

Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)

**Zur Rolle oraler Bakterien bei hämatogenen Infektionen
endoprothetischer Versorgungen**

Eva Vacha

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. J. Schlegel
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. H. Deppe
2. Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff

Die Dissertation wurde am 29.11.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.03.2018 angenommen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Der periprothetische Infekt	1
1.1.1 Epidemiologie der periprothetischen Infektionen	1
1.1.2 Inzidenz von Gelenkprotheseninfektionen	1
1.1.3 Einteilung / Klassifikation von Gelenkprotheseninfektionen.....	2
1.1.4 Pathogenese von Gelenkprotheseninfektionen.....	4
1.1.5 Mikrobiologische Diagnostik bei Gelenkprotheseninfektionen	5
1.1.6 Erregerspektrum von Gelenkprotheseninfektionen.....	7
1.1.7 Risikofaktoren für hämatogene Gelenkprotheseninfektionen	8
1.1.8 Gelenkprotheseninfektionen nach zahnmedizinischen Eingriffen	9
1.1.9 Prophylaxe der hämatogenen Gelenkprotheseninfektionen durch Mundhöhlenkeime	10
1.2 Die Mikrobiologie der Mundhöhle	14
1.2.1 Erregerspektrum	14
1.2.2 Bakteriämien bei zahnärztlichen Eingriffen	19
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	22
2 Patienten und Methode	23
2.1 Patientenkollektiv	23
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.3 Datenerhebung	24
2.4 Einteilung der Patienten in Gruppen.....	26
2.5 Einteilung der Erreger in Gruppen.....	27
2.6 Mikrobiologische Methoden.....	32
2.7 Verfahren zur statistischen Auswertung	36
3 Ergebnisse.....	37
3.1 Epidemiologische Daten	38

3.1.1	Alter	38
3.1.2	Geschlecht	39
3.1.3	Prothesenarten	39
3.1.4	Zusammensetzung der Kontrollgruppe	40
3.1.5	Erregernachweis	41
3.1.6	Alter in Zusammenhang mit Erregernachweis	41
3.1.7	Anteil an Polyinfektionen und Monoinfektionen	42
3.2	Erregerspektrum.....	44
3.2.1	Erregerspektrum in Betrachtung der Erregerarten.....	44
3.2.2	Erregerspektrum in Betrachtung der Erregerherkunft.....	48
3.3	Nähere Betrachtung der Prothesenträger in Bezug auf deren Untergruppen.....	50
3.3.1	Hüftprothesen	50
3.3.2	Knieprothesen.....	51
3.3.3	Andere Endoprothesen	51
3.3.4	Unterschiede im Erregerspektrum zwischen Hüft- und Knieprothesen in Betrachtung der Herkunft der Erreger	52
3.4	Infektionen durch Oralkeime	55
3.4.1	Das Spektrum an nachgewiesenen Oralkeimen.....	55
3.4.2	Monoinfektionen durch Oralkeime	57
4	Diskussion	62
4.1	Diskussion der Methodik	63
4.1.1	Einteilung der Erreger in Gruppen	63
4.1.2	Nachvollziehen des Infektionsweges.....	63
4.1.3	Limitationen der Studie	63
4.2	Diskussion der Ergebnisse	64
4.2.1	Patientenalter und Geschlecht	64
4.2.2	Verteilung der unterschiedlichen Prothesenarten	65
4.2.3	Kontrollgruppe	66

4.2.4	Erregernachweis allgemein und im Bezug zum Alter	67
4.2.5	Verhältnis der unterschiedlichen Infektionen	69
4.2.6	Erregerspektrum in Bezug auf die Erregerarten	70
4.2.7	Erregerspektrum in Bezug auf die Erregerherkunft	71
4.2.8	Hüft- und Knieprothesen und Unterschiede in Bezug auf diese beiden Prothesenarten	72
4.2.9	Andere Endoprothesen	73
4.2.10	Spektrum an gefundenen Oralkeimen und orale Bakteriämien.....	74
4.2.11	Monoinfektionen durch Oralkeime	75
4.2.12	Therapeutische Implikationen	81
4.2.13	Ausblick.....	84
5	Zusammenfassung	85
6	Literaturverzeichnis	88
7	Anhang	I
7.1	Tabellenverzeichnis	I
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	I
7.3	Publikationsverzeichnis	II
8	Danksagung	III
9	Lebenslauf	IV

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen

AAOS	American Association of Orthopedic Surgeons
ACC	American College of Cardiology
ADA	American Dental Association
AE	Arbeitsgemeinschaft für Endoprothetik
AHA	American Heart Association
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ESC	European Society of Cardiology
KBE	Koloniebildende Einheiten
MALDI-TOF	Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung (MALDI) mit der Flugzeitanalyse (englisch „time of flight“, TOF; ionisierte Proteine der Erreger werden in einem elektrischen Feld beschleunigt und die Zeit, die sie für eine Strecke benötigen, wird im Vakuum gemessen)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PCR	Polymerase Chain Reaction (eine Methode zur Vervielfältigung von DNS)
PJI	Periprosthetic Joint Infection = periprothetische Gelenkinfektion
p.o.	per os = Verabreichung von Arzneimitteln über den Mund (orale Einnahme bzw. Schlucken der Medizin)
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte (eine Patientenverwaltungsplattform)
SCV	Small Colony Variants (kleinere Bakterienkolonien mit stark verlangsamtem Stoffwechsel)
TEP	Totalendoprothese

Fachbegriffe

alio loco	andernorts; bei einem anderen Arzt durchgeführte Behandlung
follow-up	Verlaufskontrolle, Nachuntersuchung bei Studien
Girdlestone-Situation	Zustand nach operativer Entfernung eines Gelenkes (meist Hüftgelenk) ohne (Wieder-) Einbau einer Gelenkprothese
Lugolsche Lösung	Iod-Kaliumiodid-Lösung mit einem Massenverhältnis von 1:2 von Iod zu Kaliumiodid
Vortexmischer	auch Reagenzglasschüttler genannt, kleines Schüttelgerät für den Laboralltag zum gründlichen Durchmischen von Lösungen, übliche Drehzahl bis zu 3000 U/min

1 Einleitung

1.1 Der periprothetische Infekt

1.1.1 Epidemiologie der periprothetischen Infektionen

Der Versuch, ein beschädigtes Gelenk durch ein Kunstgelenk zu ersetzen, wurde in Deutschland bereits im Jahre 1890 von Themistocles Gluck gestartet, der ein künstliches Scharniergelenk aus Elfenbein als Kniegelenkersatz implantierte. Aufgrund einer Infektion war der Erfolg jedoch nur von kurzer Dauer (Folz et al. 2011, S.1175). Mehr als ein Jahrhundert später ist die Methode des künstlichen Gelenkersatzes eine hocheffiziente Therapie, die die Lebensqualität von Patienten erheblich verbessern kann durch die Linderung der Schmerzsymptomatik, die Wiederherstellung oder zumindest Verbesserung der Beweglichkeit und somit letzten Endes auch durch den Rückgewinn der Unabhängigkeit der Patienten (Osmon et al. 2013, e1). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung steigt auch das Vorkommen von altersbedingten degenerativen Gelenkveränderungen wie der Arthrose. Dies führt dazu, dass immer mehr Gelenkprothesen implantiert werden, auch im jungen und sehr hohen Alter. So wurden im Jahr 2008 in Deutschland etwa 150.000 Knieprothesen und 170.000 Hüftprothesen implantiert (Falbrede et al. 2011, S.794). Damit liegt Deutschland sowohl europaweit als auch weltweit bei der Häufigkeit des Hüft- und Kniegelenkersatzes pro Einwohner weit vorne (Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 2013, S.96). In den USA wurden im Jahr 2003 etwa 402.100 Knieprothesen und an die 202.500 Hüftprothesen eingesetzt (Kurtz et al. 2007a, S.781). Schätzungen zufolge werden bis zum Jahre 2030 in den USA sogar jährlich 3.480.000 Knieprothesen und 572.000 Hüftprothesen implantiert werden, was bedeutet, dass die Zahl der Endoprothesen immer weiter steigen wird (Kurtz et al. 2007a, S.780, 783). Trotz technischer und medizinischer Fortschritte kommt es nach wie vor zum Prothesenversagen durch mechanische Belastung und somit Abrieb und Lockerung, Fremdkörperreaktionen, periprothetischen Knochenfrakturen und Infektionen (Assael 2009, S.1789). Somit wird neben der aseptischen Lockerung, welche der Hauptgrund für Revisionsoperationen ist (Sundfeldt et al. 2006, S.177), vor allem die, wenngleich seltenere, Protheseninfektion eine immer größere Rolle in der Medizin spielen (Cobo & del Pozo 2011, S.796).

1.1.2 Inzidenz von Gelenkprotheseninfektionen

Ergeben sich keinerlei Komplikationen, so kann eine Hüft- oder Knieprothese nach Primärimplantation gewöhnlich fünfzehn bis zwanzig Jahre funktionstüchtig sein (Sendi et al. 2011, S.787). Das Risiko einer Infektion ist in den ersten beiden Jahren nach Implantation am

höchsten und wird auf etwa 0,5% pro Jahr geschätzt. Ab dem dritten Jahr geht man von einem Infektionsrisiko von etwa 0,2% jährlich aus (Renz & Trampuz 2015a, S.21). Nicht nur die Liegedauer hat jedoch einen Effekt auf das Infektionsrisiko, sondern auch die Prothesenart selbst. So liegt die Infektionsrate von Hüftprothesen bei etwa 1% und die von Knieprothesen bei etwa 2% (Renz & Trampuz 2015a, S.21). Das Risiko einer Protheseninfektion steigt allerdings erheblich bei Prothesenrevisionsoperationen. Hier geht man sogar von einer Infektionsrate von 5% bis 15% aus (Kurtz et al. 2007b, S.145). Ein ebenfalls erhöhtes Infektionsrisiko, nämlich knapp 15%, weisen primär implantierte Megaprothesen wie zum Beispiel ein Beckenteilersatz auf (Ilyas et al. 2001, S.376). Das Infektionsrisiko der Schultergelenkprothesen ähnelt mit etwa 1% dem der Hüftgelenkprothesen (Sperling et al. 2001, S.206). Dagegen liegt die Infektionsrate der Sprunggelenks- und Ellbogenprothesen mit 2-3% etwas über der der Kniegelenkprothesen (Renz & Trampuz 2015a, S.21). Dennoch muss betont werden, dass im Allgemeinen nur 8% bis 18% der Hüft- und Knieprothesenträger in ihrem Leben eine Revisionsoperation benötigen (Kurtz et al. 2007a, S.784).

1.1.3 Einteilung / Klassifikation von Gelenkprotheseninfektionen

Protheseninfektionen können sich nicht nur in ihrem Erregerspektrum unterscheiden, sondern zum Beispiel auch in ihrem Infektionsweg, dem Beginn der ersten Symptome oder der Symptombdauer. Das Wissen um all diese Faktoren ist essentiell, da die unterschiedlichen Infektionstypen auch unterschiedlich therapiert werden.

Corvec et al. beschreiben die unterschiedlichen Infektionsarten folgendermaßen (Corvec et al. 2012, S.924f): Bei der früh postoperativen Infektion, welche sich meist innerhalb der ersten vier Wochen nach der Operation manifestiert, handelt es sich um eine akute Infektion, die monomikrobiell oder polymikrobiell sein kann. Die Erreger gelangen hier während der Operation oder kurz hinterher über die Operationswunde zur Prothese. Ebenfalls perioperativ ist die verzögerte Infektion, die so genannte „low-grade“ Infektion. Auch hier gelangen die Erreger schon während der Operation über die Wunde bis an die Prothese. Da diese Art von Infektion jedoch durch niedrigvirulente Erreger verursacht wird, zeigen sich gewöhnlich erst drei Monate bis drei und selten auch mehr Jahre nach der Operation die ersten klinischen Symptome. Die verzögerte Infektion ist somit eine chronische Infektion (Corvec et al. 2012, S.924f).

Nicht immer gelangen die Erreger über die Operationswunde zur Prothese. Ein weiterer Infektionsweg führt über das Blut, wobei dieser im Vergleich zu den perioperativen Infektionen seltener ist und nur etwa ein Drittel aller Protheseninfektionen ausmacht (Lee et

al. 2010, S.274). Hierbei gelangen Bakterien eines andernorts im Körper liegenden Herdgeschehens über die Blutgefäße bis hin zur Prothese, an deren Oberfläche sie anhaften und je nach Erregerart sowohl eine akute als auch (seltener) eine chronische Infektion verursachen können. Bei einer Infektionsdauer von unter drei Wochen spricht man dann von einer akuten Infektion, bei einer Infektionsdauer darüber von einer chronischen Infektion (Renz & Trampuz 2015b, S.21). Dem gleichen Infektionsmechanismus wie der hämatogenen Infektion unterliegt die lymphogene Protheseninfektion, wobei die Erreger sich hier über die Lymphbahnen und nicht über die Blutgefäße ausbreiten. Ursächlich für hämatogene Infektionen sind meist Harnwegs-, Atemwegs-, Darm- oder Hautinfektionen sowie Infektionen der Mundhöhle (Corvec et al. 2012, S.925). Eine weitere Ursache für eine hämatogene Infektion kann eine primäre Bakteriämie sein, bei der der primäre Infektherd im Körper nicht zu finden ist (Sendi et al. 2011, S.787). Eine lymphogene oder hämatogene Infektion kann jederzeit nach Protheseninsertion auftreten. Von einer späten Infektion spricht man, wenn die Infektion erst nach über zwei Jahren nach Prothesenimplantation eintritt. Zu diesem Zeitpunkt kann man davon ausgehen, dass es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine hämatogene Infektion handelt (Sendi et al. 2011, S.788). Hämatogene Infektionen sind fast immer Monoinfektionen, also Infektionen, die durch nur eine Keimart verursacht werden (Müller et al. 2004, S.306).

Ein ebenfalls möglicher Infektionsweg ist die Infektion „per continuitatem“. Hier gelangen die Erreger von einer Infektion in der Nähe der Prothese über das Gewebe zu selbiger. Mögliche Infektionsquellen sind hierbei infiziertes Weichgewebe, septische Arthritiden oder Osteomyelitiden in Prothesennähe (Corvec et al. 2012, S.925).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Klassifikation von Endoprotheseninfektionen.

Tabelle 1: Klassifikation der verschiedenen Protheseninfektionen (nach Corvec et al. 2012, S.924f und dem Pocketguide von Renz & Trampuz 2015b)

Infektionsweg	Typische Charakteristika	Infektionsart
Perioperativ (exogen)	Auftreten der ersten Symptome < 4 Wochen nach OP, meist polymikrobielle Infektion	früh postoperative Infektion (akut)
Perioperativ (exogen)	Auftreten der ersten Symptome \geq 4 Wochen nach OP (meist 3 Monate bis 2 Jahre nach OP), Erreger niedrigvirulent	verzögerte bzw. „low-grade“ Infektion (chronisch)
Hämatogen oder lymphogen (endogen)	Symptombdauer <3 Wochen, meist nur eine Erregerart, oft akut einsetzende Beschwerden mit Fieber und Entzündungssymptomen, Erreger hochvirulent, meist Herd andernorts im Körper	<u>Akute</u> hämatogene oder lymphogene Infektion, Auftreten jederzeit möglich (früh , verzögert oder spät)
Hämatogen oder lymphogen (endogen)	Symptombdauer \geq 3 Wochen, meist nur eine Erregerart, oft unspezifische Beschwerden wie Schmerzen, Erreger niedrigvirulent, meist Herd andernorts im Körper	<u>Chronische</u> hämatogene oder lymphogene Infektion, Auftreten jederzeit möglich (früh , verzögert oder spät)
Per continuitatem (endogen)	ein bis mehrere Erregerarten möglich, Herd in Prothesennähe, Erreger je nach Herdgeschehen	Infektion per continuitatem, meist Spät infektion

1.1.4 Pathogenese von Gelenkprotheseninfektionen

Fremdkörper wie zum Beispiel eine Gelenkendoprothese begünstigen eine bakterielle Infektion, indem sie die minimal notwendige Anzahl an Bakterien für eine Infektion stark herabsetzen. Dies liegt unter anderem an der fehlenden Durchblutung des Implantates, welche zu einem lokalen Granulozytendefekt und somit einer herabgesetzten Immunantwort führt. Schon 100 koloniebildende Einheiten (KBE) an Bakterien genügen im Tierversuch, um bei Kontakt mit Fremdmaterial in über 95% der Fälle eine Infektion auszulösen (Zimmerli et al. 1982, S.490). Eine weitere große Rolle bei implantatassoziierten Infektionen spielt die Fähigkeit einiger Bakterien Biofilme auszubilden. Aus diesem Grunde werden bei infizierten Endoprothesen häufig *Staphylococcus epidermidis* und andere koagulase-negative Staphylokokken gefunden, welche vor allem durch ihre Fähigkeit Biofilme auszubilden eine große Affinität zu Fremdmaterialien wie Osteosynthesematerialien oder Gelenkendoprothesen besitzen (Lew & Waldvogel 2004, S.370ff). Der Biofilm ist deshalb besonders problematisch, da die Bakterien zum einen in stoffwechselreduzierter Form in ihm leben und zum anderen zusätzlich von einer sie umgebenden Matrix geschützt werden. So sind Bakterien im Biofilm nicht nur besser vor der körpereigenen Abwehr geschützt, sondern auch resistenter gegenüber antimikrobiellen Stoffen als solche, die planktonisch leben (Renz & Trampuz 2015a, S.21).

1.1.5 Mikrobiologische Diagnostik bei Gelenkprotheseninfektionen

Es ist für den Therapieerfolg bei einer periprothetischen Infektion unabdingbar die Bakterien, die die Infektion verursachen, nicht nur zu finden sondern auch korrekt zu klassifizieren und ein Antibiotogramm zu erstellen (Corvec et al. 2012, S.924). Nach wie vor stellt der Biofilm der Bakterien sowohl für die Diagnose als auch für die Therapie ein großes Problem dar (Fux et al. 2003, S.670). Der Erregernachweis gelingt häufig gerade bei chronischen Protheseninfektionen nicht, da die Bakterien im Biofilm auf der Prothesenoberfläche sitzen und nicht planktonisch in der Gelenksflüssigkeit vorkommen, welche häufig entnommen und untersucht wird (Renz et al. 2016b, S.814). Derzeit wird angenommen, dass etwa 10-30% der bakteriellen Protheseninfektionen durch falsch negative Kulturen unentdeckt bleiben (Corvec et al. 2012, S.925).

Umso wichtiger ist es für die mikrobiologische Diagnostik einige Regeln einzuhalten (nach Osmon et al. 2013, e2ff): Eine der Untersuchung vorangegangene antibiotische Therapie sollte wenn möglich zwei Wochen vor der Gewebeentnahme oder Entnahme der Synovialflüssigkeit für mikrobiologische Kulturen unterbrochen werden. Zudem sollten mindestens drei bis fünf Biopsien in unmittelbarer Implantatnähe, aber von unterschiedlichen Regionen, entnommen werden (Osmon et al. 2013, e2ff).

Bei akuten hämatogenen Infekten und exogenen Frühinfekten ist die Diagnose oft einfach, da die klinischen Symptome wie Rötung, Schwellung, Fieber und Schmerzen oft eindeutig sind. In solchen Fällen reicht dann oftmals eine sofortige Gelenkpunktion zur Sicherung der Diagnose aus (Zingg & Achermann 2016, S.1027).

Die Diagnose einer chronischen Protheseninfektion ist dagegen schwieriger aufgrund der oftmals unspezifischen Symptome, wobei Schmerzen zu Beginn häufig das einzige Symptom sind (Zingg & Achermann 2016, S.1027). Eine Protheseninfektion gilt dann als gesichert, wenn ein Fistelgang vorliegt, der mit der Prothese in Verbindung steht oder derselbe Erreger in zwei oder mehr Kulturen isoliert werden konnte (Osmon et al. 2013, e12). Bei hochvirulenten Erregern wie z.B. *Staphylococcus aureus* ist der Nachweis in nur einer Gewebeprobe oft schon ausreichend, um die Diagnose der periprothetischen Infektion zu sichern (Osmon et al. 2013, e4). Eine periprothetische Infektion liegt auch dann höchstwahrscheinlich vor, wenn der Erregernachweis in der Synovialflüssigkeit gelingt oder im Sonikat ≥ 50 KBE pro ml gefunden werden können. Bei Patienten, die zuvor schon eine antibiotische Therapie erhalten haben oder wenn es sich bei den Erregern um Anaerobier

handelt, sollte man auch schon bei weniger als 50 KBE/ ml eine Infektion der Prothese in Betracht ziehen (Renz & Trampuz 2015b, Pocketguide).

Blutkulturen sollten vor allem bei Verdacht auf einen periprothetischen Infekt in Kombination mit Fieber abgenommen werden (Zingg & Achermann 2016, S.1027), aber auch bei fehlendem Fieber und dringendem Verdacht auf eine hämatogenen Protheseninfektion, da bei positivem Erregernachweis eine hämatogene Pathogenese meist bestätigt werden kann (Renz et al. 2016b, S.820). Im Falle einer hämatogenen Infektion ist es dann äußerst wichtig, den Primärfokus ausfindig zu machen, um ein Rezidiv zu verhindern und Heilung durch Ausschalten der Ursache zu erlangen (Renz et al. 2016b, S.820).

Eine weitere Methode in der Diagnostik von Protheseninfektionen ist unter anderem die Sonikation. Hierfür wird die explantierte Prothese in ein Ultraschallbad gelegt und im Anschluss wird die Sonikationsflüssigkeit weiter mikrobiologisch untersucht. Gerade bei „low-grade“ Infektionen schwimmen die meisten Bakterien nicht frei in der Gelenkflüssigkeit, sondern haften auf der Prothesenoberfläche fest im Biofilm an und können mittels Sonikation losgelöst und so besser nachgewiesen werden (Renz et al. 2015, S.944). Ein weiterer Vorteil der Sonikation ist, dass sie selbst nach vorangegangener Antibiotikatherapie noch gute Ergebnisse liefert, da die Bakterien, die das Antibiotikum aufgrund ihrer Anordnung im Biofilm überlebt haben, nun durch Auflösung dieses Biofilmes nachgewiesen werden können (Renz et al. 2015, S.943).

Die Polymerase-Ketten-Reaktion (eng. polymerase chain reaction, PCR), eine molekulare Methode, sollte aufgrund des hohen Risikos der Verunreinigung, nur für Fälle reserviert werden, bei denen zuvor ein Bakteriennachweis mit klassischen Kulturmethoden nicht gelungen ist. Somit soll in Zukunft vor allem die Diagnostik bei zunächst kulturnegativen Protheseninfektionen verbessert werden (Corvec et al. 2012, S.927). Insbesondere die multiplex PCR, welche eine Mischung von spezifischen Primern beinhaltet, kann in Zukunft die Diagnostik von periprothetischen Infektionen deutlich verbessern (Achermann et al. 2010, S.1213).

Die MALDI-TOF (Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung (MALDI) mit der Flugzeitanalyse (englisch „time of flight“, TOF)), eine hochgenaue Methode zur zuverlässigen Identifikation von Bakterien sogar direkt aus klinischen Proben, scheint ebenfalls vielversprechend (Corvec et al. 2012, S.928).

Die Kombination aus mikrobiologischen Kulturen und intraoperativer Histologie ist allerdings bis heute der Goldstandard bei der Diagnostik periprothetischer Infektionen (Lüdemann et al. 2015, S.521).

1.1.6 Erregerspektrum von Gelenkprotheseninfektionen

Das Erregerspektrum von infizierten Endoprothesen unterscheidet sich je nach Zeitpunkt des Auftretens der Infektion (Geipel & Herrmann 2004, S.1419f): So findet man bei Frühinfektionen vor allem hochvirulente Erreger wie zum Beispiel *Staphylococcus aureus*, welche gelegentlich sogar eine Sepsis verursachen können. Bei der verzögerten Infektion dominieren dann eher koagulase-negative Staphylokokken wie *Staphylococcus epidermidis* und andere Mikroorganismen der kommensalen Hautflora. Die Ursache von Spätinfektionen sind neben Bakterien der Hautflora vor allem Erreger des Oropharynx, des Urogenitaltraktes und des Gastrointestinaltraktes (Geipel & Herrmann 2004, S.1419f).

Die am häufigsten nachgewiesenen Bakterien bei Protheseninfektionen sind die koagulase-negativen Staphylokokken, die bei gut einem Drittel der Protheseninfektionen nachzuweisen sind, gefolgt von *Staphylococcus aureus*, der noch bei gut einem Viertel der Protheseninfektionen zu finden ist. Streptokokken sind bei etwa 8-15% der infizierten Endoprothesen nachzuweisen (siehe Tabelle 2). Es lässt sich feststellen, dass grampositive Bakterien mit etwa 65% den Großteil an nachgewiesenen Erregern bei infizierten Endoprothesen ausmachen (Harrasser et al. 2012, S.17).

Der Großteil der Protheseninfektionen ist monomikrobiell (je nach Literaturquelle im Schnitt etwa 76 bis 96%; siehe Tabelle 2). Die in der Literatur zu findenden Angaben über den Prozentsatz der polymikrobiellen Protheseninfektionen differieren, beginnend bei 3% und endend bei bis zu 20% (siehe Tabelle 2). Ebenso unterschiedlich sind die Angaben bezüglich der Infektionen ohne Nachweis eines Erregers, welche je nach Autoren 6 bis 30% der Protheseninfektionen ausmachen (siehe Tabelle 2). In Zukunft wird diese Zahl wahrscheinlich sinken aufgrund neuer Methoden wie der Sonikation oder der Anwendung der PCR zur Identifikation von Bakterien (Cobo & del Pozo 2011, S.788).

Table 2: Häufigkeit der Erreger bei Protheseninfektionen je nach Literatur (Tande & Patel 2014, S.309; Corvec et al. 2012, S.925; Peel et al. 2012, S.2389; Stefánsdóttir et al. 2009, S.834; Trampuz & Zimmerli 2005, S.244; Geipel & Herrmann 2004, S.1419)

Bakterienspezies	Tande & Patel 2014	Corvec et al. 2012	Peel et al. 2012	Stefánsdóttir et al. 2009	Trampuz & Zimmerli 2005	Geipel & Herrmann 2004
Koagulase-negative Staphylokokken	27%	30-43%	24%	28%	30-43%	25-30%
<i>Staphylococcus aureus</i>	27%	12-23%	26%	31%	12-23%	25%
Gramnegative Stäbchen	9%	10-17%	10%	6%	3-6%	20%
Streptokokken	8%	9-10%	8%	8%	9-10%	10-15%
Anaerobier	4%	2-4%	2%	3%	2-4%	7-10%
Enterokokken	3%	3-7%	3%	8%	3-7%	/
Sonstige	15%	1-3%	4%	1%	/	2%
Polymikrobielle Infektionen	3%	10-20%	16%	6%	10-12%	10-15%
Unklar / ohne Nachweis	14%	10-30%	6%	9%	10-11%	10%

Pilze wie *Candida species* sind bei etwa 1-3% der Protheseninfektionen nachzuweisen (Corvec et al. 2012, S.925) und stellen aufgrund der geringen Erfolgsaussichten bei der Behandlung eine besonders schwerwiegende Komplikation dar (Tigani et al. 2010, S.71).

1.1.7 Risikofaktoren für hämatogene Gelenkprotheseninfektionen

Um eine hämatogene Gelenkprotheseninfektion zu erleiden, müssen zunächst einmal Bakterien in die Blutbahn gelangen. Folglich geht mit jeder Bakteriämie ein erhöhtes Infektionsrisiko einher (Trampuz & Zimmerli 2005, S.245). Besonders die Bakteriämien, die durch das Bakterium *Staphylococcus aureus* hervorgerufen werden, bringen ein deutlich erhöhtes Risiko einer Infektion bei liegenden Endoprothesen mit sich (Murdoch et al. 2001, S.648). Zudem scheinen sich Knieprothesen öfter hämatogen zu infizieren als Hüftprothesen (Trampuz & Zimmerli 2005, S.245). Auch die Liegedauer der Prothese hat einen Einfluss auf das Infektionsrisiko in Bezug auf die hämatogenen Infektionen. So ist das Infektionsrisiko während der ersten beiden Jahre nach Protheseninsertion am höchsten (Renz & Trampuz 2015a, S.21).

Ebenso gibt es Risiken für Protheseninfektionen, die für hämatogene und nicht hämatogene Infektionen gleichermaßen gelten. Besonders Patienten, welche durch Krankheiten wie einer HIV-Infektion oder Medikamente immunsupprimiert sind, an rheumatoider Arthritis, Hämophilie, schwerer Leberzirrhose oder an Diabetes leiden, haben ein erhöhtes Risiko für periprothetische Infektionen (Sendi et al. 2016, S.46). Auch Patienten, die bereits eine Protheseninfektion hatten oder deren Protheseninsertion noch keine zwei Jahre her ist sowie Patienten die an Unterernährung, systemischem Lupus erythematodes oder einer malignen Grunderkrankung leiden, gelten als Risikopatienten für Protheseninfektionen (American Dental Association & American Academy of Orthopaedic Surgeons 2003, S.896).

In Anbetracht der Tatsache, dass vermutlich ein Zusammenhang zwischen Zahnbehandlungen und hämatogenen Protheseninfektionen besteht, gelten besonders lang andauernde Zahnbehandlungen und Zahnbehandlungen mit einem hohen Bakteriämierisiko wie zum Beispiel Zahnextraktionen oder subgingivales Scaling als Risiko für eine hämatogene Protheseninfektion nach Zahnarztbehandlung (Sendi et al. 2016, S.47; American Dental Association & American Academy of Orthopaedic Surgeons 2003, S.897).

1.1.8 Gelenkprotheseninfektionen nach zahnmedizinischen Eingriffen

Die Frage, ob es nach zahnmedizinischen Eingriffen zu hämatogenen Protheseninfektionen kommt und falls ja, wie hoch die Inzidenz ist, welche Eingriffe hierfür Hochrisikoeingriffe sind und welche Erreger dann letztendlich die Infektion verursachen, ist bis heute nicht hinreichend geklärt. Lange schon wird ein Zusammenhang zwischen Zahnerkrankungen und Endoprotheseninfektionen vermutet, jedoch konnte dieser in diversen Fall-Kontroll-Studien nie ausreichend bewiesen werden (Young et al. 2014, S.162). Bedenkt man jedoch, dass die Zahl der implantierten Prothesen in den kommenden Jahren immer weiter steigen wird und gerade ältere Patienten, welche ja auch die Hauptempfänger der Prothesen sind, die Hauptlast an den beiden oralen Erkrankungen Parodontitis und Karies tragen (Jordan et al. 2016, S.8ff), so kommt man nicht umhin, sich Gedanken über das Risiko von Protheseninfektionen durch Mundhöhlenkeime zu machen.

So gibt es zum Beispiel Einzelfallberichte über Protheseninfektionen nach zahnmedizinischen Eingriffen (Renz et al. 2016a, S.1ff; Mougari et al. 2013, S.1624ff; Brown & Drinkwater 2012, e1086ff; Skiest & Coykendall 1995, S.661ff; Strazzeri & Anzel 1986, S.128ff).

Ein weiterer Hinweis darauf, dass es nach zahnärztlichen Eingriffen zu einer hämatogenen Protheseninfektion kommen kann, ist der, dass man identische bakterielle Desoxyribonukleinsäure (DNS) aus der Synovialflüssigkeit von infizierten Gelenken bei denselben Patienten ebenfalls in der dentalen Plaque finden konnte (Témoïn et al. 2012, S.119f). Auch Bartzokas et al. untersuchten, ob die aus der infizierten Prothese isolierten Bakterien identisch mit denen aus dem Mund der Patienten waren (Bartzokas et al. 1994, S.506f). Dazu verglichen sie die Polypeptidmuster der aus dem Gelenk isolierten Bakterien mit denen aus dem Mund und stellten fest, dass alle Infektionen höchstwahrscheinlich hämatogene Infektionen waren, welche ihren Ursprung in der Mundhöhle der Patienten gehabt hatten (Bartzokas et al. 1994, S.506f).

Berberi et al. untersuchten, ob ein Zahnarztbesuch ein Risiko für eine Protheseninfektion darstellt (Berbari et al. 2010, S.8ff). Sie stellten kein erhöhtes Risiko einer Protheseninfektion nach zahnärztlichen Eingriffen fest, da die Kontrollgruppe mit einer nicht infizierten Prothese vor ihrem Krankenhausaufenthalt ebenso häufig zahnärztlichen Eingriffen ausgesetzt war wie die Gruppe der Patienten mit einer infizierten Endoprothese (Berbari et al. 2010, S.10ff). Jedoch ließ sich dadurch nicht ausschließen, dass die Infektionen der Patienten mit Oralkeimen, die zuvor einen Zahnarzt besucht hatten, nicht auch durch diesen Zahnarztbesuch ausgelöst worden waren. Außerdem wurden bei den Protheseninfektionen alle Infektionen, auch die exogenen postoperativen und nicht nur die hämatogenen Infektionen, berücksichtigt, was eine mögliche Assoziation von Zahnarztbesuch und Protheseninfektion maskieren könnte. Die genaue Inzidenz von hämatogenen Protheseninfektionen nach zahnärztlichen Eingriffen bleibt somit weiterhin unklar.

1.1.9 Prophylaxe der hämatogenen Gelenkprotheseninfektionen durch Mundhöhlenkeime

1.1.9.1 Prophylaxe durch Antibiotika

Da ohne Bakteriämie keine hämatogene Protheseninfektion entstehen kann, gilt es diese soweit wie möglich zu vermeiden. Eine vorhersagbare und somit eventuell vermeidbare Bakteriämie ist die, die während einer zahnmedizinischen Behandlung eintritt. Trägern künstlicher Herzklappen wird daher in den meisten Ländern empfohlen, eine antibiotische Prophylaxe vor Zahnarztbehandlungen einzunehmen (Limeres Posse et al. 2016, S.2023). Im Gegensatz dazu wird Trägern von Endoprothesen nicht zu einer antibiotischen Prophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen geraten. Viele Autoren raten von einer generalisierten Prophylaxe aller Prothesenträger ab und plädieren dafür, für jeden Patienten individuell zu entscheiden

(Sendi et al. 2016, S.47; Sollecito et al. 2015, S.13f; Rossi et al. 2005, S.573f; LaPorte et al. 1999, S.57f; Thyne & Ferguson 1991, S.194).

Die American Dental Association (ADA) weist darauf hin, dass es keine ausreichende Evidenz gibt, dass zahnmedizinische Behandlungen überhaupt zu Protheseninfektionen führen. Zudem betont sie, dass Antibiotika zum einen auch Nebenwirkungen haben, die man nicht unterschätzen sollte, und zum anderen eventuell eine Protheseninfektion auch gar nicht verhindern könnten, sodass die Nachteile der Antibiotikaeinnahme womöglich die Vorteile, nämlich das mögliche Verhindern einer periprothetischen Infektion, überwiegen (Sollecito et al. 2015, S.15).

Dennoch stellt eine Protheseninfektion eine schwerwiegende Komplikation dar. Daher empfehlen andere Autoren oder Institutionen wie die American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) Trägern von Endoprothesen eine antibiotische Prophylaxe vor einem invasiven zahnärztlichen Eingriff vorzunehmen. Die AAOS rät allen Patienten, die eine Endoprothese tragen, zu einer antibiotischen Prophylaxe mit oralem Cefalosporin (Cephalexin, Cephadrin, Cefuroxim) oder Amoxicillin 2000 mg per os (= orale Verabreichung einer Substanz) eine Stunde vor einem Zahneingriff (American Academy of Orthopaedic Surgeons 2009, S.2). Diese Empfehlung wurde 2009 herausgebracht und war konträr zu der zusammen mit der ADA entworfenen Empfehlung von 2003, die die Indikation für eine antibiotische Prophylaxe sehr viel enger stellte. Nur Hochrisikopatienten und Patienten, bei denen ein zahnärztlicher Hochrisikoeingriff vorgenommen werden sollte und deren Prothesenimplantation noch keine zwei Jahre her war, sollten in der Empfehlung von 2003 eine antibiotische Prophylaxe bekommen (American Dental Association & American Academy of Orthopaedic Surgeons 2003, S.896f). Einige Autoren bemängeln die neue Empfehlung von 2009, da es keine ausreichende Evidenz gäbe, die diese Änderung begründen könne (Alao et al. 2015, S.219; Skaar et al. 2011, S.1343; Berbari et al. 2010, S.13ff; Olsen et al. 2010, S.8).

