

Aus der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ein interdisziplinärer und standardisierter
Diagnostik- und Therapiealgorithmus
für periprotetische Gelenkinfektionen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Christoph Karczewski

aus Pinneberg

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
1.1. Abstrakt.....	1
1.2. Ein standardisierter Therapiealgorithmus für Periprothetische Gelenkinfektionen – Behandlungserfolg in einem interdisziplinären und spezialisierten Department.....	4
1.2.1. Einleitung.....	4
1.2.2. Behandlungsgrundlagen	5
1.2.3. Methodik.....	7
1.2.4. Ergebnisse.....	8
1.2.5. Diskussion	10
1.3. Ein präoperativer Erregernachweis ist keine notwendige Bedingung für eine Intervention in vermuteten Periprothetischen Gelenkinfektionen	11
1.3.1. Einleitung.....	11
1.3.2. Methodik.....	12
1.3.3. Ergebnisse.....	12
1.3.4. Diskussion	14
1.4. Charakteristika und Behandlungserfolg von Periprothetischen Gelenkinfektionen mit zusätzlichen Frakturen	15
1.4.1. Einleitung.....	15
1.4.2. Methodik.....	15
1.4.3. Ergebnisse.....	16
1.4.4. Diskussion	16
1.5. Literaturverzeichnis.....	17
2. Eidesstattliche Versicherung	22
3. Anteilserklärung	23
4. Verwendete Publikationen	24
5. Lebenslauf	52
6. Publikationsliste	54
7. Danksagung	55

1. Zusammenfassung

1.1. Abstrakt

Einleitung: Seit dem 06/2013 werden periprothetische Infektionen (PPI) an der Charité mit einem neuen standardisierten Diagnostik- und Therapiealgorithmus in einer getrennten und spezialisierten septisch chirurgischen Abteilung von einem interdisziplinären Team aus Chirurgen, Orthopäden, Mikrobiologen und Pathologen behandelt. Es wurde die These aufgestellt, dass ein derartiger interdisziplinärer und standardisierter Therapieansatz das Behandlungsergebnis im Vergleich zu einem konventionellen Vorgehen verbessern kann.

Methodik: Die Patientendaten der ersten und zweiten Publikation wurden retrospektiv erhoben, die der dritten Publikation prospektiv und konsekutiv.

Ergebnisse: Publikation 1: Es konnten 95 PPI Fälle, die mit einem zweizeitigen Wechsel durch einen interdisziplinären, zentralisierten und standardisierten Therapiealgorithmus in den Jahren 2013 – 2016 behandelt wurden, eingeschlossen werden (49 Hüften, 46 Knie). Als Vergleichsgruppe diente eine konventionell behandelte, nicht standardisierte und nicht interdisziplinär therapierte Gruppe aus derselben Klinik der Jahre 2009 bis 2011 (46 Hüften, 40 Knie). Trotz eines signifikant höheren CCI (Charlson Comorbidity Index, 3,9, 3,1, $P=0,009$), einer höheren Rate septisch indizierter Vorrevisionen (52,6%, 36%, $p=0,025$), sowie eines Trends hin zu einem höheren Alter (69,0 Jahre, 66,2 Jahre, $p=0,075$) und mehr polymikrobiellen Erregerfällen (47,3%, 33,7%, $p=0,062$), konnte die Reinfektionsrate (vermutete Infektionspersistenz) von 10,4% auf 3,1% ($p=0,048$), sowie das Zeitintervall zwischen Aus- und Wiedereinbau (66,6 Tage, 80,7 Tage, $p<0,001$), signifikant gesenkt werden. Hingegen konnte keine signifikante Senkung der Neuinfektionsrate (vermutetes separates/neues Infekt-Geschehen) in einem 2 Jahre follow-up gezeigt werden (8,4%, 8,1%, $p=0,945$). Publikation 2: In 24 Hüft- und 16 Knie-Endoprothesen, die interdisziplinär und zentralisiert behandelten PPI, wurde die Indikation zum zweizeitigen Wechsel ohne präoperativen Erregernachweis nur aufgrund (para-)klinischer Kriterien gestellt (klinischer Befund, CRP >1 mg/dl, Röntgen, Leukozyten Punktat $>1700/\mu\text{l}$). In 91,6% konnte in den Patienten mit PPI der Hüfte intraoperativ ein Erreger identifiziert werden. Im Knie war dies nur in 68,7% der Fall. Jedoch konnten hier in 93,7% andere eindeutige Infekt Zeichen identifiziert werden (z.B. Krenn Morawietz Typ II/III). Publikation 3: In den Jahren 2015/16 konnten 8 PPI eingeschlossen werden bei denen parallel eine zusätzliche periprothetische Fraktur bestand (einmal Vancouver Typ B1, dreimal Typ B2/3, viermal Typ C). Mit einem standardisierten drei-

schrittigen Therapieansatz (Explantation, Frakturstabilisation, zweizeitige Reimplantation) betrug die kombinierte Neu- und Reinfektionsrate 12,5%, die Gesamtrevisionsrate 37,5% und die Fraktur-Heilungsrate 62,5% (follow-up 34±8 Monate).

Schlussfolgerung: Ein interdisziplinärer und standardisierter Behandlungsansatz ist ein möglicher Lösungsansatz für das zunehmende Problem der PPI. Die Indikation zur Revision kann nur anhand bestimmter paraklinischer Kriterien ohne präoperativen Erregernachweis gestellt werden. Ein standardisiertes drei-schrittiges Vorgehen bei PPI mit Frakturen konnte in allen Fällen Infekt Konsolidation und Gelenkerhalt ermöglichen.

Introduction: Since 06/2013, periprosthetic joint infections (PJI) were treated with a standardized therapeutic and diagnostic algorithm in a separated septic-surgery department by an interdisciplinary team of surgeons, orthopedics, microbiologist, and pathologists. The hypothesis is put up, that such an interdisciplinary and standardized approach is able to improve the outcome compared to a conventional procedure. **Methods:** Publications 1 and 2 are retrospective studies, the third a prospective consecutive study. **Results:** Publication 1: 95 PJI cases, treated with a two-stage exchange in the interdisciplinary and standardized system in the years 2013 – 2016, were included (49 hips, 46 knees). The comparison group was a non-standardized, non-interdisciplinary and conventionally treated group from the same clinic of the years 2009 – 2011 (46 hips, 40 knees). Despite a significantly higher CCI (Charlson Comorbidity Index, 3.9, 3.1, P=0.009), rate of septic indicated pre-revisions (52.6%, 36%, p=0.025), and trend towards a higher average age (69.0 years, 66.2 years, p=0.075) and more polymicrobial cases (47.3%, 33.7%, p=0.062), both the relapse rate (suspected infection persistence), and time interval between ex- and reimplantation (66.6 days, 80.7 days, p<0.001), could be reduced significantly from 10.4% to 3.1% (p=0.048). In contrast, no significant reduction of a new infection rate (suspected different/new infection) could be shown (8.4%, 8.1%, p=0.945) in a 2-year follow-up. Publication 2: In 24 hip- and 16 knee PJI of the interdisciplinary treated group, the indication for a two-stage exchange was based only on (para-)clinical signs without a preoperative microbe detection (symptoms, CRP > 1mg/dl, X-ray, Leucocytes in aspiration >1700/μl). In 91.6%, a microbe was then found intraoperatively in the hip. In the knee, this was only the case in 68.7%. However, here other definitive infection signs were found in 93.7% (e.g. Krenn Morawietz type II/III). Publication 3: In the years 2015/16, 8 PJI with co-existing fractures were identified (one Vancouver Typ B1, three type B2/3, four type C). Following a specialized and standardized three-step procedure (explanation, fracture stabilization, two-stage reimplantation) the combined relapse and new infection rate was 12.5%, the total revision rate 37.5% and the fracture healing rate 62.5% (follow-up 34±8 months). **Conclusion:** An

interdisciplinary and standardized treatment system is one possible solution for the increasing problem of PJI. The indication for a revision can solely be based on paraclinical criteria without a preoperative microbe detection. A standardized three step-based procedure in PJI with co-existing fractures achieved infection consolidation and limb preservation in all cases.

