2) *Enterococcus faecalis* sowie (3) *Pseudomonas aeruginosa*.

Folgende Keime waren als monomikrobieller Befund aufgetreten: (1) *Candida famata*, (2) *Candida glabrata*, (3) *Corynebacterium spezieis*, (4) *Enterobacter cloacae*, (5) *Enterococcus faecalis*, (6) *Enterococcus faecium*, (7) *Escherichia coli*, (8) *Klebsiella pneumoniae*, (9) *Peptostreptococcus prevotii*, (10) *Peptostreptococcus species*, (11) *Propionibacterium acnes*, (12) *Propionibacterium species*, (13) *Pseudomonas aeruginosa*, (14) saphrophytäre Sporenbildner, (15) *Staphylococcus aureus*, (16) *Staphylococcus epidermidis*, (17) *Staphylococcus capitis*, (18) *Staphylococcus lugdunensis*, (19), *Staphylococcus warneri* sowie (20) *Staphylococcus hominis*.

Die beiden Erreger (1) *Pantoea species* und (2) *Proteus mirabilis* waren nur im polymikrobiellen Verbund nachzuweisen.

Die aufgetretenen Kombinationen der polymikrobiellen Abstrichbefunde waren: (1) *Proteus mirabilis* + *Staphylococcus epidermidis*, (2) *Staphylococcus epidermidis* + *Pantoea spezieis*, (3) *Propionibacterium spezieis* + *Corynebacterium spezieis*, (4) *Staphylococcus lugdunensis* + *Staphylococcus epidermidis*, (5) *Staphylococcus lentus* + *Enterococcus faecalis* sowie (6) *Staphylococcus hominis* + *Staphylococcus epidermidis*. Der *Staphylococcus epidermidis* ist in 4 von 7 zweifach positiven Befunden nachzuweisen und damit der häufigste polymikrobielle Keim bei Spacerausbau.

Somit waren der *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus faecalis* sowohl bei mono- als auch polymikrobiellen Befunden bei Spacerausbau nachzuweisen.

3.4.1.2 Vergleich Ein- und Ausbau

Bei separater Betrachtung der mikrobiologischen Befunde bei Spacerein- und Ausbau ist eine geringere Keimanzahl pro Patient und ein kleineres Keimspektrum bei Spacerausbau zu verzeichnen. Bei Spacereinbau waren 59,6% (106 von 178) keimpositiv, während beim Spacerausbau lediglich 28,5% (49 von 172) keimpositiv waren. Innerhalb der keimpositiven Patienten sank die durchschnittliche Keimanzahl pro Patient von 1,3 bei Einbau auf 1,1 Keime pro Patient bei Ausbau. Das Keimspektrum reduzierte sich ebenfalls von 32 auf 22 unterschiedliche Erreger, wobei jeweils der *Staphylococcus epidermidis* der mit Abstand häufigste Erreger war. Während die keimpositiven Befunde bei Einbau von einfacher bis zu vierfacher Erregeranzahl reichten, konnten bei Ausbau lediglich einfache oder zweifache Befunde beobachtet werden. Die Summe der polymikrobiellen Befunde ergab bei Spacereinbau 24, welche sich bei Ausbau auf 6 rein bimikrobielle Befunde reduzierte. Von 167 Patienten, bei denen beide mikrobiologischen Befunde vorlagen, waren 33 (19,8%) sowohl bei Spacerein- und ausbau keimpositiv, während 52 (31,1%) Patienten sowohl bei Spacerein und -ausbau keimnegativ waren. Eine vollständige Keimsanierung zwischen Spacerein- und Ausbau konnte bei 66 von 167 (39,5%) Patienten beobachtet werden, von denen 55 (32,9%) Patienten eine monomikrobielle, 9 (5,4%) Patienten eine bimikrobielle und 2 (1,2%) Patienten eine trimikrobielle Einbausituation hatten. Bei 15 von 167 (8,9%) Patienten entwickelte sich nach negativem Einbaubefund ein positiver Befund nach Spacerintervall. Hierbei entwickelte sich in 13 (86,7%) Fällen ein monomikrobieller und in 2

(13,3%) Fällen ein bimikrobieller Befund. Das Keimspektrum dieser 15 Patienten bestand aus 11 verschiedenen Erregern, wobei der häufigste der *Staphylococcus epidermidis* war.

Der häufigste Erreger war sowohl bei Ein- und Ausbau der *Staphylococcus epidermidis*. Der (1) *MRSA*, (2) *Candida albicans*, (3) *Staph lentus*, (4) *Peptostreptococcus magnus*, (5) *Clostridium species*, (6) *Clostridium clostridiiforme*, (7) *Clostridium perfringens*, (8) *Staphylococcus caprae*, (9) *Streptococcus dysgalacticae*, (10) *Staphylococcus haemolyticus*, (11) *Acetobacter baumannii*, (12) *Citrobacter freundii*, (13) *Proteus vulgaris*, (14) *Klebsiella ozeanae* sowie (15) *Streptococcus agalacticae* konnten nur bei Spacereinbau nachgewiesen werden, deren Keimsanierung betrug also 100% nach Spacerintervall.

Die Erreger (1) *Candida famata*, (2) *Klebsiella pneumonia*, (3) *Peptostreptococcus species*, (4), *Propionibacterium species*, (5) *Pantoea species* sowie (6) *saphrophytäre aerobe Sporenbildner* sind nur bei Spacerausbau identifiziert worden, also erst nach Spacerintervall als Befund nachweisbar.

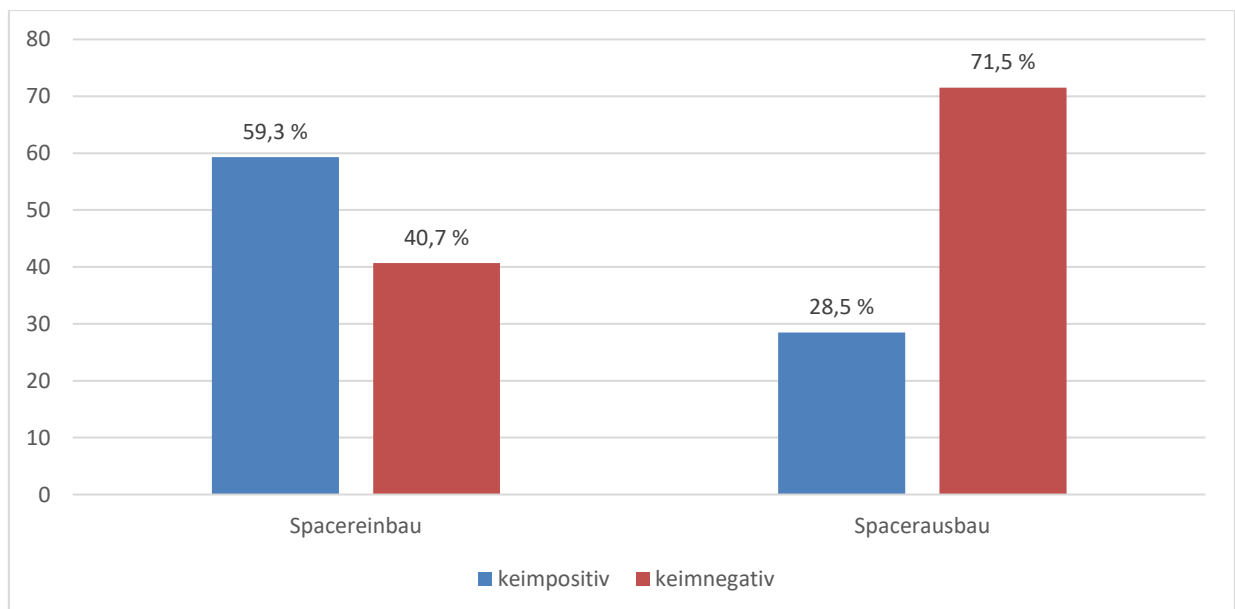


Abbildung 10: Keimstatus bei Spacerein- und Ausbau (Gesamtkollektiv n=184)

3.4.2 Subkollektiv Protheseninfektionen

3.4.2.1 Intraoperative Keimnachweise bei Spacereinbau

Aus dem Subkollektiv der Protheseninfektionen (n=150) konnten bei 144 (96%) Patienten die mikrobiologischen Befunde bei Einbau des Zementspacers erhoben werden. Von diesen 144 Patienten waren 84 Patienten (58,3%) keimpositiv und 60 Patienten (41,7%) keimnegativ. Die durchschnittliche Anzahl von verschiedenen Keimen dieser 84 Patienten betrug $1,3 \pm 0,5$ (1-4).

Das Keimspektrum bestand aus 28 verschiedenen Erregern. Die drei häufigsten Keime waren in absteigender Häufigkeit der (1) *Staphylococcus epidermidis*, (2) *Staphylococcus aureus* sowie (3) *Enterococcus faecalis*.

Aus dem Subkollektiv der keimpositiven Patienten hatten 66 (78,6%) Patienten monomikrobielle und 18 (21,4%) Patienten polymikrobielle Befunde, von denen 16 (88,9%) Patienten jeweils 2 Erreger, 1 (5,6%) Patienten 3 Erreger und 1 (5,6%) Patient 4 Erreger aufwiesen.

Als monomikrobielle Erreger wurden 17 verschiedene Keime identifiziert: (1) *Acinetobacter baumannii*, (2) *Candida albicans*, (3) *Clostridium species*, (4) *Corynebacterium species*, (5) *Enterococcus faecalis*, (6) *Escherichia coli*, (7) *Klebsiella ozaenae*, (8) *MRSA*, (9) *Propionibacterium acnes*, (10) *Pseudomonas aeruginosa*, (11) *Staphylococcus aureus*, (12) *Staphylococcus capitis*, (13) *Staphylococcus epidermidis*, (14) *Staphylococcus hominis*, (15) *Staphylococcus lugdunensis*, (16) *Staphylococcus simulans* sowie (17) *Streptococcus agalactiae*. Als rein polymikrobielle Erreger wurden 8 verschiedene identifiziert: (1) *Candida glabrata*, (2) *Citrobacter freundii*, (3) *Proteus vulgaris*, (4) *Peptostreptococcus prevotii*, (5) *Clostridium perfringens*, (6) *Proteus mirabilis*, (7) *Staphylococcus lentus*, (8) *Staphylococcus*

haemolyticus, (9) *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis*, (10) *Staphylococcus caprae* sowie (11) *Enterococcus faecium*.

Keim #	Spacereinbau (144 von 150) N (% der Patienten)	Spacerausbau (138 von 150) N (% der Patienten)
Gram +	88 (61,1)	31 (22,5)
- sonstige		
Enterokokken	10 (6,9)	3 (2,2)
Propionibakterien	2 (1,4)	2 (1,4)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ssp. <i>equisimilis</i>	1 (0,7)	0 (0)
Clostridien	1 (0,7)	0 (0)
Peptostreptokokken	0 (0)	1 (0,7)
- Koagulase +	19 (13,2)	0 (0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (10,4)	0 (0)
MRSA	4 (2,8)	0 (0)
- Koagulase -	55 (38,2)	24 (17,4)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	3 (2,1)	2 (1,4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	42 (29,2)	18 (13,0)
<i>Staphylococcus capitis</i>	2 (1,4)	1 (0,7)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2 (1,4)	1 (0,7)
<i>Staphylococcus lentus</i>	2 (1,4)	1 (0,7)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (0,7)	0 (0)
<i>Staphylococcus simulans</i>	1 (0,7)	0 (0)
<i>Staphylococcus agalactiae</i>	1 (0,7)	0 (0)

Staphylococcus caprae	1 (0,7)	0 (0)
Staphylococcus warneri	0 (0)	1 (0,7)
- Sporenbildner	0 (0)	1 (0,7)
Gram -	12 (8,3)	7 (5,1)
Corynebacterium species	3 (2,1)	2 (1,4)
Escherichia coli	2 (1,4)	1 (0,7)
Acinetobacter baumannii	1 (0,7)	0 (0)
Citrobacter species	1 (0,7)	0 (0)
Klebsiellen	1 (0,7)	1 (0,7)
Pseudomonas aeruginosa	1 (0,7)	1 (0,7)
Proteus vulgaris	1 (0,7)	0 (0)
Pantoea species	0 (0)	1 (0,7)
Peptostreptococcus prevotii	1 (0,7)	0 (0)
Citrobacter freundii	1 (0,7)	0 (0)
Enterobacter cloacae	0 (0)	1 (0,7)
Pilze	3 (2,1)	2 (1,4)
Candida glabrata	1 (0,7)	1 (0,7)
Candida famata	0 (0)	1 (0,7)
Candida albicans	2 (1,4)	0 (0)
Summe pos. Mikrobiologie	84 (58,3)	38 (27,5)
Summe neg. Mikrobiologie	60 (41,7)	100 (72,5)

Tabelle 4: Keimübersicht Subkollektiv Protheseninfektionen (# pro Patient sind mehrere Keime möglich)

3.4.2.1 Intraoperative Keimnachweise bei Spacerausbau

Aus dem Subkollektiv der Protheseninfektionen (n=150) konnten bei 138 (92%) Patienten die mikrobiologischen Befunde bei Ausbau des Zementspacers erhoben werden. Hiervon hatten 38 (27,5%) Patienten einen keimpositiven und 100 (72,5%) Patienten einen keimnegativen intraoperativen Befund. Die durchschnittliche Keimanzahl dieser 38 Patienten betrug $1,2 \pm 0,3$ (1-2).

Aus dem Subkollektiv der keimpositiven Patienten hatten 33 (86,8%) einen rein monomikrobiellen Befund nach Spacerintervall und 5 (13,2%) einen polymikrobiellen Befund mit jeweils 2 Erregern. Das Keimspektrum enthielt 20 verschiedene Erreger, welche in Tabelle 4 zusammengefasst sind. Die drei häufigsten Erreger in absteigender Häufigkeit waren (1) *Staphylococcus epidermidis*, (2) *Enterococcus faecalis* sowie (3) *Staphylococcus lugdunensis*.

Als monomikrobieller Befund traten folgende 17 Keime auf: (1) *Candida famata*, (2) *Candida glabrata*, (3) *Corynebacterium species*, (4) *Enterobacter cloacae*, (5) *Enterococcus faecalis*, (6) *Escherichia coli*, (7) *Klebsiella pneumoniae*, (8) *Peptostreptococcus species*, (9) *Propionibacterium acnes*, (10) *Propionibacterium species*, (11) *Pseudomonas aeruginosa*, (12) *saprophytäre aerobe Sporenbildner*, (13) *Staphylococcus capitis*, (14) *Staphylococcus epidermidis*, (15) *Staphylococcus hominis ssp. hominis*, (16) *Staphylococcus lugdunensis* sowie (17) *Staphylococcus warneri*.

Nur im polymikrobiellen Verbund konnten (1) *Pantoea species* und (2) *Staphylococcus lentus* nachgewiesen werden. Die 5 polymikrobiellen Kombinationen waren: (1) *Staphylococcus lugdunensis* + *Staphylococcus epidermidis*, (2) *Staphylococcus lentus* + *Enterococcus faecalis*, (3) *Staphylococcus hominis* + *Staphylococcus epidermidis*, (4) *Propionibacterium species* + *Corynebacterium species* sowie (5) *Staphylococcus epidermidis* + *Pantoea species*.

3.4.2.2 Vergleich Ein- und Ausbau

Bei separater Betrachtung der mikrobiologischen Befunde bei Spacerein- und Ausbau ist eine geringere Keimanzahl pro Patient und ein kleineres Keimspektrum zu verzeichnen. Bei den keimpositiven Patienten sank die Keimzahl von 1,3 auf 1,2 Erreger pro Patient und das Keimspektrum reduzierte sich von 18 auf 11 verschiedene Erreger. Der Anteil der keimpositiven Befunde sank von 58,3% (84 von 144) auf 27,5% (38 von 138). Der häufigste Erreger war der *Staphylococcus epidermidis*, dessen Nachweisrate sich von 28 auf 20 reduzierte. Während zum Zeitpunkt des Einbaus maximal 4 Keime pro Patient nachgewiesen wurden, konnten nach dem Spacerintervall maximal 2 Keime pro Patient nachgewiesen werden. Bei 133 Patienten konnten beide mikrobiologischen Befunde erhoben werden. Von 77 Patienten mit keimpositiven Befunden bei Spacereinbau hatten 53 (68,8%) Patienten einen keimnegativen Befund bei Spacerausbau, während bei 23 (29,9%) Patienten zumindest eine Reduktion der Keimanzahl nachgewiesen wurde. Somit hatten 23 von 133 (17,3%) Patienten einen keimpositivem Spacereinbau- und Ausbaubefund. 42 (31,6%) Patienten hatten bei Spacerein- und Ausbau einen keimnegativen Befund.

Bei 14 von 133 (10,5%) Patienten konnte nach der Spacertherapie ein positiver Keimstatus festgestellt werden, obwohl sie einen negativen Befund aus der Spacereinbauoperation vorwiesen. Allerdings hat jeder dieser 14 Patienten mindestens einen positiven Keimnachweis vor Beginn der Spacerbehandlung gehabt.

Folgende Erreger waren lediglich beim Einbau des Spacers nachzuweisen und damit zu 100% während der Spacertherapie saniert worden: (1) *Staphylococcus aureus*, (2) *MRSA*, (3) *Candida albicans*, (4) *Acinetobacter baumannii*, (5) *Citrobacter species*, (6) *Enterococcus faecium*, (7) *Klebsiella ozeanae*, (8) *Staphylococcus haemolyticus*, (9) *Staphylococcus simulans*, (10) *Staphylococcus agalacticae*, (11) *Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis*,

(12) *Staphylococcus caprae*, (13) *Proteus mirabilis*, (14) *Proteus vulgaris*, (15) *Clostridium perfringens*, (16) *Peptostreptococcus prevotii* sowie (17) *Citrobacter freundii*.

Folgende Erreger wurden nur beim Ausbau des Spacers identifiziert: (1) *Candida famata*, (2) *Enterobacter cloacae*, (3) *Klebsiella pneumoniae*, (4) *Peptostreptococcus species*, (5) *Saphrophytäre aerobe Sporenbildner*, (6) *Pantoea species*, (7) *Propionibacterium species* sowie (8) *Staphylococcus warneri*.

Bei 15 keimpositiven Patienten bei Spacereinbau konnte ein Keimwechsel zum Ausbau des Spacers festgestellt werden und bei 4 Patienten waren beide Befunde identisch.

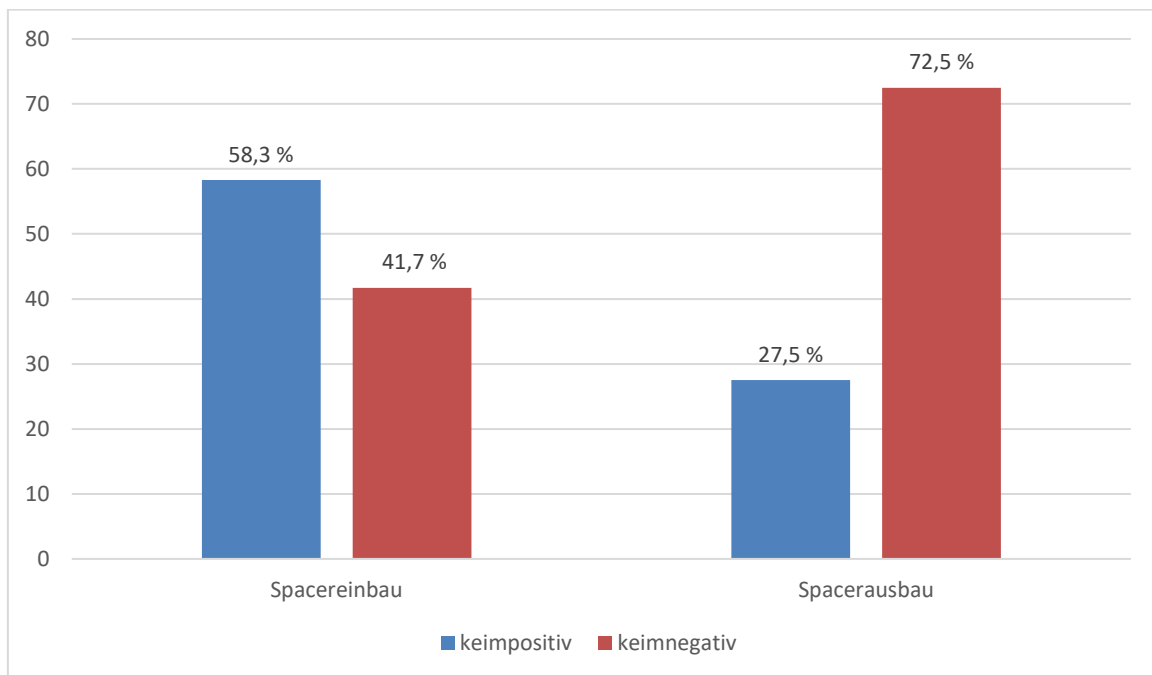


Abbildung 11: Keimstatus bei Spacerein- und Ausbau (Subkollektiv Protheseninfektionen n=150)

3.4.3 Subkollektiv Osteomyelitiden

3.4.3.1 Intraoperative Keimnachweise bei Spacereinbau

Von insgesamt 34 Patienten mit prothesenunabhängiger Infektion konnten bei 34 (100%) Patienten die mikrobiologischen Befunde bei Einbau des Zementspacers erhoben werden. Hiervon hatten 22 Patienten (64,7%) keimpositive und 12 Patienten (35,3%) keimnegative Befunde. Die durchschnittliche Anzahl verschiedener Keime dieser 22 Patienten betrug $1,4 \pm 0,7$ (1-3).

Das Keimspektrum bestand aus 12 verschiedenen Erregern. Die drei häufigsten Keime waren in absteigender Häufigkeit der (1) *Staphylococcus epidermidis*, (2) *Staphylococcus aureus* sowie (3) *Enterococcus faecalis*.

Aus dem Subkollektiv der keimpositiven Patienten hatten 16 (72,7%) Patienten monomikrobielle und 6 (27,3%) Patienten polymikrobielle Befunde, von denen 4 (66,7%) Patienten jeweils 2 Erreger und 2 (33,3%) Patienten 3 Erreger aufwiesen.

Als monomikrobielle Erreger wurden 6 verschiedene identifiziert: (1) *Enterococcus faecalis*, (2) *Peptostreptococcus magnus*, (3) *Pseudomonas aeruginosa*, (4) *Staphylococcus aureus*, (5) *Staphylococcus capitis* sowie (6) *Staphylococcus epidermidis*.