Die deutsche Arbeitsgemeinschaft für Endoprothetik (AE) schließt sich mit ihrer Handlungsempfehlung von 2016 der AAOS zumindest teilweise an, indem sie eine antibiotische Prophylaxe vor blutigen Zahneingriffen zumindest in den ersten beiden Jahren nach Implantation empfiehlt (Perka et al. 2016, Handlungsempfehlung).

Die möglichen Nebenwirkungen, die eine Einnahme von Antibiotika allgemein zur Folge haben kann, müssen immer mitbedacht werden, ehe man sich für eine Prophylaxe entscheidet. Diese Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen und schwerwiegende Erkrankungen wie

die pseudomembranöse Enterokolitis sowie die Entwicklung von Resistenzen der Bakterien gegen das Antibiotikum (Assael 2009, S.1789). Es besteht also durchaus die Möglichkeit, dass durch eine generalisierte Prophylaxe mehr Schaden angerichtet wird als Nutzen entsteht (Young et al. 2014, S.166).

Die Frage, ob eine antibiotische Prophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen bei Endoprothesenträgern sinnvoll ist und wenn ja für wen, bei welchen Eingriffen und in welcher Form, bleibt also weiterhin nicht ausreichend beantwortet. Derzeit gibt es auch in den orthopädischen Kliniken keinen Konsensus bezüglich dieser Fragestellung (Nusime et al. 2011, S.565).

1.1.9.2 Prophylaxe durch eine gute Mundhygiene und orale Sanierung

Viele Autoren werfen mittlerweile die Frage auf, ob man sich nicht anstelle der antibiotischen Prophylaxe vor Zahnbehandlungen vielmehr darauf konzentrieren sollte, dass Patienten vor einer Prothesenimplantation einen guten Mundhygienestatus erreichen. Sie plädieren für die Herstellung und den Erhalt einer optimalen Mundhygiene sowohl vor als auch nach Prothesenimplantation (Gomez et al. 2011, S.38; Assael 2009, S.1789f; Uçkay et al. 2008, S.837; Rossi et al. 2005, S.574; Bartzokas et al. 1994, S.507). Da die Implantation einer Gelenkprothese in den seltensten Fällen einen Notfall darstellt, hätte der Patient ausreichend Zeit vorzusorgen (Assael 2009, S.1789f). Dagegen spricht für andere Autoren jedoch, dass gerade in Ländern wie den USA den wenigsten Patienten eine gute zahnmedizinische Versorgung finanziell möglich ist. Bei solchen Patienten würde sich dann die Zeit bis zum Einsetzen der Prothese drastisch verlängern, was unnötig zu einer verminderten Lebensqualität, einem erhöhten Risiko für Schmerzmittelabhängigkeit, Gewichtszunahme aufgrund von Immobilität und damit verbundenem Bluthochdruck oder Diabetes führen könnte (Young et al. 2014, S.166). Einen eindeutigen Nutzen einer präoperativen dentalen Sanierung, vor allem im Hinblick auf die dafür oftmals sehr hohen Kosten, konnten Lampley et al. in ihrer Studie ebenfalls nicht feststellen. Sie empfehlen jedoch, auch aufgrund der Limitationen ihrer Studie, weitere Untersuchungen zu dieser Thematik (Lampley et al. 2014, S.1089f). Berbari et al. dagegen stellten fest, dass mit einer guten Mundhygiene das Infektionsrisiko für Protheseninfektionen sinkt (Berbari et al. 2010, S.14f). Daher sollte jeder Patient, dem dies ohne größeren Aufwand möglich ist, seine Zähne vor einer Prothesenimplantation kontrollieren und falls nötig auch sanieren lassen.

1.1.9.3 Prophylaxe durch lokal angewendete Substanzen

Eine weitere Möglichkeit der Infektionsprophylaxe für Prothesenträger bei zahnmedizinischen Behandlungen stellen eventuell topische Antibiotika und lokale Antiseptika wie zum Beispiel Povidon-Iod oder Chlorhexidin dar. Versuche konnten zeigen, dass durch die Anwendung von desinfizierendem Mundwasser mit Amoxicillin die Häufigkeit von Bakteriämien nach zahnmedizinischen Eingriffen geringer ist als ohne Prophylaxe (Vergis et al. 2001, S.164f). Jedoch ist auch hier noch völlig unklar, ob dies effizient genug ist, um Protheseninfektionen zumindest zu einem Teil verhindern zu können.

1.2 Die Mikrobiologie der Mundhöhle

1.2.1 Erregerspektrum

1.2.1.1 Übersicht über das Erregerspektrum der gesunden menschlichen Mundhöhle

Von den geschätzten 700 unterschiedlichen Bakterienarten, die in der menschlichen Mundhöhle leben, konnten bisher nicht einmal 350 nachgewiesen und benannt werden (Aas et al. 2005, S.5721). Die Mundhöhle bietet mit ihren unterschiedlichsten Oberflächen (Zunge, Schleimhäute der Wange, Zahnfleisch und Zähnen) eine Vielzahl an Lebensräumen für unterschiedliche Bakterienarten (Dewhirst et al. 2010, S.5002). Die wohl bekanntesten und häufigsten Mundhöhlenbesiedler sind die Streptokokken (Dewhirst et al. 2010, S.5005). Streptokokken sind im Mund nahezu überall zu finden: auf der Zunge, auf der Mundschleimhaut der Wangen und des Gaumens und in oralen Biofilmen auf Zahnoberflächen (Aas et al. 2005, S.5725ff).

Auf den Schleimhäuten der Mundhöhle lassen sich neben Streptokokken auch regelmäßig Laktobazillen und Veillonellen nachweisen (Huse et al. 2012, S.2; Gronow et al. 2009, S.57; Sanderink et al. 2004, S.229). Weitere typische Besiedler oraler Schleimhäute sind außerdem die Eikenellen, Granulicatellen und Gemellen (Aas et al. 2005, S.5731; Sanderink et al. 2004). Auch Neisserien und Bakterien der Gattung *Haemophilus* können regelmäßig auf oralen Schleimhäuten nachgewiesen werden (Huse et al. 2012, S.10). Der Erreger *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (früher *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) ist ein transienter Besiedler oraler Schleimhäute, lässt sich vor allem aber in Plaque-Biofilmen finden (Sanderink et al. 2004, S.242). Nicht unerwähnt bleiben sollte der Pilz *Candida*, welcher häufig auf den Mundschleimhäuten von Menschen nachgewiesen werden kann. Neben *Candida albicans* können hier auch seltener andere Spezies der Gattung *Candida* nachgewiesen werden, zum Beispiel *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* oder *Candida krusei* (Sanderink et al. 2004, S.275ff).

Ein mm³ dentale Plaque enthält etwa 10⁸ Bakterien (Chetrus & Ion 2013, S.139). Zu finden sind hier neben Streptokokken unter anderem Neisserien, Aktinomyzeten, Fusobakterien wie *Fusobacterium nucleatum*, Veillonellen, Laktobazillen und Peptostreptokokken (Sanderink et al. 2004, S.307f, 311). In sub- und supragingivalen Zahnbelägen leben die Bakteriengattungen *Capnocytophaga* und *Actinobacillus* (Sanderink et al. 2004, S.242f). Bakterien der Gattung *Tannerella*, *Treponema* und *Porphyromonas* und *Campylobacter* lassen sich vor allem in subgingivaler Plaque finden (Sanderink et al. 2004, S.236, 240f, 247).

Tabelle 3 zeigt einen Überblick über die typischen Keime der menschlichen Mundhöhle.

Tabelle 3: Das Erregerspektrum in der menschlichen Mundhöhle nach Gattungen mit bevorzugten Lebensräumen und den wichtigsten oralen Vertretern jeder Gattung (nach Sanderink et al. 2004 und Aas et al. 2005)

Gattung	Lebensraum im Mund	Wichtigste orale Vertreter
<i>Streptococcus spp.</i>	Orale Biofilme / Plaque, Zunge, Schleimhäute, Gaumen, Speichel, Kariesläsionen	Viridans-Streptokokken: Salivarius-Gruppe (<i>S. salivarius</i> , <i>S. vestibularis</i>) Milleri-Gruppe (<i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. constellatus</i>) Sanguinis-Gruppe (<i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. gordonii</i> , <i>S. parasanguinis</i>) Mutans-Gruppe (<i>S. mutans</i> , <i>S. sobrinus</i>) Andere Streptokokken: <i>S. cristatus</i> , <i>S. pyogenes</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	Parodontaltaschen	<i>P. micros</i>
<i>Actinomyces spp.</i>	Dentale Biofilme / Plaque, Zunge, Schleimhäute, Wurzelkaries, Periapikale Läsionen	<i>A. naeslundii</i> , <i>A. israeli</i> , <i>A. odontolyticus</i> , <i>A. georgiae</i> , <i>A. gerencseriae</i> , <i>A. pyogenes</i> , <i>A. meyeri</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	Speichel, Zunge, Schleimhäute, Zahnoberfläche, Kariesläsionen	<i>L. paracasei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>	Parodontaltaschen, infizierte Wurzelkanalsysteme, periapikale Läsionen	<i>P. gingivalis</i> , <i>P. endodontalis</i>
<i>Prevotella spp.</i>	Orale Biofilme / Plaque, Parodontaltaschen, Parodontalabszesse, infizierte Wurzelkanalsysteme	<i>P. intermedia</i> , <i>P. nigrescens</i> , <i>P. pallens</i> , <i>P. loescheii</i>
<i>Tannerella spp.</i>	Orale Biofilme / Plaque, Parodontaltaschen	<i>T. forsythensis</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>	Orale Biofilme / Plaque, Parodontaltaschen, infizierte Wurzelkanalsysteme	<i>F. nucleatum</i>
<i>Campylobacter spp.</i>	Orale Biofilme / Plaque, Parodontaltaschen	<i>C. rectus</i> (früher <i>Wolinella recta</i>), <i>C. showae</i> , <i>C. gracilis</i>
<i>Haemophilus spp.</i>	Schleimhäute, Orale Biofilme / Plaque	<i>H. parainfluenzae</i>
<i>Actinobacillus spp.</i>	Orale Biofilme / Plaque, Parodontaltaschen	<i>A. actinomycetemcomitans</i>
<i>Eikenella spp.</i>	Schleimhäute, Parodontaltaschen	<i>E. corrodens</i>
<i>Capnocytophaga spp.</i>	Orale Biofilme / Plaque, Parodontaltaschen,	<i>C. ochracea</i> , <i>C. gingivalis</i> , <i>C. sputigena</i>
<i>Veillonella spp.</i>	Orale Biofilme / Plaque, Zunge, Speichel, Kariesläsionen	<i>V. parvula</i> , <i>V. dispar</i> , <i>V. atypica</i> , <i>V. cricetti</i> , <i>V. caviae</i>
<i>Neisseria spp.</i>	Schleimhäute, Gaumen, Orale Biofilme / Plaque	<i>N. flavescens</i> , <i>N. subflava</i>
<i>Gemella spp.</i>	Schleimhäute, Parodontaltaschen	<i>G. haemolysans</i>
<i>Granulicatella spp.</i>	Schleimhäute, Zunge	<i>G. elegans</i>
<i>Candida spp.</i>	Schleimhäute	<i>C. albicans</i>

Noch ist die orale Flora nicht ausreichend bekannt. Immer mehr deutet darauf hin, dass Keime, die man bisher eher andernorts vorgefunden hat, auch im Mund dauerhaft leben. So wurde zum Beispiel das ubiquitär vorkommende Bakterium *Serratia marcescens* im Mund gesunder Menschen und, noch etwas häufiger, im Mund von Menschen mit schwerer Parodontitis gefunden (Barbosa et al. 2006, S.56). Auch die Rolle der Staphylokokken als permanenter Teil der oralen Mikroflora wird diskutiert. So können Staphylokokken wie zum Beispiel *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* im Mund von einem Großteil von gesunden Erwachsenen nachgewiesen werden (Ohara-Nemoto et al. 2008, S.96). Staphylokokken aus dem Mund können nach Zahnbehandlungen in die Blutbahn gelangen und andernorts Infektionen wie eine Endokarditis auslösen (Etienne et al. 1986, S.511f). Doch nicht nur die eher als Hautbewohner bekannten Staphylokokken lassen sich im Mund nachweisen. Propionibakterien (mittlerweile auch als Cutibakterien bezeichnet), allen voran *Propionibacterium acnes*, und Corynebakterien zum Beispiel können ebenfalls häufig in dentaler Plaque nachgewiesen werden (Huse et al. 2012, S.10; Holmberg 1976, S.153).

1.2.1.2 Erreger der Parodontitis

Unter Parodontitis versteht man eine bakteriell bedingte entzündliche Erkrankung sämtlicher Strukturen des Zahnhalteapparates. Sie stellt im fortgeschrittenen Lebensalter die häufigste Ursache für Zahnverlust dar (Wiedemann 2011, S.12) und betrifft etwa 65% aller jüngeren Senioren (65-74 Jahre) in Deutschland (Jordan et al. 2016, S.16). Bei den älteren Senioren ab 75 Jahren sind sogar etwa 90% von einer Parodontalerkrankung betroffen (Jordan et al. 2016, S.16). Als parodontalpathogene Bakterien werden solche bezeichnet, die in großer Zahl in Zahnfleischtaschen mit fortschreitendem Knochenabbau vorkommen, jedoch nicht oder in geringerer Zahl bei gesunden Menschen. Die Parodontalpathogene werden dabei in farbige Komplexe eingeteilt (Socransky et al. 1998, S.140). Pathogene, welche eine starke Assoziation zu Parodontalerkrankungen und größeren Taschentiefen aufweisen, sind *Aggregatibacter* (früher *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* und zwei Erreger des sogenannten „roten Komplexes“: *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia* (früher *Bacteroides forsythus*) (Müller 2006, S.23; Socransky et al. 1998, S.141). Weitere Pathogene der Parodontitis - jedoch mit weniger starker Assoziation zu dieser - sind: *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp. und beta-hämolyisierende Streptokokken (Müller 2006, S.23). Die Bakterien der einzelnen Komplexe besiedeln die Zahn- und Wurzeloberfläche in einer bestimmten Reihenfolge und kolonisieren somit auch unterschiedliche Bereiche einer Parodontaltasche. Zuerst besiedelt der gelbe Komplex

gemeinsam mit Actinomyceten, dem lilanen und dem grünen Komplex die Tasche und die dazugehörigen Bakterien befinden sich somit eher im koronalen Anteil des Zahnes. Etwas tiefer findet man den orangen Komplex. In den untersten Bereichen der Tasche lässt sich dann hauptsächlich der rote Komplex nachweisen (Socransky et al. 1998, S.142). Einen Überblick über die „Bakterienkomplexe“, welche eine Rolle bei der Parodontitis spielen, bietet Abbildung 1.

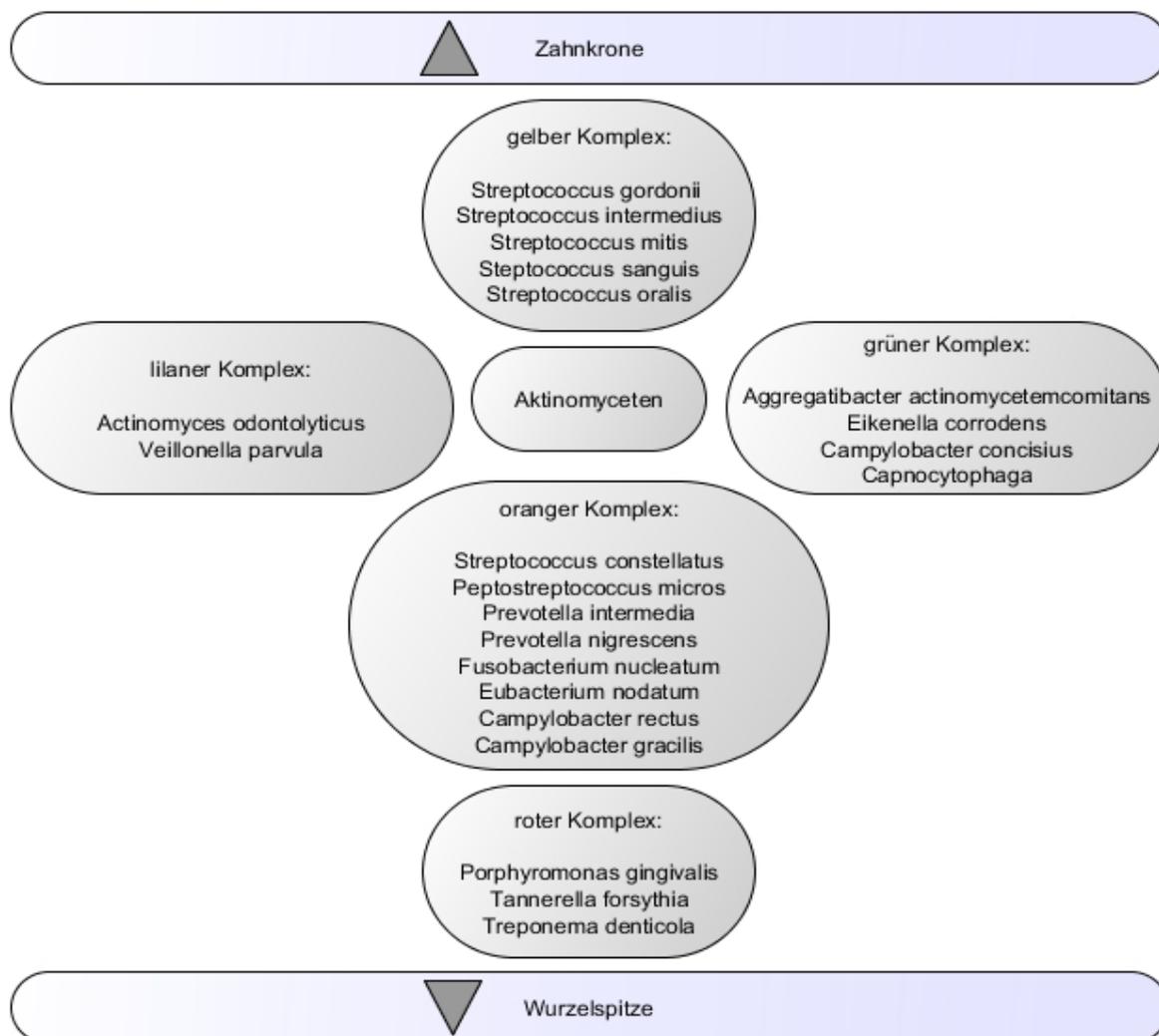


Abbildung 1: Bakterielle Komplexe der Parodontitis und ihre Lage bezogen auf den Zahn und seine Parodontaltasche modifiziert nach Müller 2006, S.28 und Socransky et al. 1998, S.140

1.2.1.3 Erreger bei erfolgloser Endodontie

Die Endodontie befasst sich mit Erkrankungen des Pulpa-Dentin-Komplexes sowie des periapikalen Gewebes eines Zahnes. Schlägen bei einer erkrankten Zahnpulpa pulpaerhaltende Maßnahmen fehl oder ist die Erkrankung bereits irreversibel, wird meist eine Wurzelkanalbehandlung vorgenommen. Das Ziel einer solchen Wurzelkanalbehandlung ist die dauerhafte Elimination der Bakterien aus dem Wurzelkanalsystem und seinen

angrenzenden parodontalen und knöchernen Strukturen, sodass diese entzündungsfrei sind (Nobilis & Besimo 2010, S.25). Die Erfolgsrate von Wurzelkanalbehandlungen liegt dabei bei etwa 91% bis 97% (Friedman & Mor 2004, S.493). In den meisten Fällen ist für den Misserfolg eine persistierende oder wiederkehrende Infektion durch Bakterien oder gelegentlich auch Pilze verantwortlich (Thiele et al. 2003, S.146; Nair et al. 1990, S.588). Die bakterielle Besiedelung einer nekrotischen Pulpa, welche eine Indikation zur Wurzelbehandlung darstellt, besteht oftmals aus vier bis sieben unterschiedlichen Erregerspezies, welche vorwiegend anaerob sind (Beer et al. 2004, S.12). Häufig lassen sich in besiedelten Wurzelkanälen vor endodontischer Behandlung Bakterien der Spezies *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* und *Streptococcus* nachweisen (Debelian et al. 1995, S.144). Dagegen findet man nach erfolgter Wurzelbehandlung mit persistierender apikaler Läsion häufiger nur einen Erreger, vorwiegend *Enterococcus faecalis* (Beer et al. 2004, S.12). Dies könnte an dem Einsatz von Antiseptika wie Calciumhydroxid während der Wurzelbehandlung liegen, welche sich vor allem gegen die gramnegative Bakterienflora richten und so die Lebensbedingungen für *Enterococcus faecalis* verbessern (Molander et al. 1998, S.5). Höchstwahrscheinlich aus demselben Grund können wohl auch andere grampositive Organismen wie Laktobazillen, Streptokokken und andere Enterokokken aus bereits endodontisch behandelten Wurzelkanälen mit persistierender Entzündung isoliert werden. Man geht davon aus, dass noch weitaus mehr Bakterien in infizierten Wurzelkanälen zu finden sind, diese aber noch nicht detektiert werden können (Chávez De Paz et al. 2003, S.506f).

1.2.1.4 Erreger der Karies

Karies ist eine Zerstörung von Zahnhartsubstanz aufgrund von Demineralisation durch organische Säuren, welche bei der Fermentation von Kohlenhydraten durch Bakterien entstehen (Featherstone 2000, S.888). Bakterielle Biofilme, die der Zahnoberfläche auflagern und auch als „Plaque“ bezeichnet werden, sind eine Voraussetzung für die Entstehung von Karies. Karies ist eine multifaktorielle Erkrankung, die vermutlich mit einer Verschiebung des Bakteriengleichgewichts im Biofilm beginnt (Aas et al. 2008, S.1416). Dabei spielen vor allem vier Faktoren eine große Rolle: der Wirt mit seinen Zähnen, das Substrat, die Zeit und die Mikroorganismen in der Plaque (Sanderink et al. 2004, S.323). Als Kariesinitiator wird vor allem *Streptococcus mutans* angesehen. Eine große Rolle als Säurebildner spielen jedoch auch die Laktobazillen. Eine große Anzahl an Laktobazillen im Mund deutet auf eine kohlenhydratreiche Ernährung und/oder aktive Kariesläsionen hin (Sanderink et al. 2004,

S.340). Es wird vermutet, dass neben den Mutans-Streptokokken und Laktobazillen noch eine ganze Reihe weiterer Bakterien, vornehmlich grampositive, am Prozess der Kariesentstehung und der Kariesreifung teilnehmen, welche wahrscheinlich größtenteils bisher noch nicht detektiert wurden (Aas et al. 2008, S.1416). Mit 0,5 ZÄhnen mit aktiver Karies pro jüngerem Senior (65 bis 74 Jahre) ist die Kariesrate bei den deutschen Senioren sehr niedrig (Jordan et al. 2016, S.13). Jedoch liegt der Prozentsatz an Senioren mit Wurzelkaries bei 28%, was bedeutet, das beinahe jeder dritte Senior betroffen ist (Jordan et al. 2016, S.12). Karies ist also nach wie vor eine Erkrankung, die Senioren, welche die Hauptempfänger von Gelenkendoprothesen sind, betrifft.

1.2.2 Bakteriämien bei zahnärztlichen Eingriffen

Dass es nach zahnärztlichen Eingriffen zu Bakteriämien kommen kann, ist schon lange bekannt. Über die Häufigkeit dieses Ereignisses ist man sich jedoch bis heute nicht einig. Lockhart et al. fanden bei bis zu 80% der Patienten nach Zahnextraktion Bakterien im Blut (Lockhart et al. 2008, S.3121). Dabei kursieren bis zu 10^3 bis 10^4 KBE im Blut (Lockhart et al. 2008, S.3124). Bis zu zehn Minuten nach dem Eingriff ist die Bakterienzahl im Blut am höchsten (Rajasuo et al. 2004, S.173). Einige Bakterien konnten jedoch auch noch nach dreißig oder sogar sechzig Minuten im Blut nachgewiesen werden (Lockhart et al. 2008, S.3121; Rajasuo et al. 2004, S.172). Dies ist für einen gesunden Menschen jedoch in der Regel kein Problem, da die Bakterien durch die körpereigene Abwehr beseitigt werden, ehe sie sich an einem Ort festsetzen und dort nach einiger Zeit vermehren können. Bei immungeschwächten Patienten können diese Bakteriämien jedoch Infektionen wie eine Endokarditis auslösen (Debelian et al. 1995, S.142). Prothesenträger sind lokal abwehrgeschwächt. Bedenkt man, dass schon 100 KBE eine Protheseninfektion auslösen können (Zimmerli et al. 1982, S.487), so sind auch die Prothesenträger durch zahnärztlich ausgelöste Bakteriämien gefährdet. Roberts hat die Hypothese vorgeschlagen, dass nicht die Menge an im Blut kursierenden Bakterien das Risiko für Bakterieninfektionen erhöht, sondern jede einzelne KBE dieselbe Chance aufweist, eine Infektion (in diesem Fall der Herzklappen) auszulösen. Somit steigt das Infektionsrisiko mit der Häufigkeit, mit der sich selbst kleine Mengen an Bakterien im Blut aufhalten (Roberts 1999, S.324).

Zahnärztliche Eingriffe, die nachgewiesenermaßen zu Bakteriämien führen können, sind unter anderem Zahnextraktionen, das Sondieren von Parodontaltaschen und Parodontitisbehandlungen mit Kürettage, kieferorthopädische Behandlungen, Wurzelkanalbehandlungen, Nahtentfernungen (Olsen 2008, S.174ff) sowie die Injektion eines

Lokalanästhetikums, Bohren und sogar das Anlegen von Matrizen oder Kofferdam (Roberts et al. 1997, S.26f). Ein erhöhtes Risiko für Bakteriämien nach zahnärztlichen Eingriffen besitzen dabei Patienten, die an Parodontitis erkrankt sind (Forner et al. 2006, S.406).

In einigen Studien waren die Bakterien, die nach zahnärztlichen Behandlungen im Blut gefunden wurden, identisch mit denen aus dem Mund der Patienten (Rajasuo et al. 2004, S.172; Debelian et al. 1995, S.145ff; Baumgartner et al. 1976, S.137ff). Die am häufigsten nach zahnmedizinischen Eingriffen im Blut und zuvor in der Mundhöhle nachweisbaren aeroben Bakterien sind dabei die oralen Streptokokken (Lockhart et al. 2008, S.3122; Forner et al. 2006, S.405; Rajasuo et al. 2004, S.172; Debelian et al. 1995, S.145f). Aber auch Neisserien und *Actinobacillus* spp. lassen sich nach Zahnbehandlungen im Blut nachweisen (Lockhart et al. 2008, S.3123).

Jedoch überwiegen bei zahnärztlich ausgelösten Bakteriämien die Anaerobier (Debelian et al. 1995, S.146f). Bei den anaeroben Bakterien lassen sich vornehmlich *Prevotella* spp. und *Fusobacterium* spp. finden, aber auch Aktinomyceten, Laktobazillen, Enterokokken, Veillonellen und Bakterien der Gattung *Eubacterium*, *Campylobacter*, *Gemella*, *Porphyromonas*, *Capnocytophaga*, *Granulicatella*, *Peptostreptococcus*, *Eikenella* und *Haemophilus* (Lockhart et al. 2008, S.3123; Forner et al. 2006, S.403; Rajasuo et al. 2004, S.172). Auch das Bakterium *Propionibacterium acnes* konnte nach Wurzelkanalbehandlungen im Blut der Patienten gefunden werden (Debelian et al. 1995, S.145). Sogar Staphylokokken können zahnärztlich verursachte Bakteriämien auslösen (Lockhart et al. 2008, S.3123). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Hauptbewohner der Mundhöhle auch diejenigen sind, die man nach zahnmedizinischen Eingriffen im Blut finden kann. In einigen Fällen können jedoch auch Keime, die eigentlich als Haut- oder Darmkeime angesehen werden, für Bakteriämien nach zahnärztlicher Manipulation verantwortlich sein.

Nicht unerwähnt sollte jedoch bleiben, dass nicht nur zahnärztliche Eingriffe zu Bakteriämien durch orale Bakterien führen können. Selbst Kaugummikauen, Zähneputzen oder das Benutzen von Zahnseide kann gerade bei Patienten mit allgemein schlechter Mundhygiene zu einer, wenn auch nur kurzfristigen, Bakteriämie führen (Lockhart et al. 2008, S.3122; Forner et al. 2006, S.403). Auch eine Verletzung der Gingiva oder Mucosa ist eine mögliche Ursache dafür, dass Bakterien messbar in die Blutbahn gelangen (Wilson et al. 2007, S.1739f). Dies würde bedeuten, dass das kumulative Risiko einer Bakteriämie durch alltägliches Zähneputzen höher wäre als das durch gelegentliche zahnärztliche Eingriffe (Sendi et al.

2016, S.47). Roberts vermutet sogar, dass spontane Bakteriämien durch orale Bakterien viel häufiger für Infektionen außerhalb der Mundhöhle sorgen als solche, die durch den Zahnarzt ausgelöst wurden (Roberts 1999, S. 317,324).

Dennoch bleibt es unumstritten, dass zahnärztliche Eingriffe häufig zu Bakteriämien führen, weshalb nach Ansicht vieler Fachgesellschaften Träger künstlicher Herzklappen prophylaktisch Antibiotika vor dem Zahnarztbesuch einnehmen sollten. Diese antibiotische Prophylaxe verringert auch nachweislich die Inzidenz von zahnärztlich ausgelösten Bakteriämien, kann diese jedoch nicht immer vollständig verhindern (Lockhart et al. 2008, S.3122).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Die periprothetische Infektion stellt nach wie vor eine schwerwiegende Komplikation in der Endoprothetik dar, deren Inzidenz zukünftig durch die Zunahme an Prothesenimplantationen steigen wird. Zahnärztliche Eingriffe gelten dabei als mögliche Ursache für eine Protheseninfektion, wobei bis heute die Inzidenz von durch Mundhöhlenkeime verursachten Protheseninfektionen nicht ausreichend geklärt ist. Es bleibt also weiterhin ein umstrittenes Thema, ob Endoprothesenträger vor zahnärztlichen Eingriffen eine Antibiotikaprophylaxe betreiben sollten oder nicht.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es daher, das Erregerspektrum infizierter Endoprothesen hinsichtlich aus der Mundhöhle stammender Erreger zu untersuchen. So sollte abgeschätzt werden, ob Prothesenträger häufiger potentiell hämatogene Infektionen durch Oralkeime haben als Menschen ohne Prothese und eine antibiotische Prophylaxe vor Zahnarztbehandlungen somit sinnvoll sein könnte. Zudem sollte untersucht werden, inwiefern nachgewiesene Oralkeime eher einer kranken oder einer gesunden Mundhöhlenflora angehören und überhaupt dafür bekannt sind, bei zahnärztlichen Eingriffen in die Blutbahn zu gelangen.

Primär wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Sind Prothesenträger überhaupt von Monoinfektionen durch Oralkeime betroffen?
- Sind Prothesenträger häufiger von Monoinfektionen durch Oralkeime betroffen als eine Kontrollgruppe?
- Sind nachgewiesene Oralkeime typische Parodontalpathogene?

Sekundäre Fragestellungen waren:

- Hat das Alter einen Einfluss darauf, wer eine Monoinfektion durch Oralkeime bekommt?
- Hat die Prothesenlokalisierung einen Einfluss darauf, wer eine Monoinfektion durch Oralkeime bekommt?
- Welches Erregerspektrum weisen Prothesenträger auf und welches die Kontrollgruppe?
- Gibt es einen Unterschied im Erregerspektrum zwischen Knie- und Hüftprothesen?

2 Patienten und Methode

2.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von Patienten erfasst, welche im Zeitraum vom 01.01.2009 bis einschließlich 31.03.2014 in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Sportorthopädie des Universitätsklinikums rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger von Eisenhart-Rothe) auf einer der beiden orthopädischen Stationen mit Verdacht auf eine bakterielle Infektion behandelt wurden. Es wurden Daten aufgeschlüsselt und ausgewertet von insgesamt 1808 Patienten, bei welchen eine Erkrankung orthopädischer Genese vorlag sowie ein Verdacht auf eine bakterielle Infektion, welche im räumlichen Zusammenhang zu dieser orthopädischen Erkrankung stand.

Anhand der mikrobiologischen Befunde des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Universitätsklinikums rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dirk Busch) sowie mit Hilfe des SAP-Patientenrechners (= eine Patientenverwaltungsplattform; SAP steht für Systeme, Anwendungen, Produkte) konnten die entsprechenden Patienten identifiziert werden. Alle Prozederen wurden gemäß des Ethikvotums Nr. 232/16S durchgeführt.

Es handelte sich, unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien, um eine Vollerhebung aller Patienten, von denen im oben genannten Zeitraum mikrobiologische Proben im Labor eingereicht wurden, wobei jedoch 135 Patienten von der Studie ausgeschlossen wurden (Ausschlusskriterien siehe Kapitel 2.2). Es handelte sich somit bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht um eine Stichprobe.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Patienten mit folgenden Diagnosen wurden erfasst: Endoprothese/n in situ, vorübergehende oder definitive Girdlestone-Situation, Frakturen aller Art, maligne oder benigne tumoröse Erkrankung der Knochen/Gelenkkompartimente, intraossäre Ganglien, maligne Erkrankungen mit Metastasen in Knochen/Gelenken, Gelenkempyeme, arthrotische und arthritische Gelenkveränderungen, Umstellungsosteotomien, Knochennekrosen und Osteomyelitiden, Knochenzysten, Synovialitiden, Pseudarthrosen, Bursitiden, fibröse Dysplasien, Exostosen.

UND

Es musste gleichzeitig der Verdacht auf eine mikrobielle Besiedlung entweder der Prothese oder besagter Erkrankungsregion des Bewegungsapparates bestehen (Knochen und/oder

Gelenkanteile) und diagnostische Maßnahmen zum Erregernachweis bzw. zur Erregerbestimmung mussten ergriffen worden sein.

Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen ausschließlich eine oberflächliche Wundinfektion bzw. Hautinfektion vorlag oder bei denen diagnostisch nur aerobe Abstriche vorgenommen worden waren, wurden nicht mit einbezogen. Ebenfalls wurden Patienten ausgeschlossen, die nicht eindeutig einer Gruppe zuzuordnen waren. Somit wurden 135 von insgesamt 1808 Patienten, die sich in oben genanntem Zeitraum im Klinikum rechts der Isar mit Verdacht auf eine orthopädische Infektion aufhielten, von der Studie ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung

Die Daten für diese retrospektive Studie wurden primär aus den mikrobiologischen Befundblättern des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene bezogen. Bei Unklarheiten oder fehlenden Informationen wurde das hausinterne Computerprogramm SAP zur Datenerhebung hinzugezogen.

Folgende Patientendaten wurden erfasst:

Diagnose der Patienten

Die Patienten wurden ihrer Diagnose entsprechend jeweils in eine der folgenden Gruppen eingeteilt und die Prothesenart oder orthopädische Erkrankung notiert (genauerer siehe Kapitel 2.4):

Prothesenträger

Nicht-Prothesenträger (= Kontrollgruppe)

Alter

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Probeentnahmen für die Mikrobiologie wurde in Jahren erfasst.

Geschlecht

Das Geschlecht der Patienten wurde ebenfalls erfasst.

Prothesenarten

Bei Patienten, die eine Endoprothese hatten, wurde deren Art nach Lokalisation bzw. Ausdehnung erfasst und in eine der drei folgenden Gruppen eingetragen:

Hüftprothese

Knieprothese

Andere Endoprothese

(Beckenteilersatzprothese, Schultergelenkprothese, Ellenbogengelenkprothese, Großzehengrundgelenkprothese, Total-Femur-Prothese, Sprunggelenkprothese, Bandscheiben-Prothese und Sonstige)

Erregernachweis und Anzahl an Erregerarten

Ob bei einem Patienten ein Erreger nachgewiesen werden konnte, wurde ebenfalls erfasst. Nicht bei allen Patienten waren Erreger nachweisbar bzw. konnte die Verdachtsdiagnose einer Infektion mikrobiologisch gesichert werden. Bei allen Patienten, bei denen ein oder mehr Erreger nachgewiesen werden konnten, wurde außerdem die Anzahl an unterschiedlichen Erregerarten notiert.