1.2. Ein standardisierter Therapiealgorithmus für Periprothetische Gelenkinfektionen – Behandlungserfolg in einem interdisziplinären und spezialisierten Department

1.2.1. Einleitung

Die Implantation einer Endoprothese, insbesondere die der Hüfte, ist eine der weltweit erfolgreichsten Operationen der Orthopädie [1]. Eine der schwerwiegendsten Komplikationen stellt jedoch bis zum heutigen Tag die periprothetische Infektion (PPI) dar, deren Inzidenz bei Hüft- und Knieprothesen bei bis zu 2% liegt [2]. PPI sind die häufige Komplikation bei Knie- und die dritthäufigste Komplikation (15%) bei Hüftprothesen nach der Luxation (17%) und aseptischen Lockerung (36%) [3]. Im Falle von Hüftprothesen kann eine PPI zu einer 1-Jahres Mortalität von bis zu 25% führen [3], wobei die absolute Anzahl an PPI in den letzten Jahren aufgrund immer weiterer Primärimplantate, insbesondere in älteren Patienten, vermehrter Akzeptanz für Endoprothesen in jüngeren Patienten, sowie einer verbesserten flächendeckenden Diagnostik, weiter zugenommen hat [4, 5, 6]. Die Bedeutung dieser Komplikation wird weiter durch seine gesundheitsökonomische Rolle und durch die bei der Behandlung einhergehenden enormen Kosten verstärkt [2]. Ebenfalls sind PPI auch mit einem sehr hohen Leidensdruck für den betroffenen Patienten verbunden und können in Einzelfällen zu einer jahrelangen Schmerz Chronifizierung oder gar zum Tod des Betroffenen führen [3, 4]. Im Falle gescheiterter früherer Revisionen steigt das Risiko für Reinfektionen nach einer Intervention zudem deutlich [7, 8]. Dies macht eine effektive und erfolgreiche Therapie umso relevanter.

Aufgrund der beschriebenen besonderen Bedeutung werden Patienten mit PPI seit dem 06/2013 in einem getrennten und spezialisierten septisch chirurgischen Department der Charité behandelt. In diesem arbeiten Orthopäden, Mikrobiologen, Pathologen und Infektiologen im Sinne eines interdisziplinären Ansatzes eng zusammen. Die Behandlung folgt einem standardisierten Diagnostik- und Therapiealgorithmus („Pro-Implant Foundation Guidelines“) [9]. Es wurde die These aufgestellt, dass ein derartiger interdisziplinärer und standardisierter Ansatz in einer gesonderten Spezialabteilung in der Lage ist das Therapieergebnis betroffener Patienten zu verbessern. Aus diesem Grund wurden alle Patienten, die im neuen Department behandelt wurden, bezüglich ihrer Reinfektionsrate, operativen Situation und orthopädischen Vorgeschichte nachuntersucht. Als Vergleich wurde der standardisiert behandelten Gruppe (2013 bis 2016) eine Gruppe ohne spezialisierte Behandlung aus derselben Klinik der Jahre 2009 bis 2011 gegenübergestellt.

1.2.2. Behandlungsgrundlagen

Das neue und getrennte arbeitende Department ist nach dem Vorbild von Krebs- oder Herzchirurgie Zentren aufgebaut, in welchem eine überregionale Versorgung ermöglicht wird. Es besteht aus einer eigenständigen 30 Bettenstation mit einem eigenen Operationsaal. Die hochspezialisierte und interdisziplinäre Arbeitsgruppe setzt sich aus einem Infektiologie-Team mit 2 leitenden Ärzten und 2 Assistenten, einem Orthopädie-Team mit ebenfalls 2 Fachärzten und 2 Assistenten, sowie einem Mikrobiologie- und Pathologieteam zusammen. Die Operationen werden im Vergleich zum alten Vorgehen durch den eigenen OP-Saal stets an erster Stelle direkt am Morgen durchgeführt. Zudem wurde ein standardisiertes follow-up Protokoll für alle behandelten Patienten etabliert (alle 12 Wochen innerhalb des ersten Jahres, dann alle 6 Monate). Schließlich wurde im Vergleich zu früher nun auch der Hausarzt bzw. Arzt der allgemeinen Grundversorgung direkt nach dem Ende der stationären Behandlung mithilfe eines standardisierten Protokolls über den Patienten Zustand informiert und eine Telefonnummer zur direkten, bei Bedarf notwendigen, Kontaktaufnahme mitgegeben. Das neue Behandlungsprotokoll beruht auf den „Pro-Implant Foundation Guidelines“. Diese fassen aus der Literatur und internationalen Richtlinien bekannte Informationen über Diagnostik, Therapie und Klassifikation von PPI in einem standardisierten Algorithmus zusammen [9] und orientieren sich im Kern an den Grundlagen von Zimmerli et al. (New England Journal, 2004) [10], der als erster den Grundsatz einer standardisierten und Algorithmus basierten Therapie für PPI beschrieb. Bezüglich der PPI Definition orientieren sich die Guidelines dabei an der „European Bone and Joint Infection Society“ wonach mindestens ein Kriterium für die Diagnose PPI erfüllt sein muss [11]: (1) Sinus Trakt (Fistel) oder Purulenz, (2) $> 2000/\mu\text{l}$ Leukozyten im Punktat oder $>70\%$ Granulozyten, (3) Periprotetische Membran Krenn-Morawietz Typ II oder III [12], (4) Erregernachweis in Synovialflüssigkeit oder ≥ 2 Gewebeproben oder Sonicat. Als akute PPI werden alle Infekte < 4 Wochen postoperativ oder < 3 Wochen nach Symptombeginn bei einem hämatogenen Fokus definiert, bei chronischen PPI entsprechend > 4 und > 3 Wochen [9]. Die Behandlung akuter PPI erfolgte mithilfe von Debridement und dem Austausch mobiler Teile (Kopf und Inlay der Hüftprothese, Inlay der Knieprothese) bei Belassen der fest integrierten Komponenten. Dieses Verfahren wird üblicherweise als DAIR abgekürzt (Debridement Antibiotika und Implantat Retention) [13, 14]. Für den Fall schlechter Knochen- und Gewebsverhältnisse, einer schlecht sitzenden/lockeren Prothese oder bei Befall mit DTT Erregern („Difficult to treat“ Erreger; schwer behandelbare Erreger, einschließlich Rifampicin-resistenten Staphylokokken, Ciprofloxacin-resistenten Gram-negativen Bakterien und Candida [15]), wird auch bei akuten PPI die komplette Prothese ausgebaut und