Als rein polymikrobielle Erreger wurden 6 verschiedene identifiziert: (1) *Candida albicans*, (2) *Clostridium clostridiiforme*, (3) *Enterobacter cloacae*, (4) *Enterococcus faecium*, (5) *Peptostreptococcus prevotii*, (6) sowie (7) *Staphylococcus warneri*.

3.4.3.1 Intraoperative Keimnachweise bei Spacerausbau

Von insgesamt 34 Patienten mit prothesenunabhängiger Infektion konnten bei 34 (100%) Patienten die mikrobiologischen Befunde bei Ausbau des Zementspacers erhoben werden. Hiervon hatten 11 (32,3%) Patienten einen keimpositiven und 23 (67,7%) Patienten einen

keimnegativen mikrobiologischen Befund. Die durchschnittliche Anzahl verschiedener Keime dieser 11 Patient betrug $1,1 \pm 0,3$ (1-2).

Aus dem Subkollektiv der keimpositiven Patienten hatten 10 (91%) einen rein monomikrobiellen und 1 (9%) einen bimikrobiellen Befund. Das Keimspektrum enthielt 8 verschiedene Erreger. Der häufigste Erreger war der *Staphylococcus epidermidis*.

Als monomikrobieller Befund traten folgende 8 Keime auf: (1) *Enterobacter cloacae*, (2) *Enterococcus faecalis*, (3) *Enterococcus faecium*, (4) *Peptostreptococcus prevotii*, (5) *Staphylococcus epidermidis*, (6) *Pseudomonas aeruginosa* sowie (8) *Staphylococcus epidermidis*

Nur im polymikrobiellen Verbund konnte *Proteus mirabilis* nachgewiesen werden, welcher mit dem *Staphylococcus epidermidis* zusammen auftrat.

Keim	Spacereinbau (34 von 34) N (% der Patienten)	Spacerausbau (34 von 34) N (% der Patienten)
Gram +	26 (76,5)	9 (26,5)
- sonstige		
Peptostreptokokken	2 (5,9)	1 (2,9)
Clostridien	1 (2,9)	0 (0)
Enterokokken	5 (14,7)	2 (5,9)
- Koagulase +	8 (23,5)	1 (2,9)
Staphylococcus aureus	8 (23,5)	1 (2,9)
- Koagulase -	10 (29,4)	5 (14,7)
Staphylococcus epidermidis	8 (23,5)	5 (14,7)
Staphylococcus warneri	1 (2,9)	0 (0)

Staphylococcus capitis	1 (2,9)	0 (0)
Gram -	3 (8,8)	3 (8,8)
Pseudomonas aeruginosa	1 (2,9)	1 (2,9)
Proteus mirabilis	0 (0)	1 (2,9)
Enterobacter cloacae	2 (5,9)	1 (2,9)
Pilze	1 (2,9)	0 (0)
Candida albicans	1 (2,9)	0 (0)
Summe pos. Mikrobiologie	22 (64,7)	11 (32,4)
Summe neg. Mikrobiologie	12 (35,3)	23 (67,6)

Tabelle 5: Keimübersicht Subkollektiv nichtprothetische Infektionen (# pro Patient sind mehrere Keime möglich)

3.4.3.2 Vergleich Ein- und Ausbau

Bei separater Betrachtung der mikrobiologischen Befunde bei Spacerein- und Ausbau ist eine geringere Keimanzahl pro Patient und ein kleineres Keimspektrum zu verzeichnen. Die durchschnittliche Keimzahl der keimpositiven Patienten sank von 1,4 auf 1,1 Erreger pro Patient und das Keimspektrum reduzierte sich von 12 auf 8 verschiedene Erreger. Der Anteil der keimpositiven Befunde sank von 64,7% auf 32,3%. Die häufigsten Erreger waren der *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* mit jeweils 8 Nachweisen, welche sich auf 5 bzw. 1 reduzierte. Die mögliche Keimanzahl pro Patient reichte von 0 bis 3 bei Spacereinbau, während beim Spacerausbau lediglich einfach bis doppelt positive Keimnachweise festgestellt wurden. Von 22 Patienten mit keimpositiven Befunden bei Spacereinbau hatten 13 Patienten einen keimnegativen Befund bei Spacerausbau, während bei 3 Patienten zumindest eine Reduktion der Keimanzahl nachgewiesen wurde. Ein Patient wies

nach Spacerintervall eine höhere Keimanzahl als vor dem Spacerintervall. Somit hatten 9 Patienten einen keimpositivem Spacereinbau- und Ausbaubefund. 10 Patienten hatten bei Ein- und Ausbau einen keimnegativen Befund.

Bei 2 Patienten konnte nach der Spacertherapie ein positiver Keimnachweis festgestellt werden, obwohl sie einen negativen Befund aus der Spacereinbauoperation vorwiesen. Allerdings hat jeder dieser beiden Patienten mindestens einen spacerunabhängigen positiven Keimnachweis im Vorfeld gehabt.

Folgende Erreger waren lediglich beim Einbau nachzuweisen und damit vorerst zu 100% während der Spacertherapie saniert worden: (1) *Clostridium clostridiiforme*, (2) *Candida albicans*, (3) *Peptostreptococcus magnus*, (4) *Staphylococcus warneri* sowie (5) *Staphylococcus capitis*.

Der *Proteus mirabilis* wurde nur bei Spacerausbau identifiziert. Bei 4 keimpositiven Patienten bei Spacereinbau konnte ein Keimwechsel zum Spacerausbau festgestellt werden und bei 3 Patienten waren beide Befunde identisch.

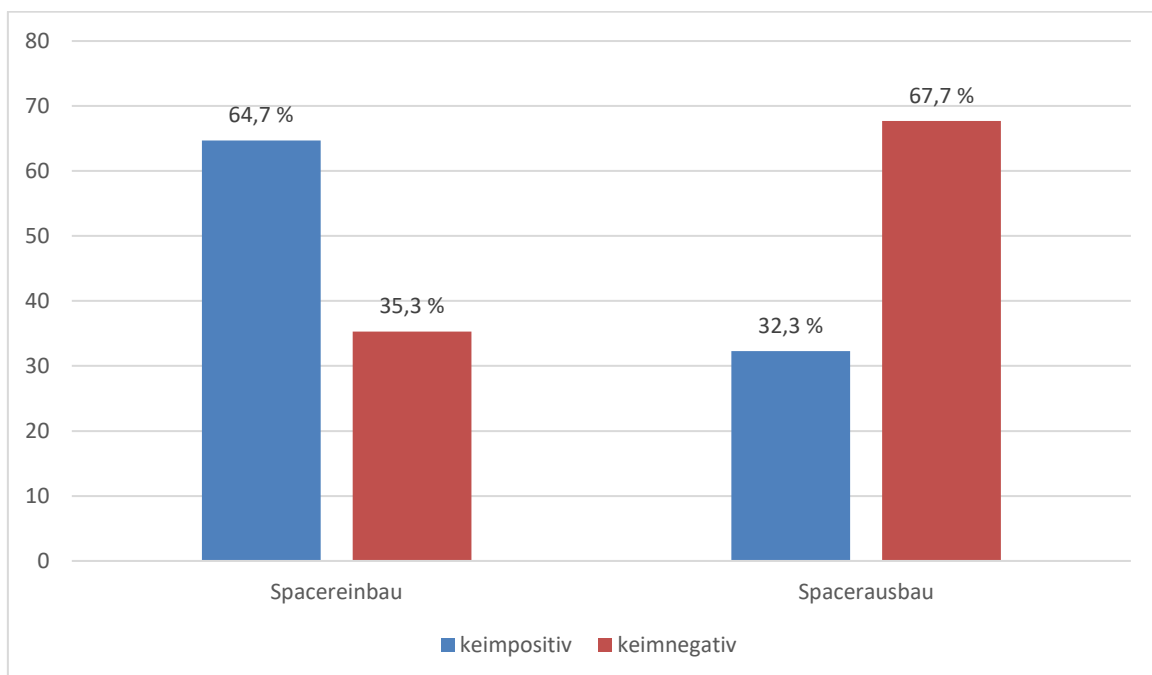


Abbildung 12: Keimstatus bei Spacerein- und Ausbau (Subkollektiv Osteomyelitiden n=34)

3.5 Vorerkrankungen/Risikofaktoren

3.5.1 Gesamtes Kollektiv

Vom gesamten Kollektiv der 184 Patienten konnten bei 184 die definierten Vorerkrankungen erhoben werden, welche in Tabelle 6 zusammengefasst sind. Durchschnittlich litt jeder Patient an $3,6 \pm 2,1$ (0-10, Median: 3,0 KI: 3,3 – 3,9) Vorerkrankungen.

Die *Infektionsvorgeschichte* war mit 124 (67,4%) Patienten der häufigste Risikofaktor. Entsprechend der Demographie der Patienten litten 109 Patienten (59,2%) an *arteriellem Hypertonus* und 63 (34,2%) Patienten waren durch eine *koronare Herzerkrankung* vorbelastet. Alle relevanten Vorerkrankungen waren in diesem Kollektiv mindestens einmal vertreten. Die *reduzierte Immunkompetenz* wurde bei 8 Patienten nachgewiesen, wobei ein Patient zwei dieser Gruppe untergeordneten Erkrankungen aufzeigte.

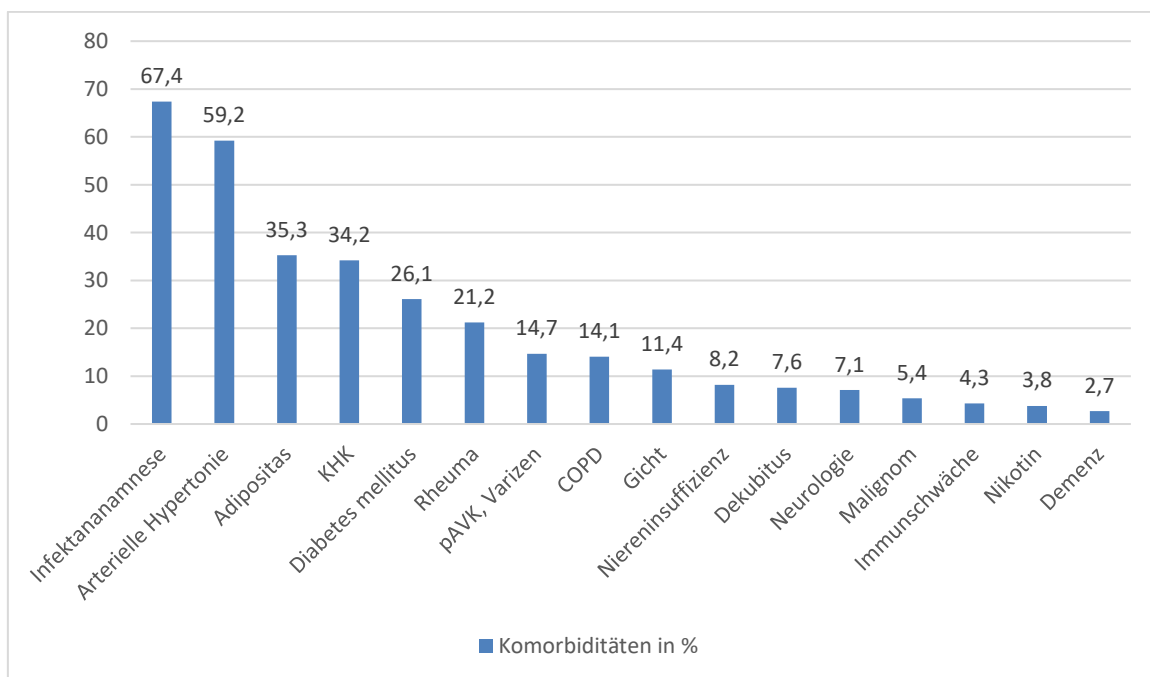


Tabelle 6: Anzahl definierter Vorerkrankungen des Gesamtkollektivs (n=184)

3.5.1 Protheseninfektion versus Osteomyelitis

Aus dem Prothesenkollektiv konnte von 150 Patienten (100%) und aus dem Osteomyelitiskollektiv von 34 (100%) Patienten die Anzahl an relevanten Vorerkrankungen ermittelt werden. Im Prothesenkollektiv zeigten sich $3,8 \pm 2,0$ (0-10, Median: 4,0 KI: 3,5 – 4,1) Vorerkrankungen, während im Osteomyelitiskollektiv $2,6 \pm 1,4$ (0-7, Median: 2,0 KI: 1,9 – 3,3) Vorerkrankungen auftraten. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,01$; Mann-Whitney U-Test, Abbildung 13).

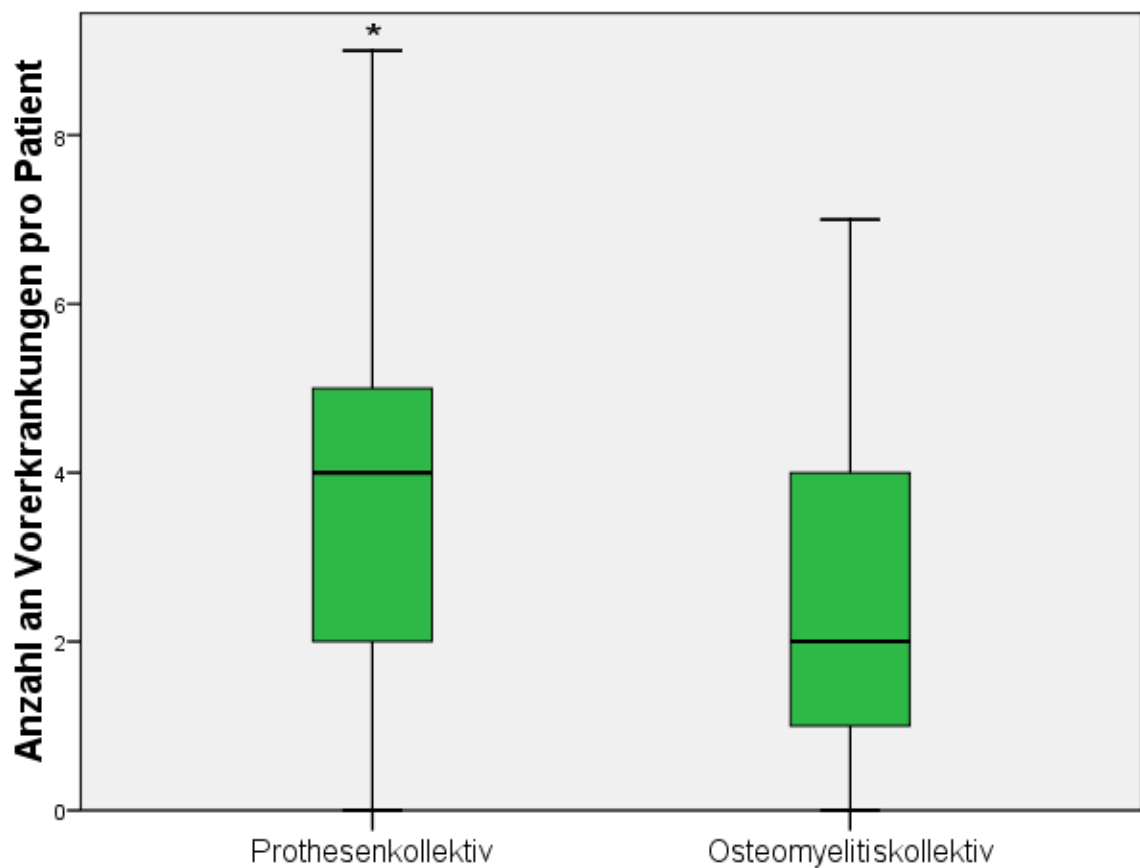


Abbildung 13: Anzahl an Vorerkrankungen Prothesenkollektiv vs. Osteomyelitiden
 (* $p=0,003$ Mann-Whitney U-Test)

Von 150 Patienten des Prothesenkollektivs konnten bei 150 (100%) Patienten die einzelnen Vorerkrankungen ermittelt werden. 101 (67,3%) Patienten wiesen eine Infektionsvorgeschichte auf, womit diese die häufigste Vorerkrankung des Prothesenkollektivs darstellte. Der arterielle Hypertonus wurde bei 94 (62,7%) Patienten diagnostiziert und die Adipositas war mit 59 (39,3%) betroffenen Patienten die dritthäufigste Vorerkrankung im Prothesenkollektiv. Alle relevanten Vorerkrankungen waren in diesem Kollektiv vertreten. Die *reduzierte Immunkompetenz* wurde bei 8 Patienten nachgewiesen, wobei ein Patient zwei dieser Gruppe untergeordneten Erkrankungen aufzeigte.

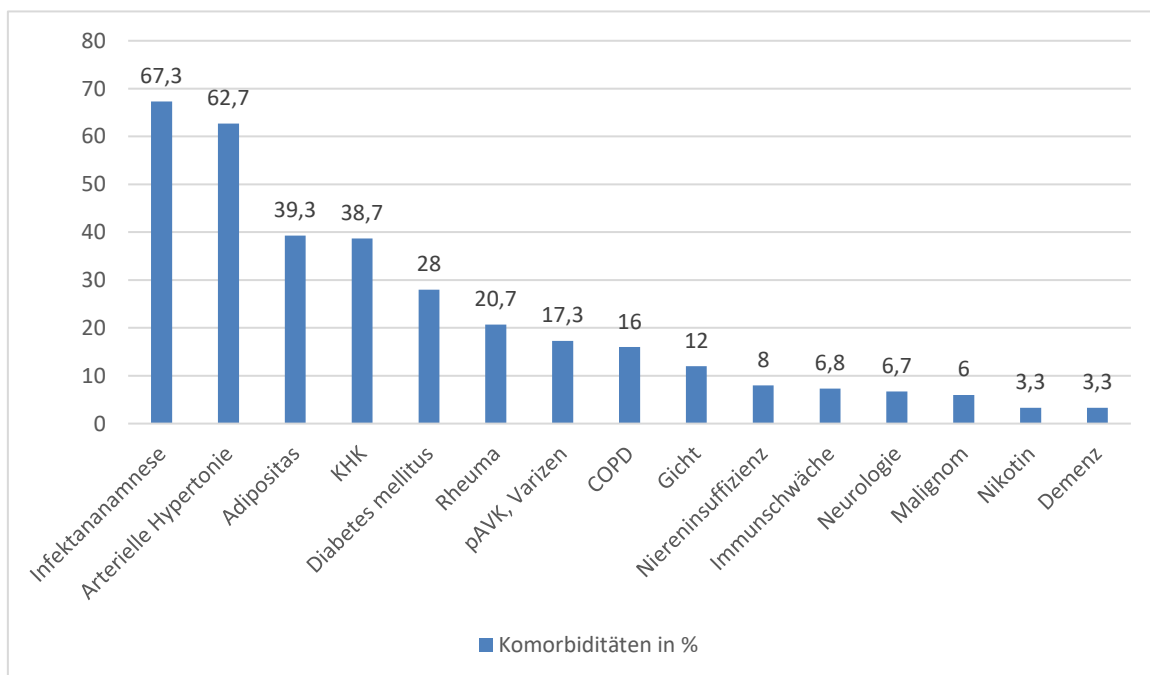


Tabelle 7: Vorerkrankungen des Prothesenkollektivs (n=150)

Von 34 Patienten des Osteomyelitiskollektivs konnten bei 34 (100%) Patienten die einzelnen Vorerkrankungen ermittelt werden. 23 (67,6%) Patienten wiesen eine Infektionsvorgeschichte auf, womit diese die häufigste Vorerkrankung des Osteomyelitiskollektivs darstellte. Der arterielle Hypertonus wurde bei 15 (44,1%) Patienten diagnostiziert und die Adipositas sowie

der Diabetes mellitus waren mit jeweils 6 (17,6%) betroffenen Patienten die dritthäufigsten Vorerkrankungen. Die Vorerkrankungen *Alkoholabusus*, *i.v.-Drogenabusus*, *Demenz*, *Kortisontherapie*, *Kachexie* sowie *Tumorleiden* waren in diesem Kollektiv nicht vertreten.

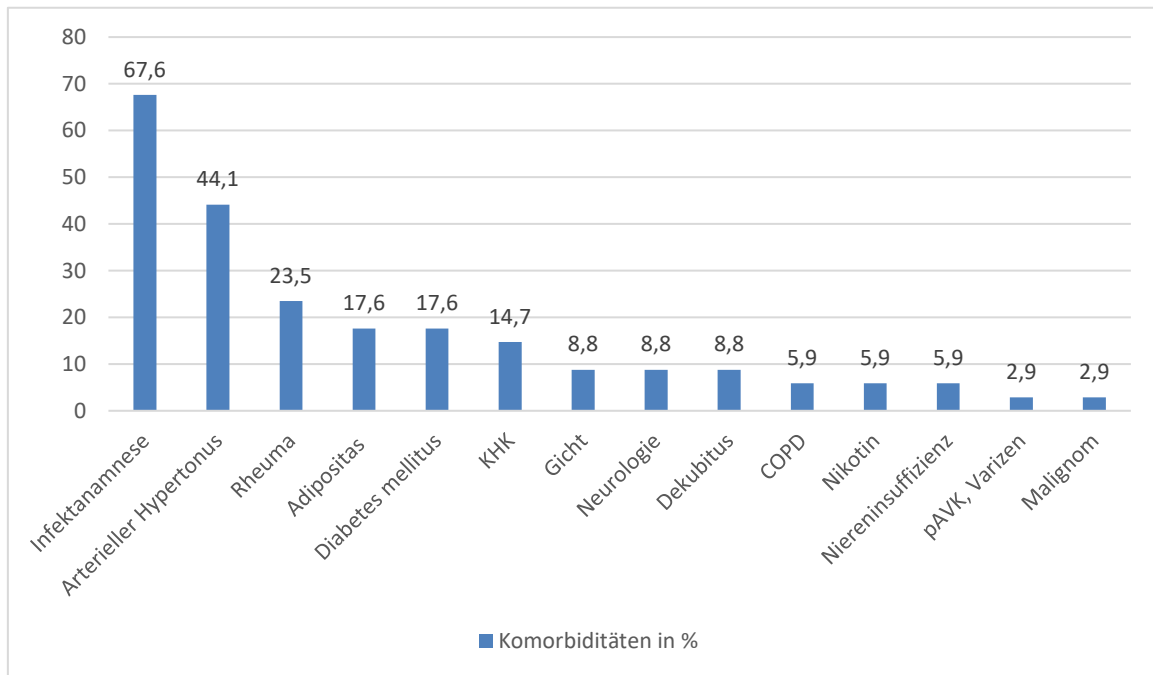


Tabelle 8: Vorerkrankungen des Osteomyelitiskollektivs (n=34)

3.6 Spacerintervall

3.6.1 Gesamtes Kollektiv

Vom Gesamtkollektiv (184) konnte bei 167 (90,8%) Patienten das Spacerintervall erhoben werden. Abhängig von den Spacerindikationen konnten große Unterschiede verzeichnet werden. Das längste Intervall hatten die Gelenkinfektionen ohne Prothese, während die spontanen Osteomyelitiden das kürzeste vorwiesen (s. Tabelle 9, Abb. 14).