Monoinfektion oder Polyinfektion

Bei Patienten, bei denen ein oder mehrere Erreger nachgewiesen werden konnten, wurde festgehalten, ob der jeweilige Patient eine Monoinfektion hatte, das heißt eine Infektion durch nur eine Erregerart, oder eine polymikrobiellen Infektion, sprich eine Infektion durch gleichzeitig zwei oder mehr unterschiedliche Erregerarten.

Erregereinteilung in Gruppen nach Erregerarten

Die nachgewiesenen Erreger wurden in Gruppen nach bestimmten Erregerarten unterteilt. Anschließend wurde festgehalten, welcher Patient Erreger aus welcher Gruppe aufwies. Die genaue Vorgehensweise beim Einteilen der Erreger in Gruppen wird in Kapitel 2.5 beschrieben.

Erregereinteilung in Gruppen nach höchstwahrscheinlicher Herkunft

Da besonders die Mundhöhlenkeime für diese Arbeit interessant waren, wurden die nachgewiesenen Erreger auch nach ihrer möglichen Herkunft eingeteilt. Auch hier wurde anschließend festgehalten, welcher Patient welche Erreger aufwies. Die genaue Einteilung der nachgewiesenen Erreger in Gruppen nach ihrer Herkunft ist in Kapitel 2.5 zu finden.

2.4 Einteilung der Patienten in Gruppen

Die insgesamt 1673 erfassten Patienten wurden in zwei große Übergruppen, zum einen die Prothesenträger und zum anderen die Patienten ohne Endoprothesen als Kontrollgruppe, eingeteilt. Schließlich wurden noch weitere Untergruppen gebildet, wobei jeder Patient immer nur einer Gruppe zugewiesen wurde.

Prothesenträger

In diese Gruppe wurden alle Patienten aufgenommen, welche Träger einer Endoprothese sind, bei welcher zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine bakterielle Infektion vermutet wurde, unabhängig von der Lokalisation der Endoprothese. Die Art der Prothese wurde ebenfalls notiert.

Jeder Patient, der nicht der Gruppe der Prothesenträger zugeordnet wurde, kam automatisch in die Gruppe, die als

Kontrollgruppe

bezeichnet wurde und welche zur besseren Übersicht noch in vier Untergruppen unterteilt wurde:

Patienten mit gelenkinternen Erkrankungen

Diese Gruppe beinhaltet orthopädische Erkrankungen, welche ein Gelenk direkt betreffen. Dazu gehörten vor allem Gelenksempyeme sowie arthrotische und arthritische Veränderungen. Gelenkprothesenträger wurden nicht zu dieser Gruppe hinzugezählt, wengleich der Ort der Infektion auch bei ihnen das Gelenkinnere war.

Tumorpatienten

In dieser Gruppe befinden sich alle Patienten, bei welchen zum Zeitpunkt des Klinikaufenthaltes entweder eine maligne Grunderkrankung mit vermutlich infizierten Knochenmetastasen vorlag oder Patienten, die benigne oder maligne Tumore von Knochen oder Gelenkanteilen selbst vorwiesen.

Patienten mit gelenkexternen Erkrankungen

Patienten mit gelenkfernen orthopädischen Erkrankungen wurden in diese Gruppe eingetragen. Hier befinden sich unter anderem Osteomyelitiden ohne Gelenkbezug, Pseudarthrosen und gelenkferne Knochenzysten.

Fremdmaterialträger

Patienten, deren orthopädische Erkrankungen mit körperfremdem Material wie zum Beispiel Osteosyntheseplatten oder -schrauben behandelt wurden, welche sich zum Zeitpunkt der vermuteten Infektion in situ befanden, wurden in dieser Gruppe zusammengefasst. Die Erkrankungen der Patienten dieser Gruppe sind vor allem osteosynthetisch versorgte Frakturen und Umstellungsosteotomien.

2.5 Einteilung der Erreger in Gruppen

Erregereinteilung in Gruppen nach Erregerarten

Die insgesamt 146 nachgewiesenen Erreger wurden in Anlehnung an die Arbeit von Corvec et al. (2012) in insgesamt sieben Gruppen nach Eigenschaften wie zum Beispiel positive/negative Gramfärbung, Anaerobie/Aerobie, typische Form (wie zum Beispiel Kokken oder Stäbchen), Koagulase-Eigenschaften oder Spezies eingeteilt (siehe Tabelle 4).

Anschließend wurde festgehalten, welcher Patient Erreger aus welcher Gruppe aufwies. Ein Patient konnte Erreger aus mehreren dieser Gruppen aufweisen, da auch polymikrobielle Infektionen im Patientengut vorkamen.

Folgende Gruppen wurden festgelegt:

Koagulase-negative Staphylokokken

Staphylococcus aureus

Gramnegative Stäbchen (aerob)

Enterokokken

Anaerobier (fakultativ und obligat)

Streptokokken

Sonstige

Tabelle 4: Zuordnung der nachgewiesenen Erreger in Gruppen nach Erregerarten

Erregergruppe	Zugeordnete Erreger	
Koagulase-negative Staphylokokken	Staphylococcus auricularis Staphylococcus capitis Staphylococcus caprae Staphylococcus carnosus Staphylococcus cohnii Staphylococcus epidermidis Staphylococcus haemolyticus	Staphylococcus hominis Staphylococcus lugdunensis Staphylococcus pettenkoferi Staphylococcus saprophyticus Staphylococcus warneri Staphylokokken, koagulase-negative
Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus Staphylococcus aureus MRSA	
Gramnegative Stäbchen	Achromobacter xylosoxidans Acinetobacter baumannii Acinetobacter genomospecies Acinetobacter iwoffii Acinetobacter johnsonii Acinetobacter species Brevundimonas diminuta Burkholderia pickettii Citrobacter braaki Citrobacter freundii Citrobacter koseri / diversus Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Escherichia coli	Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Morganella morganii Pantoea agglomerans Proteus mirabilis Proteus vulgaris Pseudomonas aeruginosa Pseudomonas oryzihabitans Raoultella (Klebsiella) ornithinolytica Salmonella der Species C2 Salmonella enteritidis Serratia marcescens Stäbchen, gramnegative Stenotrophomonas maltophilia
Enterokokken	Enterococcus avium Enterococcus faecalis Enterococcus faecium	Enterococcus gallinarum Enterococcus species
Anaerobier	Actinomyces odontolyticus Actinomyces radingae Anaerococcus hydrogenalis Anaerococcus prevotii Bacteroides fragilis Bacteroides ovatus Bacteroides species Bacteroides thetaiotamicron Brachy bacterium nesterenkovi Clostridium fallax Clostridium perfringens Clostridium sordellii Dermabacter hominis Finegoldia magna Fusobacterium necrophorum Gemella morbillorum Gemella species	Haemophilus parainfluenzae Kocuria kristinae Kocuria rhizophila Kocuria rosea Lactobacillus crispatus Lactobacillus gasseri Lactobacillus species Listeria monocytogenes Paenibacillus amylolyticus Paenibacillus pabuli Parvimonas micra Peptoniphilus harei Prevotella bivia Prevotella intermedia Propionibacterium avidum Propionibacterium acnes Propionibacterium species
Streptokokken	Streptococcus anginosus Streptococcus constellatus Streptococcus dys. Equisimilis Streptococcus dysgalactiae Streptococcus gordonii Streptococcus intermedius Streptococcus mitis Streptococcus mitis-Gruppe Streptococcus mutans Streptococcus oralis	Streptococcus parasanguis Streptococcus salivarius Streptococcus sanguinis / sanguis Streptococcus thermophilus (bzw. salivarius) Streptokokken Gr. A (S. pyogenes) Streptokokken Gruppe B (S. agalactiae) Streptokokken Gruppe C Streptokokken Gruppe G Streptokokken, hämolysierende Streptokokken, vergärende
Sonstige	Aerococcus viridans Arthrobacter cummingsii Aspergillus fumigatus Bacillus cereus Bacillus megaterium Bacillus pumilus Bacillus simplex Bacillus species Brevibacterium casei Candida albicans Candida glabrata Candida orthopsilosis Candida parapsilosis Chaetomium globosum Corynebacterium afermentans Corynebacterium amycolatum Corynebacterium appendicis Corynebacterium aurimucosum Corynebacterium jeikeium Corynebacterium macginleyi Corynebacterium propinquum Corynebacterium pseudodiphtheriticum	Corynebacterium simulans Corynebacterium species Corynebacterium striatum Corynebacterium tuberculostearicum Curtobacterium luteum Lysinibacillus fusiformis Micrococcus luteus Micrococcus species Moraxella / Branhamella catarrhalis Moraxella osloensis Moraxella species Mycobacterium tuberculosis Neisseria flavescens Neisseria mucosa Neisserien, apathogene Paracoccus yeei Rhizopus microsporus Sporenbildner, aerobe Stäbchen, grampositive Staphylococcus intermedius Staphylococcus species

Erregereinteilung in Gruppen nach höchstwahrscheinlicher Herkunft

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, welche Rolle Oralkeime bei den Protheseninfektionen, auch im Vergleich zu anderen orthopädischen Infektionen, spielen. Dazu mussten die nachgewiesenen Erreger in Gruppen nach ihrer wahrscheinlichen Herkunft bzw. ihrem wahrscheinlichen natürlichen Habitat eingeteilt werden. Da bisher noch kein Autor die nachgewiesenen Erreger bei Protheseninfektionen nach wahrscheinlicher Herkunft unterteilt hat, wurden in einem ersten Schritt die insgesamt 146 nachgewiesenen Erreger/Erregergruppen in insgesamt sieben Gruppen nach ihrer Herkunft, das heißt ihrem höchstwahrscheinlichen natürlichen Lebensraum, eingeteilt (siehe Tabelle 5). Dies geschah zunächst unter der Zuhilfenahme von mikrobiologischen Textbüchern (Bennett et al. 2015; Müller 2006; Sanderink et al. 2004; Beer et al. 2004; Köhler W. et al. 2001). Dann wurde jeder einzelne Erreger mit einer Literaturrecherche in Pubmed (Pubmed Central (PMC)) nachkontrolliert und gegebenenfalls in eine andere Gruppe korrigiert. Die Einteilung wurde dann mit einem Infektiologen und einer Mikrobiologin überarbeitet (PD Dr. Andrej Trampuz (Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Perka)) und Dr. Nina Wantia (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Universitätsklinikums rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dirk Busch))). Jeder Erreger wurde dabei nur einer dieser Gruppen zugeteilt, nämlich der wahrscheinlicheren, auch wenn manche Erreger in mehreren Lebensräumen vorkommen können.

Eine Ausnahme bei der Einteilung der Erreger nach Herkunft bildete dabei die Gruppe der Pilze, da Pilze ubiquitär vorkommen. Ihren Lebensraum können sowohl die Umwelt als auch verschiedene Bereiche des menschlichen Körpers bilden. Aus diesem Grund wurden die Pilze in eine gesonderte Gruppe aufgenommen.

Anschließend wurde festgehalten, welcher Patient Erreger aus welcher Gruppe aufwies. Da manche Patienten polymikrobielle Infektionen hatten, waren teilweise auch mehrere Erregergruppen bei einem Patienten möglich.

Folgende Gruppen wurden festgelegt:

Umwelt

Bakterien, deren Lebensraum nicht der menschliche Körper darstellt sondern die sich eher in dessen Umgebung aufhalten, wurden in diese Gruppe eingeteilt.

Haut

Bakterien, die physiologisch in der Hautflora eines gesunden Menschen vorkommen, wurden dieser Gruppe zugeteilt.

Darm

Bakterien, die im gesunden menschlichen Gastrointestinaltrakt leben, kamen in diese Gruppe.

Urogenitaltrakt/Vagina

Bakterien, die die Schleimhaut des Urogenitaltraktes oder der Vagina des Menschen bewohnen, wurden in diese Gruppe eingeteilt.

Respirationstrakt

Bakterien, die den Respirationstrakt des Menschen besiedeln wie zum Beispiel die Nase und ihre Nebenträume, wurden dieser Gruppe zugeteilt.

Mundhöhle

Alle Bakterien, die der Standardflora der menschlichen Mundhöhle angehören, kamen in diese Gruppe.

Pilze

Die Pilze bildeten eine Ausnahme, da sie in vielen verschiedenen Habitaten vorkommen können. Sie stellten daher eine eigenständige Gruppe dar ohne Berücksichtigung ihres Lebensraumes.

Tabelle 5: Zuordnung der nachgewiesenen Erreger in Gruppen nach höchstwahrscheinlicher Herkunft

Erregergruppe	Zugeordnete Erreger	
Umwelt	Achromobacter xylosoxidans Acinetobacter baumannii Acinetobacter genomospecies Acinetobacter iwoffii Acinetobacter johnsonii Acinetobacter species Arthrobacter cummingsii Bacillus cereus Bacillus megaterium Bacillus pumilus Bacillus simplex Bacillus species Brachybacterium nesterenkovi Brevibacterium casei Brevundimonas diminuta Corynebacterium appendicis Corynebacterium simulans Curtobacterium luteum	Listeria monocytogenes Lysinibacillus fusiformis Paenibacillus amylolyticus Paenibacillus pabuli Pantoea agglomerans Paracoccus yeii Pseudomonas aeruginosa Pseudomonas oryzae Raoultella (Klebsiella) ornithinolytica Salmonella der Species C2 Salmonella enteritidis Serratia marcescens Sporenbildner, aerobe Staphylococcus caprae Staphylococcus carnosus Staphylococcus intermedius Stenotrophomonas maltophilia
Haut	Aerococcus viridans Corynebacterium afermentans Corynebacterium amycolatum Corynebacterium aurimucosum Corynebacterium jeikeium Corynebacterium macginleyi Corynebacterium propinquum Corynebacterium pseudodiphtheriticum Corynebacterium species Corynebacterium striatum Corynebacterium tuberculostearicum Dermabacter hominis Kocuria kristinae Kocuria rhizophila Kocuria rosea Micrococcus luteus Micrococcus species	Probionibacterium avidum Propionibacterium acnes Propionibacterium species Staphylococcus aureus Staphylococcus aureus MRSA Staphylococcus auricularis Staphylococcus capitis Staphylococcus cohnii Staphylococcus epidermidis Staphylococcus haemolyticus Staphylococcus hominis Staphylococcus lugdunensis Staphylococcus pettenkoferi Staphylococcus saprophyticus Staphylococcus species Staphylococcus warneri Staphylokokken, koagulase-negative
Darm	Bacteroides fragilis Bacteroides ovatus Bacteroides species Bacteroides thetaiotaomicron Citrobacter braaki Citrobacter freundii Citrobacter koseri / diversus Clostridium fallax Clostridium perfringens Clostridium sordellii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Peptoniphilus harei Streptokokken Gruppe B (S. agalacticae)	Enterococcus avium Enterococcus faecalis Enterococcus faecium Enterococcus gallinarum Enterococcus species Escherichia coli Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Morganella morganii Proteus mirabilis Proteus vulgaris
Urogenitaltrakt/ Vagina		
Respirations-trakt	Burkholderia pickettii Moraxella / Branhamella catarrhalis Moraxella osloensis	Moraxella species Mycobacterium tuberculosis Streptokokken Gr. A (S. pyogenes)
Mundhöhle	Actinomyces odontolyticus Actinomyces radingae Anaerococcus hydrogenalis Anaerococcus prevotii Finegoldia magna Fusobacterium necrophorum Gemella morbillorum Gemella species Haemophilus parainfluenzae Lactobacillus crispatus Lactobacillus gasseri Lactobacillus species Neisseria flavescens Neisseria mucosa Neisserien, apathogene Parvimonas micra (Peptostreptococcus micros) Prevotella bivia Prevotella intermedia	Streptococcus anginosus Streptococcus constellatus Streptococcus dys. Equisimilis Streptococcus dysgalactiae Streptococcus gordonii Streptococcus intermedius Streptococcus mitis Streptococcus mitis-Gruppe Streptococcus mutans Streptococcus oralis Streptococcus parasanguis Streptococcus salivarius Streptococcus sanguinis / sanguis Streptococcus thermophilus (bzw. salivarius) Streptokokken Gruppe C Streptokokken Gruppe G Streptokokken, hämolysierende Streptokokken, vergrünende
Pilze	Aspergillus fumigatus Candida albicans Candida glabrata Candida orthopsilosis	Candida parapsilosis Chaetomium globosum Rhizopus microsporus

2.6 Mikrobiologische Methoden

Die Probeentnahme durch die jeweiligen betreuenden Ärzte und die Verarbeitung durch das Personal im Labor des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene erfolgte standardisiert nach folgender Vorgehensweise:

Bei der Abstrichentnahme, welche bei allen Patienten dieser Studie vorgenommen wurde, wurde das Probematerial oder die zu prüfende Stelle mit einem sterilen Tupfer abgestrichen und unter gewebeadäquatem Druck mehrmals gedreht. Besonders wichtig war hierbei das gezielte Platzieren des Tupfers, um eine Kontamination mit der umgebenden Standardflora zu vermeiden. Anschließend kam der Tupfer sofort in ein steriles Transportröhrchen, wobei als Transportmedium zum Beispiel eine Amies-Basis oder Port-a-Cul diente. Bei offenen Wunden wurde immer zunächst das oberflächliche Material mit einem sterilen Tupfer, welcher danach verworfen wurde, entfernt, da dieses Material potentiell sekundär besiedelt war. Bei trockenen Wunden/Entnahmestellen wurde der Tupfer mit steriler NaCl-Lösung befeuchtet. Holz oder Watte wurde nicht zur Probengewinnung verwendet, da beides auf empfindliche Bakterien wie Neisserien bakterizid wirkt. Bei 31% der entnommenen Abstriche dieser Studie konnte ein Erreger nachgewiesen werden.

Vor der Fremdmaterialentnahme und Biopsieentnahme wurde die umliegende Haut zunächst gesäubert und im Anschluss desinfiziert, wobei die Einwirkzeit des Herstellers eingehalten wurde. Der Transport erfolgte in einem sterilen leeren Schraubröhrchen ggf. zum Schutz vor Austrocknung unter Benetzung mit 0,9% steriler Kochsalzlösung. Die Entnahme möglichst vieler multipler Gewebearten und Fremdmaterialien (circa drei bis fünf Proben) aus verschiedenen Regionen des infizierten Bereiches wurde wann immer möglich (etwa bei jedem zweiten Patienten dieser Studie) vorgenommen. Im Falle eines Fistelganges wurde zunächst oberflächlich austretendes Sekret entfernt und die Haut wie beschrieben desinfiziert, ehe Material aus der Tiefe kürettiert wurde. Die Gewebeproben, die eine Größe von mindestens einem Kubikmillimeter aufweisen mussten, wurden anschließend im Labor gemörsert und es wurde eine kleine Menge NaCl zugegeben, sodass eine Flüssigkeit zur Probenanlage weiterverwendet werden konnte. Fremdmaterial wurde nicht gemörsert, sondern mit Hilfe einer abgeflamten Pinzette in Stücken in die jeweiligen Bouillons gegeben und über die Agarplatten gestrichen. Bei 32% der entnommenen Biopsien dieser Studie konnte ein Erreger nachgewiesen werden.

Für Punktate, welche zusätzlich bei gut jedem zehnten Patienten dieser Studie entnommen wurden, wurde die Haut vor der Entnahme ebenso desinfiziert wie bei der Abstrichentnahme. Punktionen wurden immer unter streng aseptischen Kautelen vorgenommen. Der Transport erfolgte in einem sterilen leeren Schraubröhrchen. Die Mindestmenge waren 2ml bei einem Mindestprobeneinsatz von einem Tropfen. Primär sterile Flüssigkeiten wie zum Beispiel Gelenkpunktate wurden auch in Blutkulturflaschen aufgenommen. Bei 47% der entnommenen Punktate dieser Studie konnte ein Erreger nachgewiesen werden.

86,4% der Infektionen dieser Studie konnten alleine durch Abstriche nachgewiesen werden, auch wenn zusätzliche Biopsien oder Punktate das Ergebnis in vielen Fällen bestätigten. Bei 9,2% gelang der Erregernachweis nur durch eine zusätzliche Biopsie und bei 4,4% erst durch ein Punktat.

Die Bearbeitung aller Proben erfolgte möglichst sofort, notfalls innerhalb von 24 Stunden bei einer Probenlagerung bei Raumtemperatur.

Für die Sonikation wurde die Prothese unter aseptischen Bedingungen im Operationssaal entnommen, in eine validierte autoklavierte Transportbox in einer sterilen Box eingelegt und mit Ringerlösung oder 0,9% steriler NaCl zu mindestens 90% bedeckt. Die Verarbeitung erfolgte innerhalb von vier Stunden und die Lagerung in dieser Zeit bei Raumtemperatur. Die Weiterverarbeitung im Labor erfolgte wie hier beschrieben: 30 Sekunden lang die Box von Hand schütteln bzw. „vortexen“ (= im Vortexmischer - ein Schüttelgerät - schütteln lassen) und im Anschluss eine Minute bei 100% Intensität im Ultraschallbad beschallen, danach wieder 30 Sekunden lang von Hand schütteln oder „vortexen“. Je 3-4ml des Sonikates wurden in die Flüssigmedien inokuliert und je 100µl der Flüssigkeit wurden mit einer Pipette mit steriler Spitze auf die Agarplatten verteilt und ausgespatelt. Die Platten wurden dann hinsichtlich Wachstum kontrolliert und falls Wachstum vorhanden war, wurde die Anzahl der Koloniebildenden Einheiten (KBE) jeder Morphologie gezählt. Zum Nachweis von langsam wachsenden Anaerobiern und Small-Colony-Variants (SCV) wurde Kochblut, Schädlerplatte aerob/anaerob und Blut jeweils fünf Tage bebrütet (auch bereits bewachsene Platten) und dann abgelesen. Flüssiganreicherungen wurden nach zehn Tagen abgelesen. Eine Anzahl von 50 KBE/ml und mehr galt als signifikant. Bei Werten von 10-40 KBE/ml wurde die Relevanz in Anbetracht der klinischen Situation bestimmt. Wachstum ausschließlich in der Flüssiganreicherung galt i.d.R. als nicht relevant mit der Ausnahme von Patienten unter Antibiotikatherapie oder falls Anaerobier nachgewiesen werden konnten.

Die Punktate, Biopsien, Abstriche, Fremdmaterialien und Sonikate wurden unter folgender Beimpfungsreihenfolge bearbeitet und mit Hilfe von sterilen Ösen angelegt (die Bebrütungstemperaturen/-bedingungen stehen in den Klammern hinter den jeweiligen Proben):

- Anreicherungsbouillons
 - Traubenzucker (36 +/- 1 Grad Celsius aerob)
 - Thioglykolat mit Supplementierung von Vitamin K und Hämin (36 +/- 1 Grad Celsius aerob)
- unselektive Agarplatten
 - Kochblut-Agar (36 +/- 1 Grad Celsius mit 5% CO₂ -Gehalt der Luft)
 - Schädler-Agar mit Schafblut und Gentamicin-Plättchen (36 +/- 1 Grad Celsius anaerob)
 - Columbia-Agar mit Schafblut (36 +/- 1 Grad Celsius aerob)
- selektive Agarplatten
 - Schädler-Kanamycin-Vancomycin-Agar mit Schafblut (36 Grad Celsius +/- 1 Grad Celsius anaerob)
 - MacConkey-Agar (36 +/- 1 Grad Celsius aerob)
 - Primärtest (36 +/- 1 Grad Celsius aerob)
 - Sabouraud-Agar (32 +/- 1 Grad Celsius aerob)
 - Candida-CHROMagar (35 +/- 2 Grad Celsius aerob)
- Gramfärbung
- Hemmstoff (36 Grad Celsius +/- 1 Grad Celsius aerob)

Die Bebrütung erfolgte 10-tägig. Die Schädler-Kanamycin-Vancomycin-, Schädler- und Sabouraud-Agar-Platten wurden nur beim anaeroben, nicht aber beim aeroben Abstrich beimpft. Der Sabouraud-Agar und der Candida-CHROMagar wurden nur bei Verdacht auf eine Pilzinfektion beimpft. Bei Sonikaten fiel die Gramfärbung und Hemmstofftestung weg. Fremdmaterial wurde nur in Traubenzucker und auf anaeroben und aeroben Blutplatten angesetzt.

Zum Testen auf Aktinomyceten wurde eine Brain-Heart-Solution beimpft.

Zur Identifizierung der Spezies wurden positive Proben mit Vitek 2 (= automatisiertes System zur biochemischen Identifizierung der Bakterien) und MALDI-TOF (= Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse (= Time Of Flight)) weiter untersucht. Bei

unzureichenden Ergebnissen wurde eine 16S-rRNA-Gen-basierte Sequenzanalyse zur Identifikation der Bakterien durchgeführt.

Die Gramfärbung der hitzefixierten Präparate erfolgte in folgender Reihenfolge:

Eine Minute Kristallviolett, eine Minute Lugol'sche-Lösung, Entfärben mit 96%-igem Alkohol, Abspülen mit Leitungswasser, 30 Sekunden Safranin, Abspülen mit Leitungswasser, Trocknen.

Im Anschluss erfolgte die Mikroskopie.

Die angewendeten mikrobiologischen Testverfahren machten mit einer Ausnahme einen Nachweis aller relevanten oralen Bakterien möglich. Eine Infektion durch Treponemen, wie zum Beispiel dem parodontalen Problemkeim *Treponema denticola*, wäre durch die angewendeten mikrobiologischen Testverfahren nicht nachweisbar gewesen, da dessen Nachweis spezielle andere Testverfahren, auf welche jedoch verzichtet wurde, erfordert hätte.

2.7 Verfahren zur statistischen Auswertung

Die klinischen Daten wurden in einer Exceltabelle (Excel 2013) nach Möglichkeit binär oder numerisch verschlüsselt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Frau Dr. Monika Kriner (freiberufliche Statistikerin) und Herrn Sebastian Stieler (Institut für Service und Relationship Management (ISRM) der Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. Helge Löbner)) mit Hilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics für Windows (SPSS 21.0.0.0). Das Patientenkollektiv wurde deskriptiv beschrieben, wobei kategoriale Variablen mittels absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt wurden. Für stetige Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum angegeben.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes wurde nach statistischen Zusammenhängen zwischen kategorialen Variablen gesucht. Bei zu kleinen Zellbesetzungen wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet.

Mittelwertvergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen wurden mittels t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Der Levene-Test wurde verwendet, um auf Varianzhomogenität zu testen. Bei Ungleichheit in den Varianzen wurde der Welch-Test angewendet.

Bei Gruppengrößen von weniger als dreißig Patienten wurde zuvor mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Lag keine Normalverteilung vor, wurden die Mittelwertvergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen non-parametrisch mittels Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben durchgeführt.

Mittels logistischer Regressionsanalyse sollten unabhängige Variablen bestimmt werden, die mit der abhängigen Variable, einer Monoinfektion durch Oralkeime, assoziiert sind. Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Kovariablen untersucht: Alter, Geschlecht und das Tragen einer Endoprothese.

Das Konfidenzintervall wurde mit 95% angegeben und das Signifikanzniveau auf $p=0,05$ festgelegt. Dabei wurden p -Werte $\leq 0,05$ als statistisch signifikant und p -Werte $> 0,05$ als statistisch nicht signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.03.2014 waren insgesamt 1808 Patienten wegen der Verdachtsdiagnose einer orthopädischen Infektion in stationärer Behandlung. Davon wurden 135 Patienten von dieser Studie ausgeschlossen, da sie entweder nur oberflächliche Wundinfektionen aufwiesen oder keine vollständige mikrobiologische Diagnostik betrieben worden war (zum Beispiel nur Hautabstriche, Wundabstriche oder aerobe Abstriche). Somit wurden insgesamt 1673 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten gliederten sich in 59,5% Prothesenträger (N = 996) und 40,5% Patienten ohne Endoprothese (N = 677). Die Patienten ohne Endoprothese dienten als Kontrollgruppe.

Abbildung 2 zeigt einen Überblick über das Patientenkollektiv.

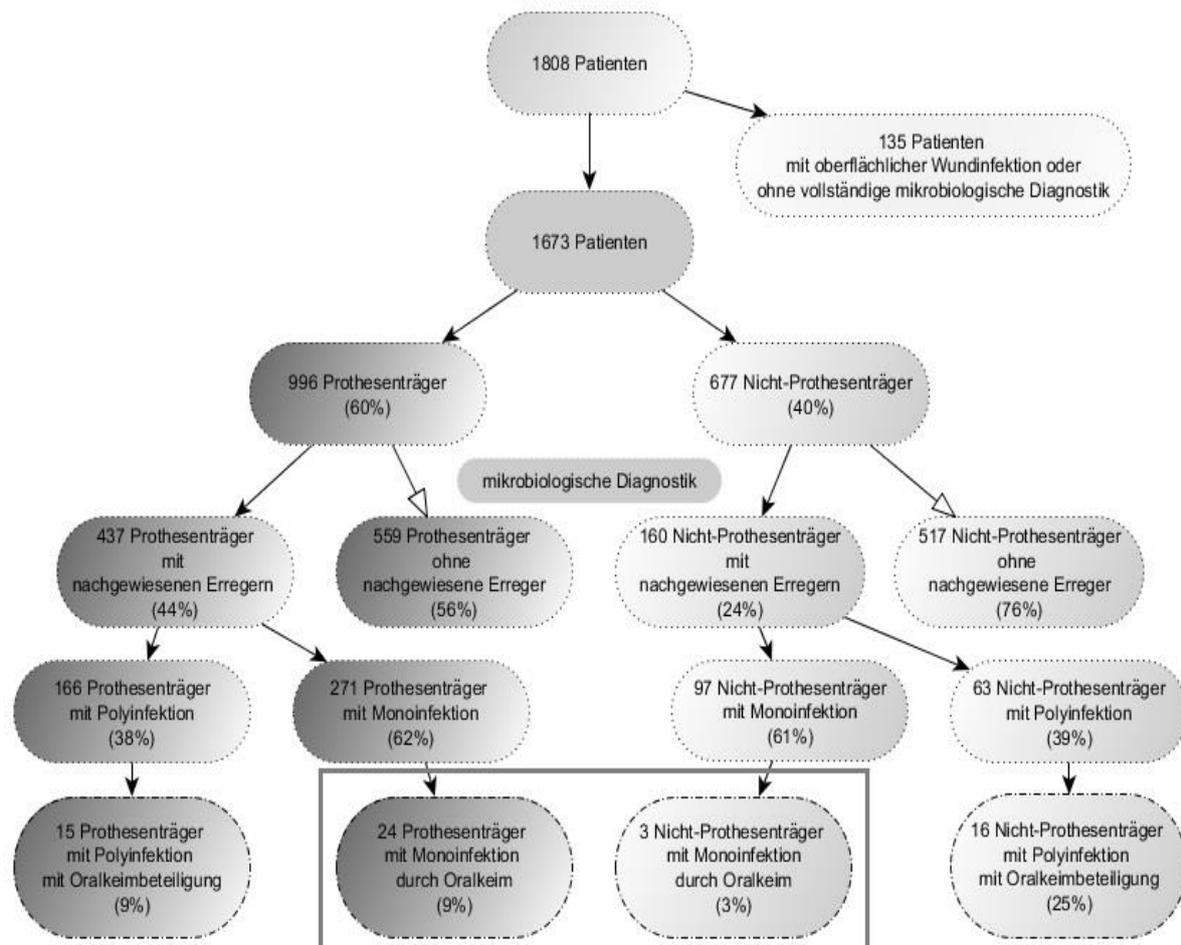


Abbildung 2: Überblick über das Patientenkollektiv

3.1 Epidemiologische Daten

3.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter der 1673 Patienten betrug $59,6 \text{ Jahre} \pm 19,4$. Der jüngste Patient war 5 Jahre und der älteste 98 Jahre alt.

Bei den 996 Prothesenträgern betrug das Durchschnittsalter $66,5 \text{ Jahre} \pm 14,2 \text{ Jahre}$, wobei der jüngste Patient 10 Jahre und der älteste Patient 98 Jahre alt war. Die 677 Patienten der Kontrollgruppe waren im Durchschnitt $49,4 \text{ Jahre} \pm 21,4$ alt. Hier reichte die Bandbreite von 5 Jahren bis 91 Jahren.

Abbildung 3 veranschaulicht, dass sich bei den Prothesenträgern die meisten Patienten in einem Altersbereich von etwa 60 bis 80 Jahren befanden, wohingegen das Alter bei den Patienten der Kontrollgruppe gleichmäßiger verteilt war. In der Kontrollgruppe gab es also mehr jüngere Patienten. Die Prothesenträger waren im Schnitt etwa 17 Jahre älter als die Patienten der Kontrollgruppe. Wie erwartet, ergab der Levene-Test für Varianzhomogenität einen signifikanten Unterschied in der Streuung zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Alters ($F = 246,39; p < 0,001$). Daher wurde der Welch-Test angewendet. Es zeigte sich so, dass die Prothesenträger signifikant älter waren als die Patienten der Kontrollgruppe ($t(1074,82) = -18,21, p < 0,001$).

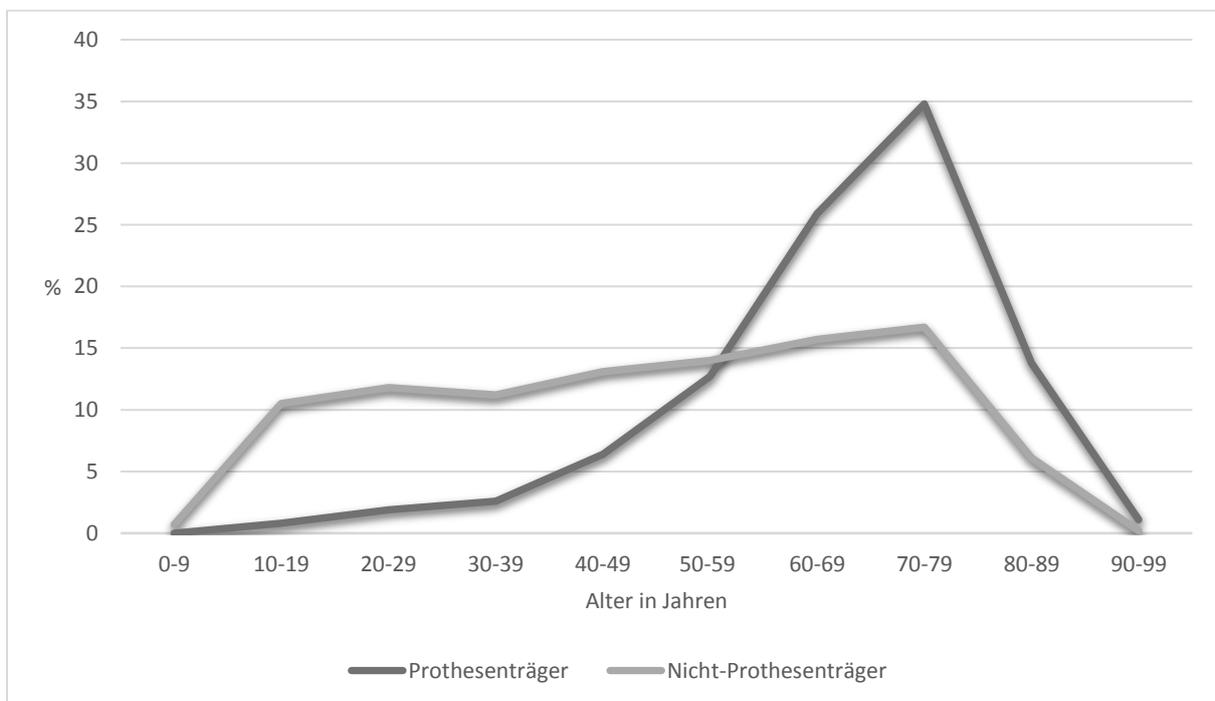


Abbildung 3: Altersverteilung in Gruppen bei den 996 Prothesenträgern und bei den 677 Patienten der Kontrollgruppe in %

In den Patientenakten zeigte sich jedoch die Tendenz, dass bei den jungen Patienten mit Endoprothese Traumata oder Fehlbildungen und bei den älteren Verschleißerscheinungen die Indikation zu einer Endoprothese war.

3.1.2 Geschlecht

Von 996 Prothesenträgern waren 59,1% weiblich (N = 589). Bei den 677 Patienten der Kontrollgruppe waren mit 51,6% weniger Patienten weiblichen Geschlechts als bei den Prothesenträgern (N = 349).