neu reimplantiert [16, 17]. Ansonsten ist der Komplettausbau der Prothese im Sinne eines einzeitigen-, zweizeitigen- oder dreizeitigen Wechsels Therapie der Wahl bei chronischen PPI. Der einzeitige Wechsel (Komplettausbau der Prothese und Wiederaufbau innerhalb einer Operation) wird dabei primär bei Patienten mit bekanntem Erreger, ohne DTT Erreger, mit guten Gewebsverhältnissen ohne Fisteln und bei Patienten ohne multiple Revisionen in der Vorgeschichte durchgeführt. Auch der Wunsch des Patienten zu einem einzigen Eingriff kann bei dieser Indikation eine Rolle spielen. Der zweizeitige Wechsel hingegen (Ausbau der Prothese, ein 3 bis 6-wöchiges prothesenfreies Intervall und anschließender Wiederaufbau der Prothese in einer zweiten Operation) wurde bei Patienten mit schlechten Gewebsverhältnissen, multiplen Voroperationen und unbekanntem zugrundeliegenden Erreger bevorzugt. Beim zweizeitigen Wechsel der Hüfte wurde kein Spacer/Platzhalter im Gelenk bis zum Wiederaufbau verwendet („Girdlestone Situation“), während beim Knie ein Spacer zwischen Aus- und Wiederaufbau eingesetzt wurde. Der dreizeitige Wechsel (Ausbau der Prothese mit Implantation eines Spacers/Platzhalters im Gelenk, Wechsel des Spacers in einer zweiten Operation, Ausbau des Spacers und Reimplantation der Prothese in einer dritten Operation) wurde aufgrund seiner Komplexität und Länge nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Wichtige Indikationen waren u.a. eine verdächtige intraoperative Situation beim Prothesenausbau (schlechtere Gewebsverhältnisse als ursprünglich angenommen), ein Verdacht einer Infekt Persistenz bei geplanter Reimplantation (z.B. weiterhin erhöhtes CRP, Infekt verdächtiger Lokalbefund), aber auch geplante Fälle mit Beteiligung von DTT Erregern und einer komplizierten orthopädischen Vorgeschichte mit zahlreichen gescheiterten Vorrevisionen [9, 18, 19]. Bei allen Operationstypen wurden Antibiotika für insgesamt 12 Wochen verabreicht. Direkt nach jedem Prothesenausbau, -wiederaufbau oder -wechsel wurden Antibiotika ohne Antibiofilmwirksamkeit intravenös (i.v.) für 1 bis 3 Wochen appliziert. Patienten, denen eine neue Prothese implantiert wurde, erhielten danach für 5 bis 10 Wochen Antibiotika mit Antibiofilmwirksamkeit als orale Medikation. Bei einem zweizeitigen Wechsel wurden zusätzlich für 4 Wochen oral Antibiotika ohne Antibiofilmwirksamkeit zwischen Aus- und Wiederaufbau appliziert [9, 19]. Die verwendeten Antibiotika orientieren sich an den aktuellen EUCAST Kriterien („European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“), den Empfehlungen von Zimmerli et al. [10] und werden abschließend unter Rücksprache mit dem interdisziplinären Team verabreicht. Die empirisch kalkulierte Therapie beinhaltete den Einsatz eines Ampicillin/Sulbactam Regimes (3 x 3 g i.v.), mit einer möglichen Ergänzung durch Vancomycin (2 x 1g i.v.) in septischen Bedingungen, bei MRSA Nachweis oder zahlreichen Operationen in der Vorgeschichte [9, 19]. In der nächsten Stufe wurde die Therapie um eine gezielte „targeted Therapie“ gegen den entsprechenden Erreger erweitert. Diese ist komplex und die exakte Kombination

aus Antibiotikum und passender Dosierung muss beachtet werden. Eine genaue Auflistung der möglichen Antibiotika ist in Publikation 1 zu finden. Eine vergleichbare Antibiotikaapplikation erfolgte auch im Zuge der Antibiotika-Langzeitsuppression für nicht hinreichend beherrschbare PPI [20]. Neben einer systemischen Antibiose wurden auch lokale Antibiotika mit in den Zement gemischt, um eine direkte Antibiotika Hochdosistherapie am Ort der Infektion zu gewährleisten [21]. In reinem Fixationszement wurden prophylaktisch 0,5 - 2g Antibiotika auf 40g Zement beigemischt (üblicherweise 1g Gentamicin und 1g Clindamycin), während in einem therapeutischen Sinne im Spacer Zement eine Antibiotika Hochdosis gewählt wurde (klassischerweise bis zu 4g von Gentamicin, Clindamycin und Vancomycin auf 40g Zement) [22, 23].

1.2.3. Methodik

Die Daten wurden retrospektiv aus dem SAP System erhoben, wobei die Patienten – folgend dem neuen Ansatz ein standardisiertes follow-up Protokoll besaßen – und die Studie somit auch einen prospektiven Charakter besitzt. Die exakten Suchkriterien im SAP lauteten T84.5 und T84.7 für die Diagnosen (Infekt einer Endoprothese), 5-821 bis 5-821.Y und 5-823 bis 5-823.Y für die Prozeduren an Hüfte und Knie, sowie WUNF-CH für die Lokalisation des neuen separaten und interdisziplinären Departments (Virchow Klinikum). Der analysierte Zeitraum umfasste den 01.06.2013 bis 28.02.2016. Ende Februar 2016 wurde als zeitlicher Endpunkt gewählt um ein 2-Jahres follow-up zu gewährleisten. Im Frühjahr 2018 erfolgte entsprechend die Einreichung der Publikation beim Journal. Das follow-up endete exakt 2 Jahre nach Reimplantation. Als Vergleichsgruppe wurden zusätzlich alle zweizeitigen Wechsel aus der Zeit vor der Etablierung des neuen Spezialdepartments eingeschlossen (01.01.2009 bis 30.06.2011, Campus Mitte, Kodierung MORTHO). Der Zeitraum vom 06.2011 bis zum 06.2013 wurde aus statistischen Gründen nicht erfasst, um ein Überlappen des 2-jährigen follow-ups der alten Gruppe mit dem neuen System zu vermeiden. Aus der Studie wurden Patienten die nicht komplett in der neuen Abteilung behandelt wurden (z.B. Prothesen-Ausbau ex domo) und solche mit Tumorprothese aufgrund eines primären Knochtumors, ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen bei denen ein anderes Vorgehen als der zweizeitige Wechsel als Erstlinienbehandlung gewählt wurde, wie etwa ein einzeitiger, dreizeitiger Wechsel oder ein DAIR. Patienten bei denen hingegen ein Debridement vor dem eigentlichen zweizeitigen Wechsel durchgeführt wurde, wurde ebenfalls eingeschlossen. Die bestimmten Parameter beinhalteten das Alter zum Zeitpunkt der Erstbehandlung, einen altersadaptierten CCI (Charlson Comorbidity Index) [24], das Keim-

spektrum, Anzahl von Mischinfektionen, die DTT Rate, die septische Vorrevisionsrate, Zeit zwischen Aus- und Wiederaufbau, sowie eine kombinierte Neu- und Reinfektionsrate in einem 2-Jahres follow-up. Eine erneute Infektion wurde als ein Scheitern der Delphi Konsensus Kriterien für eine erfolgreiche Behandlung definiert [25]: (1) Keine Wundheilung mit Fistel, Drainage oder Schmerz verursacht durch denselben Erreger, (2) Eine notwendige chirurgische Intervention aufgrund einer erneuten Infektion und (3) Ein PPI verursachter Tod (Sepsis, nekrotisierende Faszitis). Die negative Delphi-Definition wurde um die folgenden Reinfektionszeichen erweitert: chronisch erhöhter CRP Wert > 1 mg/dl, frühe Lockerungszeichen im Röntgen, 1.700/ μ l Leukozyten im Punktat (PPI verdächtig; ab >2000 laut EBJIS Infekt definierend), klinische Infekt-Zeichen wie Rötung oder Schmerz [26]. Die dadurch erfasste Gesamtinfektionsrate auf 2 Jahre wurde dabei in eine Re- und Neuinfektionsrate unterteilt. Eine Reinfektion wurde dabei als eine vermutete Infektionspersistenz aufgrund desselben Erregers bzw. derselben Erregerkombination definiert, wobei hierzu auch die Patientenvorgeschichte (erstmaliges Auftreten des Erregers oder immer wiederkehrende spezifische Erregerkombination mit mehreren gescheiterten Revisionen), der Typ des Erregers (low- oder high grade) und der zeitliche Verlauf (akuter oder chronischer Verlauf) bis zum erneuten Infektionsereignis berücksichtigt wurden. Als einen Neuinfekt hingegen wurden alle Fälle definiert, die nicht durch denselben Erreger bzw. dasselbe Erregerspektrum bedingt waren und bei denen aufgrund genannter Kriterien von einem neuen separaten Infekt-Ereignis auszugehen war (z.B. vermuteter hämatogener Infekt mit zuvor nie aufgetretenem Erreger) [27, 28]. Die statistische Evaluation erfolgte mithilfe von SPSS (Inc., Chicago, IL, USA), wobei alle p Werte < 0,05 als signifikant angesehen wurden. Signifikanztests für unabhängige Gruppen wurden verwendet, einschließlich des T-Tests und Mann-Whitney U Tests für kontinuierliche Variablen, sowie des Chi-Quadrat Tests für kategorielle Variablen.