Spacerindikation	Spacerintervall in Tagen
Initial aseptische Prothesenlockerung	63,0 ± 69,3 (14-112, Median: 63,0 KI: -559,6 – 685,6)
Gelenkinfektion ohne Prothese	130,0 ± 196,9 (13-528, Median: 49,5 KI: 76,7 – 336,7)
Spontane Osteomyelitis	24,2 ± 23,3 (7-92, Median: 18 KI: 12,6 – 35,8)
Osteosyntheseinfektion	39,0 ± 13,9 (26-52, Median: 39 KI: 16,9 – 61,1)
TEP-Infektion	52,8 ± 47,1 (4-304, Median: 41 KI: 44,6 – 60,9)
Traumatischer Knochenverlust	101,8 ± 95,3 (14-251, Median: 75,5 KI: 1,8 – 201,8)
Total	54,0 ± 60,5 (4-528, Median: 37,0 KI: 44,8 – 63,2)

Tabelle 9: Spacerintervalle abhängig von Spacerindikationen

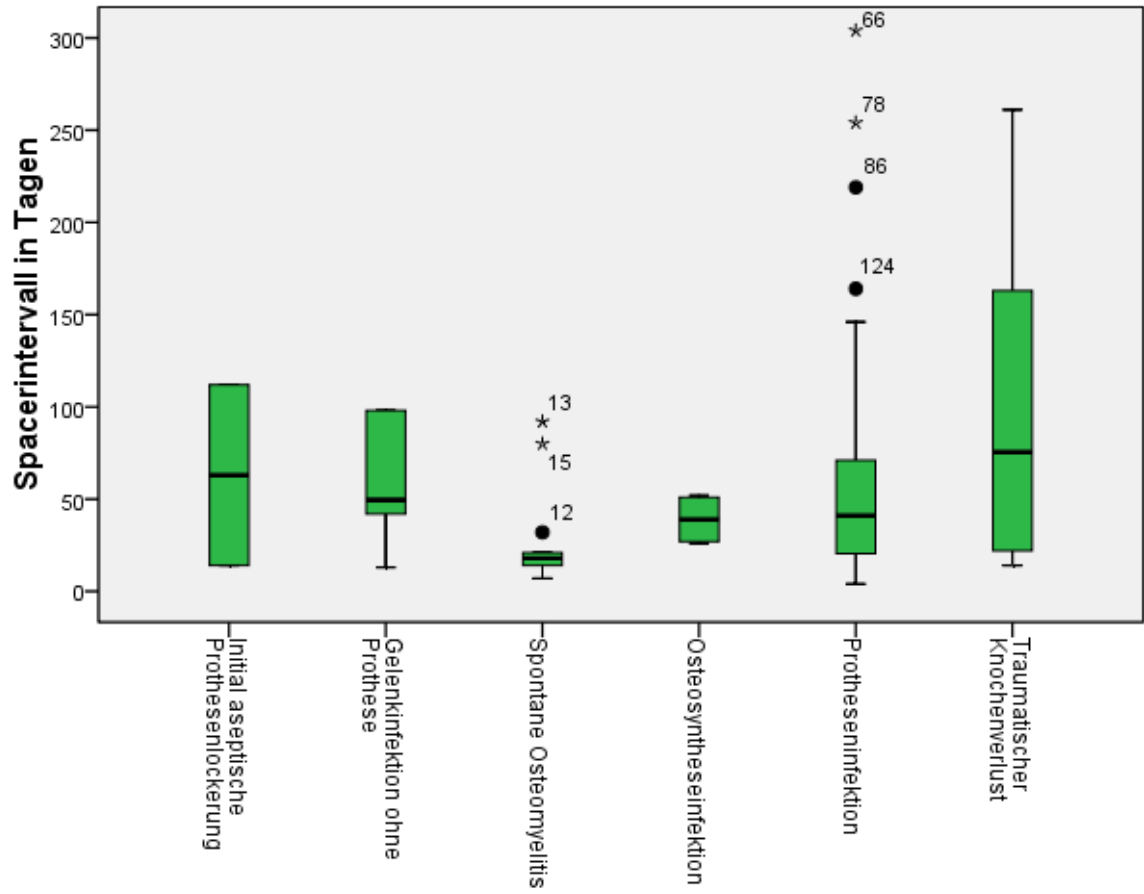


Abbildung 14: Spacerintervalle abhängig von Spacerindikationen

3.6.1 Protheseninfektion versus Osteomyelitis

Zwischen beiden Subkollektiven wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer des Spacerintervalls festgestellt ($p=0,13$; Mann-Whitney U-Test).

Indikationen	Spacerintervall in Tagen
Protheseninfektion	$55,9 \pm 62,2$ (4-528, Median: 41,5 KI: 45,3 – 66,6)
Osteomyelitis	$46,2 \pm 53,3$ (7-261, Median: 21,0 KI: 27,3 – 65,1)
Total	$54,0 \pm 60,5$ (4-528, Median: 37 KI: 44,8 – 63,3)

Tabelle 10: Spacerintervalle Protheseninfektion vs Osteomyelitis

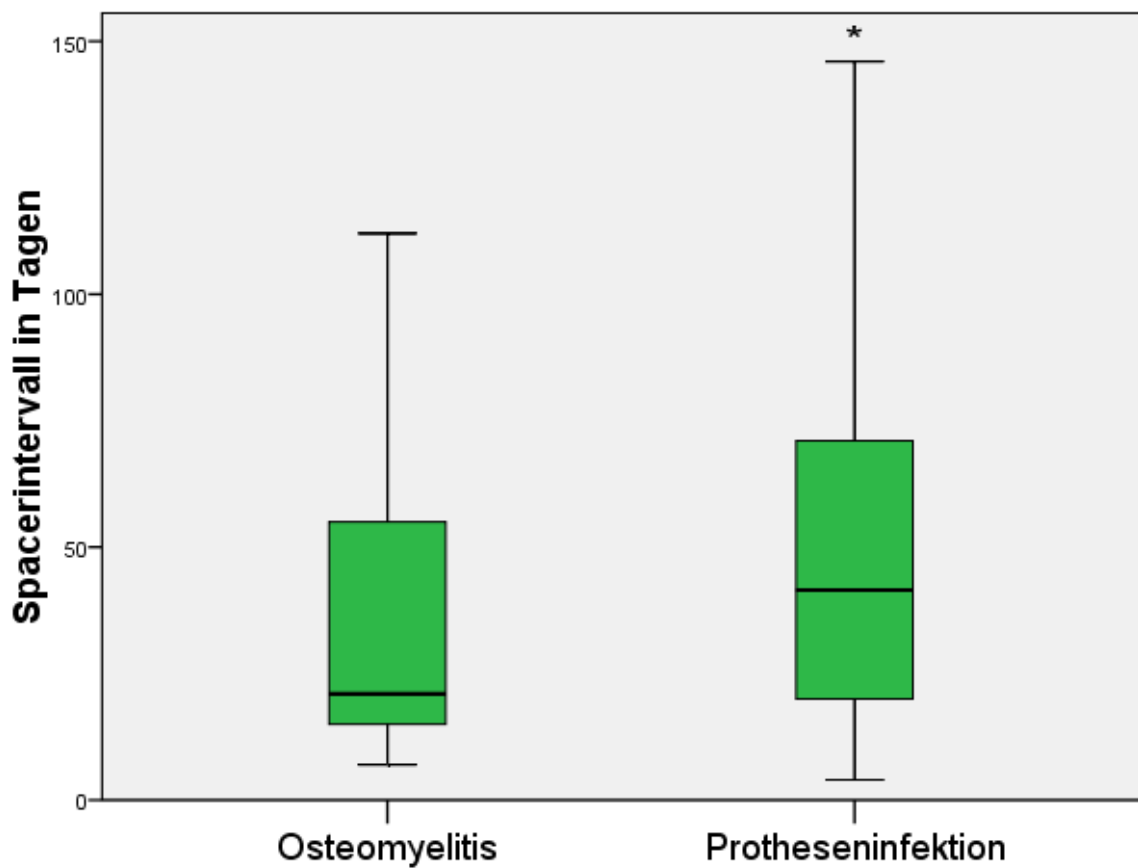


Abbildung 15: Spacerintervalle Prothesenkollektiv vs. Osteomyelitiskollektiv

(* $p=0,13$; Mann-Whitney U-Test)

3.7 Behandlungsergebnisse

3.7.1 Gelenkrekonstruktionen

3.7.1.1 Subkollektiv Protheseninfektionen (n= 150)

3.7.1.1.1 Hüftgelenk (n=67)

Es konnten 3 Behandlungsoptionen nach Spacerbehandlung identifiziert werden: (1) erneute TEP, (2) sine Situation sowie (3) permanenter Spacer. Beim permanenten Spacer stellte dieser die beste langfristige Option dar, so dass auch hier von einer abgeschlossenen Spacerbehandlung ausgegangen wurde.

Mit 73,1% war die erneute TEP die häufigste Hüftgelenkrekonstruktion nach Protheseninfekt, gefolgt von der sinen-Situation mit 16,4% und dem permanenten Spacer mit 7,5%. Bei 3% der Patienten konnte die Gelenkrekonstruktion nicht erhoben werden (lost to follow up).

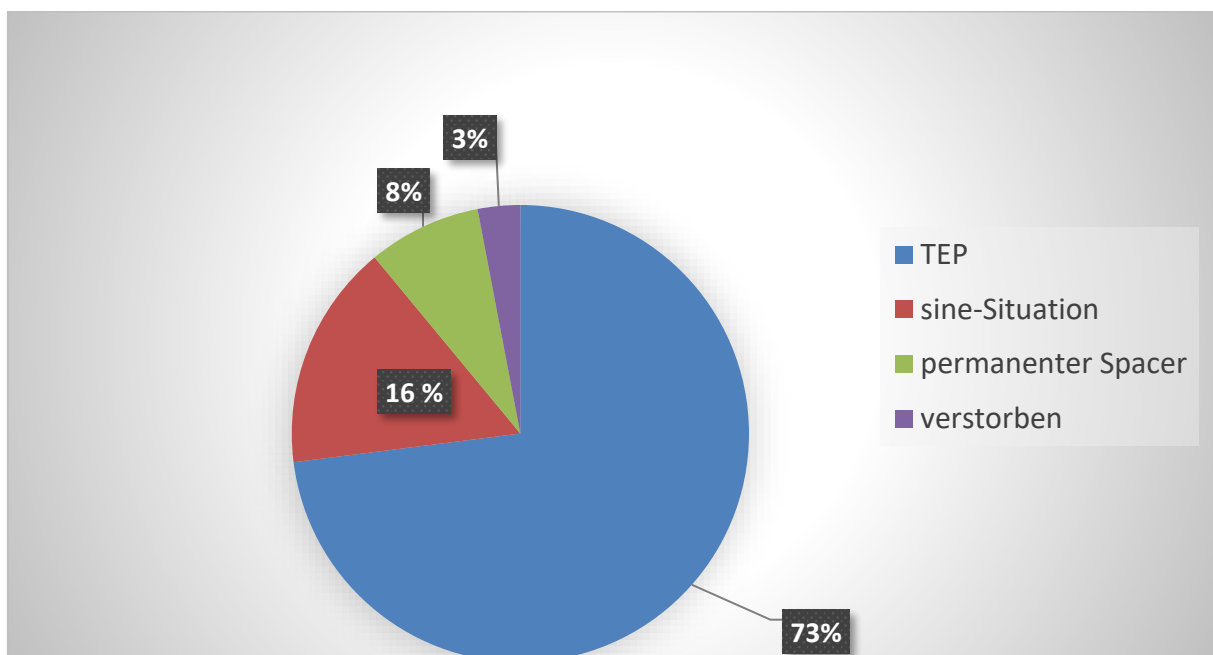


Abbildung 16: Gelenkrekonstruktionen nach Hüftprotheseninfektion

3.7.1.1.2 Kniegelenk (n=81)

Es konnten 3 Behandlungsoptionen nach Spacerbehandlung identifiziert werden: (1) Arthrodesese, (2) erneute TEP sowie (3) permanenter Spacer. Beim permanenten Spacer stellte dieser die beste langfristige Option dar, so dass auch hier von einer abgeschlossenen Spacerbehandlung ausgegangen wurde.

Mit 54,3% war die Arthrodesese die häufigste Kniegelenkrekonstruktion nach Protheseninfekt, gefolgt von der erneuten Knie-TEP mit 42 % und dem permanenten Spacer mit 2,5 %. Bei 1,2% der Patienten konnte die Gelenkrekonstruktion nicht erhoben werden (lost to follow up).

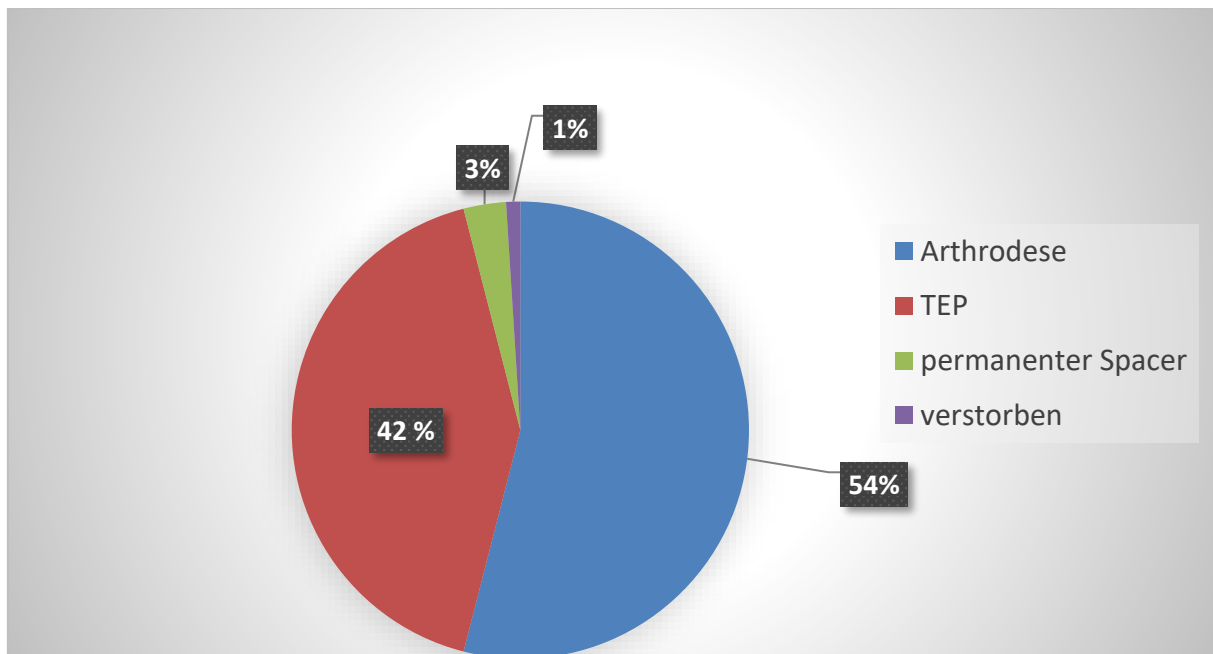


Abbildung 17: Gelenkrekonstruktionen nach Knieprotheseninfektion

3.7.1.1.3 Schultergelenk (n=2)

Ein Patient wurde mit einer erneuten Schulterprothese versorgt, während beim anderen Patienten die sine-Situation gewählt wurde.

3.7.1.2 Subkollektiv Osteomyelitiden (n=34)

Es konnten 6 Behandlungsoptionen identifiziert werden: (1) Amputation, (2) Arthrodesse, (3) Endoprothese, (4) Marknagel, (5) Osteosynthese sowie (6) Transportfixateur. Die häufigste Gelenkrekonstruktion nach Spacertherapie war die TEP mit 38,2%.

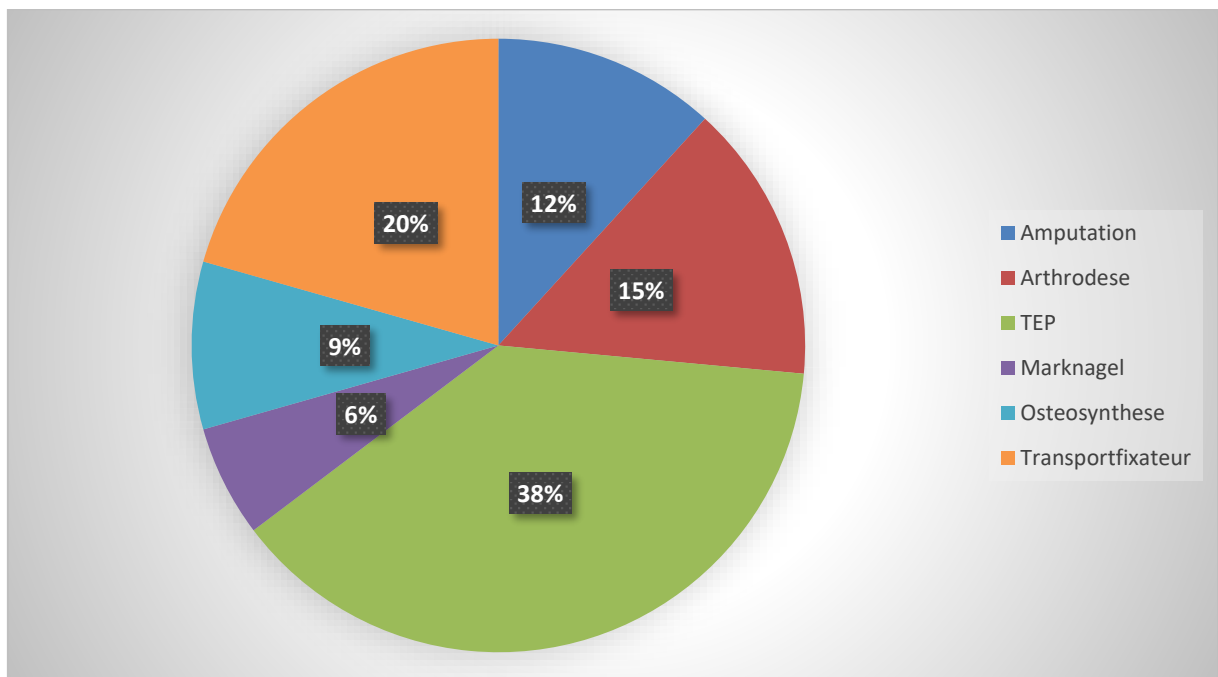


Abbildung 18: Behandlungsoptionen nach Spacertherapie des Osteomyelitiskollektivs

3.7.2 Infektrezidivrate

Von 184 Patienten konnte bei 151 (82,1%) Patienten der Rezidivstatus erhoben werden. 45 Patienten erlitten ein Rezidiv und 106 Patienten blieben rezidivfrei. Die daraus resultierende Rezidivrate betrug im gesamten Kollektiv 29,8% (Protheseninfekte: 27,9%, Osteomyelitiden: 37,9%).

Nach Differenzierung zwischen Früh- und Spätrezidiven ergaben sich folgende Werte: Von 184 Patienten konnte bei 184 (100%) der Frührezidivstatus und bei 143 (77,7%) der Spätrezidivstatus erhoben werden. 26 (14,1%) von 184 Patienten erlitten ein Frührezidiv

bereits innerhalb des ersten Jahres nach Spacertherapie, während 158 (85,9%) Patienten kein Frührezidiv zeigten. Von diesen 26 Patienten mit Frührezidiv konnten 12 (46,2%) Patienten im weiteren Behandlungsverlauf saniert werden (kein Spätrezidiv), wobei von den 158 Patienten ohne Frührezidiv 18 (11,4%) Patienten ein Spätrezidiv im weiteren Verlauf erlitten. Bei 24 von 143 (16,8%) Patienten wurde ein Spätrezidiv erhoben.

3.7.3 SF-36-Score

Vom Gesamtkollektiv (184) konnte bei 74 (40,2%) Patienten der Gesamtwert des SF-36-Score ermittelt werden. Der durchschnittliche Wert betrug $51,0 \pm 24,0$ (6,0 – 92,0). Im Prothesenkollektiv bei 63 Patienten (42%) ein durchschnittlicher Gesamtwert von $48,9 \pm 23,5$ (43,0 - 54,8) ermittelt werden. Im Osteomyelitiskollektiv konnte bei 12 Patienten (35,3%) ein durchschnittlicher Gesamtwert von $60,9 \pm 24,3$ (45,9 - 76,4) ermittelt werden.

3.7.4 Harris-Hip-Score

Von insgesamt 67 Patienten mit Hüftprotheseninfekt konnte bei 41 (61,2%) der Gesamtwert des Harris-Hip-Fragebogens ermittelt werden. Dieser betrug $45,1 \pm 19,8$ (38,9 – 51,4).

3.7.5 Oxford-Knee-Score

Von insgesamt 81 Patienten mit Knieprotheseninfekt konnte bei 57 (70,4%) der Oxford-Fragebogen ausgewertet werden. Dieser betrug $19,7 \pm 11,3$ (16,7 – 22,7).

3.8 Hypothesen

3.8.1 Ist die zweizeitige Spacertherapie eine effiziente Methode zur Keimreduktion an betroffener Lokalisation?

a) Keimreduktion:

Zur Untersuchung des lokalen Sanierungseffekts des Spacers wurde die intraoperative Erregeranzahl vor und nach dem Spacerintervall verglichen. Bei 167 (90,7%) Patienten konnte die Anzahl bei Ein- und Ausbau erhoben werden. Die Reduktion der durchschnittlichen Erregeranzahl führte von durchschnittlich $0,8 \pm 0,8$ (0-4; Median: 1 KI: 0,6 – 0,9) Erreger/Patient bei Einbau auf $0,3 \pm 0,5$ (0-2; Median: 0 KI: 0,3 – 0,4) Erreger/Patient bei Ausbau des Spacers. Die Keimreduktion erwies sich als signifikant ($p < 0,001$, s. Abb. 20).