3.1.3 Prothesenarten

Von den insgesamt 996 Prothesenträgern hatten 52,4% eine Hüftprothese (N = 522), 43,9% eine Knieprothese (N = 437) und 3,7% eine Prothese mit anderer Lokalisation oder größerer Ausdehnung (N = 37). Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Prothesenarten in der Gruppe der Prothesenträger.

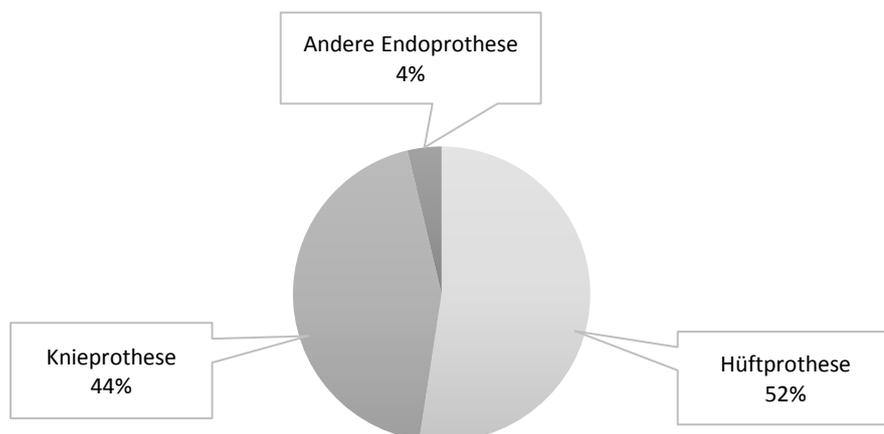


Abbildung 4: Verteilung von unterschiedlichen Arten von Endoprothesen in der Gruppe der 996 Prothesenträger in %

Bei den 37 anderen Endoprothesen handelte es sich um 12 Beckenteilersatzprothesen, 8 Schultergelenkprothesen, 3 Ellenbogengelenkprothesen, 2 Großzehengrundgelenkprothesen, 2 Total-Femur-Prothesen, 1 Sprunggelenkprothese, 1 Bandscheiben-Prothese und 8 Endoprothesen unbekannter Art und/oder Lokalisation.

3.1.4 Zusammensetzung der Kontrollgruppe

Die Gruppe der 677 Patienten ohne Endoprothese setzte sich aus Patienten unterschiedlicher orthopädischer Erkrankungen zusammen, wie in Kapitel 2.4 beschrieben. Patienten mit vermuteten Infektionen von Gelenken oder Gelenkanteilen wurden als „Patienten mit gelenkinternen Erkrankungen“ bezeichnet. Sie machten 30,1% der Kontrollgruppe aus (N = 204). Patienten mit vermutlich infizierten Tumoren oder Metastasen von Knochen oder Gelenkanteilen wurden als „Tumorpatienten“ bezeichnet. 29,7% der Kontrollgruppe fielen in diese Kategorie (N = 201). Patienten mit vermuteten Knocheninfektionen ohne Gelenkbeteiligung fielen in die Patientengruppe „gelenkexterne Erkrankungen“, welche 24,4% der Kontrollgruppe ausmachte (N = 165). Den kleinsten Anteil der Kontrollgruppe hatten mit 15,8% die Patienten, deren Frakturen oder Umstellungsosteotomien mit Osteosyntheseplatten oder – schrauben versorgt worden waren (N = 107). Sie wurden allgemein als „Fremdmaterialträger“ bezeichnet. Abbildung 5 zeigt die zahlenmäßige Zusammensetzung der Kontrollgruppe.

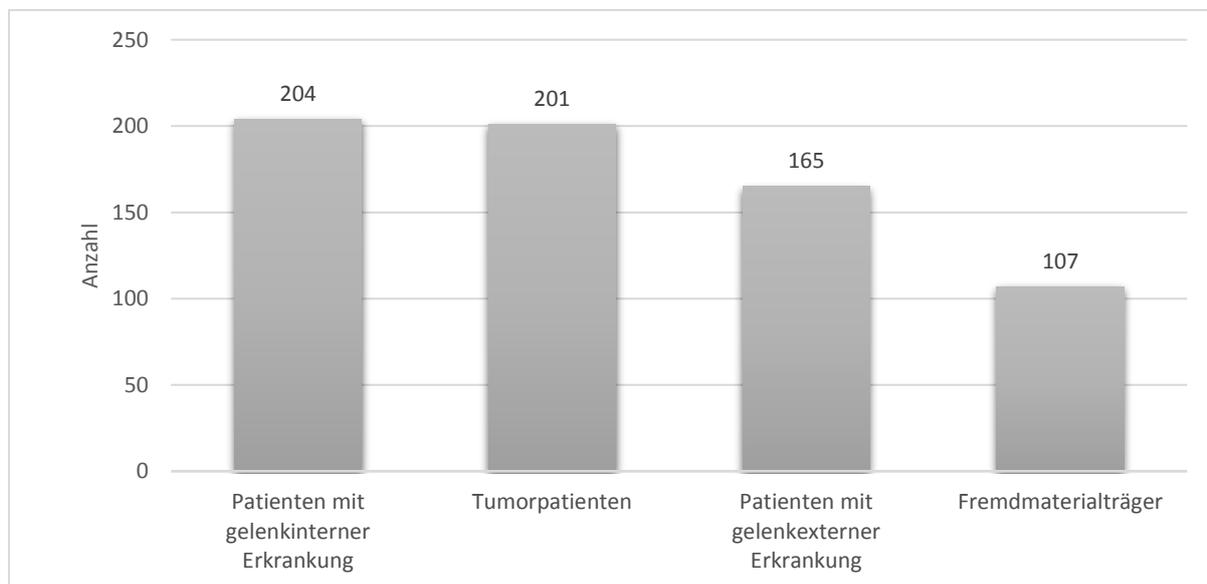


Abbildung 5: Zusammensetzung der 677 Nichtprothesenträger aus vier Untergruppen (N)

3.1.5 Erregernachweis

Im Folgenden wurden Infektionen mit Nachweis nur einer Erregerart als Monoinfektionen bezeichnet und Infektionen, bei welchen zwei oder mehr unterschiedliche Erregerarten nachgewiesen wurden, als Polyinfektionen oder auch polymikrobielle Infektionen.

Bei 35,7% Patienten (N = 597) der insgesamt 1673 Patienten konnten ein oder mehr Erreger nachgewiesen und somit die Verdachtsdiagnose einer Infektion mikrobiologisch gesichert werden. Das bedeutet, dass nur bei etwa jedem dritten Patienten, bei dem eine Infektion vermutet wurde, auch ein oder mehr Erreger gefunden wurden. Diese Erregernachweisrate unterschied sich in der Gruppe der Prothesenträger von der der Kontrollgruppe.

Bei den 996 Prothesenträgern konnten nämlich bei 43,9% (N = 437) ein oder mehr Erreger nachgewiesen werden. Von den 677 Patienten der Kontrollgruppe konnten dagegen nur bei 23,6% (N = 160) ein oder mehr Erreger nachgewiesen werden. Die Prothesenträger in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv hatten also häufiger mikrobiologisch gesicherte Infektionen als die Patienten der Kontrollgruppe (44% versus 24%). In der Kontrollgruppe wurden somit signifikant weniger Erreger nachgewiesen als bei den Prothesenträgern ($\chi^2(1) = 71,954$, $p < 0,001$).

3.1.6 Alter in Zusammenhang mit Erregernachweis

Die 1076 Patienten von insgesamt 1673 Patienten, bei denen kein Erreger nachgewiesen wurde, waren im Durchschnitt $57,5 \text{ Jahre} \pm 20,0$ alt. Die 597 Patienten mit nachgewiesenen Erregern waren dagegen mit $63,3 \text{ Jahren} \pm 17,5$ durchschnittlich 5 Jahre älter als die Patienten ohne nachgewiesene Erreger. Der Levene-Test für Varianzhomogenität ergab einen signifikanten Unterschied in der Streuung zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Alters ($F = 26,618$; $p < 0,001$), weshalb der Welch-Test zur Anwendung kam. Der Mittelwertunterschied bezüglich des Alters war signifikant ($t(1374,27) = -6,213$, $p < 0,001$), was bedeutet, dass bei älteren Patienten signifikant häufiger ein Erreger nachgewiesen werden konnte als bei jüngeren.

Die 437 Prothesenträger, bei denen ein oder mehr Erreger nachgewiesen werden konnten, waren im Durchschnitt $67,1 \text{ Jahre} \pm 14,2$ alt. Die 559 Prothesenträger ohne nachgewiesene Erreger waren im Durchschnitt mit $65,9 \text{ Jahren} \pm 14,2$ nicht wesentlich jünger. Der Altersunterschied zwischen den Patienten mit nachgewiesenen Erregern und denen ohne nachgewiesene Erreger war in der Kontrollgruppe dagegen größer. Die 160 Patienten der Kontrollgruppe, bei denen ein oder mehr Erreger nachgewiesen werden konnten, waren im

Durchschnitt 52,9 Jahre \pm 21,2 alt. Damit waren sie etwa fünf Jahre älter als die Patienten der Kontrollgruppe ohne nachgewiesene Erreger, welche im Durchschnitt 48,2 Jahre \pm 21,4 alt waren. Insgesamt ließ sich feststellen, dass die Patienten der Kontrollgruppe mit nachgewiesenen Erregern im Durchschnitt gut 14 Jahre jünger als die Prothesenträger mit nachgewiesenen Erregern waren, wobei nicht vergessen werden sollte, dass die Prothesenträger auch allgemein deutlich älter waren als die Patienten der Kontrollgruppe.

3.1.7 Anteil an Polyinfektionen und Monoinfektionen

Zunächst wurde der Anteil an polymikrobiellen Infektionen / Polyinfektionen in den beiden Patientengruppen betrachtet. Bei 16,7% (N = 166) der 996 Prothesenträger konnten zwei oder mehr Erregerarten (= Polyinfektion) nachgewiesen werden. Bei den 677 Patienten der Kontrollgruppe waren mit 9,3% (N = 63) weniger Patienten von Polyinfektionen betroffen als bei den Prothesenträgern.

Als nächstes wurde der Anteil an Monoinfektionen in beiden Patientengruppen näher untersucht. 27,2% (N = 271) der 996 Prothesenträger hatten eine Monoinfektion, wohingegen mit nur 14,3% (N = 97) nur etwa halb so viele der 677 Patienten der Kontrollgruppe eine solche aufwiesen. Schließlich wurde festgestellt, dass Prothesenträger in diesem Kollektiv nicht nur signifikant häufiger nachgewiesene Erreger hatten als die Patienten der Kontrollgruppe (s.o.), sondern auch signifikant häufiger Monoinfektionen aufwiesen ($\chi^2(1) = 38,974$, $p < 0,001$).

Abbildung 6 zeigt, wie viele der Prothesenträger und der Patienten der Kontrollgruppe keine nachgewiesenen Erreger, Monoinfektionen oder polymikrobielle Infektionen hatten.

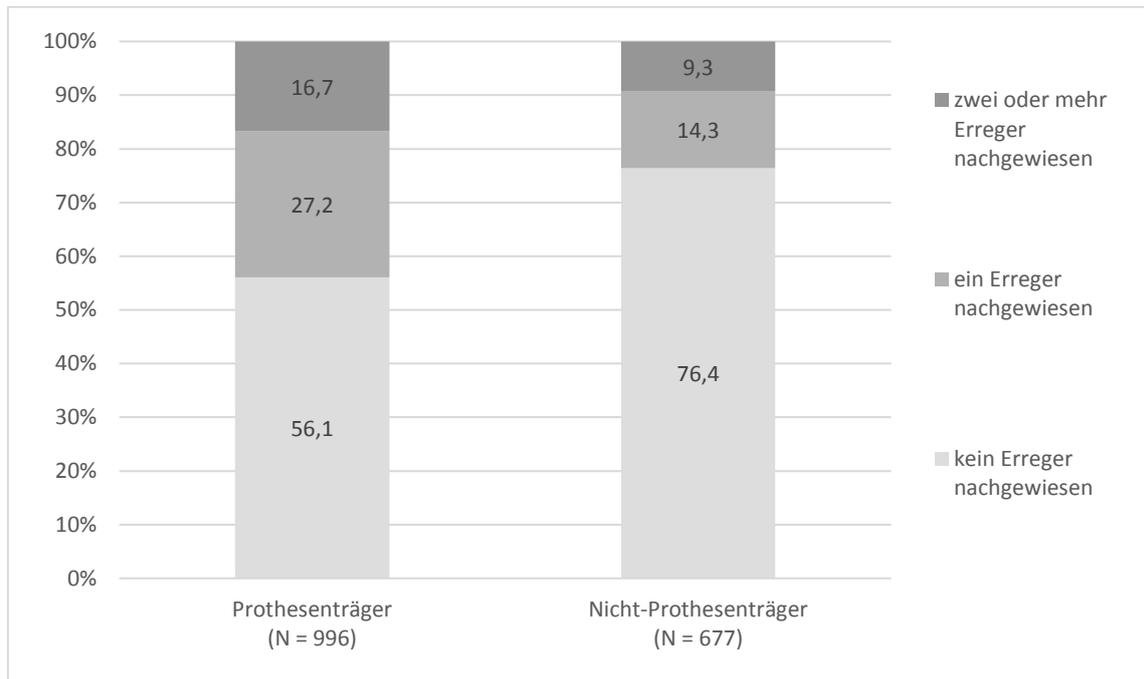


Abbildung 6: Übersicht über den Nachweis von keiner, einer oder mehreren Erregerart/-en bei allen 1673 Patienten in %

Betrachtete man nur die Patienten, bei welchen ein oder mehr Erreger nachgewiesen werden konnten, so zeigte sich, dass das Verhältnis von Monoinfektionen zu Polyinfektionen relativ ähnlich war. Die mikrobiologisch nachgewiesenen Infektionen der Prothesenträger waren zu 62,0% Monoinfektionen (N = 271) und in der Kontrollgruppe zu 60,6% (N = 97). In beiden Gruppen waren also etwa zwei Drittel aller mikrobiologisch gesicherten Infektionen Monoinfektionen und ein Drittel Polyinfektionen.

Im Durchschnitt konnten bei den insgesamt 597 Patienten mit nachgewiesenen Erregern 1,9 Erregerarten \pm 1,5 nachgewiesen werden, wobei die größte bei einem Patienten nachgewiesene Anzahl an unterschiedlichen Erregerarten zwölf betrug.

Bei den insgesamt 229 Patienten mit einer polymikrobiellen Infektion betrug die durchschnittlich nachgewiesene Anzahl an unterschiedlichen Erregerarten 3,2 Erregerarten \pm 1,8. Sowohl in der Gruppe der Prothesenträger als auch in der Kontrollgruppe hatten dabei gut zwei Drittel der Patienten nicht mehr als zwei oder drei unterschiedliche nachgewiesene Erregerarten (Prothesenträger mit 2 oder 3 Erregerarten: 70,5% (N = 117), Patienten der Kontrollgruppe mit 2 oder 3 Erregerarten: 65,1% (N = 41)).

3.2 Erregerspektrum

3.2.1 Erregerspektrum in Betrachtung der Erregerarten

3.2.1.1 Erregerverteilung bei den polymikrobiellen Infektionen nach Erregerarten

In untersuchten Kollektiv von insgesamt 1673 Patienten wurde etwa bei einem Siebtel eine Infektion durch mehrere Erregerarten gleichzeitig (= polymikrobielle Infektion oder Polyinfektion) nachgewiesen (N = 229). Dabei konnten auch zwei oder mehr Erregerarten aus der gleichen Gruppe wie z.B. den koagulase-negativen Staphylokokken stammen: So hat zum Beispiel ein Patient mit den beiden Erregern *Staphylococcus caprae* und *Staphylococcus carnosus* zwar eine Infektion, die ausschließlich durch koagulase-negative Staphylokokken verursacht wurde, jedoch war diese Infektion dennoch polymikrobiell, da zwei unterschiedliche Erregerarten nachgewiesen wurden.

Die am häufigsten nachgewiesene Erregergruppe bei den polymikrobiellen Infektionen war die der koagulase-negativen Staphylokokken. Von insgesamt 229 polymikrobiell infizierten Patienten wiesen etwa drei Viertel koagulase-negative Staphylokokken auf (77,3%; N = 177). Von diesen 177 Infektionen durch koagulase-negative Staphylokokken waren 30 Infektionen ausschließlich durch unterschiedliche koagulase-negative Staphylokokken verursacht, ohne dass auch Erreger anderer Gruppen nachzuweisen waren.

Bei jeder dritten Polyinfektion von Patienten der Kontrollgruppe konnte das Bakterium *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden und immerhin noch bei etwa jeder vierten bis fünften Polyinfektion der Prothesenträger.

Tabelle 6 zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Erregerarten bei den polymikrobiellen Infektionen im Gesamtkollektiv und bei den Prothesenträgern und der Kontrollgruppe.

Tabelle 6: Vorkommen der Erregergruppen bei den Polyinfektionen (mehrere Gruppen nach Erregerarten bei einem Patienten möglich) in % und absoluten Zahlen (N)

Gruppe nach Erregerarten	229 Polyinfektionen bei allen Patienten % (N)	166 Polyinfektionen bei den Prothesenträgern % (N)	63 Polyinfektionen bei den Patienten der Kontrollgruppe % (N)
Koagulase-negative Staphylokokken	77,3 (177) (13,1 (30) Infektionen ausschließlich durch verschiedene koagulase-negative Staphylokokken)	80,7 (134)	68,3 (43)
<i>Staphylococcus aureus</i>	26,6 (61)	22,3 (37)	38,1 (24)
Gramnegative Stäbchen	38,9 (89)	35,5 (59)	47,6 (30)
Enterokokken	28,4 (65)	26,5 (44)	33,3 (21)
Anaerobier	19,2 (44)	14,5 (24)	31,7 (20)
Streptokokken	10,9 (25)	9,6 (16)	14,3 (9)
Andere	38,0 (87)	39,8 (66)	33,3 (21)

3.2.1.2 Erregerverteilung bei den Monoinfektionen nach Erregerarten

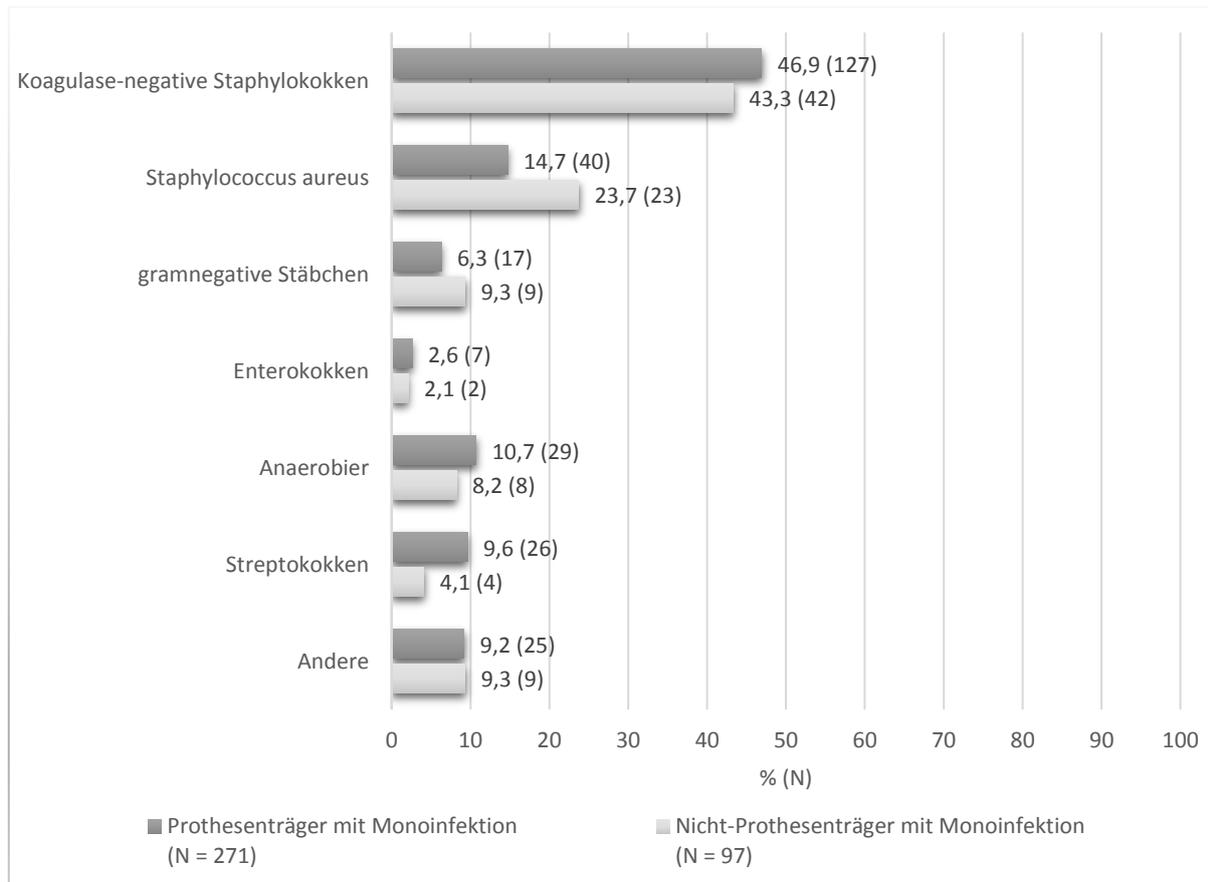


Abbildung 7: Erregerspektrum bei den Monoinfektionen der Gruppe der Prothesenträger und der Kontrollgruppe in Betrachtung von Bakterienuntergruppen eingeteilt nach Erregerarten in % und absoluten Zahlen (N)

Abbildung 7 liefert einen Überblick über die nachgewiesenen Erreger bei den Monoinfektionen. Diese Art von Infektion war in dieser Arbeit besonders interessant, da hämatogen verursachte Infektionen fast ausschließlich durch nur eine Erregerart verursacht werden.

Die im gesamten Patientenkollektiv am häufigsten nachgewiesene Erregergruppe bei den Monoinfektionen war, wie auch schon bei den Polyinfektionen, die der koagulase-negativen Staphylokokken. Von den insgesamt 368 Patienten mit einer Monoinfektion wiesen fast die Hälfte, nämlich 45,9%, koagulase-negative Staphylokokken auf (N = 169).

Bei den 97 Patienten der Kontrollgruppe mit einer Monoinfektion konnten bei 43,3% koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen werden (N = 42) und bei den 271 Prothesenträgern mit einer Monoinfektion bei 46,9% (N = 127). Damit war die Verteilung der Monoinfektionen durch koagulase-negative Staphylokokken in der Gruppe der Prothesenträger und der Kontrollgruppe sehr ähnlich ($\chi^2(1) = 0,365$, $p = 0,545$).

Der am zweithäufigsten nachgewiesene Erreger bei allen 368 Patienten mit Monoinfektion war mit 17,1% das Bakterium *Staphylococcus aureus* (N = 63). Der prozentuale Anteil an Infektionen durch *Staphylococcus aureus* betrug bei den 97 Patienten der Kontrollgruppe mit Monoinfektion 23,7% (N = 23) und bei den 271 Prothesenträgern mit Monoinfektion 14,8% (N = 40). In der Kontrollgruppe waren also etwa ein Drittel mehr Monoinfektionen durch das Bakterium *Staphylococcus aureus* verursacht. Bei den Monoinfektionen war also das Bakterium *Staphylococcus aureus* bei den Patienten der Kontrollgruppe signifikant häufiger nachzuweisen als bei den Prothesenträgern ($\chi^2(1) = 4,034$, $p = 0,045$).

Monoinfektionen durch Streptokokken

Da Streptokokken den Großteil der Bakterien der menschlichen Mundhöhle ausmachen, waren die durch sie verursachten Infektionen für diese Arbeit besonders interessant.

Die Streptokokkeninfektionen kamen bei den Prothesenträgern mit einer Monoinfektion etwa doppelt so häufig vor wie bei den Patienten der Kontrollgruppe mit einer Monoinfektion. Statistisch gesehen war der Unterschied in den Prozentzahlen zwar nicht signifikant ($\chi^2(1) = 2,855$, $p = 0,091$), jedoch waren bei den Prothesenträgern die Streptokokken mit 9,6% für mehr als doppelt so viele Monoinfektionen verantwortlich wie in der Kontrollgruppe mit 4,1% (siehe Abbildung 7).

3.2.2 Erregerspektrum in Betrachtung der Erregerherkunft

In diesem Kapitel wurde nun versucht, Rückschlüsse über die Ursache bzw. die Herkunft der Infektionen zu ziehen, indem die Erreger nicht nach ihrem Typ, sondern nach ihrem höchstwahrscheinlichen Lebensraum eingeteilt wurden.

3.2.2.1 Erregerverteilung bei den polymikrobiellen Infektionen nach Erregerherkunft

Tabelle 7: Beteiligung verschiedener Erregergruppen bei den polymikrobiellen Infektionen (mehrere Gruppen nach Erregerherkunft bei einem Patienten möglich) in % und absoluten Zahlen (N)

Gruppe nach Erregerherkunft	Nachgewiesene Erreger bei allen 229 Patienten mit Polyinfektion % (N)	Nachgewiesene Erreger bei den 166 Prothesenträgern mit Polyinfektion % (N)	Nachgewiesene Erreger bei den 63 Patienten der Kontrollgruppe mit Polyinfektion % (N)
Umweltkeime	26,6 (61)	26,5 (44)	27,0 (17)
Hautkeime	90,8 (208)	92,2 (153)	87,3 (55)
Darmkeime	42,8 (98)	41,0 (68)	47,6 (30)
Urogenitaltrakt/Vaginal-Keime	2,2 (5)	2,4 (4)	1,6 (1)
Respirationstraktkeime	3,5 (8)	4,2 (7)	1,6 (1)
Oralkeime	15,3 (35)	9,0 (15)	25,4 (16)
Pilze*	11,4 (26)	12,0 (20)	9,5 (6)

* die Gruppe der Pilze bildet eine Ausnahme bei der Einteilung der Erreger nach höchstwahrscheinlicher Herkunft, siehe Kapitel 2.5

Um einen allgemeinen Überblick über das Erregerspektrum von orthopädischen Polyinfektionen geben zu können, wurden hier die Prothesenträger und die Patienten der Kontrollgruppe gemeinsam betrachtet. Die drei am häufigsten nachgewiesenen Erregergruppen bei den hier nachgewiesenen 229 polymikrobiellen Infektionen waren die Hautkeime, gefolgt von Darmkeimen und Umweltkeimen. Von insgesamt 229 polymikrobiell infizierten Patienten wiesen 90,8% Hautkeime (N = 208), 42,8% Darmkeime (N = 98) und 26,6% Umweltkeime (N = 61) auf. Vereinfacht gesagt wurden bei neun von zehn Patienten mit Polyinfektion Hautkeime gefunden, bei vier von zehn Patienten mit Polyinfektion Darmkeime und immerhin noch bei jedem vierten Patienten mit Polyinfektion Umweltkeime (siehe Tabelle 7). Die prozentuale Verteilung der drei häufigsten Erregergruppen war bei den Prothesenträgern und der Kontrollgruppe sehr ähnlich.

Die Kontrollgruppe von 677 Personen hatte mit 16 Polyinfektionen mit Oralkeimbeteiligung prozentual gesehen mehr Polyinfektionen mit Oralkeimbeteiligung als die Gruppe der 996 Prothesenträger mit 15 Polyinfektionen mit Oralkeimbeteiligung (2,4% versus 1,5%). Statistisch gesehen war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant ($\chi^2(1) = 1,629$, $p = 0,202$).

Betrachtete man nur die Polyinfektionen, so konnte man in der Kontrollgruppe jedoch signifikant häufiger eine Oralkeimbeteiligung als bei den Prothesenträgern vorfinden ($\chi^2(1) = 10,44$, $p = 0,001$).

3.2.2.2 Erregerverteilung bei den Monoinfektionen nach Erregerherkunft

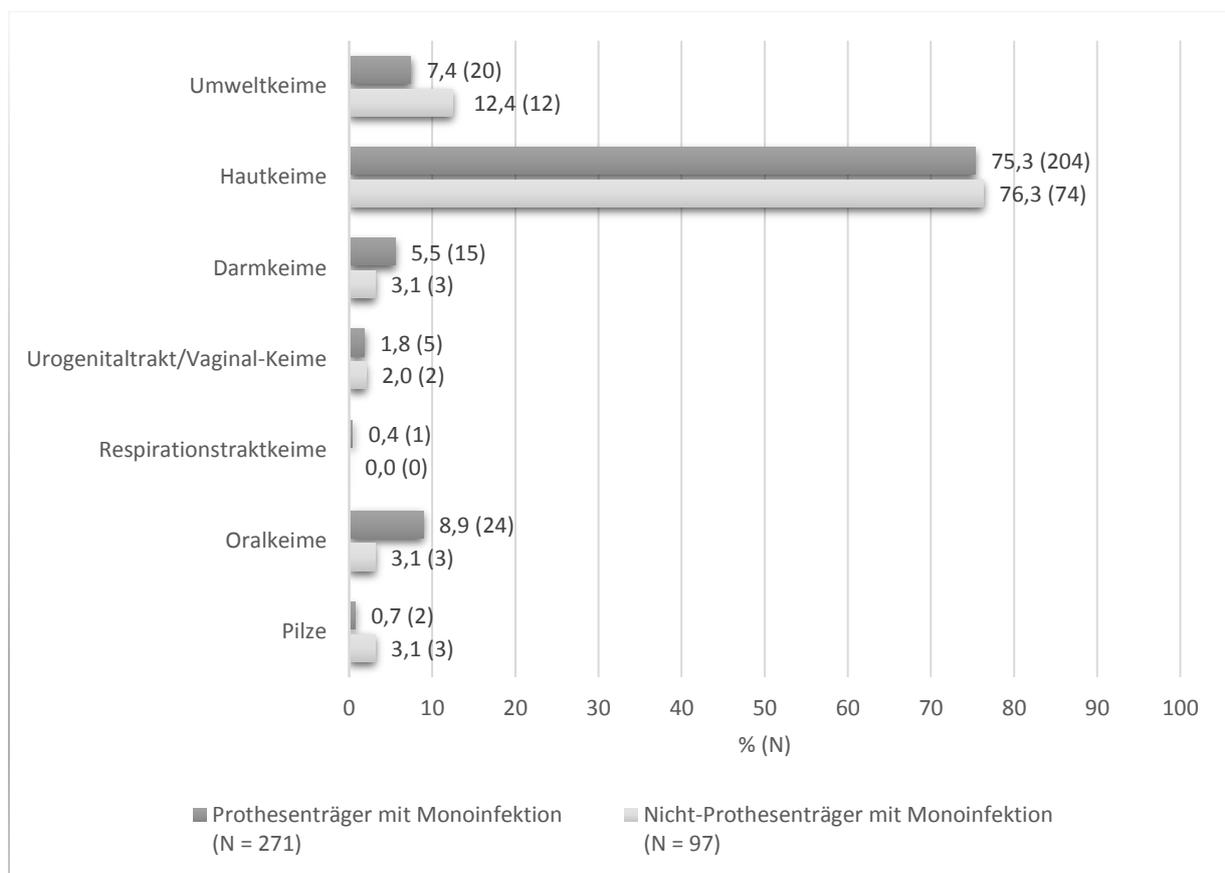


Abbildung 8: Erregerverteilung bei den Monoinfektionen in Betrachtung der Herkunft der Erreger in % und absoluten Zahlen (N)

In diesem Patientenkollektiv von insgesamt 1673 Patienten wurde bei gut einem Fünftel eine Monoinfektion nachgewiesen (N = 368). Die am häufigsten nachgewiesene Erregergruppe bei allen Monoinfektionen (sowohl bei den Prothesenträgern als auch in der Kontrollgruppe) war mit Abstand die der Hautkeime. Von den insgesamt 368 Patienten mit einer Monoinfektion

wiesen 75,5% Hautkeime auf (N = 278). Der Anteil an Monoinfektionen durch Hautkeime war bei den Prothesenträgern und der Kontrollgruppe sehr ähnlich (siehe Abbildung 8).

Die am zweithäufigsten nachgewiesene Erregergruppe bei den 97 Patienten der Kontrollgruppe mit Monoinfektion war die der Umweltkeime mit 12,4% (N = 12). Bei den Prothesenträgern mit Monoinfektion waren dagegen die nach den Hautkeimen am häufigsten gefundenen Erreger mit 8,9% die Oralkeime (N = 24). Dieser Anteil an durch Oralkeime verursachten Monoinfektionen betrug bei den 94 Patienten der Kontrollgruppe mit Monoinfektion dagegen mit 3,1% (N = 3) nicht einmal halb so viel wie bei den Prothesenträgern mit Monoinfektion (siehe Abbildung 8).

3.3 Nähere Betrachtung der Prothesenträger in Bezug auf deren Untergruppen

Abbildung 9 zeigt die Nachweisraten von keinem, einem oder mehreren Erregern bei den verschiedenen Prothesenarten in diesem Patientenkollektiv.

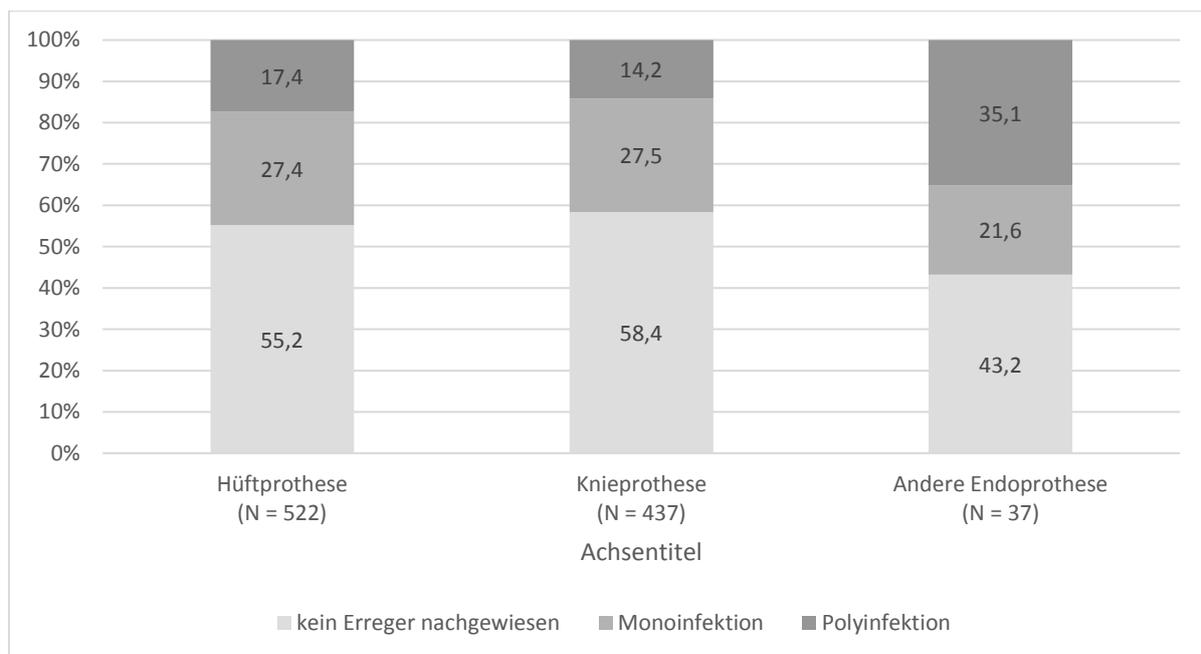


Abbildung 9: Aufteilung der Gruppe der 996 Prothesenträger in ihre Untergruppen mit Erregernachweis von keinen Erregern, einem Erreger (= Monoinfektion) oder mehr als einem Erreger (= Polyinfektion) in %

3.3.1 Hüftprothesen

Das Durchschnittsalter der 522 Hüftprothesenträger betrug 68,0 Jahre \pm 13,4. Der jüngste Patient mit einer Hüftprothese war erst 20 Jahre alt, der älteste 94 Jahre. 58,6% der Hüftprothesenträger waren weiblich (N = 306).

Bei 44,8% von insgesamt 522 Hüftprothesenträgern konnten ein oder mehr Erreger nachgewiesen werden (N = 234). Dabei hatten 27,4% der 522 Hüftprothesenträger eine Monoinfektion (N = 143) und 17,4% eine polymikrobielle Infektion (N= 91).

2,5% aller Hüftprothesenträger bzw. 5,6% der Hüftprothesenträger mit nachgewiesenen Erregern hatte eine Monoinfektion durch Oralkeime – dies waren insgesamt 13 Fälle.