1.2.4. Ergebnisse

Insgesamt konnten 95 PPI eingeschlossen werden, die in dem neuen interdisziplinären Department mit einem zweizeitigen Wechsel als Erstlinienbehandlung therapiert wurden und ein 2-jähriges follow-up besaßen. In der Vergleichsgruppe konnten 86 Fälle eingeschlossen werden. Der direkte Vergleich beider Gruppen (Tabelle 1) zeigt, dass in der Studiengruppe signifikant kränkere Patienten (CCI 3,9, 3,1, $p=0,009$) mit ebenfalls signifikant mehr septisch indizierten Vorrevisionen (52,6%, 36%, $p=0,025$) behandelt wurden. Ebenso zeigte sich ein Trend hin zu einer älteren Patientenkohorte in der Studiengruppe (69,0 Jahre, 66,2 Jahre, $p=0,075$), die auch mehr polymikrobielle Fälle zeigte (47,3%, 33,7%, $p=0,062$). Sowohl die Rekurrenz-/ Reinfektionsrate

(3,1% 10,4%, p=0,048) als auch die Zeit zwischen Aus- und Wiederaufbau der Prothese (66,6 Tage, 80,7 Tage, p=0,001) konnte in der Studiengruppe signifikant gesenkt werden. Nicht gezeigt werden konnte hingegen eine signifikante Senkung der Neuinfektionsrate (8,4%, 8,1%, p=0,945), der Gesamtinfektionsrate (11,5%, 18,6%, p=0,185) sowie der postoperativen Krankenhausaufenthaltsdauer. Auch konnten keine Unterschiede im Hinblick auf allgemeine Charakteristika wie Geschlechtsverteilung, Gelenkbeteiligung, zeitlichen Verlauf der PPI (akut, chronisch, hämatogen), sowie Art der Erreger und Resistenz (DTT) der Erreger festgestellt werden.

Tabelle 1, Vergleich der standardisierten und konventionell behandelten Gruppe

	Studiengruppe	Vergleichsgruppe	Signifikanz
Jahre	06/2013 – 02/2016	01/2009 – 06/2011	-
PPI / zweizeitiger Wechsel, n	95	86	-
Männer / Frauen, n	38 / 57	41 / 45	0,299 ^a
Hüfte / Knie, n	49 / 46	46 / 40	0,797 ^a
Durchschnittsalter, Jahre (SD)	69,0 (9,2)	66,2 (11,9)	0,075^b
CCI, Score (SD)	3,9 (2,1)	3,1 (1,8)	0,009^c
Primärrevision, n (%)	28 (29,4)	32 (37,2)	0,270 ^a
Re-revision, n (%)	67 (70,5)	54 (62,7)	0,270 ^a
Vorrevisionen wegen PPI, n (%)	50 (52,6)	31 (36)	0,025^a
Chronische PPI, n (%)	84 (88,4)	75 (87,2)	0,803 ^a
Akute PPI, n (%)	5 (5,2)	7 (8,1)	0,437 ^a
Hämatogen, n (%)	6 (6,3)	4 (4,6)	0,750 ^a
DTT Rate, n (%)	11 (11,5)	10 (11,6)	0,992 ^a
MRSA Rate, n (%)	3 (3,1)	1 (1,1)	0,623 ^a
Monomikrobiell, n (%)	43 (45,2)	47 (54,6)	0,207 ^a
Polymikrobiell (≥ 2), n (%)	45 (47,3)	29 (33,7)	0,062^a
Kulturnegative, n (%)	7 (7,3)	9 (10,4)	0,464 ^a
Auswahl der 3 häufigsten Erreger (vollständig in Publikation 1 zu finden):			
Koagulase negative Staphylokokken, n (%)	51 (53,6)	46 (53,4)	0,979 ^a
Cutibacterium spp., n (%)	20 (21,0)	16 (18,6)	0,680 ^a
Staphylokokkus aureus, n (%)	17 (17,8)	18 (20,9)	0,606 ^a
Postoperativer Krankenhausaufenthalt, Tage (SD)	30,1 (13,8)	29,0 (15,8)	0,628 ^b
Zeit zwischen Aus- und Wiederaufbau, Tage (SD)	66,6 (31,9)	80,7 (36,5)	0,001^b
Neuinfektionsrate, n (%) ^d	8 (8,4)	7 (8,1)	0,945 ^a
Reinfektionsrate, n (%) ^d	3 (3,1)	9 (10,4)	0,048^a
Gesamtinfektionsrate, n (%) ^d	11 (11,5)	16 (18,6)	0,185 ^a

^aChi-Quadrat Test, ^bT-Test, ^cMann-Whitney U Test, ^d2 Jahre follow-up

1.2.5. Diskussion

Diese Studie ist die erste die die Durchführbarkeit eines standardisierten Diagnostik- und Therapieansatzes für PPI in einem getrennten und interdisziplinären Department im Detail beschreibt und evaluiert. Das etablierte System wurde erfolgreich über mehrere Jahre in einem universitären Setting und in einem größeren Umfang praktiziert. Bisherige Studien konnten einen derartigen Therapie-Algorithmus für PPI hingegen nur ohne eine standardisierte Vergleichsgruppe und ohne den Kontext eines spezialisierten Zentrumssystem evaluieren [29, 30]. Trotz eines signifikant anspruchsvolleren Patientenklientel (CCI, Vorrevisionsrate, Alter, Erregerspektrum), konnte eine Teilverbesserung des Outcomes erzielt werden (Reinfektionsrate, Zeit zwischen Aus- und Wiederaufbau). Als Kritikpunkte der Studie sind neben der Patientenzahl von nur 181 und dem retrospektiven Setting insbesondere auch eine nicht existierende Senkung der Neuinfektionsrate sowie der postoperativen Krankenhausaufenthaltsdauer zu nennen. Im Zuge dessen konnte auch keine signifikante Senkung der Gesamtinfektionsrate auf 2 Jahre gezeigt werden. Ein Vergleich mit der Literatur erweist sich aufgrund des unterschiedlichen Settings (Universitätsklinikum, Kommunalklinikum), unterschiedliche Definitionen von Reinfektion (European Bone & Joint Infection Society (EBJIS), Musculoskeletal Infection Society (MSIS) [31], Infectious Diseases Society of America (IDSA) [32]), Patientenklientel und follow-up, als schwierig. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2016 für behandelte PPI des Knies zeigte eine Gesamtreinfektionsrate von 8,8% nach einem zweizeitigen Wechsel (108 Studien, medianer follow-up 47 Monate) [33], eine entsprechende Analyse aus dem Jahr 2015 für behandelte PPI der Hüfte eine Reinfektionsrate von 7,9% (60 Studien, medianer follow-up 35 Monate) [34]. Insgesamt spiegelt die Veränderung des Patientenklientels dieser Studie von 2009 bis 2016 die Entwicklungen im gesamten Gesundheitswesen mit älter werdenden und multimorbiden Patienten im Kleinen wider. In diesem Kontext ist die Etablierung eines interdisziplinären, standardisierten und zentralisierten Behandlungssystems, wie in dieser Studie gezeigt, ein Lösungsansatz, um diesem Problem entgegenzutreten. Nicht nur können dadurch die Behandlungsergebnisse für den einzelnen Patienten verbessert, sondern auch Kosten für das Gesundheitssystem reduziert werden [35]. Durch ständiges Training der behandelnden Ärzte können so potentiell die langfristigen Ergebnisse weiter verbessert werden. Zusammenfassend konnte trotz genannter Studienlimitationen eine signifikante Verbesserung des Behandlungserfolges von PPI durch ein interdisziplinäres Team in einem standardisierten Algorithmus basierten Zentrumssystem, auch im Hinblick auf ein therapeutisch erheblich anspruchsvolleres Patientenklientel, gezeigt werden. Die Studie wird somit Einfluss auf die zukünftige Betrachtung von Diagnostik und Therapie von PPI haben.