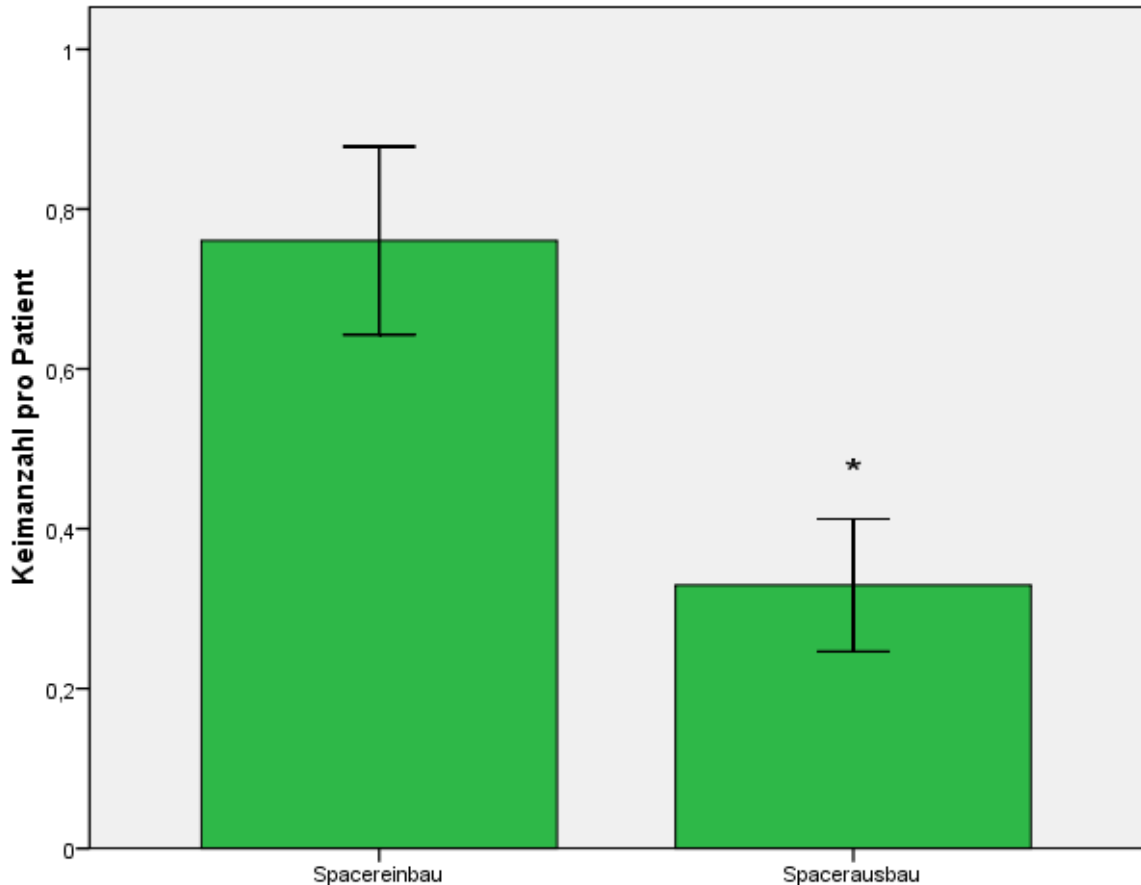


Abbildung 19: Keimreduktion von Spacerein- zu Ausbau (* $p < 0,001$ Wilcoxon Test)

b) Keimreduktion nach Rezidivstatus:

Weiter wurde die Keimreduktion je nach Rezidivstatus untersucht. Hierbei reduzierte sich das untersuchte Kollektiv auf 134 (72,8%) Patienten, bei denen sowohl Ein- und Ausbauerreger sowie Rezidivstatus erhoben werden konnten. Patienten mit Rezidiv hatten eine durchschnittliche Keimlast von $1,0 \pm 0,8$ (0-3; Median: 1,0 KI: 0,7 – 1,1) Erreger bei Spacereinbau und $0,5 \pm 0,6$ (0-2; Median: 0 KI: 0,2 – 0,6) Erreger bei Spacerausbau, während die rezidivfreien Patienten $0,7 \pm 0,8$ (0-4; Median: 1,0 KI: 0,5 – 0,9) Erreger bei Spacereinbau und $0,3 \pm 0,5$ (0-2; Median: 0 KI: 0,2 – 0,4) Erreger bei Spacerausbau vorwiesen.

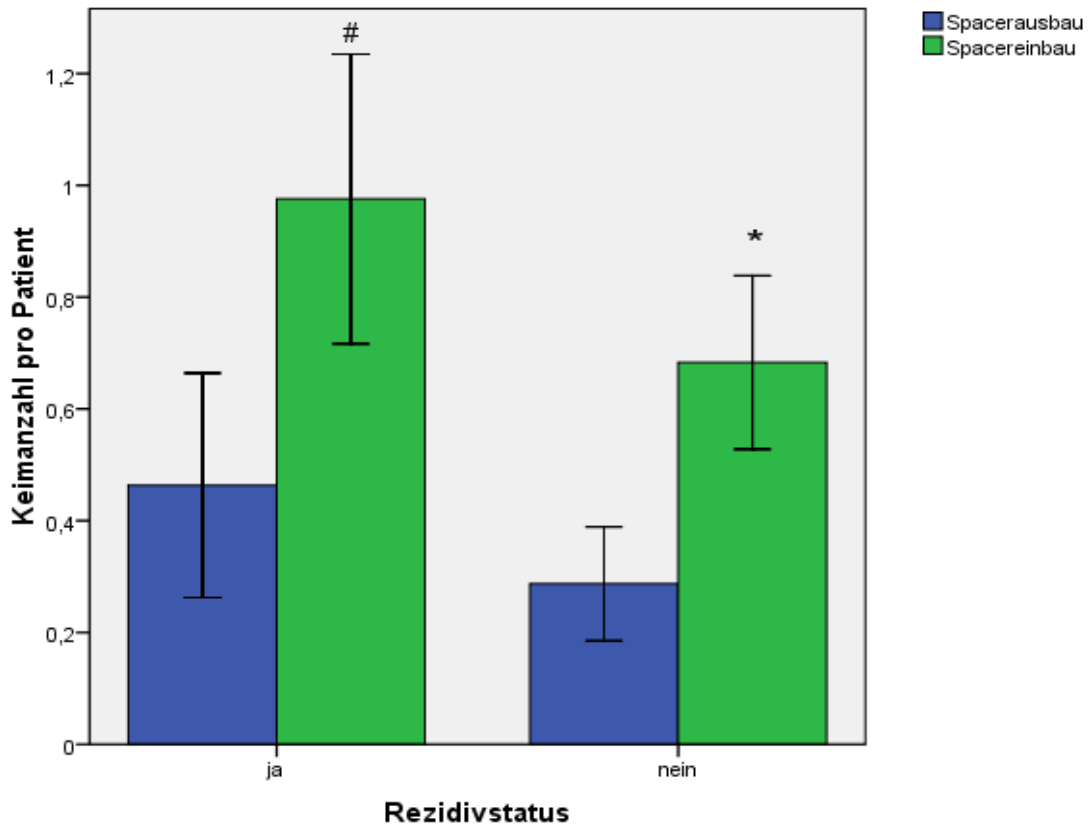


Abbildung 20: Keimreduktion abhängig vom Rezidivstatus (# p<0,001; *p<0,001; Wilcoxon-Test)

Abbildung 20 veranschaulicht die durchschnittliche Keimreduktion von Spacerein- zu Ausbauoperation sowohl im Rezidiv- als auch Nichtrezidivkollektiv. In beiden Gruppen war die Keimreduktion signifikant.

c) CrP-Reduktion:

Neben der Keimreduktion wurde weiter die Reduktion des präoperativen CrP-Wertes nach Spacertherapie als Indikator des antiinflammatorischen Effekts untersucht. Von 155 Patienten (84,2%) konnte der CrP-Wert der Spacerein- und Ausbauoperation erhoben werden und fiel

durchschnittlich von $6,1 \pm 5,9$ (0,2-28,3; Median: 44,0 KI: 51,9 – 70,6) mg/dl auf $2,4 \pm 3,1$ (0,2-25,1; Median: 12,0 KI: 18,8 – 28,7) mg/dl ($p < 0,001$).

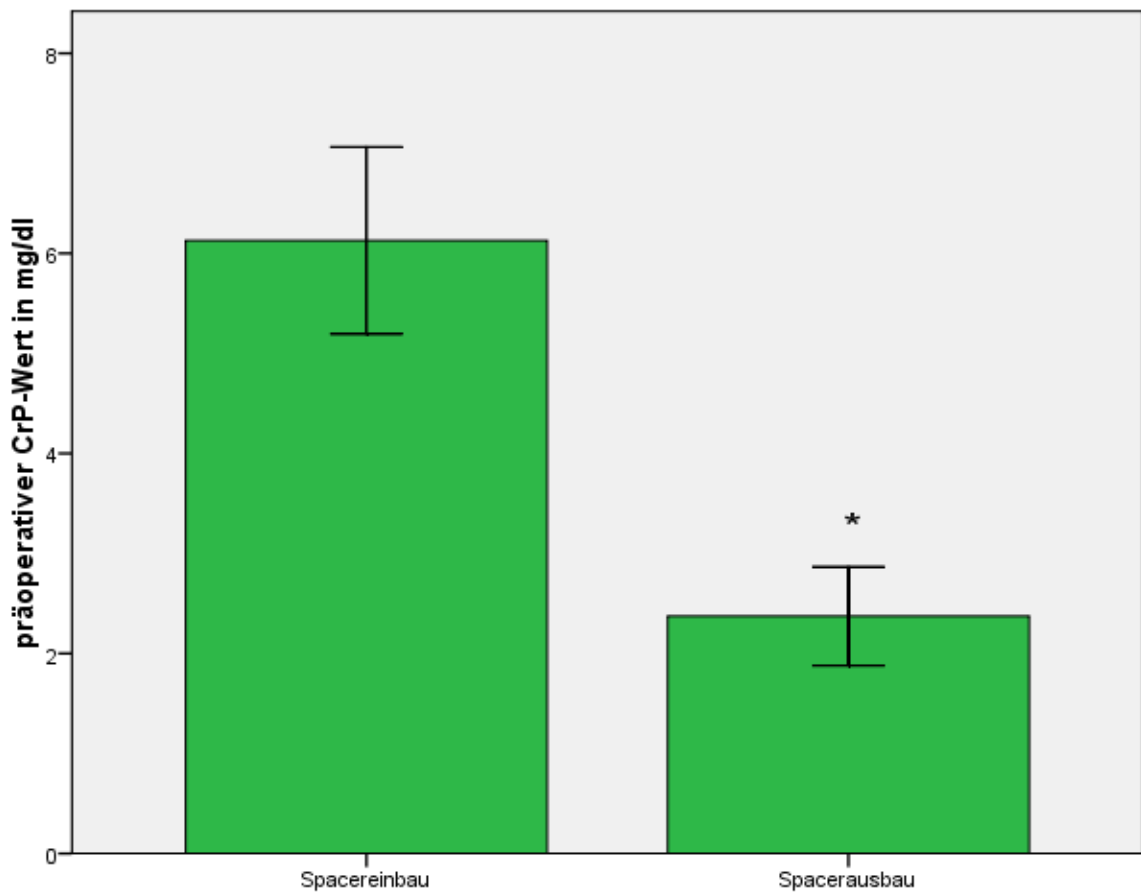


Abbildung 21: Präoperative CrP-Reduktion von Spacerein- zu Ausbau (* $p < 0,001$ Wilcoxon-Test)

d) CrP-Reduktion nach Rezidivstatus:

Darüber hinaus konnte eine signifikante CrP-Reduktion sowohl im Rezidiv- als auch im Nichtrezidivkollektiv nachgewiesen werden. Im Rezidivkollektiv sank der CrP-Wert von durchschnittlich $6,3 \pm 6,7$ (0,2-25,2; Median: 3,8 KI: 4,0 – 8,6) mg/dl auf $2,4 \pm 2,1$ (0,2-7,8; Median: 2,2 KI: 1,6 – 3,1) mg/dl ($p < 0,001$) und im Nichtrezidivkollektiv von $5,9 \pm 5,6$ (0,2-28,3; Median: 4,6 KI: 4,8 – 7,1) mg/dl auf $2,0 \pm 3,3$ (0,2-25,1; Median: 0,8 KI: 1,4 – 2,7)

mg/dl ($p < 0,001$). Rezidivstatus und beide CrP-Werte konnten bei 132 (71,7%) Patienten untersucht werden.

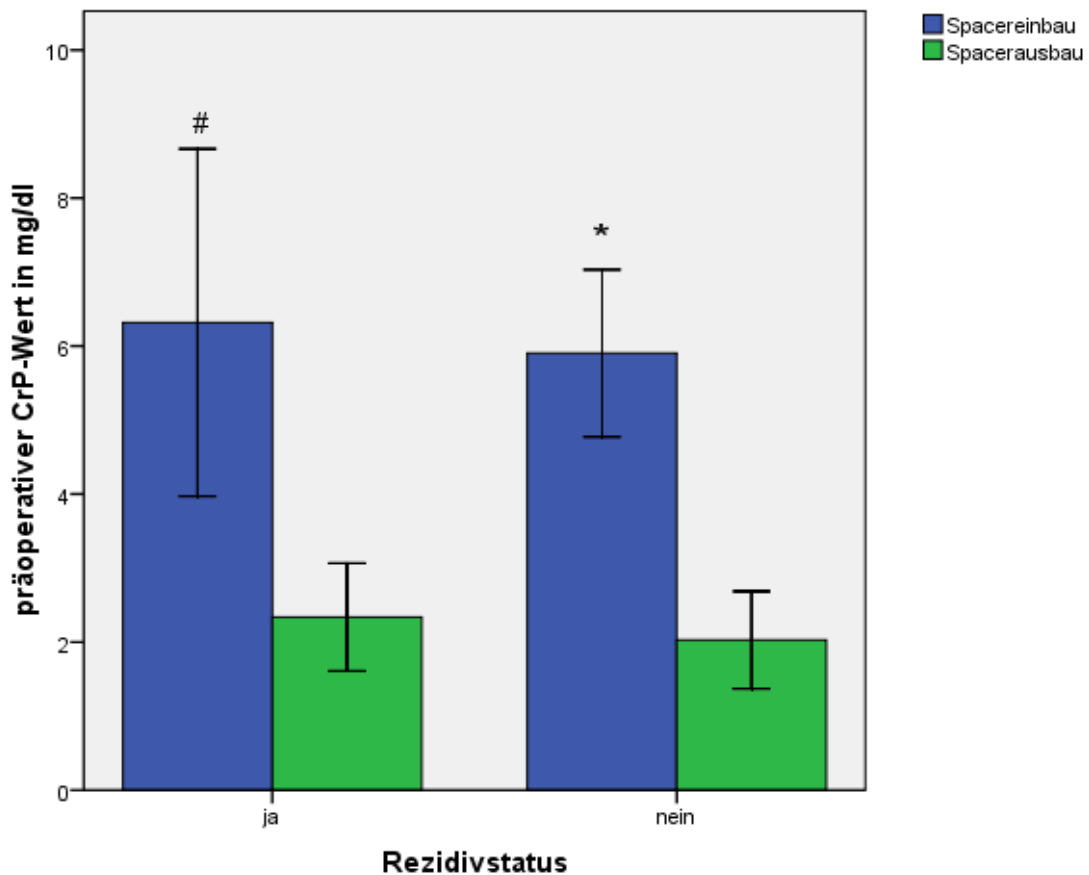


Abbildung 22: CrP-Reduktion abhängig vom Rezidivstatus (* $p < 0,001$; # $p < 0,001$; Wilcoxon-Test)

3.8.2 Erhöht der intraoperative Nachweis von Keimen bei Spacerein- und Ausbau das Infektrezidivrisiko?

a) Keimnachweise aller Operationen an betroffener Lokalisation:

Der Rezidivstatus und die Summe aller intraoperativen Keimnachweise konnten bei 140 (76,1%) Patienten erhoben werden. Im Rezidivkollektiv hatte jeder Patient durchschnittlich $3,6 \pm 1,9$ (1-11; Median: 3,0 KI: 3,0 – 4,1) nachgewiesene Erreger, während im

Nichtrezidivkollektiv durchschnittlich $2,2 \pm 1,5$ (1-8; Median: 2,0 KI: 1,9 – 2,5) Erreger pro Patient verzeichnet wurden, wobei sich der Unterschied als signifikant erwies ($p < 0,01$).

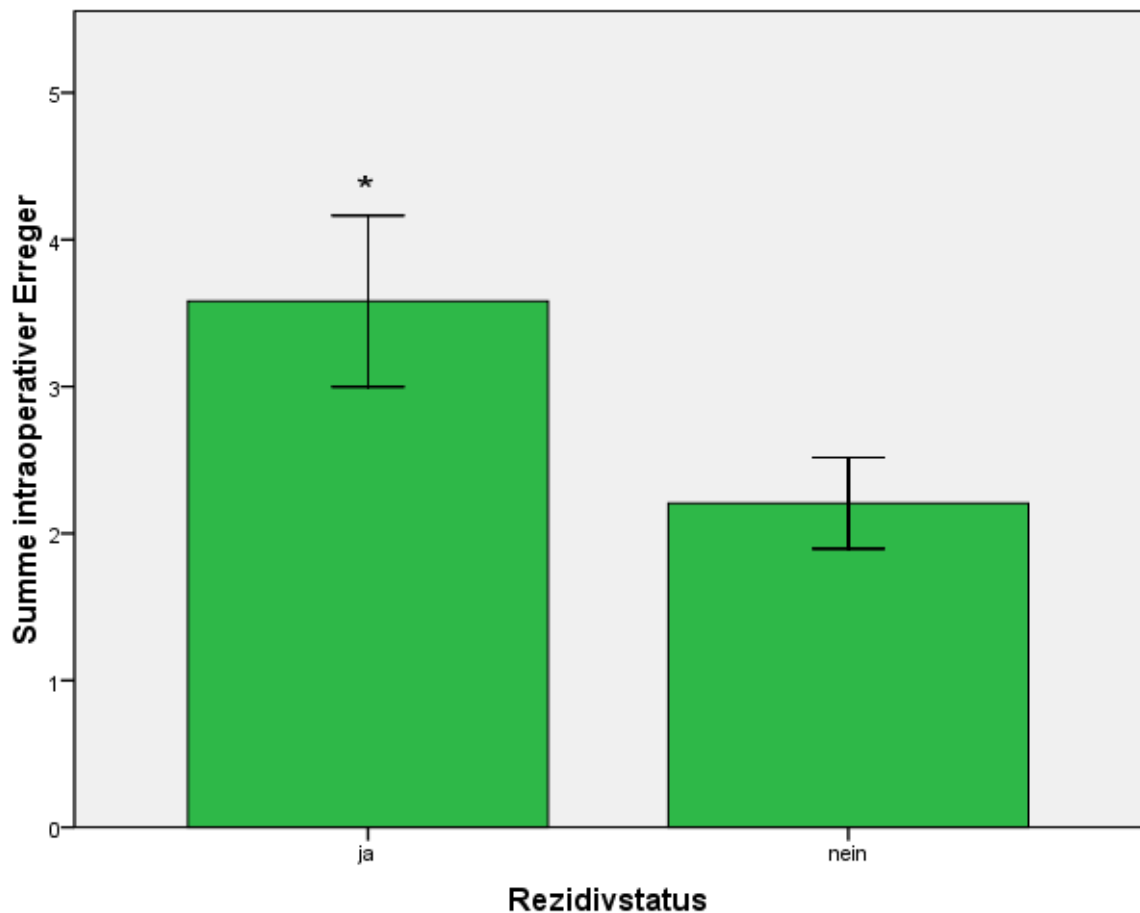


Abbildung 23: Intraoperativer Keimnachweise im operativen Gesamtverlauf abhängig vom Rezidivstatus (* $p < 0,01$; Mann-Whitney U-Test; KI=95%)

b) Spacereinbau:

Das Kollektiv, bei denen der Rezidivstatus und die Erreger des Spacereinbaus erhoben werden konnten, bestand aus 148 (80,4%) Patienten. Das Rezidivkollektiv zeigte $1,0 \pm 0,8$ (0-3; Median: 1,0 KI: 0,7 – 1,2) Erreger/Patient und das Nichtrezidivkollektiv $0,7 \pm 0,8$ (0-4; Median: 1,0 KI: 0,5 – 0,8) Erreger/Patient. Der Unterschied war signifikant ($p = 0,02$).

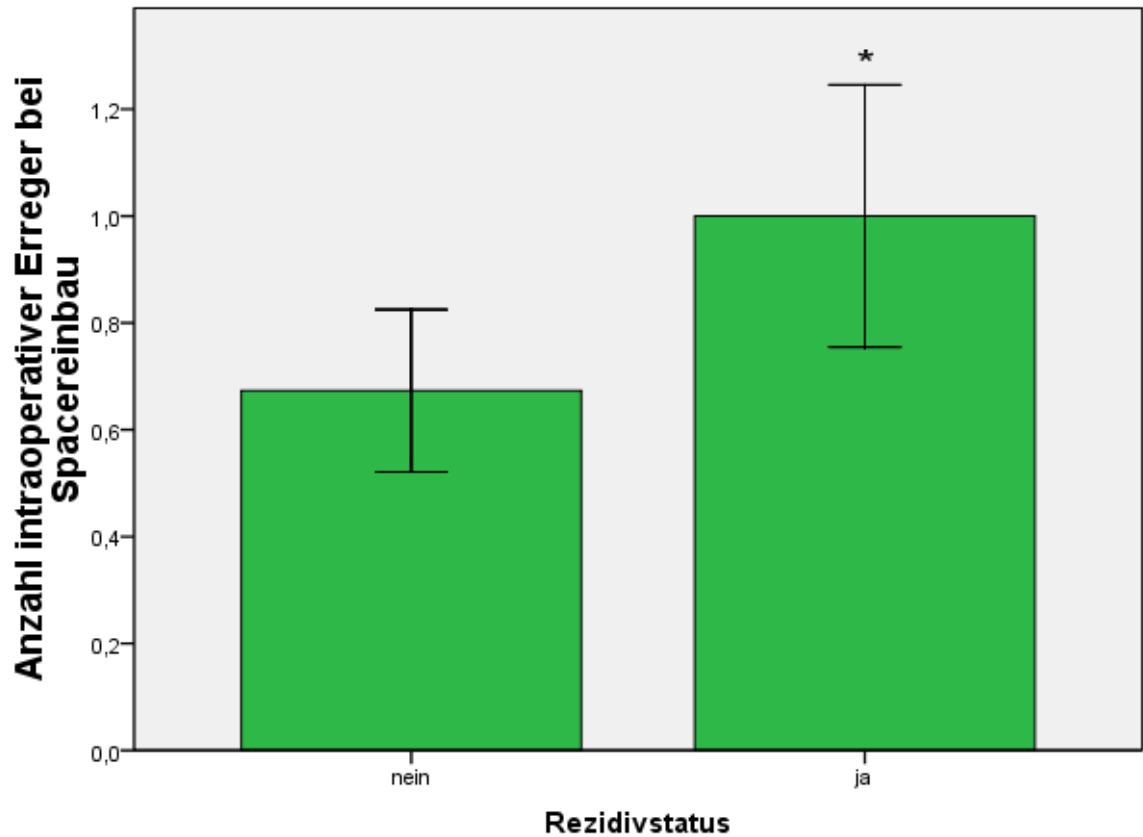


Abbildung 24: Keimanzahl abhängig vom Rezidivstatus bei Spacereinbau (* p=0,02; Mann Whitney U-Test; KI=95%)

c) Spacerausbau:

Das Kollektiv, bei denen der Rezidivstatus und die Erreger des Spacerausbaus erhoben werden konnten, bestand aus 145 (78,8%) Patienten. Das Rezidivkollektiv zeigte $0,5 \pm 0,6$ (0-2; Median: 0 KI: 0,3 – 0,7) Erreger/Patient und das Nichtrezidivkollektiv $0,3 \pm 0,5$ (0-2; Median: 0 KI: 0,2 – 0,4) Erreger/Patient. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0,1).