3.3.2 Knieprothesen

Das Durchschnittsalter der 437 Knieprothesenträger betrug $65,0 \pm 14,6$ Jahre, wobei das Alter von mindestens 16 Jahren bis maximal 98 Jahren reichte. Von den 437 Knieprothesenträgern waren 60,2% weiblichen Geschlechts (N = 263).

Bei 41,6% von insgesamt 437 Knieprothesenträgern konnten ein oder mehr Erreger nachgewiesen werden (N = 182). 27,5% der 437 Knieprothesenträger hatten eine Monoinfektion (N = 120) und 14,2% eine Polyinfektion (N= 62). Schließlich wurde das Vorkommen der Monoinfektionen, da potentiell hämatogen, in beiden Gruppen kurz näher betrachtet. Es wurde festgestellt, dass es zwischen Knie- und Hüftprothesenträgern keinen Unterschied diesbezüglich gab ($\chi^2(1) = 0,001$, $p = 0,982$). Hüft- und Knieprothesenträger hatten also in etwa gleich häufig Monoinfektionen. Gleiches galt für die Polyinfektionen ($\chi^2(1) = 1,868$, $p = 0,172$). Weitere Vergleiche zwischen Hüft- und Knieprothesenträgern sind in Kapitel 3.3.4 nachzulesen.

Die Häufigkeit von Monoinfektionen durch Oralkeime war bei den Knieprothesenträgern etwa genauso groß wie bei den Hüftprothesenträgern. 2,5% aller 437 Knieprothesenträger bzw. 6% der Knieprothesenträger mit nachgewiesenen Erregern hatten eine Monoinfektion durch Oralkeime – insgesamt waren dies 11 Fälle.

Da Knieprothesenträger im Durchschnitt etwa drei Jahre jünger waren als Hüftprothesenträger, wurde zuletzt noch untersucht, ob sich die Träger von Hüftprothesen im Alter signifikant von den Trägern von Knieprothese unterschieden. Dies war tatsächlich der Fall – die 522 Hüftprothesenträger dieses Patientenkollektives waren signifikant älter als die 437 Knieprothesenträger ($t(957) = -3,411$, $p = 0,001$).

3.3.3 Andere Endoprothesen

Das Durchschnittsalter der 37 Träger anderer Endoprothesen betrug $62,0 \pm 17,4$ Jahre, womit sie im Durchschnitt die Untergruppe der Prothesenträger mit dem geringsten Alter waren. Der jüngste Patient dieser Gruppe war 10 Jahre alt und der älteste 82 Jahre. Von den 37 Trägern anderer Endoprothesen waren 54,1% weiblichen Geschlechts (N = 20) – hier waren es also

prozentual gesehen auch etwas mehr Männer als bei den Knieprothesen- oder Hüftprothesenträgern.

Bei 56,8% von insgesamt 37 Trägern anderer Prothesen konnten ein oder mehr Erreger nachgewiesen werden (N = 21). 21,6% der 37 Träger anderer Endoprothesen hatten eine Monoinfektion (N = 8) und 35,1% eine polymikrobielle Infektion (N = 13). Im Vergleich zu den Hüft- oder Knieprothesenträgern hatten die Patienten dieser Gruppe also etwas weniger Monoinfektionen, dafür aber gut doppelt so viele Polyinfektionen.

Keiner der Träger anderer Prothesen hatte eine Monoinfektion durch Oralkeime.

Von den anderen Endoprothesen waren 12 Prothesen ein „Beckenteilersatz“ und 2 „Total-Femur-Prothesen“, also mit wesentlich größerer Ausdehnung und Metalloberfläche als „gewöhnliche“ Gelenkprothesen. Gelegentlich werden solche Prothesen auch als „Megaprothesen“ bezeichnet. Hier wurden bei 85,7% ein oder mehr Erreger nachgewiesen (N = 12) und nur bei 14,3% konnte kein Erreger gefunden werden (N = 2). Die zwölf Patienten mit nachgewiesenen Erregern hatten zu einem Viertel Monoinfektionen (N = 3) und zu drei Viertel Polyinfektionen (N = 9). Der Anteil an polymikrobiellen Infektionen überwog in diesem kleinen Patientenkollektiv also deutlich.

Die drei Monoinfektionen waren ausschließlich durch Hautkeime verursacht. Bei fast zwei Drittel, nämlich 58,3%, der 12 Patienten mit Großprothesen mit nachgewiesenen Erregern konnte auch der Pilz *Candida albicans* nachgewiesen werden (N = 7).

Da die Gruppe der „anderen Endoprothesen“ mit nur 37 Fällen nicht nur sehr klein, sondern auch extrem inhomogen war, wurde sie statistisch nicht weiter auf Unterschiede oder Zusammenhänge untersucht.

3.3.4 Unterschiede im Erregerspektrum zwischen Hüft- und Knieprothesen in Betrachtung der Herkunft der Erreger

Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren sowohl bei den 234 Hüftprothesenträgern mit Infektion (78,2 %; N = 183) als auch bei den 182 Knieprothesenträgern mit Infektion (85,7%; N = 156) die Hautkeime. Jedoch hatten die 182 Knieprothesenträger mit mikrobiologisch nachgewiesener Infektion signifikant häufiger Hautkeime als die 234 Hüftprothesenträger mit mikrobiologisch nachgewiesener Infektion ($\chi^2(1) = 3,827$, $p = 0,050$).

Die am zweithäufigsten nachgewiesenen Erreger bei den 234 Hüftprothesenträgern mit Infektion waren die Darmkeime (23,1%; N = 54). Diese waren bei den 234 Hüftprothesenträgern mit positivem Erregernachweis signifikant häufiger nachzuweisen als bei den 182 Knieprothesenträgern mit positivem Erregernachweis, bei welchen nur in 11,0% (N = 20) der Fälle Darmkeime nachgewiesen wurden ($\chi^2(1) = 10,229$, $p = 0,001$).

Die am zweithäufigsten nachgewiesenen Erreger waren bei den Knieprothesenträgern, anders als bei den Hüftprothesenträgern, nicht die Darmkeime sondern die Umweltkeime. Von 182 Knieprothesenträgern mit positivem Erregernachweis wiesen etwa ein gutes Zehntel Umweltkeime auf (12,1%; N = 22). Diese kamen bei den 234 Hüftprothesenträgern mit 14,5% (N = 34) in etwa gleich häufig vor ($\chi^2(1) = 0,524$, $p = 0,469$).

Auffällig war noch der Unterschied in der Häufigkeit der Infektionen durch Urogenitaltraktkeime zwischen Hüftprothesenträgern und Knieprothesenträgern. Diese sind zwar nur bei 3,4% (N = 8) der 234 Hüftprothesenträger mit positivem Erregernachweis nachgewiesen worden, allerdings noch seltener, nämlich bei lediglich 0,5 % (N = 1), bei den 182 Knieprothesenträgern mit positivem Erregernachweis. Es ließ sich feststellen, dass Urogenitaltraktkeime signifikant häufiger bei bakteriell infizierten Hüftprothesen nachzuweisen waren als bei bakteriell infizierten Knieprothesen ($\chi^2(1) = 3,982$, $p = 0,046$).

Die restlichen Erregergruppen wie zum Beispiel auch die Oralkeime waren ähnlich verteilt und ohne signifikante Unterschiede zwischen den Hüftprothesenträgern und den Knieprothesenträgern (siehe Tabelle 8). Hüftprothesenträger hatten zwar mehr als doppelt so häufig Pilze wie Knieprothesenträger, statistisch war dies jedoch nicht signifikant ($\chi^2(1) = 2,945$, $p = 0,086$).

Tabelle 8: Nachgewiesene Erregergruppen bei den Hüft- und Knieprothesenträgern in % und absoluten Zahlen (mehrere Erregergruppen pro Patient möglich)

Erregergruppen	Nachgewiesene Erreger bei den 234 Hüftprothesenträgern mit Infektion % (N)	Nachgewiesene Erreger bei den 182 Knieprothesenträgern mit Infektion % (N)	p-Wert
Umweltkeime	14,5 (34)	12,1 (22)	0,469
Hautkeime	78,2 (183)	85,7 (156)	0,050*
Darmkeime	23,1 (54)	11,0 (20)	0,001*
Urogenitaltrakt/Vaginal-Keime	3,4 (8)	0,5 (1)	0,046*
Respirationstraktkeime	1,7 (4)	1,6 (3)	0,962
Oralkeime	9,4 (22)	8,8 (16)	0,830
Pilze	5,6 (13)	2,2 (4)	0,086

* $p \leq 0,05$

3.4 Infektionen durch Oralkeime

3.4.1 Das Spektrum an nachgewiesenen Oralkeimen

Im untersuchten Patientengut konnten 34 unterschiedliche Oralkeime nachgewiesen werden, wovon allerdings nur 14 Erreger bei den Monoinfektionen zu finden waren.

Tabelle 9: Typische Mundhöhlenkeime und deren Vertreter, die bei den insgesamt 58 Patienten mit nachgewiesenen Oralkeimen vorkamen; Mehrere Oralkeime pro Patient waren möglich (bei Polyinfektionen); N^* = Gesamtanzahl an Patienten mit Oralkeimen der jeweiligen Erregerarten

Typische Mundhöhlenkeime	Nachgewiesene Erreger in dem hier vorgestellten Patientengut (N^1 = Anzahl an Monoinfektionen / N^2 = Anzahl an Beteiligung bei Polyinfektionen)	N^*
<i>Streptococcus spp.</i>	S. anginosus (2/0) , S. constellatus (0/1), S. dys. equisimilis, dysgalacticae (0/1), S. gordonii (1/0) , S. intermedius (0/1), S. mitis (4/6) , S. mutans (1/0) , S. oralis (7/1) , S. parasanguis (1/1) , S. salivarius (1/0) , S. sanguinis (1/3) , S. thermophilus (0/1), Streptokokken der Gruppe C (1/0) , Streptokokken der Gruppe G (4/2) , hämolysierende Streptokokken (0/1), vergrünende Streptokokken (0/4)	43
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	P. micros (auch Parvimonas micra) (0/1), Fingoldia magna (1/2) (früher Peptostreptococcus magnus), Anaerococcus hydrogenalis (0/1) und Anaerococcus prevotii (0/1) (beide ebenfalls früher zugehörig zur Gruppe der Peptostreptokokken)	6
<i>Actinomyces spp.</i>	A. odontolyticus (0/2), A. radingae (1/0)	3
<i>Lactobacillus spp.</i>	L. crispatus (0/1), L. gasseri (1/1) , L. species (0/2) (nicht näher bestimmt)	5
<i>Porphyromonas spp.</i>	/	/
<i>Prevotella spp.</i>	P. intermedia (0/1), P. bivia (0/1)	2
<i>Tannerella spp.</i>	/	/
<i>Fusobacterium spp.</i>	F. necrophorum (0/1)	1
<i>Campylobacter spp.</i>	/	/
<i>Haemophilus spp.</i>	H. parainfluenzae (0/2)	2
<i>Actinobacillus spp.</i>	/	/
<i>Eikenella spp.</i>	/	/
<i>Capnocytophaga spp.</i>	/	/
<i>Veillonella spp.</i>	/	/
<i>Neisseria spp.</i>	N. flavescens (0/2), N. mucosa (0/1), apathogene Neisserien (0/1)	4
<i>Gemella spp.</i>	G. species (1/0) (nicht näher bestimmt)	1
<i>Granulicatella spp.</i>	/	/

Die beiden häufigsten Erreger bei den Monoinfektionen durch Oralkeime waren *Streptococcus oralis* und *Streptococcus mitis*. Sie machten immerhin 40,7% (N = 11) der insgesamt 27 Monoinfektionen durch Oralkeime aus. Die 24 Oralkeim-Monoinfektionen der Prothesenträger wurden dabei zu einem Großteil durch orale Streptokokken ausgelöst (siehe auch Tabelle 9). Die drei Monoinfektionen der Kontrollgruppe waren durch *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* und *Actinomyces radingae* ausgelöst worden.

3.4.1.1 Das Spektrum an nachgewiesenen Parodontalkeimen

Von den 20 typischen parodontalpathogenen Erregern wurden in diesem Patientengut neun nachgewiesen (siehe Abbildung 10). Davon waren fünf die Auslöser von Monoinfektionen und acht beteiligt bei Polyinfektionen. Die Parodontalkeime der tieferen Taschenregionen beziehungsweise die, die als hochvirulent gelten, wurden überhaupt nicht nachgewiesen.

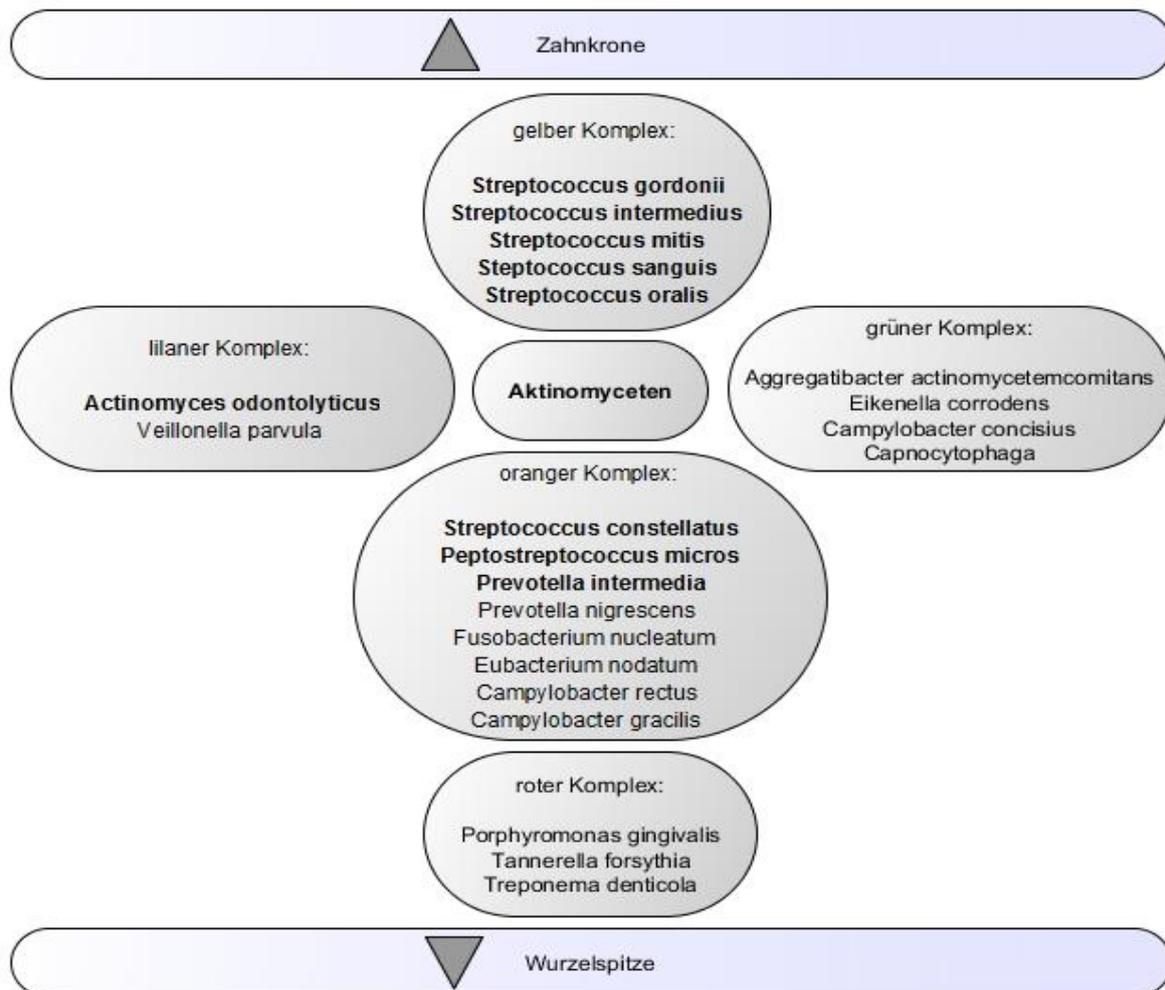


Abbildung 10: Bakterielle Komplexe der Parodontitis und ihre Lage bezogen auf den Zahn und seine Parodontaltasche modifiziert nach Müller 2006 und Socransky et al. 1998 – in diesem Patientenkollektiv nachgewiesene Erreger sind fett geschrieben

3.4.1.2 Das Spektrum an nachgewiesenen endodontal-pathogenen Erregern

Der endodontale Problemkeim *Enterococcus faecalis* konnte bei 63 Patienten nachgewiesen werden. Da der Keim ein typischer Darmbewohner ist, ist es jedoch wahrscheinlich, dass er auch von dort stammte.

3.4.1.3 Das Spektrum an nachgewiesenen Karieserregern

Der Karieshaupterreger *Streptococcus mutans* wurde nur bei einer einzigen Infektion in diesem Patientenkollektiv nachgewiesen. Hierbei handelte es sich um eine hämatogene (Mono-)Infektion eines Hüftgelenkes, welches zuvor einige Jahre beschwerdefrei in situ gewesen war.

Bei fünf Patienten konnten außerdem Laktobazillen nachgewiesen werden. Nur einer dieser Patienten hatte eine Monoinfektion, in diesem Fall verursacht durch *Lactobacillus gasseri*.

3.4.2 Monoinfektionen durch Oralkeime

Besonders interessant für diese Arbeit waren solche Infektionen, die potentiell hämatogene Infektionen durch Oralkeime gewesen sein konnten – auch wenn der genaue Infektionsweg nicht zu beweisen war. Dies waren die Monoinfektionen durch Oralkeime.

Alter der Patienten mit Monoinfektion durch Oralkeime

Als nächstes wurde das Alter der Patienten mit einer Monoinfektion durch einen Oralkeim betrachtet. Die 27 Patienten mit einer solchen Infektion waren im Durchschnitt $69 \pm 13,6$ Jahre alt. Die 570 Patienten mit anderweitig verursachten Infektionen waren im Durchschnitt $63,0 \pm 17,6$ Jahre alt und somit etwa 6 Jahre jünger. Da der Shapiro-Wilk-Test ergab, dass in beiden Gruppen keine Normalverteilung des Alters vorlag (Monoinfektion durch Oralkeim: $p = 0,004$; alle anderen Infektionen: $p < 0,001$), wurde der Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben angewendet. Es zeigte sich, dass die Patienten mit Monoinfektion durch einen Oralkeim knapp nicht signifikant älter waren als Patienten mit Infektionen, welche durch andere Erreger / Erregerkombinationen verursacht waren ($W = 6032,500$, $p = 0,058$). Das Alter spielte also eher keine Rolle, ob ein Patient mit nachgewiesenen Erregern eine Monoinfektion durch Oralkeime hatte oder eine Infektion durch einen oder mehrere andere Erreger.

Prothesenlokalisierung der Prothesenträger mit Monoinfektion durch Oralkeime

Die Lokalisation der Prothese bei den 24 Monoinfektionen durch Oralkeime, die einen Prothesenträger betrafen, spielte keine Rolle ($\chi^2(2) = 0,950$, $p = 0,622$). Knie- und

Hüftprothesenträger waren in etwa gleich oft betroffen. Patienten mit anderen Prothesen waren in unserem Patientengut nicht betroffen, was vermutlich an der sehr kleinen Fallzahl an anderen Prothesen lag (N = 37).

Fremdmaterial in Bezug auf Monoinfektionen durch Oralkeime

Als nächstes wurde untersucht, ob Oralkeime besonders häufig Fremdkörper-assoziierte Monoinfektionen verursachen. Die Prothese als Fremdkörper wurde dabei jedoch gesondert untersucht. Die 107 Patienten der Kontrollgruppe mit einem metallenen Fremdkörper in situ wiesen keine einzige Monoinfektion durch einen Oralkeim auf. Zumindest in dem hier vorgestellten Patientengut gab es also keine Hinweise darauf, dass Träger von Fremdmaterial, welches keine Endoprothese ist, ein erhöhtes Risiko für Monoinfektionen durch Oralkeime haben (Exakter Test nach Fisher: $p = 0,171$).

Lokalisation der Monoinfektionen durch Oralkeime

Alle 27 Monoinfektionen durch Oralkeime, die in dem hier untersuchten Patientengut von 1673 Patienten vorkamen, betrafen ein Gelenk direkt – wobei 24 Gelenke mit Prothesen versorgt waren (13 Hüft-TEP und 11 Knie-TEP; TEP = Totalendoprothese). Die drei prothesenfreien, betroffenen Gelenke waren ausschließlich Kniegelenke mit der Diagnose „septische Arthritis“ aus der Gruppe der Patienten mit gelenkinternen Erkrankungen. Bei Infektionen des Bewegungsapparates, die kein Gelenk direkt betrafen wie z.B. Osteomyelitiden der langen Röhrenknochen, gab es in unserem Patientengut keine Fälle von durch Oralkeime ausgelöste Monoinfektionen.

Insgesamt bestand bei 1200 Patienten des untersuchten Patientenkollektives die Verdachtsdiagnose einer Infektion eines Gelenkes (egal ob mit oder ohne Prothese). Von diesen 1200 Gelenken konnte bei 39,8% ein oder mehr Erreger überhaupt (N = 477) und bei 2,3% eine Monoinfektion durch Oralkeime (N = 27) gefunden werden. Monoinfektionen durch Oralkeime kamen also signifikant häufiger bei Gelenkinfektionen (mit oder ohne liegender Prothese) vor als bei orthopädischen Infektionen mit anderer Lokalisation – unabhängig davon ob man alle 1673 Patienten betrachtete ($\chi^2(1) = 10,817$, $p = 0,001$) oder nur die 597, bei denen auch ein Erreger nachgewiesen wurde ($\chi^2(1) = 7,114$, $p = 0,008$).

Monoinfektionen durch Oralkeime bei den Patienten mit nachgewiesenen Erregern

Diese Art von Infektion – eine Monoinfektion durch einen Oralkeim – konnte lediglich bei 1,6% der 1673 Patienten (N = 27) nachgewiesen werden. Nun wurden die beiden Patientengruppen wieder getrennt betrachtet: Die 996 Prothesenträger wiesen zu 2,4% eine

Monoinfektion durch einen Oralkeim auf (N = 24). Bei den 677 Patienten der Kontrollgruppe hatten dagegen nur 0,4% eine solche Infektion (N = 3). Die Prothesenträger hatten also sechs Mal häufiger Monoinfektionen durch Oralkeime als die Patienten der Kontrollgruppe.

Zunächst wurden die Patienten mit nachgewiesenen Erregern untersucht, um abschätzen zu können, durch welche Erreger die jeweiligen Infektionen öfter ausgelöst wurden.

Bezog man die Monoinfektion durch einen Oralkeim nur auf die Patienten, bei denen ein oder mehr Erreger nachgewiesen werden konnten, so machten die Monoinfektionen durch einen Oralkeim bei den insgesamt 597 Patienten mit nachgewiesener Infektion einen Anteil von 4,5% (N = 27) aus. Dieser Anteil an Monoinfektion durch Oralkeime machte bei den 437 Prothesenträgern mit positivem Erregernachweis 5,5% aus (N = 24). Bei den 160 Patienten der Kontrollgruppe mit positivem Erregernachweis betrug der Anteil an Monoinfektionen durch Oralkeime hingegen 1,9% (N = 3). Etwa einer von 18 Prothesenträgern mit mikrobiologisch gesicherter Infektion hatte demnach eine Monoinfektion durch einen Oralkeim, wohingegen in der Kontrollgruppe mit nachgewiesenen Erregern nur jeder 53ste eine solche Infektion aufwies. Monoinfektionen durch Oralkeime kamen bei den Prothesenträgern mit nachgewiesenen Erregern also mehr als doppelt so oft vor wie in der Kontrollgruppe. Statistisch gesehen war dieser Unterschied allerdings nicht signifikant ($\chi^2(1) = 3,548$, $p = 0,060$) – es zeigte sich bei einem p-Wert von 0,060 allerdings eine Tendenz, dass Prothesenträger mit nachgewiesenen Erregern öfter Monoinfektionen durch Oralkeime hatten als die Patienten der Kontrollgruppe mit nachgewiesenen Erregern.

Als nächstes wurden nur die Monoinfektionen betrachtet. Bei den insgesamt 368 Monoinfektionen bei den Prothesenträgern und den Patienten der Kontrollgruppe zusammen machte der Anteil der Oralkeime 7,3% aus (N = 27). Die 271 Monoinfektionen der Prothesenträger waren zu 8,9% durch Oralkeime verursacht (N = 24). Die 97 Monoinfektionen der Patienten der Kontrollgruppe dagegen waren mit 3,1% nur etwa zu einem Drittel so oft durch Oralkeime verursacht (N = 3). Es ließ sich also feststellen, dass beinahe jede zehnte Infektion, die potentiell hämatogen sein konnte, bei den Prothesenträgern durch Oralkeime ausgelöst worden war. In der Kontrollgruppe war es nur jede 32ste Infektion. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($\chi^2(1) = 3,490$, $p = 0,062$) - es zeigte sich bei einem p-Wert von 0,062 allerdings auch hier eine Tendenz, dass die Monoinfektionen bei den Prothesenträgern öfter durch Oralkeime verursacht wurden als die Monoinfektionen der Patienten der Kontrollgruppe.

Monoinfektionen durch Oralkeime bei allen Patienten

Um abschätzen zu können, welche Patientengruppe häufiger Monoinfektionen durch Oralkeime hat, wurden zuletzt alle Patienten betrachtet und nicht nur solche, bei denen ein Erreger auch mikrobiologisch identifiziert werden konnte. So stellte sich heraus, dass Prothesenträger hochsignifikant häufiger Monoinfektionen durch Oralkeime hatten als die Kontrollgruppe ($\chi^2(1) = 9,816$, $p = 0,002$).

Der Zusammenhang zwischen dem Tragen einer Prothese und einer Monoinfektion durch einen Oralkeim wurde weiter untersucht mittels einer logistischen Regression. Die abhängige Variable war die Monoinfektion durch einen Oralkeim und die unabhängigen Variablen das Alter, das Geschlecht und ob ein Patient eine Prothese trug oder nicht. Das Nagelkerkes R-Quadrat, ein Wert zur Beurteilung der Modellgüte, wies einen Wert von 0,073 auf, was bedeutet, dass nur etwa gut 7% des Modells vorhersagbar waren und schon ein erstes Indiz dafür war, dass ein Modell mit hoher Vorhersagekraft nur schwer realisierbar war. Die Klassifizierungstabelle, die besagt wie gut man vorhersagen kann, ob jemand an dieser bestimmten Infektion erkrankt ist oder nicht, zeigte bei einem Klassifikationstrennwert von 0,5 sehr schlechte Vorhersagewerte. Bei einem Klassifikationstrennwert von 0,02, der in etwa dem Anteil der an einer Monoinfektion durch Oralkeime erkrankten Patienten entspricht, konnte das bestmögliche Vorhersagemodell mit einer Sensitivität von 59,3% und einer Spezifität von 69,9% erreicht werden. Diese Werte würden jedoch bedeuten, dass man immerhin etwa ein Drittel der Patienten falsch zuordnet (sowohl falsch krank als auch falsch gesund). Leider war es nicht möglich, ein Modell zu entwickeln, welches den Anforderungen der Vorhersage genügte, was vermutlich an der extrem kleinen Fallzahl ($N = 27$) von Erkrankungen (= Monoinfektionen durch Oralkeime) im gesamten Patientengut ($N = 1673$) lag. Somit konnte festgestellt werden, dass Patienten mit Prothese häufiger Monoinfektionen durch Oralkeime hatten als die Patienten der Kontrollgruppe, jedoch war nicht zu beurteilen, ob eventuell noch andere Faktoren als das Tragen der Prothese hierbei eine Rolle spielten.

Miteinbeziehung der Polyinfektionen ausschließlich durch Oralkeime

Da die Polyinfektionen der Kontrollgruppe signifikant häufiger eine Oralkeimbeteiligung aufwiesen als die Polyinfektionen der Gruppe der Prothesenträger ($\chi^2(1) = 10,44$, $p = 0,001$), wurden diese Polyinfektionen mit Oralkeimbeteiligung näher betrachtet. Von den insgesamt 31 Polyinfektionen mit Oralkeimbeteiligung (16 bei den 63 Polyinfektionen der Kontrollgruppe und 15 bei den 166 Polyinfektionen der Prothesenträger) konnten bei 21 Infektionen drei und mehr Erreger nachgewiesen werden. Die zehn Polyinfektionen mit

Oralkeimbeteiligung, bei denen nur zwei Erreger nachgewiesen werden konnten, waren in sieben Fällen eine Kombination aus einem Oralkeim und einem Hautkeim. In drei Fällen (zwei Protheseninfektionen und eine infizierte Pseudarthrose) konnten zwei Oralkeime gleichzeitig nachgewiesen werden. Eine Polyinfektion mit drei oder mehr nachgewiesenen Erregern, welche ausschließlich oraler Herkunft waren, gab es nicht. Zuletzt wurden nun statistische Berechnungen unter Einbeziehung der Polyinfektionen, bei welchen ausschließlich Oralkeime nachzuweisen waren, gemacht. Dies geschah, da in extrem seltenen Fällen auch mehr als ein Erreger eine hämatogene Infektion verursachen könnte. Alle anderen Polyinfektionen mit Oralkeimbeteiligung wurden nicht weiter untersucht, da sie Mischungen aus mehreren Erregern verschiedener Lebensräume und somit höchstwahrscheinlich keine hämatogene Infektion mit dem Ursprung Mundhöhle waren. Es zeigte sich, dass die Prothesenträger dieser Studie nicht nur signifikant häufiger Monoinfektionen durch Oralkeime hatten sondern auch signifikant häufiger Infektionen, bei denen ausschließlich Oralkeime nachzuweisen waren, als die Kontrollgruppe ($\chi^2(1) = 9,335$, $p = 0,002$).

4 Diskussion

Periprothetische Infektionen zählen nach wie vor zu den gefürchtetsten Komplikationen in der Endoprothetik. Etwa ein Drittel dieser Infektionen haben eine hämatogene Ursache, das heißt die Erreger gelangen von einem der Prothese entfernten Ort über das Blut zur Prothese und infizieren diese (Lee et al. 2010, S.274). Fast immer sind diese hämatogen verursachten Infektionen monomikrobiell, das heißt nur eine Erregerart ist ursächlich und somit nachzuweisen (Müller et al. 2004, S.306), weshalb in dieser Studie vor allem die Monoinfektionen näher untersucht wurden. In der Literatur wird diskutiert, ob Mundhöhlenkeime, die durch zahnärztliche Eingriffe in die Blutbahn gelangt sind, ebenfalls hämatogene Protheseninfektionen auslösen können und wenn ja wie hoch das Risiko des einzelnen Patienten für eine solche Infektion ist. Bis heute ist die Diskussion deshalb kontrovers hinsichtlich der Frage, ob man Patienten mit einer Endoprothese vor einem zahnärztlichen Eingriff zum Beispiel durch eine Antibiotikaprophylaxe schützen sollte oder nicht (Sendi et al. 2016, S.42ff; Alao et al. 2015, S.217ff; Olsen et al. 2010, S.1ff; Uçkay et al. 2008, S.833ff; Rossi et al. 2005, S.2083ff; Thyne & Ferguson 1991, S.191ff).

Ziel dieser Studie war es daher, die Inzidenz von potentiell hämatogenen Infektionen durch Mundhöhlenkeime bei Endoprothesenträgern im eigenen Krankengut zu untersuchen und auch zu prüfen, ob sie gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Endoprothese tatsächlich ein erhöhtes Risiko für diese Art von Infektion aufweisen. Außerdem sollte geklärt werden, ob nachgewiesene Oralkeime typische parodontalpathogene Bakterien sind.

Dazu wurden Daten erfasst von 996 Prothesenträgern mit klinisch vermuteter periprothetischer Infektion und 677 Patienten mit klinisch vermuteter orthopädischer Infektion ohne Endoprothese, welche in den orthopädischen Stationen des Klinikum rechts der Isar in einem Zeitraum vom 01.01.2009 bis einschließlich 31.03.2014 in Behandlung waren. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf den mikrobiologischen Befunden. Es zeigte sich, dass Prothesenträger tatsächlich häufiger von monomikrobiellen Infektionen durch Mundhöhlenkeime betroffen waren als die Kontrollgruppe. Das Alter, das Geschlecht oder die genaue Prothesenlokalisierung hatten dagegen keinen Einfluss darauf, wer eine Monoinfektion durch Mundhöhlenkeime bekam. Die nachgewiesenen Oralkeime waren größtenteils solche mit geringer Pathogenität bezogen auf Parodontalerkrankungen und Karieserkrankungen, sprich auch in parodontal gesunden Individuen und solchen ohne Kariesaktivität vorzufinden, und ausnahmslos alle dafür bekannt, zahnärztlich verursachte Bakteriämien auslösen zu können.

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Einteilung der Erreger in Gruppen

In bisherigen Studien, die das Erregerspektrum infizierter Endoprothesen untersucht haben, wurden die Erreger meist nach ihrer Spezies, ihren Gram-Eigenschaften oder nach ihrem Stoffwechselverhalten eingeteilt (Peel et al. 2012, S.2388f; Berbari et al. 2010, S.13; Lee et al. 2010, S.274; Stefánsdóttir et al. 2009, S.834ff; Marculescu et al. 2006, S.475).

Da in der Literatur bis dato keinerlei bekannte Einteilung der bei infizierten Endoprothesen nachgewiesenen Erreger nach der Erregerherkunft existiert, wurde für diese Studie eine eigene Einteilung erstellt (siehe Kapitel 2.5). Diese Einteilung lässt Schlüsse daraus ziehen, woher die Bakterien stammen, die die Infektion verursacht haben. Einen sicheren Beweis für die Herkunft der Erreger kann sie jedoch nicht liefern, da manche Erreger, wenngleich oftmals viel seltener oder in geringerer Anzahl, auch in anderen Habitaten zu finden sind als den ihnen hier zugeteilten. Auch ließ sich nicht beweisen, dass Infektionen durch typische Mundhöhlenkeime durch zahnärztliche Behandlungen verursacht worden waren, da die Information, wann der Patient das letzte Mal beim Zahnarzt gewesen war, nicht dokumentiert worden war.

4.1.2 Nachvollziehen des Infektionsweges

Die unterschiedlichen Infektionswege waren leider nicht bei allen Patienten nachvollziehbar. Oftmals fehlte die Angabe, wie lange die infizierte Endoprothese vor der Infektion schon in situ gewesen war, da der Großteil der Patienten zuvor alio loco behandelt worden war. Da es in dieser Studie jedoch hauptsächlich darum ging, das Erregerspektrum infizierter Endoprothesen im Hinblick auf die Erregerherkunft festzustellen, konnten die Daten dieser Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

4.1.3 Limitationen der Studie

In dieser Studie wurden nur Daten von Patienten aus einem Zeitraum von fünf Jahren betrachtet. Daher lassen sich die hier gefundenen Ergebnisse eventuell nicht für andere Populationen verallgemeinern. Zudem handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der nicht alle wünschenswerten Daten wie der Infektionsweg und/oder die Liegedauer der Prothese bei allen Patienten zu eruieren waren.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Patientenalter und Geschlecht

Die Prothesenträger des hier untersuchten Patientenkollektives waren im Durchschnitt 67 Jahre alt. In anderen Studien, welche sich mit infizierten Endoprothesen beschäftigten, konnte ein ähnliches Durchschnittsalter der Patienten mit PJI (= periprothetische Infektion) ermittelt werden, wobei die Werte zwischen 63 und 73 Jahren lagen (Peel et al. 2012, S.2387; Lee et al. 2010, S.274; Stefánsdóttir et al. 2009, S.833; Bernard et al. 2004, S.412). In einem sehr großen Patientenkollektiv von 5.132 Patienten, bei welchen das erste Mal eine Hüft- oder Kniegelenksprothese eingesetzt wurde, konnten Willis-Owen et al. ein Durchschnittsalter von 66 Jahren bei der Primäroperation ermitteln (Willis-Owen et al. 2010, S.1131). Bedenkt man, dass die meisten Infektionen in den ersten beiden Jahren nach Protheseninsertion auftreten (Renz & Trampuz 2015a, S.21), so dürfte hier das durchschnittliche Alter von Patienten mit PJI bei 67 bis 68 Jahren liegen, wie es auch in dieser Studie der Fall war.