1.3. Ein präoperativer Erregernachweis ist keine notwendige Bedingung für eine Intervention in vermuteten Periprothetischen Gelenkinfektionen

1.3.1. Einleitung

Die Behandlung von PPI erfordert ein spezifisch auf Infekte ausgelegtes Therapiemodell, was sich grundlegend von einem aseptischen Vorgehen unterscheidet [4]. Aus diesem Grund ist die korrekte präoperative Unterscheidung in septische bzw. aseptische Entität von enormer Bedeutung [26]. Häufig wird dabei argumentiert, dass vor allem ein präoperativer Erregernachweis eine hinreichend sichere Unterscheidung zwischen septischen und aseptischen Zuständen, beispielsweise Lockerungen, und insbesondere bei möglichen low-grade Infekten liefern kann [36]. Einerseits möchte man dadurch vermeiden, dass tatsächlich septische Zustände falsch negativ als aseptische behandelt werden und sich dadurch eine PPI noch weiter verschlechtert, andererseits sollen überflüssige septische Behandlungen, einschließlich des Einsatzes von Antibiotika und zweizeitigen Wechseln, in Fällen ohne tatsächlichen Infekt vermieden werden. Leider bietet eine präoperative Gelenkpunktion zum Erregernachweis keine vollständige Sicherheit aufgrund einer reduzierten Sensitivität von nur 45–75% (Spezifität 95%) [9]. Ein Grund der unzureichenden Sensitivität des Erregernachweises durch die Punktion ist, dass die Bakterien eher unter einem Biofilm an der Prothese haften als frei beweglich in der Gewebsflüssigkeit vorhanden zu sein und somit nur schwer zu aspirieren sind [37]. Ebenfalls kann eine direkt präoperativ durchgeführte Antibiotikatherapie einen Erregernachweis erschweren [38] und ein präoperativer Erregernachweis aufgrund einer Punctio sicca (Unvermögen Flüssigkeit zu aspirieren) nicht immer möglich sein. Zudem kann eine akute zunehmend septische Problematik, die eine dringende OP-Indikation darstellt, ein sofortiges Handeln verlangen und somit ein Abwarten des Bebrütungsergebnisses oder überhaupt eine Punktion überflüssig machen.

Es wurde die These aufgestellt, dass aufgrund der gerade beschriebenen Gesamtproblematik der präoperative Erregernachweis nicht zwingend notwendig für die präoperative Diagnose einer PPI ist, die nachfolgende Indikation zur Intervention ausschließlich anhand klinischer und paraklinischer Kriterien gestellt werden kann, und entsprechend die endgültige Diagnose einer PPI erst intra- bzw. postoperativ erfolgen kann. Auch sollte ermittelt werden, ob ein präoperativer Erregernachweis sich auf eine kombinierte Neu-/Reinfektionsrate innerhalb von 2 Jahren auswirkt und welches PPI Kriterium einer multifaktoriellen Definition das wichtigste/am häufigsten erfüllte war.

1.3.2. Methodik

Die Studie wurde anhand des zweizeitigen Wechsels durchgeführt, wobei dieselben Suchkriterien wie bereits unter 1.2. und 1.3. beschrieben, genutzt wurden (in dieser Studie wurde eine Tumorendoprothese aufgrund eines Osteosarkoms zusätzlich eingeschlossen). Die statistische Analyse wurde auf Grundlage der bereits erwähnten Signifikanztests durchgeführt. Von den eingeschlossenen zweizeitigen Wechseln, wurden alle Fälle herausgearbeitet bei denen präoperativ kein Erregernachweis vorlag und die Indikation nur auf klinischen und paraklinischen Kriterien beruhte, von denen mindestens zwei der folgenden Parameter positiv sein mussten [26]: ein erhöhtes CRP >1 mg/dl, Lockerungszeichen im Röntgen (insbesondere Frühlockerung in den ersten 5 Jahren), >1700/µl Leukozyten im Punktat, eine Infekt verdächtige Vorgeschichte (PPI bedingte Interventionen in der Vergangenheit) und klinische Zeichen einer Infektion (Rötung, Schmerz, Überwärmung, Schwellung, Funktionsverlust). Anschließend wurde ermittelt bei wie vielen Patienten ohne präoperativen Erregernachweis, bei denen nur aufgrund genannter klinischer und paraklinischer Kriterien interveniert wurde, intraoperativ ein Erreger bzw. mindestens ein anderes sicheres PPI Kriterium identifiziert werden konnte. Die Angabe intraoperativ bezieht sich dabei nur auf den Ausbau der Prothese (die erste Stufe des zweizeitigen Wechsels). Erreger, die unmittelbar präoperativ in anderen Krankenhäusern bzw. im Zuge anderer präoperativer Interventionen (z.B. Arthroskopie im Kniegelenk) ermittelt werden konnten, wurden ebenfalls als Fälle mit bekannten präoperativen Erregern gewertet. Als sichere PPI Kriterien wurden die 4 Kriterien der „European Bone and Joint Infection Society“ gewählt wie Sie bereits unter 1.2. beschrieben wurden [11]: (1) Sinus Trakt (Fistel), (2) Punktat, (3) Periprothetische Membran und (4) Erregernachweis. Anhand dieser 4 Kriterien wurde auch ermittelt welches PPI Kriterium einer multifaktoriellen Definition das wichtigste darstellte. Für den Vergleich der Fälle mit und ohne präoperativen Erregernachweis wurde eine kombinierte Gesamtinfektionsrate ermittelt und ein erneutes Infektionsereignis über die negativen Delphi-Erfolgskriterien von Parvizi definiert [25].

1.3.3. Ergebnisse

Insgesamt konnten 49 Hüft- und 47 Knie-Endoprothesen eingeschlossen werden, die aufgrund des Verdachtes bzw. der Diagnose PPI mit einem zweizeitigen Wechsel behandelt wurden (Tabelle 2). Bei den Patienten mit einer PPI des Hüftgelenks konnte in 48,9% (24 Fälle) kein

präoperativer Erreger nachgewiesen werden. Bei 22 dieser 24 Fälle resultierte jedoch aus den intraoperativ entnommenen Proben und Sonikation erstmals ein Erregernachweis (91,6%). In 12 der 24 Fälle (50%) konnte zusätzlich zum intraoperativen Erregernachweis auch noch ein gleichzeitig bestehendes histopathologisches Kriterium für einen Infekt gefunden werden (Krenn Morawietz Typ II/III). In 23 von 24 Fällen konnte zudem mindestens ein sicheres PPI Kriterium intraoperativ erfüllt werden (95,8%). Bei den Patienten mit PPI des Kniegelenkes konnte in 34% (16 Fälle) kein Erreger präoperativ identifiziert werden. In diesen 16 Fällen war jedoch in 68,7% (11 Fälle) ein Erregernachweis aus den intraoperativ entnommenen Proben möglich. In 31,2% (5 Fälle) war ein intraoperativer Erreger mit einer zusätzlichen infektiösen periprothetischen Membran und in 93,7% (15 Fälle) mindestens ein PPI Kriterium identifizierbar. Behandelte PPI Fälle ohne präoperativen Erregernachweis (15% (6 von 40 Fällen)) zeigten statistisch keine signifikant höhere Infektionsrate als solche mit Nachweis (8,9% (5 von 56 Fällen)) ($p=0,517$; Chi-Quadrat Test). Alle 49 Hüft- und 47 Knie-Fälle wiesen präoperativ mindestens ein klinisches Zeichen für einen Infekt (Rötung, Schwellung, Schmerz etc.) auf. In 71,4% der Hüft-Fälle war zudem das präoperative CRP > 1 mg/dl erhöht. Beim Knie war dies nur in 63,8% der Fälle. Lockerungszeichen im Röntgen waren in 53,0% der Fälle in der Hüfte und in 27,6% der Fälle im Knie zu finden. Eine Zellzahl von mehr als 1700/ μ l Leukozyten im präoperativen Punktat waren in 20,4% aller Hüft- und in 25,5% aller Knie Fälle zu finden. Eine Infekt verdächtige Vorgeschichte (PPI bedingte Intervention in der Vergangenheit) konnte in 45% der Hüft- und 59% der Knie Fälle eruiert werden. Sowohl beim vermuteten PPI der Hüfte als auch beim Knie bildete der Erregernachweis das wichtigste definierende Kriterium (Hüfte 95,9%, Knie 89,3%), gefolgt vom histopathologischen Befund nach Krenn Morawietz als intraoperatives Kriterium (67,3%, 48,9%), einem positiven Punktatergebnis (30,6%, 44,6%), sowie Fistel/Purulenz (22,4%, 8,5%).