3.8.3 Erhöht eine steigende Anzahl von Vorerkrankungen/Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für ein Infektfrührezidiv? Ist dies assoziiert mit einer Reduktion der Lebensqualität?

a) Einfluss der Anzahl an Vorerkrankungen auf das Frührezidivrisiko:

Bei 184 (100%) Patienten wurde die Anzahl relevanter Vorerkrankungen und Risikofaktoren sowie der Frührezidivstatus erhoben. Im Rezidivkollektiv wies jeder Patient durchschnittlich $4,6 \pm 2,9$ (0-10; Median: 4,5 KI: 3,4 – 5,8) Vorerkrankungen und im rezidivfreien Kollektiv $3,4 \pm 1,9$ (0-10; Median: 3,0 KI: 3,1 – 3,7) vor. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,03$).

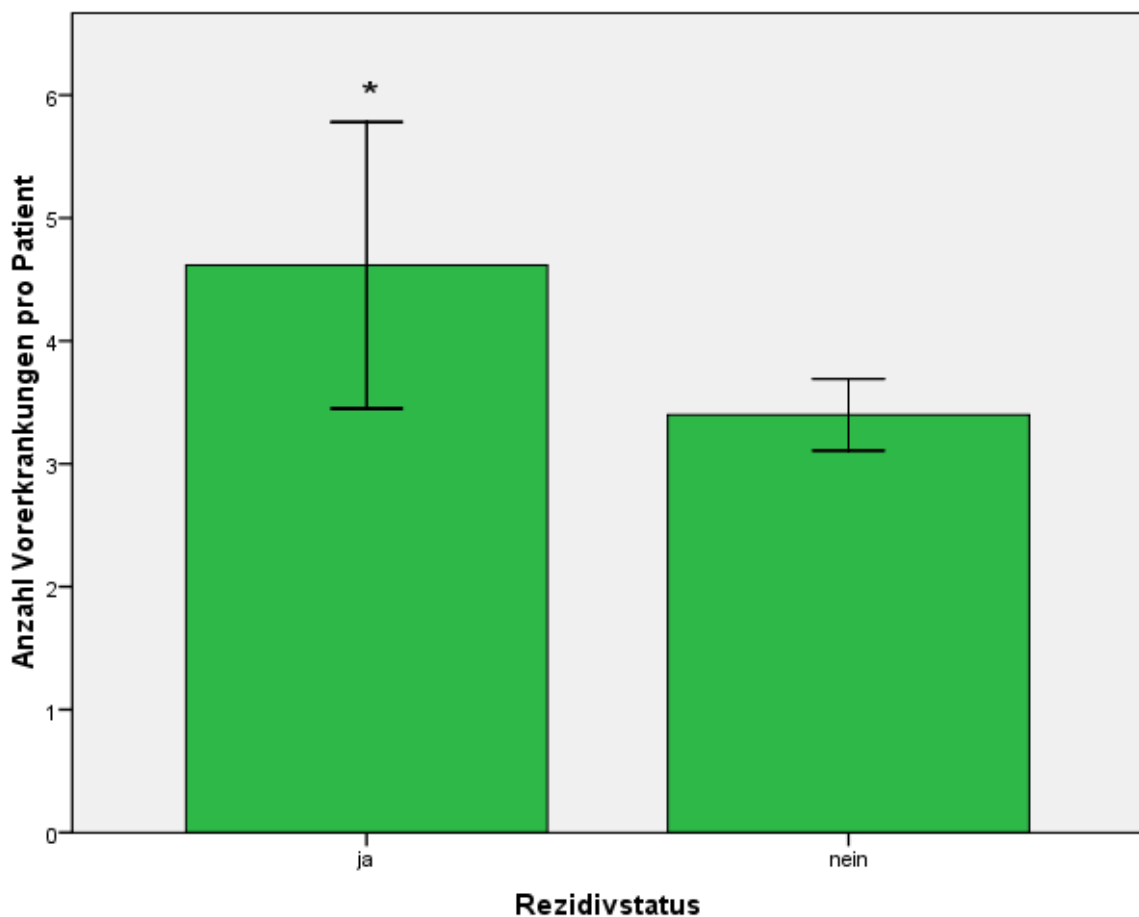


Abbildung 25: Anzahl relevanter Vorerkrankungen/Risikofaktoren abhängig vom Frührezidivstatus (* $p=0,03$; Mann-Whitney U-Test; KI=95%)

b) Lebensqualität:

Von 73 Patienten (39,7%) konnten die Lebensqualität und der Rezidivstatus werden. Im Rezidivkollektiv betrug die Lebensqualität $49,5 \pm 27,1$ (6 – 91; Median: 44,0; KI= 36,0 – 63,0) und im Nichtrezidivkollektiv $51,1 \pm 23,1$ (14 – 92; Median: 47,0; KI= 44,8 – 57,3). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,8$).

c) Einfluss der einzelnen Vorerkrankungen:

Der Rezidivstatus und die einzelnen Vorerkrankungen konnten bei 140 (76,1%) Patienten erhoben werden. Der Einfluss der jeweiligen Vorerkrankung auf das Rezidivrisiko zeigt folgende Grafik:

Komorbidität	Rezidiv ja	Rezidiv nein	Odds Ratio	Signifikanzniveau
Arterielle Hypertonie	27	59	1,2	p= 0,62
Infektionsvorgeschichte	35	77	1,3	p= 0,51
Tumorleiden	5	2	6,5	p= 0,01
Adipositas (BMI>30)	21	34	1,9	p= 0,08
COPD/Asthma/resp.Insuffizienz	7	10	1,8	p= 0,28
Diabetes mellitus	9	30	0,6	p= 0,29
Gicht	5	11	nicht ermittelt	p= 0,30
Nikotin	2	5	0,9	p= 0,94
pAVK	6	18	0,8	p= 0,58
Niereninsuffizienz	4	5	2,0	p= 0,32
Demenz	0	3	0,7	p= 0,25

Dekubitus	5	8	1,5	p= 0,48
KHK	18	28	1,9	p= 0,09
Neurologie	2	4	1,2	p= 0,85
Rheuma/Arthritis	9	23	0,9	p= 0,82
reduzierte Immunkompetenz	3	4	1,2	p=0,13
Alkoholabusus	2	1	4,9	p=0,16
Kachexie	0	2	0,7	p=0,35
i.v.-Drogen	1	1	2,4	p=0,53
Kortisontherapie	0	0	0	0

Tabelle 11: Vorerkrankungen nach Rezidivstatus (jeweils Chi-Quadrat-Test und Odds Ratio)

3.8.4 Verlängert eine steigende Anzahl an Vorerkrankungen/Risikofaktoren das Spacerintervall?

Bei 167 (90,8%) Patienten konnten relevante Vorerkrankungen/Risikofaktoren und die Dauer des Spacerintervalls erhoben werden. Es konnte eine positive Korrelation von 0,167 zwischen beiden Parametern ermittelt werden, wobei dieser Zusammenhang signifikant war.

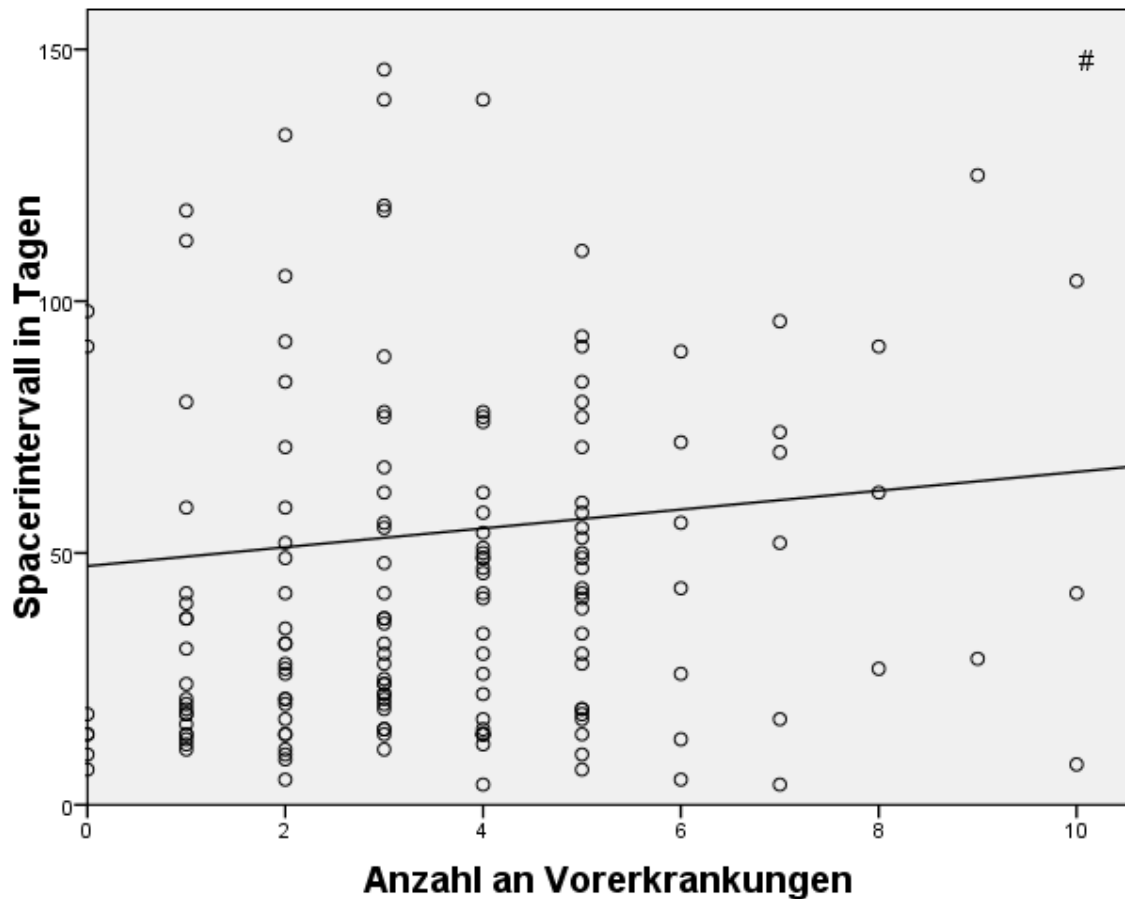


Abbildung 26: Einfluss der Anzahl relevanter Vorerkrankungen/Risikofaktoren auf die Dauer des Spacerintervalls (# $p=0,03$; Korrelationstest nach Spearman)

3.8.5 Führt die erneute Implantation einer Knie-TEP nach Spacertherapie zu besseren Behandlungsergebnissen als die Arthrodesse?

a) Rezidivraten TEP vs. Arthrodesse:

Bei 67 (84,8%) Patienten mit betroffenem Kniegelenk konnten der Rezidivstatus und die Gelenkssituation Arthrodesse (34) oder erneute TEP (33) nach Spacerbehandlung erhoben werden. Der Unterschied der Rezidivraten abhängig von den Gelenkssituation TEP und Arthrodesse erwies sich als nicht signifikant ($p=0,76$).

b) Physische Körperfunktion:

Die physische Körperfunktion und die Kniegelenkoptionen TEP oder Arthrodeese konnten bei 45 (51,7%) Patienten (19 Arthrodesen und 26 Endoprothesen) erhoben werden.

Patienten mit einer erneuten Knie-TEP hatten eine physische Körperfunktion von $35,8 \pm 21,4$ (5-80; Median: 30 KI: 27,6 – 44,2), während Patienten nach Arthrodeese $24 \pm 19,3$ (5-85; Median: 20,0 KI: 14,6 – 33,3) Punkte erreichten ($p=0,03$). Patienten mit erneuter Knie-TEP zeigten somit eine signifikant bessere physische Körperfunktion.

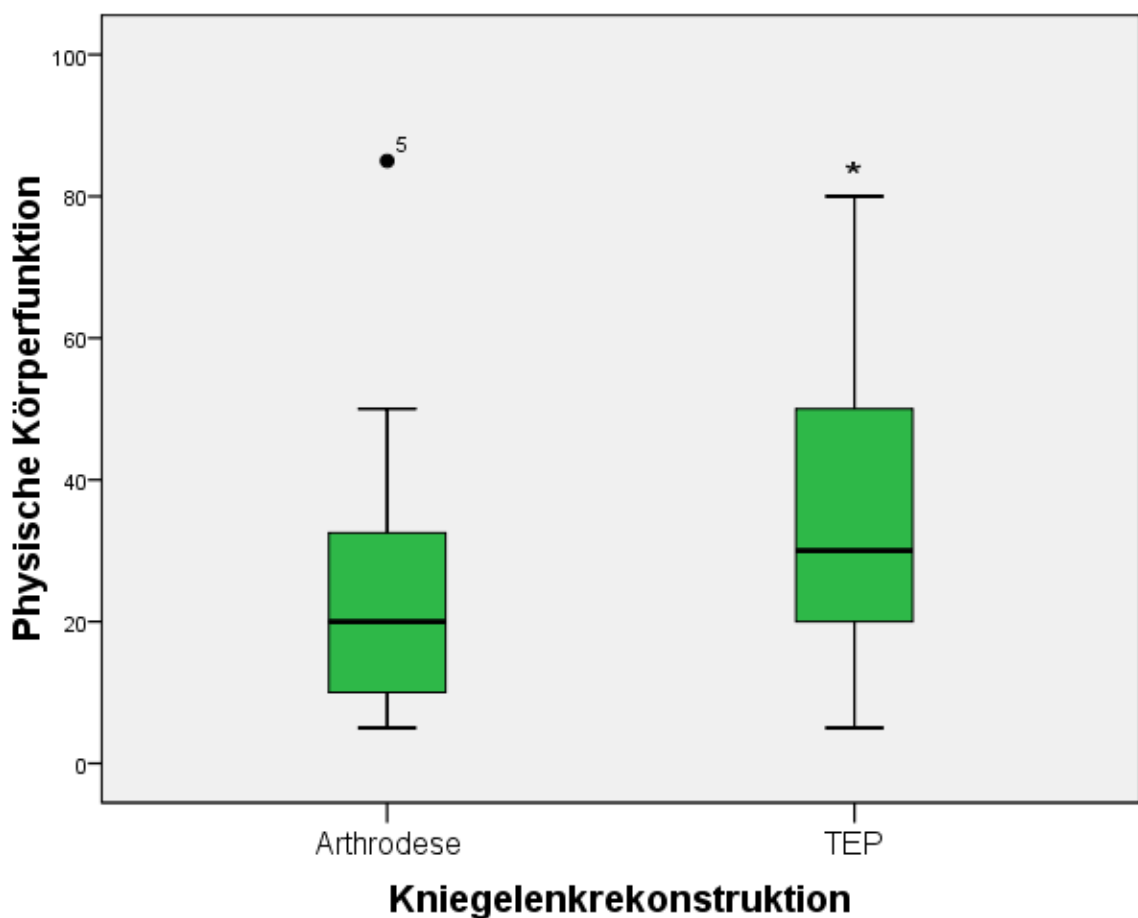


Abbildung 27: SF-36 Parameter physische Körperfunktion erreicht höhere Werte bei Patienten nach Implantation einer Knie-TEP im Vergleich zur Versteifung des Kniegelenkes (* $p=0,03$; Mann-Whitney U-Test)

c) Körperschmerz:

Bei 49 (52,7%) Patienten mit betroffenem Kniegelenk konnten der Körperschmerz und die Gelenkrekonstruktion Endoprothese oder Arthrodesese ermittelt werden. Im Prothesenkollektiv betrug der Wert durchschnittlich $47 \pm 22,7$ (12-100) und im Arthrodesekollektiv $49,2 \pm 23,1$ (12-100). Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant ($p=0,8$).

3.8.6 Zeigen Protheseninfektionen und Osteomyelitiden Unterschiede in der Infektrezidivrate?

Es wurden sechs verschiedene Indikationen der Spacertherapie identifiziert:

(1) TEP-Infektion, (2) gelenksferne Osteomyelitis, (3) Osteosyntheseninfektion, (4) traumatischer Knochenverlust mit anschließender Infektion, (5) initial aseptische Prothesenlockerung und (6) Gelenkinfektion ohne Prothese. Bei 140 (76,1%) Patienten konnten der Rezidivstatus sowie die Spacerindikation erhoben werden. Von diesen 140 Patienten wurde bei 122 (80,8%) Patienten eine Spacertherapie aufgrund einer Protheseninfektion und bei 29 (19,2%) Patienten aufgrund einer Osteomyelitis durchgeführt. Im Prothesenkollektiv erlitten 34 Patienten (27,9%) ein Rezidiv, während im Osteomyelitiskollektiv 11 Patienten (37,9%) ein Rezidiv aufzeigten. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,29$).

3.8.7 Korreliert die Dauer des Spacerintervalls mit dem Infektrezidivrisiko?

Spacerintervall und Rezidivstatus konnten bei 142 (77,2%) Patienten erhoben werden. Im Rezidivkollektiv dauerte das Spacerintervall $55,7 \pm 82,6$ (4-528, Median: 29,0 KI: 30,0 – 81,5) Tage und im Nichtrezidivkollektiv $54,9 \pm 52,4$ (5-304, Median: 41,5; KI: 44,5 – 65,3) Tage. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,47$).

3.8.8 Ist der präoperative CrP-Wert bei Spacerein- und Ausbau ein Prognosefaktor für ein Infektrezidiv?

a) Spacereinbau:

Bei 141 (76,6%) Patienten konnte der präoperative CrP-Wert vor Spacereinbau und der Rezidivstatus erhoben werden. Patienten mit erlittenem Rezidiv hatten $5,8 \pm 6,8$ (0,1-27,5; Median: 3,5; KI: 3,6 – 7,9) mg/dl und im rezidivfreien Kollektiv $5,8 \pm 5,5$ (0,2-27,3; Median: 4,6 KI: 4,7 – 6,9) mg/dl. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,54$).

b) Spacerausbau:

Das Kollektiv mit erhobenem Rezidivstatus und präoperativen CrP-Wert vor Spacerausbau bestand aus 138 (75,0%) Patienten. Patienten mit erlittenem Rezidiv hatten mit $2,3 \pm 2,1$ (0,2-7,8; Median: 2,0 KI: 1,6 – 3,0) mg/dl einen höheren Wert als rezidivfreie Patienten mit $1,9 \pm 2,5$ (0,2-14,1; Median: 0,8 KI: 1,4 – 2,4) mg/dl. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,15$).

4 DISKUSSION

4.1 Allgemeines

In der vorliegenden Studie wurde ein Patientenkollektiv nach Protheseninfektion oder Osteomyelitis untersucht, welches mit einem antibiotikahaltigen Platzhalter (Spacer) und zweizeitigen Vorgehen therapiert wurde. Als Zielparameter wurden (Früh- und Spät-) Infektrezidivrate, Lebensqualität sowie Funktionszustand des betroffenen Gelenks definiert. Zusätzlich analysierten wir den Einfluss folgender Kriterien auf die Zielparameter sowie untereinander: intraoperative Erregernachweise, Spacerintervalldauer, definierte Vorerkrankungen/Risikofaktoren, präoperative Serum-CrP-Werte vor Spacerein- und Ausbau, Spacerindikationen, Anzahl an Folgeoperationen und Gelenkrekonstruktion nach Spacertherapie. Eine steigende Anzahl an intraoperativen Keimnachweisen in der Spacereinbauoperation erhöhte signifikant das Infektrezidivrisiko (s. Abb. 24). Darüber hinaus zeigte sich ebenfalls eine charakteristische Steigerung des Infektrezidivrisikos bei steigender Anzahl an Keimnachweisen im operativen Gesamtverlauf (s. Abb. 23). Während des Spacerintervalls ist eine signifikante Reduktion der Anzahl an intraoperativen Keimnachweisen erzielt worden (s. Abb. 19), so dass die zweizeitige Spacertherapie neben der Infektsanierung auch zu einer Reduktion des Infektrezidivrisikos führte.

4.2 Methodik

4.2.1 Datenerhebung

In vorliegender Studie wurden die Patientendaten retrospektiv erfasst, welche sich im Zeitraum 2003 – 2012 einer zweizeitigen Spacerbehandlung in der BGU Murnau unterzogen haben. Bei diesem Vorgehen war eine vollständige Datenerhebung nicht immer möglich, da lückenhafte Daten retrospektiv nicht vervollständigt werden konnten. Mit einem prospektiven

Studiendesign kann eine komplette Datenerhebung erreicht werden, in der alle relevanten Parameter während des stationären Patientenaufenthalts erhoben werden. Vorteil der retrospektiven Datenerhebung ist die Möglichkeit zunächst einzelne Hypothesen auf ihre klinische Relevanz zu testen. Mit Hilfe der retrospektiv erhobenen Daten lassen sich die Streuung und Standardabweichung der Zielparameter einschätzen. Dies wiederum erlaubt die Schätzung der Fallzahlen für ein prospektives Studiendesign (Ho, Peterson et al. 2008; Viechtbauer 2010).