In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv an Endoprothesenträgern lag der Frauenanteil bei 59,1% und somit über dem der Männer. Auch andere Studien konnten mehr Frauen unter den Prothesenträgern finden (Peel et al. 2012, S.2387; Stefánsdóttir et al. 2009, S.833). Dass die Frauen bei den Prothesenträgern überwiegen, liegt wahrscheinlich daran, dass Frauen in Deutschland nach wie vor eine höhere Lebenserwartung haben als Männer und somit mehr Frauen in ein Alter kommen, in dem auch der Bedarf nach endoprothetischen Versorgungen steigt (Nowossadeck & Simonson 2016, S.8). Auch Falbrede et al. konnten bestätigen, dass in Deutschland mehr Frauen und eher ältere Personen eine Prothese erhalten (Falbrede et al. 2011, S.797).

Die Patienten der Kontrollgruppe waren mit 49 Jahren deutlich jünger als die Prothesenträger. Dies lag vermutlich an den vielschichtigen Krankheitsbildern der Kontrollgruppe, welche oftmals auch junge Patienten betreffen können (Frakturen, Osteomyelitiden, Tumore). Durch die Inhomogenität dieser Gruppe ließ sich das Alter auch schwer mit dem anderer Studien vergleichen, da es keine Studien mit vergleichbarer Kontrollgruppe gibt. Das Durchschnittsalter von Patienten mit postoperativen Wundinfektionen nach orthopädischen Operationen wurde von Scott et al. jedoch mit 67 Jahren auch wesentlich höher angegeben als in der hier vorgestellten Studie (Scott et al. 2001, S.2).

4.2.2 Verteilung der unterschiedlichen Prothesenarten

Unter den Prothesenträgern hatten 52% eine Hüftprothese und 44% eine Knieprothese (Verhältnis Hüft- zu Knieprothese etwa 1,18:1). Dies entspricht in etwa dem Verhältnis von in Deutschland im Jahr 2008 primär implantierten Hüft- und Knieprothesen, nämlich 1,11:1 (Falbrede et al. 2011, S.794). Angesichts der Tatsache, dass das Risiko für Knieprotheseninfektionen jedoch als höher bewertet wird als das für Hüftprotheseninfektionen (Renz & Trampuz 2015a, S.21), hätte die Anzahl der Knieprothesen mit Verdacht auf eine Infektion noch höher sein müssen. So war es auch in einer Studie von Lee et al. der Fall, welche 63% Knieprothesenträger und nur 37% Hüftprothesenträger mit Infektion in ihrer Studie aufzuweisen hatten. Jedoch handelte es sich dabei mit 93 Patienten um ein relativ kleines Patientenkollektiv (Lee et al. 2010, S.274). Peel et al. hatten in ihrem Patientenkollektiv von immerhin 163 Patienten dagegen auch deutlich mehr Hüft- als Knieprothesen nachzuweisen – nämlich 77% zu 23% (Peel et al. 2012, S.2387). Allerdings handelte es sich sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Studie von Peel et al. und Lee et al. um Patienten aus lediglich einem Klinikum. Eine Erweiterung der Daten um Patienten in Kliniken deutschlandweit würde vielleicht einen höheren Anteil an Knieprothesenträgern hervorbringen. Es sollte auch nicht unerwähnt bleiben, dass in Deutschland, bezogen auf die Einwohnerzahl, mehr Hüftprothesen implantiert werden als zum Beispiel in den USA (siehe Kapitel 1.1.1). Dies könnte ebenfalls den erhöhten Anteil an Hüftprothesenträgern in dieser Studie erklären.

Der geringe Anteil (4%) an anderen Endoprothesen spiegelt wieder, dass Hüft- und Knieprothesen nach wie vor die Hauptprothesenarten sind, die implantiert werden. So wurden dem norwegischen Prothesenregister in den Jahren von 1994 bis 2006 zum Beispiel nur 562 Ellbogenprothesen gemeldet (Fevang et al. 2009, S.449) und von 1994 bis 2007 wurden etwa fünf Mal so viele Schultergelenksprothesen, nämlich 2.425, in Norwegen verzeichnet (Irlenbusch 2013, S.507). Dagegen wurden in den Jahren 1994 bis 2005 in Norwegen nur 257 Sprunggelenksendoprothesen registriert (Fevang et al. 2007, S.575). Demgegenüber standen ebenfalls in Norwegen 24.294 Knieprothesen in den Jahren 1994 bis 2008 und 84.492 Hüftprothesen in den Jahren von 1987 bis 2008 (Schrama et al. 2010, S.474). Berücksichtigt man die unterschiedlichen Zeitspannen und rechnet mit einem jährlichen Durchschnitt, so stehen in Norwegen 271 Endoprothesen des Schulter-, Ellbogen- oder Sprunggelenkes 5.758 Hüft- oder Kniegelenksprothesen gegenüber. Der Anteil mit 4,5% anderen Endoprothesen ist also dem dieser Studie sehr ähnlich.

4.2.3 Kontrollgruppe

Patienten mit orthopädischen Infektionen, welche keine Endoprothese hatten, bildeten die Kontrollgruppe. Hierbei handelte es sich ausschließlich um erkrankte Patienten mit Infektionsverdacht. Berbari et al. hatten in ihrer Studie, die zur Abschätzung des Risikos von PJI nach Zahnarztbesuchen dienen sollte, als Kontrollgruppe Prothesenträger ohne Hinweis auf eine Infektion gewählt (Berbari et al. 2010, S.8). Andere Autoren, die sich mit dem Zusammenhang von zahnärztlichen Behandlungen und Endoprotheseninfektionen beschäftigten, betrachteten ausschließlich die absoluten Zahlen solcher Infektionen bei infizierten Endoprothesen oder Endoprothesen allgemein ohne eine Kontrollgruppe zu generieren (LaPorte et al. 1999, S.56f; Deacon et al. 1996, S.1761ff; Thyne & Ferguson 1991, S.191ff; Jacobson et al. 1986, S.414). Um aber eine Aussage darüber treffen zu können, ob Prothesenträger anfälliger für Oralkeiminfektionen sind als Menschen ohne Prothese, wurde für diese Studie eine prothesenfreie Kontrollgruppe ausgewählt. Die Gemeinsamkeit von Kontrollgruppe und Prothesenträgern war hier die vermutete orthopädische Infektion. Dabei setzte sich die Kontrollgruppe aus vier Teilgruppen zusammen, welche teilweise einzeln mit den Prothesenträgern verglichen wurden: den Patienten mit Gelenkinfektionen, den Patienten mit Tumoren, den Patienten mit gelenkfernen Knocheninfektionen und den Patienten mit Fremdmaterial in situ.

Patienten mit Fremdmaterial in situ scheinen auf den ersten Blick der Gruppe der Prothesenträger sehr ähnlich, denn in beiden Patientengruppen befindet sich ein größtenteils metallener Fremdkörper innerhalb des Körpers. Die Oberfläche von Materialien zur Frakturfixation ist jedoch viel kleiner als die einer Gelenkprothese. Arciola et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass Knie- und Hüftprothesenträger eine homogene Gruppe darstellten, es jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen Prothesenträgern, Patienten mit Fremdmaterialien zur Frakturfixation und Patienten ganz ohne Fremdmaterial gibt, was das Erregerspektrum von Infektionen betrifft (Arciola et al. 2005, S.1095).

Auch bei Arciola et al. war der Großteil der Infektionen, nämlich 84%, monomikrobiell (Arciola et al. 2005, S.1093). Der Anteil an polymikrobiellen Infektionen war in der Studie von Arciola et al. mit knapp 17% zwar deutlich geringer als in der hier vorliegenden Untersuchung mit 38%, jedoch konnten auch sie feststellen, dass das Verhältnis von Mono- zu Polyinfektionen in allen Patientengruppen beinahe gleich war (Arciola et al. 2005, S.1093).

4.2.4 Erregernachweis allgemein und im Bezug zum Alter

Bei 56% der Prothesenträger und sogar bei 76% der Kontrollgruppe gelang es nicht, Erreger nachzuweisen und zu identifizieren. Der Anteil an kulturnegativen Infektionen war damit gegenüber anderen Studien sehr hoch. Corvec et al. beschreiben Prozentsätze an kulturnegativen Isolaten bei vermutlich infizierten Endoprothesen von 10-30% (Corvec et al. 2012, S.925). Peel et al. und Stefansdottir et al. hatten sogar mit Prozentangaben von 7% und 9% noch weniger kulturnegative Isolate in ihren Untersuchungsgruppen (Peel et al. 2012, S.2389; Stefánsdóttir et al. 2009, S.834). Die große Anzahl an negativen Isolaten in der hier vorgestellten Studie könnte verschiedene Gründe haben. Zum einen waren viele Patienten oftmals alio loco vorbehandelt worden und hatten bereits Antibiotika erhalten, was den Erregernachweis enorm erschwert (Malekzadeh et al. 2010, S.2044). Zum anderen wurden neue und äußerst effiziente Nachweismethoden wie die Sonikation erst Anfang 2014 in der Klinik eingeführt – also gegen Ende dieser Studie. Mittlerweile sind die Vorteile der Sonikation bezüglich des Erregernachweises jedoch hinreichend bekannt (Renz et al. 2015, S.22; Janz et al. 2013, S.2023; Trampuz et al. 2007, S.654). Auch wurden die hier verarbeiteten Proben zu Beginn der Studie nur fünf und später dann zehn Tage lang bebrütet. In der Literatur wird jedoch mittlerweile eine Bebrütungszeit von vierzehn Tagen empfohlen (Schäfer et al. 2008, S.1406). Zudem wurden eventuell nicht ausreichend Biopsien entnommen, welche jedoch nach heutigem Wissen dem Goldstandard in der mikrobiologischen Diagnostik entsprechen (Renz et al. 2016b, S.816f). Allerdings war die Nachweisrate von Erregern in dieser Studie bei den Biopsien nahezu identisch mit der bei den Abstrichen – hier konnte also kein Vorteil einer Biopsieentnahme gegenüber einer Abstrichentnahme bestätigt werden. Die Gründe hierfür sind unbekannt.

Dass die Anzahl an Patienten mit nachgewiesenen Erregern in der Kontrollgruppe noch einmal um einiges geringer war als in der Gruppe der Prothesenträger, könnte dennoch vor allem daran liegen, dass hier seltener Biopsien zur mikrobiologischen Diagnostik dienten als bei den Prothesenträgern. Bei den Prothesenträgern wurden bei etwa 56% der Fälle Biopsien entnommen und in der Kontrollgruppe nur bei 19%. Zudem könnten die unterschiedlichen Krankheitsbilder der Kontrollgruppe ursächlich sein. In der Gruppe der gelenkinternen Erkrankungen kamen häufig septische Arthritiden vor, welche immer einen Notfall darstellen und meist augenblicklich mit Spülungen und Antibiotika behandelt werden (Shirtliff & Mader 2002, S.537). Erfolgte keine ausreichende Probeentnahme (Gelenkpunktat, Blutkultur) für die mikrobiologische Diagnostik vor Beginn der antibiotischen Therapie, ist dann ein Erregernachweis oftmals extrem erschwert. Dasselbe gilt für Osteomyelitiden, eine häufige

Erkrankung in der Gruppe der gelenkexternen Erkrankungen – auch hier sollte schnell mit einer antibiotischen Behandlung begonnen werden, welche dann wiederum bei eventuell folgenden Biopsien eine Erregerbestimmung extrem erschwert (Carek et al. 2001, S.2416f). Trotz aller diagnostischen Maßnahmen kann der Erreger oft nur bei zwei Drittel der Fälle von septischen Arthritiden und Osteomyelitiden nachgewiesen werden (Bonhoeffer et al. 2001, S.580). Erschwerend kommt beim Erregernachweis der Osteomyelitis noch hinzu, dass die Erreger sich intrazellulär in den Osteoblasten aufhalten können und so ungleich schwerer zu detektieren und zu behandeln sind (Ellington et al. 2006, S.88). Auch die Fremdmaterialträger bieten diagnostische Schwierigkeiten. Sitzen die Erreger auf dem Fremdmaterial, sind sie ähnlich wie beim periprothetischen Infekt oft nur schwer zu erfassen. Auch hier verbessert die Sonikation die Diagnostik (Kleber et al. 2015, S.928).

Ein positiver Erregernachweis korrelierte in dem hier vorgestellten Patientengut mit steigendem Alter der Patienten. Dies war zu erwarten. Mit längerer Prothesenliegedauer steigt auch das kumulative Infektionsrisiko (Renz & Trampuz 2015a, S.21) und zudem sind ältere Patienten allgemein infekтанfälliger als jüngere (Kwetkat 2010, S.50). So konnten Khan et al. in ihrer Studie über Infektionen in der orthopädischen Implantatchirurgie ebenfalls einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Alter und Infektionshäufigkeit feststellen (Khan et al. 2008, S.24). Eventuell war das deutlich höhere Durchschnittsalter in der Gruppe der Prothesenträger ebenfalls ein Faktor, weshalb in der Kontrollgruppe weniger Erreger nachgewiesen werden konnten.

Im Gegensatz zur Problematik, dass manche Erreger, obwohl vorhanden, eventuell nicht nachgewiesen wurden, ließ sich jedoch auch trotz sorgfältiger und gewissenhafter Vorgehensweise mit Einbeziehung von Klinik, Labor, Bildgebung, Histologie und Zytologie nicht komplett ausschließen, dass es sich bei manchen mikrobiologischen Befunden um eine Kontamination gehandelt haben könnte. Da, wie auch in dieser Studie gezeigt werden konnte, ein Großteil der Infektionserreger der periprothetischen Infektionen der Hautflora angehört, sind bei Probengewinnung eingebrachte Kontaminationen teilweise nur schwer vom tatsächlichen Erreger zu unterscheiden (Frommelt 2008, S.1032). Die Kontaminationsproblematik betrifft also hauptsächlich die Hautkeime und nicht die Oralkeime. Durch Entnahme mehrerer verschiedener Proben wann immer möglich, die penible Einhaltung der Hygienerichtlinien und durch Miteinbeziehung sämtlicher klinischer und labordiagnostischer Aspekte in die Diagnosestellung, wie auch in der Literatur empfohlen (Frommelt 2008, S.1030ff), wurde das Problem der Kontamination so gering wie möglich gehalten.

4.2.5 Verhältnis der unterschiedlichen Infektionen

17% aller hier untersuchten 996 Prothesenträger hatten eine Polyinfektion. Insgesamt waren 38% der 437 nachgewiesenen Infektionen bei den Prothesenträgern Polyinfektionen. Jede dritte mikrobiologisch nachgewiesene Infektion in diesem Patientenkollektiv an Prothesenträgern war also eine polymikrobielle Infektion. Diese Zahl ist relativ hoch. Auch Peel et al. wiesen in ihrer australischen Studie von 2012 einen ähnlich hohen Anteil an polymikrobiellen Infektionen nach (36%) und vermuteten, dass die gefundenen Unterschiede zu anderen Studien durch unterschiedliche Krankenhäuser in unterschiedlichen Ländern zustande kamen (Peel et al. 2012, S.2389). Marculescu und Cantey fanden in ihrer Studie zu polymikrobiellen Protheseninfektionen nur einen Anteil von 20% Polyinfektionen unter allen Protheseninfektionen und stellten zudem fest, dass polymikrobielle Infektionen fast immer Frühinfektionen sind (Marculescu & Cantey 2008, S.1398). Stefánsdóttir et al. konnten in ihrem Patientenkollektiv von 426 Knieprothesen mit Verdacht auf PJI dagegen sogar nur 6% polymikrobielle Infektionen finden (Stefánsdóttir et al. 2009, S.834). Der große Anteil an polymikrobiellen Infektionen in diesem Patientengut könnte dadurch zustande gekommen sein, dass viele Patienten erst nach nicht ausreichend zufriedenstellenden Vorbehandlungen alio loco in das Klinikum rechts der Isar gekommen waren, welches als Haus der Supramaximalversorgung vor allem auch komplexe Fälle behandelt. Zum einen waren das womöglich besonders schwere oder hartnäckige Fälle und zum anderen besteht die Möglichkeit, dass durch die vielen erfolglosen Vorbehandlungen weitere Erreger eine ursprünglich monomikrobielle Infektion sekundär infiziert haben. So können durch Arthroskopien und Gelenkpunktionen ebenfalls Bakterien in ein Gelenk gelangen (Paul et al. 2008, S.1048; Bernau & Heeg 2003, S.548). Zudem besteht bei jeder chirurgischen Intervention das Risiko einer perioperativen Infektion (Greene 2012, S.384).

Prothesenträger hatten allgemein mehr nachgewiesene Erreger als die Patienten der Kontrollgruppe und somit sowohl mehr mikrobiologisch gesicherte Polyinfektionen als auch Monoinfektionen. Bei den Prothesenträgern könnte die erhöhte Anzahl an Monoinfektionen auch daran liegen, dass bei ihnen höchstwahrscheinlich deutlich mehr hämatogene Infektionen vorgelegen hatten als in der Kontrollgruppe. Marculescu und Cantey fanden heraus, dass die Inzidenz von Monoinfektionen mit der Liegedauer der Prothese steigt und die der polymikrobiellen eher abnimmt (Marculescu & Cantey 2008, S.1398) – ein Indiz, dass dafür sprechen könnte, dass monomikrobielle Infektionen eher hämatogene (Spät-)Infektionen sind. Die Kontrollgruppe hatte im Gegensatz zu den Prothesenträgern jedoch vermehrt frisch

operativ versorgte Erkrankungen, was einen perioperativen Infektionsweg wahrscheinlicher macht.

4.2.6 Erregerspektrum in Bezug auf die Erregerarten

Der Großteil der Monoinfektionen der Prothesenträger, nämlich 47%, war durch koagulase-negative Staphylokokken verursacht worden. Damit ähnelt das Ergebnis sehr den Angaben von Trampuz und Zimmerli, welche den Anteil an durch koagulase-negative Staphylokokken verursachten Infektionen (nur auf die kulturpositiven Monoinfektionen bezogen) ebenfalls auf bis zu 56% schätzten (Trampuz & Zimmerli 2005, S.244).

Der Anteil an Monoinfektionen durch *Staphylococcus aureus* ähnelte mit 15% ebenfalls prozentual den von Corvec et al. (12-23% aller Infektionen) sowie von Trampuz und Zimmerli (12-23% aller Infektionen) angegebenen Werten (Corvec et al. 2012, S.925; Trampuz & Zimmerli 2005, S.244).

Monoinfektionen durch gramnegative Stäbchen hatten etwa 6% der Prothesenträger dieser Studie. Trampuz und Zimmerli geben bei ihrer Betrachtung aller Infektionen ebenfalls einen Wert von 3-6% an (Trampuz & Zimmerli 2005, S.244).

Der Anteil an Anaerobiern unter den kulturpositiven Monoinfektionen lag mit 11 % deutlich über dem mit 3% bis 8% angegebenen Wert anderer Studien und Literaturübersichten (Peel et al. 2012, S.2389; Corvec et al. 2012, S.925; Stefánsdóttir et al. 2009; Trampuz & Zimmerli 2005, S.244). Lediglich Geipel und Herrmann schätzten den Anteil an durch Anaerobier ausgelösten Monoinfektionen, auch hier ohne Berücksichtigung der polymikrobiellen und kulturnegativen Infektionen, auf bis zu 13,3% (Geipel & Herrmann 2004, S.1419).

Die Rate an durch Enterokokken ausgelöste Monoinfektionen war in dieser Studie mit etwa 3% niedriger als in anderen Studien, welche Zahlen von 4% bis 9% angeben (Tande & Patel 2014, S.309; Peel et al. 2012, S.2389; Stefánsdóttir et al. 2009, S.834).

Der Anteil an durch Streptokokken ausgelösten Monoinfektionen betrug in dieser Studie 10%. Damit wurden bezogen auf die Monoinfektionen fast gleich viele Streptokokkeninfektionen nachgewiesen wie in anderen Studien (von etwa 7% bis 13%), welche sich mit dem Erregerspektrum von Endoprotheseninfektionen befassten (Peel et al. 2012, S.2389; Corvec et al. 2012, S.925; Stefánsdóttir et al. 2009, S.834; Trampuz & Zimmerli 2005, S.244). Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten die Prothesenträger über doppelt so viele durch Streptokokken ausgelöste Monoinfektionen. Diese durch Streptokokken verursachten Monoinfektionen treten meist nicht während der Protheseninsertion auf sondern erst später

durch zum Beispiel Streptokokken-Bakteriämien (Everts et al. 2004, S.212). Auch andere Autoren konnten feststellen, dass Streptokokken dreimal so häufig bei Spätinfektionen, welche ja sehr wahrscheinlich hämatogener Natur sind, vorkommen wie bei Frühinfektionen (Jacobsen & Murray 1980, S.131). Da Streptokokken typische Mundhöhlenbewohner sind (Dewhirst et al. 2010, S.5005; Aas et al. 2005, S.5721), liegt es daher nahe, dass die Mundhöhle in vielen dieser Fälle der Infektionsursprung sein konnte.

Deutlich war in dieser Studie auch die größere Anzahl an durch *Staphylococcus aureus* verursachten Infektionen in der Kontrollgruppe gegenüber den Prothesenträgern. Auch Arciola et al. konnten bestätigen, dass sich bei infizierten Knie- und Hüftprothesen seltener das Bakterium *Staphylococcus aureus* nachweisen ließ als bei Infektionen von Fremdkörpern zur Frakturfixation wie Nägeln und Schrauben (Arciola et al. 2005, S.1095). Bei Khan et al. war der am häufigsten vorkommende Erreger bei orthopädischen nicht Prothesen-assoziierten jedoch Fremdkörper-assoziierten Infektionen das Bakterium *Staphylococcus aureus* (Khan et al. 2008, S.25). Dies hängt höchstwahrscheinlich damit zusammen, dass *Staphylococcus aureus* weniger auf einen Biofilm angewiesen und eher im planktonischen Zustand vorzufinden ist als koagulase-negative Staphylokokken wie zum Beispiel *Staphylococcus epidermidis* (Clauss et al. 2010, S.3796). Das virulentere Bakterium *Staphylococcus aureus* ist weniger auf Fremdmaterial angewiesen als *Staphylococcus epidermidis* (Vandecasteele et al. 2003, S.730), weshalb es womöglich in der Gruppe mit keinem oder nur kleinem Fremdmaterial häufiger zu finden war. Allgemein ist das Bakterium *Staphylococcus aureus* bei den Erkrankungen der Kontrollgruppe wie den septischen Arthritiden, Osteomyelitiden oder posttraumatischen Infektionen wie zum Beispiel offenen Frakturen der häufigste Infektionserreger (Lew & Waldvogel 2004, S.370ff; Verdrengh & Tarkowski 1997, S.2517; Gustilo & Anderson 1976, S.454). Bei Endoprotheseninfektionen sind dies hingegen die koagulase-negativen Staphylokokken wie zum Beispiel *Staphylococcus epidermidis* (Lew & Waldvogel 2004, S.370).

4.2.7 Erregerspektrum in Bezug auf die Erregerherkunft

Die mit Abstand am häufigsten nachgewiesenen Erreger bei den Patienten mit positivem Erregernachweis waren die Hautkeime, welche bei etwa neun von zehn polymikrobiellen Infektionen nachgewiesen wurden sowie drei Viertel aller Monoinfektionen auslösten. Da die meisten Staphylokokken typische Bewohner der menschlichen Haut sind (Köhler W. et al. 2001, S.242) und Staphylokokken nachgewiesenermaßen den Großteil an periprothetischen Infektionen ausmachen (Corvec et al. 2012, S.925; Trampuz & Zimmerli 2005, S.244), war

dieses Ergebnis zu erwarten. Auch in dieser Studie kam der große Prozentsatz an Hautkeimen vor allem durch den hohen Anteil an Staphylokokkeninfektionen zustande. Corynebakterien und Propionibakterien waren nach den Staphylokokken die zweithäufigsten Hautkeime, jedoch zahlenmäßig sehr viel seltener nachzuweisen. In der Literatur finden sich Werte von durch Staphylokokken ausgelösten Protheseninfektionen zwischen 40% und 66% (Tande & Patel 2014, S.309; Peel et al. 2012, S.2389; Corvec et al. 2012, S.925; Stefánsdóttir et al. 2009, S.834; Trampuz & Zimmerli 2005, S.244; Geipel & Herrmann 2004, S.1419).

Staphylokokken, vor allem *Staphylococcus aureus*, sind die häufigste Ursache bei den akuten hämatogenen periprothetischen Infektionen, wobei vermutlich meist Geschwüre der unteren Extremitäten die Eintrittspforte darstellen (Stefánsdóttir et al. 2009, S.834, 838). Jedoch können Staphylokokken-Bakterämien ihren Ursprung auch in der Mundhöhle haben (Lockhart et al. 2008, S.3123) und auf diesem Wege sogar Endoprothesen infizieren (Jacobsen & Murray 1980, S.131). Die Dunkelziffer an hämatogenen Staphylokokkeninfektionen, welche durch orale Staphylokokken verursacht worden sind, ist nicht bekannt. Es könnte also sein, dass einige der Infektionen, deren Ursprungsort in dieser Studie mit „Haut“ angegeben wurde, tatsächlich oralen Ursprungs waren. Auch Jacobsen und Murray fanden in ihrer Studie doppelt so viele Spätinfektionen durch *Staphylococcus aureus* wie Frühinfektionen durch diesen Erreger und vermuten ebenfalls neben Hautverletzungen auch die Mundhöhle und oberen Atemwege als Ursprung (Jacobsen & Murray 1980, S.132).

Ebenso könnten auch Infektionen durch Propionibakterien (mittlerweile auch als Cutibakterien bezeichnet) oder dem Bakterium *Enterococcus faecalis* einen oralen Ursprung gehabt haben. Denn beide Bakterien sind häufige Erreger von infizierten Wurzelkanälen (Beer et al. 2004, S.12; Debelian et al. 1995, S.144) und können gelegentlich nach Wurzelkanalbehandlungen (Debelian et al. 1995, S.145) oder nach Dentalbehandlungen wie Scaling (Forner et al. 2006, S.405) im Blut nachgewiesen werden.

4.2.8 Hüft- und Knieprothesen und Unterschiede in Bezug auf diese beiden Prothesenarten

Hinsichtlich des Verteilungsmusters der verschiedenen Infektionen (Monoinfektion, Polyinfektion, kulturnegative Isolate) gab es keinen Unterschied zwischen Hüft- und Knieprothesenträgern in der hier vorgestellten Studie. Jedoch waren die Patienten mit Knieprothesen im Durchschnitt jünger als die Patienten mit Hüftprothesen. In Deutschland ist das Kniegelenk nach wie vor das Gelenk, das am häufigsten von einer Osteoarthritis betroffen ist, gefolgt vom Hüftgelenk (Engelhardt 2003, S.173). Eine Gonarthrose (= Arthrose des

Kniegelenkes) tritt dabei häufiger schon bei jüngeren Menschen auf als eine Coxarthrose (= Arthrose des Hüftgelenkes), was das jüngere Alter der Knieprothesenträger erklären kann (Sun et al. 1997, S.187). Auch im Erregerspektrum unterschieden sich die beiden Prothesenarten. In infizierten Knieprothesen waren deutlich häufiger Hautkeime nachzuweisen, wohingegen die Infektionen der Hüftprothesen öfter durch Darm – und Urogenitaltraktkeime verursacht worden waren. Dies könnte in der räumlichen Nähe der jeweiligen Prothesenarten zu den Erregerherkunftsorten begründet sein. So trennt eine Knieprothese sehr viel weniger Gewebe von der Hautoberfläche als eine Hüftprothese, was die deutlich höhere Zahl an Infektionen durch Hautkeime erklären kann. Eine Hüftprothese dagegen liegt sehr viel näher am Darm und Urogenitaltrakt als eine Knieprothese. Die Hautflora im Bereich einer Hüftprothese wird durch die Nähe des Darmausganges mitbestimmt. Gerade nach der Defäkation befinden sich hier große Mengen an Bakterien der intestinalen Flora (Selwyn & Ellis 1972, S.139). Vermutlich finden sich daher vor allem auch bei älteren und somit auch häufiger inkontinenten Patienten vermehrt Fäkalkeime auf der Haut.

4.2.9 Andere Endoprothesen

Bei den Endoprothesen, welche weder Knie- noch Hüftprothesen waren, kamen doppelt so viele Polyinfektionen vor wie bei den Hüft- und Knieprothesen und etwas weniger Monoinfektionen. Dies ist höchstwahrscheinlich in den Prothesenarten begründet, welche in dieser Gruppe vorkamen. So haben Patienten mit Sprunggelenks- und Ellbogenprothesen ein höheres Risiko für Infektionen als Patienten mit Hüftgelenksprothesen (Renz & Trampuz 2015a, S.21). Außerdem waren vierzehn der siebenunddreißig anderen Endoprothesen sogenannte „Großprothesen“ oder „Megaprothesen“, deren Ausdehnung und Oberfläche deutlich über der der gewöhnlichen Hüft- und Knieprothesen liegt. Das Infektionsrisiko für Megaprothesen ist gegenüber den üblichen Hüft- und Knieprothesen deutlich erhöht, was vermutlich an der größeren Knochen- und Gewebeschädigung bei der Implantation und der größeren Oberfläche der Prothesen liegt (Heisel et al. 2006, S.452). Gerade auch das perioperative Infektionsrisiko ist durch eine größere Gewebeschädigung und einen größeren operativen Zugang erhöht (Heppert 2012, S.18). Da polymikrobielle Infektionen eher perioperativ auftreten (Marculescu & Cantey 2008, S.1403), lässt sich somit der hohe Anteil an Polyinfektionen gut erklären. Dass bei den Trägern anderer Endoprothesen überdurchschnittlich viele Hautkeime nachgewiesen werden konnten, welche die typischen Erreger perioperativer Infektionen sind (Greene 2012, S.384), spricht ebenfalls für die Theorie, dass diese Patienten vor allem perioperative Infektionen hatten. Pilzinfektionen bei

Endoprothesen sind sehr selten (Phelan et al. 2002, S.930). Umso bemerkenswerter ist es, dass gerade die Megaprothesen in dem hier vorgestellten Patientengut sehr häufig durch Pilze infiziert waren. Bei knapp zwei Drittel der Megaprothesen ließ sich nämlich *Candida albicans* nachweisen. Auch hierfür könnten die große Prothesenoberfläche sowie der größere operative Zugang und die vermehrte Gewebeschädigung verantwortlich sein (Heisel et al. 2006, S.452). Ein weiterer Faktor könnte der Immunstatus der Patienten sein. Megaprothesen werden häufig bei Patienten mit Tumoren implantiert (Hillmann & Ipach 2015, S.375). Diese Patienten sind als Folge ihrer malignen Erkrankung durch diese selbst oder durch Radio- oder Chemotherapie oft immungeschwächt (Steinmann & Kabelitz 2001, S.1406) und somit anfälliger für Infektionen. Auch eine verlängerte OP-Dauer erhöht das Risiko eine Protheseninfektion zu erleiden hochsignifikant (Kurtz et al. 2010, S.54).

4.2.10 Spektrum an gefundenen Oralkeimen und orale Bakteriämien

Die in dieser Studie nachgewiesenen Oralkeime, welche die 24 Monoinfektionen durch Mundhöhlenkeime bei den Prothesenträgern auslösten, waren größtenteils Streptokokken (88%). Aber auch jeweils eine Protheseninfektion durch *Lactobacillus gasseri*, einem der am häufigsten nachweisbaren *Lactobacillus* spp. in einer gesunden Mundhöhle (Koll-Klais et al. 2005, S.360), *Fingoldia magna*, *Gemella morbillorum* und *Actinomyces radingae* war in dem hier vorgestellten Patientengut unter den Prothesenträgern zu finden.

Auffallend war dabei, dass die hochvirulenten Parodontalpathogene, nämlich *Porphyromonas* spp. und *Tannerella* spp. bei keinem Patienten nachgewiesen wurden. Die angewendeten mikrobiologischen Testverfahren machten jedoch mit einer Ausnahme einen Nachweis aller relevanten oralen Keime möglich. Der Nachweis der besonders anspruchsvollen und schwer anzüchtbaren Treponemen, wie zum Beispiel dem ebenfalls parodontalen Problemkeim *Treponema denticola*, wäre durch die angewendeten mikrobiologischen Testverfahren nicht möglich gewesen. Da allerdings auch die beiden anderen Bakterien des sogenannten „roten Komplexes“ der Parodontitis nicht gefunden werden konnten, ist es unwahrscheinlich, dass die Treponemen an den hier untersuchten Infektionen beteiligt waren. Auch Bakterien aus den anderen Komplexen der Parodontitis waren nicht bei den Monoinfektionen der Prothesenträger nachzuweisen mit einer Ausnahme: Alle Bakterien des gelben Komplexes, welcher bei der Parodontitis eine eher untergeordnete Rolle spielt und dessen Bakterien auch viel in oraler Plaque parodontitisfreier Menschen nachzuweisen sind, wurden bei den Monoinfektionen nachgewiesen. Dabei handelt es sich ausschließlich um Streptokokken. Klinisch interessant war bei allen Streptokokkeninfektionen (nicht nur denen des gelben

Komplexes der Parodontitis) vor allem ein Fall einer hämatogenen Spätinfektion einer Hüft-TEP durch den typischen Karieshaupterreger *Streptococcus mutans*.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die nachgewiesenen Oralkeime nicht die typischen hochaggressiven Parodontalkeime waren, sondern eher Bewohner einer jeden gesunden Mundhöhle. Ausnahmslos alle der hier nachgewiesenen Oralkeime sind typische Erreger, die nach zahnärztlichen Eingriffen auch regelmäßig im Blut gefunden werden können (Lockhart et al. 2008, S.3123; Forner et al. 2006, S.405; Rajasuo et al. 2004, S.172; Tomas et al. 2004, S.333; Debelian et al. 1995, S.145f). Unklar bleibt, ob die durch Oralkeime ausgelösten Monoinfektionen durch Zahnbehandlungen verursacht worden waren.

4.2.11 Monoinfektionen durch Oralkeime

Unter den Prothesenträgern waren die zweithäufigste Ursache für Monoinfektionen, nach den Hautkeimen, die Oralkeime. Gegenüber der Kontrollgruppe wiesen die Prothesenträger fast drei Mal so viele durch Oralkeime verursachte Monoinfektionen auf. Dies spiegelt auch die Tatsache wider, dass die Prothesenträger auch deutlich mehr Streptokokkeninfektionen aufwiesen. Streptokokken sind schließlich die häufigsten Bewohner der menschlichen Mundhöhle (Dewhirst et al. 2010, S.5005). Everts et al. konnten feststellen, dass Streptokokkeninfektionen meist nicht perioperativ entstehen sondern später, was für die These der hämatogenen Infektionen bei den Oralkeiminfektionen spricht (Everts et al. 2004, S.212). Im vorliegenden Krankengut waren 2,4 % aller Prothesenträger von einer solchen Infektion betroffen, was 5,5% aller Prothesenträger mit nachgewiesenen Erregern betraf. Betrachtete man nur die Infektionen der Prothesenträger, die theoretisch hämatogen hätten sein können (i.e. die Monoinfektionen), waren es immerhin 8,9% bei den Monoinfektionen, welche durch Oralkeime ausgelöst worden waren.