Tabelle 2, Raten Prä- /oder intraoperativ erfüllter PPI Kriterien

Hüfte, n = 49	Prä- oder intraoperativ	Nur präoperativ	Nur intraoperativ
Sinus Trakt (Fistel) oder Purulenz	11 (22,4%)	11 (22,4%)	11 (22,4%)
>2000/ μ l Leukozyten oder >70% PMN ^a	15 (30,6%)	10 (20,4%)	8 (16,3%)
Typ 2 oder 3 nach Krenn Morawietz ^a	33 (67,3%)	0	33 (67,3%)
Erregernachweis	47 (95,9%)	25 (51%)	43 (85,7%)
≥ 1 PPI Kriterium	49 (100%)	34 (69,3%)	48 (97,9%)

Knie, n = 47

Sinus Trakt (Fistel) oder Purulenz	4 (8,5%)	3 (6,3%)	4 (8,5%)
>2000/ μ l Leukozyten oder >70% PMN ^a	21 (44,6%)	11 (23,4%)	13 (27,6%)
Typ 2 oder 3 nach Krenn Morawietz ^a	23 (48,9%)	0	23 (48,9%)
Erregernachweis	42 (89,3%)	31 (65,9%)	31 (65,9%)
≥ 1 PPI Kriterium	46 (97,8%)	32 (68,0%)	40 (85,1%)

^a Aufgrund des retrospektiven Settings waren beim Punktat und der Angabe nach Krenn Morawietz nicht für jeden Patienten Daten verfügbar.

1.3.4. Diskussion

Die Indikation für eine septische Revision ohne präoperativen Erregernachweis ist ein häufig auftretendes Problem. Am Beispiel von fast 100 zweizeitigen Wechseln konnte nachgewiesen werden, dass fast jede zweite Hüfte und mehr als jeder dritte Kniefall von diesem Problem betroffen waren. Zudem konnte anhand der hohen Rate intraoperativ identifizierter Keime und histopathologischer Kriterien gezeigt werden, dass die präoperative Indikation ausschließlich auf (para-)klinischen Kriterien beruhen kann. Ein präoperativer Erregernachweis ist daher nicht zwingend notwendig. Eine auffällige Klinik und ein erhöhtes CRP waren die wichtigsten präoperativen Zeichen. Ein präoperativer Erregernachweis wirkt sich auch nicht signifikant auf die Gesamtinfektionsrate aus. Trotz Allem bleibt der Erregernachweis sowohl bei Hüfte als auch beim Knie das wichtigste PPI Kriterium. Insgesamt erscheint ein multifaktorieller Definitionsansatz für PPI sinnvoll, da selbst der Erregernachweis als wichtigstes Kriterium nicht in der Lage war alle PPI mit vollständiger Sicherheit zu erfassen (4,1% aller Hüft- und 10,7% aller Knie-PPI). Nicht zuletzt deshalb sind multifaktorielle Ansätze für PPI wie MSIS [31], IDSA [32] oder auch die hier verwendeten EBJIS Kriterien [11] zum Standard der meisten Leitlinien geworden. Abschließend zeigte der standardisierte Behandlungsalgorithmus eine hohe Präzision im Identifizieren von PPI (100% aller Hüft- und 97,8% aller Knie-Fälle). Der Diagnostikalgorithmus beruht ebenfalls auf dem Ansatz einer multifaktoriellen Definition von PPI ohne zwingenden Erregernachweis. Damit ähnelt dieses diagnostische Vorgehen dem anderer Algorithmus Modelle [39, 40]. Schnelltests können möglicherweise zusätzlich, neben beschriebenen klinischen Kriterien, eine weitere Hilfestellung für die Unterscheidung von septischen und aseptischen Zuständen bieten. Janz et al. konnte in diesem Kontext die Nutzbarkeit eines 16s rDNA PCR Tests für die schnelle intraoperative Bestätigung einer vermuteten bakteriellen PPI zeigen [41].

1.4. Charakteristika und Behandlungserfolg von Periprothetischen Gelenkinfektionen mit zusätzlichen Frakturen

1.4.1. Einleitung

Wie unter 1.2. beschrieben sind PPI eine schwerwiegende Komplikation moderner Endoprothetik. Es wird davon ausgegangen, dass aufgrund einer älter werdenden Bevölkerung bei gleichzeitig zunehmender Akzeptanz für Endoprothesen in jüngeren Patienten die absolute Anzahl von Primärimplantaten und dadurch auch die Anzahl an PPI zunehmen wird [2, 5]. Es ist anzunehmen, dass gleichzeitig auch die Anzahl von Patienten mit PPI bei parallel auftretenden periprothetischen Frakturen zunehmen wird. Dies könnte zum einen an Osteoporose und Metastasen in älteren Patienten und zum anderen an den beschriebenen zunehmend jüngeren und aktiveren Klientel liegen (Sport, Berufsunfälle). Bis zum heutigen Zeitpunkt beschränken sich existierende Studien auf Frakturen als Risikofaktoren für die Entstehung von PPI. Dies gilt sowohl für ehemalige Frakturen bei bereits bestehenden Endoprothesen [42, 43], als auch für Fälle bei denen die Indikation für die Primärimplantation einer Endoprothese eine Fraktur (z.B. eine Schenkelhalsfraktur) und keine chronisch degenerative Veränderung war [44, 45]. Im Gegensatz dazu fokussiert sich diese Studie auf die Komplexität der Behandlung von periprothetischen Frakturen die in Kombination mit einer gleichzeitig vorliegenden PPI auftraten.

1.4.2. Methodik

Alle Patienten aus den Jahren 2015/16, bei denen eine Fraktur in Kombination mit einer PPI vorlag, wurden konsekutiv und prospektiv eingeschlossen. Die Patienten wurden mit einem dreizeitigen Vorgehen behandelt, bei dem im ersten Schritt jegliches Fremdmaterial entfernt wurde, anschließend die Fraktur mit Hilfe von Plattenosteosynthesen, intramedullären Nägeln oder Cerclagen, sowie zusätzlichen Spacern stabilisiert wurde und schließlich im dritten Schritt die Prothese wieder reimplantiert wurde. In allen bis auf einen Fall wurden Antibiotika haltige Spacer mit einer Antibiotikakonzentration von 0.5g Gentamicin und 2g Vancomycin auf 40g Polymethylmethacrylate (PMMA), bis zur Reimplantation eingebracht [22, 23]. In Ergänzung zu dieser chirurgischen Strategie erfolgte die entsprechende antibiotische Therapie unter Berücksichtigung von Erreger-Resistenzen und Bioverfügbarkeit. Diese beruht auf der Kombination von Oralisierung und intravenöser Gabe, wie bereits unter 1.2.2. beschrieben. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden Prävalenz, Charakteristika, Vancouver Klassifikation [46], Erreger Spektrum,

Behandlungskonzepte und -erfolg in einem prospektiven Protokoll hinsichtlich klinischen und radiologischen Befunden nachuntersucht (alle 3 Monate im ersten Jahr, dann jährlich).

1.4.3. Ergebnisse

Insgesamt konnten 8 Fälle (je 4 Männer und Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren (55 – 91) eingeschlossen werden. Es konnte eine periprothetische Fraktur (PPF) vom Typ Vancouver B1, drei vom Typ B2/3 und vier vom Typ C bei gleichzeitig bestehender PPI ermittelt werden. Koagulase negative Staphylokokken konnten in vier, *Propionibacterium acnes* und *Staphylococcus aureus* in je zwei Fällen identifiziert werden. Polymikrobielle Fälle existierten in 63% (n = 5). Die Zeit zwischen Aus und Wiederaufbau betrug 42 ± 37 (7 - 123) Tage. Die kombinierte Neu-/Reinfektionsrate betrug 12,5%, die Gesamtrevisionsrate 37,5% (n = 3) und die Fraktur Heilungsrate 62,5% (n = 5). In allen Fällen konnte Infekt Freiheit und Gelenkerhalt erzielt werden (follow-up 34 ± 8 Monate).