4.2.2 Zielparameter

Die Hauptzielparameter setzten sich aus Infektparametern (Mikrobiologie und Serum-CrP), Funktionsparametern (Lebensqualität und Funktion des Knie- oder Hüftgelenks) sowie Rezidivstatus zusammen. Die Mikrobiologie ist aktuell der Goldstandard zum Nachweis von vitalen Bakterien. Der Nachweis von Bakterien in der Mikrobiologie unterliegt jedoch einigen Limitationen. Die Sensitivität des mikrobiologischen Nachweises konnte mit Methodik der Sonikation, erstmals beschrieben 2007 durch Trampuz und Kollegen, deutlich erhöht werden im Vergleich zu den herkömmlichen Gewebeproben, da sich einige Erreger aufgrund des Biofilmverbunds in den Gewebeproben nicht nachweisen lassen. In diesem Zusammenhang konnte eine Sensitivitätserhöhung von 60,8% auf 78,5% zugunsten der Sonikation ($p < 0,001$) demonstriert werden. Die Literatur gibt Hinweise darauf, dass die systemische Antibiotikatherapie vor Beginn der Spacertherapie die Sensitivität sowohl der intraoperativen mikrobiologischen Befunde als auch der Sonikation senkt. Um deren Sensitivität zu optimieren, sollte die systemische Antibiotikatherapie für >2 Wochen vor Spacereinbau pausiert werden, sofern der klinische Zustand des Patienten dies zulässt (Trampuz, Piper et al. 2007). Diese Empfehlung wurde in vorliegender Studie nicht berücksichtigt.

Die Erhebung des Serum-CrP-Wertes zur Diagnosestellung einer prothetischen Infektion ist eine etablierte Methode, wobei die Sensitivität und Spezifität für systemische Infektionen zwischen 97 – 100% liegen (Milone, Kamath et al. 2014). Für Osteomyelitiden und Protheseninfekte als lokale Infekte sind die Spezifität und Sensitivität jedoch niedriger (Parvizi, McKenzie et al. 2012).

Weitere Hauptzielparameter waren die Lebensqualität (SF-36-Fragebogen) sowie die Hüft- und Kniegelenksfunktion (Hüfte: Harris-Hip-Fragebogen; Knie: Oxford-Knee-Fragebogen). Um einen verwertbaren Score zu errechnen, müssen >50% der Fragen des SF-36-Fragebogens beantwortet sein, wodurch die Antwortquote reduziert wird. Im verwendeten Harris-Hip-Fragebogen wurde nur der patientenbezogene Anteil berücksichtigt. Die maximal erreichbare Punktzahl reduzierte sich daher nur um 9 Punkte von 100 auf 91 Punkte, so dass die Verzerrung der Ergebnisse vernachlässigt werden kann. Durch die Berücksichtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens sowohl im Harris-Hip- als auch im Oxford-Knee-Fragebogen wird der Patientenzustand über die Gelenksfunktion hinaus bewertet.

Des Weiteren wurde der Rezidivstatus erhoben, wobei hier zwischen Gesamt-, Früh- und Spätrezidiv differenziert wurde. Diese wurden einerseits über eine Datenrecherche des KIS, andererseits über die o.g. postalische oder telefonische Anfrage der Patienten ermittelt. Im Falle von auswärtigen Infektrezidivbehandlungen waren wir auf die korrekte Beantwortung der Fragebögen angewiesen. Eine zusätzliche Befragung der behandelnden auswärtigen Ärzte hätte die Infektrezidivdiagnosen sichern bzw. ausschließen können.

Die Daten klinischer Nachuntersuchungen können als verlässlich angesehen werden, wenn eine Ausfallrate von weniger als 20% erreicht wird (Groenwold, Moons et al. 2014). In vorliegender Studie konnte der Rezidivstatus zu über 80% erhoben werden und ist daher als verlässlich einzustufen. Die Beantwortung der Fragebögen zeigte jedoch eine Ausfallrate von ca. 60%, so dass von einer positiven Verzerrung der SF-36-, Harris-Hip- sowie Oxford-Scores

auszugehen ist. Dies begründet sich darin, dass die Bereitschaft zur Beantwortung der Fragebögen mit der Patientenzufriedenheit korreliert. Eine Patientenaufklärung über unsere Studie bereits vor Beginn der Spacertherapie sowie das Aushändigen der Fragebögen bei Entlassung der Patienten hätten eine bessere Antwortquote erzielen können, wäre aber nur in einem prospektiven Studiendesign zu realisieren.

5 ERGEBNISSE

Ein Infektrezidiv führt für den Patienten zu gesundheitlichen und sozialen Einschränkungen sowie zu großen finanziellen Belastungen für das Gesundheitssystem (Haenle, Skripitz et al. 2012). In der Sanierung von Protheseninfektionen gibt es derzeit keine Leitlinien der einschlägigen Gesellschaften, so dass in den letzten Jahren das ein- und zweizeitige Verfahren kontrovers diskutiert wurden. Die zweizeitige Infektsanierung mit einem Spacer stellt bei Protheseninfektionen heute ein etabliertes Verfahren dar. Der einzeitige Wechsel wird ebenfalls propagiert und kommt für bestimmte Patienten in Betracht. Ein weitgehender Konsens besteht darin, dass für das einzeitige Vorgehen folgende Kontraindikationen bestehen: Sepsis, Infektion ohne Keimnachweis, Vorhandensein einer Fistel oder relevante Weichteildefekte (Parvizi, Gehrke et al. 2013). Des Weiteren sollten keine „difficult to treat“-Bakterien nachgewiesen sein, d.h. multiresistenter *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), Methicillin resistente Staphylokokken (MRSA) oder andere multiresistente Keime (Winkler, Trampuz et al. 2014). Der einzeitige Wechsel kann auch eine Individualentscheidung zusammen mit dem Patienten sein, auch bei nicht Vorliegen der oben genannten Kriterien. In Bezug auf die Sanierung von Knocheninfekten mit radikalen Débridement, Knochenteilresektion und Infektsanierung mit Verwendung eines antibiotikahaltigen Platzhalters zum Totraummanagement gibt es derzeit keinerlei Daten.

Eine TEP begünstigt die Entstehung einer Infektion, da sie als Fremdmaterial mit großer Oberfläche gute Bedingungen für die Keimbesiedlung bietet. Zu etwa 2/3 entsteht die Infektion direkt bei Implantation oder Revision der Prothese oder durch hämatogene Streuung (Winkler, Trampuz et al. 2014). Zu differenzieren ist hier zwischen einem akuten und chronischen Protheseninfekt. Die Definition des akuten versus chronischen Infektes differiert in der Literatur zwischen 4 – 12 Wochen (Tsukayama, Estrada et al. 1996; McPherson, Woodson et al. 2002; Winkler, Trampuz et al. 2014). Die jeweilige Symptomatik unterscheidet sich grundlegend voneinander, wobei Mischformen möglich sind. Die Symptomatik des akuten Infektes ist durch eine abrupte Verschlechterung der Prothesenfunktion, starke Schmerzen und systemischen Entzündungszeichen bis hin zur Sepsis gekennzeichnet, während der chronische Infekt einen klinisch weniger eindeutigen Verlauf zeigt (Gollwitzer, Diehl et al. 2006). Der akute Protheseninfekt kann in seltenen Fällen noch implantaterhaltend therapiert werden (Koh, Han et al. 2015), während der chronische Infekt aufgrund des ausgereiften Biofilms einen kompletten Komponentenwechsel mit Infektsanierung erfordert (Cui, Mihalko et al. 2007; Renz, Perka et al. 2016). Die Verwendung von antibiotikahaltigen Zementspacern findet ebenfalls bei der Therapie von Osteomyelitiden Anwendung (Wang 2011; Qiu, Zheng et al. 2015). Die Technik nach Masquelet beinhaltet ein radikales Debridement gefolgt von der Implantation des Zementspacers. Sie dient der temporären Stabilität und dem Totraummanagement vor Knochenkonsolidierung. Hierdurch können eine ungewollte Extremitätenverkürzung sowie Achsabweichung verhindert werden (Karger, Kishi et al. 2012).

In vorliegender Studie untersuchten wir die Infektrezidivraten nach zweizeitiger Sanierung. Im Vergleich zwischen Protheseninfekten und Osteomyelitiden zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Dennoch waren bei den Osteomyelitiden deutlich mehr Folgeoperationen nach abgeschlossener Spacertherapie notwendig, um eine Infektrezidivfreiheit zu erzielen. Hierbei

handelte es sich zum Großteil um Minor-Operationen, welche im Rahmen einer chirurgischen Nach- bzw. Weiterbehandlung nach Infektsanierung durchgeführt wurden und somit nicht als Infektrezidiv gewertet wurden. In der Literatur werden unterschiedliche Infektrezidivraten für Protheseninfektionen angegeben (von 1% - 30% (Lieberman, Callaway et al. 1994; Mont, Waldman et al. 2000; Biring, Kostamo et al. 2009; Mortazavi, Vegari et al. 2011; Tsai, Sheng et al. 2015)). Die Infektrezidivrate chronischer Protheseninfektionen in der vorliegenden Arbeit liegt im oberen Bereich dieser Zahlen. Wir differenzierten zwischen Früh- und Spätrezidiven, wobei in der Literatur keine eindeutigen Definitionen für die jeweiligen Zeiträume existieren. Im Falle von Frührezidiven lässt sich von einem erfolglosen Sanierungsversuch ausgehen, während Spätrezidive als erneutes Auftreten von Keimen nach erfolgreicher Sanierung gewertet werden. Die in der Literatur veröffentlichten Rezidivraten sind jedoch nicht kongruent. Ein Grund hierfür ist die bisher unscharf definierte Linie zwischen akuten und chronischen Infekten bzw. zwischen Früh- und Spätinfekten. Eine Besonderheit im vorliegenden Patientenkollektiv ist die hohe Rate an Infektionsvorbehandlungen an betroffener Lokalisation. Häufig wurden Patienten zuverlegt, die nach vorangegangenen Sanierungsversuchen nicht infektfrei blieben und somit bereits mindestens ein Infektrezidiv erlitten haben. Wir sehen die relativ hohe Infektrezidivrate der vorliegenden Studie auch in diesem Aspekt begründet. Unterstützt wird diese Annahme durch die Arbeit von Bejon et al., in der eine erfolgreiche Sanierung bei 89% für Erstrevisionen und nur 73% für Re-Revisionen publiziert wurde (Bejon, Berendt et al. 2010).

Die Kombination aus lokalen (Spacer) und systemischen Antibiotika ist heute eine etablierte Säule der zweizeitigen Infektionssanierung. Der Einsatz von parenteralen Antibiotika wird dennoch von einigen Autoren kontrovers diskutiert, da die lokale Antibiotikaabgabe ins Gelenk über den Spacer auch ohne parenterale Antibiotika zu guten Ergebnissen führte (Buchholz, Elson et al. 1981; Hoad-Reddick, Evans et al. 2005; Hart and Jones 2006;

Stockley, Mockford et al. 2008). Aufgrund der unzureichenden Evidenz existiert ebenso kein einheitlicher Konsens bezüglich der Dauer der systemischen Antibiotikatherapie. Einerseits werden 4 -6 Wochen empfohlen (McDonald, Fitzgerald et al. 1989; Marculescu, Berbari et al. 2005), andererseits konnten erfolgreiche Therapien bereits nach 2 Wochen erzielt werden sofern eine ausreichend hohe Antibiotikaabgabe über den Spacer gewährleistet ist (Whittaker, Warren et al. 2009). Die Untersuchung des eher kurzen Einsatzes systemischer Antibiotika ist weiter Gegenstand aktueller Forschung. Erschwerend in unserer Studie kommt hinzu, dass über die prästationären Antibiotikastrategien nur unzureichende Angaben existieren. Einerseits wäre es wünschenswert, die systemische Antibiotikatherapie für mindestens 2 Wochen vor Spacereinbau zu pausieren, um die Sensitivität der intraoperativen Keimnachweise zu optimieren (Trampuz, Piper et al. 2007). Dem gegenüber wird zumindest die perioperative Antibiotikagabe ca. eine Stunde vor Spacereinbau propagiert, da sie die intraoperative Keimisolation nicht behindern (Parvizi, Gehrke et al. 2013). Der wirtschaftliche Aspekt der Kliniken ist hierbei nicht zu vernachlässigen. Eine kurze systemische Antibiotikatherapie wird vom Kostenträger unter Umständen nicht finanziert, falls der Patient <6 Wochen nach Entlassung erneut aufgenommen werden muss (Lieb, Hanstein et al. 2015). Der antibiotische und entzündungshemmende Effekt der zweizeitigen Spacertherapie konnte in vorliegender Studie bestätigt werden, da sich die Anzahl an intraoperativen Keimnachweisen und präoperativen Serum-CrP-Werten zwischen Spacerein- und Ausbau signifikant reduzierten. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde sowohl mit lokalen als auch systemischen Antibiotika therapiert. Wie groß der Anteil der systemischen und lokalen Antibiotika am Therapieerfolg war, lässt sich mit dieser Arbeit nicht belegen.

In Bezug auf die Infektisanierung besteht die Funktion des Spacers einerseits in der lokalen Antibiotikaabgabe und andererseits in der mechanischen Schonung des betroffenen Gelenks während des Spacerintervalls. Die Wirkung von Vanco- und Gentamycin in gängiger

Zementkonzentration liegt deutlich über der minimalen Hemmstoffmenge für den Großteil der klassischen Erreger einer prothetischen Infektion. In den ersten 24 – 72 Stunden nach Spacereinbau ist die Abgabe ins Gelenk am größten, wobei die Kombination von Vanco- und Gentamycin die jeweilige Abgabe verbessert (Bertazzoni Minelli, Benini et al. 2004). Darüber hinaus wird zwischen statischem und artikulierendem Spacer kein signifikanter Unterschied in der Infektsanierung publiziert (Citak, Argenson et al. 2014). Dies deutet darauf hin, dass der Spacer überwiegend als antibiotisches Medium fungiert und die mechanische Ruhigstellung des Gelenks der Infektsanierung nur untergeordnet dient.

Der Einfluss von Vorerkrankungen auf das Infektrezidivrisiko ist in der Literatur mehrfach untersucht, wobei Übergewicht/Adipositas (Bozic, Lau et al. 2012; Everhart, Altneu et al. 2013; Pruzansky, Bronson et al. 2014; Wu, Qu et al. 2014; Zhu, Zhang et al. 2015), Revisionseingriffe (Kessler, Sendi et al. 2012; Everhart, Altneu et al. 2013; Zhu, Zhang et al. 2015), Rheuma (Bozic, Lau et al. 2012; Zhu, Zhang et al. 2015), Koagulopathien (Bozic, Lau et al. 2012; Zhu, Zhang et al. 2015), präoperative Anämie (Bozic, Lau et al. 2012; Pruzansky, Bronson et al. 2014; Rasouli, Restrepo et al. 2014), Diabetes mellitus (Everhart, Altneu et al. 2013; Bozic, Ward et al. 2014; Pruzansky, Bronson et al. 2014; Wu, Qu et al. 2014; Zhu, Zhang et al. 2015), Wundheilungsstörungen (Kessler, Sendi et al. 2012) und Malignität (Everhart, Altneu et al. 2013; Zhu, Zhang et al. 2015) häufig zitiert werden. Wir untersuchten zwanzig verschiedene Vorerkrankungen/Risikofaktoren für die Entstehung einer Protheseninfektion oder Osteomyelitis. Im Prothesenkollektiv zeigte sich eine signifikant größere Anzahl an Vorerkrankungen als im Osteomyelitiskollektiv. Wir sehen dies v.a. im Altersunterschied begründet (Patientenalter Prothesenkollektiv > Patientenalter Osteomyelitiskollektiv). Im Gegensatz zur Literatur war das Tumorleiden der einzige statistisch unabhängige Risikofaktor in der vorliegenden Arbeit. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass chronisch rezidivierende Infekte unabhängig von den „klassischen“

Risikofaktoren auftreten, da die Gefahr für ein Infektrezidiv per se groß ist. Patienten mit erhöhter Summe an Vorerkrankungen/Risikofaktoren zeigten signifikant häufiger Frührezidive, während im gesamten Follow-up kein Zusammenhang zwischen der Anzahl an Vorerkrankungen/Risikofaktoren und der Infektrezidivrate vorlag. Nach unseren Ergebnissen gefährdet die Multimorbidität somit den frühen postoperativen Sanierungserfolg. Inwieweit hier die erschwerte postoperative Mobilisation durch Multimorbidität entscheidend ist, kann mit vorliegender Studie nicht beantwortet werden.

5.1.1 Spacertherapie

Der Einfluss intraoperativer Keimnachweise auf das Infektrezidivrisiko nach zweizeitiger Spacertherapie ist bisher unbefriedigend verstanden. Wir konnten in vorliegender Studie zeigen, dass eine steigende Anzahl intraoperativ gewonnener Keimnachweise im Gesamtverlauf zu einer relevanten Steigerung des Infektrezidivrisikos führt. Über den Einfluss der einzelnen Erregerspezies und deren Virulenz auf das Infektrezidivrisiko kann hierbei keine Aussage getroffen werden, da lediglich der Zusammenhang zur Summe der verschiedenen Erreger festgestellt wurde. Zum Zeitpunkt des Spacereinbaus zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl an intraoperativ gewonnen Keimnachweisen als zum Zeitpunkt des Spacerausbaus. Durch diese Keimreduktion während des Spacerintervalls wurde ebenfalls die Summe aus allen intraoperativ gewonnen Keimnachweisen im Gesamtverlauf reduziert. Somit lässt sich folgern, dass die zweizeitige Spacertherapie das Infektrezidivrisiko maßgeblich senkt.

Bei separater Untersuchung der intraoperativ gewonnen Keimnachweise zum Zeitpunkt des Spacereinbaus zeigte sich, dass Patienten mit erlittenem Infektrezidiv hier eine signifikant größere Anzahl an Erregern vorwiesen als rezidivfreie Patienten. Je größer die Keimvielfalt

bei Spacereinbau ist, desto größer ist somit das Infektrezidivrisiko. Diese Erkenntnis lässt zu Beginn der Spacetherapie eine Prognose über den langfristigen Sanierungserfolg zu. Mit vorliegender Studie lässt sich jedoch keine Aussage machen, ob die intraoperativ gewonnenen Erreger der Spacereinbauoperation auch an den Infektrezidiven beteiligt waren. Dieser interessante Aspekt müsste Gegenstand einer weiteren Studie sein.

Nach gängiger Behandlungsmethode wird stets die Keimfreiheit in betroffener Lokalisation bei Spacerausbau angestrebt. Mont et al. (Mont, Waldman et al. 2000) zeigte, dass die Infektrezidivrate wesentlich niedriger ist, wenn die Bedingung der Keimfreiheit zum Zeitpunkt des Spacerausbaus erfüllt ist. Dieser Aspekt wurde in vorliegender Studie genauer differenziert, in dem der Einfluss einer steigenden Anzahl intraoperativ gewonnener Erregernachweise aus der Spacerausbauoperation auf das Infektrezidivrisiko untersucht wurde. Hierbei stellten wir keinen typischen Zusammenhang fest. Eine niedrige Anzahl an Keimnachweisen reduziert nicht das Rezidivrisiko, so dass die gänzliche Keimfreiheit vor Spacerausbau nachgewiesen sein sollte.

In der Verlaufsbeurteilung von Infekten nimmt das Serum-CrP eine zentrale Rolle ein. Die Sensitivität beträgt bis zu 100% für systemische Infekte (Milone, Kamath et al. 2014). Bei komplikationsloser Prothesenimplantation sollte das Serum-CrP nach etwa 10 Tagen postoperativ wieder den Normwert erreicht haben. Bei persistierend hohen Werten kann von einer Infektion ausgegangen werden (Niskanen, Korkala et al. 1996). Analog zur Keimreduktion konnten wir eine wesentliche CrP-Reduktion während des Spacerintervalls nachweisen. Die Infektsanierung führte folglich zur Beruhigung der systemischen Entzündungsreaktion. In der vorliegenden Arbeit ließ sich kein relevanter Zusammenhang zwischen den präoperativen Serum-CrP-Werten vor Spacerein- und Ausbauoperation und der Infektrezidivrate nachweisen. Nach vorliegenden Ergebnissen hat ein erhöhter CrP-Wert vor und nach dem Spacerintervall keine Korrelation mit dem langfristigen Sanierungserfolg. Bei

Spacerausbau war der durchschnittliche CrP-Wert trotz klinisch ausgeheiltem Infekt noch leicht oberhalb des Referenzbereichs. Neben Infektionen können weitere Ursachen wie beispielsweise frische Operationen zu einer CrP-Erhöhung führen (Niskanen, Korkala et al. 1996). Der CrP-Wert ist somit unspezifisch und kein zwingender Beweis für eine persistierende Infektion.

In der Literatur gibt es gegenwärtig keine allgemein gültige Empfehlung für die ideale Dauer des Spacerintervalls. Während des Spacerintervalls sollte Zeit für die suffiziente Antibiotikaabgabe ins betroffene Gelenk und die damit einhergehende Infektsanierung, Wiederholung des Debridement sowie Vorbereitung der Weichteilverhältnisse sein (Lichstein, Gehrke et al. 2014). Die durchschnittliche Spacerintervalldauer in vorliegender Studie zeigte eine große Varianz und steht im Einklang mit anderen Studien (Biring, Kostamo et al. 2009; Sorli, Puig et al. 2012). Die Reduktion der intraoperativ gewonnenen Keimnachweise sowie des präoperativen Serum-CrP-Wertes nach Spacerintervall bestätigt, dass der Zeitpunkt des Spacerausbaus neben der klinischen Verbesserung von objektiven Infektionsparametern abhing. Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer des Spacerintervalls und den Infektrezidiven zeigen, so dass das Spacerintervall als Prognosefaktor für die Entstehung eines Infektrezidivs vernachlässigt werden kann. Darüber hinaus zeigten Gelenksfunktion und Schmerzreduktion nach Spacerintervall <6 Monaten und >1 Jahr gleichwertige Ergebnisse (Joseph, Raman et al. 2003). Dies lässt den Schluss zu, dass die Dauer des Spacerintervalls nur bis zur klinischen Verbesserung mit Normalisierung der Entzündungsparameter sinnvoll ist. Eine Verlängerung darüber hinaus hat keinen reduzierenden Effekt auf das Infektrezidivrisiko.