Andere Studien versuchten die Inzidenz von hämatogenen Protheseninfektionen nach zahnmedizinischen Behandlungen herauszufinden. Waldman et al. gehen davon aus, dass 0,2% der Knieprotheseninfektionen durch eine vorangegangene Zahnbehandlung verursacht waren (Waldman et al. 1997, S.170). Nur auf die Patienten mit nachgewiesener Spätinfektion bezogen waren dies immerhin 12% der späten Protheseninfektionen, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit (zeitlicher Zusammenhang zu Zahnbehandlung und Infektion durch typische Mundhöhlenkeime) durch einen Zahnarztbesuch verursacht waren (Waldman et al. 1997, S.166). Andere Untersuchungen der gleichen Forschergruppe mit ähnlichem Vorgehen ergaben, dass immerhin 6% der Spätinfektionen in Zusammenhang zu Zahnarztbesuchen standen und auch durch Mundhöhlenkeime ausgelöst waren (LaPorte et al. 1999, S.57).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv entwickelten 0,1% der Patienten, welche eine Prothese erhalten hatten, eine Infektion, welche auf einen Zahnarztbesuch zurückzuführen war (LaPorte et al. 1999, S.57). Da in der hier vorgestellten Studie aber bei den vierundzwanzig Prothesenträgern mit Monoinfektionen durch Oralkeime nicht nachzuvollziehen war, ob sie zuvor einen Zahnarzt aufgesucht hatten, lassen sich diese Studien schlecht vergleichen. Ein weiterer Unterschied war, dass bei den anderen Studien erfasst wurde, ob es sich um Spätinfektionen handelte oder nicht. Dabei wurde allerdings nicht berücksichtigt, dass hämatogene Infektionen nicht selten auch schon in den ersten beiden Jahren nach Protheseninsertion auftreten (Deacon et al. 1996, S.1763), sondern nur solche Infektionen näher betrachtet, welche über zwei Jahre nach Protheseneinlage auftraten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Inzidenz von Oralkeimmonoinfektionen laut LaPorte et al. und Waldmann et al. allgemein sehr niedrig ist (LaPorte et al. 1999, S.57; Waldman et al. 1997, S.166ff). Zwischen 6% und 11% der Spätinfektionen werden demnach höchstwahrscheinlich durch einen Zahnarztbesuch ausgelöst und vermutlich 0,1% bis 0,2% der Patienten, die heute eine Prothese erhalten, werden in ihrem Leben eine durch eine Zahnbehandlung verursachte Protheseninfektion erleiden (LaPorte et al. 1999, S.57; Waldman et al. 1997, S.166,170). Bei jährlich 150.000 implantierten Knieprothesen und 170.000 implantierten Hüftprothesen in Deutschland und 0,1 – 0,2% an durch eine Zahnbehandlung ausgelösten Infektionen, wären also jährlich zwischen 320 und 640 Patienten in Deutschland betroffen. Durch die Daten der hier vorgestellten Studie kommt man auf ähnliche Zahlen. Jährlich wurden in der hier vorgestellten Untersuchung etwa 87 Patienten mit einer Protheseninfektion mit nachgewiesenen positivem Erregernachweis behandelt (437 Patienten in fünf Jahren), wovon fünf im Jahr eine Monoinfektion durch einen Oralkeim hatten. Dies macht einen Anteil an Monoinfektionen durch Oralkeime unter allen Protheseninfektionen von 5,5% aus (24 von 437). Geht man davon aus, dass sich 2% der jährlich 150.000 in Deutschland implantierten Knieprothesen und 1% der jährlich 170.000 in Deutschland implantierten Hüftprothesen infizieren, so ist in Deutschland jährlich mit einer Zahl von 4.700 Prothesenneuinfektionen zu rechnen. Auf ganz Deutschland bezogen, wären also etwa 1,9% aller Protheseninfektionen (87 von 4700 jährlich) in diese Untersuchung eingeschlossen gewesen. Deutschlandweit hätten also jährlich 259 Patienten eine Monoinfektion durch Oralkeime erlitten (5,5% von 4700), was sogar unterhalb des in anderer Literatur angegebenen Bereichs von 320 bis 640 Patienten jährlich läge (LaPorte et al. 1999, S.57; Waldman et al. 1997, S.170). Dies könnte daran liegen, dass Infektionen, welche ihren Ursprung in der Mundhöhle haben, zum Beispiel gar nicht immer von typischen Oralkeimen

ausgelöst werden, sondern von Erregern, die zwar auch im Mund zu finden sind, typischerweise jedoch vor allem an anderen Orten wie der Haut vorkommen (Maderazo et al. 1988, S.133f; Jacobson et al. 1986, S.415f) und die Dunkelziffer somit doch höher liegt als zunächst vermutet. Auch Maderazo et al. stellten fest, dass der Großteil der hämatogenen Protheseninfektionen, welche dentalen Ursprungs waren (immerhin 13% aller hämatogenen Infektionen, nämlich 3 von 24), durch Staphylokokken verursacht war – sowohl durch *Staphylococcus aureus* als auch durch *Staphylococcus epidermidis* (Maderazo et al. 1988, S.133f). Ebenso vermerkten Thyne und Ferguson, dass bei den 21 Infektionen, welche vermutlich mit einer Zahnbehandlung zusammenhingen, 38% durch *Staphylococcus aureus* verursacht waren (8 von 21) und fast 10% durch *Staphylococcus epidermidis* (2 von 21) (Thyne & Ferguson 1991, S.193). Dennoch wäre die Fallzahl allgemein wohl sehr gering. Es handelt sich hier nur um grobe Berechnungen, bei denen von einem Zeitraum von nur fünf Jahren und von nur einem Klinikum auf ganz Deutschland hochgerechnet wurde. Die Zahlen sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.

Viel wichtiger als die Inzidenz dieser Erkrankung ist jedoch die Erkenntnis, dass tatsächlich Patienten mit einer Endoprothese ein erhöhtes Risiko für diese Art von Infektion zu haben scheinen.

4.2.11.1 Patientenalter bei Monoinfektionen durch Oralkeime

Das Alter der Prothesenträger spielte keine Rolle darin, wer an einer Monoinfektion durch Oralkeime erkrankte. Wie bereits erläutert wurden jene Oralkeime in diesem Patientengut nachgewiesen, welche in jeder menschlichen Mundhöhle zu finden sind, unabhängig ob jung oder alt und krank oder gesund. Auch zahnärztliche Bakteriämien treten nicht nur bei älteren Menschen auf, sondern auch schon bei Kindern (Roberts et al. 1997, S.25f). Zudem ist jeder Patient, egal welchen Alters, mit einer Prothese lokal abwehrgeschwächt, denn die Endoprothese ist umgeben von einer Zone mit verminderter Immunkompetenz (Gristina 1994, S.106). Dennoch ist es zumindest in der Schweiz so, dass ältere Patienten seltener zum Zahnarzt gehen als jüngere (Stadelmann et al. 2012, S.118). Damit hätten sie ein geringeres Risiko für durch Zahnbehandlungen verursachte Infektionen. Jedoch erhalten ältere Patienten über 55 Jahre wiederum etwa doppelt so viele Hüft- und Knieprothesen wie Patienten unter 55 Jahren und sogar achtmal so viele wie Patienten unter 45 Jahren (Kurtz et al. 2009, S.2608). So gleicht sich eventuell der Faktor Alter wieder aus. Wahrscheinlich gehen also genauso viele jüngere wie ältere Prothesenträger jährlich zum Zahnarzt. Alles in allem kann

eine Monoinfektion durch Oralkeime also jeden Prothesenträger unabhängig seines Alters treffen.

4.2.11.2 Prothesenlokalisierung und Infektionslokalisierung bei Monoinfektionen durch Oralkeime

In dem hier vorgestellten Patientengut spielte die Prothesenlokalisierung keine Rolle darin, welcher Prothesenträger eine Monoinfektion durch Oralkeime bekam. Andere Autoren konnten jedoch feststellen, dass Knieprothesen anfälliger für hämatogene oder späte Infektionen zu sein scheinen als Hüftprothesen (Murdoch et al. 2001, S.647; Maderazo et al. 1988, S.133). Auch bei den nativen Gelenken, also solchen, die keine Prothese erhalten haben, ist das Kniegelenk interessanterweise das Gelenk, welches am anfälligsten für hämatogene Infektionen ist (Li et al. 2004, S.277; Stutz et al. 2000, S.271; Morgan et al. 1996, S.425). Dies wiederum bestätigte sich auch in dem hier vorgestellten Patientengut. Die drei Monoinfektionen durch Oralkeime, welche kein endoprothetisch versorgtes Gelenk betrafen, betrafen ausschließlich Kniegelenke. Die Diagnose lautete dabei in allen drei Fällen „septische Arthritis“. So ließ sich allgemein sagen, dass Monoinfektionen, die durch Oralkeime verursacht waren, eine hohe Assoziation zu Gelenken zu haben schienen. Knie- und Hüftgelenke, ob nun mit oder ohne Prothese, waren die einzige Lokalisation in der hier vorgestellten Studie, die von dieser Infektion überhaupt betroffen waren. Hämatogene Osteomyelitiden durch Streptokokken zum Beispiel kamen in dem hier vorgestellten Patientengut nicht vor. In der Literatur wird jedoch auch von hämatogenen gelenkfernen Infektionen des Knochens nach Zahnbehandlungen berichtet (Germann et al. 1996, S.106ff; Wang et al. 1996, S.309f; Pinckney et al. 1980, S.335ff). Hämatogene Osteomyelitiden älterer Patienten sind jedoch allgemein häufiger durch Staphylokokken verursacht als durch Streptokokken (Lew & Waldvogel 2004, S.373).

4.2.11.3 Fremdmaterial und Monoinfektionen durch Oralkeime

Infektionen von Fremdmaterial wie zum Beispiel Osteosyntheseplatten und –schrauben, werden meist durch Staphylokokken verursacht (Trampuz & Zimmerli 2006, S.S59). Der häufigste Infektionsweg ist dabei entweder eine offene Fraktur oder perioperativ (Trampuz & Zimmerli 2006, S.S60f). Hämatogene Infektionen bei Materialien zur Frakturfixation sind sehr viel seltener als bei Endoprothesen. Murdoch et al. konnten feststellen, dass sich nach einer Staphylococcus-aureus-Bakteriämie nur etwa ein Fünftel so viele orthopädische Fremdmaterialien infizierten wie Endoprothesen, nämlich 7% versus 34% (Murdoch et al. 2001, S.647f). Dies könnte an der im Vergleich zu Endoprothesen sehr kleinen Oberfläche der

Fixationsmaterialien liegen (Murdoch et al. 2001, S.648). Außerdem gibt es bei Fremdmaterialien wie metallenen Platten, Schrauben oder Nägeln nicht den Faktor der Synovialflüssigkeit, welche ein Dialysat des Blutes ist (Kaiser 2011, S.69) und es den Bakterien somit eher ermöglicht auf dem Blutweg in den Gelenkraum zu gelangen. So lässt es sich erklären, dass in dem hier vorgestellten Patientengut keine Monoinfektionen durch Oralkeime bei den Fremdmaterialträgern zu finden waren.

4.2.11.4 Risikofaktor Prothese bei Monoinfektionen durch Oralkeime

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob Prothesenträger ein höheres Risiko für Oralkeiminfektionen haben als Patienten ohne Prothese. Tatsächlich ist diese Art von Infektion ein Problem, das deutlich häufiger Prothesenträger betrifft. 2,4% der Prothesenträger und nur 0,4% der Kontrollgruppe waren von Monoinfektionen durch Oralkeime betroffen. Nur auf die Patienten mit nachgewiesenen Erregern bezogen waren es 5,5% bei den Prothesenträgern und 1,9% bei den Patienten der Kontrollgruppe. Die Prothesenträger hatten also etwa drei Mal so viele dieser Infektionen wie die Kontrollgruppe. Betrachtete man die Betroffenen der Kontrollgruppe genauer, so stellte sich heraus, dass nur die Untergruppe der Gelenkinfektionen betroffen war. Monoinfektionen durch Oralkeime betrafen also in diesem Patientengut nur Gelenke. Wenn die Gelenke mit Prothesen versorgt waren, war die Wahrscheinlichkeit diese Art von Infektion zu erleiden deutlich größer. Eine Gelenkendoprothese erhöht also deutlich das Risiko an einer Monoinfektion durch Oralkeime zu erkranken. Das Alter und das Geschlecht als weitere Risikofaktoren konnten dabei ausgeschlossen werden. Der Versuch dies noch einmal mit einer Regressionsanalyse zu bestätigen gelang insofern nicht, als dass zu wenige Monoinfektionen durch Oralkeime vorlagen, was zu einem Modell mit schlechten Vorhersagewerten führte. Dennoch wurde bei der Regressionsanalyse deutlich, dass Alter und Geschlecht im Gegensatz zu dem Faktor „Prothese“ keine Rolle spielten. Es wäre jedoch möglich, dass ein weiterer Risikofaktor vorliegt, welcher in dieser Studie nicht erfasst wurde. Nichtsdestotrotz spielt der Fremdkörper „Prothese“ eine Rolle darin, ob jemand eine Monoinfektion durch Oralkeime bekommt oder nicht. Schon lange ist es bekannt, dass Fremdkörper allgemein ein hohes Infektionsrisiko beherbergen und somit auch Gelenkendoprothesen (Widmer 2001, S.S94). Gerade Patienten, deren Immunabwehr in irgendeiner Weise geschwächt ist, haben ein erhöhtes Risiko für Protheseninfektionen. Dies betrifft vor allem Patienten, die an Diabetes mellitus oder rheumatoider Arthritis leiden, Steroide einnehmen müssen, eine maligne Grunderkrankung in ihrer Vorgeschichte aufweisen, schon einmal eine septische Arthritis eines Gelenkes erlitten haben, eine nosokomiale Infektion unabhängig von der Endoprothese durchgemacht haben

oder eine Bluttransfusion erhalten haben (Berbari et al. 1998, S.1251f). All diese Risikofaktoren könnten ebenfalls eine Rolle dabei spielen, wer eine Monoinfektion durch Oralkeime bekommt und wer nicht. Dennoch gelten sie nur in Zusammenhang mit einer vorhandenen Prothese. Und selbst wenn der Grund für die erhöhte Zahl an Monoinfektionen durch Oralkeime bei den Prothesenträgern nur der wäre, dass Prothesenträger einfach auch überhaupt anfälliger für Infektionen sind, so ändert dies nichts an der Tatsache, dass sie somit auch mehr Monoinfektionen durch Oralkeime erleiden.

4.2.11.5 Miteinbeziehung der Polyinfektionen ausschließlich durch Oralkeime

In dieser Studie konnten bei den Polyinfektionen in der Kontrollgruppe häufiger Oralkeime nachgewiesen werden als bei den Polyinfektionen der Gruppe der Prothesenträger. Davon waren drei Infektionen ausschließlich durch Oralkeime verursacht worden – diese hätten mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit auch hämatogene Infektionen aus der Mundhöhle sein können. Bei Patienten mit infektiöser Endokarditis zum Beispiel stellen polymikrobielle Infektionen einen sehr geringen Prozentsatz dar, der vor allem Drogenabhängige, welche sich die Substanzen intravenös verabreichen, betrifft (Sousa et al. 2012, S.2907). Dennoch wurde, um alle Eventualitäten in die Fragestellung miteinzubeziehen, untersucht, ob Prothesenträger auch allgemein ein erhöhtes Risiko für Infektionen, welche ausschließlich durch Oralkeime verursacht worden waren, haben – unabhängig ob mono- oder polymikrobiell. Und auch hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko seitens der Prothesenträger. Wären also diese drei ausschließlich durch Oralkeime verursachten Polyinfektionen mit der gleichen Wahrscheinlichkeit hämatogener Natur gewesen wie die durch Oralkeime verursachten Monoinfektionen, so hätten Prothesenträger immer noch ein hochsignifikant größeres Risiko diese Art von Infektion zu erleiden als die Kontrollgruppe.

Die restlichen 28 Polyinfektionen mit Oralkeimbeteiligung waren Infektionen verursacht durch mehrere Erreger verschiedener Herkunft und wurden somit als nicht potentiell hämatogene Infektionen nicht weiter untersucht. Wie oben bereits erwähnt, hatte die Kontrollgruppe im Gegensatz zu den Prothesenträgern vermehrt frisch operativ versorgte Erkrankungen, was einen perioperativen Infektionsweg und auch postoperative Infektionen wahrscheinlicher macht. Möglicherweise ist dies eine Erklärung für die vermehrte Oralkeimbeteiligung bei den Polyinfektionen der Kontrollgruppe.

4.2.12 Therapeutische Implikationen

Unbedingt ratsam ist, dass jeder Träger einer Endoprothese bereits vor Protheseninsertion aber auch in der Zeit hinterher penibel auf eine gute Mundhygiene achten und alle zahnmedizinisch indizierten Interventionen auch durchführen lassen sollte (Gomez et al. 2011, S.38; Berbari et al. 2010, S.15; Assael 2009, S.1790).

Der Nutzen einer antibiotischen Infektionsprophylaxe ist noch nicht hinreichend bekannt. Die vorliegenden Ergebnisse lassen dennoch vermuten, dass Prothesenträger davon profitieren könnten, den Mund vor einer Zahnbehandlung mit einer desinfizierenden Mundspüllösung wie zum Beispiel einer Azithromycin-Spüllösung zu spülen. Denn dies kann nachweislich die Bakteriämierate senken (Morozumi et al. 2010, S.1559).

Bezüglich der antibiotischen Prophylaxe empfiehlt es sich zumindest in den ersten beiden Jahren nach Protheseninsertion vor Zahnbehandlungen prophylaktisch ein Antibiotikum einzunehmen bei allen zahnmedizinischen Eingriffen, bei denen ein Blutungsrisiko besteht (American Dental Association & American Academy of Orthopaedic Surgeons 2003, S.896f). Davon ausgeschlossen sind also nur reine Kontrolluntersuchungen ohne Zahnsteinentfernung, okklusale Füllungen (ohne Injektion eines Lokalanästhetikums) und zahnärztliches Röntgen – fast alle anderen zahnärztlichen Tätigkeiten können Bakteriämien auslösen (siehe Kapitel 1.2.2). Dass in den ersten beiden Jahren das Infektionsrisiko für eine Endoprothese erhöht ist, mag eventuell eher an den verhältnismäßig vielen frühen perioperativen und verzögerten Infektionen liegen, welche alle einem exogenen Infektionsweg unterliegen. Da jedoch in der ersten Zeit nach Prothesenimplantation die Weichgewebe traumatisiert sind, Blutgefäße sich neu ausbilden müssen und die Prothese noch nicht voll in Funktion ist, sollte in dieser Zeit ein Antibiotikum vor zahnmedizinischen Eingriffen eingenommen werden. Southwood et al. fanden im Tiermodell heraus, dass bei einer Bakteriämie drei Wochen nach Protheseninsertion, wenn das Weichgewebe schon verheilt war, fast vier Mal so viele Bakterien für eine Protheseninfektion nötig sind wie bei einer perioperativen Bakteriämie (Southwood et al. 1985, S.230). Wahrscheinlich geht also das Infektionsrisiko zurück, je weiter die Operation zurückliegt (Southwood et al. 1985, S.231). Auch Deacon et al. empfehlen gegebenenfalls die Einnahme eines Antibiotikums in den ersten ein bis zwei Jahren nach Protheseninsertion (Deacon et al. 1996, S.1765). Bei immungeschwächte Patienten sollte, unabhängig vom Alter der Prothese, bei invasiven zahnärztlichen Eingriffen ebenfalls über eine antibiotische Prophylaxe vor dem Eingriff nachgedacht werden (Deacon et al. 1996, S.1765).

Die Frage der Notwendigkeit einer antibiotischen Prophylaxe bei Zahnbehandlungen stellt sich auch für Patienten mit künstlichen Herzklappen schon lange. Derzeit ist laut der AHA/ACC Richtlinie von 2014 für das Management von Patienten mit Herzklappenerkrankungen eine antibiotische Prophylaxe nur für Patienten indiziert, die ein hohes Risiko haben, eine infektiöse Endokarditis zu entwickeln und die zahnärztlichen Eingriffen mit einem erhöhten Bakteriämierisiko ausgesetzt sind (AHA = American Heart Association; ACC = American College of Cardiology) (Nishimura et al. 2014). Da die für den Patienten oft fatalen Folgen einer bakteriellen Endokarditis einem relativ geringen Risiko einer antibiotischen Prophylaxe gegenüber stehen, wird diese Prophylaxe für Hochrisikopatienten empfohlen, zu denen Patienten mit künstlichem Herzklappenersatz gehören (Nishimura et al. 2014). In Sachen Mundhygiene gilt für Patienten, die eine künstliche Herzklappe tragen dasselbe wie für Patienten mit einem künstlichen Gelenk: Um das Bakteriämierisiko so gering wie möglich zu halten, sollten die Patienten eine optimale häusliche Mundhygiene ausüben sowie regelmäßig einen Zahnarzt aufsuchen (Nishimura et al. 2014). Auch die ESC Richtlinie zur Prävention, Diagnose und Behandlung der infektiösen Endokarditis von 2009 (ESC = European Society of Cardiology) rät zu einer Prophylaxe bei Hochrisikopatienten, welche sich zahnärztlichen Hochrisikoeingriffen unterziehen und betont die Wichtigkeit von guter Mundhygiene und regelmäßigen Zahnarztbesuchen (Habib et al. 2015, S.3083). Im Gegensatz dazu brachte das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien im Jahr 2008 eine Richtlinie heraus, die zur vollständigen Einstellung jeglicher antibiotischen Prophylaxe im Zusammenhang mit Zahnbehandlungen rät (Richey et al. 2008, S.770). Dayer et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass daraufhin in England nicht nur deutlich weniger antibiotische Prophylaxe verschrieben worden war sondern auch die Inzidenz von infektiösen Endokarditiden zeitgleich signifikant anstieg (Dayer et al. 2015, S.1219). Einen kausalen Zusammenhang konnten sie jedoch nicht beweisen und andere Studien mit kürzerem Follow-Up und/oder geringerer Fallzahl konnten keinen Anstieg an infektiösen Endokartididen feststellen (Dayer et al. 2015, S.1024f). Laut Duval und Hoen müsste bei einem Zusammenhang zwischen verminderter Prophylaxegabe und erhöhter Inzidenz von Herzklappeninfektionen außerdem vor allem ein Anstieg an Infektionen durch orale Streptokokken zu verzeichnen sein, was nicht der Fall ist (Duval & Hoen 2015, S.1164f). Hierbei lassen sie jedoch unberücksichtigt, dass eine Vielzahl von hämatogenen Infektionen nach Zahnbehandlungen wahrscheinlich durch Staphylokokken verursacht werden (Thyne & Ferguson 1991, S.193; Maderazo et al. 1988, S.133f). Dennoch betonen auch Duval und Hoen, dass neue klinische Studien

notwendig sind, um die Frage nach Sinn und Unsinn der antibiotischen Endokarditis-Prophylaxe endlich zufriedenstellend beantworten zu können (Duval & Hoen 2015, S.1165).

Ist eine Prophylaxe bei einem Endoprothesenträger, der eine Zahnbehandlung bekommt, geplant, so ist die Wahl des richtigen Antibiotikums essentiell. Da auch das Bakterium *Staphylococcus aureus* dental verursachte hämatogene Protheseninfektionen auslösen kann, sollte aufgrund der vielen Resistenzen kein Penicillin gewählt werden (Jacobsen & Murray 1980, S.132). Jacobsen et al. schätzten außerdem sogar, dass eine Prophylaxe mit Penicillin durch die auftretenden Anaphylaxien zu mehr Todesfällen führen würde als gar keine Prophylaxe (Jacobson et al. 1991, S.173f). Deacon et al. empfehlen daher auch die Einnahme von einem Cephalosporin (in den USA: Cephalexin) oder alternativ bei Betalaktamallergie Clindamycin, wobei eine Dosis kurz vor dem Eingriff und eine weitere sechs Stunden danach genommen werden sollte (Deacon et al. 1996, S.1765). Auch andere Autoren empfehlen ein orales Cephalosporin der ersten Generation (Rossi et al. 2005, S.574; Skiest & Coykendall 1995, S.663). Auch Amoxicillin/Clavulansäure scheint eine sinnvolle Prophylaxemaßnahme darzustellen (Limeres Posse et al. 2016, S.2029; Rossi et al. 2005, S.574). Für Patienten mit Penicillinallergie scheint Clindamycin eine Alternative zu sein (Rossi et al. 2005, S.574). Dabei sollte bei Amoxicillin/Clavulansäure und Clindamycin eine Tablette eine Stunde vor dem Eingriff eingenommen werden und eine weitere vier Stunden danach (Rossi et al. 2005, S.574). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Patienten ohne Penicillinallergie entweder Amoxicillin/Clavulansäure (1-2g p.o.) oder Cephalosporin (2g p.o.) einnehmen sollten und Patienten mit Penicillinallergie Clindamycin (600mg p.o.) (Limeres Posse et al. 2016, S.2029; Rossi et al. 2005, S.2086; Tong & Rothwell 2000, S.370; Deacon et al. 1996, S.1765). Dabei sollte eine Dosis eine halbe Stunde bis eine Stunde vor dem Eingriff und eine weitere vier bis sechs Stunden danach eingenommen werden (Deacon et al. 1996, S.1765; Rossi et al. 2005, S.574). Die American Heart Association erachtet dagegen sogar eine einmalige Dosis eine halbe Stunde bis eine Stunde vor dem zahnärztlichen Eingriff als ausreichend (Poveda-Roda et al. 2008, S.E359).

4.2.13 Ausblick

Die Frage, wie hoch das Risiko einer monomikrobiellen periprothetischen Infektion durch Oralkeime für einen Prothesenträger genau ist, kann noch immer nicht vollständig beantwortet werden. Dass es solche Infektionen tatsächlich gibt, ist jedoch unumstritten. Allerdings sind zu viele Faktoren, sowohl die Zahnbehandlung als auch den Patienten betreffend, noch nicht ausreichend untersucht worden. Diese Unsicherheit und dieses Unwissen spiegeln sich auch in den Empfehlungen der American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) und American Dental Association (ADA) wieder, welche sich immer wieder geändert haben in den letzten Jahrzehnten, ohne dass dabei wirklich mehr Wissen durch neue Studien zum Thema erlangt wurde. Dies mag auch daran liegen, dass das Thema sehr fachübergreifend ist und sowohl Orthopäden und Zahnärzte, als auch Mikrobiologen und Infektiologen betrifft. Daher ist es unbedingt notwendig, neue prospektive Studien mit einer ausreichend großen Fallzahl durchzuführen, um mehr Klarheit für Patienten und Behandler zu schaffen. Dabei könnte man eine ausreichend große Zahl an Endoprothesenträgern nach zahnärztlichen Eingriffen begleiten, um herauszufinden, wie viele tatsächlich eine Infektion erleiden. Auch die ursächlichen Eingriffe, die vorhandenen Prothesenarten, die Komorbiditäten des Patienten und die ursächlichen Erreger sollten dabei ermittelt werden. Auf diese Weise könnte nicht nur die Inzidenz von Protheseninfektionen nach zahnmedizinischen Eingriffen besser eingeschätzt werden, sondern es wäre auch möglich, eine Empfehlung zu geben, welcher Patient bei welchem Eingriff welches Antibiotikum prophylaktisch nehmen sollte.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Das Risiko hämatogener periprothetischer Infektionen nach Zahnbehandlungen ist immer wieder Gegenstand zahlreicher Diskussionen. Soweit bekannt existiert bisher noch keine Studie, welche Protheseninfektionen hinsichtlich der Herkunft der sie verursachenden Erreger, basierend auf deren natürlichem Lebensraum, untersucht hat. Daher wurde in dieser Studie die Häufigkeit von durch Bakterien der menschlichen Mundhöhle verursachten Monoinfektionen bei Patienten mit Endoprothesen mit der bei Patienten mit Knochen- oder Gelenkinfektionen ohne Endoprothese verglichen.

Methodik: In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten der orthopädischen Stationen des Klinikums rechts der Isar eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von Januar 2009 bis März 2014 eine Infektion entweder einer Endoprothese oder von Knochen oder Gelenken ohne Endoprothese vermutet wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten mit oberflächlicher Wundinfektion oder unzureichender Diagnostik. Für die Mikrobiologie wurden vornehmlich homogenisierte Gewebe- und Knochenproben, Gelenkpunktate und intraoperative Abstriche gesammelt und verschiedene aerobe und anaerobe Agarplatten sowie Flüssigmedien damit beimpft. Demographische, klinische und mikrobiologische Daten wurden gesammelt. Anschließend wurde die Gruppe der Endoprothesenträger mit der Kontrollgruppe verglichen, vor allem in Bezug auf die monomikrobiellen Infektionen durch Oralkeime. Bei der statistischen Auswertung wurden kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Test oder dem Exakten Test nach Fisher untersucht und stetige Variablen mittels t-Test.

Ergebnis: Von insgesamt 1673 in die Studie aufgenommenen Patienten hatten 996 (60%) eine vermutlich infizierte Endoprothese und bei 677 (40%) Patienten lag der Verdacht auf eine osteoartikuläre Infektion ohne Endoprothese vor (Kontrollgruppe). Bei den Patienten mit vermuteter periprothetischer Infektion betrug das Durchschnittsalter 67 Jahre \pm 14. 407 (41%) waren männlich. Die anatomische Lokalisation der Endoprothese war bei 522 (52%) Patienten die Hüfte und bei 437 (44%) das Knie. Weitere 14 (1%) Patienten hatten Megaprothesen, 8 (1%) Schulterprothesen und 15 (2%) andere Endoprothesen. In 437 (44%) Fällen periprothetischer Infektionen konnten ein oder mehr Erreger nachgewiesen werden. Davon waren 271 (62%) Infektionen monomikrobiell und 166 (38%) polymikrobiell. Von den 271 monomikrobiellen Infektionen der Prothesenträger waren bei 24 (9%) Erreger ursächlich, welche der normalen menschlichen Mundflora angehören, allen voran orale Streptokokken (N = 21). Im Gegensatz dazu waren nur 3 (3%) der Monoinfektionen in der Kontrollgruppe ohne

Endoprothese durch Mundhöhlenkeime verursacht. Dieser Unterschied die Monoinfektionen durch Oralkeime betreffend war bezogen auf alle untersuchten Patienten (24 von 996 vers. 3 von 677) statistisch signifikant ($p = 0,002$). Das Patientenalter ($p = 0,058$) und die Prothesenlokalisierung ($p = 0,622$) spielten dabei keine Rolle.

Konklusion: Die Häufigkeit von durch Oralkeime verursachten Monoinfektionen war signifikant höher in der Gruppe der 996 Patienten mit Endoprothesen als in der Gruppe der 677 Patienten mit osteoartikulären Infektionen ohne Endoprothesen (2,4% versus 0,4%). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Endoprothesen ein erhöhtes Risiko für hämatogene Infektionen, welche ihren Ursprung in der Mundhöhle finden, aufweisen. Daher sollten zukünftige prospektive Studien zum einen das exakte Risiko für hämatogene Infektionen durch Mundhöhlenkeime untersuchen und zum anderen evaluieren, ob prophylaktisch verabreichte Antibiotika diese verhindern können.

Abstract

Background: The risk of haematogenic prosthetic joint infection (PJI) after dental procedures is discussed controversially. As far as known, no study has evaluated infections according to the origin of infection based on the natural habitat of the bacteria. The frequency of positive monomicrobial cultures involving bacteria from the oral cavity in patients with suspected PJI compared to bone and joint infections without joint prosthesis was therefore investigated.

Methods: In this retrospective study all patients with suspected PJI or bone and joint infection without joint prosthesis, hospitalized at the orthopaedic ward of the “Klinikum rechts der Isar” from January 2009 through March 2014, were included. Excluded were patients with superficial surgical site infections or missing data. For microbiology, homogenized tissue and bone specimens, joint aspirates and intraoperative swabs were collected, inoculated onto aerobic and anaerobic agar plates and into broth. Demographic, clinical and microbiological data were collected using a standardized case report form. Groups were compared regarding infections caused by oral bacteria. χ^2 test or Fisher's exact test was employed for categorical variables and t-test for continuous variables.

Results: A total of 1673 patients were included, of whom 996 (60%) had a suspected PJI and 677 (40%) osteoarticular infection without joint prosthesis (control group). In patients with suspected PJI the median age (standard deviation) was 67 (14) years; 407 (41%) were males. The anatomic location of the prosthesis was hip in 522 (52%) patients, knee in 437 (44%), megaprotheses in 14 (1%), shoulder in 8 (1%) and other prosthesis in 15 (2%) patients. In 437 (44%) of PJI cases pathogen(s) were detected, 271 (62%) were monomicrobial and 166 (38%) polymicrobial. Of 271 monomicrobial infections, 24 (9%) were caused by bacteria belonging to the normal oral flora, predominantly oral streptococci (n = 21). This made 2,4% of all 996 patients with prosthesis. In contrast, only 3 (3%) of monomicrobial infections in the control group without joint prosthesis were caused by oral bacteria (0,4% of all 677 patients of the control group). This difference was statistically significant (p = 0.002), whereas the patient age (p = 0.058) and the anatomic location of the joint prosthesis (p = 0.622) did not have any effect on the oral bacteria.

Conclusions: The incidence of infections caused by oral bacteria was significantly higher in patients with joint prosthesis than in patients with other osteoarticular infections (2.4% versus 0.4%). This finding indicates that joint prostheses are at risk of haematogenous infections originating from the oral cavity. Future prospective studies need to determine the exact risk of haematogenic PJI caused by oral bacteria, as well as the potential of preventing these infections by antibiotic prophylaxis.

6 Literaturverzeichnis

1. Aas, J.A., Griffen, A.L., Dardis, S.R., Lee, A.M., Olsen, I., Dewhirst, F.E., Leys, E.J., Paster, B.J. (2008): Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *Journal of Clinical Microbiology* 46, 1407–1417.
2. Aas, J.A., Paster, B.J., Stokes, L.N., Olsen, I., Dewhirst, F.E. (2005): Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology* 43, 5721–5732.
3. Achermann, Y., Vogt, M., Leunig, M., Wüst, J., Trampuz, A. (2010): Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *Journal of Clinical Microbiology* 48, 1208–1214.
4. Alao, U., Pydisetty, R., Sandiford, N.A. (2015): Antibiotic prophylaxis during dental procedures in patients with in situ lower limb prosthetic joints. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 25, 217–220.
5. American Academy of Orthopaedic Surgeons (2009): Information Statement: Antibiotic Prophylaxis for Bacteremia in Patients with Joint Replacements. URL: <http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1033.asp> (abgerufen am 10.12.2016).
6. American Dental Association, American Academy of Orthopaedic Surgeons (2003): Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *The Journal of the American Dental Association (JADA)* 134 (7), 895–898.
7. Arciola, C.R., An, Y.H., Campoccia, D., Donati, M.E., Montanaro, L. (2005): Etiology of implant orthopedic infections: a survey on 1027 clinical isolates. *The International Journal of Artificial Organs* 28, 1091–1100.
8. Assael, L.A. (2009): Oral bacteremia as a cause of prosthesis failure in patients with joint replacements. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67, 1789–1790.
9. Barbosa, F.C.B., Irino, K., Carbonell, G.V., Mayer, M.P.A. (2006): Characterization of *Serratia marcescens* isolates from subgingival biofilm, extraoral infections and environment by prodigiosin production, serotyping, and genotyping. *Oral Microbiology and Immunology* 21, 53–60.
10. Bartzokas, C.A., Johnson, R., Jane, M., Martin, M.V., Pearce, P.K., Saw, Y. (1994): Relation between mouth and haematogenous infection in total joint replacements. *British Medical Journal* 309, 506–508.
11. Baumgartner, J.C., Heggens, J.P., Harrison, J.W. (1976): The incidence of bacteremias related to endodontic procedures. I. Nonsurgical endodontics. *Journal of Endodontics* 2, 135–140.