1.4.4. Diskussion

PPI bei gleichzeitigen PPF stellen eine seltene aber zugleich äußerst schwerwiegende Komplikationen da. Als Kernproblem kombinierter PPI und Frakturfälle verbleibt zum einem die zwingende Notwendigkeit infektiöses Material vollständig aus dem Gelenk zu entfernen, um so eine Infekt-Persistenz zu verhindern bzw. den Infekt vollständig zu eradizieren, zum anderen die Notwendigkeit Fremdmaterial in ein potentiell infiziertes Gebiet einzubringen um die vorliegende Fraktur adäquat zu stabilisieren. Letzteres jedoch kann nur im Zuge der Einbringung von Osteosynthese Materialien geschehen und erhöht umgekehrt wieder das Risiko einer Infekt-Persistenz. Diese Studie ist die erste die einen möglichen standardisierten Behandlungsansatz für derartige Fälle beschreibt und evaluiert. Mit dem beschriebenen Verfahren konnte in allen Fällen sowohl Infekt- und Frakturkonsolidation als auch Gelenkerhalt erzielt werden. Aufgrund des äußerst anspruchsvollen und kostenintensiven Vorgehens ist hierbei eine Behandlung in einem standardisierten interdisziplinären Zentrumssettings, sofern umsetzbar, wünschenswert. Als Limitationen der Studie ist die geringe Patientenzahl zu nennen, wobei dies auf die insgesamt niedrige Prävalenz existierender Fälle zurückzuführen ist. Ebenso existiert keine standardisierte Vergleichsgruppe, sodass keine genaue Aussage über PPF als potenziell Outcome verschlechternden Faktor getroffen werden konnte. Nichtsdestotrotz konnte im Vergleich zur bisherigen Literatur ein Gelenkerhalt bei gleichzeitiger Infekt Freiheit in allen Fällen erzielt werden [47].

1.5. Literaturverzeichnis

- 1** Learmonth ID, Young C, Rorabeck C: The operation of the century: total hip replacement. *Lancet* 2007; 370: 1508–19.
- 2** Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012 Sep; 27(8 Suppl):61-5.e1. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.022. Epub 2012 May 2.
- 3** Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N. Periprosthetic infection in joint replacement—diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114: 347–53. doi: 10.3238/arztebl.2017.0347.
- 4** Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Apr; 27(2): 302–345. doi: 10.1128/CMR.00111-13.
- 5** Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Apr;89(4):780-5.
- 6** Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard S, Pedersen AB, Karrholm J, Garellick G, Pulkkinen P, Eskelinen A, Makela K, Engesaeter LB. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2012 Oct;83(5):449-58. doi: 10.3109/17453674.2012.733918.
- 7** Poss R, Thornhill TS, Ewald FC, Thomas WH, Batte NJ, Sledge CB. Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1984 Jan-Feb;(182):117-26.
- 8** Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, Osmon DR. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis*. 1998 Nov;27(5):1247-54.
- 9** Renz N, Trampuz A. Pocket Guide to Diagnosis and Treatment of Periprosthetic Joint Infection (PJI). Published online. Version 5: 23 January 2017.
- 10** Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004 Oct; 351(16):1645-54.
- 11** Ochsner P, Borens O, Bodler P, Broger I, Maurer T, Nötzli H. Infections of the musculoskeletal system. Basic principles, prevention, diagnosis and treatment. Swiss Orthopaedics and the Swiss Society for Infectious Diseases Expert Group; 2014.
- 12** Krenn V, Morawietz L, Perino G, Kienapfel H, Ascherl R, Hassenpflug GJ, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Natsu S, Boettner F, Zustin J,

- Kölbel B, Rüther W, Kretzer JP, Tiemann A, Trampuz A, Frommelt L, Tichilow R, Söder S, Müller S, Parvizi J, Illgner U, Gehrke T. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol Res Pract*. 2014 Dec;210(12):779-86. doi: 10.1016/j.prp.2014.09.017. Epub 2014 Oct 17.
- 13** Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J. Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Nov;469(11):3043-8. doi: 10.1007/s11999-011-1910-2.
- 14** Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, Gundle R, Berendt A. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jun;63(6):1264-71. doi: 10.1093/jac/dkp107. Epub 2009 Mar 31.
- 15** Akgün D, Perka C, Trampuz A, Renz N. Outcome of hip and knee periprosthetic joint infections caused by pathogens resistant to biofilm-active antibiotics: results from a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2018 Jan 19;doi: 10.1007/s00402-018-2886-0. [Epub ahead of print]
- 16** Leone S, Borre S, Monforte A, Mordente G, Petrosillo N, Signore A, Venditti M, Viale P, Nicastrì E, Lauria FN, Carosi G, Moroni M, Ippolito G; GISIG (Gruppo Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi) Working Group on Prosthetic Joint Infections. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *Int J Infect Dis*. 2010 Oct;14 Suppl 4:S67-77. doi: 10.1016/j.ijid.2010.05.005. Epub 2010 Sep 16.
- 17** Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Nov;(404):125-31.
- 18** Zimmerli W, Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012 Jul;65(2):158-68. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00938.x. Epub 2012 Mar 15.
- 19** Li C, Renz N, Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. *Hip Pelvis*. 2018 Sep;30(3):138-146. doi: 10.5371/hp.2018.30.3.138. Epub 2018 Sep 4.
- 20** Wouthuyzen-Bakker M, Nijman JM, Kampinga GA, van Assen S, Jutte PC. Efficacy of Antibiotic Suppressive Therapy in Patients with a Prosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Infect*. 2017 Jan 15;2(2):77-83. doi: 10.7150/jbji.17353. eCollection 2017.
- 21** Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J Arthroplasty*. 1998 Apr;13(3):331-8.

- 22** Freeman MG, Fehring TK, Odum SM, Fehring K, Griffin WL, Mason JB. Functional advantage of articulating versus static spacers in 2-stage revision for total knee arthroplasty infection. *J Arthroplasty*. 2007 Dec;22(8):1116-21.
- 23** Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Nov;88(11):2487-500.
- 24** Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
- 25** Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Jul;471(7):2374-82. doi: 10.1007/s11999-013-2866-1. Epub 2013 Feb 26.
- 26** Müller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res*. 2008 Jul 21;3:31. doi: 10.1186/1749-799X-3-31.
- 27** Zmistowski B, Tetreault MW, Alijanipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? *J Arthroplasty*. 2013 Oct;28(9):1486-9. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.021. Epub 2013 Apr 12.
- 28** Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T. An often-unrecognized entity as cause of recurrent infection after successfully treated two-stage exchange arthroplasty: hematogenous infection. *Arch Orthop Trauma Surg* 2018;138:1199–1206.
- 29** Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection*. 2004;32:222–228
- 30** Betsch BY, Eggli S, Siebenrock KA, Täuber MG, Mühlemann K. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1221–1226.
- 31** Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2011 Nov; 469(11):2992-2994. doi:10.1007/s11999-011-2102-9.
- 32** Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan; 56(1):e1–e25. doi: 10.1093/cid/cis803. Epub 2012 Dec 6.

- 33** Kunutsor SK, Whitehouse MR, Lenguerrand E, Blom AW, Beswick AD. Re-Infection Outcomes Following One- And Two-Stage Surgical Revision of Infected Knee Prosthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Mar; 11(3):e0151537. doi: 10.1371/journal.pone.0151537. eCollection 2016.
- 34** Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD. Re-Infection Outcomes following One- and Two-Stage Surgical Revision of Infected Hip Prosthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Sep; 10(9):e0139166. doi: 10.1371/journal.pone.0139166. eCollection 2015.
- 35** Müller M, Trampuz A, Winkler T, Perka C. The Economic Challenge of Centralised Treatment of Patients with Periprosthetic Infections. *Z Orthop Unfall*. 2018 Feb 7. doi: 10.1055/s-0044-100732
- 36** Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alier A, Martínez S, Sorlí L, Horcajada JP, Monllau JC. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. *Int Orthop*. 2017 Jul;41(7):1315-1319. doi: 10.1007/s00264-017-3430-5. Epub 2017 Mar 21.
- 37** Gbejuade HO, Lovering AM, Webb JC. The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2015 Apr;86(2):147-58. doi: 10.3109/17453674.2014.966290. Epub 2014 Sep 19.
- 38** Frommelt L. Guidelines on antimicrobial therapy in situations of periprosthetic THR infection. *Orthopaede*. 2004; 33: 822–8
- 39** Volpe L, Indelli PF, Latella L, Poli P, Yakupoglu J, Marcucci M. Periprosthetic joint infections: a clinical practice algorithm. *Joints*. 2015 Feb 13;2(4):169-74. eCollection 2014 Oct-Dec.
- 40** Mühlhofer HM, Pohlig F, Kanz KG, Lenze U, Lenze F, Toepfer A, Kelch S, Harrasser N, von Eisenhart-Rothe R, Schauwecker J. Prosthetic joint infection development of an evidence-based diagnostic algorithm. *Eur J Med Res*. 2017 Mar 9;22(1):8. doi: 10.1186/s40001-017-0245-1.
- 41** Janz V, Schoon J, Morgenstern C, Preininger B, Reinke S, Duda G, Breitbach A, Perka CF, Geissler S. Rapid detection of periprosthetic joint infection using a combination of 16s rDNA polymerase chain reaction and lateral flow immunoassay: A Pilot Study. *Bone Joint Res*. 2018 Jan;7(1):12-19. doi: 10.1302/2046-3758.71.BJR-2017-0103.R2.
- 42** De Dios M, Cordero-Ampuero J. Risk factors for infection in total knee arthroplasty, including previously unreported intraoperative fracture and deep venous thrombosis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015 Jan-Feb;59(1):36-43. doi: 10.1016/j.recot.2014.07.007. Epub 2014 Aug 29.