In der Literatur sind die Einflussfaktoren für die Dauer der Infektsanierung nur unzureichend verstanden. Wir konnten mit dieser Arbeit demonstrieren, dass eine steigende Anzahl an Vorerkrankungen/Risikofaktoren das Spacerintervall und die damit verbundene Dauer der

Infektsanierung verlängert. Neben dem erhöhten Risiko eines Infektfrührezidivs brauchen multimorbide Patienten offenbar ein prolongiertes Intervall zur Infektsanierung. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die Dauer der Infektsanierung nicht von der Keimvielfalt bei Spacereinbau abhängt.

5.1.2 Keimspektrum

Bei einem Protheseninfekt ist die Identifikation der Erreger und deren Antibiotikasensitivitäten vor Beginn der operativen Therapie essentiell. Die Prothesenoberfläche bietet als großer Fremdkörper einen guten Nährboden für eine Vielzahl an Erregern. In der Literatur werden zum Großteil grampositive Erreger, v.a. *Staphylococcus aureus* (Trampuz, Piper et al. 2007; Pulido, Ghanem et al. 2008; Winkler, Trampuz et al. 2014; Tsai, Sheng et al. 2015) und *Staphylococcus epidermidis* (Trampuz, Piper et al. 2007; Pulido, Ghanem et al. 2008; Tsai, Sheng et al. 2015), gramnegative Erreger, wie z.B. *Escherichia coli* (Pulido, Ghanem et al. 2008; Winkler, Trampuz et al. 2014), Enterokokken (Trampuz, Piper et al. 2007; Winkler, Trampuz et al. 2014; Tsai, Sheng et al. 2015), Pilze (Trampuz, Piper et al. 2007) sowie weitere (Trampuz, Piper et al. 2007; Pulido, Ghanem et al. 2008; Kessler, Sendi et al. 2012; Sorli, Puig et al. 2012; Tsai, Sheng et al. 2015) angegeben. Das nachgewiesene Keimspektrum bei Spacerein- und Ausbau vorliegender Studie steht mit der Literatur im Einklang.

Bei Spacereinbau zeigten sich sowohl bei Protheseninfektionen als auch bei Osteomyelitiden überwiegend grampositive Keime, wobei der *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* am häufigsten nachgewiesen wurden. Die Dominanz dieser Erreger wurde in der Literatur ebenfalls beschrieben (Trampuz, Piper et al. 2007; Kessler, Sendi et al. 2012; Sorli, Puig et al. 2012; Tsai, Sheng et al. 2015). Im Vergleich zwischen Protheseninfektionen und

Osteomyelitiden überwiegen koagulasenegative Keime (v.a. *Staphylococcus epidermidis*) bei Protheseninfektionen, was sich durch die große Affinität zu Prothesenoberflächen erklären lässt. Nach Adhäsion des Bakteriums an die Fremdkörperoberfläche folgt die Produktion einer schleimigen Extrazellulärmatrix, welche zu einer starken interzellulären Bindung führt (Costerton, Lewandowski et al. 1995). Die zusätzliche Bildung des Biofilms bietet erheblichen Schutz vor der Immunabwehr und vielen Antibiotika (Nickel, Ruseska et al. 1985). Der MRSA wird nur zu den Problemkeimen gezählt, wenn eine Rifampicinresistenz besteht (Winkler, Trampuz et al. 2014). In vorliegender Arbeit konnte die Sanierung koagulasepositiver Erreger (*Staphylococcus aureus* und MRSA) bis zu 100% erreicht werden, während koagulasenegative Erreger (v.a. *Staphylococcus epidermidis*) nur zu knapp 50% saniert wurden. Gramnegative Erreger zeigten mit <50 % eine deutlich schlechtere Sanierungsrate. Speziell die durchschnittliche Anzahl von *Pseudomonas*-Nachweisen ließ sich während der Spacertherapie nicht reduzieren.

5.1.3 Lebensqualität und funktionelles Outcome

Wir verwendeten zur Erhebung der Lebensqualität nach zweizeitiger Spacertherapie den SF-36-Fragebogen. Er ist ein häufig verwendetes Messinstrument zur Erhebung der Lebensqualität in der Medizin (Ellert and Bellach 1999). Mehrere Studien konnten eine verbesserte Lebensqualität von prä- zu postoperativ nach Prothesenimplantation demonstrieren (McGuigan, Hozack et al. 1995; Kiebzak, Vain et al. 1997; Santic, Legovic et al. 2012). Die in der Literatur publizierten Daten für die erhaltene Lebensqualität nach zweizeitiger Therapie einer Protheseninfektion stehen mit unseren Ergebnissen im Einklang (Rietbergen, Kuiper et al. 2016). Vergleichend mit Patienten nach primärer Prothesenimplantation zeigte unser Kollektiv mit Protheseninfektionen eine schlechtere

Lebensqualität (Rampazo-Lacativa, Santos et al. 2015). Chronisch rezidivierende Protheseninfektionen führen verständlicherweise zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Ob die zweizeitige Spacertherapie die Lebensqualität von prä- zu postoperativ erhöht, lässt sich mit vorliegender Arbeit nicht beantworten. Dafür müssten die Fragebögen in einer neuen Studie vor und nach Spacertherapie als gebundene Stichproben verglichen werden.

In unserer Studie untersuchten wir das funktionelle Outcome der Hüft- und Kniegelenksfunktionen nach zweizeitiger Spacertherapie anhand des Harris-Hip- und Oxford-Knee-Scores. Der Harris-Hip-Score ist ein etabliertes Messinstrument für die Hüftgelenksfunktion mit guter Validität und Reliabilität (Soderman and Malchau 2001; Singh, Schleck et al. 2016). Die Implantation einer primären Hüftprothese verbessert signifikant die Gelenkfunktion und ist der Revisionsendoprothetik deutlich überlegen (Kocic, Lazovic et al. 2006; Patil, Garbuz et al. 2008; Siddique, Sah et al. 2015). Passend dazu war das Hüftprothesenkollektiv in der vorliegenden Studie der primären Hüftendoprothetik im funktionellen Outcome ebenfalls unterlegen (Kalairajah, Azurza et al. 2005). Dabei ist zu berücksichtigen, dass in unserem Kollektiv zum Großteil mehrfache Revisionen aufgrund rezidivierender Infekte notwendig waren. Ob eine steigende Anzahl an Revisionen oder eine steigende Anzahl an Infektionen bei einer sukzessiven Abnahme der Hüftgelenksfunktion entscheidend ist, kann mit vorliegender Arbeit nicht beantwortet werden.

Der Oxford-Knee-Score ist ein weit akzeptierter und zuverlässiger Fragebogen zur Erhebung der Kniegelenksfunktion aus Sicht des Patienten (Dunbar, Robertsson et al. 2001; Garratt, Brealey et al. 2004; Conaghan, Emerton et al. 2007). Die hohe Qualität wird u.a. durch einen geringen Ceiling- und Bodeneffekt untermauert, so dass auch in den oberen und unteren Wertebereichen des Oxford-Knee-Scores eine gute Unterscheidung der Patienten möglich ist (Harris, Lim et al. 2015). In der Mehrzahl der veröffentlichten Daten konnte von prä- zu

postoperativ eine signifikante Verbesserung der Kniegelenksfunktion nach Knieprothesenimplantation belegt werden (Williams, Blakey et al. 2013; Clement, MacDonald et al. 2015; Harris, Lim et al. 2015). Darüber hinaus ist eine Überlegenheit der primären Knieendoprothetik gegenüber Revisionen publiziert (Greidanus, Peterson et al. 2011). Bei Revisionsendoprothesen kann zwischen septischen und aseptischen Indikationen unterschieden werden, wobei sich zwischen beiden Entitäten kein Unterschied im funktionellen Outcome feststellen lässt. Die Indikationen der aseptischen Revisionen sind sehr unterschiedlich (z.B. Steifigkeit oder Lockerung) und können den septischen Revisionen im funktionellen Outcome sowohl unter- als auch überlegen sein (Patil, Lee et al. 2010). Die Werte der vorliegenden Arbeit liegen deutlich unter den in der Literatur publizierten Ergebnisse für infektfreie Knieprothesenimplantationen (Jenny and Diesinger 2012; Williams, Blakey et al. 2013; Clement, MacDonald et al. 2015; Harris, Lim et al. 2015). Auch hier sehen wir die Unterschiede in der Tatsache begründet, dass unser Knieprothesenkollektiv aufgrund rezidivierender Infektionen zum Teil mehrfache Revisionen erfuhr.

Die Versteifung des Kniegelenks ist unter gewissen Umständen die einzige Option nach zweizeitiger Spacertherapie. Ein insuffizienter Streckapparat ist eine häufige Indikation für die Arthrodeese, wobei eine noch ausreichende Knochensubstanz vorhanden sein sollte (Jiranek, Waligora et al. 2015). Die Untersuchung der Kniegelenksrekonstruktionen Arthrodeese und Endoprothese des Kniegelenks ergab in vorliegender Arbeit signifikante Unterschiede in der physischen Körperfunktion zugunsten der Endoprothesen. Folglich wirken sich Einschränkungen der Kniegelenksfunktion wesentlich auf die gesamte Körperfunktion aus. Entgegen der Literatur zeigte das Schmerzempfinden vorliegender Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit TEP und Arthrodeese nach zweizeitiger Spacertherapie (Conway, Mont et al. 2004). Im Vergleich zur Knie-TEP führt die Ruhigstellung im Kniegelenk somit zu keiner signifikanten Schmerzlinderung. Die

vergleichende Untersuchung der Infektrezidivraten zwischen TEP und Arthrodeese als Rekonstruktion zeigte keinen relevanten Unterschied. Die Ruhigstellung des Gelenks reduziert somit nicht die Wahrscheinlichkeit ein Infektrezidiv zu erleiden und bedeutet für den Patienten eine funktionelle Einschränkung. Deshalb wird die Versteifung nur als ultima ratio gewählt.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Auftreten einer Protheseninfektion oder Osteomyelitis ist für den Patienten eine schwerwiegende Komplikation. Die Sanierung bedarf in der Regel einer chirurgischen Therapie, wobei sich hier das ein- und zweizeitige Vorgehen gegenüberstehen. Ziel vorliegender Arbeit war es, die Rezidivraten und weitere funktionelle Parameter nach zweizeitiger Spacertherapie zu ermitteln. Darüber hinaus wurden Faktoren dahingehend untersucht, in wieweit sie einen relevanten Einfluss auf die Behandlungsergebnisse haben.

Im Vergleich konnten wir zeigen, dass Patienten mit Protheseninfektionen und Osteomyelitiden keinen relevanten Unterschied in der Infektrezidivrate zeigten, wobei die Osteomyelitiden jedoch mehr Folgeeingriffe benötigten. Durch die Spacertherapie wurde eine relevante Reduktion der intraoperativ nachgewiesenen Erregerarten und Entzündungsaktivitäten erzielt.

Die Wahrscheinlichkeit ein Infektrezidiv zu erleiden wird nach vorliegender Arbeit von einer steigenden Anzahl intraoperativ erhobener Erregerarten im operativen Gesamtverlauf erhöht. Da während der zweizeitigen Spacertherapie eine wesentliche Reduktion der intraoperativ nachgewiesenen Erregerarten erzielt wurde, führt die zweizeitige Spacertherapie zu einer relevanten Senkung des Infektrezidivrisikos. Eine steigende Anzahl intraoperativ erhobener Erregerarten aus der Spacereinbauoperation zeigte ebenfalls eine wesentliche Erhöhung des Infektrezidivrisikos, wodurch sich bereits zu Beginn der Spacertherapie eine Prognose bezüglich eines Infektrezidivs machen lässt. Multimorbide Patienten erlitten häufiger Infektfrührezidive und zeigten eine prolongierte Infektsanierung.

Dem gegenüber stellten wir keinen signifikanten Einfluss auf das Infektrezidivrisiko durch folgende Parameter fest: Dauer des Spacerintervalls, Anzahl an intraoperativ erhobener

Erregerarten aus der Spacerausbauoperation sowie Entzündungsaktivitäten bei Spacerein- und Ausbauoperation. Patienten mit betroffenem Kniegelenk, welche entweder eine TEP und Arthrodesenach Spacertherapie erhielten, wiesen keinen wesentlichen Unterschied bezüglich der Infektrezidivrate auf, so dass sich durch die Ruhigstellung im Gelenk keine bessere Infektkontrolle erzielen lässt.

Eine steigende Anzahl an Vorerkrankungen/Risikofaktoren erhöht signifikant die Frühinfektrezidivrate. Die mit einer Multimorbidität verbundene Verschlechterung der postoperativen Mobilisierung kann als Ursache der erhöhten Frühinfektrezidivrate diskutiert werden.

Das nachgewiesene Keimspektrum war vielfältig und steht im Einklang mit der Literatur. Der *Staphylococcus epidermidis* und *aureus* waren die häufigsten intraoperativ erhobenen Erreger. Koagulasepositive Erreger zeigten eine deutlich bessere Sanierungsrate (bis zu 100%) als koagulase- und gramnegative Erreger.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Ascherl, R. (2010). "[Infection management of megaimplants]." *Orthopade* **39**(10): 980-993.
- Bejon, P., A. Berendt, B. L. Atkins, N. Green, H. Parry, S. Masters, P. McLardy-Smith, R. Gundle and I. Byren (2010). "Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology." *J Antimicrob Chemother* **65**(3): 569-575.
- Berend, K. R., A. V. Lombardi, Jr., M. J. Morris, A. G. Bergeson, J. B. Adams and M. A. Sneller (2013). "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**(2): 510-518.
- Bertazzoni Minelli, E., A. Benini, B. Magnan and P. Bartolozzi (2004). "Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty." *J Antimicrob Chemother* **53**(2): 329-334.
- Biring, G. S., T. Kostamo, D. S. Garbuz, B. A. Masri and C. P. Duncan (2009). "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 Br* **91**(11): 1431-1437.
- Bozic, K. J., E. Lau, S. Kurtz, K. Ong and D. J. Berry (2012). "Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA." *Clin Orthop Relat Res* **470**(1): 130-137.
- Bozic, K. J., E. Lau, S. Kurtz, K. Ong, H. Rubash, T. P. Vail and D. J. Berry (2012). "Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients." *J Bone Joint Surg Am* **94**(9): 794-800.
- Bozic, K. J., D. T. Ward, E. C. Lau, V. Chan, N. G. Wetters, Q. Naziri, S. Odum, T. K. Fehring, M. A. Mont, T. J. Gioe and C. J. Della Valle (2014). "Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty: a case control study." *J Arthroplasty* **29**(1): 154-156.
- Brady, R. A., G. A. O'May, J. G. Leid, M. L. Prior, J. W. Costerton and M. E. Shirtliff (2011). "Resolution of *Staphylococcus aureus* biofilm infection using vaccination and antibiotic treatment." *Infect Immun* **79**(4): 1797-1803.
- Buchholz, H. W., R. A. Elson, E. Engelbrecht, H. Lodenkamper, J. Rottger and A. Siegel (1981). "Management of deep infection of total hip replacement." *J Bone Joint Surg Br* **63-B**(3): 342-353.
- Calhoun, J. H. and M. M. Manring (2005). "Adult osteomyelitis." *Infect Dis Clin North Am* **19**(4): 765-786.
- Chang, C. H., K. C. Tsao, H. C. Hu, C. C. Huang, K. C. Kao, N. H. Chen, C. T. Yang, Y. H. Tsai and M. J. Hsieh (2015). "Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits." *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **10**: 767-774.
- Citak, M., J. N. Argenson, B. Masri, D. Kendoff, B. Springer, V. Alt, A. Baldini, Q. Cui, G. K. Deirmengian, H. del Sel, M. F. Harrer, C. Israelite, D. Jahoda, P. C. Jutte, E. Levicoff, E. Meani, F. Motta, O. R. Pena, A. S. Ranawat, O. Safir, M. W. Squire, M. J. Taunton, C. Vogely and S. S. Wellman (2014). "Spacers." *J Orthop Res* **32 Suppl 1**: S120-129.
- Clement, N. D., D. MacDonald, J. T. Patton and R. Burnett (2015). "Post-operative Oxford knee score can be used to indicate whether patient expectations have been achieved after primary total knee arthroplasty." *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **23**(6): 1578-1590.

- Conaghan, P. G., M. Emerton and A. Tennant (2007). "Internal construct validity of the Oxford Knee Scale: evidence from Rasch measurement." Arthritis Rheum **57**(8): 1363-1367.
- Conway, J. D., M. A. Mont and H. P. Bezwada (2004). "Arthrodesis of the knee." J Bone Joint Surg Am **86-A**(4): 835-848.
- Costerton, J. W., K. J. Cheng, G. G. Geesey, T. I. Ladd, J. C. Nickel, M. Dasgupta and T. J. Marrie (1987). "Bacterial biofilms in nature and disease." Annu Rev Microbiol **41**: 435-464.
- Costerton, J. W., Z. Lewandowski, D. E. Caldwell, D. R. Korber and H. M. Lappin-Scott (1995). "Microbial biofilms." Annu Rev Microbiol **49**: 711-745.
- Cui, Q., W. M. Mihalko, J. S. Shields, M. Ries and K. J. Saleh (2007). "Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty." J Bone Joint Surg Am **89**(4): 871-882.
- Donlan, R. M. and J. W. Costerton (2002). "Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms." Clin Microbiol Rev **15**(2): 167-193.
- Dunbar, M. J., O. Robertsson, L. Ryd and L. Lidgren (2001). "Appropriate questionnaires for knee arthroplasty. Results of a survey of 3600 patients from The Swedish Knee Arthroplasty Registry." J Bone Joint Surg Br **83**(3): 339-344.
- Ellert, U. and B. M. Bellach (1999). "[The SF-36 in the Federal Health Survey--description of a current normal sample]." Gesundheitswesen **61 Spec No**: S184-190.
- Euba, G., O. Murillo, N. Fernandez-Sabe, J. Mascaro, J. Cabo, A. Perez, F. Tubau, R. Verdager, F. Gudiol and J. Ariza (2009). "Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis." Antimicrob Agents Chemother **53**(6): 2672-2676.
- Everhart, J. S., E. Altneu and J. H. Calhoun (2013). "Medical comorbidities are independent preoperative risk factors for surgical infection after total joint arthroplasty." Clin Orthop Relat Res **471**(10): 3112-3119.
- Forsberg, J. A., B. K. Potter, G. Cierny, 3rd and L. Webb (2011). "Diagnosis and management of chronic infection." J Am Acad Orthop Surg **19 Suppl 1**: S8-S19.
- Fuchs, G. (2014). Allgemeine Mikrobiologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- Garratt, A. M., S. Brealey, W. J. Gillespie and D. T. Team (2004). "Patient-assessed health instruments for the knee: a structured review." Rheumatology (Oxford) **43**(11): 1414-1423.
- Gilbert, P., M. R. Brown and J. W. Costerton (1987). "Inocula for antimicrobial sensitivity testing: a critical review." J Antimicrob Chemother **20**(2): 147-154.
- Gollwitzer, H., P. Diehl, L. Gerdesmeyer and W. Mittelmeier (2006). "[Diagnostic strategies in cases of suspected periprosthetic infection of the knee. A review of the literature and current recommendations]." Orthopade **35**(9): 904, 906-908, 910-906.
- Greidanus, N. V., R. C. Peterson, B. A. Masri and D. S. Garbuz (2011). "Quality of life outcomes in revision versus primary total knee arthroplasty." J Arthroplasty **26**(4): 615-620.
- Groenwold, R. H., K. G. Moons and J. P. Vandenbroucke (2014). "Randomized trials with missing outcome data: how to analyze and what to report." CMAJ **186**(15): 1153-1157.
- Haenle, M., C. Skripitz, W. Mittelmeier and R. Skripitz (2012). "Economic impact of infected total knee arthroplasty." ScientificWorldJournal **2012**: 196515.
- Harris, K., C. R. Lim, J. Dawson, R. Fitzpatrick, D. J. Beard and A. J. Price (2015). "The Oxford knee score and its subscales do not exhibit a ceiling or a floor effect in knee arthroplasty patients: an analysis of the National Health Service PROMs data set." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.
- Hart, W. J. and R. S. Jones (2006). "Two-stage revision of infected total knee replacements using articulating cement spacers and short-term antibiotic therapy." J Bone Joint Surg Br **88**(8): 1011-1015.