12. Beer, R., Baumann, M.A., Kielbassa, A.M. (2004): Taschenatlas der Endodontie. Stuttgart: Thieme.
13. Bennett, J.E., Dolin, R., Blaser, M.J. (2015): Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Eighth edition. Philadelphia: Elsevier/Saunders.
14. Berbari, E.F., Hanssen, A.D., Duffy, M.C., Steckelberg, J.M., Ilstrup, D.M., Harmsen, W.S., Osmon, D.R. (1998): Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clinical Infectious Diseases* 27, 1247–1254.
15. Berbari, E.F., Osmon, D.R., Carr, A., Hanssen, A.D., Baddour, L.M., Greene, D., Kupp, L.I., Baughan, L.W., Harmsen, W.S., Mandrekar, J.N., Therneau, T.M., Steckelberg, J.M., Virk, A., Wilson, W.R. (2010): Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clinical Infectious Diseases* 50, 8–16.
16. Bernard, L., Lubbeke, A., Stern, R., Bru, J.P., Feron, J.M., Peyramond, D., Denormandie, P., Arvieux, C., Chirouze, C., Perronne, C., Hoffmeyer, P. (2004): Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 36, 410–416.
17. Bernau, A., Heeg, P. (2003): Intraartikuläre Punktionen und Injektionen. Indikation - Infektionsprävention - Technik - Komplikation. *Der Orthopäde* 32, 548.
18. Bonhoeffer, J., Haeberle, B., Schaad, U.B., Heininger, U. (2001): Diagnosis of acute haematogenous osteomyelitis and septic arthritis: 20 years experience at the University Children's Hospital Basel. *Swiss Medical Weekly* 131, 575–581.
19. Brown, M.L., Drinkwater, C.J. (2012): Hematogenous infection of total hip arthroplasty with *Actinomyces* following a noninvasive dental procedure. *Orthopedics* 35, e1086-9.
20. Carek, P.J., Dickerson, L.M., Sack, J.L. (2001): Diagnosis and management of osteomyelitis. *American Family Physician* 63, 2413–2420.
21. Chávez De Paz, L.E., Dahlén, G., Molander, A., Möller, A., Bergenholtz, G. (2003): Bacteria recovered from teeth with apical periodontitis after antimicrobial endodontic treatment. *International Endodontic Journal* 36, 500–508.
22. Chetrus, V., Ion, I.R. (2013): Dental Plaque - Classification, Formation and Identification. *International Journal of Medical Dentistry* 17, 139–143.
23. Clauss, M., Trampuz, A., Borens, O., Böhner, M., Ilchmann, T. (2010): Biofilm formation on bone grafts and bone graft substitutes: comparison of different

- materials by a standard in vitro test and microcalorimetry. *Acta Biomaterialia* 6, 3791–3797.
24. Cobo, J., del Pozo, J.L. (2011): Prosthetic joint infection: diagnosis and management. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 9, 787–802.
 25. Corvec, S., Portillo, M.E., Pasticci, B.M., Borens, O., Trampuz, A. (2012): Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *The International Journal of Artificial Organs* 35, 923–934.
 26. Dayer, M.J., Jones, S., Prendergast, B., Baddour, L.M., Lockhart, P.B., Thornhill, M.H. (2015): Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *The Lancet* 385, 1219–1228.
 27. Deacon, J.M., Pagliaro, A.J., Zelicof, S.B., Horowitz, H.W. (1996): Current Concepts Review - Prophylactic use of antibiotics for procedures after total joint replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume* 78, 1755–1770.
 28. Debelian, G.J., Olsen, I., Tronstad, L. (1995): Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. *Endodontics & Dental Traumatology* 11, 142–149.
 29. Dewhirst, F.E., Chen, T., Izard, J., Paster, B.J., Tanner, A.C.R., Yu, W.-H., Lakshmanan, A., Wade, W.G. (2010): The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology* 192, 5002–5017.
 30. Duval, X., Hoen, B. (2015): Prophylaxis for infective endocarditis: let's end the debate. *The Lancet* 385, 1164–1165.
 31. Ellington, J.K., Harris, M., Hudson, M.C., Vishin, S., Webb, L.X., Sherertz, R. (2006): Intracellular *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance: Implications for treatment of staphylococcal osteomyelitis. *Journal of Orthopaedic Research* 24, 87–93.
 32. Engelhardt, M. (2003): Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 54(6), 171–175.
 33. Etienne, J., Fleurette, J., Ninet, J.F., Favet, P., Gruet, L.D. (1986): Staphylococcal endocarditis after dental extraction. *Lancet (London, England)* 2, 511–512.
 34. Everts, R.J., Chambers, S.T., Murdoch, D.R., Rothwell, A.G., McKie, J. (2004): Successful antimicrobial therapy and implant retention for streptococcal infection of prosthetic joints. *ANZ Journal of Surgery* 74, 210–214.
 35. Falbrede, I., Widmer, M., Kurtz, S., Schneidmüller, D., Dudda, M., Röder, C. (2011): Verwendungsdaten von Prothesen der unteren Extremität in Deutschland und der Schweiz. Ein Vergleich der Jahre 2005–2008. *Der Orthopäde* 40, 793.

36. Featherstone, J.D. (2000): The science and practice of caries prevention. *Journal of the American Dental Association* (1939) 131, 887–899.
37. Fevang, B.-T.S., Lie, S.A., Havelin, L.I., Brun, J.G., Skredderstuen, A., Furnes, O. (2007): 257 ankle arthroplasties performed in Norway between 1994 and 2005. *Acta Orthopaedica* 78, 575–583.
38. Fevang, B.-T.S., Lie, S.A., Havelin, L.I., Skredderstuen, A., Furnes, O. (2009): Results after 562 total elbow replacements: a report from the Norwegian Arthroplasty Register. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 18, 449–456.
39. Folz, B.J., Silver, C.E., Rinaldo, A., Ferlito, A. (2011): Themistocles Gluck: biographic remarks emphasising his contributions to laryngectomy. *Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS)* 268, 1175–1179.
40. Forner, L., Larsen, T., Kilian, M., Holmstrup, P. (2006): Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *Journal of Clinical Periodontology* 33, 401–407.
41. Friedman, S., Mor, C. (2004): The success of endodontic therapy - healing and functionality. *Journal of the California Dental Association* 32, 493–503.
42. Frommelt, L. (2008): Gelenkpunktat und Erregernachweis bei periprotetischer Infektion. *Der Orthopäde* 37, 1027-1034.
43. Fux, C.A., Stoodley, P., Hall-Stoodley, L., Costerton, J.W. (2003): Bacterial biofilms. A diagnostic and therapeutic challenge. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 1, 667–683.
44. Geipel, U., Herrmann, M. (2004): Das infizierte Implantat. Teil 1. Bakteriologie. *Der Orthopäde* 33, 1411-1428.
45. Germann, G., Petravic, A., Wittemann, M., Raff, T. (1996): Hematogenous osteomyelitis of the hand skeleton in adults after dental maxillary infections. *Annals of Plastic Surgery* 37, 106–110.
46. Gomez, E.O., Osmon, D.R., Berbari, E.F. (2011): Q: Do patients with prosthetic joints require dental antimicrobial prophylaxis? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 78, 36–38.
47. Greene, L.R. (2012): Guide to the elimination of orthopedic surgery surgical site infections: an executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology elimination guide. *American Journal of Infection Control* 40, 384–386.

48. Gristina, A.G. (1994): Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 106–118.
49. Gronow, S., Welnitz, S., Lapidus, A., Nolan, M., Ivanova, N., Glavina Del Rio, T., Copeland, A., Chen, F., Tice, H., Pitluck, S., Cheng, J.-F., Saunders, E., Brettin, T., Han, C., Detter, J.C., Bruce, D., Goodwin, L., Land, M., Hauser, L., Chang, Y.-J., Jeffries, C.D., Pati, A., Mavromatis, K., Mikhailova, N., Chen, A., Palaniappan, K., Chain, P., Rohde, M., Goker, M., Bristow, J., Eisen, J.A., Markowitz, V., Hugenholtz, P., Kyrpides, N.C., Klenk, H.-P., Lucas, S. (2009): Complete genome sequence of *Veillonella parvula* type strain (Te3). *Standards in Genomic Sciences* 2, 57–65.
50. Gustilo, R.B., Anderson, J.T. (1976): Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones. Retrospective and prospective analyses. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American* volume 58, 453–458.
51. Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M.J., Bongiorni, M.G., Casalta, J.-P., Del Zotti, F., Dulgheru, R., El Khoury, G., Erba, P.A., Iung, B., Miro, J.M., Mulder, B.J., Plonska-Gosciniak, E., Price, S., Roos-Hesselink, J., Snygg-Martin, U., Thuny, F., Tornos Mas, P., Vilacosta, I., Zamorano, J.L., Erol, Ç., Nihoyannopoulos, P., Aboyans, V., Agewall, S., Athanassopoulos, G., AYTEKIN, S., Benzer, W., Bueno, H., Broekhuizen, L., Carerj, S., Cosyns, B., Backer, J. de, Bonis, M. de, Dimopoulos, K., Donal, E., Drexel, H., Flachskampf, F.A., Hall, R., Halvorsen, S., Hoen, B., Kirchhof, P., Lainscak, M., Leite-Moreira, A.F., Lip, G.Y.H., Mestres, C.A., Piepoli, M.F., Punjabi, P.P., Rapezzi, C., Rosenhek, R., Siebens, K., Tamargo, J., Walker, D.M. (2015): 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal* 36, 3075–3128.
52. Harrasser, N., Lenze, U., Pohlig, F. (2012): Die periprothetische Gelenkinfektion: Diagnostik und Therapie. *OUP : Zeitschrift für die orthopädische und unfallchirurgische Praxis* 1, 16.
53. Heisel, C., Kinkel, S., Bernd, L., Ewerbeck, V. (2006): Megaprotheses for the treatment of malignant bone tumours of the lower limbs. *International Orthopaedics* 30, 452–457.
54. Heppert, V. (2012): Infektionsprophylaxe in der Endoprothetik. *Im OP* 02, 18–20.
55. Hillmann, A., Ipach, I. (2015): Tumorendoprothetik. Stellenwert in der modernen Revisionsendoprothetik. *Der Orthopäde* 44, 375–380.

56. Holmberg, K. (1976): Isolation and identification of Gram-positive rods in human dental plaque. *Archives of Oral Biology* 21, 153–160.
57. Huse, S.M., Ye, Y., Zhou, Y., Fodor, A.A. (2012): A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PloS one* 7, e34242.
58. Ilyas, I., Kurar, A., Moreau, P.G., Younge, D.A. (2001): Modular megaprosthesis for distal femoral tumors. *International Orthopaedics* 25, 375–377.
59. Irlenbusch, U. (2013): Standzeiten und Komplikationen der Schaftendoprothesen bei Omarthrose. *Der Orthopäde* 42, 507–515.
60. Jacobsen, P.L., Murray, W. (1980): Prophylactic coverage of dental patients with artificial joints: a retrospective analysis of thirty-three infections in hip prostheses. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 50, 130–133.
61. Jacobson, J.J., Millard, H.D., Plezia, R., Blankenship, J.R. (1986): Dental treatment and late prosthetic joint infections. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 61, 413–417.
62. Jacobson, J.J., Schweitzer, S.O., Kowalski, C.J. (1991): Chemoprophylaxis of prosthetic joint patients during dental treatment: a decision-utility analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 72, 167–177.
63. Janz, V., Wassilew, G.I., Hasart, O., Tohtz, S., Perka, C. (2013): Improvement in the detection rate of PJI in total hip arthroplasty through multiple sonicate fluid cultures. *Journal of Orthopaedic Research* 31, 2021–2024.
64. Jordan, A.R., Micheelis, W., Cholmakow-Bodechtel, C., Füßl-Grünig, E., Geyer, S., Hertrampf, K., Hoffmann, T., Holtfreter, B., Kocher, T., Nitschke, I., Noffz, S., Scharf, L., Schiffner, U., Schützhold, S., Stark, H. & Zimmer, S. (2016): Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMSV) – Kurzfassung.
65. Kaiser, H. (2011): Gelenkpunktion und -injektion - Die Geschichte. *Zeitschrift für Rheumatologie* 70, 69–78.
66. Khan, M.S., Rehman, S., Ali, M.A., Sultan, B., Sultan, S. (2008): Infection in orthopedic implant surgery, its risk factors and outcome. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC* 20, 23–25.
67. Kleber, C., Schaser, K.D., Trampuz, A. (2015): Komplikationsmanagement bei infizierter Osteosynthese. Therapiealgorithmus bei periimplantären Infektionen. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 86, 925–934.
68. Köhler W., Eggers H.J., Fleischer B., Marre R., Pfister H., Pulverer G. (Hg.) (2001): *Medizinische Mikrobiologie*. 8. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer.

69. Koll-Klais, P., Mandar, R., Leibur, E., Marcotte, H., Hammarstrom, L., Mikelsaar, M. (2005): Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral Microbiology and Immunology* 20, 354–361.
70. Kurtz, S., Ong, K., Lau, E., Mowat, F., Halpern, M. (2007a): Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume* 89, 780–785.
71. Kurtz, S.M., Lau, E., Ong, K., Zhao, K., Kelly, M., Bozic, K.J. (2009): Future young patient demand for primary and revision joint replacement: national projections from 2010 to 2030. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 467, 2606–2612.
72. Kurtz, S.M., Ong, K.L., Lau, E., Bozic, K.J., Berry, D., Parvizi, J. (2010): Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 468, 52–56.
73. Kurtz, S.M., Ong, K.L., Schmier, J., Mowat, F., Saleh, K., Dybvik, E., Kärrholm, J., Garellick, G., Havelin, L.I., Furnes, O., Malchau, H., Lau, E. (2007b): Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume* 89 Suppl 3, 144–151.
74. Kwetkat, A. (2010): Immunologie im Alter. *Prävention und Gesundheitsförderung* 5, 46–50.
75. Lampley, A., Huang, R.C., Arnold, W.V., Parvizi, J. (2014): Total joint arthroplasty: should patients have preoperative dental clearance? *The Journal of Arthroplasty* 29, 1087–1090.
76. LaPorte, D.M., Waldman, B.J., Mont, M.A., Hungerford, D.S. (1999): Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 81, 56–59.
77. Lee, J., Kang, C.-I., Lee, J.H., Joung, M., Moon, S., Wi, Y.M., Chung, D.R., Ha, C.-W., Song, J.-H., Peck, K.R. (2010): Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *The Journal of hospital infection* 75, 273–276.
78. Lew, D.P., Waldvogel, F.A. (2004): Osteomyelitis. *Lancet (London, England)* 364, 369–379.
79. Li, S.F., Henderson, J., Dickman, E., Darzynkiewicz, R. (2004): Laboratory Tests in Adults with Monoarticular Arthritis. Can They Rule Out a Septic Joint? *Academic Emergency Medicine* 11, 276–280.

80. Limeres Posse, J., Álvarez Fernández, M., Fernández Feijoo, J., Medina Henríquez, J., Lockhart, P.B., Chu, V.H., Diz Dios, P. (2016): Intravenous amoxicillin/clavulanate for the prevention of bacteraemia following dental procedures: a randomized clinical trial. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71, 2022–2030.
81. Lockhart, P.B., Brennan, M.T., Sasser, H.C., Fox, P.C., Paster, B.J., Bahrani-Mougeot, F.K. (2008): Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 117, 3118–3125.
82. Lüdemann, M., Konrads, C., Plumhoff, P., Rudert, M. (2015): CME-Fortbildung. Periprothetische Infektion - ein diagnostischer Algorithmus / Fragen zur CME-Fortbildung. *Chirurgische Allgemeine* 16, 517/522.
83. Maderazo, E.G., Judson, S., Pasternak, H. (1988): Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 131–142.
84. Malekzadeh, D., Osmon, D.R., Lahr, B.D., Hanssen, A.D., Berbari, E.F. (2010): Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 468, 2039–2045.
85. Marculescu, C.E., Berbari, E.F., Hanssen, A.D., Steckelberg, J.M., Harmsen, S.W., Mandrekar, J.N., Osmon, D.R. (2006): Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clinical Infectious Diseases* 42, 471–478.
86. Marculescu, C.E., Cantey, J.R. (2008): Polymicrobial prosthetic joint infections: risk factors and outcome. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 466, 1397–1404.
87. Molander, A., Reit, C., Dahlen, G., Kvist, T. (1998): Microbiological status of root-filled teeth with apical periodontitis. *International Endodontic Journal* 31, 1–7.
88. Morgan, D.S., Fisher, D., Merianos, A., Currie, B.J. (1996): An 18 year clinical review of septic arthritis from tropical Australia. *Epidemiology and Infection* 117, 423–428.
89. Morozumi, T., Kubota, T., Abe, D., Shimizu, T., Komatsu, Y., Yoshie, H. (2010): Effects of irrigation with an antiseptic and oral administration of azithromycin on bacteremia caused by scaling and root planing. *Journal of Periodontology* 81, 1555–1563.
90. Mougari, F., Jacquier, H., Bercot, B., Hannouche, D., Nizard, R., Cambau, E., Zadegan, F. (2013): Prosthetic knee arthritis due to *Granulicatella adiacens* after dental treatment. *Journal of Medical Microbiology* 62, 1624–1627.

91. Müller, E.J., Russe, O.J., Muhr, G. (2004): Osteomyelitis der Wirbelsäule. *Der Orthopäde* 33, 305.
92. Müller, H.-P. (2006): Checklisten der Zahnmedizin. Parodontologie. 2., aktualisierte und erweiterte Aufl. Stuttgart: Thieme.
93. Murdoch, D.R., Roberts, S.A., Fowler Jr, V G, Shah, M.A., Taylor, S.L., Morris, A.J., Corey, G.R. (2001): Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 32, 647–649.
94. Nair, P.N., Sjögren, U., Krey, G., Kahnberg, K.E., Sundqvist, G. (1990): Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: a long-term light and electron microscopic follow-up study. *Journal of Endodontics* 16, 580–588.
95. Nishimura, R.A., Otto, C.M., Bonow, R.O., Carabello, B.A., Erwin, J.P., Guyton, R.A., O'Gara, P.T., Ruiz, C.E., Skubas, N.J., Sorajja, P., Sundt, T.M., Thomas, J.D. (2014): 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 2438–2488.
96. Nobilis, C., Besimo, C.E. (2010): Konzept einer systematischen Wurzelkanalbehandlung. *Stomatologie* 107, 25.
97. Nowossadeck, S., Simonson, J. (2016): Lebensverhältnisse von Frauen und Männern in der zweiten Lebenshälfte - Unterschiede und Gemeinsamkeiten: aktualisierte Fassung vom August 2016. Deutsches Zentrum für Altersfragen: DZA-Fact Sheet. Berlin.
98. Nusime, A., Heide, C.V.D., Hornecker, E., Mausberg, R.F., Ziebolz, D. (2011): Organtransplantierte und Endoprothesenträger in der zahnärztlichen Praxis. Zur zahnärztlichen Betreuung vor bzw. nach Organtransplantation oder Endoprotheseninsertion--eine Befragung von spezifischen Fachzentren. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin* 121, 561–572.
99. Ohara-Nemoto, Y., Haraga, H., Kimura, S., Nemoto, T.K. (2008): Occurrence of staphylococci in the oral cavities of healthy adults and nasal oral trafficking of the bacteria. *Journal of Medical Microbiology* 57, 95–99.
100. Olsen, I. (2008): Update on bacteraemia related to dental procedures. *Transfusion and Apheresis Science : Official Journal of the World Apheresis Association : Official Journal of the European Society for Haemapheresis* 39, 173–178.

101. Olsen, I., Snorrason, F., Lingaas, E. (2010): Should patients with hip joint prosthesis receive antibiotic prophylaxis before dental treatment? *Journal of Oral Microbiology* 2, 5265.
102. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2013): *Health at a glance 2013: OECD Indicators*, OECD Publishing.
http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en (abgerufen am 07.12.2016).
103. Osmon, D.R., Berbari, E.F., Berendt, A.R., Lew, D., Zimmerli, W., Steckelberg, J.M., Rao, N., Hanssen, A., Wilson, W.R. (2013): Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 56, e1-e25.
104. Paul, J., Kirchhoff, C., Imhoff, A.B., Hinterwimmer, S. (2008): Infektion nach Arthroskopie. *Der Orthopäde* 37, 1048.
105. Peel, T.N., Cheng, A.C., Buising, K.L., Choong, P.F.M. (2012): Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56, 2386–2391.
106. Perka, C., Heller, K.-D., Renz, N. (2016): Empfehlungen der AE zur Antibiotikaprophylaxe bei zahnmedizinischen Eingriffen; Deutsche Gesellschaft für Endoprothetik. URL:
https://docs.google.com/viewer?url=http%3A%2F%2Fwww.ae-germany.com%2Fimages%2Fae%2F01_AB-Prophylaxe_bei_Zahnbehandlungen.pdf (abgerufen am 01.12.2016).
107. Phelan, D.M., Osmon, D.R., Keating, M.R., Hanssen, A.D. (2002): Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: a report of 4 cases and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* 34, 930–938.
108. Pinckney, L.E., Currarino, G., Highgenboten, C.L. (1980): Osteomyelitis of the cervical spine following dental extraction. *Radiology* 135, 335–337.
109. Poveda-Roda, R., Jiménez, Y., Carbonell, E., Gavaldá, C., Margaix-Muñoz, M.M., Sarrión-Pérez, G. (2008): Bacteremia originating in the oral cavity. A review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 13, E355-62.
110. Rajasuo, A., Perkki, K., Nyfors, S., Jousimies-Somer, H., Meurman, J.H. (2004): Bacteremia following surgical dental extraction with an emphasis on anaerobic strains. *Journal of Dental Research* 83, 170–174.

111. Renz, N., Cabric, S., Janz, V., Trampuz, A. (2015): Sonikation in der Diagnostik periprotetischer Infektionen. Stellenwert und praktische Umsetzung. *Der Orthopäde* 44, 942–945.
112. Renz, N., Chevaux, F., Borens, O., Trampuz, A. (2016a): Successful treatment of periprosthetic joint infection caused by *Granulicatella para-adiacens* with prosthesis retention: a case report. *BMC Musculoskeletal Disorders* 17:156, DOI 10.1186/s12891-016-1008-9.
113. Renz, N., Müller, M., Perka, C., Trampuz, A. (2016b): Implantatassoziierte Infektion - Diagnostik. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 87, 813–821.
114. Renz, N., Trampuz, A. (2015a): Erreger überleben in einem Biofilm. Periprotetische Infektionen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Orthopädie & Rheuma* 18, 20.
115. Renz, N., Trampuz, A. (2015b): Pocket Guide on Diagnosis and Treatment of PJI. www.pro-implant-foundation.org. Berlin, Deutschland (abgerufen am 05.05.2016).
116. Richey, R., Wray, D., Stokes, T. (2008): Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *British Medical Journal* 336, 770–771.
117. Roberts, G.J. (1999): Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatric Cardiology* 20, 317–325.
118. Roberts, G.J., Holzel, H.S., Sury, M.R., Simmons, N.A., Gardner, P., Longhurst, P. (1997): Dental bacteremia in children. *Pediatric Cardiology* 18, 24–27.
119. Rossi, M., Zimmerli, W., Furrer, H., Zanetti, G., Mühleemann, K., Täuber, M.G. (2005): Antibiotika zur Prophylaxe hämatogener Spätinfektionen von Gelenkprothesen. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin* 115, 571–579.
120. Sanderink, R.B.A., Bernhardt, H., Knoke, M., Meyer, J., Weber, C., Weiger, R. (2004): *Curriculum orale Mikrobiologie und Immunologie*. Berlin: Quintessenz.
121. Schäfer, P., Fink, B., Sandow, D., Margull, A., Berger, I., Frommelt, L. (2008): Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clinical Infectious Diseases* 47, 1403–1409.
122. Schrama, J.C., Espehaug, B., Hallan, G., Engesaeter, L.B., Furnes, O., Havelin, L.I., Fevang, B.-T.S. (2010): Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a

- prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. *Arthritis Care & Research* 62, 473–479.
123. Scott, J.D., Forrest, A., Feuerstein, S., Fitzpatrick, P., Schentag, J.J. (2001): Factors associated with postoperative infection. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 22, 347–351.
 124. Selwyn, S., Ellis, H. (1972): Skin Bacteria and Skin Disinfection Reconsidered. *British Medical Journal* 1, 136–140.
 125. Sendi, P., Uçkay, I., Suvà, D., Vogt, M., Borens, O., Clauss, M. (2016): Antibiotic Prophylaxis During Dental Procedures in Patients with Prosthetic Joints. *Journal of Bone and Joint Infection*, 42–49.
 126. Sendi, P., Zumstein, M.A., Zimmerli, W. (2011): Protheseninfektionen - Eine Übersichtsarbeit für die Praxis. *Praxis* 100, 787.
 127. Shirliff, M.E., Mader, J.T. (2002): Acute Septic Arthritis. *Clinical Microbiology Reviews* 15, 527–544.
 128. Skaar, D.D., O'Connor, H., Hodges, J.S., Michalowicz, B.S. (2011): Dental procedures and subsequent prosthetic joint infections: findings from the Medicare Current Beneficiary Survey. *Journal of the American Dental Association* 142, 1343–1351.
 129. Skiest, D.J., Coykendall, A.L. (1995): Prosthetic hip infection related to a dental procedure despite antibiotic prophylaxis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79, 661–663.
 130. Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Smith, C., Kent, R.L., JR (1998): Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology* 25, 134–144.
 131. Sollecito, T.P., Abt, E., Lockhart, P.B., Truelove, E., Paumier, T.M., Tracy, S.L., Tampi, M., Beltran-Aguilar, E.D., Frantsve-Hawley, J. (2015): The use of prophylactic antibiotics prior to dental procedures in patients with prosthetic joints: Evidence-based clinical practice guideline for dental practitioners--a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association* 146, 11-16.e8.
 132. Sousa, C., Botelho, C., Rodrigues, D., Azeredo, J., Oliveira, R. (2012): Infective endocarditis in intravenous drug abusers. An update. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 31, 2905–2910.

133. Southwood, R.T., Rice, J.L., McDonald, P.J., Hakendorf, P.H., Rozenbils, M.A. (1985): Infection in experimental hip arthroplasties. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. British volume 67, 229–231.
134. Sperling, J.W., Kozak, T.K., Hanssen, A.D., Cofield, R.H. (2001): Infection after shoulder arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 206–216.
135. Stadelmann, P., Zemp, E., Weiss, C., Weiger, R., Menchini, G., Zitzmann, N.U. (2012): Zahnarztbesuche, Mundhygiene und kieferorthopädische Behandlungen in der Schweiz. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin* 122, 112.
136. Stefánsdóttir, A., Johansson, D., Knutson, K., Lidgren, L., Robertsson, O. (2009): Microbiology of the infected knee arthroplasty. Report from the Swedish Knee Arthroplasty Register on 426 surgically revised cases. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 41, 831–840.
137. Steinmann, J., Kabelitz, D. (2001): Immunschwäche. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126, 1403–1409.
138. Strazzeri, J.C., Anzel, S. (1986): Infected total hip arthroplasty due to *Actinomyces israelii* after dental extraction. A case report. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 128–131.
139. Stutz, G., Kuster, M.S., Kleinstuck, F., Gächter, A. (2000): Arthroscopic management of septic arthritis: stages of infection and results. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 8, 270–274.
140. Sun, Y., Stürmer, T., Günther, K.P., Brenner, H. (1997): Inzidenz und Prävalenz der Cox- und Gonarthrose in der Allgemeinbevölkerung. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 135, 184–192.
141. Sundfeldt, M., Carlsson, L.V., Johansson, C.B., Thomsen, P., Gretzer, C. (2006): Aseptic loosening, not only a question of wear: a review of different theories. *Acta Orthopaedica* 77, 177–197.
142. Tande, A.J., Patel, R. (2014): Prosthetic joint infection. *Clinical Microbiology Reviews* 27, 302–345.
143. Témoïn, S., Chakaki, A., Askari, A., El-Halaby, A., Fitzgerald, S., Marcus, R.E., Han, Y.W., Bissada, N.F. (2012): Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints. *J Clin Rheumatol* 18, 117–121.
144. Thiele, L., Hickel, R., Folwaczny, M. (2003): Der endodontische Misserfolg - von der Definition zur Strategie. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 58, 144.

145. Thyne, G.M., Ferguson, J.W. (1991): Antibiotic prophylaxis during dental treatment in patients with prosthetic joints. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British* volume 73, 191–194.
146. Tigani, D., Costigliola, P., Maso, A., Trisolino, G. (2010): Infection in revised total knee arthroplasty due to *Candida krusei*. Successful treatment with voriconazole and staged reimplantation. *European Orthopaedics and Traumatology* 1, 69–73.
147. Tomas, I., Alvarez, M., Limeres, J., Otero, J.L., Saavedra, E., Lopez-Melendez, C., Diz, P. (2004): In vitro activity of moxifloxacin compared to other antimicrobials against streptococci isolated from iatrogenic oral bacteremia in Spain. *Oral Microbiology and Immunology* 19, 331–335.
148. Tong, D.C., Rothwell, B.R. (2000): Antibiotic prophylaxis in dentistry. A review and practice recommendations. *J Am Dent Assoc* 131, 366–374.
149. Trampuz, A., Piper, K.E., Jacobson, M.J., Hanssen, A.D., Unni, K.K., Osmon, D.R., Mandrekar, J.N., Cockerill, F.R., Steckelberg, J.M., Greenleaf, J.F., Patel, R. (2007): Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *The New England Journal of Medicine* 357, 654–663.
150. Trampuz, A., Zimmerli, W. (2005): Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Medical Weekly*, 243–251.
151. Trampuz, A., Zimmerli, W. (2006): Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury* 37 Suppl 2, S59-66.
152. Uçkay, I., Pittet, D., Bernard, L., Lew, D., Perrier, A., Peter, R. (2008): Antibiotic prophylaxis before invasive dental procedures in patients with arthroplasties of the hip and knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British* volume 90, 833–838.
153. Vandecasteele, S.J., Peetermans, W.E., Merckx, R., van Eldere, J. (2003): Expression of biofilm-associated genes in *Staphylococcus epidermidis* during in vitro and in vivo foreign body infections. *The Journal of Infectious Diseases* 188, 730–737.
154. Verdrengh, M., Tarkowski, A. (1997): Role of neutrophils in experimental septicemia and septic arthritis induced by *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity* 65, 2517–2521.
155. Vergis, E.N., Demas, P.N., Vaccarello, S.J., Yu, V.L. (2001): Topical antibiotic prophylaxis for bacteremia after dental extractions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 91, 162–165.

156. Waldman, B.J., Mont, M.A., Hungerford, D.S. (1997): Total knee arthroplasty infections associated with dental procedures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 164–172.
157. Wang, T.D., Chen, Y.C., Huang, P.J. (1996): Recurrent vertebral osteomyelitis and psoas abscess caused by *Streptococcus constellatus* and *Fusobacterium nucleatum* in a patient with atrial septal defect and an occult dental infection. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 28, 309–310.
158. Widmer, A.F. (2001): New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clinical Infectious Diseases* 33 Suppl 2, S94-106.
159. Wiedemann, B. (2011): Mundgesundheit im Alter. *Ernährung & Medizin* 26, 12–16.
160. Willis-Owen, C.A., Konyves, A., Martin, D.K. (2010): Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 92, 1128–1133.
161. Wilson, W., Taubert, K.A., Gewitz, M., Lockhart, P.B., Baddour, L.M., Levison, M., Bolger, A., Cabell, C.H., Takahashi, M., Baltimore, R.S., Newburger, J.W., Strom, B.L., Tani, L.Y., Gerber, M., Bonow, R.O., Pallasch, T., Shulman, S.T., Rowley, A.H., Burns, J.C., Ferrieri, P., Gardner, T., Goff, D., Durack, D.T. (2007): Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Journal of the American Dental Association* (1939) 138, 739-45, 747-60.
162. Young, H., Hirsh, J., Hammerberg, E.M., Price, C.S. (2014): Dental disease and periprosthetic joint infection. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume* 96, 162–168.
163. Zimmerli, W., Waldvogel, F.A., Vaudaux, P., Nydegger, U.E. (1982): Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *The Journal of Infectious Diseases* 146, 487–497.
164. Zingg, P.O., Achermann, Y. (2016): Herausforderungen in der Diagnostik der periprosthetischen Infektion. *Praxis* 105, 1025–1031.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der verschiedenen Protheseninfektionen (nach Corvec et al. 2012, S.924f und dem Pocketguide von Renz & Trampuz 2015b).....	4
Tabelle 2: Häufigkeit der Erreger bei Protheseninfektionen je nach Literatur (Tande & Patel 2014, S.309; Corvec et al. 2012, S.925; Peel et al. 2012, S.2389; Stefánsdóttir et al. 2009, S.834; Trampuz & Zimmerli 2005, S.244; Geipel & Herrmann 2004, S.1419).....	8
Tabelle 3: Das Erregerspektrum in der menschlichen Mundhöhle nach Gattungen mit bevorzugten Lebensräumen und den wichtigsten oralen Vertretern jeder Gattung (nach Sanderink et al. 2004 und Aas et al. 2005).....	15
Tabelle 4: Zuordnung der nachgewiesenen Erreger in Gruppen nach Erregerarten	28
Tabelle 5: Zuordnung der nachgewiesenen Erreger in Gruppen nach höchstwahrscheinlicher Herkunft	31
Tabelle 6: Vorkommen der Erregergruppen bei den Polyinfektionen (mehrere Gruppen nach Erregerarten bei einem Patienten möglich) in % und absoluten Zahlen (N)	45
Tabelle 7: Beteiligung verschiedener Erregergruppen bei den polymikrobiellen Infektionen (mehrere Gruppen nach Erregerherkunft bei einem Patienten möglich) in % und absoluten Zahlen (N)	48
Tabelle 8: Nachgewiesene Erregergruppen bei den Hüft- und Knieprothesenträgern in % und absoluten Zahlen (mehrere Erregergruppen pro Patient möglich)	54
Tabelle 9: Typische Mundhöhlenkeime und deren Vertreter, die bei den insgesamt 58 Patienten mit nachgewiesenen Oralkeimen vorkamen; Mehrere Oralkeime pro Patient waren möglich (bei Polyinfektionen); N* = Gesamtanzahl an Patienten mit Oralkeimen der jeweiligen Erregerarten	55

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bakterielle Komplexe der Parodontitis und ihre Lage bezogen auf den Zahn und seine Parodontaltasche modifiziert nach Müller 2006, S.28 und Socransky et al. 1998, S.140.....	17
Abbildung 2: Überblick über das Patientenkollektiv	37
Abbildung 3: Altersverteilung in Gruppen bei den 996 Prothesenträgern und bei den 677 Patienten der Kontrollgruppe in %	38

Abbildung 4: Verteilung von unterschiedlichen Arten von Endoprothesen in der Gruppe der 996 Prothesenträger in %	39
Abbildung 5: Zusammensetzung der 677 Nichtprothesenträger aus vier Untergruppen (N) .	40
Abbildung 6: Übersicht über den Nachweis von keiner, einer oder mehreren Erregerart/-en bei allen 1673 Patienten in %	43
Abbildung 7: Erregerspektrum bei den Monoinfektionen der Gruppe der Prothesenträger und der Kontrollgruppe in Betrachtung von Bakterienuntergruppen eingeteilt nach Erregerarten in % und absoluten Zahlen (N).....	46
Abbildung 8: Erregerverteilung bei den Monoinfektionen in Betrachtung der Herkunft der Erreger in % und absoluten Zahlen (N)	49
Abbildung 9: Aufteilung der Gruppe der 996 Prothesenträger in ihre Untergruppen mit Erregernachweis von keinen Erregern, einem Erreger (= Monoinfektion) oder mehr als einem Erreger (= Polyinfektion) in %	50
Abbildung 10: Bakterielle Komplexe der Parodontitis und ihre Lage bezogen auf den Zahn und seine Parodontaltasche modifiziert nach Müller 2006 und Socransky et al. 1998 – in diesem Patientenkollektiv nachgewiesene Erreger sind fett geschrieben	56

7.3 Publikationsverzeichnis

Vacha, E. (01.06.2017): Presence of joint endoprosthesis is associated with increased risk for infections due to oral cavity bacteria. Oral presentation at the European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT) 2017, Vienna.

Vacha, E., Deppe, H., Trampuz, A., Wantia, N. (22.04.-25.04.2017): Presence of joint prosthesis is associated with increased risk for infection due to oral cavity bacteria. E-poster at the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2017, Vienna.

Vacha, E. (07.09.2017): Endoprosthesis implantation is associated with increased risk for infection due to oral cavity bacteria. Oral presentation at the annual meeting of the European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) 2017, Nantes.

Vacha, E., Deppe, H., Trampuz, A., Wantia, N. (22.02.-24.02.2018): Das Tragen einer Gelenkendoprothese ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Gelenkinfektionen durch Bakterien der menschlichen Mundhöhle. Poster beim 11. Endoprothetik Kongress Berlin (EKB 2018), Berlin.

8 Danksagung

Meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. dent. Herbert Deppe danke ich sehr herzlich für die freundliche Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas. Seine wissenschaftliche und menschliche Kompetenz war mir eine sehr große Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ein sehr herzliches Dankeschön geht an Herrn PD Dr. Andrej Trampuz, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Für seine unermüdliche Unterstützung, sein riesiges Fachwissen, unsere regen Diskussionen und seine engagierte Betreuung bin ich ihm äußerst dankbar.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Frau Dr. Nina Wantia, welche stets ein offenes Ohr für meine Probleme hatte und mich immer unterstützt hat, sowie bei ihren Kollegen im Labor des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, welche mich sehr freundlich bei sich aufgenommen haben.

Frau Dr. Kriner und Herrn Sebastian Stieler möchte ich danken für die Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Auswertungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie, die mich während des ganzen Studiums und Promotionsvorhabens emotional und finanziell unterstützt und mir stets Rückhalt geboten hat. Ganz besonders danke ich auch Jerrit Lipske, der mir stets eine große mentale Stütze war und mir auch bei technischen Belangen immer weiterhelfen konnte. Ein großes Dankeschön geht vor allem an meine Mutter, Elisabeth Vacha, für ihre unermüdliche Geduld, Motivation und Bestärkung – nicht nur während dieses Promotionsvorhabens sondern schon mein ganzes Leben lang.