- 43** Fernandes A, Dias M. The Microbiological Profiles of Infected Prosthetic Implants with an Emphasis on the Organisms which Form Biofilms. *J Clin Diagn Res.* 2013 Feb;7(2):219-23. doi: 10.7860/JCDR/2013/4533.2732. Epub 2013 Feb 1.
- 44** Blomfeldt R, Kasina P, Ottosson C, Enocson A, Lapidus LJ. Prosthetic joint infection following hip fracture and degenerative hip disorder: a cohort study of three thousand, eight hundred and seven consecutive hip arthroplasties with a minimum follow-up of five years. *Int Orthop.* 2015 Nov;39(11):2091-6. doi: 10.1007/s00264-015-2989-y. Epub 2015 Sep 18.
- 45** Barbero JM, Montero E, Vallés A, Plasencia MA, Romanyk J, Gómez J. Prosthetic joint infection in patients with hip fracture. Differences from infection of elective prosthesis. *Rev Esp Quimioter.* 2016 Oct;29(5):273-7. Epub 2016 Jul 28.
- 46** Brady OH, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. The reliability and validity of the Vancouver classification of femoral fractures after hip replacement. *J Arthroplasty.* 2000 Jan;15(1):59-62.
- 47** Bottner F, Götze C, Koller A, Steinbeck J, Winkelmann W, Gosheger G. Creation of an above-the-knee amputation stump after hip disarticulation for severe periprosthetic infection and fracture. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Feb;87(2):410-3.

2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daniel Christoph Karczewski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Ein interdisziplinärer und standardisierter
Diagnostik- und Therapiealgorithmus
für periprothetische Gelenkinfektionen“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

3. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Daniel Christoph Karczewski hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: 85%

Karczewski D, Winkler T, Renz N, Trampuz A, Lieb E, Perka C, Müller M. A standardized interdisciplinary algorithm for the treatment of prosthetic joint infections. Bone Joint J. 2019 Feb;101-B(2):132-139. **IF 4.301** (2019, Top Journal ISI Category Orthopedics)

Beitrag im Einzelnen: Erarbeitung des Studienkonzeptes (mit Koautoren), Datenerhebung (alleine), statistische Auswertung (alleine; Hilfe der Statistikberatung der Charité), Erstellung des Manuskriptes (alleine), interner Review der Primärdaten und Manuskript Korrekturen (zusammen mit Koautoren), Einreichen (alleine) und Revision (mit Koautoren) beim Journal

Publikation 2: 85%

Karczewski D, Winkler T, Perka C, Müller M. The Preoperative Microbial Detection is No Prerequisite for the Indication of Septic Revision in Cases of Suspected Periprosthetic Joint Infection. Biomed Res Int. 2018 Jun 21;2018:1729605. **IF 2.583** (2018)

Beitrag im Einzelnen: Erarbeitung des Studienkonzeptes (mit Koautoren), Datenerhebung (alleine), statistische Auswertung (alleine; Hilfe der Statistikberatung der Charité), Erstellung des Manuskriptes (alleine), interner Review der Primärdaten und Manuskript Korrekturen (zusammen mit Koautoren), Einreichen (alleine) und Revision (mit Koautoren) beim Journal

Publikation 3: 50%

Müller M, Winkler T, Märdian S, Trampuz A, Renz N, Perka C, Karczewski D. The worst-case scenario: treatment of periprosthetic femoral fracture with coexistent periprosthetic infection. Arch Orthop Trauma Surg. 2019. **IF 1.973** (2019)

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung (Patienten 1, 3, 5 und 8), Erstellung des Manuskriptes (Abschnitte: Background und Methods alleine; Results nur für oben genannte Patienten), Einreichen (alleine) und Revision (mit Koautoren) beim Journal

Σ IF: 8.857

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

4. Verwendete Publikationen

Karczewski D, Winkler T, Renz N, Trampuz A, Lieb E, Perka C, Müller M. A standardized interdisciplinary algorithm for the treatment of prosthetic joint infections. Bone Joint J. 2019 Feb;101-B(2):132-139. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B2.BJJ-2018-1056.R1>

Karczewski D, Winkler T, Perka C, Müller M. The Preoperative Microbial Detection is No Pre-requisite for the Indication of Septic Revision in Cases of Suspected Periprosthetic Joint Infection. *Biomed Res Int*. 2018 Jun 21;2018:1729605. <https://doi.org/10.1155/2018/1729605>

Müller M, Winkler T, Märdian S, Trampuz A, Renz N, Perka C, **Karczewski D**. The worst-case scenario: treatment of periprosthetic femoral fracture with coexistent periprosthetic infection-a prospective and consecutive clinical study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Oct;139(10):1461-1470. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31432205. <https://doi.org/10.1007/s00402-019-03263-y>

5. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6. Publikationsliste

Karczewski D, Winkler T, Renz N, Trampuz A, Lieb E, Perka C, Müller M. A standardized interdisciplinary algorithm for the treatment of prosthetic joint infections. *Bone Joint J.* 2019 Feb;101-B(2):132-139. doi: 10.1302/0301-620X.101B2.BJJ-2018-1056.R1.

Karczewski D, Winkler T, Perka C, Müller M. The Preoperative Microbial Detection is No Prerequisite for the Indication of Septic Revision in Cases of Suspected Periprosthetic Joint Infection. *Biomed Res Int.* 2018 Jun 21;2018:1729605. doi: 10.1155/2018/1729605. eCollection 2018.

Müller M, Winkler T, Märdian S, Trampuz A, Renz N, Perka C, **Karczewski D**. The worst-case scenario: treatment of periprosthetic femoral fracture with coexistent periprosthetic infection—a prospective and consecutive clinical study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019

Krueger DR, **Karczewski D**, Ballhausen M, Geßlein M, Schuetz M, Perka C, Schroeder JH. Is a Minimal Invasive Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) in the Hip Possible? A Feasibility and Safety Study of Arthroscopic Treatment of Full Thickness Acetabular Cartilage Defects with an Injectable ACI. *Scientific Pages Orthop Surg.* 2017;1(1):1-6

7. Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei meinem Doktorvater und Erstbetreuer Privat Dozent Dr. med. Michael Müller für die intensive Betreuung und für die zur Verfügungstellung des Dokorthemas bedanken. Ohne ihn wäre die Durchführbarkeit meiner Arbeit nicht möglich gewesen. Ein spezieller Dank geht auch an meine Koautoren Privat Dozent Dr. med. Andrej Trampuz, Dr. med. Nora Renz und Privat Dozent Dr. med. Tobias Winkler für ihre Grundlagenforschung im Bereich der septischen Chirurgie.

Selbstverständlich geht mein Dank auch an Univ.-Prof. Dr. med. Perka als Ärztlichen Direktor des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie und das gesamte Orthopädie Team. Dabei geht mein spezieller Dank an Dr. med. David Krüger und Dr. med. Jörg Schröder, die durch die Unterstützung meiner Hausarbeit maßgeblich mein Interesse an der Orthopädie geweckt haben.

Auch möchte ich mich bei allen Ärzten, Pflegekräften und Mitarbeitern, die meine Famulaturen und PJ Abschnitte in Berlin, Heidelberg, München, Boston und Zürich ermöglicht haben, bedanken.

Ein abschließender Dank geht an meine Eltern und Großeltern für die Unterstützung während der letzten Jahre.