- Ho, P. M., P. N. Peterson and F. A. Masoudi (2008). "Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy?" Circulation **118**(16): 1675-1684.
- Hoad-Reddick, D. A., C. R. Evans, P. Norman and I. Stockley (2005). "Is there a role for extended antibiotic therapy in a two-stage revision of the infected knee arthroplasty?" J Bone Joint Surg Br **87**(2): 171-174.
- Jenny, J. Y. and Y. Diesinger (2012). "The Oxford Knee Score: compared performance before and after knee replacement." Orthop Traumatol Surg Res **98**(4): 409-412.
- Jiranek, W. A., A. C. Waligora, S. R. Hess and G. L. Golladay (2015). "Surgical Treatment of Prosthetic Joint Infections of the Hip and Knee: Changing Paradigms?" J Arthroplasty **30**(6): 912-918.
- Joseph, J., R. Raman and D. Macdonald (2003). "Time interval between first and second stage revision hip arthroplasty for infection, the effect on outcome." J Bone Joint Surg Br **85-B**:58.
- Kalairajah, Y., K. Azurza, C. Hulme, S. Molloy and K. J. Drabu (2005). "Health outcome measures in the evaluation of total hip arthroplasties--a comparison between the Harris hip score and the Oxford hip score." J Arthroplasty **20**(8): 1037-1041.
- Karger, C., T. Kishi, L. Schneider, F. Fitoussi, A. C. Masquelet, S. French Society of Orthopaedic and Traumatology (2012). "Treatment of posttraumatic bone defects by the induced membrane technique." Orthop Traumatol Surg Res **98**(1): 97-102.
- Kessler, B., P. Sendi, P. Graber, M. Knupp, L. Zwicky, B. Hintermann and W. Zimmerli (2012). "Risk factors for periprosthetic ankle joint infection: a case-control study." J Bone Joint Surg Am **94**(20): 1871-1876.
- Kiebzak, G. M., P. A. Vain, A. M. Gregory, J. G. Mokris and D. R. Mauerhan (1997). "SF-36 general health status survey to determine patient satisfaction at short-term follow-up after total hip and knee arthroplasty." J South Orthop Assoc **6**(3): 169-172.
- Kocaoglu, M., L. Eralp, H. U. Rashid, C. Sen and K. Bilsel (2006). "Reconstruction of segmental bone defects due to chronic osteomyelitis with use of an external fixator and an intramedullary nail." J Bone Joint Surg Am **88**(10): 2137-2145.
- Kocic, M., M. Lazovic, Z. Kojovic, M. Cutovic, S. Jovic and V. Vesovic-Potic (2006). "[Functional outcome evaluation after total hip arthroplasty]." Med Pregl **59 Suppl 1**: 31-34.
- Koh, I. J., S. B. Han, Y. In, K. J. Oh, D. H. Lee and T. K. Kim (2015). "Open debridement and prosthesis retention is a viable treatment option for acute periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty." Arch Orthop Trauma Surg **135**(6): 847-855.
- Landersdorfer, C. B., J. B. Bulitta, M. Kinzig, U. Holzgrabe and F. Sorgel (2009). "Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations." Clin Pharmacokinet **48**(2): 89-124.
- Lang, F. (2007). Basiswissen Physiologie. Heidelberg, Springer.
- Lew, D. P. and F. A. Waldvogel (2004). "Osteomyelitis." Lancet **364**(9431): 369-379.
- Lichstein, P., T. Gehrke, A. Lombardi, C. Romano, I. Stockley, G. Babis, J. Bialecki, L. Bucsi, X. Cai, L. Cao, B. de Beaubien, J. Erhardt, S. Goodman, W. Jiranek, P. Keogh, D. Lewallen, P. Manner, W. Marczynski, J. B. Mason, K. Mulhall, W. Paprosky, P. Patel, F. Piccaluga, G. Polkowski, L. Pulido, J. Suarez, F. Thorey, R. Tikhilov, J. D. Velazquez and H. Winkler (2014). "One-stage versus two-stage exchange." J Orthop Res **32 Suppl 1**: S141-146.
- Lieb, E., T. Hanstein, M. Schuerings, A. Trampuz and C. Perka (2015). "[Reduction of Treatment Duration in Periprosthetic Infection with a Fast-Track Concept Is Economically Not Feasible]." Z Orthop Unfall **153**(6): 618-623.
- Lieberman, J. R., G. H. Callaway, E. A. Salvati, P. M. Pellicci and B. D. Brause (1994). "Treatment of the infected total hip arthroplasty with a two-stage reimplantation protocol." Clin Orthop Relat Res(301): 205-212.

- Lipsky, B. A. and A. R. Berendt (2010). "Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot wounds: has hope hurdled hype?" *Diabetes Care* **33**(5): 1143-1145.
- Luther, C., K. Unger, V. Heppert, R. Simon, C. Hitzgrath, G. Germann and M. Sauerbier (2010). "[Chronic osteitis of the lower extremities. An interdisciplinary treatment concept]." *Unfallchirurg* **113**(5): 386-393.
- Magnan, B., D. Regis, R. Biscaglia and P. Bartolozzi (2001). "Preformed acrylic bone cement spacer loaded with antibiotics: use of two-stage procedure in 10 patients because of infected hips after total replacement." *Acta Orthop Scand* **72**(6): 591-594.
- Marculescu, C. E., E. F. Berbari, A. D. Hanssen, J. M. Steckelberg and D. R. Osmon (2005). "Prosthetic joint infection diagnosed postoperatively by intraoperative culture." *Clin Orthop Relat Res* **439**: 38-42.
- McDonald, D. J., R. H. Fitzgerald, Jr. and D. M. Ilstrup (1989). "Two-stage reconstruction of a total hip arthroplasty because of infection." *J Bone Joint Surg Am* **71**(6): 828-834.
- McGuigan, F. X., W. J. Hozack, L. Moriarty, K. Eng and R. H. Rothman (1995). "Predicting quality-of-life outcomes following total joint arthroplasty. Limitations of the SF-36 Health Status Questionnaire." *J Arthroplasty* **10**(6): 742-747.
- McPherson, E. J., C. Woodson, P. Holtom, N. Roidis, C. Shufelt and M. Patzakis (2002). "Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system." *Clin Orthop Relat Res*(403): 8-15.
- Militz, M. and V. Bühren (2010). "[Replacement of infected knee and hip endoprostheses]." *Chirurg* **81**(4): 310-320.
- Milone, M. T., A. F. Kamath and C. L. Israelite (2014). "Converting between high- and low-sensitivity C-reactive protein in the assessment of periprosthetic joint infection." *J Arthroplasty* **29**(4): 685-689.
- Mont, M. A., B. J. Waldman and D. S. Hungerford (2000). "Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study." *J Bone Joint Surg Am* **82-A**(11): 1552-1557.
- Mortazavi, S. M., D. Vegari, A. Ho, B. Zmistowski and J. Parvizi (2011). "Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure." *Clin Orthop Relat Res* **469**(11): 3049-3054.
- Nickel, J. C., I. Ruseska, J. B. Wright and J. W. Costerton (1985). "Tobramycin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* cells growing as a biofilm on urinary catheter material." *Antimicrob Agents Chemother* **27**(4): 619-624.
- Niskanen, R. O., O. Korkala and H. Pammo (1996). "Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty." *J Bone Joint Surg Br* **78**(3): 431-433.
- Parvizi, J., T. Gehrke and A. F. Chen (2013). "Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection." *Bone Joint J* **95-B**(11): 1450-1452.
- Parvizi, J., J. C. McKenzie and J. P. Cashman (2012). "Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein." *J Arthroplasty* **27**(8 Suppl): 12-16.
- Parvizi, J., B. Zmistowski, E. F. Berbari, T. W. Bauer, B. D. Springer, C. J. Della Valle, K. L. Garvin, M. A. Mont, M. D. Wongworawat and C. G. Zalavras (2011). "New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society." *Clin Orthop Relat Res* **469**(11): 2992-2994.
- Patil, N., K. Lee, J. I. Huddleston, A. H. Harris and S. B. Goodman (2010). "Aseptic versus septic revision total knee arthroplasty: patient satisfaction, outcome and quality of life improvement." *Knee* **17**(3): 200-203.
- Patil, S., D. S. Garbuz, N. V. Greidanus, B. A. Masri and C. P. Duncan (2008). "Quality of life outcomes in revision vs primary total hip arthroplasty: a prospective cohort study." *J Arthroplasty* **23**(4): 550-553.

- Penner, M. J., B. A. Masri and C. P. Duncan (1996). "Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement." *J Arthroplasty* **11**(8): 939-944.
- Perlroth, J., M. Kuo, J. Tan, A. S. Bayer and L. G. Miller (2008). "Adjunctive use of rifampin for the treatment of Staphylococcus aureus infections: a systematic review of the literature." *Arch Intern Med* **168**(8): 805-819.
- Pruzansky, J. S., M. J. Bronson, R. P. Grelsamer, E. Strauss and C. S. Moucha (2014). "Prevalence of modifiable surgical site infection risk factors in hip and knee joint arthroplasty patients at an urban academic hospital." *J Arthroplasty* **29**(2): 272-276.
- Pulido, L., E. Ghanem, A. Joshi, J. J. Purtill and J. Parvizi (2008). "Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors." *Clin Orthop Relat Res* **466**(7): 1710-1715.
- Qiu, X. S., X. Zheng, H. F. Shi, Y. C. Zhu, X. Guo, H. J. Mao, G. Y. Xu and Y. X. Chen (2015). "Antibiotic-impregnated cement spacer as definitive management for osteomyelitis." *BMC Musculoskelet Disord* **16**: 254.
- Rampazo-Lacativa, M. K., A. A. Santos, A. M. Coimbra and M. J. D'Elboux (2015). "WOMAC and SF-36: instruments for evaluating the health-related quality of life of elderly people with total hip arthroplasty. A descriptive study." *Sao Paulo Med J* **133**(4): 290-297.
- Rao, N., B. H. Ziran and B. A. Lipsky (2011). "Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery." *Plast Reconstr Surg* **127** Suppl **1**: 177S-187S.
- Rasouli, M. R., C. Restrepo, M. G. Maltenfort, J. J. Purtill and J. Parvizi (2014). "Risk factors for surgical site infection following total joint arthroplasty." *J Bone Joint Surg Am* **96**(18): e158.
- Renz, N., C. Perka and A. Trampuz (2016). "Management periprotetischer Infektionen des Kniegelenks." *Orthopade* **45**(1): 65-71.
- Rietbergen, L., J. W. Kuiper, S. Walgrave, L. Hak and S. Colen (2016). "Quality of life after staged revision for infected total hip arthroplasty: a systematic review." *Hip Int* **26**(4): 311-318.
- Santic, V., D. Legovic, B. Sestan, H. Jurdana and M. Marinovic (2012). "Measuring improvement following total hip and knee arthroplasty using the SF-36 Health Survey." *Coll Antropol* **36**(1): 207-212.
- Schmelz, A., L. Kinzl and T. Einsiedel (2007). "[Osteitis. Infections of the locomotive system]." *Unfallchirurg* **110**(12): 1039-1058.
- Schmidt, H. G., A. H. Tiemann, R. Braunschweig, M. Diefenbeck, M. Buhler, D. Abitzsch, N. Haustedt, G. Walter, R. Schoop, V. Heppert, G. O. Hofmann, M. Glombitza, C. Grimme, U. J. Gerlach, I. Flesch and D. Arbeitsgemeinschaft septische Chirurgie der (2011). "[Definition of the Diagnosis Osteomyelitis-Osteomyelitis Diagnosis Score (ODS)]." *Z Orthop Unfall* **149**(4): 449-460.
- Schoellner, C., S. Fuerderer, J. D. Rompe and A. Eckardt (2003). "Individual bone cement spacers (IBCS) for septic hip revision-preliminary report." *Arch Orthop Trauma Surg* **123**(5): 254-259.
- Schulz, A. P., U. Gerlach, K. Seide and H. G. Schmidt (2007). "Osteitis and Septic Arthritis after Tibial Head Fracture: Results of a Radical Treatment Regime." *Eur J Trauma Emerg Surg* **33**(6): 626-634.
- Siddique, T., R. K. Sah, F. Masood and S. M. Awais (2015). "Improvement in Harris Hip Score after cementless total hip arthroplasty in young active adults with secondary hip arthritis- A short-term follow-up result." *J Pak Med Assoc* **65**(11 Suppl 3): S63-66.
- Siebert, H. and R. Held (2011). "Qualitätsreport 2011." from <http://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2011/AQUA-Qualitaetsreport-2011.pdf>.

- Simpson, A. H., M. Deakin and J. M. Latham (2001). "Chronic osteomyelitis. The effect of the extent of surgical resection on infection-free survival." J Bone Joint Surg Br **83**(3): 403-407.
- Singh, J. A., C. Schleck, S. Harmsen and D. Lewallen (2016). "Clinically important improvement thresholds for Harris Hip Score and its ability to predict revision risk after primary total hip arthroplasty." BMC Musculoskelet Disord **17**: 256.
- Soderman, P. and H. Malchau (2001). "Is the Harris hip score system useful to study the outcome of total hip replacement?" Clin Orthop Relat Res(384): 189-197.
- Sorli, L., L. Puig, R. Torres-Claramunt, A. Gonzalez, A. Alier, H. Knobel, M. Salvado and J. P. Horcajada (2012). "The relationship between microbiology results in the second of a two-stage exchange procedure using cement spacers and the outcome after revision total joint replacement for infection: the use of sonication to aid bacteriological analysis." J Bone Joint Surg Br **94**(2): 249-253.
- Stockley, I., B. J. Mockford, A. Hoad-Reddick and P. Norman (2008). "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 Br **90**(2): 145-148.
- Tiemann, A. H. and G. O. Hofmann (2009). "Principles of the therapy of bone infections in adult extremities : Are there any new developments?" Strategies Trauma Limb Reconstr **4**(2): 57-64.
- Tiemann, A. H., L. Homagk, M. Diefenbeck, T. Muckley and G. O. Hofmann (2007). "[Preservation of hip prosthesis with local surgical revision and creation of a fistula persists : an option for palliative treatment of periprosthetic infection in old, polymorbid patients?]." Unfallchirurg **110**(12): 1021-1029.
- Trampuz, A., K. E. Piper, M. J. Jacobson, A. D. Hanssen, K. K. Unni, D. R. Osmon, J. N. Mandrekar, F. R. Cockerill, J. M. Steckelberg, J. F. Greenleaf and R. Patel (2007). "Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection." N Engl J Med **357**(7): 654-663.
- Tsai, J. C., W. H. Sheng, W. Y. Lo, C. C. Jiang and S. C. Chang (2015). "Clinical characteristics, microbiology, and outcomes of prosthetic joint infection in Taiwan." J Microbiol Immunol Infect **48**(2): 198-204.
- Tsukayama, D. T., R. Estrada and R. B. Gustilo (1996). "Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections." J Bone Joint Surg Am **78**(4): 512-523.
- Tu, Y. K. and C. Y. Yen (2007). "Role of vascularized bone grafts in lower extremity osteomyelitis." Orthop Clin North Am **38**(1): 37-49, vi.
- Viechtbauer, W. (2010). "Learning from the past: refining the way we study treatments." J Clin Epidemiol **63**(9): 980-982.
- Walter, G., M. Kemmerer, C. Kappler and R. Hoffmann (2012). "Treatment algorithms for chronic osteomyelitis." Dtsch Arztebl Int **109**(14): 257-264.
- Wang, S. (2011). "[Antibiotic-impregnated cement temporary spacer for surgical treatment of osteomyelitis and nonunion of bone caused by intramedullary nailing]." Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi **25**(8): 972-975.
- Wechsler, J. G. (2007). "[Significance of nutrition in obesity]." Internist (Berl) **48**(10): 1093-1099.
- Wengler, A., U. Nimptsch and T. Mansky (2014). "Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011." Dtsch Arztebl Int **111**(23-24): 407-416.

- Whittaker, J. P., R. E. Warren, R. S. Jones and P. A. Gregson (2009). "Is prolonged systemic antibiotic treatment essential in two-stage revision hip replacement for chronic Gram-positive infection?" J Bone Joint Surg Br **91**(1): 44-51.
- Williams, D. P., C. M. Blakey, S. G. Hadfield, D. W. Murray, A. J. Price and R. E. Field (2013). "Long-term trends in the Oxford knee score following total knee replacement." Bone Joint J **95-B**(1): 45-51.
- Winkler, T., A. Trampuz, S. Hardt, V. Janz, C. Kleber and C. Perka (2014). "[Periprosthetic infection after hip arthroplasty]." Orthopade **43**(1): 70-78.
- Wolf, M., H. Clar, J. Friesenbichler, G. Schwantzer, G. Bernhardt, G. Gruber, M. Glehr, A. Leithner and P. Sadoghi (2014). "Prosthetic joint infection following total hip replacement: results of one-stage versus two-stage exchange." Int Orthop **38**(7): 1363-1368.
- Wu, C., X. Qu, F. Liu, H. Li, Y. Mao and Z. Zhu (2014). "Risk factors for periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in Chinese patients." PLoS One **9**(4): e95300.
- Zhu, Y., F. Zhang, W. Chen, S. Liu, Q. Zhang and Y. Zhang (2015). "Risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis." J Hosp Infect **89**(2): 82-89.
- Zimmerli, W. and U. Fluckiger (2004). "[Classification and microbiology of osteomyelitis]." Orthopade **33**(3): 267-272.
- Zimmerli, W., A. Trampuz and P. E. Ochsner (2004). "Prosthetic-joint infections." N Engl J Med **351**(16): 1645-1654.

8 ANHANG

8.1 SF-36-Fragebogen

Monika Bullinger und Inge Kirchberger
Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 36

Selbstbeurteilungsbogen Zeitfenster 4 Wochen

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.
 Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegten) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. <i>Im Vergleich zum vergangenen Jahr</i> , wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	1	2	3	4	5

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3. <i>Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?</i>			
3.a anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben?	1	2	3
3.b mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
3.d mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
3.e einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
3.f sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
3.h mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.j sich baden oder anziehen	1	2	3

© by Hogrefe-Verlag für Psychologie, GmbH & Co. KG. Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten. Best.-Nr. 01 195 05

Abbildung 28: SF-36-Fragebogen Seite 1 (© Hogrefe-Verlag für Psychologie GmbH & Co. KG.)

Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
4.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
4.c Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
4.d Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
5.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
5.c Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> ?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bißchen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

Abbildung 29: SF-36-Fragebogen Seite 2 (© Hogrefe-Verlag für Psychologie GmbH & Co.

KG.)

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen <i>in den vergangenen 4 Wochen</i> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen</i>						
9.a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheutern konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9.e ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9.f ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i ... müde?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) Beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft <i>jede</i> der folgenden Aussagen auf Sie zu?	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
11.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

Vielen Dank.

Abbildung 30: SF-36-Fragebogen Seite 3 (© Hogrefe-Verlag für Psychologie GmbH & Co.

KG.)

8.2 Oxford-Knee-Score

Während der letzten 4 Wochen, ...

1. Wie würden Sie den Schmerz beschreiben, den Sie für gewöhnlich in Ihrem Knie verspürten?

- > Keinen
- > Sehr gering
- > Gering
- > Mäßig
- > Stark

2. Hatten Sie wegen Ihres Knies Schwierigkeiten sich zu waschen und abzutrocknen (den ganzen Körper)?

- > Überhaupt keine Schwierigkeiten
- > Sehr geringe Schwierigkeiten
- > Mäßige Schwierigkeiten
- > Extreme Schwierigkeiten
- > Es war unmöglich

3. Hatten Sie wegen Ihres Knies irgendwelche Schwierigkeiten beim Ein- oder Aussteigen aus einem Auto oder bei der Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel (je nachdem was Sie eher benutzen)?

- > Überhaupt keine Schwierigkeiten
- > Sehr geringe Schwierigkeiten
- > Mäßige Schwierigkeiten
- > Extreme Schwierigkeiten
- > Es war unmöglich

4. Wie lange konnten Sie gehen, bevor Sie starke Schmerzen in Ihrem Knie verspürten (mit oder ohne Stock)?

- > Keine Schmerzen / >30 min
- > 16-30 Minuten
- > 5-15 Minuten
- > Nur um das Haus herum
- > Überhaupt nicht – sehr starke Schmerzen beim Gehen

5. Wie schmerzhaft war es für Sie aufgrund Ihres Knies nach einer Mahlzeit (im Sitzen eingenommen) vom Stuhl aufzustehen?

- > Überhaupt nicht schmerzhaft
- > Etwas schmerzhaft
- > Mäßig schmerzhaft
- > Sehr schmerzhaft
- > Unerträglich

6. Haben Sie wegen Ihres Knies beim Gehen gehinkt?

- > Selten/Nie
- > Manchmal oder nur zu Anfang
- > Oft, nicht nur zu Anfang
- > Meistens
- > Immer

7. Konnten Sie sich hinknien und anschließend wieder aufstehen?

- > Ja, leicht
- > Mit geringen Schwierigkeiten
- > Mit mäßigen Schwierigkeiten
- > Mit extremen Schwierigkeiten
- > Nein, unmöglich

8. Wurden Sie nachts im Bett durch Knieschmerzen gestört?

- > Keine Nacht
- > Nur 1 oder 2 Nächte
- > Einige Nächte
- > Die meisten Nächte
- > Jede Nacht

9. Wie stark störten Sie Ihre Knieschmerzen bei Ihrer täglichen Arbeit (Hausarbeit eingeschlossen)?

- > Überhaupt nicht
- > Ein bisschen
- > Mäßig
- > Sehr
- > Völlig

10. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Knie plötzlich nachgab oder Sie stürzen ließ?

- > Selten / nie
- > Manchmal oder nur zu Anfang
- > Oft, nicht nur zu Anfang
- > Meistens
- > Immer

11. Konnten Sie die Haushaltseinkäufe selbst erledigen?

- > Ja, leicht
- > Mit geringen Schwierigkeiten
- > Mit mäßigen Schwierigkeiten
- > Mit extremen Schwierigkeiten
- > Nein, unmöglich

12. Konnten Sie eine Treppe hinuntergehen?

- > Ja, leicht
- > Mit geringen Schwierigkeiten
- > Mit mäßigen Schwierigkeiten
- > Mit extremen Schwierigkeiten
- > Nein, unmöglich

8.3 Harris-Hip-Score

8.3.1 Schmerz

- > Kein
- > Gelegentlich
- > Leicht
- > Mäßig
- > Stark
- > Ruheschmerz

8.3.2 Funktion

Treppensteigen

- > Normal
- > Mit Hilfe eines Geländers
- > Mit Hilfe einer anderen Methode
- > Nicht möglich

Hinken

- > Kein
- > Leicht
- > Mäßig
- > Schwer
- > Gehen nicht möglich

Anziehen von Schuhen und Strümpfen

- > Ohne Schwierigkeiten
- > Mit Hilfsmitteln
- > Unmöglich

Gehdistanz

- > Unbegrenzt
- > 4 – 5 km
- > 2 – 3 km
- > Nur im Hause
- > Nur Stuhl und Bett

Sitzen

- > Normaler Stuhl, 1 Stunde
- > Hoher Stuhl, 1/2 Stunde
- > Keine 1/2 Stunde möglich

Benutzung öffentlicher Transportmittel

- > Möglich
- > Unmöglich

Gehhilfe

- > Keine
- > Gehstock für lange Gänge
- > Gehstock dauernd
- > Unterarmgehstütze
- > Gehstöcke
- > Unterarmgehstützen

8.4 Spacer



Abbildung 31: Beispiel Hüft-Spacer (Quelle: BGU-Murnau)

9 DANKSAGUNG

Zuerst möchte ich Herrn Univ.- Prof. Dr. med. Peter Biberthaler und Herrn Prof. Dr. med. Jan Friederichs dafür danken, dass sie meine Dissertation an der Technischen Universität München ermöglicht haben. Durch elementare Anregungen wurden wichtige Elemente in die Arbeit eingebracht und ich lernte mein Vorgehen selbstkritisch zu hinterfragen.

Für viele Stunden Anleitung, Unterstützung und Hilfe bei Problemlösungen gilt mein weiterer Dank meinem Mitbetreuer Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Sven Hungerer aus der BGU Murnau. Durch die enge Betreuung erschien jedes Problem lösbar und ich erlernte wissenschaftliche Denkansätze, welche für diese Arbeit essentiell waren. Sein großes Engagement für diese Arbeit trotz täglicher Klinikbelastung hat mich stets beeindruckt.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Paschold aus der IT-Abteilung der BGU Murnau, welcher bei Softwarefragen immer hilfsbereit war.